



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 80427

(13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 277/20 (2007.01)

A61K 31/17

A61K 31/341

A61K 31/351

A61K 31/426

A61K 31/427

A61K 31/44

A61K 31/4433 (2007.01)

A61K 31/4965

A61K 31/497 (2007.01)

A61P 3/10 (2007.01)

C07C 273/18 (2007.01)

C07C 275/50 (2007.01)

C07D 213/75 (2007.01)

C07D 241/20 (2007.01)

C07D 277/44 (2007.01)

C07D 277/46 (2007.01)

C07D 307/16 (2007.01)

C07D 309/04 (2007.01)

C07D 309/06 (2007.01)

C07D 405/12 (2007.01)

C07D 409/12 (2007.01)

C07D 417/12 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІ-
ТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАР-
ТАМЕНТ ІНТЕЛЕКТУ-
АЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАМІЩЕНІ ФЕНІЛАЦЕТАМІДИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК АКТИВАТОРІВ ГЛЮКОКІНАЗИ

1

2

(21) 20041109723

(22) 14.04.2003

(24) 25.09.2007

(86) PCT/EP03/03844, 14.04.2003

(31) 60/376,161

(32) 26.04.2002

(33) US

(46) 25.09.2007, Бюл. № 15, 2007 р.

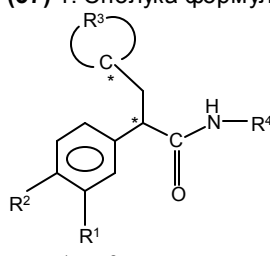
(72) Корбетт Уенді Лі, US, Грімсбі Джозеф Саму-
ель, US, Хайнес Ненсі-Еллен, US, Кестер Роберт
Франсіс, US, Махані Пейдж Ерін, US, Раха Ягдіш
Кумар, US, Сарабу Рамакант, US, Вонг Ка, US

(73) Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, СН

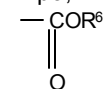
(56) WO 0058293

WO 0208209

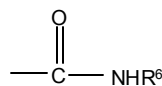
(57) 1. Сполука формули (I):



(I)

де R¹ і R² незалежно один від одного являють со-
бою водень, галоген, аміно, гідроксіаміно, ціано,
нітро, нижчий алкіл, -OR⁵,перфтор-нижчий алкіл, нижчий алкілтіо, перфтор-
нижчий алкілтіо, нижчий алкілсульфоніл, перфтор-
нижчий алкілсульфоніл, нижчий алкілсульфініл
або сульфонамідо;

R³ є нерозгалужений алкільний ланцюг з 4-5 ато-
мів вуглецю або нерозгалужений гетероалкільний
ланцюг з 3-4 атомів вуглецю плюс один атом кис-
ню або сірки, при цьому ланцюг, у комбінації з
атомом вуглецю, до якого він прикріплений, утво-
рює п'ятиланкове або шестиланкове кільце, і
якщо ланцюг не містить гетероатомів, тоді одна
вуглецева ланка ланцюга заміщена одним ради-
калом, вибраним з групи, що містить гідрокси, ок-
со, гідроксіміно, метоксіміно, галоген, метокси та
ацетокси, або одна вуглецева ланка ланцюга диза-
міщена однією гідроксигрупою і одним нижчим
алкілом або дизаміщена галогеном;
якщо ланцюг містить О-гетероатом, тоді ланцюг є
незаміщеним, і якщо ланцюг містить S-гетероатом,
тоді ланцюг є незаміщеним або ланка S-
гетероатома ланцюга заміщена оксогрупою;
R⁴ є



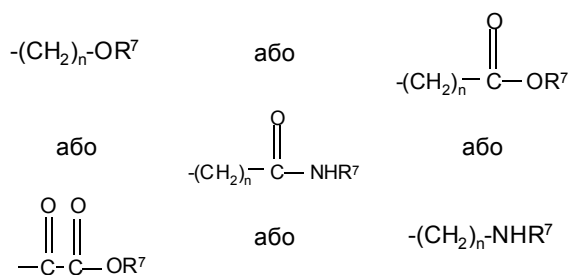
або

є незаміщеним або монозаміщеним п'яти- або ше-
стиланковим гетероароматичним кільцем, приєд-
наним кільцевим вуглецевим атомом до показаної
аміної групи, при цьому п'яти- або шестиланкове
гетероароматичне кільце містить від 1 до 3 гете-
роатомів, вибраних з сірки, кисню або азоту, з яких
один гетероатом є азот, суміжний зі з'єднувальним
кільцевим вуглецевим атомом; згадане монозамі-
щене гетероароматичне кільце є монозаміщеним у
деякому положенні вуглецевого атома, відмінного
від суміжного зі згаданим з'єднувальним кільцевим
вуглецевим атомом, замісником, вибраним з гру-
пи, що містить нижчий алкіл, галоген, нітро, ціано,
перфтор-нижчий алкіл, амідоксим, або

(13) C2

(11) 80427

(19) UA



$n = 0, 1, 2, 3$ або 4;

R^5 є водень, нижчий алкіл або перфтор-нижчий алкіл; R^6 є нижчий алкіл; R^7 є водень або нижчий алкіл;

* означає вуглецевий атом, що є асиметричним в усіх або у більшості сполук формули I; або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, в якій R^1 та R^2 незалежно один від одного є водень, галоген, перфтор-нижчий алкіл або нижчий алкілсульфоніл.

3. Сполука за будь-яким з пп. 1-2, в якій R^1 є водень, галоген або перфтор-нижчий алкіл.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, в якій R^2 є галоген або нижчий алкілсульфоніл.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, в якій комбінація R^3 та вуглецевого атома, до якого R^3 прикріплений, є тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл або циклоалкіл, можливо, заміщений, як визначено у п. 1.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, в якій комбінація R^3 та вуглецевого атома, до якого R^3 прикріплений, є тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, циклопентил, 2-гідроксициклопентил, 3-гідроксициклопентил, 4-гідроксициклопентил, 2-оксоциклопентил, 3-оксоциклопентан, 4-оксоциклопентил, 2-гідроксіміноциклопентил, 3-гідроксіміноциклопентил, 4-гідроксіміноциклопентил, 2-оксоциклопентил, 3-гідроксіміноциклопентил, 4-гідроксіміноциклопентил, метоксіміноциклопентил, 3-метоксіміноциклопентил, 2-фторциклопентил, 3-метоксциклопентил, 3-ацетоксциклопентил, 2,2-дифторциклопентил, 3,3-дифторциклопентил або 3-гідрокси-3-метилциклопентил.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, в якій R^4 є -C(O)NHR⁶ або незаміщене чи монозаміщене п'яти- або шестиланкове гетероароматичне кільце, приєднане кільцевим вуглецевим атомом до показаної аміної групи, при цьому п'яти- або шестиланкове гетероароматичне кільце містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з сірки або азоту, з яких один гетероатом є азот, суміжний зі з'єднувальним кільцевим вуглецевим атомом; згадане монозаміщене гетероароматичне кільце є монозаміщеним у деякому положенні вуглецевого атома, відмінного від суміжного зі згаданим з'єднувальним кільцевим вуглецевим атомом, замісником, вибраним з групи, що містить нижчий алкіл, галоген, ціано, амідоксим, -(CH₂)_n-OR⁷ або -(CH₂)_n-C(O)OR⁷.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, в якій R^4 є тіазоліл, піразиніл або піридиніл, можливо, монозаміщений у деякому положенні кільцевого вуглецевого атома, відмінного від суміжного зі з'єднувальним кільцевим вуглецевим атомом, замісником, вибраним з групи, що містить метил, хлор, бром, ціано, амідоксим, -(CH₂)_n-OR⁷ та -(CH₂)_n-C(O)OR⁷.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, в якій R^5 є водень, метил або трифторметил.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, в якій R^6 є метил.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, в якій R^7 є водень або метил.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, в якій $n = 0$ або 1.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, вибрана з групи:

1-[2-(3,4-дихлорфеніл)-3-(тетрагідрофуран-2-іл)пропіоніл]-3-метилсечовина,
 1-[2-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксициклопентил)пропіоніл]-3-метилсечовина,
 1-[2-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-оксоциклопентил)пропіоніл]-3-метилсечовина,
 1-[2-(3,4-дихлорфеніл)-3-(3-гідроксициклопентил)пропіоніл]-3-метилсечовина,
 1-[2-(3,4-дихлорфеніл)-3-(3-оксоциклопентил)пропіоніл]-3-метилсечовина,
 1-[2-(3,4-дихлорфеніл)-3-(тетрагідропіран-2-іл)пропіоніл]-3-метилсечовина,
 1-[2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-2-іл)пропіоніл]-3-метилсечовина,
 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-(тетрагідрофуран-2-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід,
 2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідрофуран-2(R)-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід,
 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксициклопентил)-N-тіазол-2-ілпропіонамід,
 3-(2-гідроксициклопентил)-2-(4-метансульфонілфеніл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід,
 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-оксоциклопентил)-N-тіазол-2-ілпропіонамід,
 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-(3-гідроксициклопентил)-N-тіазол-2-ілпропіонамід,
 3-(3-гідроксициклопентил)-2-(4-метансульфонілфеніл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід,
 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-(3-метоксциклопентил)-N-тіазол-2-ілпропіонамід,
 3-[2-(3,4-дихлорфеніл)-2-(тіазол-2-ілкарбамоїл)етил]циклопентиліловий ефір,
 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-(3-оксоциклопентил)-N-тіазол-2-ілпропіонамід,
 2-(4-метансульфонілфеніл)-3-(3-оксоциклопентил)-N-тіазол-2-ілпропіонамід,
 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-(3-фторциклопентил)-N-тіазол-2-ілпропіонамід,
 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-(3-гідроксіміноциклопентил)-N-тіазол-2-ілпропіонамід,
 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-(3-метоксіміноциклопентил)-N-тіазол-2-ілпропіонамід,
 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2,2-дифторциклопентил)-N-тіазол-2-ілпропіонамід,
 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-(3,3-дифторциклопентил)-N-тіазол-2-ілпропіонамід,
 2-(3,4-дихлорфеніл)-3-(тетрагідропіран-2-іл)-N-тіазол-2-ілпропіонамід,

14. Сполука за будь-яким з пп.1-12, вибрана з групи, що містить:

N-(5-бромпіразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфонілфеніл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід,
2-(3-хлор-4-метансульфонілфеніл)-N-(5-ціанопіразин-2-іл)-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід,
2-(3-хлор-4-метансульфонілфеніл)-N-[5-(Н-гідроксикарбамімідоіл)-піразин-2-іл]-3-(тетрагідропіран-4-іл)пропіонамід,
2(R)-(3-хлор-4-метансульфонілфеніл)-3-(3-гідроксициклопентил)-N-піразин-2-ілпропіонамід,
2(R)-(3-хлор-4-метансульфонілфеніл)-3-(3-оксоциклопентил)-N-піразин-2-ілпропіонамід,
2(R)-(3-хлор-4-метансульфонілфеніл)-3-((R)-3-оксоциклопентил)-N-піразин-2-ілпропіонамід,
N-(5-бромпіразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфонілфеніл)-3-(3-оксоциклопентил)пропіонамід,
N-(5-бромпіразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфонілфеніл)-3-(3-гідроксіміноциклопентил)пропіонамід,
2-(3-хлор-4-метансульфонілфеніл)-3-(3-метоксіміноциклопентил)-N-піразин-2-ілпропіонамід,
N-(5-бромпіразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфонілфеніл)-3-(3-метоксіміноциклопентил)пропіонамід,
N-(5-бромпіразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфонілфеніл)-3-(4-оксоциклогексил)пропіонамід,
N-(5-бромпіразин-2-іл)-2(R)-(3-хлор-4-метансульфонілфеніл)-3-(4-оксоциклогексил)пропіонамід,
2(R)-(3-хлор-4-метансульфонілфеніл)-N-(5-хлорпіразин-2-іл)-3-(4-оксоциклогексил)пропіонамід,
2(R)-(3-хлор-4-метансульфонілфеніл)-N-(5-метилпіразин-2-іл)-3-(4-оксоциклогексил)пропіонамід,
N-(5-бромпіразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфонілфеніл)-3-(4-гідроксіміноциклогексил)пропіонамід,
N-(5-бромпіразин-2-іл)-2(R)-(3-хлор-4-метансульфонілфеніл)-3-(4-гідроксіміноциклогексил)пропіонамід,
2(R)-(3-хлор-4-метансульфонілфеніл)-N-(5-хлорпіразин-2-іл)-3-(4-гідроксіміноциклогексил)пропіонамід та їх фармацевтично прийнятні солі.

15. Сполука за будь-яким з пп.1-12, що є 2(R)-(3-хлор-4-метансульфонілфеніл)-3-((R)-3-оксоциклопентил)-N-піразин-2-ілпропіонамід.

16. Сполука за будь-яким з пп.1-15, що застосовують як терапевтично активні речовини.

17. Фармацевтична композиція, що містить сполуку, вказану в будь-якому з пп.1-15, та фармацевтично прийнятний носій і/або допоміжну речовину.

18. Спосіб одержання фармацевтичної композиції, вказаної в п.17, за яким сполуку формули I, вказану в будь-якому з пп.1-15, змішують з фармацевтично прийнятним носієм і/або допоміжною речовиною.

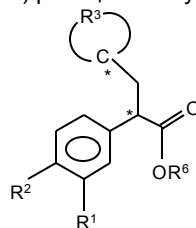
19. Застосування сполуки, вказаної в будь-якому з пп.1-15, для лікування або профілактики діабету типу II.

20. Застосування сполуки, вказаної в будь-якому з пп.1-15, для виготовлення лікарського засобу для лікування або профілактики діабету типу II.

21. Спосіб профілактичного або терапевтичного лікування діабету типу II, за яким сполуку, вказану в будь-якому з пп.1-15, вводять людині або тварині.

22. Спосіб отримання сполуки, вказаної в будь-якому з пп.1-15, за яким здійснюють:

а) реакцію сполуки формули VIII

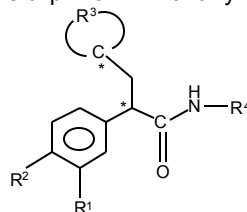


в якій R^1 , R^2 , R^3 та R^6 мають значення, визначені у п.1;

зі сполукою формули X

R^4-NH_2

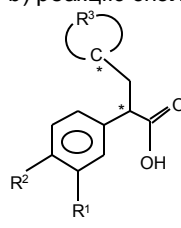
з отриманням сполуки формули I



в якій R^1 , R^2 , R^3 , R^4 та * мають значення, визначені у п.1;

або

б) реакцію сполуки формули IX

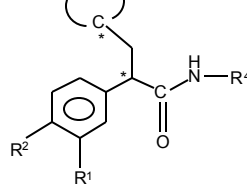


в якій R^1 , R^2 та R^3 мають значення, визначені у п.1;

зі сполукою формули X

R^4-NH_2

з отриманням сполуки формули I



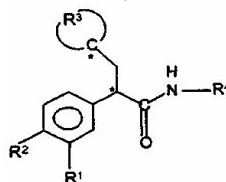
в якій R^1 , R^2 , R^3 , R^4 та * мають значення, визначені у п.1.

Глюкокіназа (ГК) є одною з чотирьох гексокіназ, що знайдені у ссавців [Colowick, S.P., in *The Enzymes*, Vol.9 (P. Boyer, ed.) Academic Press, New York, NY, pages 1-48, 1973]. Гексокінази каталізують перший етап у метаболізмі глюкози, тобто, перетворення глюкози на глюкоза-6-фосфат. Глюкокіназа має обмежене клітинне поширення і знаходиться переважно у β -клітинах підшлункової залози та паренхімних клітинах печінки. Крім того, ГК являє собою фермент, що визначає швидкість метаболізму глюкози у цих двох типах клітин, що, як відомо, відіграють найважливішу роль у гомеостазі глюкози у всьому організмі [Chipkin, S.R., Kelly, K.L., and Rudeman, N.B. in *Joslin's Diabetes* (C.R. Khan and G.C. Wier, eds.), Lea and Febiger, Philadelphia, PA, pages 97-115, 1994]. Концентрація глюкози, при якій ГК показує напівмаксимальну активність, становить близько 8мМ. Три інші гексокінази насичуються глюкозою при набагато нижчих концентраціях (<1мМ). Тому потік глюкози через ГК-путь підвищується з підвищенням концентрації глюкози в крові від рівня натщесерце (5мМ) до рівня, що відповідає прийому вуглеводневої їжі (=10-15мМ) [Printz, R.G., Magnuson, M.A., and Granner, D.K. in *Ann. Rev. Nutrition* Vol.13 (R.E. Olson, D.M. Bier, and D.B. McCormick, eds.), Annual Review, Inc., Palo Alto, CA, pages 463-496, 1993]. Це відкриття більш десятиріччя тому підтвердило гіпотезу, що ГК функціонує як сенсор глюкози у β -клітинах та гепатоцитах [Meglasson, M.D. and Matschinsky, F.M. *Amer. J. Physiol.* 246, E1-E13, 1984]. Дослідження останніх років на трансгенних тваринах підтвердили, що ГК дійсно відіграє найважливішу роль у гомеостазі глюкози у всьому організмі. Тварини, що не експресують ГК, вмирають протягом кількох днів після народження від тяжкого діабету, у той час як тварини з надмірною експресією ГК мають покращену толерантність до глюкози [Grupe, A., Hultgren, B., Ryan, A. et al., *Cell* 83, 69-78, 1995; Feme, T., Riu, E., Bosch, F. et al., *FASEB J.*, 10, 1213-1218, 1996]. Підвищений вплив глюкози поєднується за допомогою ГК у β -клітинах з підвищеною секрецією інсуліну і, у гепатоцитах, з підвищеним відкладенням глікогену і, можливо, зі зниженим продукуванням глюкози.

Відкриття, що діабет дорослого тину (тип II) у молоді (MODY-2) зумовлений втратою функціональних мутацій у ГК-гені, наводить на думку, що ГК також функціонує як сенсор глюкози у людей [Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L. et al., *Biochem. J.* 309, 167-173, 1995]. Додаткове свідчення щодо важливості ролі ГК у регуляції метаболізму глюкози у людей було надане шляхом ідентифікації пацієнтів, що експресують мутантну форму ГК з підвищеною ферментативною активністю. Ці пацієнти показують гіпоглікемію натщесерце, пов'язану з неприйнятно підвищеним рівнем інсуліну в плазмі [Glaser B., Kesavan P., Heyman M. et al., *New England J. Med.* 338, 226-230, 1998]. Хоча у більшості пацієнтів з діабетом тину II мутацій ге-

на ГК не знайдено, сполуки, що активують ГК і, таким чином, підвищують чутливість ГК-сенсорної системи, все ж таки будуть корисні у лікуванні ознак гіперглікемії при будь-якому діабеті типу II. Активатори глюкокінази будуть підвищувати потік метаболізму глюкози у β -клітинах та гепатоцитах, що буде пов'язане з підвищенням секреції інсуліну. Такі засоби можуть бути корисні для лікування діабету тину II.

Винахід стосується сполуки, що являє собою амід формули:



де R^1 і R^2 незалежно один від одного являють собою водень, галоген, аміно, гідроксиаміно, ціано, нітро, нижчий алкіл, $-OR^5$,



перфтор-нижчий алкіл, нижчий алкіл-тіо, перфтор-нижчий алкіл-тіо, нижчий алкіл-сульфоніл, перфтор-нижчий алкіл-сульфоніл, нижчий алкіл-сульфініл, або сульфонамідо;

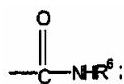
R^3 являє собою нерозгалужений алкільний ланцюг з 4-5 атомів вуглецю або нерозгалужений гетероалкільний ланцюг з 3-4 атомів вуглецю плюс один атом кисню або сірки, при цьому ланцюг, у комбінації з атомом вуглецю, до якого він прикріплений, утворює п'ятиланкове або шестиланкове кільце, і

якщо ланцюг не містить гетероатомів, тоді одна вуглецева ланка ланцюга заміщена одним радикалом, вибраним з групи, що включає гідрокси, оксо, гідроксиіміно, метоксиіміно, галоген, метокси та ацетокси, або

одна вуглецева ланка ланцюга дизаміщена однією гідроксигрупою і одним нижчим алкілом або дизаміщена галогеном;

якщо ланцюг містить O-гетероатом, тоді ланцюг є незаміщеним, і

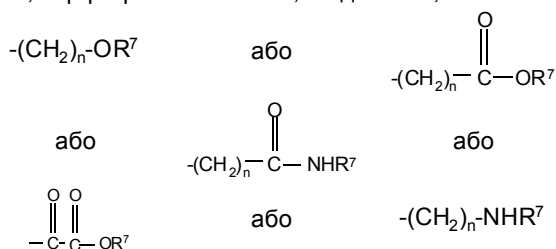
якщо ланцюг містить S-гетероатом, тоді ланцюг є незаміщеним або ланка S-гетероатома ланцюга заміщена оксо-групою; R^4 являє собою



; або

є незаміщеним або монозаміщеним п'яти- або шестиланковим гетероароматичним кільцем, приєднаним кільцевим вуглецевим атомом до показаної аміної групи, при цьому п'яти- або шестиланкове гетероароматичне кільце містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з сірки, кисню або азоту, з яких один гетероатом являє собою азот, суміжний зі з'єднувальним кільцевим вугле-

цевим атомом; згадане монозаміщене гетероароматичне кільце є монозаміщеним у деякому положенні вуглецевого атома, відмінного від суміжного зі згаданим з'єднувальним кільцевим вуглецевим атомом, замісником, вибраним з групи, що включає нижчий алкіл, галоген, нітро, ціано, перфтор-нижчий алкіл, амідоксим, або



$n=0, 1, 2, 3$ або 4 ;

R^5 являє собою водень, нижчий алкіл або перфтор-нижчий алкіл; R^6 являє собою нижчий алкіл; R^7 являє собою водень або нижчий алкіл;

* означає асиметричний вуглецевий атом;

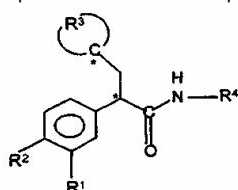
або її фармацевтично прийнятної солі.

Було виявлено, що сполуки формули I активують глюкокіназу *in vitro*.

Активатори глюкокінази є корисними для підвищення секреції інсуліну при лікуванні діабету типу II.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції, що включає сполуку формули I та фармацевтично прийнятний носій і/або допоміжну речовину. Крім того, винахід стосується застосування таких сполук у якості терапевтично активних речовин, а також їх застосування для виготовлення лікарських засобів для лікування або профілактики діабету тину II. Винахід також стосується способів отримання сполук формули I. Крім того, винахід стосується способу профілактичного або терапевтичного лікування діабету тину II, який включає введення сполуки формули I людині або тварині.

Більш детально, винахід стосується сполуки, що являє собою амід формули:



де R^1 і R^2 незалежно один від одного являють собою водень, галоген, аміно, гідроксаміно, ціано, нітро, нижчий алкіл, -OR^5 ,



перфтор-нижчий алкіл, нижчий алкіл-тіо, перфтор-нижчий алкіл-тіо, нижчий алкіл-сульфоніл, перфтор-нижчий алкіл-сульфоніл, нижчий алкіл-сульфініл, або сульфонамідо;

R^3 являє собою нерозгалужений алкільний ланцюг з 4-5 атомів вуглецю або нерозгалужений гетероалкільний ланцюг з 3-4 атомів вуглецю плюс один атом кисню або сірки, при цьому ланцюг, у комбінації з атомом вуглецю, до якого він

прикріплений, утворює п'ятиланкове або шестиланкове кільце, і

якщо ланцюг не містить гетероатомів, тоді

одна вуглецева ланка ланцюга заміщена одним радикалом, вибраним з групи, що включає гідрокси, оксо, гідроксиміно, метоксиміно, галоген, метокси та ацетокси, або

одна вуглецева ланка ланцюга дизаміщена однією гідроксигрупою і одним нижчим алкілом або дизаміщена галогеном;

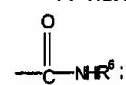
якщо ланцюг містить О-гетероатом, тоді

ланцюг є незаміщеним, і

якщо ланцюг містить S-гетероатом, тоді

ланцюг є незаміщеним або ланка S-гетероатома ланцюга заміщена оксо-групою;

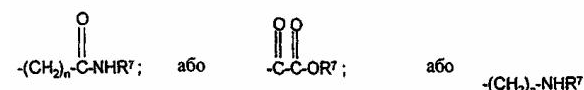
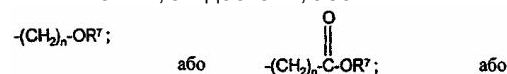
R^4 являє собою



; або

є незаміщеним або монозаміщеним п'яти- або шестиланковим гетероароматичним кільцем, приєднаним кільцевим вуглецевим атомом до показаної аміної групи, при цьому п'яти- або шестиланкове гетероароматичне кільце містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з сірки, кисню або азоту, з яких один гетероатом являє собою азот, суміжний зі з'єднувальним кільцевим вуглецевим атомом; згадане монозаміщене гетероароматичне кільце є монозаміщеним у деякому положенні вуглецевого атома, відмінного від суміжного зі згаданим з'єднувальним кільцевим вуглецевим атомом,

замісником, вибраним з групи, що включає нижчий алкіл, галоген, нітро, ціано, перфтор-нижчий алкіл, амідоксим, або



$n=0, 1, 2, 3$ або 4 ;

R^5 являє собою водень, нижчий алкіл або перфтор-нижчий алкіл; R^6 являє собою нижчий алкіл; R^7 являє собою водень або нижчий алкіл;

* означає вуглецевий атом, асиметричний у всіх або у більшості сполук формули I;

або її фармацевтично прийнятної солі.

У сполуці формули I "*" показує атом вуглецю, асиметричний у більшості або у всіх сполуках формули I. Сполука формули I може бути присутня у формі або рацемічної, або виділеної "R"- або "S"-конфігурації у показаних асиметричних вуглецевих атомів, "R"-енантіомери є переважними.

У цій заявці вираз "нижчий алкіл" включає як нерозгалужені, так і розгалужені алкільні групи, що містять від 1 до 7 атомів вуглецю, такі як метил, етил, пропіл, ізопропіл, переважно метил та етил. Вираз "галоген", якщо не вказане інше, тут означає усі чотири галогени, тобто, фтор, хлор, бром та йод. Вираз "перфтор-нижчий алкіл" тут означає будь-яку нижчу алкільну групу, в якій усі

водні заміщені фтором. Переважні перфтор-нижчі алкільні групи включають трифторметил, пентафторетил, гептафторпропіл і т.д., при цьому трифторметил є особливо переважним.

Вираз "арил" тут означає арильні моноядерні ароматичні вуглеводневі групи, такі як феніл, толіл і т.д., які можуть бути незаміщені або заміщені в одному або більше положеннях галогеном, нітрогрупою, нижчим алкілом або нижчою алкоксигрупою, та багатоядерні арильні групи, такі як нафтил, антрил та фенантрил, які можуть бути незаміщені або заміщені однією або більше з вищезгаданих груп. Переважні арильні групи включають заміщені та незаміщені моноядерні арильні групи, особливо феніл. Вираз "нижча алкоксигрупа" тут включає як нерозгалужені, так і розгалужені алкоксигрупи, що містять від 1 до 7 атомів вуглецю, такі як метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, переважно метокси та етокси. Вираз "арилалкіл" означає алкільну групу, переважно нижчий алкіл, в якому один з атомів водню може бути заміщений арильною групою. Приклади арилалкільних груп включають бензил, 2-фенілетил, 3-фенілпропіл, 4-хлорбензил, 4-метоксибензил та ін.

Вираз "нижча алканова кислота" тут означає нижчі алканові кислоти, що містять від 2 до 7 атомів вуглецю, такі як пропіонова кислота, оцтова кислота і т.п. Вираз "нижчий алканол" означає моновалентні алканольні групи, що містять від 2 до 7 атомів вуглецю, такі як пропіоніл, ацетил та ін. Вираз "ароїльні кислоти" означає арил-алканові кислоти, де арил має значення, визначене вище, а алканова кислота містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Вираз "ароїл" стосується ароїльних кислот, в яких арил має значення, визначене вище, а водень групи COOH видалений. Переважно ароїльною групою є бензоїл.

Під час реакцій синтезу різноманітні функціональні групи, такі як вільна карбоксильна група або гідроксигрупи, можуть бути захищені за допомогою звичайних захисних груп складного або простого ефіру, що гідролізуються. Вираз "захисні групи складного або простого ефіру, що гідролізуються" означає будь-який складний або простий ефір, який звичайно використовують для захисту карбонових кислот або спиртів, який може бути підданий гідролізу з отриманням відповідної карбоксильної або гідроксильної групи. Типові складноєфірні групи, придатні для цього, включають такі, в яких ацильні групи походять з нижчої алканової, арил-нижчої алканової або нижчої алкан-дикарбонової кислоти. Активовані кислоти, що можуть бути використані для утворення таких груп, включають ангідриди кислот, галіди кислот, переважно хлориди кислот або броміди кислот, отримані з арильних або нижчих алканових кислот. Прикладом ангідридів є ангідриди, що походять з монокарбонових кислот, такі як оцтовий ангідрид, ангідрид бензойної кислоти, та ангідриди нижчих алкан-дикарбонових кислот, наприклад, сукциновий ангідрид, а також ефіри хлормурашинової кислоти (хлорформати), при цьому переважними є трихлорметилловий ефір хлормурашинової кислоти (трихлорметилхлор-

формат) та етиловий ефір хлормурашинової кислоти (етилхлорформат). Придатні захисні групи простих ефірів для захисту спиртів включають, наприклад, тетрагідропіранілові ефіри, такі як 4-метокси-5,6-дигідрокси-2H-піранілові ефіри. Інші ефіри включають ароїлметиллові ефіри, такі як бензилловий, бензгідріловий або тритилловий ефіри або ефіри α -нижчого алкокси-нижчого алкілу, наприклад, метоксиметилловий або аліловий ефіри, або алкіл-силілові ефіри, такі як триметилсиліловий ефір.

Вираз "амінозахисна група" означає будь-яку звичайну амінозахисну групу, що може бути відщеплена з отриманням вільної аміногрупи. Переважні захисні групи включають амінозахисні групи, що звичайно використовують у синтезі пептидів. Особливо переважними є такі амінозахисні групи, що відщеплюються у помірно кислих умовах з pH від ~2 до 3. Особливо переважні амінозахисні групи включають t-бутилкарбамат (BOC), бензилкарбамат (CBZ) та 9-фтороренілметилкарбамат (FMOC).

Гетероароматичне кільце, позначене R⁴, може являти собою незаміщене або монозаміщене п'яти- або шестиланкове гетероароматичне кільце, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з групи, яка включає кисень, азот або сірку, та приєднане кільцевим вуглецевим атомом до аміну показаної амідної групи. Гетероароматичне кільце містить перший гетероатом азоту, суміжний зі з'єднувальним кільцевим вуглецевим атомом, та, можливо, інші гетероатоми, що можуть являти собою сірку, кисень або азот. Такі гетероароматичні кільця включають, наприклад, піридазиніл, ізоксазоліл, ізотіазоліл та піразоліл. Переважні гетероароматичні кільця включають піридиніл, піразиніл, піримідиніл, тіазоліл, оксазоліл та імідазоліл. Ці гетероароматичні кільця, які складають R⁴, приєднані через кільцевий вуглецевий атом до амідної групи з утворенням амідів формули I. Кільцевий вуглецевий атом гетероароматичного кільця, приєднаний через амідний зв'язок з утворенням сполуки формули I, не може містити жодного замісника.

Якщо R⁴ являє собою незаміщене або монозаміщене п'ятиланкове гетероароматичне кільце, переважними кільцями є такі, що містять гетероатом азоту, суміжний зі з'єднувальним кільцевим вуглецевим атомом, та другий гетероатом, суміжний зі з'єднувальним кільцевим вуглецевим атомом або суміжний зі згаданим першим гетероатомом. Переважні п'ятиланкові гетероароматичні кільця містять 2 або 3 гетероатоми, при цьому особливо переважними є тіазоліл, імідазоліл, оксазоліл та тіадіазоліл. Якщо гетероароматичне кільце є шестиланковим гетероароматичним, це кільце приєднане кільцевим вуглецевим атомом до показаної аміної групи, при цьому один азотний гетероатом суміжний зі з'єднувальним кільцевим вуглецевим атомом. Переважні шестиланкові гетероароматичні кільця включають, наприклад, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл та триазиніл.

Вираз "фармацевтично прийнятні солі" тут включає будь-яку сіль з неорганічними або орга-

нічними фармацевтично прийнятними кислотами, такими як соляна кислота, бромоводнева кислота, азотна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, лимонна кислота, мурашина кислота, малеїнова кислота, оцтова кислота, сукцинова кислота, винна кислота, метансульфокислота, пара-толуол-сульфокислота та ін. Вираз "фармацевтично прийнятні солі" також включає будь-яку фармацевтично прийнятну основну сіль, наприклад, солі амінів, солі триалкіламінів та ін. Такі солі можуть бути доволі легко отримані фахівцями з використанням стандартних методик.

П'яти- або шестиланкове кільце, утворене комбінацією R^3 та вуглецевого атому, до якого R^3 прикріплений, що позначається тут далі як $-CH<R^3$, являє собою полярну групу. П'яти- або шестиланкове кільце може цілком складатися з атомів вуглецю або містити один гетероатом, вибраний з кисню або сірки. Якщо п'яти- або шестиланкове кільце містить гетероатом, усі атоми вуглецю у кільці будуть насичені атомами водню. Якщо гетероатом являє собою S, тоді атом S може бути заміщений оксогрупою. Якщо п'яти- або шестиланкове кільце не містить гетероатомів, тоді одна вуглецева ланка ланцюга заміщена одним радикалом, вибраним з групи, що включає гідрокси, оксо, гідроксиіміно, метоксиіміно, галоген, метокси та ацетокси, або одна вуглецева ланка ланцюга дизаміщена однією гідроксигрупою та одним нижчим алкілом, або дизаміщена галогеном. Такі п'яти- або шестиланкові кільця включають тетрагідро-фурані, тетрагідро-пірани, тетрагідро-тіопірани, 1-оксо-тетрагідро-1-тіопірани, кето-циклоалкілі, гідрокси-циклоалкілі, метокси-циклоалкілі, гідроксиіміно-циклоалкілі, метоксиіміно-циклоалкілі, галоген-циклоалкілі та дигалоген-циклоалкілі.

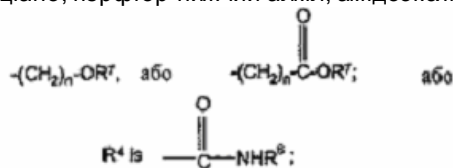
Один з варіантів здійснення винаходу включає сполуку I-A, в якій

R^1 являє собою водень, галоген або перфтор-нижчий алкіл;

R^2 являє собою галоген або нижчий алкіл-сульфоніл;

R^3 відповідає визначеному вище;

R^4 являє собою незаміщене або монозаміщене п'яти- або шестиланкове гетероароматичне кільце, приєднане кільцевим вуглецевим атомом до показаної аміної групи, при цьому п'яти- або шестиланкове гетероароматичне кільце містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з сірки або азоту, з яких один гетероатом являє собою азот, суміжний зі з'єднувальним кільцевим вуглецевим атомом; згадане монозаміщене гетероароматичне кільце є монозаміщеним у деякому положенні вуглецевого атома, відмінного від суміжного зі згаданим з'єднувальним кільцевим вуглецевим атомом, замісником, вибраним з групи, що включає нижчий алкіл, нижчий алкокси, галоген, нітро, ціано, перфтор-нижчий алкіл, амідоксим, або



$n=0, 1, 2, 3$ або 4 ; і

R^6 являє собою нижчий алкіл; і R^7 являє собою водень або нижчий алкіл;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В інших переважних варіантах здійснення сполуки I-A R^4 являє собою $-CO-NH-R^6$, а R^3 являє собою або а) ланцюг з 3 атомів вуглецю та одного атому кисню, або б) ланцюг з 3 атомів вуглецю та одного атому сірки, або с) ланцюг з 4 атомів вуглецю, або д) ланцюг з 4 атомів вуглецю та одного атому кисню, або е) ланцюг з 4 атомів вуглецю та одного атому сірки, або ф) ланцюг з 5 атомів вуглецю. Групи $-CH<R^3$ можуть бути додатково заміщені, як визначено вище.

В інших переважних варіантах здійснення сполуки I-A, R^4 являє собою незаміщений тіазоліл, а R^3 являє собою або а) ланцюг з 3 атомів вуглецю та одного атому кисню, або б) ланцюг з 3 атомів вуглецю та одного атому сірки, або с) ланцюг з 4 атомів вуглецю, або д) ланцюг з 4 атомів вуглецю та одного атому кисню, або е) ланцюг з 4 атомів вуглецю та одного атому сірки, або ф) ланцюг з 5 атомів вуглецю. Групи $-CH<R^3$ можуть бути додатково заміщені, як визначено вище.

В інших переважних варіантах здійснення сполуки I-A R^4 являє собою незаміщений або монозаміщений піразиніл, а R^3 являє собою або а) ланцюг з 3 атомів вуглецю та одного атому кисню, або б) ланцюг з 3 атомів вуглецю та одного атому сірки, або с) ланцюг з 4 атомів вуглецю, або д) ланцюг з 4 атомів вуглецю та одного атому кисню, або е) ланцюг з 4 атомів вуглецю та одного атому сірки, або ф) ланцюг з 5 атомів вуглецю. Групи $-CH<R^3$ можуть бути додатково заміщені, як визначено вище.

В інших переважних варіантах здійснення сполуки I-A R^4 являє собою заміщений піридиніл, а R^3 являє собою або а) ланцюг з 3 атомів вуглецю та одного атому кисню, або б) ланцюг з 3 атомів вуглецю та одного атому сірки, або с) ланцюг з 4 атомів вуглецю, або д) ланцюг з 4 атомів вуглецю та одного атому кисню, або е) ланцюг з 4 атомів вуглецю та одного атому сірки, або ф) ланцюг з 5 атомів вуглецю. Групи $-CH<R^3$ можуть бути додатково заміщені, як визначено вище.

В іншому переважному варіанті здійснення винахід стосується сполук формули I, в яких R^1 та R^2 незалежно один від одного являють собою водень, галоген, такий як хлор, перфтор-нижчий алкіл, такий як трифторметил, або нижчий алкіл-сульфоніл, такий як метилсульфоніл; R^3 являє собою нерозгалужений алкільний ланцюг з 4-5 атомів вуглецю або нерозгалужений гетероалкільний ланцюг з 3-4 атомів вуглецю плюс один атом кисню або сірки, при цьому ланцюг, у комбінації з атомом вуглецю, до якого він прикріплений, утворює п'ятиланкове або шестиланкове кільце, і (1) якщо ланцюг не містить гетероатомів, тоді одна вуглецева ланка ланцюга заміщена одним радикалом, вибраним з групи, що включає гідрокси, оксо, гідроксиіміно, метоксиіміно, галоген, такий як фтор, метокси та ацетокси; або одна вуглецева ланка ланцюга дизаміщена однією гідроксигрупою і одним нижчим алкілом, таким як метил, або дизаміщена галогеном, таким як

фтор; (2) якщо ланцюг містить О-гетероатом, тоді ланцюг є незаміщеним, і (3) якщо ланцюг містить S-гетероатом, тоді ланцюг є незаміщеним або ланка S-гетероатома ланцюга заміщена оксогрупою; R^4 являє собою $-C(O)NHR^6$ або є незаміщеним або монозаміщеним п'яти- або шестиланковим гетероароматичним кільцем, приєднаним кільцевим вуглецевим атомом до показаної аміної групи, при цьому п'яти- або шестиланкове гетероароматичне кільце містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з сірки, кисню або азоту, з яких один гетероатом являє собою азот, суміжний зі з'єднувальним кільцевим вуглецевим атомом; згадане монозаміщене гетероароматичне кільце є монозаміщеним у деякому положенні вуглецевого атома, відмінного від суміжного зі згаданим з'єднувальним кільцевим вуглецевим атомом, замісником, вибраним з групи, що включає нижчий алкіл, такий як метил, галоген, такий як хлор і бром, ціано, амідоксим, або $-(CH_2)_n-OR^7$ або $-(CH_2)_n-C(O)OR^7$; $n=0$ або 1; R^6 являє собою нижчий алкіл, такий як метил; R^7 являє собою водень або нижчий алкіл, такий як метил; * означає вуглецевий атом, асиметричний у всіх або у більшості сполук формули I; або їх фармацевтично прийнятних солей.

Переважно, R^1 та R^2 незалежно один від одного являють собою водень, галоген, такий як хлор, перфтор-нижчий алкіл, такий як трифторметил, або нижчий алкілсульфоніл, такий як метилсульфоніл. Більш переважно, R^1 являє собою водень, галоген, такий як хлор, або перфтор-нижчий алкіл, такий як трифторметил, а R^2 являє собою галоген, такий як хлор, або нижчий алкілсульфоніл, такий як метилсульфоніл.

Переважні п'яти- або шестиланкові кільця, утворені комбінацією R^3 та вуглецевого атома, до якого R^3 прикріплений, включають тетрагідрофураніл, такий як тетрагідрофуран-2-іл та тетрагідрофуран-3-іл, тетрагідропіраніл, такий як тетрагідропіран-2-іл та тетрагідропіран-3-іл, тетрагідротіопіраніл, такий як тетрагідро-тіопіран-3(R)-іл та 1-оксо-гексагідро-1 λ^4 -тіопіран-3(R)-іл, та циклоалкіл, такий як циклопентил, 2-гідроксициклопентил, 3-гідроксициклопентил, 4-гідроксициклопентил, 2-оксо-циклопентил, 3-оксоциклопентил, 4-оксо-циклопентил, 2-гідроксиіміно-циклопентил, 3-гідроксиіміноциклопентил, 4-гідроксиіміно-циклопентил, 2-метоксиіміно-циклопентил, 3-метоксиіміноциклопентил, 4-метоксиіміно-циклопентил, 2-фторциклопентил, 3-метоксициклопентил, 3-ацетоксициклопентил, 2,2-дифторциклопентил, 3,3-дифторциклопентил, 3-гідрокси-3-метилциклопентил.

У переважному варіанті здійснення R^4 являє собою незаміщене або монозаміщене п'яти або шестиланкове гетероароматичне кільце, приєднане кільцевим вуглецевим атомом до показаної аміної групи, при цьому п'яти- або шестиланкове гетероароматичне кільце містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з сірки або азоту, з яких один гетероатом являє собою азот, суміжний зі з'єднувальним кільцевим вуглецевим атомом; згадане монозаміщене гетероароматичне кільце є моно-

заміщеним у деякому положенні вуглецевого атома, відмінного від суміжного зі згаданим з'єднувальним кільцевим вуглецевим атомом, замісником, вибраним з групи, що включає нижчий алкіл, такий як метил, галоген, такий як хлор або бром, ціано, амідоксим, $-(CH_2)_n-OR^7$ або $-(CH_2)_n-C(O)OR^7$. В іншому переважному варіанті здійснення R^4 являє собою групу $-C(O)NHR^6$, де R^6 являє собою нижчий алкіл, такий як метил.

Найбільш переважні п'яти- або шестиланкові гетероароматичні кільця R^4 включають тіазоліл, такий як тазол-2-іл, піразиніл, такий як піразин-2-іл, та піридиніл, такий як піридин-2-іл. Згадані п'яти- або шестиланкові гетероароматичні кільця можуть бути монозаміщені у деякому положенні кільцевого вуглецевого атома, відмінного від суміжного зі з'єднувальним вуглецевим атомом, замісником, вибраним з групи, що включає нижчий алкіл, такий як метил, галоген, такий як хлор та бром, ціано, амідоксим, $-(CH_2)_n-OR^7$ або $-(CH_2)_n-C(O)OR^7$, де $n=0$ або 1, а R^7 являє собою водень або нижчий алкіл, такий як метил.

В іншому переважному варіанті здійснення R^5 являє собою водень, нижчий алкіл, такий як метил, або перфтор-нижчий алкіл, такий як трифторметил.

В іншому переважному варіанті здійснення R^6 являє собою нижчий алкіл, такий як метил.

В іншому переважному варіанті здійснення R^7 являє собою водень або нижчий алкіл, такий як метил.

В іншому переважному варіанті здійснення $n=0$ або 1. Переважні сполуки за винаходом вибирають з групи, що включає:

1-[2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2-іл)-пропіоніл]-3-метил-сечовина,

1-[2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(2-гідроксициклопентил)-пропіоніл]-3-метил-сечовина,

1-[2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(2-оксоциклопентил)-пропіоніл]-3-метил-сечовина,

1-[2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(3-гідроксициклопентил)-пропіоніл]-3-метил-сечовина,

1-[2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(3-оксоциклопентил)-пропіоніл]-3-метил-сечовина,

1-[2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіоніл]-3-метил-сечовина,

1-[2-(4-Метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідропіран-2-іл)-пропіоніл]-3-метил-сечовина,

2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід,

2-(4-Метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2(R)-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід,

2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(2-гідроксициклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід,

3-(2-Гідроксициклопентил)-2-(4-метансульфоніл-феніл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід,

2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(2-оксоциклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід,

2-(4-Метансульфоніл-феніл)-3-(2-оксоциклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід,

2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(3-гідроксициклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід,

2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-метил-піразин-2-іл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамід,

2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-хлор-піразин-2-іл)-3-(4-гідрокси-циклогексил)-пропіонамід,

2-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-гідроксиіміно-циклогексил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід,

N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-гідроксиіміно-циклогексил)-пропіонамід,

N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-гідроксиіміно-циклогексил)-пропіонамід,

2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-хлор-піразин-2-іл)-3-(4-гідроксиіміно-циклогексил)-пропіонамід,

2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-гідроксиіміно-циклогексил)-N-(5-метил-піразин-2-іл)-пропіонамід,

2-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-метоксиіміно-циклогексил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід,

N-(5-бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-метоксиіміно-циклогексил)-пропіонамід,

та їх фармацевтично прийнятні солі.

Більш переважні сполуки за винаходом вибирають з групи, що включає:

N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-піран-4-іл)-пропіонамід,

2-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-ціано-піразин-2-іл)-3-(тетрагідро-піран-4-іл)-пропіонамід,

2-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-[5-(Н-гідроксикарбамімідоїл)-піразин-2-іл]-3-(тетрагідро-піран-4-іл)-пропіонамід,

2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-гідрокси-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід,

2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід,

2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-((R)-3-оксо-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід,

N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-пропіонамід,

N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-гідроксиіміно-циклопентил)-пропіонамід,

2-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-метоксиіміно-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід,

N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-метоксиіміно-циклопентил)-пропіонамід,

N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамід,

N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамід,

2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-хлор-піразин-2-іл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамід,

2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-метил-піразин-2-іл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамід,

N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-гідроксиіміно-циклогексил)-пропіонамід,

N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-гідроксиіміно-циклогексил)-пропіонамід,

2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-хлор-піразин-2-іл)-3-(4-гідроксиіміно-циклогексил)-пропіонамід,

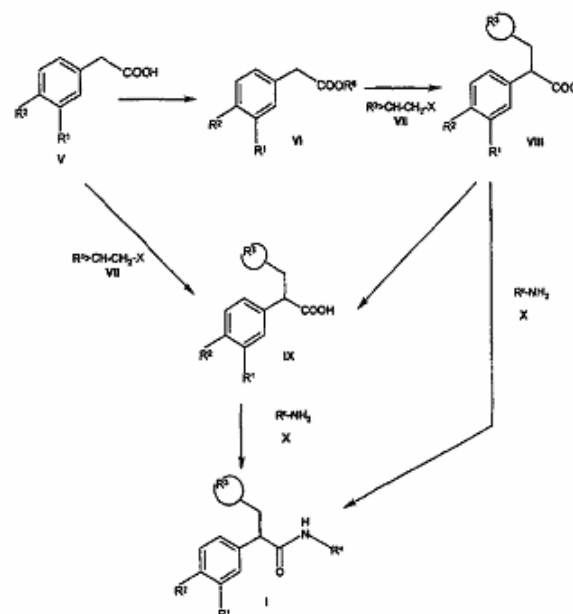
та їх фармацевтично прийнятні солі.

Найбільш переважні сполуки за винаходом включають

2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-((R)-3-оксо-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід або 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-гідрокси-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід та, можливо, їх фармацевтично прийнятні солі.

Сполука формули I може бути отримана починаючи зі сполуки формули V за такою схемою реакції:

Схема реакції



де R¹, R², R³, R⁴ та R⁶ відповідають визначеним вище.

Карбонові кислоти або їх нижчі алкілові ефіри формули V та VI, де один з радикалів R¹ та R² являє собою водень, нітро, меркапто, метилтіо, трифторметилтіо, метилсульфоніл, аміно, фтор, хлор, бром, йод, гідрокси, метокси, трифторметокси, метил, трифторметил та карбокси, а інший являє собою водень, є такими, що серійно випускаються. У випадках, якщо в готовій формі є тільки карбонові кислоти, та якщо для подальшої хімічної модифікації необхідно здійснити бажані заміщення у R¹ та R², карбонові кислоти можуть бути перетворені на відповідні ефіри нижчих ал-

кілових спиртів з використанням будь-яких звичайних методик етерифікації.

Усі реакції, описані нижче, повинні проводитися на нижчих алкілових ефірах карбонових кислот формули VI або VIII, або можуть проводитися на самих карбонових кислотах формули V або IX.

Сполуки формули V, в яких один з радикалів R^1 та R^2 являє собою аміногрупу, можуть бути перетворені на сполуки з іншими замісниками до або після перетворення на сполуки формули I. Наприклад, аміногрупи можуть бути діазотовані з отриманням відповідної діазонісової сполуки, яка може бути піддана реакції *in situ* з бажаним нижчим алкіл-тіолом або перфтор-нижчим алкіл-тіолом [див., наприклад, Baleja J.D. *Synth. Comm.* 1984, 14, 215; Giam C.S.; Kikukawa K., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1980, 756; Kau D.; Krushniski J.H.; Robertson D.W., *J. Labelled Compd Rad.* 1985, 22, 1045; Oade S.; Shinhama K.; Kim Y.H., *Bull Chem Soc. Jpn.* 1980, 53, 2023; Baker B.R.; et al., *J. Org. Chem.* 1952, 17, 164] з отриманням відповідних сполук формули V, в яких один із замісників являє собою нижчий алкіл-тіо або перфтор-нижчий алкіл-тіо, а інший являє собою водень. Якщо це бажано, нижчий алкіл-тіо- або перфтор-нижчий алкіл-тіо-заміщені сполуки можуть бути потім перетворені на відповідні нижчий алкіл-сульфоніл- або перфтор-нижчий алкіл-сульфоніл-заміщені сполуки формули V шляхом окислення. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб окислення алкіл-тіо-замісників у сульфони. З іншого боку, нижчий алкіл-тіо-заміщені сполуки можуть бути також перетворені на відповідні нижчий алкіл-сульфоніл-заміщені сполуки формули V шляхом окислення. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб окислення алкіл-тіо-замісників у сульфоксиди.

Якщо бажано отримати сполуки формули V, в яких один з радикалів R^1 та R^2 являє собою водень, а інший являє собою сульфонамідо, меркапто-замісник може бути окислений у $-SO_3H$ -групу, яка потім може бути перетворена на $-SO_2Cl$ -групу, яку, у свою чергу, піддають реакції з аміаком з утворенням сульфонамідного замісника, $-SO_2NH_2$.

Якщо бажано отримати сполуки з нижчими алкільними або перфтор-нижчими алкільними групами сполук формули V, тоді у якості початкових матеріалів можуть бути використані відповідні галоген-заміщені сполуки формули V. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення ароматичної галогенової групи на відповідну алкільну групу [див., наприклад, Katayama T.; Umeno M., *Chem. Lett.* 1991, 2073; Reddy G.S.; TAM., *Organometallics*, 1984, 3, 630; Novak J.; Salemink C.A., *Synthesis*, 1983, 7, 597; Eapen K.C.; Dua S.S.; Tamboroski C.J. *Org. Chem.* 1984, 49, 478; Chen Q. -Y.; Duan J. -X.J. *Chem. Soc. Chem. Comm.* 1993, 1389; Clark J.H.; McClinton M.A.; Jones C.W.; Landon P.; Bisohp D.; Blade R.J.,

Tetrahedron Lett. 1989, 2133; Powell R.L.; Heaton C.A, патент США 5113013].

Для сполук формули V, в яких один або обидва радикали R^1 та R^2 являють собою гідроксиамін, у якості початкового матеріалу можуть бути використані відповідні нітросполуки, які перетворюються на відповідні сполуки, в яких R^1 і/або R^2 являють собою гідроксиамін. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення нітрогрупи на відповідну ароматичну гідроксиаміносполуку.

Карбонові кислоти або ефіри формули V або VI, в яких обидва радикали R^1 та R^2 являють собою хлор, фтор, гідрокси та метокси, серійно випускаються. Карбонова кислота формули V, в якій R^1 являє собою трифторметил, а R являє собою фтор, та карбонова кислота формули V, в якій R^1 являє собою нітро, а R являє собою хлор, також серійно випускаються. У випадках, якщо в готовій формі є лише карбонові кислоти, вони можуть бути перетворені на відповідні ефіри нижчих алкілових спиртів з використанням будь-яких звичайних методик етерифікації.

Для отримання сполуки формули V, в якій R^1 та R^2 являють собою нітро, у якості початкового матеріалу може бути використаний 3,4-динітротолуол. Ця сполука може бути перетворена на відповідну 3,4-динітрофенілоцтову кислоту. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення арил-метильної групи на відповідну арил-оцтову кислоту [див., наприклад, Clark R.D.; Muchowski J.M.; Fisher L.E.; Flippin L.A.; Repke D.B.; Souchet M., *Synthesis*, 1991, 871].

Сполуки формули V, в яких обидва замісники R^1 та R^2 являють собою аміно, можуть бути отримані з відповідної динітросполуки формули V, описаної вище. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб відновлення нітрогрупи в амін.

Сполука формули V, в якій обидва замісники R^1 та R^2 являють собою амініні групи, може бути використана для отримання відповідної сполуки формули V, в якій обидва замісники R^1 та R^2 являють собою йод або бром, шляхом реакції діазотування. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення аміногрупи на радикал йоду або броду [див., наприклад, Lucas H.J.; Kennedy E.R. *Org. Synth. Coll. Vol.II* 1943, 351].

Якщо бажано отримати сполуки формули V, в яких обидва замісники R^1 та R^2 являють собою нижчі алкіл-тіо- або перфтор-нижчі алкіл-тіогрупи, у якості початкового матеріалу може бути використана сполука формули V, в якій R^1 та R^2 являють собою аміно. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення ариламіногрупи на арил-нижчий алкіл-тіогрупу або на перфтор-нижчий алкіл-тіогрупу. Якщо бажано отримати сполуки формули V, в яких R^1 та R^2 являють собою нижчий алкіл-сульфоніл або нижчий перфтор алкіл-сульфоніл, у якості початкового матеріалу можуть бути використані відповідні сполуки формули V, в яких R та R^2 являють собою ниж-

чий алкіл-тіо або перфтор-нижчий алкіл-тіо. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб окислення алкіл-тіо-замісників у сульфони. З іншого боку, якщо бажано отримати сполуки формули V, в яких R^1 та R^2 являють собою нижчий алкіл-сульфоніл, у якості початкового матеріалу можуть бути використані відповідні сполуки формули V, в яких R^1 та R^2 являють собою нижчий алкіл-тіо. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб окислення алкіл-тіо-замісників у сульфоксиди.

Якщо бажано отримати сполуки формули V, в яких обидва радикали R^1 та R^2 заміщені нижчим алкілом або перфтор-нижчим алкілом, у якості початкового матеріалу можуть бути використані відповідні галоген-заміщені сполуки формули V. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення ароматичної галогенової групи на відповідний нижчий алкіл або перфтор-нижчий алкіл.

Карбонові кислоти, що відповідають сполукам формули V, в яких один з радикалів R^1 та R^2 являє собою нітро, а інший являє собою галоген, описані в літературі [див. стосовно 4-хлор-3-нітрофенілоцтової кислоти: Tadayuki S.; Hiroki M.; Shinji U.; Mitsuhiro S. Патент Японії JP 71-99504, Chemical Abstracts 80: 59716; див. стосовно 4-нітро-3-хлорфенілоцтової кислоти: Zhu J.; Beugelmans R.; Bourdet S.; Chastanet J.; Roussi G.J. Org. Chem. 1995, 60, 6389; Beugelmans R.; Bourdet S.; Zhu J. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 1279]. Ці карбонові кислоти можуть бути перетворені на відповідні нижчі алкілові ефіри з використанням звичайних методик етерифікації. Таким чином, якщо бажано отримати сполуку формули V, в якій один з радикалів R^1 та R^2 являє собою нітро, а інший являє собою нижчий алкіл-тіо або перфтор-нижчий алкіл-тіо, у якості початкового матеріалу може бути використана відповідна сполука, в якій один з радикалів R^1 та R^2 являє собою нітро, а інший являє собою хлор. У цій реакції може бути використаний будь-який звичайний спосіб нуклеофільного заміщення ароматичної хлорної групи радикалами нижчий алкіл-тіо або перфтор-нижчий алкіл-тіо [див., наприклад, Singh P.; Batra M.S.; Singh H.J. Chem. Res.-S 1985 (6), S204; Ono M.; Nakamura Y.; Sata S.; Itoh I. Chem. Lett. 1988, 1393; Wohle D.; Eskes M.; Shigehara K.; Yamada A. Synthesis, 1993, 194; Sutter M.; Kunz W., патент США, US 5169951]. Якщо сполуки формули V, в яких один з радикалів R^1 та R^2 являє собою нітро, а інший являє собою нижчий алкіл-тіо або перфтор-нижчий алкіл-тіо, є в готовій формі, вони можуть бути перетворені на відповідні сполуки формули V, в яких один з радикалів R^1 та R^2 являє собою нітро, а інший являє собою нижчий алкіл-сульфоніл або перфтор-нижчий алкіл-сульфоніл, з використанням звичайних методик окислення. Якщо бажано отримати сполуки формули V, в яких один з радикалів R^1 та R^2 являє собою аміно, а інший являє собою нижчий алкіл-тіо або перфтор-нижчий алкіл-тіо, у якості початкового матеріалу може

бути використана відповідна сполука, в якій один з радикалів R^1 та R^2 являє собою нітро, а інший являє собою нижчий алкіл-тіо або перфтор-нижчий алкіл-тіо. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб відновлення ароматичної нітрогрупи в амін. Якщо бажано отримати сполуки формули V, в яких один з радикалів R^1 та R^2 являє собою нижчий алкіл-тіо, а інший являє собою перфтор-нижчий алкіл-тіо, у якості початкового матеріалу може бути використана відповідна сполука, в якій один з радикалів R^1 та R^2 являє собою аміно, а інший являє собою нижчий алкіл-тіо або перфтор-нижчий алкіл-тіо. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб діазотування ароматичної аміногрупи та реакції in situ з бажаним нижчим алкіл-тіолом. Якщо бажано отримати сполуки формули V, в яких один з радикалів R^1 та R^2 являє собою нижчий алкіл-сульфоніл, а інший являє собою перфтор-нижчий алкіл-сульфоніл, у якості початкового матеріалу можуть бути використані відповідні сполуки, в яких один з радикалів R^1 та R^2 являє собою нижчий алкіл-тіо, а інший являє собою перфтор-нижчий алкіл-тіо. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб окислення ароматичної тіогрупи у відповідну сульфонову групу.

Якщо бажано отримати сполуки формули V, в яких один з радикалів R та R являє собою галоген, а інший являє собою нижчий алкіл-тіо або перфтор-нижчий алкіл-тіо, у якості початкового матеріалу можуть бути використані

відповідні сполуки, в яких один з радикалів R^1 та R^2 являє собою аміно, а інший являє собою нижчий алкіл-тіо або перфтор-нижчий алкіл-тіо. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб діазотування ароматичної аміногрупи та перетворення її in situ на ароматичний галід. Якщо бажано отримати сполуки формули V, в яких один з радикалів R^1 та R^2 являє собою галоген, а інший являє собою нижчий алкіл-сульфоніл або перфтор-нижчий алкіл-сульфоніл, у якості початкового матеріалу можуть бути використані відповідні сполуки, в яких один з радикалів R^1 та R^2 являє собою галоген, а інший являє собою нижчий алкіл-тіо або перфтор-нижчий алкіл-тіо. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб окислення ароматичної тіогрупи на відповідний сульфон.

Якщо бажано отримати сполуку формули V, в якій один з радикалів R^1 та R^2 являє собою нітро, а інший являє собою аміно, у якості початкового матеріалу може бути використана сполука формули V, в якій один з радикалів R^1 та R^2 являє собою нітро, а інший являє собою хлор. Хлор у якості замісника у фенільному кільці може бути замінений на йод [див., наприклад, Burnett J.F.; Conner R.M.; Org. Synth. Coll Vol.V, 1973, 478; Clark J.H.; Jones C.W. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1987, 1409], який, у свою чергу, може бути підданий реакції з засобом перенесення азиду для утворення відповідного азиду [див.,

наприклад, Suzuki N.; Miyoshi K.; Shinoda M. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1980, 53, 1765]. Цей азид може бути потім відновлений з утворенням аміноного замісника шляхом відновлення відновлюючими засобами, що звичайно використовуються для перетворення азидів на аміни [див., наприклад, Soai K.; Yokoyama S.; Ookawa A. Synthesis, 1987, 48].

Якщо бажано отримати сполуку формули V, в якій обидва радикали R^1 та R^2 являють собою ціано, ця сполука може бути отримана, як описано вище, зі сполук, в яких R^1 та R^2 являють собою аміно, шляхом діазотування з отриманням діазонієвої солі і наступної реакції з засобом перенесення ціаногрупи. Якщо бажано отримати сполуки формули V, в яких один з радикалів R^1 та R^2 являє собою ціано, а інший не являє собою ціано, у якості початкового матеріалу може бути використана сполука формули V, в якій один з радикалів R^1 та R^2 являє собою нітро, а інший являє собою хлор. З використанням цього початкового матеріалу, нітропохідне спочатку відновлюють у амінопохідне. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб відновлення нітрогрупи в амін. Тоді аміногрупу перетворюють на ціаногрупу шляхом діазотування з отриманням діазонієвої солі і наступної реакції з засобом перенесення ціаногрупи. Потім галоген може бути замінений на будь-який інший бажаний замісник R^1 та R^2 , як описано вище.

Якщо бажано отримати сполуку формули V, в якій один з радикалів R^1 або R^2 являє собою $-C(O)-OR^6$, ця сполука може бути утворена з відповідної сполуки, в якій один з радикалів R^1 та R^2 являє собою аміно групу, шляхом перетворення аміногрупи на діазонієву сіль, реакції діазонієвої солі з галогеноводневою кислотою з отриманням відповідного галіду, утворення реагенту Грин'єра з відповідного галіду, та, нарешті, реакції реагенту Грин'єра з джерелом карбоксилату для отримання відповідної кислоти, яка може бути потім етерифікована. З іншого боку, якщо бажано отримати сполуку формули V, в якій обидва радикали R^1 та R^2 являють собою $-C(O)-OR^6$, ця сполука може бути отримана, як описано вище, з відповідної сполуки формули V, в якій обидва радикали R^1 та R^2 являють собою аміногрупи. У такий самий спосіб аміногрупи в сполуці формули V можуть бути перетворені на відповідну сполуку, в якій або один з R^1 та R^2 , або обидва R^1 та R^2 являють собою OR^5 , шляхом простої реакції аміногрупи з нітратом натрію у сірчаній кислоті для перетворення аміногрупи на гідроксигрупу, а тоді, якщо бажано, етерифікації гідроксигрупи.

Якщо бажано отримати сполуки формули V, в яких R^1 являє собою водень, а R^2 являє собою нижчий алкіл-сульфоніл, у якості початкового матеріалу може бути використана відома 4-меркаптофенілоцтова кислота. Сполука формули V, у якій R^1 являє собою водень, а R^2 являє собою меркапто, можуть бути алкіловані звичайними способами (наприклад, алкілгалідом) у відповідну нижчий алкіл-тіосполуку формули V. Нижчий алкіл-тіосполуки можуть бути потім перетворені на відповідні нижчий алкіл-сульфонільні

сполуки формули V шляхом окислення. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб окислення алкіл-тіо-замісника у відповідну сульфонову групу.

З іншого боку, якщо бажано отримати сполуки формули V, в яких R^1 являє собою трифторметил, а R^2 являє собою нижчий алкіл-сульфоніл, у якості початкового матеріалу може бути використана відома 4-фтор-3-(трифторметил)фенілоцтова кислота. Для здійснення цього перетворення у такій реакції може бути використаний будь-який звичайний спосіб нуклеофільного заміщення ароматичної фторної групи нижчий алкіл-тіолом [див., наприклад, Boswell G.E.; Licause J.F. J. Org. Chem. 1995, 6592; Sheikh Y.M. et al. J. Org. Chem. 1982, 4341; Brown F.C. et al. J. Org. Chem. 1961, 4707]. Якщо сполуки формули V, в яких R^1 являє собою трифторметил, а R^2 являє собою нижчий алкіл-тіо, є в готовій формі, вони можуть бути перетворені на відповідні сполуки формули V, в яких R^1 являє собою трифторметил, а R^2 являє собою нижчий алкіл-сульфоніл, з використанням звичайних методик окислення.

Якщо бажано отримати сполуки формули V, в яких R^1 являє собою галоген, а R^2 являє собою нижчий алкіл-сульфоніл, у якості початкового матеріалу можуть бути також використані відомі 2-галогентіофеноли. У цій реакційній послідовності меркаптогрупа може бути алкілована звичайними способами (наприклад, нижчим алкілгалідом) у відповідні 2-галоген-1-нижчий алкіл-тіобензоли. Ці сполуки можуть бути потім перетворені на відповідні 3-галоген-4-(нижчий алкіл-тіо)-фенілоцтові кислоти. Спочатку 2-галоген-1-нижчий алкіл-тіобензоли ацилюють нижчий алкіл-оксалілхлоридом (таким як метилоксалілхлорид або етилоксалілхлорид) шляхом реакції ацилювання Фриделя-Крафтса з отриманням альфакетокарбонового ефіру у пара-положенні до функціональної нижчий алкіл-тіогрупи. Тоді альфакетокарбоновий ефір гідролізують будь-яким звичайним способом для перетворення альфакетокарбонового ефіру на альфа-кетокарбонову кислоту. Відновленням Вулфа-Кішнера результуючої альфа-кетокарбонової кислоти отримують сполуки формули V, в яких R^1 являє собою галоген, а R^2 являє собою нижчий алкіл-тіо (подібну реакційну послідовність [див., наприклад, Levine S.D. J. Med. Chem. 1972, 1029]). Нижчий алкіл-тіосполуки можуть бути потім перетворені на відповідні нижчий алкіл-сульфонільні сполуки формули V шляхом окислення. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб окислення алкіл-тіо-замісника у відповідну сульфонову групу.

Для здійснення реакції алкілювання з використанням алкілгаліду формули VII карбонові кислоти формули V можуть бути алкіловані безпосередньо або спочатку перетворені на відповідні ефіри нижчих алкілових спиртів формули VI з використанням будь-який звичайних методик етерифікації, а тоді алкіловані. На етапі алкілювання у Схемі Реакції алкілгалід формули VII піддають реакції з діаніоном формули V для отри-

мання сполуки формули IX, або піддають реакції з аніоном формули VI для отримання сполуки формули VIII. Сполуки формул V та VI являють собою органічну кислоту та похідне органічної кислоти, що містить α -вуглецевий атом, а сполука формули VII являє собою алкілгалід, таким чином, алкілювання відбувається у положенні α -вуглецевого атома цієї карбонової кислоти. Цю реакцію проводять будь-якими звичайними способами алкілювання α -вуглецевого атома карбонової кислоти або нижчого алкілового ефіру карбонової кислоти. Загалом, у таких реакціях алкілювання алкілгалід піддають реакції з діаніоном оцтової кислоти або аніоном, отриманим з ефіру оцтової кислоти. Аніон може бути отриманий шляхом застосування сильної органічної основи, такої як літій дізопропіламід або п-бутиллітій, а також інших органічних літєвих основ. При проведенні цієї реакції використовують низькокиплячі ефірні розчинники, такі як тетрагідрофуран, при низьких температурах, переважно від -80°C до -10°C . Проте може бути використана будь-яка температура від -80°C до кімнатної температури. Якщо необхідно, реакції алкілювання можуть бути проведені з використанням трифлатної алкілюючої підгрупи замість галогенової алкілюючої підгрупи сполуки VII. Такі реакції трифлатного алкілювання можуть бути проведені за методиками, добре відомими у хімії органічного синтезу.

Якщо бажано отримати сполуку формули I, в якій R^4 являє собою CONH-R^6 , а R^6 являє собою нижчий алкіл, метиловий ефір формули VIII піддають реакції з нижчий алкіл-сечовиною з отриманням сполуки формули I. Цю реакцію проводять з використанням будь-яких звичайних методик реакцій метилового ефіру з нижчий алкіл-сечовиною з утворенням відповідного продукту конденсації. Потрібні нижчий алкіл-сечовини серійно випускаються (наприклад, метилсечовина, етилсечовина, п-пропілсечовина, п-бутилсечовина) або описані у хімічній літературі.

Якщо бажано отримати сполуку формули I, в якій R^4 являє собою незаміщене або монозаміщене п'яти- або шестиланкове гетероароматичне кільце, сполука формули VIII може бути перетворена на сполуку формули GX за допомогою будь-якої звичайної методики перетворення ефіру карбонової кислоти на кислоту. Тоді сполуку формули IX конденсують зі сполукою формули X шляхом звичайного пептидного приєднання з отриманням сполуки формули I. Для здійснення цього перетворення при проведенні реакції може бути використаний будь-який звичайний спосіб конденсації первинного аміну з карбоною кислотою. З іншого боку, сполука формули VIII може бути також конденсована зі сполукою формули X, за допомогою звичайних методик, з отриманням сполуки формули I. Для здійснення цього перетворення при проведенні реакції може бути використаний будь-який звичайний спосіб конденсації первинного аміну з ефіром карбонової кислоти.

Аміно-гетероароматичні сполуки формули X серійно випускаються або описані у хімічній літературі, або можуть бути отримані фахівцями

шляхом адаптації стандартних методик синтезу, описаних у хімічній літературі. Наприклад, гетероароматичні сполуки формули X, у яких одне з заміщень являє собою $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^7$, де $n=1, 2, 3$ або 4 , а R^7 являє собою водень або нижчий алкіл, можуть бути отримані з відповідної карбонової кислоти $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ ($n=0$, а R^7 являє собою водень). Будь-який звичайний спосіб вуглецевої гомологізації може бути використаний для перетворення нижчої карбонової кислоти на її вищі гомологи [див., наприклад, Skeean R.W.; Goel O.P. Synthesis, 1990, 628], які, у свою чергу, можуть бути потім перетворені на відповідні нижчі алкілові ефіри з використанням звичайних способів етерифікації. Гетероароматичні сполуки формули X, у яких одне з заміщень являє собою $-(\text{CH}_2)_nC(=\text{O})\text{NHR}^7$, де $n=0, 1, 2, 3$ або 4 , а R^7 являє собою водень або нижчий алкіл, можуть бути, у свою чергу, отримані з використанням вищезгаданих карбонових кислот. Будь-які звичайні способи перетворення карбонових кислот на відповідні амідів можуть бути використані для здійснення цього перетворення. У свою чергу, нижчі алкіламіди можуть бути перетворені на відповідні аміни формули X, в яких одне з заміщень являє собою $-(\text{CH}_2)_n\text{NHR}^7$, будь-яким звичайним способом відновлення амідів. Гетероароматичні сполуки формули X, у яких одне з заміщень являє собою $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^7$, де $n=1, 2, 3$ або 4 , можуть бути отримані з вищезгаданих нижчих алкілових ефірів. Нижчі алкілові ефіри можуть бути перетворені на відповідні спирти з використанням будь-яких звичайних способів відновлення ефірів.

Такі аміни та спирти, описані вище, можуть потребувати вибіркового захисту перед проведенням етану конденсації. Аміногрупа та спиртова група можуть бути захищені будь-якою звичайною кислотною групою, що відщеплюється. Захисні групи відщеплюють від амінних та спиртових груп після етану приєднання з отриманням бажаної сполуки формули I.

Гетероароматичні сполуки формули X, у яких один із замісників являє собою $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ або $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^7$, а R^7 являє собою нижчий алкіл, можуть бути отримані з відповідного галогену. Можуть бути застосовані будь-які звичайні способи ацилювання для перетворення ароматичного або гетероароматичного галогену на його оксооцтової кислоти нижчий ефір або ефірне похідне [див., наприклад, Hayakawa K.; Yasukouchi T.; Kanematsu K. Tetrahedron Lett, 1987, 28, 5895]. З іншого боку, якщо бажано отримати сполуки з нижчими алкільними або перфтор-нижчими алкільними групами сполук формули X, у якості початкових матеріалів можуть бути використані відповідні галоген-заміщені сполуки формули X. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення ароматичної галогенової групи на відповідну нижчу алкільну групу або перфтор-нижчу алкільну групу.

Якщо бажано отримати гетероароматичну сполуку формули X, у якій один із замісників являє собою ціано, або сполуку формули I, у якій

один із замісників п'яти- або шестиланкового гетероароматичного кільця являє собою ціано, тоді у якості початкового матеріалу може бути використаний відповідний галоген (особливо бром). Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення галогену на ціанід. З іншого боку, якщо бажано отримати сполуку формули I, у якій один із замісників п'яти- або шестиланкового гетероароматичного кільця являє собою амідоксим, найкращим способом є утворення цієї функціональної групи після етану конденсації з відповідної ціаногрупи. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб утворення амідоксиму з ціаногрупи.

П'яти- або шестиланкове кільце, утворене комбінацією R^3 та вуглецевого атому, до якого R^3 прикріплений, що позначається тут далі як $-CH<R^3$, являє собою полярну групу. П'яти- або шестиланкове кільце може цілком складатися з атомів вуглецю або містити один гетероатом, вибраний з кисню або сірки.

Якщо бажано отримати сполуку формули VIII або GX, у якій $-CH<R^3$ являє собою 2-тетрагідрофуран, для етану алкілювання у якості алкілгаліду може бути використаний початковий матеріал, що серійно випускається, 2-бромметилтетрагідрофуран. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб алкілювання α -вуглецевого атома карбонової кислоти або нижчого алкілового ефіру карбонової кислоти. Інший хімічний спосіб отримання сполуки формули VIII або IX, у якій $-CH<R^3$ являє собою 2-тетрагідрофуран, це отримання зі спирту, що серійно випускається, (тетрагідрофуран-2-іл)-метанолу. Спирт може бути перетворений на йодид. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення спирту на йодид. Алкілгалід, у свою чергу, може бути використаний для етапу алкілювання, як описано вище.

Якщо бажано отримати сполуку формули VIII або IX, у якій $-CH<R^3$ являє собою 2(R)-тетрагідрофуран, тоді може бути використаний початковий матеріал, що серійно випускається, (R)-(+)-тетрагідро-2-фуранова кислота. У цій реакційній послідовності кислота може бути відновлена у відповідний спирт. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення карбонової кислоти на спирт. Отриманий спирт може бути потім перетворений на відповідний трифлат для етану алкілювання. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб алкілювання α -вуглецевого атома карбонової кислоти або нижчого алкілового ефіру карбонової кислоти алкіл-трифлатом.

Якщо бажано отримати сполуку формули VIII або GX, у якій $-CH<R^3$ являє собою 3-тетрагідрофуран, тоді може бути використаний початковий матеріал, що серійно випускається, тетрагідро-3-фуранметанол. У цій реакційній послідовності спирт може бути спочатку перетворе-

ний на відповідний тозилат. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення спирту на тозилат. Отриманий тозилат може бути потім перетворений на відповідний йодид. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення тозилату на йодид. Тоді може бути проведена реакція алкілювання будь-яким звичайним способом алкілювання α -вуглецевого атома карбонової кислоти або нижчого алкілового ефіру карбонової кислоти.

Якщо бажано отримати сполуку формули VIII або IX, у якій $-CH<R^3$ являє собою 2-тетрагідропіран, тоді у якості алкілгаліду може бути використаний початковий матеріал, що серійно випускається, 2-бромметилтетрагідропіран. Тоді може бути проведена реакція алкілювання будь-яким звичайним способом алкілювання α -вуглецевого атома карбонової кислоти або нижчого алкілового ефіру карбонової кислоти.

Якщо бажано отримати сполуку формули VIII або IX, у якій $-CH<R^3$ являє собою 3(R)-тетрагідротіопіран, тоді може бути використаний початковий матеріал, що серійно випускається, 3,3'-тіодипропіонат. У цій реакційній послідовності діефір може бути циклізований з використанням основи. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб циклізації з основним промотором. Отриманий тіопіран може бути підданий ферментативному відновленню. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб хірального відновлення. Отриманий спирт може бути відновлений у відповідний вуглеводень. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб відновлення спиртів. Ефір, що залишився, може бути тоді відновлений у спирт. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення ефіру на спирт. Спирт може бути тоді перетворений на алкілйодид. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення спирту на йодид. Тоді може бути проведена реакція алкілювання будь-яким звичайним способом алкілювання α -вуглецевого атома карбонової кислоти або нижчого алкілового ефіру карбонової кислоти.

Якщо бажано отримати сполуку формули I, у якій $-CH<R^3$ являє собою 3-(1-оксо-гексагідро-1 λ^4 -тіопіран-3(R)-іл), тоді початковий матеріал може мати форму сполуки формули I, що містить 3(R)-тетрагідро-тіопіранову підгрупу в $-CH<R^3$. Тіоефір може бути окислений у сульфоксид. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб окиснення алкілтіозамісників у сульфоксида.

Якщо бажано отримати сполуку формули VIII або IX, у якій $-CH<R^3$ являє собою 4-тетрагідропіран, тоді може бути використаний відомий початковий матеріал, (тетрагідро-піран-4-іл)-метанол. У цій реакційній послідовності спирт може бути перетворений на тозилат. Для здійснення цього перетворення може бути вико-

ристаний будь-який звичайний спосіб перетворення спирту на тозилат. Тозилат потім перетворюють на йодид. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення спирту на йодид. Тоді може бути проведена реакція алкілювання будь-яким звичайним способом алкілювання α -вуглецевого атома карбонової кислоти або нижчого алкілового ефіру карбонової кислоти.

Якщо бажано отримати сполуку формули VIII або IX, у якій $-\text{CH}<\text{R}^3$ являє собою 2-гідрокси-циклопентил, тоді може бути використаний початковий матеріал, що серійно випускається, 2-оксо-циклопентанкарбонової кислоти етиловий ефір. У цій реакційній послідовності кетон може бути відновлений у спирт. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб відновлення кетона у спирт. Тоді отриманий спирт може бути захищений з використанням стандартної захисної групи для спирту. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення спирту на захищений спирт. Ефір може бути відновлений у відповідний первинний спирт. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб відновлення ефіру у спирт. Утворений спирт може бути перетворений на йодид. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення спирту на йодид. Тоді може бути проведена реакція алкілювання будь-яким звичайним способом алкілювання α -вуглецевого атома карбонової кислоти або нижчого алкілового ефіру карбонової кислоти. В альтернативі, якщо бажано отримати сполуку формули I, у якій $-\text{CH}<\text{R}^3$ являє собою 2-оксо-циклопентил, тоді початковий матеріал може мати форму сполуки формули I, що містить 2-гідрокси-циклопентильну підгрупу в $-\text{CH}<\text{R}^3$. Спирт може бути окислений у кетон. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб окислення спирту в кетон.

Аналогічним способом:

(а) Бажана 3-оксо-циклогексильна $-\text{CH}<\text{R}^3$ група може бути отримана з етил-3-оксоциклогексан-1-карбоксилату.

(b) Бажана 2-оксо-циклогексильна $-\text{CH}<\text{R}^3$ група може бути отримана з 2-циклогексанон карбоксилату.

Якщо бажано отримати сполуку формули I, у якій $-\text{CH}<\text{R}^3$ являє собою 2-гідроксиіміно-циклопентил, тоді початковий матеріал може мати форму сполуки формули I, що містить 2-оксо-циклопентильну підгрупу в $-\text{CH}<\text{R}^3$. Кетон може бути потім перетворений на гідроксиіміно. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення кетону на гідроксиіміно. З іншого боку, якщо бажано отримати сполуку формули I, у якій $-\text{CH}<\text{R}^3$ являє собою 2-метоксиіміно-циклопентил, початковий матеріал може також мати форму сполуки формули I, що містить 2-оксо-циклопентильну підгрупу в $-\text{CH}<\text{R}^3$. Кетон може бути перетворений на метоксиіміно. Для здійс-

нення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення кетону на метоксиіміно.

Якщо бажано отримати сполуку формули VIII, у якій $-\text{CH}<\text{R}^3$ являє собою 2,2-дифтор-циклопентил, тоді початковий матеріал може мати форму сполуки формули VIII, що містить 2-оксо-циклопентильну підгрупу в $-\text{CH}<\text{R}^3$. Кетон може бути тоді перетворений на дифтор. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення кетону на дифтор.

Якщо бажано отримати сполуку формули I, у якій $-\text{CH}<\text{R}^3$ являє собою 3-гідрокси-циклопентил, тоді може бути використаний початковий матеріал 3-йодметил-циклопентанон [J. Org. Chem. 1981, 46, 2412-2414]. Кетон може бути відновлений у спирт. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб відновлення кетону у спирт. Спирт може бути захищений з використанням стандартної захисної групи для спирту. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення спирту на захищений спирт. Тоді може бути проведена реакція алкілювання будь-яким звичайним способом алкілювання α -вуглецевого атома карбонової кислоти або нижчого алкілового ефіру карбонової кислоти. Сполуку формули VIII конденсують зі сполукою формули X звичайними способами з отриманням сполуки формули I. Для здійснення цього перетворення при проведенні цієї реакції може бути використаний будь-який звичайний спосіб конденсації первинного аміну з ефіром карбонової кислоти. Тоді захисна група спирту може бути видалена. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб видалення захисних груп спирту.

Якщо бажано отримати сполуку формули I, у якій $-\text{CH}<\text{R}^3$ являє собою 3-метокси-циклопентил, тоді початковий матеріал може мати форму сполуки формули I, що містить 3-гідрокси-циклопентильну підгрупу в $-\text{CH}<\text{R}^3$. Спирт може бути перетворений на метиловий ефір. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення спирту на метиловий ефір. З іншого боку, якщо бажано отримати сполуку формули I, у якій $-\text{CH}<\text{R}^3$ являє собою 3-ацетокси-циклопентил, початковий матеріал може також мати форму сполуки формули I, що містить 3-гідрокси-циклопентильну підгрупу в $-\text{CH}<\text{R}^3$. Спирт може бути перетворений на ацетоксигрупу. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення спирту на ацетокси.

Якщо бажано отримати сполуку формули VIII, у якій $-\text{CH}<\text{R}^3$ являє собою 3-фтор-циклопентил, тоді початковий матеріал може мати форму сполуки формули VIII, що містить 3-гідрокси-циклопентильну підгрупу в $-\text{CH}<\text{R}^3$. Спирт може бути перетворений на фтор. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення спирту на фтор.

Якщо бажано отримати сполуку формули VIII або GX, у якій $-\text{CH}<\text{R}^3$ являє собою 3-оксоциклопентил, тоді може бути використаний початковий матеріал 3-йодметил-циклопентанон [J. Org. Chem. 1981, 46, 2412-2414]. Кетон може бути захищений з використанням стандартної захисної групи для кетону. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення кетону на захищений кетон. Тоді може бути проведена реакція алкілювання будь-яким звичайним способом алкілювання α -вуглецевого атома карбонової кислоти або нижчого алкілового ефіру карбонової кислоти. Захисна група кетону може бути тоді видалена. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб видалення захисної групи кетону. Якщо бажано отримати сполуку, в якій стереохімічна структура у місці відгалуження від 3-оксоциклопентильного кільця являє собою R- або S-конфігурацію, початковий матеріал може мати хіральну захищену форму 2-циклопентен-1-ону. Цей матеріал може бути перетворений на відповідним чином захищений йодид стандартними способами.

Якщо бажано отримати сполуку формули I, у якій $-\text{CH}<\text{R}^3$ являє собою 3-гідроксиіміноциклопентил, початковий матеріал може мати форму сполуки формули I, що містить 3-оксоциклопентильну підгрупу в $-\text{CH}<\text{R}^3$. Кетон може бути перетворений на гідроксиіміно. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення кетону на гідроксиіміно. З іншого боку, якщо бажано отримати сполуку формули I, у якій $-\text{CH}<\text{R}^3$ являє собою 3-метоксиіміноциклопентил, початковий матеріал може також мати форму сполуки формули I, що містить 3-оксоциклопентильну підгрупу в $-\text{CH}<\text{R}^3$. Кетон може бути перетворений на метоксиіміно. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення кетону на метоксиіміно.

Якщо бажано отримати сполуку формули VIII, у якій $-\text{CH}<\text{R}^3$ являє собою 3,3-дифторциклопентил, початковий матеріал може мати форму сполуки формули VIII, що містить 3-оксоциклопентильну підгрупу в $-\text{CH}<\text{R}^3$. Кетон може бути тоді перетворений на дифтор. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення кетону на дифтор.

Якщо бажано отримати сполуку формули I, у якій $-\text{CH}<\text{R}^3$ являє собою 3-гідрокси-3-метилциклопентил, початковий матеріал може мати форму сполуки формули I, що містить 3-оксоциклопентильну підгрупу в $-\text{CH}<\text{R}^3$. Кетон може бути тоді перетворений на 3-гідрокси-3-метильну сполуку будь-яким звичайним способом перетворення кетону на нижчий алкіловий третинний спирт.

Якщо бажано отримати сполуку формули VIII або IX, у якій $-\text{CH}<\text{R}^3$ являє собою 4-оксоциклогексил, тоді може бути використаний початковий матеріал, що серійно випускається, 4-циклогексанонкарбонової кислоти етиловий ефір.

Кетон може бути захищений з використанням стандартної захисної групи. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб захисту кетону. Тоді отриманий ефір може бути відновлений у спирт. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб відновлення ефіру в спирт. Спирт може бути перетворений на йодид. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення спирту на йодид. Тоді може бути проведена реакція алкілювання будь-яким звичайним способом алкілювання α -вуглецевого атома карбонової кислоти або нижчого алкілового ефіру карбонової кислоти. Тоді може бути видалена захисна група кетону. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб видалення захисної групи кетону.

Якщо бажано отримати сполуку формули I, у якій $-\text{CH}<\text{R}^3$ являє собою 4-гідроксиіміноциклогексил, тоді початковий матеріал може мати форму сполуки формули I, що містить 4-оксоциклогексильну підгрупу в $-\text{CH}<\text{R}^3$. Кетон може бути тоді перетворений на гідроксиіміно. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення кетону на гідроксиіміно. З іншого боку, якщо бажано отримати сполуку формули I, у якій $-\text{CH}<\text{R}^3$ являє собою 4-метоксиіміноциклогексил, початковий матеріал може також мати форму сполуки формули I, що містить 4-оксоциклогексильну підгрупу в $-\text{CH}<\text{R}^3$. Кетон може бути тоді перетворений на метоксиіміно. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення кетону на метоксиіміно.

Якщо бажано отримати сполуку формули I, у якій $-\text{CH}<\text{R}^3$ являє собою 4-гідроксициклогексил, початковий матеріал може мати форму сполуки формули I, що містить 4-оксоциклогексильну підгрупу в $-\text{CH}<\text{R}^3$. Кетон може бути відновлений у спирт. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення кетону на спирт.

Якщо бажано отримати сполуку формули VIII або IX, у якій $-\text{CH}<\text{R}^3$ являє собою 3-тетрагідропіран, тоді може бути використаний початковий матеріал, що серійно випускається, дигідропіран-3-он. У цій реакційній послідовності кетон може бути відновлений у спирт. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб відновлення кетону в спирт. Спирт перетворюють на мезилат. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення спирту на мезилат. Мезилат може бути потім заміщений ціаногрупою. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення мезилату на ціано. Отримана ціаногрупа може бути тоді перетворена на кислоту. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб гідролізу ціаногрупи у кислоту. Тоді кислоту відновлюють у спирт. Для

здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб відновлення кислоти у спирт. Спирт може бути тоді перетворений на йодид. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення спирту на йодид. Тоді може бути проведена реакція алкілювання будь-яким звичайним способом алкілювання α -вуглецевого атома карбонової кислоти або нижчого алкілового ефіру карбонової кислоти.

Аналогічним способом:

(a) Бажана 2-тетрагідротіофуранова $-\text{CH}<\text{R}^3$ група може бути отримана з 4-бутиротіолактону.

(b) Бажана 3-тетрагідротіофуранова $-\text{CH}<\text{R}^3$ група може бути отримана з тетрагідротіофен-3-ону.

(c) Бажана 4-тетрагідротіопіранова $-\text{CH}<\text{R}^3$ група може бути отримана з тетрагідротіопіран-4-ону.

Якщо бажано отримати сполуку формули VIII або DC, у якій $-\text{CH}<\text{R}^3$ являє собою 2-тетрагідротіопіран, тоді може бути використаний початковий матеріал, що серійно випускається, етил 2-оксоітан-3-карбоксилат. У цій реакційній послідовності ефір може бути перетворений на кислоту. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення ефіру на кислоту. Кислота може тоді бути декарбоксилювана. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб декарбоксилювання. Кетон може бути тоді відновлений у спирт. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб відновлення кетону в спирт. Спирт перетворюють на мезилат. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення спирту на мезилат. Мезилат може бути тоді заміщений ціаногрупою. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення мезилату на ціано. Отримана ціаногрупа може бути перетворена на кислоту. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб гідролізу ціаногрупи в кислоту. Кислоту потім відновлюють у спирт. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб відновлення кислоти у спирт. Спирт може бути тоді перетворений на йодид. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення спирту на йодид. Тоді може бути проведена реакція алкілювання будь-яким звичайним способом алкілювання α -вуглецевого атома карбонової кислоти або нижчого алкілового ефіру карбонової кислоти.

Сполука формули I містить асиметричний вуглецевий атом, через який з'єднані група $-\text{CH}_2-\text{CH}<\text{R}^3$ та амідні замісники кислоти. За винаходом, переважною стереоконфігурацією цієї групи є R-конфігурація.

Якщо бажано отримати R- або S-ізомер сполуки формули I, ці сполуки можуть бути виділені у вигляді бажаного ізомеру звичайними хімічними засобами. Переважним хімічним засобом є за-

стосування псевдоефедрину у якості хірального допоміжного засобу для асиметричного алкілювання фенілоцтової кислоти формули V [див., наприклад, Myers A.G. et al. J. Am. Chem. Soc. 1997, 6496]. Для утворення бажаної R-кислоти формули IX сполуки формули V спочатку перетворюють на аміді псевдоефедрину з використанням 1R,2R(-) псевдоефедрину як бажаного енантіомеру псевдоефедрину. Для здійснення цього перетворення може бути використаний будь-який звичайний спосіб перетворення карбонової кислоти на карбоксамід. Аміді псевдоефедрину можуть бути піддані високо діастереоселективним алкілюванням алкілгалідами для отримання α -заміщених амідних продуктів, що відповідають формулі IX. Ці високозбагачені діастереомерами аміді можуть бути перетворені звичайними способами кислотного гідролізу на високозбагачені енантіомерами R-карбонові кислоти формули IX, що забезпечує перетворення карбоксаміду на карбонову кислоту. Ці R-карбонові кислоти формули IX можуть бути перетворені на R-ізомери формули I. Для здійснення цього перетворення при проведенні такої реакції може бути використаний будь-який звичайний спосіб конденсації первинного аміну з карбоною кислотою.

Інший хімічний засіб отримання R- або S-ізомеру сполуки формули I включає реакцію сполуки формули IX з оптично активною основою. Будь-яка звичайна оптично активна основа може бути використана для проведення цього розділення. Переважними оптично активними основами є оптично активні аміні основ, такі як α -метилбензиламін, хінін, дегідроабіетиламін та α -метилнафтиламін. Будь-яка звичайна технологія розділення органічних кислот оптично активними амініми основами може бути використана для проведення цієї реакції. На етапі розділення сполуки формули IX піддають реакції з оптично активною основою в інертному органічному розчиннику з отриманням солей оптично активного аміну з R- та S-ізомерами сполуки формули IX. При утворенні цих солей температури та тиск не є вирішальними чинниками, і утворення солей може відбуватися при кімнатній температурі та атмосферному тиску. R- та S-солі можуть бути розділені будь-яким звичайним способом, таким як фракційна кристалізація. Після кристалізації кожна з солей може бути перетворена на відповідні сполуки формули IX у R- та S-конфігурації шляхом гідролізу кислотою. Переважними є кислоти, розбавлені водою, зокрема, концентрацією від 0,001 до 2N, такі як розбавлена сірчана або розбавлена соляна кислота. Конфігурація сполуки формули IX, отримана таким способом розділення, проходить через всю схему реакції з отриманням бажаних R- або S-ізомерів формули I.

Розділення рацематів сполуки формули IX може бути також здійснене шляхом утворення відповідних діастереомерних ефірів або амідів. Ці діастереомерні ефіри або аміді можуть бути отримані шляхом сполучення карбонових кислот формули IX з хіральною спиртом або хіральною аміном. Ця реакція може бути проведена з вико-

ристанням будь-якого звичайного способу сполучення карбонової кислоти зі спиртом або аміном. Відповідні діастереомери сполуки формули IX можуть бути потім виділені з використанням будь-яких звичайних способів розділення. Утворені чисті діастереомерні ефіри або амідри можуть бути потім гідролізовані з отриманням відповідних чистих R- або S-ізомерів. Реакція гідролізу може бути проведена з використанням звичайних відомих методик гідролізу ефіру або амиду без рацемізації. Нарешті, виділення R- та S-ізомерів може бути також здійснено з використанням ферментативного ефірного гідролізу будь-яких нижчих алкілових ефірів, що відповідають сполуці формули VIII [див., наприклад, Ahmar M.; Girard C.; Bloch R. *Tetrahedron Lett.*, 1989, 7053], що приводить до утворення відповідної хіральної кислоти та хірального ефіру. Ефір та кислота можуть бути розділені будь-яким звичайним способом відокремлення кислоти від ефіру. Конфігурація формули VIII, отримана таким способом розділення, проходить через всю схему реакції з отриманням бажаних R- або S-ізомерів формули I.

Усі сполуки формули I, що включають сполуки, описані у Прикладах, активують глюкокіназу *in vitro* згідно з методикою дослідження біологічної активності, Приклад А. У такий спосіб вони підвищують потік метаболізму глюкози, що викликає підвищену секрецію інсуліну. Таким чином, сполуки формули I є активаторами глюкокінази, корисними для підвищення секреції інсуліну.

Наступні сполуки були випробувані і виявилися відмінними активаторами глюкокінази *in vivo* при пероральному застосуванні згідно з методикою дослідження біологічної активності, описаною у Прикладі В:

N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-піран-4-іл)-пропіонамід

2-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-[5-(N-гідроксикарбамімідоіл)-піразин-2-іл]-3-(тетрагідро-піран-4-іл)-пропіонамід

2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід

2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-((R)-3-оксо-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід

N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-пропіонамід

N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-гідроксиіміно-циклопентил)-пропіонамід

2-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-метоксиіміно-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід

N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-метоксиіміно-циклопентил)-пропіонамід

N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамід

N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамід

2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-хлор-піразин-2-іл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамід

N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-гідроксиіміно-циклогексил)-пропіонамід

N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-гідроксиіміно-циклогексил)-пропіонамід

2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-хлор-піразин-2-іл)-3-(4-гідроксиіміно-циклогексил)-пропіонамід.

Завдяки їхній здатності активувати глюкокіназу сполуки наведеної вище формули I можуть бути застосовані у якості лікарських засобів для лікування діабету тину II. Таким чином, як згадано вище, лікарські засоби, що містять сполуку формули I, також складають предмет винаходу, як і спосіб виготовлення таких лікарських засобів, при цьому спосіб включає надання однієї або більше сполук формули I, якщо бажано, разом з однією або більше інших терапевтично цінних речовин, форми галенового препарату, наприклад, шляхом змішування сполуки формули I з фармацевтично прийнятним носієм і/або допоміжною речовиною.

Фармацевтичні композиції можуть застосовуватися пероральним шляхом, наприклад, у формі таблеток, таблеток із покриттям, драже, твердих або м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій або суспензій. Введення також може здійснюватися ректальним шляхом, наприклад, з використанням супозиторіїв; шляхом місцевого або черезшкірного застосування, наприклад, з використанням мазей, кремів, гелів або розчинів; або парентеральним, наприклад, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, підшкірним, внутрішньооболонковим або трансдермальним шляхом, з використанням, наприклад, розчинів для ін'єкцій. Крім того, можливе сублінгвальне введення або із застосуванням аерозолі, наприклад, у формі розпилювача. Для виготовлення таблеток, таблеток із покриттям, драже або твердих желатинових капсул сполуки за винаходом можуть бути змішані з фармацевтично інертними, неорганічними або органічними наповнювачами. Приклади придатних наповнювачів для таблеток, драже або твердих желатинових капсул включають лактозу, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк або стеаринову кислоту чи її солі. Придатні наповнювачі для м'яких желатинових капсул включають, наприклад, рослинні олії, воски, жири, напівтверді і рідкі поліолі і т.п.; проте, у залежності від природи активних інгредієнтів, для м'яких желатинових капсул наповнювачі іноді бувають непотрібні. Наповнювачі для виготовлення розчинів та сиропів включають, наприклад, воду, поліолі, сахарозу, інвертний цукор та глюкозу. Наповнювачі для ін'єкційних розчинів включають, наприклад, воду, спирти, поліолі, гліцерин та рослинні олії. Придатні носії для супозиторіїв, а також місцевого та черезшкірного застосування включають, наприклад, природні або отверджені олії, воски, жири і напіврідкі або рідкі поліолі. Фармацевтичні композиції можуть також містити консе-

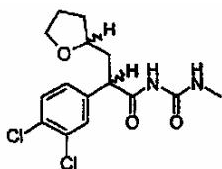
рванти, солюбілізатори, стабілізатори, зволожувачі, емульгатори, підсолоджувачі, барвники, ароматизатори, солі для регулювання осмотичного тиску, буфери, покриття або антиоксиданти. Як згадано вище, вони можуть також містити інші терапевтично цінні компоненти. Необхідною умовою є нетоксичність усіх допоміжних речовин, що застосовуються у виробництві препаратів.

Переважними формами застосування є внутрішньовенне, внутрішньом'язове або пероральне застосування, причому найбільш переважним є пероральне застосування. Дози, при яких сполуки формули I будуть застосовуватися у ефективних кількостях, залежать від природи конкретного активного інгредієнта, віку та потреб пацієнта і шляху застосування. Загалом, прийнятний діапазон доз складає ~1-100мг/кг ваги тіла на день.

Далі винахід описаний більш детально за допомогою Прикладів, що наведені лише для ілюстрації і не повинні розглядатися як обмеження області винаходу, визначеної у формулі винаходу.

Приклад 1

1-[2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2-іл)-пропіоніл]-3-метил-сечовина



Розчин трифенілфосфіну (11,90г, 45,41ммоль) та імідазолу (6,18г, 90,82ммоль) у метиленхлориді (80мл), охолоджений до 0°C, повільно обробили йодом (11,53г, 45,4ммоль), а потім додали по краплях розчин (тетрагідро-фуран-2-іл)-метанолу (4,0мл, 41,28ммоль) у метиленхлориді (5мл). Утвореній реакційній суміші дали нагрітись до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 4 годин. Тоді реакційну суміш розбавили водою (25мл) та екстрагували метиленхлоридом (3×20мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом при 25°C. Отриману тверду речовину промили пентаном (4×50мл) та профільтрували через прокладку з силікагелю. Фільтрат концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 80/20 пентан/діетиловий ефір) отримали 2-йодметил-тетрагідро-фуран (2,09г, 25%) у вигляді прозорої безбарвної рідини: EI-HRMS (електронна іонізація - мас-спектроскопія високої роздільної здатності) m/e розраховане для C₅H₉IO (M⁺) 211.9698, виявлене 211.9708.

Розчин (3,4-дихлор-феніл)-оцтової кислоти (14,0г, 0,07моль) у метанолі (71мл) обробили каталітичною кількістю концентрованої сірчаної кислоти. Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 12 годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 50/50 гексани/етилацетат) отримали (3,4-дихлор-феніл)-оцтової кислоти метиловий

ефір (15,0г, кільк.) у вигляді білої твердої речовини: т. пл. 30-32°C; EI-HRMS m/e розраховане для C₉H₈Cl₂O₂ (M⁺) 217.9901, виявлене 217.9907.

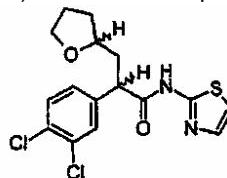
Розчин діізопропіламіну (0,59мл, 4,51ммоль) у тетрагідрофурані (30мл) охолодили до -78°C у атмосфері аргону і тоді обробили 2.5М розчином п-бутиллітію у гексанах (1,8мл, 4,51ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 15хв., після чого повільно додали через канюлю розчин (3,4-дихлор-феніл)-оцтової кислоти метилового ефіру (825мг, 3,76ммоль) у тетрагідрофурані (3мл) та 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинону (1мл). Яскраво-жовтий розчин перемішували при -78°C протягом 1 години, після чого повільно додали через канюлю розчин 2-йодметил-тетрагідро-фурану (798мг, 3,76ммоль) у 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинону (0,5мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 1 години, а потім дали нагрітись до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 14 год. Реакцію погасили доданням насиченого водного розчину амонію (20мл) і екстрагували етилацетатом (3×20мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом.

Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 90/10 гексани/етилацетат) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2-іл)-пропіонової кислоти метиловий ефір (501мг, 44%) у вигляді безбарвного масла: EI-HRMS m/e розраховане для C₁₄H₁₆Cl₂O₃ (M⁺) 302.0477, виявлене 302.0464.

Розчин 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2-іл)-пропіонової кислоти метилового ефіру (617мг, 2,04ммоль), метилсечовини (302мг, 4,07ммоль) та розчин метоксиду магнію у метанолі (7,4% ваг., 4,63мл, 3,06ммоль) нагрівали при 100°C протягом 8 год. Після цього реакційну суміш концентрували під вакуумом, розчинили в етилацетаті (50мл) і потім профільтрували через прокладку з силікагелю. Органічну фазу концентрували під вакуумом з отриманням неочищеного продукту. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 80/20 гексани/етилацетат) отримали 1-[2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2-іл)-пропіоніл]-3-метил-сечовину у вигляді білої твердої речовини: EI-HRMS m/e розраховане для C₁₅H₁₈Cl₂N₂O₃ (M⁺) 344.0694, виявлене 344.0699.

Приклад 2

2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід



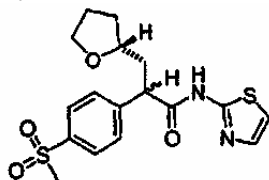
Розчин свіжоприготованого діізопропіламід літію (23мл з 0,31М готового розчину, 7,13ммоль), охолоджений до -78°C, обробили (3,4-дихлор-феніл)-оцтовою кислотою (696мг, 3,39ммоль) у тетрагідрофурані/1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (8,5мл, 3:1). Отриманий розчин перемішували при -78°C протягом 45хв. Тоді

реакційну суміш обробили розчином 2-бромметил-тетрагідро-фурану (672мг, 4,07ммоль) у 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (2мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 2год. Тоді реакційну суміш нагріли до 25°C та перемішували при 25°C протягом 18год. Реакцію погасили додаванням по краплях насиченого водного розчину хлориду амонію. Надлишковий розчинник видалили під вакуумом. Залишок розбавили водою (50мл) та обробили 1N водним розчином соляної кислоти до отримання кислотного розчину. Отриманий розчин екстрагували етилацетатом ($3 \times 50\text{мл}$). Органічну фазу промили насиченим водним розчином хлориду літію ($1 \times 100\text{мл}$); висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 50/50 гексани/етилацетат з крижаною оцтовою кислотою) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2-іл)-пропіонову кислоту (692,3мг, 70,8%) у вигляді білої твердої речовини: т. пл. $100-102^{\circ}\text{C}$; FAB-HRMS (бомбардування швидкими атомами) m/e розраховане для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}_3$ ($M+H$)⁺ 289.0399, виявлене 289.0404.

Розчин 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2-іл)-пропіонової кислоти (204,5мг, 0,70ммоль), 2-амінотіазолу (71мг, 0,70ммоль) та бензотріазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфоній гексафтор-фосфату (314мг, 0,70ммоль) у N,N-диметилформаміді (3,55мл) обробили N,N-діізопропілетиламіном (260мкл, 1,49ммоль). Суміш перемішували в атмосфері азоту при 25°C протягом 18год. Після цього реакційну суміш розбавили водою (50мл). Отриманий розчин екстрагували етилацетатом ($3 \times 50\text{мл}$). Органічну фазу висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 50/50 гексани/етилацетат) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (232,2мг, 88,4%) у вигляді білої твердої речовини: т. пл. $69-71^{\circ}\text{C}$; EI-HRMS m/e розраховане для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (M^+) 370.0309, виявлене 370.0309.

Приклад 3

2-(4-Метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2(R)-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід



Розчин (R)-(+)-тетрагідро-2-фуранкарбонової кислоти (8,0г, 68,9ммоль) у безводному тетрагідрофурані (100мл), в атмосфері аргону, охолодили у льодяній бані, обробили по краплях бордиметилсульфідом (19,6мл, 207,0ммоль). Реакційній суміші дали нагрітися до 25°C , перемішували при цій температурі протягом 2год., а потім знову охолодили до 0°C у льодяній бані. Реакцію погасили шляхом додавання води по краплях. Реа-

кційну суміш розбавили додатковою кількістю води (100мл) та екстрагували етилацетатом ($3 \times 75\text{мл}$). Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 25/75 гексани/етилацетат) отримали (R)- (тетрагідро-фуран-2-іл)-метанол (5,91г, 84%) у вигляді безбарвного масла: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -16.6^{\circ}$; (с=5.2, хлороформ).

Розчин (R)-(тетрагідро-тіопіран-3-іл)-метанолу (1,0г, 9,8ммоль) у метиленхлориді (35мл) охолодили до -78°C , а потім обробили 2,6-диметилпіридином (1,71мл, 14,7ммоль) і тоді трифторметансульфоновим ангідридом (1,98мл, 11,76ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 40 хвилин, а тоді розбавили гексанами (40мл). Суміш промили насиченим водним розчином бікарбонату натрію ($1 \times 25\text{мл}$). Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом з отриманням трифторметансульфонові кислоти (R)-тетрагідро-фуран-2-ілметилового ефіру у вигляді неочищеного масла.

Розчин 4-(метилтіо)фенілоцтової кислоти (6,91г, 37,9ммоль) у метанолі (100мл) повільно обробили концентрованою сірчаною кислотою (1мл). Отриману реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 19год. Реакційній суміші дали охолотитися до 25°C і тоді концентрували під вакуумом для видалення метанолу. Залишок розбавили етилацетатом (200мл). Органічний шар промили насиченим водним розчином бікарбонату натрію ($3 \times 300\text{мл}$) та насиченим водним розчином хлориду натрію ($1 \times 100\text{мл}$). Органічний шар висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом з отриманням (4-метилсульфаніл-феніл)-оцтової кислоти метилового ефіру (7,28г, 98%) у вигляді жовтої рідини, яку використали у синтезі без додаткової очистки: EI-HRMS m/e розраховане для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$ (M^+) 196.0558, виявлене 196.0559.

Розчин діізопропіламіну (1,21мл, 8,62ммоль) у безводному тетрагідрофурані (30мл) охолодили до -78°C в атмосфері аргону, а тоді обробили 2,5M розчином n-бутиллітію у гексанах (3,3мл, 8,25ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин, а потім обробили по краплях розчином (4-метилсульфаніл-феніл)-оцтової кислоти метилового ефіру (1,47г, 7,5ммоль) у безводному тетрагідрофурані (10мл) та 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (3,34мл). Реакційна суміш набула золотистого кольору, і тоді її залишили при перемішуванні на 1 годину при -78°C . Тоді реакційну суміш обробили розчином трифторметансульфонові кислоти (R)-тетрагідро-фуран-2-ілметилового ефіру (2,30г, 9,8ммоль) у безводному тетрагідрофурані (10мл). Реакційній суміші дали нагрітися до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 16год. Реакцію погасили насиченим водним розчином хлориду амонію (30мл), а потім концентрували під вакуумом для

видалення тетрагідрофурану. Водний залишок екстрагували етилацетатом (3×75мл). Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40M, силікагель, 9/1 гексани/етилацетат) отримали 2-(4-метилсульфаніл-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2(R)-іл)-пропіонової кислоти метиловий ефір (0,810г, 39%) у вигляді блідо-жовтого масла: $[\alpha]_{589}^{23} = -10.87^\circ$ ($c=0.46$, хлороформ); EI-HRMS m/e розраховане для $C_{15}H_{20}O_3S$ (M^+) 280.1133, виявлене 280.1130.

Розчин 2-(4-метилсульфаніл-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2(R)-іл)-пропіонової кислоти метилового ефіру (0,693г, 2,47ммоль) у метанолі (Юмл) обробили 0,8М водним розчином гідроксиду літію (4,0 мл, 4,94ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 16 годин, а потім концентрували під вакуумом для видалення метанолу. Водний шар, що залишився, підкислили до pH=2 10% водним розчином соляної кислоти і екстрагували етилацетатом (2×10мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином хлориду натрію (1×10мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом з отриманням чистої 2-(4-метилсульфаніл-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2(R)-іл)-пропіонової кислоти (0,653г, 99%) у вигляді світло-жовтого масла, що кристалізується при відстоюванні: т.пл. 105-107°C; $[\alpha]_{589}^{23} = -14.93^\circ$ ($c=0.75$, хлороформ); EI-HRMS m/e розраховане для $C_{14}H_{18}O_3S$ (M^+) 266.0976, виявлене 266.0976.

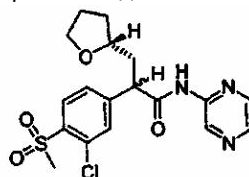
Розчин 2-(4-метилсульфаніл-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2(R)-іл)-пропіонової кислоти (0,075г, 0,28ммоль), бензотріазол-1-ілокси-трис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфату (0,186г, 0,42ммоль) та 2-амінотіазолу (0,042г, 0,42ммоль) у метиленхлориді (10мл) при 25°C обробили триетиламіном (0,12мл, 0,84ммоль). Утворену реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 16 год. Тоді реакційну суміш розбавили водою (10мл) та екстрагували метиленхлоридом (3×10мл). Об'єднані органічні шари промили по черзі водою (1×10мл), 1Н водним розчином гідроксиду натрію (1×10мл), 1Н водним розчином соляної кислоти (1×10мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію (1×10мл). Органічний шар висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40S, силікагель, 2/3 гексани/етилацетат) отримали 2-(4-метансульфаніл-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2(R)-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (0,068г, 70%) у вигляді блідо-жовтої піни: $[\alpha]_{589}^{23} = -32.91^\circ$ ($c=0.24$, хлороформ); EI-HRMS m/e розраховане для $C_{17}H_{20}N_2O_2S_2$ (M^+) 348.0966, виявлене 348.0968.

Розчин 2-(4-метансульфаніл-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2(R)-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (0,061г, 0,18ммоль) у мурашиній кислоті (0,20мл, 5,25ммоль) охолодили до 0°C, а тоді обробили 30% водним розчином перекису водню (0,10мл, 0,875ммоль). Отриманий розчин перемішували при 0°C протягом 5 хвилин, а тоді нагріли до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 1год. Реакційну суміш знову охоло-

дили до 0°C і погасили 10% водним розчином бісульфіту натрію. Реакційну суміш розбавили водою (5мл) та екстрагували етилацетатом (2×5мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40S, силікагель, 2/3 гексани/етилацетат) отримали 2-(4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2(R)-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (0,062г, 70%) у вигляді білої піни: $[\alpha]_{589}^{23} = -33.0^\circ$ ($c=0.20$, хлороформ); EI-HRMS m/e розраховане для $C_{17}H_{20}N_2O_4S_2$ (M^+) 380.0864, виявлене 380.0873.

Приклад 4

2-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідро-фуран-2(R)-іл)-пропіонамід



Розчин алюмінію трихлориду (54,9г, 412ммоль) у хлороформі (180мл) в атмосфері аргону, охолоджений до 0°C, обробили по краплях розчином метилхлоркоацетату (24,3мл, 264ммоль) у хлороформі (180мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, а тоді обробили по краплях розчином 2-хлортіазолу (39,4г, 247ммоль) у хлороформі (180мл). Реакційна суміш набула червоного кольору. Утворений реакційний суміш дали нагрітися до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 4 год. Тоді реакційну суміш повільно вилили на лід (700мл). Отриману жовту суміш перемішували протягом 15 хвилин і потім профільтрували через целіт для видалення солей алюмінію. Фільтрат екстрагували метиленхлоридом (3×50мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (1×50мл). Органічну фазу висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом з отриманням 2-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-оксо-оцтової кислоти метилового ефіру (36,4г, 60%) у вигляді світло-жовтого масла: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{10}H_9ClO_3S$ (M^+) 243.9961, виявлене 243.9958.

Розчин (3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-оксо-оцтової кислоти метилового ефіру (61,7г, 252ммоль) у толуолі (120мл) нагрівали при 50°C. Цей нагрітий розчин обробили по краплях 3М водним розчином гідроксиду натрію (105мл, 313ммоль) через краплинну воронку, підтримуючи температуру нижче 60°C. Після закінчення додання реакційну суміш перемішували при 50°C ще 1,5 годин, і протягом цього часу почалося утворення жовтого осадку. По закінченні цього часу нагрів припинили і теплий розчин обробили по краплях концентрованою соляною кислотою (10,6мл, 290ммоль). Отриманий реакційний суміш дали охолотитися до 25°C і потім перемішували при 25°C протягом 16год. Тверду речовину профільтрували і промили водою (50мл) та толуолом

(50мл). Тверду речовину сушили при відсмоктуванні протягом 1 години, а потім у глибоковакуумному ексикаторі з отриманням (3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-оксо-оцтової кислоти (57,22г, 98%) у вигляді білої твердої речовини: т. пл. 166°C (розкл.); FAB-HRMS m/e розраховане для $C_9H_7ClO_3S$ ($M+Na$)⁺ 252.9702, виявлене 252.9700.

У реакційну колбу, оснащену механічною мішалкою, вмістили гідазингідрат (8,5мл, 273ммоль). Гідазингідрат охолодили до -50°C і тоді обробили (3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-оксо-оцтовою кислотою (12,6г, 54,6ммоль) однією порцією. Це спричинило екзотермічний ефект, який підняв температуру. Отриману молочно-білу суміш нагріли до 80°C. Після досягнення 80°C джерело нагріву прибрали і обробили реакційну суміш гідроксидом калію (2,09г, 31,7ммоль) однією порцією. Це спричинило екзотермічний ефект. Тоді суміш перемішували при 25°C, доки температура реакції не знизилася знову до 80°C. Тоді додали ще одну порцію гідроксиду калію (2,09г, 31,7ммоль). Це знову спричинило екзотермічний ефект, і утвореній реакційній суміші дали охолотитися знову до 80°C. При 80°C до реакційної суміші додали третю порцію гідроксиду калію (2,09г, 31,7ммоль). Це знову спричинило екзотермічний ефект, і після охолодження до 80°C додали четверту та останню порцію гідроксиду калію (2,09г, 31,7ммоль). Тоді підвели джерело нагріву і нагрівали реакційну суміш при 100°C протягом 16 год. Отриману гомогенну реакційну суміш охолодили до 25°C і розбавили водою (12мл). Реакційну суміш перенесли у ділильну воронку, промили додатково кількістю води (12мл) та діетиловим ефіром (40мл). Шари розділили і водний шар перенесли у колбу.

Органічний шар екстрагували водою (2×15мл). Водні шари об'єднали та обробили гептаном (20мл), і отриману реакційну суміш енергійно перемішали. Цей перемішаний розчин обробили по краплях концентрованою соляною кислотою (26мл) протягом 30 хвилин, підтримуючи температуру нижче 50°C за допомогою льодяної бані. Утворилася каламутна суспензія, яку перемішували при 25°C протягом 3 годин. Утворену тверду речовину зібрали шляхом фільтрації і тоді промили по черзі 1Н водним розчином соляної кислоти (2×6мл), гептаном (1×12мл) та розчином гептану/діетилового ефіру (15мл, 4:1). Отриману тверду речовину висушили під глибоким вакуумом з отриманням (3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-оцтової кислоти (10,48г, 89%) у вигляді брудно-білої твердої речовини: т. пл. 105,6-108,4°C; EI-HRMS m/e розраховане для $C_9H_9ClO_2S$ (M^+) 216.0012, виявлене 216.0022.

Розчин (3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-оцтової кислоти (7,00г, 32,30ммоль) у метанолі (150мл) повільно обробили концентрованою сірчаною кислотою (2,8мл, 52,65ммоль). Отриману реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 1,5год. Реакційній суміші дали охолотитися до 25°C і концентрували під вакуумом для видалення метанолу. Залишок розбавили етилацетатом (500мл). Органічну фазу про-

мили по черзі насиченим водним розчином бікарбонату натрію (1×200мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію (1×200мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом з отриманням (3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-оцтової кислоти метилового ефіру (7,41г, 99,4%) у вигляді світло-жовтого масла: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{10}H_{11}ClO_2S$ (M^+) 230.0168, виявлене 230.0166.

Розчин (R)-(тетрагідро-тіопіран-3-іл)-метанолу (отриманий, як описано у Прикладі 3, 0,418г, 4,095ммоль) у метиленхлориді (10мл) охолодили до -78°C і тоді обробили 2,4,6-етилметилпіридином (830мкл, 6,3ммоль), а потім трифторметансульфоновим ангідридом (830мкл, 4,91ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 40 хвилин і тоді розбавили гексанами (20мл). Суміш промили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (1×10мл) і об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом з отриманням трифторметансульфонові кислоти (II)-тетрагідро-фуран-2-ілметилового ефіру у вигляді неочищеного масла.

Розчин дізопропіламіну (0,55мл, 3,94ммоль) у безводному тетрагідрофурані (10мл) охолодили до -78°C в атмосфері аргону та обробили 2,5М розчином *n*-бутиллітію у гексанах (1,51мл, 3,78ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин і тоді обробили по краплях розчином (3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-оцтової кислоти метилового ефіру (0,72г, 3,15ммоль) у безводному тетрагідрофурані (3,5мл) та 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (1,2мл). Реакційна суміш набула золотистого кольору, і її залишили при перемішуванні на 1 годину при -78°C. Реакційну суміш обробили розчином трифторметансульфонові кислоти (R)-тетрагідро-фуран-2-ілметилового ефіру (0,959г, 4,10ммоль) у безводному тетрагідрофурані (2мл). Реакційній суміші дали нагрітися до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 52 годин. Реакцію погасили насиченим водним розчином хлориду амонію (25мл) і тоді концентрували під вакуумом для видалення тетрагідрофурану. Водний залишок екстрагували етилацетатом (3×50мл). Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 9/1 гексани/етилацетат - 85/15 гексани/етилацетат) отримали 2-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2(R)-іл)-пропіонової кислоти метиловий ефір (0,519г, 52%) у вигляді блідо-жовтого масла: $[\alpha]_D^{23} = -19.02^\circ$ ($C=0.51$, хлороформ); EI-HRMS m/e розраховане для $C_{15}H_{19}ClO_3S$ (M^+) 314.0743, виявлене 314.0743.

Розчин 2-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2(R)-іл)-пропіонової кислоти метилового ефіру (0,519г, 1,65ммоль) у метанолі (7мл) обробили 0,8М водним розчином гідроксиду літію (40,7мл, 33,0ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 1,5 годин і тоді концентрували під вакуумом для видалення ме-

танолу. Водний шар, що залишився, підкислили до pH 2 10% водним розчином соляної кислоти і тоді екстрагували етилацетатом (2×100мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином хлориду натрію (1×100мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом з отриманням чистої 2-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2(R)-іл)-пропіонової кислоти (0,495г, 95,8%) у вигляді світло-жовтого масла, що кристалізується після відстоювання: т. пл. 93-96°C; $[\alpha]^{23}_{589} = -23.70^\circ$ (с=0.46, хлороформ); EI-HRMS m/e розраховане для $C_{14}H_{17}ClO_3S$ (M^+) 300.0587, виявлене 300.0579.

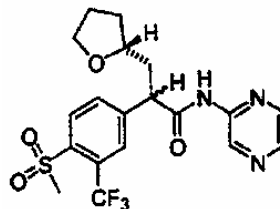
Розчин 2-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2(R)-іл)-пропіонової кислоти (60мг, 0,2ммоль) у метиленхлориді (5мл) обробили N,N-диметилформамідом (3 краплі) та охолодили до 0°C. Потім реакційну суміш обробили 2,0М розчином оксалілхлориду у метиленхлориді (110мкл, 0,22ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30хв. і потім дали нагрітися до 25°C. Реакційну суміш концентрували під вакуумом для видалення розчинників та надлишку оксалілхлориду. Залишок перерозчинили у безводному тетрагідрофурані (5мл) та обробили по краплях розчином 2-амінопіразину (57мг, 0,6ммоль) у тетрагідрофурані (1мл) та піридині (65мкл, 0,8ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 45хв. Реакційну суміш розбавили водою (2мл) та екстрагували метиленхлоридом (3×5мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 12M, силікагель, 1/4 гексани/етилацетат) отримали 2-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідро-фуран-2-іл)-пропіонамід (50мг, 66,1%) у вигляді безбарвної смоли: $[\alpha]^{23}_{589} = -43.33^\circ$ (с=0.45, хлороформ); EI-HRMS m/e розраховане для $C_{18}H_{20}ClN_3S$ (M^+) 377.0965, виявлене 377.0979.

Розчин 2-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідро-фуран-2(R)-іл)-пропіонамиду (0,060г, 0,16ммоль) у мурашиній кислоті (0,19мл, 4,8ммоль) охолодили до 0°C та обробили 30% водним розчином перекису водню (0,10мл, 0,8ммоль). Отриманий розчин перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, а тоді погасили 10% водним розчином бісульфіту натрію. Реакційну суміш розбавили водою (5мл) та екстрагували етилацетатом (2×5мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Залишок розчинили у метанолі (1мл) та обробили по краплях розчином перманганату калію (0,028г, 0,176ммоль) у воді (0,5мл). Темно-коричневий розчин перемішували при 25°C протягом 30хв., а тоді розбавили метанолом (10мл). Реакційну суміш профільтрували для видалення твердих речовин, а фільтрат концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 12M, силікагель, 1/1 гексани/етилацетат - 1/4 гексани/етилацетат) отримали 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідро-фуран-2(R)-іл)-

пропіонамід (44мг, 67,1%) у вигляді безбарвної смоли: $C_{14}H_{20}ClN_3O_4S$ (M^+) 409.0863, виявлене 409.0868.

Приклад 5

2-(4-Метансульфоніл-3-трифторметил-феніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідро-фуран-2(R)-іл)-пропіонамід



Розчин (4-фтор-3-трифторметил-феніл)-оцтової кислоти (4,90г, 22,06ммоль) у метанолі (40мл) обробили концентрованою сірчаною кислотою (7 крапель). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 2год. Тоді реакційну суміш концентрували під вакуумом. Залишок розчинили в етилацетаті (100мл) та промили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (1×50мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію (1×50мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом з отриманням (4-фтор-3-трифторметил-феніл)-оцтової кислоти метилового ефіру (5,02г, 96%) у вигляді безбарвного масла.

Розчин дізопропіламіну (1,86мл, 13,29ммоль) у безводному тетрагідрофурані (45мл), охолоджений до -78°C в атмосфері аргону, обробили 2,5М розчином n-бутиллітію у гексанах (5,10мл, 12,75ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин і тоді обробили по краплях розчином (4-фтор-3-трифторметил-феніл)-оцтової кислоти метилового ефіру (2,51г, 10,63ммоль) у безводному тетрагідрофурані (15мл) та 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (6,5мл). Реакційна суміш набула золотистого кольору і її залишили при перемішуванні на 1 годину при -78°C. Тоді реакційну суміш обробили розчином трифторметансульфонової кислоти (R)-тетрагідро-фуран-2-ілметилового ефіру (отриманого, як описано у Прикладі 3, 3,23г, 13,81ммоль) у безводному тетрагідрофурані (15мл). Реакційній суміші дали нагрітися до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 16год. Тоді реакцію погасили насиченим водним розчином хлориду амонію (30мл) та концентрували під вакуумом для видалення тетрагідрофурану. Водний залишок екстрагували етилацетатом (3×150мл). Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40M, силікагель, 85/15 гексани/етилацетат) отримали 2-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-3-(тетрагідрофуран-2(R)-іл)-пропіонової кислоти метиловий ефір (2,50г, 39%) у вигляді безбарвного масла: $[\alpha]^{23}_{589} = -18.62^\circ$ (с=0.29, хлороформ); EI-HRMS m/e розраховане для $C_{15}H_{20}O_3S$ ($M+Na$)⁺ 343.0928, виявлене 343.0927.

Розчин 2-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2(R)-іл)-пропіонової кислоти метилового ефіру (1,97г, 6,15ммоль) у безводному N,N-диметилформаміді (20мл) при 25°C в атмосфері аргону обережно обробили тіометоксидом натрію (0,680г, 9,27ммоль) і тоді нагрівали при 100°C протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом для видалення N,N-диметилформаміду. Залишок суспендували у насиченому водному розчині хлориду амонію (100мл) та екстрагували етилацетатом (2×200мл). Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Залишок розчинили у метанолі (40мл) та обробили 0,8М водним розчином гідроксиду літію (20,60мл, 16,7ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 16 годин і тоді концентрували під вакуумом для видалення метанолу. Водний шар, що залишився, підкислили до pH 2 10% водним розчином соляної кислоти і тоді екстрагували етилацетатом (2×200мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином хлориду натрію (1×100мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом з отриманням чистої 2-(4-метилсульфаніл-3-трифторметил-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2(R)-іл)-пропіонової кислоти (1,71г, 83%) у вигляді світло-жовтого масла: $[\alpha]_{D}^{25} = -23.26^\circ$ (с=0.49, хлороформ); EI-HRMS m/e розраховане для $C_{15}H_{17}F_3O_3S$ (M-H₂O)⁺ 316.0744, виявлене 316.0749.

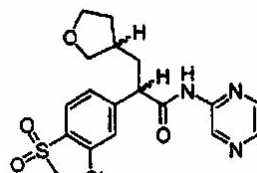
Розчин 2-(4-метилсульфаніл-3-трифторметил-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-2(R)-іл)-пропіонової кислоти (67мг, 0,20ммоль) у метиленхлориді (5мл) обробили N,N-диметилформамідом (3 краплі) та охолодили до 0°C. Тоді реакційну суміш обробили 2,0М розчином оксалілхлориду у метиленхлориді (0,11мл, 0,22ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, дали нагрітися до 25°C і потім концентрували під вакуумом для видалення розчинників та надлишку оксалілхлориду. Залишок перерозчинили у безводному тетрагідрофурани (5мл) та обробили по краплях розчином 2-амінопіразину (57мг, 0,60ммоль) у тетрагідрофурани (2мл) та піридині (0,065мл, 0,80ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 1,5год. Тоді реакційну суміш розбавили водою (50мл) та екстрагували метиленхлоридом (3×50мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 12M, силікагель, 1/1 гексани/етилацетат) отримали 2-(4-метилсульфаніл-3-трифторметил-феніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідро-фуран-2(R)-іл)-пропіонамід (51мг, 61%) у вигляді безбарвної смоли: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{19}H_{20}F_3N_3O_2S$ (M)⁺ 411.1228, виявлене 411.1229.

Розчин 2-(4-метилсульфаніл-3-трифторметил-феніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідро-фуран-2(R)-іл)-пропіонамід (0,054г, 0,13ммоль) у мурашиній кислоті (0,16мл, 3,0ммоль), охолоджений до 0°C, обробили 30%

водним розчином перекису водню (0,08мл, 0,65ммоль). Отриманий розчин перемішували при 0°C протягом 30хв. і потім погасили 10% водним розчином бісульфіту натрію. Реакційну суміш розбавили водою (5мл) та екстрагували етилацетатом (2×5мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Залишок розчинили у метанолі (1мл) та обробили по краплях розчином перманганату калію (0,023г, 0,143ммоль) у воді (0,5мл). Темно-коричневий розчин перемішували при 25°C протягом 30хв. і тоді розбавили метанолом (10мл). Реакційну суміш профільтрували для видалення твердих речовин і фільтрат концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 12M, силікагель, 7/3 гексани/етилацетат - 1/1 гексани/етилацетат) отримали 2-(4-метансульфоніл-3-трифторметил-феніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідро-фуран-2(R)-іл)-пропіонамід (33мг, 57,3%) у вигляді безбарвної смоли: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{19}H_{20}F_3N_3O_4S$ (M)⁺ 443.1127 виявлене 443.1137.

Приклад 6

2-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідро-фуран-3-іл)-пропіонамід



Розчин тетрагідро-3-фуранметанолу (3,0г, 29,4ммоль) у метиленхлориді (45мл) при 25°C обробили 4-(диметиламіно)піридином (3,99г, 32,31ммоль) та р-толуолсульфонілхлоридом (5,60г, 29,37ммоль) і залишили реакційну суміш при перемішуванні на ніч при 25°C. Тоді реакційну суміш перенесли у ділільну воронку і промили 1Н водним розчином соляної кислоти (30мл) та насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20мл). Органічний шар висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40M, силікагель, 60/40 гексани/етилацетат) отримали толуол-4-сульфонової кислоти тетрагідро-фуран-3-ілметиловий ефір (6,57г, 97%) у вигляді безбарвного масла: (ES)⁺(емісійна спектроскопія)-HRMS m/e розраховане для $C_{12}H_{16}O_4S$ (M+Na)⁺ 279.0661, виявлене 279.0664.

Розчин толуол-4-сульфонової кислоти тетрагідро-фуран-3-іл метилового ефіру (6,50г, 25,36ммоль), йодиду натрію (11,02г, 73,54ммоль) та ацетону (200мл) нагрівали до 60°C протягом 16 годин. Утворену суспензію охолодили до 10°C та профільтрували. Солі промили холодним ацетоном (50мл). Фільтрат та промивальну рідину концентрували під вакуумом до пастоподібної суспензії. До цієї суспензії додали метиленхлорид (100мл), осадок відфільтрували та промили метиленхлоридом (20мл). Фільтрат та промивальну рідину висушили над сульфатом магнію, профільтрували через прокладку з силікагелю і тоді концентрували під вакуумом з отриманням 3-

йодметил-тетрагідро-фурану у вигляді світло-жовтого масла.

Розчин діізопропіламіну (0,84мл, 5,98ммоль) у тетрагідрофурані (10мл) охолодили до -78°C в атмосфері аргону і тоді обробили 2,5М розчином п-бутиллітію у гексанах (2,29мл, 5,72ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 15хв. Тоді реакційну суміш повільно обробили розчином (3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-оцтової кислоти метилового ефіру (отриманого, як описано у Прикладі 4, 1,20г, 5,20ммоль) у тетрагідрофурані (5мл) та 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (0,75мл). Яскраво-жовтий розчин залишили при перемішуванні на 1 годину при -78°C , після чого додали через канюлю розчин 3-йодметил-тетрагідро-фурану (2,21г, 10,4ммоль) у 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (0,69мл) та тетрагідрофурані (5мл). Реакційній суміші дали нагрітись до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 48год. Реакцію погасили шляхом додання насиченого водного розчину хлориду амонію (30мл) та екстрагували етилацетатом ($3 \times 30\text{мл}$). Органічні шари об'єднали та промили 10% водним розчином сірчаної кислоти (25мл) та насиченим водним розчином бікарбонату натрію (25мл).

Потім об'єднані органічні шари висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40M, силікагель, 75/25 гексани/етилацетат) отримали 2-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-3-іл)-пропіонової кислоти метиловий ефір (663мг, 41%) у вигляді світло-жовтого масла: EI-HRMS m/e розраховане для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClO}_5\text{S}$ (M^+) 314.0743, виявлене 314.0729.

Розчин 2-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-3-іл)-пропіонової кислоти метилового ефіру (663мг, 2,11ммоль) у мурашиній кислоті (0,79мл) та тетрагідрофурані (2,89мл) охолодили у льодяній бані до 0°C і тоді обробили 30% водним розчином перекису водню (1,19мл, 10,53ммоль). Тоді реакційну суміш повільно нагріли до 25°C та перемішували при 25°C протягом 16 годин. Після цього реакційну суміш охолодили до 0°C та погасили насиченим водним розчином сульфату натрію. Цей розчин екстрагували етилацетатом ($3 \times 20\text{мл}$). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40S, силікагель, 50/50 гексани/етилацетат) отримали 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-3-іл)-пропіонової кислоти метиловий ефір (729мг, 100%) у вигляді білої воскоподібної твердої речовини: (ES)⁺-HRMS m/e розраховане для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 369.0534, виявлене 369.0536.

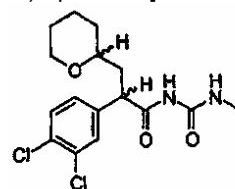
Розчин 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-3-іл)-пропіонової кислоти метилового ефіру (729мг, 2,10ммоль) в етанолі (20мл) обробили розчином гідроксиду калію (694мг, 10,51ммоль) у воді (7мл). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при 25°C , концентрували під вакуумом для видалення етанолу і

тоді підкислили до pH2 1Н водним розчином соляної кислоти. Утворену суміш екстрагували метиленхлоридом ($3 \times 10\text{мл}$). Органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом з отриманням 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-3-іл)-пропіонової кислоти (654мг, 94%) у вигляді білої піни: (ES)⁺-HRMS m/e розраховане для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 355.0377, виявлене 355.0382.

Розчин трифенілфосфіну (118мг, 0,45ммоль) у метиленхлориді (5мл), охолоджений до 0°C , обробили N-бромсукцинімідом (91мг, 0,51ммоль). Після завершення розчинення охолоджений пурпурний розчин обробили 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-фуран-3-іл)-пропіоновою кислотою (100мг, 0,30ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 20 хвилин, нагріли до 25°C і перемішували при цій температурі ще протягом 30 хвилин. Пурпурну реакційну суміш обробили 2-амінопіразином (43мг, 0,45ммоль) та піридином (0,07мл, 0,90ммоль) та перемішували протягом 16 годин при 25°C . Реакційну суміш розбавили водою (10мл) та екстрагували метиленхлоридом ($3 \times 15\text{мл}$). Органічну фазу висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 12M, силікагель, 1,5/98,5 метиленхлорид/метанол) отримали 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідро-фуран-3-іл)-пропіонамід (46мг, 37%) у вигляді світло-оранжевої піни: (ES)⁺-HRMS m/e розраховане для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 410.0936, виявлене 410.0940.

Приклад 7

1-[2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіоніл]-3-метилсечовина



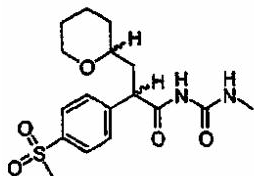
Розчин діізопропіламіну (2,63мл, 18,2ммоль) у тетрагідрофурані (120мл), охолоджений до -78°C в атмосфері аргону, обробили 2,0М розчином п-бутиллітію у гексанах (9,1мл, 18,2ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 15 хвилин, після чого повільно додали через канюлю розчин (3,4-дихлор-феніл)-оцтової кислоти метилового ефіру (отриманого, як описано у Прикладі 1, 3,62г, 16,5ммоль) у тетрагідрофурані (20мл) та 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (6мл). Яскраво-жовтий розчин залишили при перемішуванні на 1 годину при -78°C , після чого додали через канюлю розчин 2-бромметил-тетрагідро-пірану (2,5мл, 19,8ммоль) у 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (4мл). Реакційній суміші дали нагрітись до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 16год. Реакційну суміш погасили шляхом додання насиченого водного розчину хлориду амонію (30мл) і тоді екстрагували етилацета-

том (3 x 40мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 90/10 гексани/етилацетат) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-тетрагідро-піран-2-іл)-пропіонової кислоти метиловий ефір (4,68г, 89%) у вигляді безбарвного масла: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{13}H_{18}Cl_2O_3$ (M^+) 316.0633, виявлене 316.0625.

Розчин 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-тетрагідро-піран-2-іл)-пропіонової кислоти метилового ефіру (374мг, 1,19ммоль), метилсечовини (176мг, 2,38ммоль) та розчин метоксиду магнію в метанолі (7,4% ваг., 2,5мл, 1,78ммоль) нагрівали при 100°C протягом 8год. З часом реакційна суміш стала каламутною. Тоді реакційну суміш концентрували під вакуумом. Залишок розчинили в етилацетаті (10мл) і профільтрували через прокладку з силікагелю. Фільтрат концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 95/5 гексани/етилацетат - 60/40 гексани/етилацетат) отримали дві діастереомерні пари 1-[2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіоніл]-3-метилсечовини (76мг, 19%) у вигляді білої твердої речовини: (1) перша пара діастереомерів: т. пл. 172,8-174,2°C; EI-HRMS m/e розраховане для $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_3$ (M^+) 358.0851, виявлене 358.0848; (2) друга пара діастереомерів: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_3$ (M^+) 358.0851, виявлене 358.0848.

Приклад 8

1-[2-(4-Метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіоніл]-3-метил-сечовина



Розчин 4-(метансульфоніл)фенілоцтової кислоти (43,63г, 0,204ммоль) у метанолі (509мл) повільно обробили концентрованою сірчаною кислотою (мл). Отриману реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 19год. Реакційній суміші дали охолотитися до 25°C і тоді концентрували під вакуумом для видалення метанолу. Залишок розбавили етилацетатом (800мл). Органічну фазу промили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (1x200мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію (1x200мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 70-230, 1/1 гексани/етилацетат) отримали 4-(метансульфоніл)фенілоцтової кислоти метиловий ефір (45,42г, 98%) у вигляді жовтого масла, що після отвердіння протягом деякого часу при 25°C перетворилося на тверду речовину кремового кольору: т.пл. 78-80°C; EI-HRMS m/e розраховане для $C_{10}H_{12}O_4S$ (M^+) 228.0456, виявлене 228.0451.

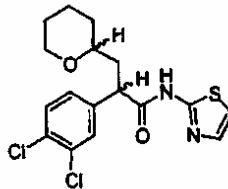
Розчин діізопропіламіну (0,67мл, 4,82ммоль) у тетрагідрофурані (30мл), охолоджений до -78°C у атмосфері аргону, обробили 2,5М розчином n-бутиллітію у гексанах (1,93мл, 4,82ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 15хв. Тоді реакційну суміш обробили розчином (4-метансульфоніл-феніл)-оцтової кислоти метилового ефіру (1,00г, 4,38ммоль) у тетрагідрофурані (6мл) та 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (2мл). Яскраво-жовтий розчин залишили при перемішуванні на 1 годину при -78°C, після чого додали через канюлю розчин 2-бромметил-тетрагідро-пірану (0,67мл, 5,26ммоль) у 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (1мл).

Реакційній суміші дали нагрітися до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 16год. Реакційну суміш погасили шляхом додання насиченого водного розчину хлориду амонію (20мл) та екстрагували етилацетатом (3x15мл). Органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40M, силікагель, 70/30 гексани/етилацетат) отримали 2-(4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіонової кислоти метиловий ефір (157мг, 11%) у вигляді безбарвного масла: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{16}H_{22}O_5S$ (M^+) 326.1188, виявлене 326.1189.

Розчин 2-(4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіонової кислоти метилового ефіру (75мг, 0,23ммоль), метилсечовини (34мг, 0,46ммоль) та розчин метоксиду магнію в метанолі (7,4% ваг., 0,49мл, 0,35ммоль) та метанол (0,5мл) нагрівали при 100°C протягом 8год. З часом реакційна суміш стала каламутною. Потім реакційну суміш концентрували під вакуумом. Залишок розчинили в етилацетаті (10мл) і профільтрували через прокладку з силікагелю. Фільтрат концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 12M, силікагель, 30/70 гексани/етилацетат) отримали 1-[2-(4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіоніл]-3-метил-сечовини (5мг, 6%) у вигляді безбарвного масла: FAB-HRMS m/e розраховане для $C_{17}H_{24}N_2O_5S$ ($M+H$)⁺ 369.1484, виявлене 369.1495.

Приклад 9

2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід



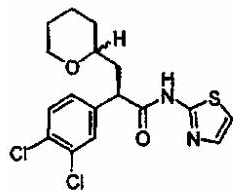
Розчин 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-тетрагідро-піран-2-іл)-пропіонової кислоти метилового ефіру (отриманого, як описано у Прикладі 7, 4,68г, 14,75ммоль) в етанолі (150мл) обробили розчином гідроксиду калію (1,66г, 29,50ммоль) у воді (16мл), та перемішували реакційну суміш при 25°C протягом 1год. Тоді реакційну суміш розбавили водою (50мл), концентрували під вакуумом

для видалення етанолу, і тоді підкислили до pH 2 1Н водним розчином соляної кислоти. Продукт екстрагували метиленхлоридом (3×20мл) і об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 90/10 метиленхлорид/метанол плюс 1% оцтова кислота) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіонову кислоту (3,91г, 87%) у вигляді прозорого безбарвного масла: EI-HRMS *m/e* розраховане для C₁₄H₁₆Cl₂O₃ (M⁺) 302.04765, виявлене 302.0473.

Розчин 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіонової кислоти (81мг, 0,27ммоль) у N,N-диметилформаміді (5мл) обробили О-бензотріазол-1-іл-N,N,N'-тетраметилуронію гексафторфосфатом (112мг, 0,29ммоль), N,N-діізопропілетиламіном (0,14мл, 0,80ммоль) та 2-амінотіазолом (40мг, 0,40ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 16год. Тоді реакційну суміш розбавили водою (10мл) та екстрагували етилацетатом (3×15мл). Об'єднані органічні шари промили водою (1×10мл) 1Н водним розчином гідроксиду натрію (іх 10мл), 1Н водним розчином соляної кислоти (1×10мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію (1×10мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 90/10 гексани/етилацетат - 60/40 гексани/етилацетат) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (35мг, 34%) у вигляді світло-жовтого масла: EI-HRMS *m/e* розраховане для C₁₇H₁₈Cl₂N₂O₂S (M⁺) 384.0466, виявлене 384.0468.

Приклад 10

2(R)-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід



Розчин 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіонової кислоти (отриманої, як описано у Прикладі 9, 2,56г, 8,44ммоль) у тетрагідрофурані (80мл) охолоджений до -78°C, обробили триетиламіном (1,30мл, 9,65ммоль), а потім триметилацетилхлоридом (1,10мл, 8,84ммоль). Отриману білу пасту перемішували при -78°C протягом 15 хвилин, а тоді при 0°C протягом 45 хвилин. В окремій колбі розчин (8)-4-ізопропіл-2-оксазолідіну (1,04г, 8,04ммоль) у тетрагідрофурані (40мл), охолоджений до -78°C, обробили 2,5М розчином *n*-бутиллітію у гексанах (3,4мл, 8,44ммоль). Розчин перемішували при -78°C протягом 10хв., а тоді дали нагрітись до 25°C і перемішували при цій температурі протягом ще 10хв. Потім першу реакційну суміш знову охолодили до -78°C. Другу реакційну суміш додали до першої реакційної суміші за період 5хв. через канюлю. Об'єднану реакційну суміш перемішували при -

78°C протягом 15хв., а тоді дали нагрітись до 25°C і перемішували при цій температурі протягом ще 1,5год. Реакцію погасили шляхом додання насиченого водного розчину бісульфіту натрію (25мл) і тоді екстрагували етилацетатом (3×30мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (1×15мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію (1×15мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, гексани - 80/20 гексани/етилацетат) отримали два продукти: (1) 3-[2(S)-(3,4-дихлор-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіоніл]-4(S)-ізопропіл-оксазолідін-2-он (506мг, 15%) у вигляді прозорого безбарвного масла; і (2) 3-[2(R)-(3,4-дихлор-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіоніл]-4(S)-ізопропіл-оксазолідін-2-он (560мг, 17%) у вигляді прозорого безбарвного масла.

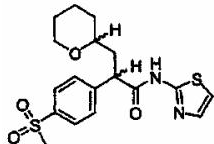
Розчин 3-[2(R)-(3,4-дихлор-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіоніл]-4(S)-ізопропіл-оксазолідін-2-он (560мг, 1,40ммоль) у тетрагідрофурані (30мл) та воді (10мл), охолоджений до 0°C, обробили 30% водним розчином перекису водню (0,7мл) та гідроксиду літію (117мг, 2,80ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1год. Тоді реакцію погасили водним розчином сульфату натрію (0,71г, 5,6ммоль у 4мл) і додали 0,5Н водний розчин бікарбонату натрію (13мл). Тетрагідрофуран видалили під вакуумом. Залишок розбавили водою (60мл) та екстрагували метиленхлоридом (3×20мл). Водний шар підкислили до pH 2 5Н водним розчином соляної кислоти і тоді екстрагували етилацетатом (4×25мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом з отриманням 2(R)-(3,4-дихлор-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіонової кислоти (203мг, 48%) у вигляді прозорого безбарвного масла.

Розчин 2(R)-(3,4-дихлор-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіонової кислоти (80мг, 0,26ммоль), бензотріазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфату (177мг, 0,40ммоль) та 2-амінотіазолу (40мг, 0,40ммоль) у метиленхлориді (10мл) при 25°C обробили триетиламіном (0,11мл, 0,79ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавили водою (10мл) та екстрагували метиленхлоридом (3×10мл). Об'єднані органічні шари промили по черзі водою (1×10мл), 1Н водним розчином гідроксиду натрію (1×10мл), 1Н водним розчином соляної кислоти (1×10мл) та насиченим розчином хлориду натрію (1×10мл). Органічний шар висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 95/5 гексани/етилацетат - 70/30 гексани/етилацетат) отримали 2(R)-(3,4-дихлор-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (57мг, 57%) у вигляді білої піни: EI-

HRMS m/e розраховане для $C_{17}H_{18}Cl_2N_2O_2S$ (M^+) 384.066, виявлене 384.1467.

Приклад 11

2-(4-Метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід

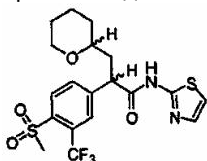


Розчин 2-(4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіонової кислоти метилового ефіру (отриманого, як описано у Прикладі 8,75мг, 0,23ммоль) в етанолі (5мл) обробили розчином гідроксиду калію (32мг, 0,58ммоль) у воді (1мл). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при 25°C. Реакційну суміш концентрували під вакуумом для видалення етанолу і тоді підкислили до pH2 1Н водним розчином соляної кислоти. Цей розчин екстрагували метиленхлоридом (3×15мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, гексани - 60/40 гексани/етилацетат плюс 1% оцтова кислота) отримали 2-(4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіонову кислоту (60мг, 85%) у вигляді білої твердої речовини: FAB-HRMS m/e розраховане для $C_{15}H_{20}O_5S$ ($M+H$)⁺ 313.1109, виявлене 313.1111.

Розчин 2-(4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіонової кислоти (60мг, 0,19ммоль), бензотріазол-1-ілокси-трис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфату (127мг, 0,29ммоль) та 2-амінотіазолу (28мг, 0,29ммоль) у метиленхлориді (5мл) при 25°C обробили триетиламіном (0,08мл, 0,58ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 16год. Реакційну суміш розбавили водою (10мл) та екстрагували метиленхлоридом (3×15мл). Об'єднані органічні шари промили по черзі водою (1×10мл), 1Н водним розчином гідроксиду натрію (1×10мл), 1Н водним розчином соляної кислоти (1×10мл) та насиченим розчином хлориду натрію (1×10мл). Органічний шар висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 12M, силікагель, 20/80 гексани/етилацетат) отримали 2-(4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (54мг, 71%) у вигляді безбарвного масла: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{18}H_{22}N_2O_4S_2$ (M^+) 394.1021, виявлене 394.1021.

Приклад 12

2-(4-Метилсульфоніл-3-трифторметил-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід



Розчин (тетрагідро-піран-2-іл)-метанолу (3,40г, 29,26ммоль) у безводному метиленхлориді (140мл) та 2,6-диметилпіридині (5,23мл, 45,02ммоль) охолодили до -78°C в атмосфері аргону і тоді обробили трифторметансульфоно-вим ангідридом (5,78мл, 35,11ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 1 години і тоді розбавили гексанами (200мл). Суміш промили 50% водним розчином бікарбонату натрію (150мл), висушили над сульфатом магнію та концентрували під вакуумом з отриманням трифторметансульфонової кислоти тетрагідро-піран-2-іл метилового ефіру у вигляді неочищеного масла, яке використали без додаткової очистки.

Розчин діізопропіламіну (7,04мл, 49,97ммоль) у безводному тетрагідрофурані (140мл), охолоджений до -78°C в атмосфері аргону обробили 2,5М розчином *n*-бутиллітію в гексанах (19,8мл, 49,5ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30хв. і тоді обробили по краплях розчином (4-фтор-3-трифторметил-феніл)-оцтової кислоти (5,00г, 22,51ммоль) у безводному тетрагідрофурані (25мл) та 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (8,5мл). Реакційна суміш набула золотистого кольору, і її залишили при перемішуванні на 1 годину при -78°C. Тоді суміш обробили розчином трифторметансульфонової кислоти тетрагідро-піран-2-ілметилового ефіру (7,26г, 29,26ммоль) у безводному тетрагідрофурані (100мл). Реакційній суміші дали нагрітися до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 30хв. Реакційну суміш погасили насиченим водним розчином хлориду амонію (100мл) і концентрували під вакуумом для видалення тетрагідрофурану. Водний залишок підкислили до pH2 з використанням 1Н водного розчину соляної кислоти. Утворений водний шар екстрагували етилацетатом (2×250мл). Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 3/7 гексани/етилацетат - 1/1 гексани/етилацетат) отримали 2-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіонову кислоту (5,20г, 72%) у вигляді жовтої смоли: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{15}H_{16}F_4O_3$ ($M+Na$)⁺ 343.0931, виявлене 343.0928.

Розчин 2-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіонової кислоти (5,20г, 16,24ммоль) у безводному *N,N*-диметилформаміді (90мл) при 25°C в атмосфері аргону обережно обробили 95% гідридом натрію (410мг, 17,05ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 30 хвилин і тоді обробили тіометоксидом натрію (2,40г, 32,48ммоль). Цю суміш нагрівали при 100°C протягом 4,5 годин і тоді концентрували під вакуумом для видалення *N,N*-диметилформаміду. Залишок розбавили водою (100мл) і тоді підкислили до pH2 з використанням 1Н водного розчину соляної кислоти. Утворений водний шар екстрагували етилацетатом (2×600мл). Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-

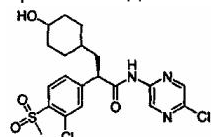
хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 98/2 хлороформ/метанол - 9/1 хлороформ/метанол) отримали 2-(4-метилсульфаніл-3-трифторметил-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіонову кислоту (5,70г, 100%) у вигляді жовтої смоли: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{16}H_{19}F_3O_3S$ $(M+Na)^+$ 371.0899, виявлене 371.0902.

Розчин 2-(4-метилсульфаніл-3-трифторметил-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіонової кислоти (348мг, 1,0ммоль) у мурашиній кислоті (1,20мл, 30ммоль) та тетрагідрофурані (1,0мл), охолоджений до 0°C, обробили 30% водним розчином перекису водню (1,34мл, 10ммоль). Утвореному розчину дали нагрітися до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 24год. Тоді суміш знову охолодили до 0°C, погасили насиченим водним розчином бісульфіту натрію і екстрагували етилацетатом (2×50мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом з отриманням 2-(4-метилсульфоніл-3-трифторметил-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіонової кислоти (378мг, 100%) у вигляді безбарвної смоли: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{16}H_{19}F_3O_3S$ $(M+Na)^+$ 403.0797, виявлене 403.0803.

Розчин 2-(4-метилсульфоніл-3-трифторметил-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіонової кислоти (50мг, 0,13ммоль) у метиленхлориді (1мл) обробили N,N-диметилформамідом (3 краплі) і потім охолодили до 0°C. Реакційну суміш обробили 2,0М розчином оксалілхлориду у метиленхлориді (0,08мл, 0,156ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, дали нагрітися до 25°C і тоді концентрували під вакуумом для видалення розчинників та надлишку оксалілхлориду. Залишок перерозчинили у безводному тетрагідрофурані (1мл) та обробили по краплях розчином 2-амінотіазолу (28мг, 0,27ммоль) у тетрагідрофурані (1мл) та 2,6-диметилпіридині (0,08мл, 0,65ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 16год. Реакційну суміш розбавили водою (50мл) та екстрагували метиленхлоридом (3×50мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 12M, силікагель, 7/3 гексани/етилацетат - 6/4 гексани/етилацетат - 1/1 гексани/етилацетат) отримали 2-(4-метилсульфоніл-3-трифторметил-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (37мг, 61%) у вигляді білої піни: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{19}H_{21}F_3N_2O_4S_2$ $(M+H)^+$ 463.0968, виявлене 463.0974.

Приклад 13

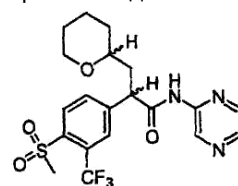
2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-хлор-піразин-2-іл)-3-(4-гідрокси-циклогексил)-пропіонамід



Розчин 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-хлор-піразин-2-іл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамід (отриманого, як описано у Прикладі 61, 30,0мг, 0,064ммоль) у метанолі (0, мл) обробили боргидридом натрію (6,03мг, 0,16ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 5хв., потім розбавили етилацетатом (5мл) та погасили доданням по краплях води. Реакційну суміш розбавили додатково кількістю води (5мл) та концентрували під вакуумом для видалення метанолу. Утворену пастоподібну суспензію екстрагували етилацетатом (3×5мл) і об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 12S, силікагель, 3/7 гексани/етилацетат) отримали 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-хлор-піразин-2-іл)-3-(4-гідрокси-циклогексил)-пропіонамід (29,0мг, 96,3%) у вигляді світло-жовтої піни: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{20}H_{23}Cl_2N_3O_4S$ $(M+H)^+$ 472.0859, виявлене 472.0866.

Приклад 14

2-(4-Метансульфоніл-3-трифторметил-феніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіонамід

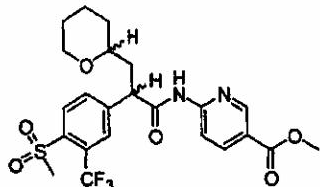


Розчин

2-(4-метилсульфоніл-3-трифторметил-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіонової кислоти (отриманої, як описано у Прикладі 12, 50мг, 0,13ммоль) у метиленхлориді (1мл) обробили N,N-диметилформамідом (3 краплі) і тоді охолодили до 0°C. Реакційну суміш обробили 2,0М розчином оксалілхлориду у метиленхлориді (0,08мл, 0,156ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, дали нагрітися до 25°C і тоді концентрували під вакуумом для видалення розчинників та надлишку оксалілхлориду. Залишок перерозчинили у безводному тетрагідрофурані (1мл) та обробили по краплях розчином 2-амінопіразину (15мг, 0,156ммоль) у тетрагідрофурані (1мл) та 2,6-диметилпіридині (0,02мл, 0,157ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 16год. Реакційну суміш розбавили водою (50мл) та екстрагували метиленхлоридом (3×50мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 12M, силікагель, 7/3 гексани/етилацетат - 1/1 гексани/етилацетат) отримали 2-(4-метансульфоніл-3-трифторметил-феніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіонамід (13мг, 22%) у вигляді безбарвної смоли: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{20}H_{22}F_3N_3O_4S$ $(M+Na)^+$ 480.1175, виявлене 480.1177.

Приклад 15

6-[2-(4-Метилсульфоніл-3-трифторметил-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіоніламіно]-нікотинової кислоти метиловий ефір



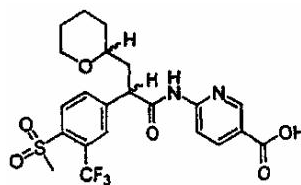
Суміш 6-амінонікотинової кислоти (4,0г, 28,9ммоль), метанолу (75мл) і концентрованої соляної кислоти (4мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 16год. Реакційній суміші дали охолотитися до 25°C і тоді концентрували під вакуумом для видалення метанолу. Утворену тверду речовину обробили водою (20мл) та кількістю бікарбонату натрію, достатньою для доведення рН до 8. Тоді розчин екстрагували етилацетатом (3×25мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом з отриманням 6-амінонікотинової кислоти метилового ефіру (3,12г, 71%) у вигляді білої піни: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{23}H_{25}F_3N_2O_6$ (M⁺) 501.1302, виявлене 501.0586.

Розчин 2-(4-метилсульфоніл-3-трифторметил-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіонової кислоти (отриманої, як описано у Прикладі 12, 30мг, 0,79ммоль) у метиленхлориді (6мл) обробили N,N-диметилформамідом (7 крапель) і охолодили до 0°C. Реакційну суміш обробили 2,0М розчином оксалілхлориду у метиленхлориді (0,48мл, 0,95ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, дали нагрітися до 25°C і тоді концентрували під вакуумом для видалення розчинників та надлишку оксалілхлориду. Залишок перерозчинили у безводному тетрагідрофурані (6мл) та обробили по краплях розчином 6-амінонікотинової кислоти метилового ефіру (252мг, 1,67ммоль) у тетрагідрофурані (5мл) та 2,6-диметилпіридині (0,48мл, 3,95ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 16год. Реакційну суміш розбавили водою (100мл) та екстрагували метиленхлоридом (3×50мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40S, силікагель, 7/3 гексани/етилацетат - 1/1 гексани/етилацетат) отримали

6-[2-(4-метилсульфоніл-3-трифторметил-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіоніламіно]-нікотинової кислоти метиловий ефір (227мг, 55%) у вигляді білої піни: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{23}H_{25}F_3N_2O_6$ (M⁺) 537.1277, виявлене 537.1284.

Приклад 16

6-[2-(4-Метилсульфоніл-3-трифторметил-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіоніламіно]-нікотина кислота

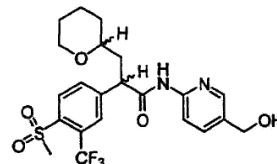


Розчин

6-[2-(4-метилсульфоніл-3-трифторметил-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіоніламіно]-нікотинової кислоти метилового ефіру (отриманого, як описано у Прикладі 15, 21мг, 0,04ммоль) у метанолі (0,40мл) обробили 1Н водним розчином гідроксиду натрію (0,20мл, 0,20ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 1год. Реакційну суміш розбавили водою та концентрували під вакуумом для видалення метанолу. Утворений водний залишок підкислили до рН 2 1Н водним розчином соляної кислоти і тоді екстрагували етилацетатом (2×10мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом з отриманням чистої 6-[2-(4-метилсульфоніл-3-трифторметил-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіоніламіно]-нікотинової кислоти (15мг, 75%) у вигляді безбарвної смоли: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{22}H_{23}F_3O_6S$ (M⁺) 501.1302, виявлене 501.1305.

Приклад 17

N-(5-Гідроксиметил-піридин-2-іл)-2-(4-метилсульфоніл-3-трифторметил-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіонамід

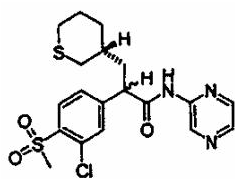


Розчин

6-[2-(4-метилсульфоніл-3-трифторметил-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіоніламіно]-нікотинової кислоти метилового ефіру (отриманого, як описано у Прикладі 15, 129мг, 0,25ммоль) в етиловому ефірі (6мл), охолоджений до 0°C, обробили 1,0М розчином алюмогідриду літію в діетиловому ефірі (0,30мл, 0,30ммоль). Оранжеву реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1год. Тоді реакцію погасили додаванням по краплях води (10мл) та екстрагували етилацетатом (2×10мл). Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40S силікагель, 8/2 гексани/етилацетат) отримали N-(5-гідроксиметил-піридин-2-іл)-2-(4-метилсульфоніл-3-трифторметил-феніл)-3-(тетрагідро-піран-2-іл)-пропіонамід (44мг, 36%) у вигляді кремової піни: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{22}H_{25}F_3N_2O_5S$ (M⁺) 487.1509, виявлене 487.1514.

Приклад 18

2-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідро-тіопіран-3(R)-іл)-пропіонамід



Пастоподібну суспензію (3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-оцтової кислоти метилового ефіру (отриманого, як описано у Прикладі 4, 1,00г, 4,33ммоль) у мурашиній кислоті (6,54мл, 92,30ммоль) охолодили до 0°C і тоді обробили 30% водним розчином перекису водню (1,47мл, 13,85ммоль). Утвореному розчину дали нагрітися до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 15год. реакційну суміш охолодили у льодяній бані і осадили продукт шляхом додання води (100мл). Тверду речовину відфільтрували, промили водою та висушили відсмоктуванням з отриманням чистого (3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-оцтової кислоти метилового ефіру (1,11г, 97,5%) у вигляді білої твердої речовини: т. пл. 54-57°C; EI-HRMS m/e розраховане для $C_{10}H_{11}ClO_4S$ (M^+) 262.0066, виявлене 262.0060.

Розчин диметил-3,3'-тіодипропіонату (30,00г, 144,0ммоль) в етиленглікольдиметиловому ефірі (200мл), в атмосфері азоту, обробили гібридом натрію (7,00г, 145,8ммоль) і нагрівали реакційну суміш із зворотним холодильником протягом 1,5год. Реакційну суміш охолодили до 25°C та повільно обробили насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Розчинник видалили під вакуумом, а залишок розбавили водою (500мл) та екстрагували етилацетатом (3×30мл). Об'єднані органічні екстракти промили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (1×15мл), а потім насиченим водним розчином хлориду натрію (1×150мл). Органічний шар висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage, що виконували двома завантаженнями, (FLASH 40M, силікагель, 9/1 гексани/діетиловий ефір) отримали 4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-тіопіран-3-карбонової кислоти метиловий ефір (12,89г, 51,4%) у вигляді безбарвного масла.

Суспензію хлібопекарних дріжджів (дріжджі Saf-Instant, 30г) у воді (700мл) обробили сахарозою (142г). Суміш перемішували при 25°C протягом 6год. Тоді додали 4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-тіопіран-3-карбонової кислоти метиловий ефір (4,06г, 23,31ммоль). Утворену пастоподібну суспензію перемішували при 25°C протягом 22 годин і тоді профільтрували через прокладку з целю. Фільтрат екстрагували етилацетатом (5×300мл). Об'єднані органічні екстракти промили насиченим водним розчином хлориду натрію (1×150мл), висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40M, силікагель, 3/1 гексани/етилацетат) отримали 4(S)-гідрокситетрагідро-тіопіран-3(R)-карбонової кислоти метиловий ефір (4,08г, 99,3%) у вигляді безбарвного масла: $[\alpha]^{23}_{589} = +37.76^\circ$ (с=2.9, метанол).

Розчин 4(S)-гідрокситетрагідро-тіопіран-3(R)-карбонової кислоти метилового ефіру (1,00г,

5,674ммоль) у безводному тетрагідрофурані (50мл), в атмосфері аргону, обробили 1,1'-тіокарбонілдімідазолом (2,085г, 11,3ммоль) та піридином (6,88мл, 8,511ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 36 годин та розбавили етилацетатом (100мл). Отриманий розчин промили по черзі насиченим водним розчином бікарбонату натрію (1×50мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію (1×50мл). Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40M, силікагель, 4/1 гексани/етилацетат) отримали 4(S)-(імідазол-1-карботіоїлокси)-тетрагідротіопіран-3(R)-карбонової кислоти метиловий ефір (901мг, 55,4%) у вигляді бежевого масла: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{11}H_{14}N_2O_3S_2$ (M^+) 286.0446, виявлене 286.0438.

Розчин трибутилолова гібриду (1,702мл, 6,292ммоль) у діоксані (82,59мл) обробили 2,2'-азобісізобутиронітрилом (110,7мг, 0,661ммоль). Утворену суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 2год. Тоді реакційну суміш розчином 4(8)-(імідазол-1-карботіоїлокси)-тетрагідротіопіран-3(R)-карбонової кислоти метилового ефіру (901мг, 3,146ммоль) у діоксані (3мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником ще протягом 30хв. і тоді охолодили у льодяній бані. Розчинник видалили під вакуумом. Залишок суспендували в ацетонітрилі (100мл) та промили гексанами (3×30мл). Отриманий розчин концентрували під вакуумом, розчинили безводному тетрагідрофурані (18,07мл) в атмосфері аргону, охолодили у льодяній бані і тоді обробили 1,0M розчином алюмогібриду літію в тетрагідрофурані (3,159мл, 3,159ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 20хв. і тоді погасили доданням етилацетату (30мл). Реакційну суміш обробили насиченим водним розчином хлориду амонію і шари розділили. Водний шар промили етилацетатом (2×25мл), а об'єднані органічні екстракти промили насиченим водним розчином хлориду натрію, висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 12M, силікагель, 7/3 гексани/етилацетат) отримали (II)-(тетрагідротіопіран-3-іл)-метанол (291мг, 69,7%) у вигляді безбарвного масла: $[\alpha]^{23}_{589} = -4.87^\circ$ (с=0.78, метанол); EI-HRMS m/e розраховане для $C_6H_{12}OS$ (M^+) 132.0609, виявлене 132.0614.

Розчин (R)-(тетрагідротіопіран-3-іл)-метанолу (180мг, 1,36ммоль) у метилехлориді (16,82мл), охолоджений до -78°C, обробили 2,6-диметилпіридином (192,8мл, 1,66ммоль), а потім трифторметансульфоновим ангідридом (268,0мл, 1,63ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 10хв. і розбавили гексанами (20мл). Суміш промили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (1×10мл). Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Залишок розчинили в ацетоні (17мл) та обробили йодидом натрію (612,3мг, 4,086ммоль). Реакційну суміш перемішували при

25°C протягом 10хв. і тоді концентрували під вакуумом. Залишок суспендували у метиленхлориді (25мл). Цю суміш промили водою (1×15мл), висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 12S, силікагель, 97/3 гексани/етилацетат) отримали 3(R)-йодметилтетрагідро-тіопіран (139мг, 42,2%) у вигляді світло-жовтого масла, яке не аналізували, а відразу використали для реакції алкілювання.

2,0М розчин діізопропіламід літію в гептані/тетрагідрофурані/етилбензолі (564,0мкл, 1,128ммоль) та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (157,0мкл, 1,040ммоль) у безводному тетрагідрофурані (3мл), охолоджений до -78°C в атмосфері азоту, обробили (3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-оцтової кислоти метиловим ефіром (269,4мг, 1,02ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 1 години і тоді нагріли до 0°C. Реакційну суміш обробили розчином 3(R)-йодметилтетрагідро-тіопірану (71,00мг, 0,29ммоль) у безводному тетрагідрофурані (1мл) та дали нагрітися до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 19год. Реакційну суміш погасили насиченим водним розчином хлориду амонію (10мл) і тоді концентрували під вакуумом для видалення тетрагідрофурану. Водний залишок екстрагували етилацетатом (2×20мл), а об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 12M, силікагель, 4/1 гексани/етилацетат) отримали 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3(R)-(тетрагідро-тіопіран-3-іл)-пропіонової кислоти метиловий ефір (96мг, 86,9%) у вигляді безбарвного масла: $[\alpha]_D^{23} = +10,93^\circ$ (с=0,76, метанол); EI-HRMS m/e розраховане для $C_{16}H_{21}ClO_4S_2$ (M^+) 376,0570, виявлене 376,0574.

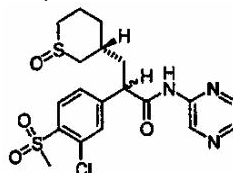
Розчин 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3(R)-(тетрагідро-тіопіран-3-іл)-пропіонової кислоти метилового ефіру (247мг, 0,655ммоль) у метанолі (4,75мл) обробили 0,8М водним розчином гідроксиду літію (7,27мл, 5,895ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 1,5 годин і тоді концентрували під вакуумом для видалення метанолу. Водний шар, що залишився, підкислили до pH2 10% водним розчином соляної кислоти і тоді екстрагували етилацетатом (2×100мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином хлориду натрію (1×100мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом з отриманням чистої 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3(R)-(тетрагідро-тіопіран-3-іл)-пропіонової кислоти (227,0мг, 95,5%) у вигляді світло-жовтої піни: $[\alpha]_D^{23} = +12,21^\circ$ (с=0,79, метанол).

Розчин 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3(R)-(тетрагідро-тіопіран-3-іл)-пропіонової кислоти (52мг, 0,143ммоль) у метиленхлориді (1мл) обробили N,N-диметилформамідом (0,1мл) і тоді охолодили до 0°C. Реакційну суміш обробили 2,0М розчином оксалілхлориду у метиленхлориді (143мкл, 0,286ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, дали нагрі-

тися до 25°C і тоді концентрували під вакуумом для видалення розчинників та надлишку оксалілхлориду. Залишок перерозчинили у безводному тетрагідрофурані (1мл) та обробили по краплях розчином 2-амінопіразину (27,2мг, 0,286ммоль) у тетрагідрофурані (1мл) та піридині (57,8мкл, 0,715ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 30хв. Реакційну суміш розбавили водою (2мл) та екстрагували метиленхлоридом (3×5мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 12M, силікагель, 1/1 гексани/етилацетат) отримали 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-піразин-2-іл-3(R)-(тетрагідро-тіопіран-3-іл)-пропіонамід (44мг, 69,8%) у вигляді безбарвної смоли: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{19}H_{22}ClN_3O_3S_2$ ($M+H^+$) 440,0864, виявлене 440,0867.

Приклад 19

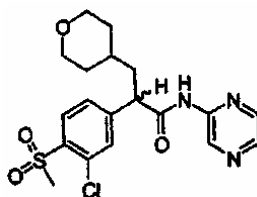
2-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(1-оксо-гексагідро-1λ⁴-тіопіран-3(R)-іл)-N-піразин-2-іл-пропіонамід



Пастоподібну суспензію 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідро-тіопіран-3(R)-іл)-пропіонамід (отриману, як описано у Прикладі 18, 10,0мг, 0,0227ммоль) у мурашиній кислоті (68,5мкл, 1,816ммоль), охолоджену до 0°C, обробили 30% водним розчином перекису водню (7,7мкл, 0,068ммоль). Отриманий розчин перемішували при 0°C протягом 10хв. Реакційну суміш погасили додаванням 10% водного розчину сульфату натрію (1мл) і тоді екстрагували етилацетатом (2×5мл). Органічну фазу висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 12S, силікагель, 93/7 хлороформ/метанол) отримали 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(1-оксо-гексагідро-1λ⁴-тіопіран-3(R)-іл)-N-піразин-2-іл-пропіонамід (10,0мг, 96,5%) у вигляді бежевої смоли: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{19}H_{22}ClN_3O_4S_2$ ($M+Na^+$) 478,0632, виявлене 478,0632.

Приклад 20

2-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідро-піран-4-іл)-пропіонамід



Розчин (тетрагідро-піран-4-іл)-метанолу (1,0г, 8,61ммоль, отриманий згідно [з WO 99/00385]) у метиленхлориді (30мл) при 25°C обробили 4-(диметиламіно)піридином (1,17г, 9,47ммоль) та р-толуолсульфонілхлоридом (1,64г, 8,61ммоль) і

залишили при перемішуванні на ніч при 25°C. Тоді реакційну суміш перенесли у ділильну воронку і промили 1Н водним розчином соляної кислоти (10мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію (10мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40S, силікагель, 75/25 гексани/етилацетат) отримали толуол-4-сульфонової кислоти тетрагідро-піран-4-іл метиловий ефір (1,77г, 76%) у вигляді безбарвного масла.

Розчин толуол-4-сульфонової кислоти тетрагідро-піран-4-іл метилового ефіру (1,77г, 6,55ммоль) та йодид натрію (2,85г, 18,99ммоль) в ацетоні (26мл) нагрівали до 60°C протягом 16год. Утворену суспензію охолодили до 10°C та профільтрували. Солі промили холодним ацетоном (5мл), а фільтрат та промивальну рідину концентрували під вакуумом до густої суспензії. Цю суспензію обробили метиленхлоридом (10мл). Осадок, що утворився, видалили фільтрацією та промили метиленхлоридом (10мл). Фільтрат та промивальну рідину висушили над сульфатом магнію, профільтрували через прокладку з силікагелю і концентрували під вакуумом з отриманням 4-йодметил-тетрагідро-пірану у вигляді світло-жовтого масла.

Розчин дізопропіламіну (0,33мл, 2,38ммоль) у тетрагідрофурані (6мл), охолоджений до -78°C в атмосфері аргону, обробили 2,5М розчином н-бутиллітію у гексанах (0,95мл, 2,38ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 15 хвилин, після чого повільно додали через канюлю розчин (3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-оцтової кислоти метилового ефіру (отриманого, як описано у Прикладі 4,50мг, 2,17ммоль) у тетрагідрофурані (1мл) та 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (0,5мл). Зеленовато-жовтий розчин залишили на 1 годину при перемішуванні при -78°C, після чого додали через канюлю розчин 4-йодметил-тетрагідро-пірану (588мг, 2,60ммоль) у 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (0,5мл). Реакційній суміші дали нагрітись до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 16год. Тоді реакційну суміш погасили доданням насиченого водного розчину хлориду амонію (30мл). Цей розчин екстрагували етилацетатом (3×20мл). Об'єднані органічні шари промили 10% водним розчином сірчаної кислоти (2×50мл) та насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2×50мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40S, силікагель, 75/25 гексани/етилацетат) отримали 2-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(тетрагідро-піран-4-іл)-пропіонової кислоти метиловий ефір (431мг, 61%) у вигляді жовтого масла: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{16}H_{21}ClO_3S$ (M^+) 328.0900, виявлене 328.0898.

Розчин 2-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(тетрагідро-піран-4-іл)-пропіонової кислоти метилового ефіру (200мг, 0,61ммоль) у мурашиній кислоті (0,23мл) та тетрагідрофурані (0,5мл), охолоджений до 0°C, обробили 30% водним роз-

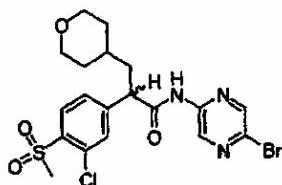
чином перекису водню (0,35мл, 3,04ммоль). Реакційну суміш повільно нагріли до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 16год. Тоді реакційну суміш охолодили до 0°C, погасили насиченим водним розчином сульфату натрію і екстрагували етилацетатом (3×20мл). Органічну фазу висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 12M, силікагель, 60/40 гексани/етилацетат) отримали 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-піран-4-іл)-пропіонової кислоти метиловий ефір (190мг, 87%) у вигляді безбарвного масла: (ES)⁺-HRMS m/e розраховане для $C_{16}H_{21}ClO_5S$ ($M+Na$)⁺ 383.0690, виявлене 383.0692.

Розчин 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-піран-4-іл)-пропіонової кислоти метилового ефіру (190мг, 0,53ммоль) в етанолі (10мл) обробили розчином гідроксиду калію (174мг, 2,64ммоль) у воді (4мл). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 2,5год. Реакційну суміш концентрували під вакуумом для видалення етанолу і тоді підкислили до pH2 1Н водним розчином соляної кислоти. Отриманий розчин екстрагували метиленхлоридом (3×10мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом з отриманням 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-піран-4-іл)-пропіонової кислоти (167мг, 92%) у вигляді білої піни: (ES)⁺-HRMS m/e розраховане для $C_{15}H_{19}ClO_5S$ ($M+Na$)⁺ 369.0534, виявлене 369.0536.

Розчин 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-піран-4-іл)-пропіонової кислоти (165мг, 0,48ммоль) у метиленхлориді (12мл) та N,N-диметилформаміді (1 крапля), охолоджений до 0°C, обробили по краплях 2,0М розчином оксалілхлориду у метиленхлориді (0,27мл, 0,55ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30хв. Тоді реакційну суміш концентрували під вакуумом з отриманням світло-жовтого масла. Це масло розчинили у тетрагідрофурані (5мл) і обробили розчином 2-амінопіразину (91мг, 0,95ммоль), розчиненого у тетрагідрофурані (10мл) та піридині (0,19мл, 2,4ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 16год. Тоді реакційну суміш розбавили водою (15мл) та екстрагували метиленхлоридом (3×25мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 12M, силікагель, 25/75 гексани/етилацетат) отримали 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-піразин-2-іл-3-(тетрагідро-піран-4-іл)-пропіонамід (100мг, 50%) у вигляді білої піни: (ES)⁺-HRMS m/e розраховане для $C_{19}H_{22}ClN_3O_4S$ ($M+H$)⁺ 424.1093, виявлене 424.1095.

Приклад 21

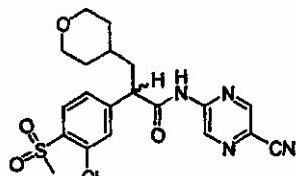
N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-піран-4-іл)-пропіонамід



Розчин 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-піран-4-іл)-пропіонової кислоти (отриманої, як описано у Прикладі 20, 470мг, 1,36ммоль) у метиленхлориді (25мл) та N,N-диметилформаміді (1 крапля), охолоджений до 0°C, обробили 2,0М розчином оксалілхлориду в метиленхлориді (0,78мл, 1,56ммоль) і потім перемішували при 0°C протягом 30хв. Тоді реакційну суміш концентрували під вакуумом з отриманням світло-жовтого масла. Це масло розчинили у тетрагідрофурані (10мл) і обробили розчином 2-аміно-5-бромпіразину (472мг, 2,71ммоль, отриманого згідно з Tetrahedron 1988, 44, 2977-2983) у тетрагідрофурані (20мл) та піридині (0,55мл, 6,78ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 16год. Тоді реакційну суміш розбавили водою (15мл) та екстрагували метиленхлоридом (3×25мл). Органічну фазу висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40S, силікагель, 40/60 гексани/етилацетат) отримали N-(5-бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-піран-4-іл)-пропіонамід (477мг, 70%) у вигляді жовтої піни: (ES)⁺-HRMS m/e розраховане для C₁₉H₂₁ClBrN₃O₄S (M+H)⁺ 502.0198, виявлене 502.0205.

Приклад 22

2-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-ціано-піразин-2-іл)-3-(тетрагідро-піран-4-іл)-пропіонамід

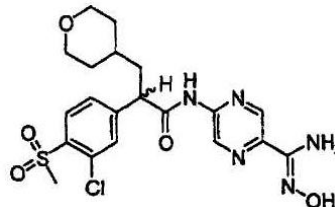


Розчин N-(5-бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(тетрагідро-піран-4-іл)-пропіонамід (отриманого, як описано у Прикладі 21, 325мг, 0,65ммоль) у N,N-диметилформаміді (5мл) при 25°C обробили ціанідом калію (105мг, 1,62ммоль), йодидом міді(I) (307мг, 1,62ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладієм(0) (22мг, 0,02ммоль), та 18-крон-6 (25мг, 0,09ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 150°C в атмосфері аргону протягом 5год. Тоді реакційну суміш охолодили до 25°C, концентрували до половини об'єму і додали хлороформ (40мл) до осадження усіх солей з розчину. Солі видалили шляхом фільтрації через прокладку з целіту та промили хлороформом. Фільтрат концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40S, силікагель, 30/70 гексани/етилацетат) отримали 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-ціано-піразин-2-іл)-3-(тетрагідро-піран-4-іл)-пропіонамід (219мг, 76%) у вигляді білої піни: (ES)⁺-HRMS m/e

розраховане для C₂₀H₂₁ClN₄O₄S (M+H)⁺ 449.1045, виявлене 449.1046.

Приклад 23

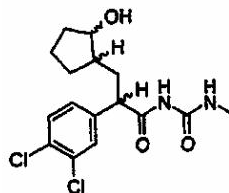
2-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-[5-(N-гідроксикарбамімідоїл)-піразин-2-іл]-3-(тетрагідро-піран-4-іл)-пропіонамід



Розчин 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-ціано-піразин-2-іл)-3-(тетрагідро-піран-4-іл)-пропіонамід (отриманого, як описано у Прикладі 22, 151мг, 0,34ммоль) в етанолі (2мл) та воді (1мл) обробили гідроксиламіну гідрохлоридом (28мг, 0,40ммоль) та карбонатом натрію (35мг, 0,34ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 70°C протягом 3год. Тоді реакційну суміш концентрували під вакуумом і екстрагували 10% метанолом/хлороформом (3×30мл). Органічну фазу висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 12M, силікагель, 20/80 гексани/етилацетат) отримали 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-[5-(N-гідроксикарбамімідоїл)-піразин-2-іл]-3-(тетрагідро-піран-4-іл)-пропіонамід (110мг, 68%) у вигляді білої твердої речовини: т. пл. 137,2-140,5°C; (ES)⁺-HRMS m/e розраховане для C₂₀H₂₄ClN₅O₅S (M+H)⁺ 482.1260, виявлене 482.1263.

Приклад 24

1-[2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(2-гідрокси-циклопентил)-пропіоніл]-3-метил-сечовина



Розчин 2-оксо-циклопентанкарбонової кислоти етилового ефіру (10г, 64,0ммоль) в етанолі (106,7мл), охолоджений до 0°C, обробили 98% боргідридом натрію (686мг, 17,78ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30хв. Тоді реакційну суміш вилили у воду (53мл) та екстрагували діетиловим ефіром (3×100мл). Органічну фазу висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 75/25 етилацетат/гексани) отримали 2-гідрокси-циклопентанкарбонової кислоти етиловий ефір (8,5г, 83,9%) у вигляді прозорої рідини.

Розчин 2-гідрокси-циклопентанкарбонової кислоти етилового ефіру (3,5г, 22,12ммоль) у метиленхлориді (147,5мл) обробили 3,4-дигідро-2H-піраном (3,03мл, 33,1ммоль) та піридинію р-толуолсульфонатом (556мг, 2,21ммоль). Цей розчин перемішували при 25°C протягом 5год.

Реакційну суміш промили напівнасиченим водним розчином хлориду натрію (2×75мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 90/10 гексани/етилацетат) отримали 2-(тетрагідро-піран-2-ілокси)-циклопентанкарбонової кислоти етиловий ефір (4,7г, 87,7%) у вигляді прозорої рідини: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{13}H_{22}O_4$ (M^+) 242.1518, виявлене 242.1521.

Пастоподібну суспензію алюмогідриду літію (883мг, 23,27ммоль) у тетрагідрофурані (19,4мл), охолоджену до 0°C, обробили 2-(тетрагідро-піран-2-ілоху)-циклопентанкарбонової кислоти етиловим ефіром (4,7г, 19,59ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 18год. Тоді реакційну суміш вилили на суміш льоду з водою. Цю суміш профільтрували через прокладку з целіту (метиленхлорид у якості елюенту). Органічну фазу промили насиченим водним розчином хлориду натрію (1×100мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом з отриманням [2-(тетрагідро-піран-2-ілокси)-циклопентил]-метанолу (3,25г, 83,6%) у вигляді прозорої рідини: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{11}H_{20}O_3$ (M^+) 200.1412, виявлене 200.1412.

Розчин трифенілфосфіну (1,70г, 6,49ммоль) та імідазолу (884мг, 12,98ммоль) у метиленхлориді (8,32мл), охолоджений до 0°C, обробили йодом (1,64г, 6,49ммоль). Після повного розчинення йоду до реакційної суміші додали розчин [2-(тетрагідро-піран-2-ілокси)-циклопентил]-метанолу (1,0г, 4,99ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години та при 25°C протягом 2 годин. Тоді реакційну суміш вилили у воду (100мл) та екстрагували метиленхлоридом (1×30мл). Органічну фазу промили насиченим водним розчином тіосульфату натрію (1×50мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом при 25°C. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 80/20 гексани/етилацетат) отримали 2-(2-йодметил-циклопентилокси)-тетрагідропіран (1,17г, 75,8%) у вигляді прозорої рідини: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{11}H_{19}O_2$ (M^+) 309.0352, виявлене 309.0348.

Розчин свіжо приготованого діізопропіламіду літію (10,4мл з 0,31М готового розчину, 3,22ммоль), охолоджений до -78°C, обробили 3,4-дихлорфенілоцтової кислоти метиловим ефіром (отриманим, як описано у Прикладі 1, 642мг, 2,93ммоль) у тетрагідрофурані/1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (7,33мл, 3:1). Отриманий розчин перемішували при -78°C протягом 45хв. Тоді додали розчин 2-(2-йодметил-циклопентилокси)-тетрагідропірану (1,0г, 3,22ммоль) у 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (1мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 2год. Реакційну суміш нагріли до 25°C і перемішували при 25°C протягом 16год. Реакційну суміш погасили шляхом додання по краплях насиченого

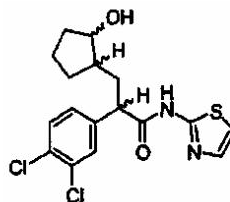
водного розчину хлориду амонію (10мл). Цю суміш вилили у воду (100мл) та екстрагували метиленхлоридом (3×50мл). Органічну фазу висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 90/10 гексани/етилацетат) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-[2-(тетрагідро-піран-2-ілокси)-циклопентил]-пропіонової кислоти метиловий ефір (880мг, 74,8%) у вигляді блідо-жовтого масла: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{20}H_{26}Cl_2O_4$ (M^+) 400.1208, виявлене 400.1203.

2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-[2-(тетрагідро-піран-2-ілокси)-циклопентил]-пропіонової кислоти метиловий ефір (400мг, 0,99ммоль) та метилсечовину (110,7мг, 1,49ммоль) у розчині метоксиду магнію у метанолі (7,4% ваг., 2,85мл, 1,99ммоль) нагрівали із зворотним холодильником при 110°C протягом 6год. Реакційну суміш концентрували під вакуумом та профільтрували через пробку з целіту (етилацетат у якості елюенту). Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 100% етилацетат) отримали 1-[2-(3,4-дихлор-феніл)-3-[2-(тетрагідро-піран-2-ілокси)-циклопентил]-пропіоніл]-3-метил-сечовину (52мг, 11,8%) у вигляді білої твердої речовини: т. пл. 68-70°C; FAB-HRMS m/e розраховане для $C_{21}H_{28}Cl_2N_2O_4$ ($M+H$)⁺ 443.1504, виявлене 443.1499.

Розчин 1-[2-(3,4-дихлор-феніл)-3-[2-(тетрагідро-піран-2-ілокси)-циклопентил]-пропіоніл]-3-метил-сечовини (45мг, 0,10ммоль) в етанолі (1,01мл) обробили піридинію р-толуолсульфонатом (2,5мг, 0,01ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 55°C протягом 5год. Тоді реакційну суміш концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 100% етилацетат) отримали 1-[2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(2-гідрокси-циклопентил)-пропіоніл]-3-метил-сечовину (30,4мг, 83,4%) у вигляді білої твердої речовини: т. пл. 62-64°C FAB-HRMS m/e розраховане для $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_3$ ($M+H$)⁺ 359.0929, виявлене 359.0929.

Приклад 25

2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(2-гідрокси-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід

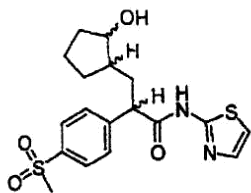


Розчин 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-[2-(тетрагідро-піран-2-ілокси)-циклопентил]-пропіонової кислоти метилового ефіру (отриманого, як описано у Прикладі 24, 2,3г, 5,73ммоль) в етанолі (57,3мл) при 25°C обробили піридинію р-толуолсульфонатом (144мг, 0,57ммоль). Отриманий розчин нагрівали із зворотним холодильником протягом 18год. Тоді реакційну суміш охолодили до 25°C та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 50/50

гексани/етилацетат) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(2-гідрокси-циклопентил)-пропіонової кислоти метиловий ефір (1,84г, 100%) у вигляді прозорого масла: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{15}H_{18}Cl_2O_3$ ($M+Na$)⁺ 339.0527, виявлене 339.0528.

Суміш 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(2-гідрокси-циклопентил)-пропіонової кислоти метилового ефіру (262,2мг, 0,82ммоль) та 2-амінотіазолу (165мг, 1,65ммоль) у розчині метоксиду магнію у метанолі (7,4% ваг., 2,60мл, 1,81ммоль) нагрівали до 100°C протягом 18год. Тоді реакційну суміш охолодили до 25°C та профільтрували через прокладку з целіту (етилацетат у якості елюенту). Фільтрат концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 75/25 етилацетат/гексани) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(2-гідрокси-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (174мг, 54,6%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 86-88°C; EI-HRMS m/e розраховане для $C_{17}H_{18}Cl_2N_2O_2S$ ($M+Na$)⁺ 407.0358, виявлене 407.0361.

Приклад 26
3-(2-Гідрокси-циклопентил)-2-(4-метансульфоніл-феніл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід



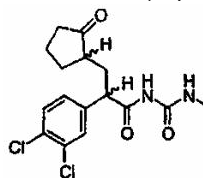
Розчин діізопропіламіну (846мкл, 6,04ммоль) у безводному тетрагідрофурані (4,4мл) та 1,3-Диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (1,4мл) охолодили до -78°C і тоді обробили 2,5М розчином n-бутиллітію у гексанах (2,4мл, 6,04ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30хв. і тоді обробили розчином 4-(метансульфоніл-феніл)-оцтової кислоти метилового ефіру (отриманого, як описано у Прикладі 8, 1,06г, 4,64ммоль) у безводному тетрагідрофурані (4,4мл) та 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (1,4мл). Отриману реакційну суміш залишили на 45 хвилин при перемішуванні при -78°C і тоді обробили розчином 2-(2-йодметил-циклопентилокси)-тетрагідропірану (отриманого, як описано у Прикладі 24, 1,87г, 6,04ммоль) у малій кількості безводного тетрагідрофурану. Реакційну суміш перемішували при -78°C, тоді дали нагрітисся до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 68год. Реакційну суміш погасили водою (100мл) і тоді концентрували під вакуумом для видалення тетрагідрофурану. Водний залишок екстрагували етилацетатом (2×100мл). Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 70-230, 7/3 гексани/етилацетат) отримали 2-(4-метансульфоніл-феніл)-3-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-циклопентил]-пропіонової кислоти метиловий ефір (859,2мг, 45%) у вигляді світло-жовтого

масла: FAB-HRMS m/e розраховане для $C_{21}H_{30}O_6S$ ($M+H$)⁺ 411.1841, виявлене 411.1831.

2-Амінотіазол (314,3мг, 3,14ммоль) та 2-(4-метансульфоніл-феніл)-3-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-циклопентил]-пропіонової кислоти метиловий ефір (859,2г, 2,09ммоль) обробили розчином метоксиду магнію у метанолі (7,4% ваг., 12мл, 8,37ммоль). Отриману реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 24год. Реакційній суміші дали охолотитися до 25°C і тоді профільтрували через прокладку з целіту. Прокладку з целіту добре промили етилацетатом, доки промивальна рідина не показала відсутність продукту, виявлену тонкошаровою хроматографією. Тоді фільтрат промили 10% водним розчином соляної кислоти (3×100мл). Органічний шар висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 70-230, 1/1 гексани/етилацетат) отримали 2-(4-метансульфоніл-феніл)-3-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-циклопентил]-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (377,4мг, 38%) у вигляді жовтого масла: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{23}H_{30}N_2O_5S_2$ (M^+) 478.1596, виявлене 478.1604.

Розчин 2-(4-метансульфоніл-феніл)-3-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-циклопентил]-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (350,8мг, 0,73ммоль) в етанолі (7,3мл) обробили піридинію р-толуолсульфонатом (18,4мг, 0,073ммоль). Отриману реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом 4год. Реакційній суміші дали охолотитися до 25°C і тоді концентрували під вакуумом. Отриманий жовтий залишок розбавили етилацетатом (100мл) і тоді промили насиченим водним розчином хлориду натрію (1×100мл). Органічний шар висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 70-230, 1/3 гексани/етилацетат) отримали 3-(2-гідрокси-циклопентил)-2-(4-метансульфоніл-феніл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (77,0мг, 27%) у вигляді білої твердої речовини: т. пл. 205-206°C; EI-HRMS m/e розраховане для $C_{18}H_{22}N_2O_4S_2$ (M^+) 394.1021, виявлене 394.1018.

Приклад 27
1-[2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(2-оксо-циклопентил)-пропіоніл]-3-метил-сечовина

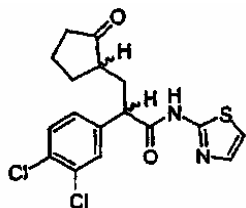


Розчин 1-[2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(2-гідрокси-циклопентил)-пропіоніл]-3-метил-сечовини (отриманої, як описано у Прикладі 24, 28,1мг, 0,07ммоль) у метиленхлориді (0,78мл) обробили піридинію хлорхроматом (20% ваг. на основному алюмінію, 101мг, 0,09ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 4год. Тоді реакційну суміш профільтрували через пробку з целіту (етилацетат у якості елюенту). Фільтрат кон-

центрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 100% етилацетат) отримали 1-[2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(2-оксо-циклопентил)-пропіоніл]-3-метил-сечовину (21,9мг, 78,4%) у вигляді білої піни: т.пл. 63-65°C ; FAB-HRMS m/e розраховане для $C_{16}H_{18}Cl_2N_2O_3$ $(M+H)^+$ 357.0773, виявлене 357.0780.

Приклад 28

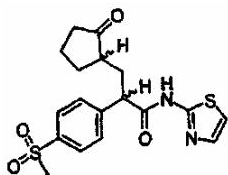
2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(2-оксо-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід



Розчин 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(2-гідрокси-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (отриманого, як описано у Прикладі 25, 162,5мг, 0,42ммоль) у метиленхлориді (4,2мл) обробили піридинію хлорхроматом (20% ваг. на основному алюмінію, 545мг, 0,50ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 2 годин. Тоді реакційну суміш профільтрували через пробку з целіту (етилацетат у якості елюенту). Фільтрат концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 50/50 гексани/етилацетат) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(2-оксо-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (64,8мг, 40,1%) у вигляді твердої речовини світло-бронзового кольору: т. пл. 79-81°C ; EI-HRMS m/e розраховане для $C_{17}H_{16}Cl_2N_2O_2S$ $(M+H)^+$ 383.0383, виявлене 383.0384.

Приклад 29

2-(4-Метансульфоніл-феніл)-3-(2-оксо-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід

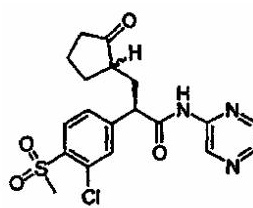


Розчин 3-(2-гідрокси-циклопентил)-2-(4-метансульфоніл-феніл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (отриманого, як описано у Прикладі 26, 72,4мг, 0,184ммоль) у метиленхлориді (1,8мл) обробили піридинію хлорхроматом (20% ваг. на основному алюмінію, 237,3мг, 0,22ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 3 год., після чого тонкошарова хроматографія показала присутність малої кількості 3-(2-гідрокси-циклопентил)-2-(4-метансульфоніл-феніл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід. Тоді реакційну суміш обробили додатково кількістю піридинію хлорхромату (20% ваг. на основному алюмінію, 237,3мг, 0,22ммоль). Реакційну суміш залишили при перемішуванні на 4 години при 25°C і тоді профільтрували через прокладку з целіту. Прокладку з целіту добре промили етилацетатом, доки промивальна рідина не показала відсутність продукту, виявлену тонкошаровою хроматографією.

Фільтрат концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 3/7 гексани/етилацетат) отримали 2-(4-метансульфоніл-феніл)-3-(2-оксо-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (10,2мг, 14%) у вигляді білої твердої речовини: т. пл. 228-230°C ; EI-HRMS m/e розраховане для $C_{18}H_{20}N_2O_4S_2$ (M^+) 392.0865, виявлене 392.0871.

Приклад 30

2-(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(2-оксо-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід



Суміш (3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-оцтової кислоти (отриманої, як описано у Прикладі 4, 10,48г, 48,4ммоль) та карбонату калію (20,1г, 145,1ммоль) в ацетоні (65мл) охолодили до -10°C. Біло-жовту пастоподібну суспензію обробили по краплях триметилацетилхлоридом (6,25мл, 50,8ммоль), підтримуючи температуру нижче -10°C. Отриману реакційну суміш перемішували при -10°C протягом 15хв., тоді дали нагрітися до 0°C і перемішували при цій температурі протягом 10хв. Реакційну суміш знову охолодили до -10°C і тоді обробили (1R,2R)-(-)-псевдоефедрином (11,99г, 72,5ммоль), що спричинило екзотермічний ефект. Реакційну суміш перемішували при -10°C протягом 10хв. і тоді нагріли до 25°C, і перемішували при цій температурі протягом 1 год. По закінченні цього часу тонкошарова хроматографія показала завершення реакції. Тоді реакцію погасили водою (50мл) і екстрагували етилацетатом (1×100мл). Органічний шар промили водою (2×40мл). Водні шари об'єднали та знову екстрагували етилацетатом (2×50мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал перекристалізували з етилацетату (45мл) та гексанів (80мл) з отриманням 2-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-N-[2(R)-гідрокси-1(R)-метил-2(R)-феніл-етил]-N-метил-ацетамід (13,75г, 78%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини: т. пл. 111,5-112,9°C; $[\alpha]_{D}^{25} = -97,2^\circ$ ($c=0,104$, хлороформ); FAB-HRMS m/e розраховане для $C_{19}H_{22}ClN_2SO_2$ $(M+H)^+$ 364.1138, виявлене 364.1142.

Розчин 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазану (14,5мл, 68,7ммоль) у тетрагідрофурани (45,8мл), охолоджений до -45°C, обробили 2,5М розчином n-бутиллітію у гексанах (25,8мл, 63,2ммоль). Отриманий розчин перемішували при -45°C протягом 30хв. Тоді реакційну суміш обробили розчином 2-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-N-[2(R)-гідрокси-1(R)-метил-2(R)-феніл-етил]-N-метил-ацетамід (10,0г, 27,48ммоль) у тетрагідрофурани (45,8мл). По закінченні додання реакційну суміш нагріли до 0°C та перемішували при 0°C протягом 30хв. Тоді реакційну суміш знову

охолодили до -45°C і тоді обробили 2-(2-йодметил-циклопентилокси)-тетрагідропіраном (отриманим, як описано у Прикладі 24, 12,8г, 41,22ммоль) у 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідр-2(1H)-піримідиноні (8,4мл). Тоді реакційну суміш нагріли до 0°C і перемішували при цій температурі протягом 3год. Розбавили реакційну суміш насиченим водним розчином хлориду натрію (100мл). Фази розділили. Водну фазу екстрагували етилацетатом (3 x 50мл). Об'єднані органічні фази промили 10% водним розчином соляної кислоти та водним розчином бікарбонату натрію, висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 75/25 етилацетат/гексани) отримали 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-N-(2(R)-гідрокси-1(R)-метил-2(R)-феніл-етил)-N-метил-3-[2-(тетрагідр-піран-2-ілокси)-циклопентил]-пропіонамід (10,6г, 70,6%) у вигляді жовтої піни: EI-HRMS m/e розраховане для $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{ClNO}_4\text{S}$ (M+Na)⁺ 568.2259, виявлене 568.2262.

Розчин 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-N-(2(R)-гідрокси-1(R)-метил-2(R)-феніл-етил)-N-метил-3-[2-(тетрагідр-піран-2-ілокси)-циклопентил]-пропіонаміду (1,04г, 1,91ммоль) в етанолі (19,1мл) обробили піридинію р-толуолсульфонатом (48мг, 0,19ммоль). Отриманий розчин нагрівали до 55°C протягом 2год. Тоді реакційну суміш концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 75/25 етилацетат/гексани) отримали 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(2-гідрокси-циклопентил)-N-(2(R)-гідрокси-1(R)-метил-2(R)-феніл-етил)-N-метил-пропіонамід (0,82г, 93,0%) у вигляді білої піни: EI-HRMS m/e розраховане для $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClNO}_3\text{S}$ (M+Na)⁺ 484.1684, виявлене 484.1674.

Суміш 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(2-гідрокси-циклопентил)-N-(2(R)-гідрокси-1(R)-метил-2(R)-феніл-етил)-N-метил-пропіонаміду (3,63г, 7,85ммоль), N-метилморфоліну N-оксиду (2,76г, 23,5ммоль) та порошкових ультрафільтрів (7,85г) у метиленхлориді (15,7мл) при 25°C обробили тетрапропіламонію перфуратом (276мг, 0,78ммоль). Утворену суміш перемішували при 25°C протягом 20хв. Тоді реакційну суміш профільтрували через прокладку з кремнезему (етилацетат у якості елюенту). Фільтрат концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 75/25 етилацетат/гексани) отримали 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-N-метил-N-(1(R)-метил-2-оксо-2(R)-феніл-етил)-3-(2-оксо-циклопентил)-пропіонамід (2,75г, 76,5%) у вигляді білої піни: EI-HRMS m/e розраховане для $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClNO}_3\text{S}$ (M⁺) 457.1478, виявлене 457.1489.

Розчин 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-N-метил-N-(1(R)-метил-2-оксо-2(R)-феніл-етил)-3-(2-оксо-циклопентил)-пропіонамід (2,75г, 6,0ммоль) у діоксані (9,38мл) обробили 18М водним розчином соляної кислоти (9,38мл). Тоді реакційну суміш нагрівали до 120°C протягом 18год. Потім реакційну суміш охолодили до 25°C , роз-

бавили водою (100мл) та екстрагували розчином 90/10 метиленхлориду/метанолу (3x100мл). Органічну фазу висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, етилацетат) отримали 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(2-оксо-циклопентил)-пропіонову кислоту (1,54г, 82%) у вигляді жовтого масла: EI-HRMS m/e розраховане для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClO}_3\text{S}$ (M⁺) 312.0587, виявлене 312.0581.

Розчин 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-N-(2-оксо-циклопентил)-пропіонової кислоти (683,2мг, 2,18ммоль), мурашиної кислоти (2,47мл, 65,5ммоль) та води (0,41мл), охолоджений до 0°C , обробили 30% водним розчином перекису водню (1,11мл, 10,9ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1год. Тоді реакційну суміш обробили насиченим водним розчином сульфату натрію. Отриманий розчин вилили у воду (50мл) та екстрагували метиленхлоридом (3x50мл). Органічну фазу висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом з отриманням 2(R)-(3-хлор-4-метансульфаніл-феніл)-3-(2-оксо-циклопентил)-пропіонової кислоти (724мг, 100%) у вигляді білої піни: EI-HRMS m/e розраховане для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClO}_4\text{S}$ (M+Na)⁺ 351.0428, виявлене 351.0433.

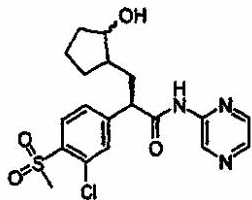
Розчин перманганату калію (101мг, 0,64ммоль) у воді (1,83мл) обробили розчином 2(R)-(3-хлор-4-метансульфаніл-феніл)-3-(2-оксо-циклопентил)-пропіонової кислоти (191,5мг, 0,58ммоль) у метанолі (5,8мл). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 1год. Потім реакційну суміш розбавили метанолом і профільтрували через прокладку з целіту. Фільтрат концентрували під вакуумом і піддали азеотропній дистиляції з ацетонітрилом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 90/10 метиленхлорид/метанол з крижаною оцтовою кислотою) отримали 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(2-оксо-циклопентил)-пропіонову кислоту (87мг, 43%) у вигляді брудно-білої піни: EI-HRMS m/e розраховане для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClO}_5\text{S}$ (M-H₂O)⁺ 326.0379, виявлене 326.0378.

Розчин 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(2-оксо-циклопентил)-пропіонової кислоти (125мг, 0,36ммоль) у метиленхлориді (3,62мл), охолоджений до 0°C , обробили 2,0М розчином оксалілхлориду у метиленхлориді (0,20мл, 0,39ммоль) та декількома краплями N,N-диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 10хв. та при 25°C протягом 20хв. Реакційну суміш обробили розчином 2-амінопіразину (76мг, 0,80ммоль) та піридину (0,06мл, 0,80ммоль) у тетрагідрофурани (1,81мл). Цей розчин перемішували при 25°C протягом 1год. Тоді реакційну суміш концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 75/25 етилацетат/гексани) отримали 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(2-оксо-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід (77,6мг, 50,7%) у ви-

гляді білої піни: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{19}H_{20}ClN_3O_4S$ (M^+) 421.0863, виявлене 421.0868.

Приклад 31

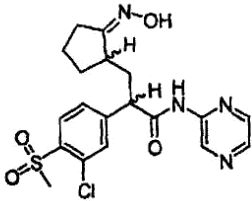
2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(2-гідрокси-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід



Розчин 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(2-оксо-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід (отриманого, як описано у Прикладі 30, 13,5мг, 0,03ммоль) в етанолі (0,32мл), охолоджений до 0°C, обробили боргідридом натрію (1,2мг, 0,03ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 20хв. Тоді реакційну суміш розбавили водою (25мл). Шари розділили. Водний шар екстрагували етилацетатом (3×30мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, етилацетат) отримали 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(2-гідрокси-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід (10,1мг, 75,5%) у вигляді білої піни: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{19}H_{22}ClN_3O_4S$ ($M+Na$)⁺ 446.0912, виявлене 446.0916.

Приклад 32

2-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(2-гідроксиіміно-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід



Суміш 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(2-гідрокси-циклопентил)-N-(2(R)-гідрокси-1(R)-метил-2(R)-феніл-етил)-N-метил-пропіонамід (отриманого, як описано у Прикладі 30, 3,63г, 7,85ммоль), N-метилморфоліну N-оксиду (7,37г, 15,95ммоль) та порошкових ультрафільтрів (32г) у метиленхлориді (63,8мл) при 0°C обробили тетрапропіламонію перрутеном (1,12мг, 3,19ммоль). Утворену суміш перемішували при 0°C протягом 1год. та при 25°C протягом 3год. Тоді реакційну суміш профільтрували через прокладку з кремнезему (етилацетат у якості елюенту). Фільтрат концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 75/25 етилацетат/гексани) отримали 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-N-метил-N-(1(R)-метил-2-оксо-2(R)-феніл-етил)-3-(2-оксо-циклопентил)-пропіонамід (5,03г, 68,8%) та 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфоніл-феніл)-N-метил-N-(1(R)-метил-2-оксо-2(R)-феніл-етил)-3-(2-оксо-циклопентил)-пропіонамід (1,29г, 16,5%) у вигляді білої піни: EI-

HRMS m/e розраховане для $C_{25}H_{28}ClNO_5S$ ($M+Na$)⁺ 512.1269, виявлене 512.1273.

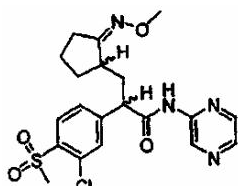
Розчин 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфоніл-феніл)-N-метил-N-(1(R)-метил-2-оксо-2(R)-феніл-етил)-3-(2-оксо-циклопентил)-пропіонамід (1,29г, 2,63ммоль) у діоксані (4,43мл) обробили 18M водним розчином соляної кислоти (4,43мл). Реакційну суміш нагрівали до 120°C протягом 18год. Тоді реакційну суміш охолодили до 25°C, розбавили водою (50мл) та екстрагували розчином 90/10 метиленхлориду/метанолу (3 100мл). Органічну фазу висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, етилацетат) отримали рацемічну 2-(3-хлор-4-метилсульфоніл-феніл)-3-(2-оксо-циклопентил)-пропіонову кислоту (563,3мг, 62,1%) у вигляді піни світло-бронзового кольору.

Розчин 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(2-оксо-циклопентил)-пропіонової кислоти (563,3мг, 1,6ммоль) у метиленхлориді (16,4мл), охолоджений до 0°C, обробили 2,0M розчином оксалілхлориду у метиленхлориді (0,90мл, 1,80ммоль) та декількома краплями N,N-диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 10хв. та при 25°C протягом 20хв. Реакційну суміш обробили розчином 2-амінопіразину (342мг, 3,60ммоль) та піридину (0,3мл, 3,60ммоль) у тетрагідрофурани (8,2мл). Цей розчин перемішували при 25°C протягом 18год. Тоді реакційну суміш концентрували під вакуумом. Залишок розчинили у метиленхлориді (100мл) та промили 1N водним розчином соляної кислоти (2×100мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 75/25 етилацетат/гексани) отримали 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(2-оксо-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід (198,8мг, 28,9%) у вигляді прозорого масла.

Розчин 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(2-оксо-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід (99,3мг, 0,23ммоль) у піридині (0,69мл) та метанолі (0,69мл) при 25°C обробили гідроксиламіну гідрохлоридом (24,5мг, 0,35ммоль). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 12год. Тоді реакційну суміш охолодили до 25°C та концентрували під вакуумом. Залишок розчинили в етилацетаті (75мл) та промили 1N водним розчином гідроксиду натрію (1×50мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію (1×50мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 75/25 етилацетат/гексани) отримали 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(2-ітдроксиіміно-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід (5,6мг, 5,4%) у вигляді білого воску: (ES)-HRMS m/e розраховане для $C_{19}H_{21}ClN_4O_4S$ ($M-H$)⁻ 435.0899, виявлене 435.0902.

Приклад 33

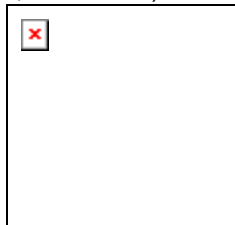
2-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(2-метоксііміно-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід



Розчин 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(2-оксо-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонаміду (отриманого, як описано у Прикладі 32, 99,5мг, 0,23ммоль) у піридині (0,69мл) та метанолі (0,69мл) при 25°C обробили метоксиаміну гідрохлоридом (30мг, 0,35ммоль). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 12год. Тоді реакційну суміш охолодили до 25°C та концентрували під вакуумом. Залишок розчинили в етилацетаті (75мл) та промили 1Н водним розчином гідроксиду натрію (1×50мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію (1×50мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 75/25 етилацетат/гексани) отримали 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(2-метоксиіміно-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід (92,7мг, 87,2%) у вигляді білого воску: т. пл. 74-76°C; FAB-HRMS m/e розраховане для $C_{20}H_{23}ClN_4O_4S$ ($M+Na$)⁺ 473.1021, виявлене 473.1024.

Приклад 34

2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(2,2-дифтор-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід



Суміш 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(2-гідрокси-циклопентил)-пропіонової кислоти метилового ефіру (отриманого, як описано у Прикладі 25, 408,5мг, 1,28ммоль), N-метилморфоліну N-оксиду (679мг, 5,79ммоль) та порошкових ультрафільтрів (1,29г) у метиленхлориді (2,6мл) при 25°C обробили тетрапропіламонію перрутенатом (45мг, 0,12ммоль). Утворену суміш перемішували при 25°C протягом 2год. Тоді реакційну суміш профільтрували через прокладку з целіту (етилацетат у якості елюенту). Фільтрат концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 75/25 гексани/етилацетат) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(2-оксо-циклопентил)-пропіонової кислоти метиловий ефір (278,2мг, 68,5%) у вигляді прозорого масла: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{15}H_{16}Cl_2O_3$ (M^+) 314.0476, виявлене 314.0476.

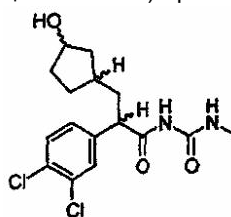
Розчин 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(2-оксо-циклопентил)-пропіонової кислоти метилового ефіру (270мг, 0,85ммоль) у метиленхлориді (0,43мл) обробили діетиламіносірки трифторидом (0,17мл, 1,28ммоль). Утворену суміш нагрівали при 60°C протягом 18год. Тоді реакційну суміш охолодили до 25°C та розбавили водою

(50мл). Цей розчин екстрагували метиленхлоридом (3×30мл). Органічну фазу висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 75/25 гексани/етилацетат) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(2,2-дифтор-циклопентил)-пропіонової кислоти метиловий ефір (278,2мг, 68,5%) у вигляді масла світло-бронзового кольору: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{15}H_{16}Cl_2F_2O_2$ (M^+) 336.0495, виявлене 336.0510.

Суміш 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(2,2-дифтор-циклопентил)-пропіонової кислоти метилового ефіру (265мг, 0,73ммоль) та 2-амінотіазолу (18мг, 0,18ммоль) у розчині метоксиду магнію у метанолі (7,4% ваг., 0,28мл, 0,19ммоль) нагрівали до 110°C протягом 18год. Після цього реакційну суміш охолодили до 25°C і тоді концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 50/50 гексани/етилацетат) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(2,2-дифтор-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (8,3мг, 23%) у вигляді жовтого масла: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{15}H_{16}F_2N_2OS$ ($M+H$)⁺ 405.0402, виявлене 405.0407.

Приклад 35

1-[2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(3-гідрокси-циклопентил)-пропіоніл]-3-метил-сечовина



Розчин 3-йодметил-циклопентанону (12,84г, 57,31ммоль, отриманого згідно [з J. Org. Chem. 1981, 46, 2412-2414]) у метанолі (143мл) охолодили до 0°C і тоді повільно обробили порошком боргідриду натрію (2,38г, 63,04ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 40хв. і тоді повільно погасили водою (100мл). Реакційну суміш концентрували під вакуумом для видалення метанолу. Водний залишок екстрагували діетиловим ефіром (3×100мл). Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 70-230, 100% метиленхлорид) отримали 3-йодметил-циклопентанол (7,71г, 59%) у вигляді зеленої рідини: EI-HRMS m/e розраховане для $C_6H_{11}IO$ (M^+) 225.9855, виявлене 225.9856.

Розчин 3-йодметил-циклопентанолу (7,71г, 34,10ммоль) у метиленхлориді (171мл) обробили 3,4-дигідро-2H-піраном (4,7мл, 51,16ммоль) та піридинію р-толуолсульфонатом (857,1мг, 3,41ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 24год. Після цього реакційну суміш промили насиченим водним розчином хлориду натрію (1×200мл). Органічний шар висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість

70-230, 19/1 петролейний ефір/діетиловий ефір) отримали 2-(3-йодметил-циклопентилокси)-тетрагідропіран (7,91г, 75%) у вигляді жовтого масла: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{11}H_{19}IO_2$ (M^+) 310.0430, виявлене 310.0433.

Розчин свіжо приготованого дізопропіламіду літію (23мл 0,31М готового розчину, 7,13ммоль), охолоджений до $-78^{\circ}C$, обробили (3,4-дихлор-феніл)-оцтової кислоти метиловим ефіром (отриманим, як описано у Прикладі 1,1,42г, 6,48ммоль) у тетрагідрофурані/1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (16,15мл, 3:1). Отриманий розчин перемішували при $-78^{\circ}C$ протягом 45хв. Тоді додали розчин 2-(3-йодметил-циклопентилокси)-тетрагідропірану (2,21г, 7,13ммоль) у 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (1мл). Реакційну суміш перемішували при $-78^{\circ}C$ протягом 2год. Реакційну суміш нагріли до $25^{\circ}C$ та перемішували при $25^{\circ}C$ протягом 18год. Потім реакційну суміш погасили шляхом додавання по краплях насиченого водного розчину хлориду амонію (10мл). Цю суміш вилили у воду (100мл) та екстрагували метиленхлоридом (3×50мл). Органічну фазу промили насиченим водним розчином хлориду літію (1×100мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 70/30 гексани/етилацетат) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)-циклопентил]-пропіонової кислоти метиловий ефір (2,12г, 81,6%) у вигляді прозорого масла: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{20}H_{26}Cl_2O_4$ ($M+Na$)⁺ 423.1106, виявлене 423.1093.

2-(3,4-дихлор-феніл)-3-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)-циклопентил]-пропіонової кислоти метиловий ефір (1,60мг, 3,98ммоль) та метилсечовину (443мг, 5,98ммоль) у розчині метоксиду магнію у метанолі (7,4% ваг., 0,22мл, 0,15ммоль) нагрівали із зворотним холодильником при $100^{\circ}C$ протягом 18год. Тоді реакційну суміш концентрували під вакуумом та профільтрували через пробку з целіту (100% етилацетат у якості елюенту). Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 50/50 гексани/етилацетат) отримали 1-[2-(3,4-дихлор-феніл)-3-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)-циклопентил]-пропіоніл]-3-метил-сечовину (160,6мг, 9,1%) у вигляді білої твердої речовини: т. пл. $62-65^{\circ}C$; FAB-HRMS m/e розраховане для $C_{21}H_{28}Cl_2N_2O_4$ ($M+Na$)⁺ 465.1324, виявлене 465.1324.

Розчин 1-[2-(3,4-дихлор-феніл)-3-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)-циклопентил]-пропіоніл]-3-метил-сечовини (150,7мг, 0,33ммоль) в етанолі (3,4мл) обробили піридинію р-толуолсульфонатом (8,54мг, 0,03ммоль). Реакційну суміш нагрівали до $60^{\circ}C$ протягом 18год. Тоді реакційну суміш концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 80/20 метиленхлорид/метанол) отримали 1-[2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(3-гідрокси-циклопентил)-пропіоніл]-3-метил-сечовину (102,2мг, 83,7%) у вигляді білої твердої речовини: т. пл. $82-84^{\circ}C$; FAB-HRMS m/e розра-

ховане для $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_3$ ($M+H$)⁺ 359.0929, виявлене 359.0936.

Приклад 36

2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(3-гідрокси-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід

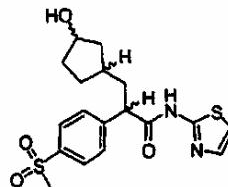


Розчин 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)-циклопентил]-пропіонової кислоти метилового ефіру (отриманого, як описано у Прикладі 35, 1,03г, 2,57ммоль) у метанолі (6,4мл) обробили іоннообмінною смолою Amberlyst® 15 (77мг). Отриману реакційну суміш перемішували при $25^{\circ}C$ протягом 16год., а тоді нагрівали при $45^{\circ}C$ протягом 1год. Реакційній суміші дали охолдитися до $25^{\circ}C$, смолу відфільтрували і добре промили етилацетатом. Фільтрат концентрували під вакуумом з отриманням 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(3-гідрокси-циклопентил)-пропіонової кислоти метилового ефіру (807,7мг, 99%) у вигляді жовтого масла, яке використали без додаткової очистки.

Суміш 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(3-гідрокси-циклопентил)-пропіонової кислоти метилового ефіру (25мг, 0,08ммоль) та 2-амінотіазолу (9,4мг, 0,09ммоль) у розчині метоксиду магнію у метанолі (7,4% ваг., 0,22мл, 0,15ммоль) нагрівали до $110^{\circ}C$ протягом 18год. Після цього реакційну суміш охолодили до $25^{\circ}C$ і тоді профільтрували через прокладку з целіту (метиленхлорид у якості елюенту). Фільтрат промили 1N водним розчином соляної кислоти. Органічну фазу висушили над сульфатом магнію, профільтрували і тоді концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 75/25 етилацетат/гексани) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(3-гідрокси-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (16,4мг, 54%) у вигляді масла світло-бронзового кольору: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{17}H_{18}Cl_2N_2O_2S$ ($M+H$)⁺ 385.0537, виявлене 385.0542.

Приклад 37

3-(3-Гідрокси-циклопентил)-2-(4-метансульфоніл-феніл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід



Розчин дізопропіламіну (810мл, 5,78ммоль) у безводному тетрагідрофурані (4,5л) та 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (1,5л), охолоджений до $-78^{\circ}C$, обробили 2,5М розчином n-бутиллітію у гексанах (2,3л, 5,78ммоль). Реакційну суміш перемішували при $-78^{\circ}C$ протягом 30хв., а тоді обробили розчином (4-метансульфоніл-феніл)-оцтової кислоти ме-

тилового ефіру (отриманого, як описано у Прикладі 8, 1,10, 4,82моль) у безводному тетрагідрофурані (4,5л) та 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (1,5л). Отриману реакційну суміш залишили при перемішуванні на 1 годину при -78°C і тоді реакційну суміш обробили розчином 2-(3-йодметил-циклопентилокси)-тетрагідропірану (отриманого, як описано у Прикладі 35, 1,94г, 6,26ммоль) у малій кількості безводного тетрагідрофурану. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 10хв., дали нагрітися до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 3 діб. Реакційну суміш погасили водою (50мл) і тоді концентрували під вакуумом для видалення тетрагідрофурану. Водний залишок розбавили водою (100мл) і екстрагували етилацетатом (3×100мл). Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 70-230, 7/3 гексани/етилацетат) отримали 2-(4-метансульфоніл-феніл)-3-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)-циклопентил]-пропіонової кислоти метиловий ефір (1,07г, 54%) у вигляді жовтого масла: FAB- HRMS m/e розраховане для $C_{21}H_{30}O_6S$ (M+H)⁺ 411.1841, виявлене 411.1851.

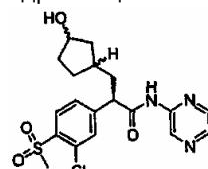
2-Амінотіазол (259мг, 2,58ммоль) та 2-(4-метансульфоніл-феніл)-3-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)-циклопентил]-пропіонової кислоти метиловий ефір (1,06г, 2,58ммоль) обробили розчином метоксиду магнію у метанолі (7,4% ваг., 14,76мл, 10,32ммоль). Реакційну суміш концентрували під вакуумом приблизно до половини об'єму метанолу. Отриману реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 24год. Реакційній суміші дали охолотитися до 25°C і тоді профільтрували через прокладку з целіту. Прокладку з целіту добре промили етилацетатом, доки промивальна рідина не показала відсутність продукту, виявлену тонкошаровою хроматографією. Фільтрат промили насиченим водним розчином хлориду натрію, висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 1/2 гексани/етилацетат) отримали 2-(4-метансульфоніл-феніл)-3-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)-циклопентил]-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (494мг, 40%) у вигляді жовтої піни: т. пл. 68-70°C (перетворення піни на гель); FAB-HRMS m/e розраховане для $C_{23}H_{30}N_2O_5S_2$ (M+H)⁺ 479.1674, виявлене 479.1666.

Розчин 2-(4-метансульфоніл-феніл)-3-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)-циклопентил]-N-тіазол-2-іл-прогіонамід (450мг, 0,94ммоль) в етанолі (9,4мл) обробили піридинію р-толуолсульфонатом (24мг, 0,094ммоль). Отриману реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом 4год. Реакційній суміші дали охолотитися до 25°C і тоді концентрували під вакуумом. Утворений жовтий залишок розбавили етилацетатом (100мл) і тоді промили насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар висушили над сульфатом магнію, профільтрували та кон-

центрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 1/3 - 1/7 гексани/етилацетат) отримали 3-(3-гідрокси-циклопентил)-2-(4-метансульфоніл-феніл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (318мг, 86%) у вигляді білої піни: т. пл. 69-72°C; FAB-HRMS m/e розраховане для $C_{18}H_{22}N_2O_4S_2$ (M+H)⁺ 395.1099, виявлене 395.1091.

Приклад 38

2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-гідрокси-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід



Розчин 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазану (3,75мл, 17,24ммоль) у свіжо дистильованому тетрагідрофурані (50мл) повільно обробили 2,3М розчином n-бутиллітію у гексанах (7,0мл, 16,1ммоль) при -45°C. Утворений реакційний розчин перемішували при -40°C протягом 45хв. і тоді повільно обробили через канюлю розчином 2-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-N-[2(R)-гідрокси-1(R)-метил-2(R)-феніл-етил]-N-метил-ацетаміду (отриманого, як описано у Прикладі 30, 2,5г, 6,87ммоль) у тетрагідрофурані (10мл). Отримали жовтий розчин, дали йому нагрітися до 0°C і перемішували при цій температурі протягом 30хв. Цей реакційний розчин охолодили до -50°C та обробили 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідином (5мл), а потім додали по краплях розчин 2-(3-йодметил-циклопентилокси)-тетрагідропірану (отриманого, як описано у Прикладі 35, 3,2г, 10,3ммоль) у тетрагідрофурані (10мл). Після закінчення додання реакційний розчин нагріли до 0°C і перемішували при цій температурі протягом 2 годин, а тоді нагріли до 25°C і перемішували при цій температурі ще протягом 2 годин. Реакційний розчин розбавили метиленхлоридом (100мл) та промили насиченим водним розчином хлориду натрію (100мл). Органічний шар відокремили, висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 70-230, 40-60% етилацетат/гексани) отримали 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-N-(2(R)-гідрокси-1(R)-метил-2(R)-феніл-етил)-N-метил-3-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)-циклопентил]-пропіонамід (3,4г, 90,7%) у вигляді білої твердої речовини.

Розчин 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-N-(2(R)-гідрокси-1(R)-метил-2(R)-феніл-етил)-N-метил-3-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)-циклопентил]-пропіонамід (0,96г, 1,758ммоль) у діоксані (20мл) обробили 9Н водним розчином сірчаної кислоти (1,5мл). Утворений реакційний розчин нагрівали із зворотним холодильником протягом 15год. В іншій колбі розчин 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-N-(2(R)-гідрокси-1(R)-метил-2(R)-феніл-етил)-N-метил-3-[3-(тетрагідропіран-2-ілокси)-циклопентил]-пропіонамід (1г, 1,83ммоль) у діоксані (20мл) та 9Н водному розчині сірчаної кислоти (1,5мл) на-

грівали із зворотним холодильником протягом 7 год. Ці дві реакційні суміші об'єднали, розбавили метиленхлоридом (100мл) та промили насиченим водним розчином хлориду натрію (100мл). Органічний шар відокремили, висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 70-230, 8-10% метанол/метиленхлорид) отримали 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(3-гідрокси-циклопентил)-пропіонову кислоту (496мг, 43,9%) у вигляді брудно-білої піни.

Розчин 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(3-гідрокси-циклопентил)-пропіонової кислоти (350мг, 1,11ммоль) у мурашиній кислоті (35мл) обробили 30% водним розчином перекису водню (1мл, 7,89ммоль) при 25°C. Суміш залишили при перемішуванні на ніч при 25°C. Розчинник випарили під вакуумом. Залишок піддали азеотропній дистильації з толуолом для видалення води і тоді випарили спільно з N,N-диметилформамідом для видалення мурашиної кислоти з отриманням неочищеної 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-формілокси-циклопентил)-пропіонової кислоти (430мг, 103%) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

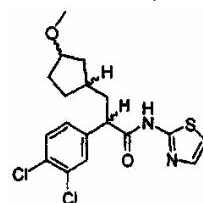
Розчин 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-формілокси-циклопентил)-пропіонової кислоти (380мг, 1,01ммоль) у толуолі (10мл) при 0°C обробили N,N-диметилформамідом (0,008мл), а потім 2,0М розчином оксалілхлориду у метиленхлориді (0,75мл). Реакційну суміш залишили при перемішуванні на 30 хвилин при 0°C і на 1,5 годин при 25°C. Був такий вигляд, ніби густе масло на дні реакційної колби так і не розчинилося. Додали нову порцію метиленхлориду (10мл) при 25°C, а потім N,N-диметилформаміду (0,002мл) та оксалілхлориду (0,3мл). Реакційну суміш перемішували при 25°C ще протягом 45хв. і тоді концентрували під вакуумом. Залишок розчинили у безводному тетрагідрофурані (5мл) та охолодили до 0°C. Цей холодний розчин обробили розчином 2-амінопіразину (142мг, 1,5ммоль) та піридину (0,121мл, 1,5ммоль) у безводному тетрагідрофурані (5мл) через канюлю. Отриману реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години і тоді розбавили метиленхлоридом (100мл). Органічний шар промили по черзі 1М водним розчином лимонної кислоти (2×100мл), насиченим розчином бікарбонату натрію (1×100мл) та насиченим розчином хлориду натрію (1×100мл). Органічну фазу висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом з отриманням мурашиної кислоти 3-[2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-2-(піразин-2-ілкарбамоїл)-етил]-циклопентилового ефіру (375мг, 82%) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Через розчин мурашиної кислоти 3-[2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-2-(піразин-2-ілкарбамоїл)-етил]-циклопентилового ефіру (375мг, 0,83ммоль) у метанолі (50мл) при 0°C пропускали газоподібний аміак протягом 15 хвилин. Утворений реакційний розчин перемішували

при 0°C протягом 15 хвилин. Розчинник видалили під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 70-230, 1-5% метанол/метиленхлорид) отримали 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-гідрокси-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід (260г, 62,5%) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Приклад 39

2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(3-метокси-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід

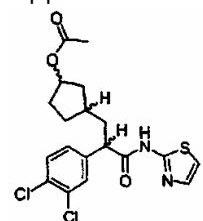


Розчин 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(3-гідрокси-циклопентил)-пропіонової кислоти метилового ефіру (отриманого, як описано у Прикладі 36, 194,1мг, 0,61ммоль), карбонату срібла (320,6мг, 1,16ммоль), тетрафторборату срібла (131,0мг, 0,67ммоль) та йодметану (72мкл, 1,16ммоль) в ацетонітрилі (6, мл) перемішували при 25°C протягом 48год. Отриману реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 24год. Тоді реакційну суміш профільтрували через прокладку з целіту та прокладку з целіту добре промили етилацетатом. Фільтрат концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 10% етилацетат/гексани) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(3-метокси-циклопентил)-пропіонової кислоти метиловий ефір (68,8мг, 34%) у вигляді жовтого масла, яке використали без додаткової очистки.

2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(3-метокси-циклопентил)-пропіонової кислоти метиловий ефір (118,3мг, 0,36ммоль) та 2-амінотіазол (35,8мг, 0,36ммоль) обробили розчином метоксиду магнію у метанолі (7,4% ваг., 2,6мл, 1,79ммоль). Отриману реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 30год. Реакційній суміші дали охолотитися до 25°C і тоді профільтрували через целіт. Целіт ретельно промили етилацетатом та фільтрат концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 40% етилацетат/гексани) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(3-метокси-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (9,6мг, 7%) у вигляді білої склоподібної речовини: (ES)⁺-HRMS m/e розраховане для C₁₈H₂₀Cl₂N₂O₂S (M+H)⁺ 399.0696, виявлене 399.0700.

Приклад 40

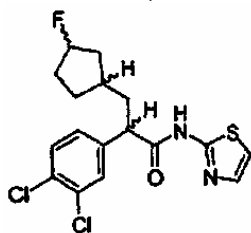
Оцтової кислоти 3-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2-(тіазол-2-ілкарбамоїл)-етил]-циклопентилового ефіру



Розчин 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(3-гідрокси-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонаміду (отриманого, як описано у Прикладі 36, 147,8мг, 0,38ммоль) та оцтового ангідриду (72мкл, 0,77ммоль) у піридині (2мл) та метиленхлориді (1мл) перемішували при 25°C протягом 20год. Отриману реакційну суміш концентрували під вакуумом. Оскільки реакція не завершилася, залишок перерозчинили у піридині (1,8мл) та оцтовому ангідриді (1,4мл, 14,84ммоль) і тоді перемішували при 25°C ще протягом 7 годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом і розбавили етилацетатом (50мл). Органічний шар промили 1Н водним розчином соляної кислоти (3×50мл), водою (50мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 35% етилацетат/гексани) отримали оцтової кислоти 3-[2-(3,4-дихлор-феніл)-2-(тіазол-2-ілкарбамоїл)-етил]-циклопентиловий ефір (80,8мг, 49%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. 49-52°C; (ES)⁺-HRMS m/e розраховане для C₁₉H₂₀Cl₂N₂O₃S (M+H)⁺ 427.0645, виявлене 427.0648.

Приклад 41

2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(3-фтор-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід



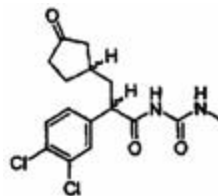
Розчин 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(3-гідрокси-циклопентил)-пропіонової кислоти метилового ефіру (отриманого, як описано у Прикладі 36, 180мг, 0,56ммоль) у метиленхлориді (0,28мл) обробили трифторидом діетиламіносірки (0,11мл, 0,85ммоль). Утворену суміш перемішували при 25°C протягом 18год. Тоді реакційну суміш розбавили водою (50мл). Цей розчин екстрагували метиленхлоридом (3×30мл). Органічну фазу висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 50/50 гексани/етилацетат) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(3-фтор-циклопентил)-пропіонової кислоти метиловий ефір (71,2мг, 39,3%) у вигляді світло-жовтого масла.

Суміш 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(3-фтор-циклопентил)-пропіонової кислоти метилового ефіру (70мг, 0,24ммоль) та 2-амінотіазолу (26,3мг, 0,26ммоль) у розчині метоксиду магнію в метанолі (7,4% ваг., 0,63мл, 0,43ммоль) нагрівали до 110°C протягом 18год. Після цього реакційну суміш охолодили до 25°C і концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 70/30 гексани/етилацетат) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(3-фтор-ішклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (2,3мг, 2,7%) у вигляді світло-жовтого масла: EI-

HRMS m/e розраховане для C₁₇H₁₇Cl₂N₂O₃S (M+H)⁺ 387.0496, виявлене 387.0499.

Приклад 42

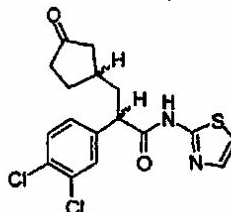
1-[2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-пропіоніл]-3-метил-сечовина



Розчин 1-[2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(3-гідрокси-циклопентил)-пропіоніл]-3-метил-сечовини (отриманої, як описано у Прикладі 35, 60, мг, 0,17ммоль) у метиленхлориді (1,68мл) обробили піридинію хлорхроматом (20% ваг. на основному алюмінію, 218мг, 0,20ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 4год. Тоді реакційну суміш профільтрували через пробку з целіту (етилацетат у якості елюенту). Фільтрат концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 90/10 метиленхлорид/метанол) отримали 1-[2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-пропіоніл]-3-метил-сечовину (45,8мг, 76,1%) у вигляді білої твердої речовини: т. пл. 70-74°C; FAB-HRMS m/e розраховане для C₁₆H₁₈Cl₂N₂O₃ (M+H)⁺ 357.0773, виявлене 357.0768.

Приклад 43

2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід



Розчин 3-йодметил-циклопентанону (отриманого, як описано у Прикладі 35, 23,47г, 0,10ммоль), 1,3-пропандіолу (39,86г, 0,52ммоль), триметилортоформату (13,61г, 0,1257ммоль) та р-толуолсульфонової кислоти моногідрату у бензолі (524мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 6год. Реакційну суміш охолодили до 25°C, розбавили водою (1л) та екстрагували діетиловим ефіром (2×400мл). Органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 70-230, 15% діетиловий ефір/петролейний ефір) отримали 2-йодметил-6,10-діокса-спіро[4.5]декан (18,77г, 63%) у вигляді жовтого масла.

Розчин дізопропіламіну (2,5мл, 17,80ммоль) у безводному тетрагідрофурані (26мл) та 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (8мл) охолодили до -78°C в атмосфері азоту і тоді обробили 2,5М розчином n-бутиллітію у гексанах (7,1мл, 17,80ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 45хв., а потім обробили по краплях розчином (3,4-дихлор-феніл)-оцтової кислоти метилового ефіру (отри-

маного, як описано у Прикладі 1, 3,00г, 13,69ммоль) у безводному тетрагідрофурані (26мл) та 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (8мл). Реакційна суміш набула темно-жовтого кольору, і тоді її залишили при перемішуванні на 10 хвилин при -78°C і на 30 хвилин при 0°C . Реакційну суміш охолодили до -78°C і тоді додали по краплях розчин 2-йодметил-6,10-діокса-спіро[4,5]декану (5,79г, 20,54ммоль) у безводному тетрагідрофурані (13мл) та 1,3-Диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (8мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 15 хвилин, а тоді дали нагрітися до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 20год.

Реакційну суміш погасили насиченим водним розчином хлориду амонію (100мл) і тоді концентрували під вакуумом для видалення тетрагідрофурану. Водний залишок екстрагували етилацетатом ($2 \times 150\text{мл}$). Об'єднані органічні екстракти промили насиченим водним розчином хлориду літію ($2 \times 200\text{мл}$), водою (200мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію (200мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 15% етилацетат/гексани) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(6,10-діокса-спіро[4,5]дек-2-іл)-пропіонової кислоти метиловий ефір (3,92г, 77%) у вигляді жовтого масла.

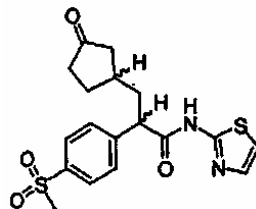
2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(6,10-діокса-спіро[4,5]дек-2-іл)-пропіонової кислоти метиловий ефір (1,00г, 2,68ммоль) обробили розчином метоксиду магнію у метанолі (7,4% ваг., 19мл, 13,39ммоль). Потім реакційну суміш обробили 2-амінотіазолом (348,7мг, 3,48ммоль). Отриману реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 28год. Реакційній суміші дали охолотитися до 25°C і тоді профільтрували через целіт. Целіт ретельно промили етилацетатом та фільтрат концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 25-50% етилацетат/гексани) отримали неочищений 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(6,10-діокса-спіро[4,5]дек-2-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (768,5мг) у вигляді жовтого масла, яке використали без додаткової очистки.

Розчин неочищеного 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(6,10-діокса-спіро[4,5]дек-2-іл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (768,5мг, 1,74ммоль) у тетрагідрофурані (8,7мл) та 5% водному розчині соляної кислоти (3,9мл) перемішували при 25°C протягом 64год. Утворений реакційний розчин концентрували під вакуумом для видалення тетрагідрофурану і тоді розбавили етилацетатом (100мл). Органічний шар промили 1% водним розчином соляної кислоти (50мл), водою (50мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 50% етилацетат/гексани) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (481,9мг, 47% за 2 етапи) у вигляді білої твердої речовини: т. пл. $146-148^{\circ}\text{C}$; (ES) $^{+}$ -HRMS m/e розраховане для

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (M+H) $^{+}$ 383.0383, виявлене 383.0385.

Приклад 44

2-(4-Метансульфоніл-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід

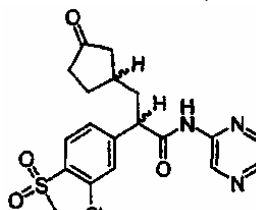


Розчин

3-(3-гідрокси-циклопентил)-2-(4-метансульфоніл-феніл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (отриманого, як описано у Прикладі 37, 155мг, 0,393ммоль) у метиленхлориді (3мл) обробили піридинію хлорхроматом (20% ваг. на основному алюмінію, 508мг, 0,471ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 3год., після чого тонкошарова хроматографія показала присутність малої кількості 3-(3-гідрокси-циклопентил)-2-(4-метансульфоніл-феніл)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід. Реакційну суміш обробили додатковою кількістю піридинію хлорхромату (20% ваг. на основному алюмінію, 127мг, 0,118ммоль). Реакційну суміш залишили при перемішуванні на 1 годину при 25°C і тоді профільтрували через прокладку з целіту. Прокладку з целіту добре промили етилацетатом, доки промивальна рідина не показала відсутність продукту, виявлену тонкошаровою хроматографією. Фільтрат концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 1/3 гексани/етилацетат - 100% етилацетат) отримали 2-(4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (46мг, 30%) у вигляді білої піни: т. пл. $94-97^{\circ}\text{C}$; FAB-HRMS m/e розраховане для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (M+H) $^{+}$ 393.0943, виявлене 393.0948.

Приклад 45

2-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід



Розчин діізопропіламіну

(1,9мл, 13,64ммоль) у безводному тетрагідрофурані (19,5мл) та 1,3-Диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (6,5мл), охолоджений до -78°C в атмосфері азоту, обробили 2,5М розчином n-бутиллітію у гексанах (5,5мл, 13,64ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 45хв. і тоді обробили по краплях розчином (3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-оцтової кислоти метилового ефіру (отриманого, як описано у Прикладі 4, 2,42г, 10,49ммоль) у безводному тетрагідрофурані (19,5мл) та 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (6,5мл). Реакційна

суміш набула яскравого жовтого кольору. Цю суміш залишили при перемішуванні на 15 хвилин при -78°C , потім ще на 30 хвилин при 0°C , і тоді знову охолодили до -78°C . Після цього додали по краплях розчин 2-йодметил-6,10-діокса-спіро[4,5]декану (отриманого, як описано у Прикладі 43, 3,85г, 13,64ммоль) у безводному тетрагідрофурані (10мл) та 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (3мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30хв., а потім дали нагрітися до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 24год. Реакційну суміш концентрували під вакуумом для видалення тетрагідрофурану. Водний залишок розбавили етилацетатом (200мл), а органічний шар промили насиченим водним розчином хлориду літію ($2 \times 200\text{мл}$), водою (200мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 25% етилацетат/гексани) отримали 2-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(6,10-діокса-спіро[4,5]дек-2-іл)-пропіонової кислоти метиловий ефір (2,27г, 56%) у вигляді жовтого масла: EI-HRMS m/e розраховане для $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClO}_4\text{S}$ (M)⁺ 384.1162 виявлене 384.1181.

Розчин 2-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(6,10-діокса-спіро[4,5]дек-2-іл)-пропіонової кислоти метилового ефіру (1,18г, 3,07ммоль) у метиленхлориді (8мл), охолоджений до 0°C , повільно обробили сумішшю 3-хлорпероксибензойної кислоти (~70%, 1,51г з розрахунку 70%, 6,13ммоль) та бікарбонатом натрію (1,03г, 12,26ммоль) у метиленхлориді (8мл). Густу реакційну суміш розбавили метиленхлоридом (8мл) та дали нагрітися до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 4год. Реакційну суміш розбавили метиленхлоридом (200мл) та водою (200мл). Органічну фазу охолодили до 0°C і тоді повільно обробили насиченим водним розчином бісульфіту натрію (200мл). Органічний шар промили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100мл), водою (100мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію (100мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 70-230, 50% етилацетат/гексани) отримали 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(6,10-діокса-спіро[4,5]дек-2-іл)-пропіонової кислоти метиловий ефір (1,22г, 95%) у вигляді безбарвного масла: EI-HRMS m/e розраховане для $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClO}_6\text{S}$ (M)⁺ 416.1060, виявлене 416.1054.

Розчин 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(6,10-діокса-спіро[4,5]дек-2-іл)-пропіонової кислоти метилового ефіру (1,21г, 2,90ммоль) у тетрагідрофурані (14,5мл) обробили 5% водним розчином соляної кислоти (6,4мл) та перемішували при 25°C протягом 29год. Тоді реакційну суміш концентрували під вакуумом для видалення тетрагідрофурану. Водний залишок розбавили водою (200мл) та екстрагували етилацетатом ($2 \times 100\text{мл}$). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та кон-

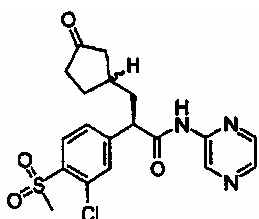
центрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 70-230, 50% етилацетат/гексани) отримали 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-пропіонової кислоти метиловий ефір (1,03г, 99%) у вигляді безбарвного масла: EI-HRMS m/e розраховане для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClO}_5\text{S}$ (M)⁺ 358.0642, виявлене 358.0630.

Розчин 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-пропіонової кислоти метилового ефіру (1,02г, 2,84ммоль) у метанолі (7,1мл) обробили 1N водним розчином гідроксиду натрію (6,0мл, 6,0ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 16год. Потім реакційну суміш концентрували під вакуумом для видалення метанолу. Водний залишок розбавили водою (100мл) та підкислили до pH 3 1N водним розчином соляної кислоти, і тоді екстрагували етилацетатом ($2 \times 150\text{мл}$). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином хлориду натрію (100мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Утворену жовту маслянисту тверду речовину розтерли з етилацетатом/петролейним ефіром з отриманням 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-пропіонової кислоти (800,0мг, 82%) у вигляді білої твердої речовини: т.пл. $164-167^{\circ}\text{C}$; (ES)⁺-HRMS m/e розраховане для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClO}_5\text{S}$ ($M+H$)⁺ 345.0558, виявлене 345.0561.

Розчин 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-пропіонової кислоти (594,8мг, 1,725ммоль) у метиленхлориді (8,6мл) та N,N-диметилформаміді (2 краплі), охолоджений до 0°C , обробили оксалілхлоридом (226мкл, 2,587ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 15 хвилин, а потім при 25°C протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом з отриманням червоного масла. Це червоне масло розчинили у тетрагідрофурані (4,03мл), охолодили до 0°C і тоді повільно обробили розчином 2-амінопіразину (246, 1мг, 2,587ммоль) та піридину (209мкл, 2,587ммоль) у тетрагідрофурані (4,3мл). Отриману реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 15хв., а потім перемішували при 25°C протягом 2год. Реакційну суміш погасили 1N водним розчином лимонної кислоти (20мл) і екстрагували етилацетатом ($2 \times 100\text{мл}$). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином бікарбонату натрію ($2 \times 100\text{мл}$) та насиченим водним розчином хлориду натрію (100мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 80% етилацетат/гексани) отримали 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід (207,3мг, 28%) у вигляді блідо-жовтої піни: т.пл. $93-96^{\circ}\text{C}$ (перетворення піни на гель); (ES)⁺-HRMS m/e розраховане для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ ($M+H$)⁺ 422.0936, виявлене 422.0938.

Приклад 46

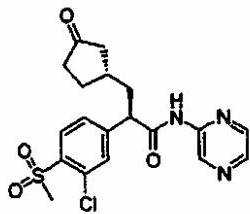
2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід



Розчин 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-гідрокси-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід (отриманого, як описано у Прикладі 38, 60мг, 0,142ммоль) у метиленхлориді (10мл) обробили реагентом Десс-Мартіна (132,5мг, 0,312ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 2год. Реакційну суміш розбавили метиленхлоридом (10мл) та промили 1М водним розчином лимонної кислоти (10мл). рН водного шару довели до 5. Водний шар екстрагували метиленхлоридом (20мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 70-230, 50-100% етилацетат/гексани) отримали 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід (45мг, 75%) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Приклад 47

2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-((S)-3-оксо-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід



Етап 1

Розчин (S,S)-гідробензоїну (10,0г, 46,7ммоль), піридинію р-толуолсульфонату (1,4г, 5,6ммоль), 2-циклопентен-1-ону (20мл, 238,7ммоль) та циклогексану (200мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 4 годин з насадкою Діна-Старка для видалення води, утвореної під час реакції. Потім суміш охолодили у льодяній бані протягом 20 хвилин та відфільтрували нерозчинні речовини через прискорювач фільтрування. Отриманий розчин промили 10% водним розчином бікарбонату калію (2×25мл) та водою (2×25мл), а тоді висушили над безводним сульфатом натрію. Збезводнений розчин пропустили через прокладку з силікагелю 60 (26г, зернистість 230-400). Прокладку елюювали додатково кількістю гексанів (475мл). Отриманий розчин концентрували під вакуумом з отриманням 2(S),3(S)-дифеніл-1,4-діокса-спіро[4,4]нон-6-ену (10,55г, 81%) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 2

Розчин 1,2-дихлоретану (85мл) та діетилцинку (6,5мл, 63,4ммоль), охолоджений до -15°C в атмосфері азоту, обробили йодхлорметаном (8,9мл, 122ммоль), через шприц, з такою швидкістю, щоб дозволити температурі піднятися до -7°C (приблизно за 5 хвилин). Суміш перемішували

ли при охолодженні ще протягом 15 хвилин при -7 - -13°C, доки не припинилося виділення тепла. Тоді реакційну суміш перемішували при -0°C протягом 10 хвилин, потім знову охолодили до -35°C. Тоді додали через шприц протягом 10 хвилин розчин 2(S),3(S)-дифеніл-1,4-діокса-спіро[4,4]нон-6-ену (8,5г, 30,5ммоль) у 1,2-дихлоретані (51мл). Під час додання температура реакції підвищилася до -26°C. Після цього реакційну суміш перемішували при -26°C протягом 30хв. Тоді суміш знову охолодили до -35°C та додали по краплях 10% водний розчин бікарбонату калію (17мл), підтримуючи температуру нижче -12°C. Охолоджуючу баню видалили, дали реакційній суміші нагрітися до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 1,5год. Рідину декантували, а білий пастоподібний залишок суспендували трет-бутилметиловим ефіром (2×100мл). Супернатанти декантували, а об'єднаний органічний розчин промили 10% водним розчином бікарбонату калію (2×100мл) та 20% водним розчином хлориду натрію (1×100мл), і тоді висушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник видалили під вакуумом з отриманням 1(R),5(S)-біцикло[3.1.0]гексан-2-спіро-2'-(4(S),5(S)-дифеніл-діоксолану) (8,91г, 99%) у вигляді білої твердої речовини. HPLC (Chiralpak AD-RH, 150×5мм, 220нм, 0,5см³/хв., 80 хвилин, рухлива фаза 5 етанол/5 метанол/4 вода, R_t 1(R),5(S)=20.24хв., 1(S),5(R)=27.83хв.) показала чистоту 87% (площ) та 91% de (діастереомерний надлишок).

Етап 3

Суміш 1(R),5(S)-біцикло[3.1.0]гексан-2-спіро-2'-(4(S),5(S)-дифенілдіоксолану) (2,51г, 8,58ммоль) та безводного карбонату калію (2,99г, 21,6ммоль) у метиленхлориді (25мл) охолодили до -8°C в атмосфері азоту і тоді обробили триметилсилілідом (1,52мл, 10,7ммоль) через шприц протягом 7хв. Реакційну суміш перемішували протягом 1год. при -6 - -8°C. Тоді до холодної реакційної суміші додали протягом 5 хвилин 30% водний розчин тіосульфату натрію (25мл, 30ммоль). Коли припинилося виділення тепла, баню видалили та перемішували реакційну суміш протягом 1,5год. при 25°C. Шари розділили та водну фазу екстрагували метиленхлоридом (25мл). Об'єднані екстракти промили водою (2×25мл), висушили над безводним сульфатом натрію та концентрували під вакуумом з отриманням неочищеного продукту (3,34г, 92,7%) у вигляді білої твердої речовини. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 2% етиловий ефір/петролейний ефір) отримали 7(R)-йодметил-2(S),3(S)-дифеніл-1,4-діокса-спіро[4,4]нон-6-ену (2,445г, 67,7%) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 4

Розчин 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазану (3,18мл, 15,05ммоль) у тетрагідрофурані (20мл), охолоджений до -20°C, обробили 2,5М розчином n-бутиллітію у гексанах (5,8мл, 14,5мжв.) протягом 10хв. з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру нижче -15°C. Суміш перемішували ще 5хв. Холодно реакційну суміш обробили роз-

чином 2-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-N-(2(R)-гідрокси-1(R)-метил-2-феніл-етил)-N-метилацетаміду (отриманого, як описано у Прикладі 30, 2,77г, 7,61ммоль) у тетрагідрофурани (22мл) через шприц протягом 8 хвилин, з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру нижче -15°C. Тоді реакційній суміші повільно дали нагрітися до -7°C протягом 20хв., а потім додали протягом 6 хвилин розчин 7(R)-йодметил-2(S),3(S)-дифеніл-1,4-діокса-спіро[4.4]нонану (2,42г, 5,76ммоль) та 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинону (1,7мл, 14,1ммоль) у тетрагідрофурани (10мл). Під час додання екзотермічний ефект підвищив температуру до -4°C. Реакційній суміші дали нагрітися до 0°C і перемішували при цій температурі ще протягом 3год. Тоді реакційну суміш вилили у суміш толуолу (70мл) та 20% водного розчину хлориду амонію (50мл, 187ммоль) і енергійно перемішували. Органічний шар відокремили та знову промили 20% водним розчином хлориду амонію (50мл, 187ммоль). Органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію та концентрували під вакуумом з отриманням 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(2(S),3(S)-дифеніл-1,4-діокса-спіро[4.4]нон-7(S)-іл)-N-(2(R)-гідрокси-1(R)-метил-2-феніл-етил)-N-метил-пропіонаміду (3,86г) у вигляді важкої коричневої напівтвердої речовини. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 1/1 гексани/етилацетат) отримали 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(2(S),3(S)-дифеніл-1,4-діокса-спіро[4.4]нон-7(S)-іл)-N-(2(R)-гідрокси-1(R)-метил-2-феніл-етил)-N-метил-пропіонаміду у вигляді жовтої піни (2,28г, 60,4%).

Етап 5

Суміш 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(2(S),3(S)-дифеніл-1,4-діокса-спіро[4.4]нон-7(S)-іл)-N-(2(R)-гідрокси-1(R)-метил-2-феніл-етил)-N-метил-пропіонаміду (2,28г, 3,47ммоль), 1,4-діоксану (4,56мл) та 9Н водного розчину сірчаної кислоти (4,5мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 18год. Тоді реакційну суміш охолодили до 5°C і розбавили водою (12мл). Водну частину декантували. Отримане в'язке масло розчинили у tert-бутилметиловому ефірі (30мл), промили водою (3×10мл) та висушили над безводним сульфатом натрію. Об'єднані органічні фази екстрагували етилацетатом (20мл). Об'єднані органічні шари промили водою (3×10мл), висушили над безводним сульфатом натрію та концентрували під вакуумом з отриманням неочищеного продукту (1,76г) у вигляді важкої коричневої напівтвердої речовини. Цей матеріал перекристалізували у суміші 1:1 етилацетат:гексани з отриманням 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-((S)-3-оксо-циклопентил)-пропіонової кислоти (422,1мг, 38,8%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. HPLC (Zorbax XDB-C8 150×5мм, 20-100% ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин, 20-хв. цикл, 220нм, 1см³/хв. R_t=10.3хв.) показала чистоту 98,5%(площ), а HPLC (Chiralpak AD-RH, 150×5мм, 70% етанол/вода, 30-хв. цикл, 230нм,

0,5см³/хв., R_t 2(R),3(S)=15.2хв.; 2(R),3(R)=22.1хв.) показала 90% de.

Етап 6

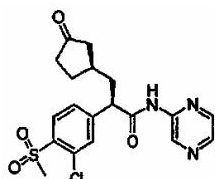
Розчин 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-((S)-3-оксо-циклопентил)-пропіонової кислоти (189мг, 0,598ммоль) та ацетону (5мл), що перемішувався при 25°C, обробили 0,05М розчином диметилдіоксирану в ацетоні (26мл, 1,3ммоль). Через 1год. леткі компоненти видалили під вакуумом з отриманням 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-((S)-3-оксо-циклопентил)-пропіонової кислоти (172,4мг, 83%) у вигляді білої твердої речовини.

Етап 7

Суміш 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-((S)-3-оксо-циклопентил)-пропіонової кислоти (544мг, 1,58ммоль), метиленхлориду (7мл), толуолу (5мл) та каталітичної кількості N,N-диметилформаміду (10мкл, 0,13ммоль) в атмосфері азоту обробили оксалілхлоридом (1,4мл, 16,3ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години (виділення газу). Тоді реакційну суміш частково випарили під вакуумом при 25°C для видалення надлишку оксалілхлориду. Залишок випарили спільно з толуолом (2×4мл) та концентрували під вакуумом приблизно до 4мл. Утворену пастоподібну коричневу суспензію додали через канюлю протягом 15хв. до суміші 2-амінопіразину (189мг, 1,99ммоль), метиленхлориду (4мл) та піридину (170мкл, 2,1ммоль), охолоджену до -10°C. Реакційній суміші дали нагрітися до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 18год. Тоді реакційну суміш погасили водою (700мкл), а потім 1М водним розчином лимонної кислоти (5мл, 5ммоль). Реакційну суміш розбавили етилацетатом (40мл) та 1М водним розчином лимонної кислоти (20мл), добре перемішували та розділили фази. Органічну фазу промили 1М водним розчином лимонної кислоти (3×5мл). Об'єднані водні фази екстрагували етилацетатом (30мл). Об'єднані органічні фази промили 10% водним розчином бікарбонату калію (3×25мл), висушили над безводним сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом з отриманням неочищеного продукту (506,6мг, 76%) у вигляді коричневої піни. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, етилацетат) отримали 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-((S)-3-оксо-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід (442мг, 66%) у вигляді бронзової піни. HPLC (Zorbax XDB-C8 150×5мм, 20-100% ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин, 20-хв. цикл, 220нм, 1см³/хв. R_t=7.7хв.) показала чистоту 95,3% (площ), а HPLC (Chiralpak AD-RH, 150×5мм, 5 етанол/5 метанол/4 вода, 60-хв. цикл, 220нм, 0,5см³/хв., R_t 2(R),3(S)=25.2хв.; 2(R),3(R)=39.2хв.) показала 90,5% de.

Приклад 48

2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-((R)-3-оксо-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід



2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-((R)-3-оксо-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід отримували способом, подібним до описаного для 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-((S)-3-оксо-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамиду (Приклад 47), починаючи з (R,R)-гідробензоїну [Wang Z.M.; Sharpless K.B. J. Org. Chem. 1994, 59, 8302].

Етап 1

2(R),3(R)-Дифеніл-1,4-діокса-спіро[4.4]нон-6-ен отримували подібним чином з 2-циклопентен-1-ону та (R,R)-гідробензоїну у толуолі з виходом 91,5% у вигляді білої твердої речовини.

Етап 2

1(S),5(R)-біцикло[3.1.0]гексан-2-спіро-2'-(4(R),5(R)-дифеніл-діоксолан) отримували подібним чином з 2(R),3(R)-дифеніл-1,4-діокса-спіро[4.4]нон-6-ену з виходом 68% після кристалізації з пентану. HPLC (Zorbax XDB-C8 150×5мм, 5-100% ацетонітрил/вода +0,1% трифтороцтової кислоти, $R_t=18.0$ хв.) показала чистоту 96,5% (площ.).

Етап 3

7(S)-Йодметил-2(R),3(R)-дифеніл-1,4-діокса-спіро[4.4]нон-6-ен отримували подібним чином з 1(S),5(R)-біцикло[3.1.0]гексан-2-спіро-2'-(4(R),5(R)-дифеніл-діоксолану) при 25°C з виходом 71,7% у вигляді білої твердої речовини.

Етап 4

2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(2(R),3(R)-дифеніл-1,4-діокса-спіро[4.4]нон-7(R)-іл)-N-(2(R)-гідрокси-1(R)-метил-2-феніл-етил)-N-метилпропіонамід отримували подібним чином з 7(S)-йодметил-2(R),3(R)-дифеніл-1,4-діокса-спіро[4.4]нон-6-ену з виходом 65%.

Етап 5

2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-((R)-3-оксо-циклопентил)-пропіонову кислоту отримували подібним чином з 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(2(R),3(R)-дифеніл-1,4-діокса-спіро[4.4]нон-7(R)-іл)-N-(2(R)-гідрокси-1(R)-метил-2-феніл-етил)-N-метилпропіонамиду з виходом 72% у вигляді жовтої піни.

Етап 6

2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-((R)-3-оксо-циклопентил)-пропіонову кислоту отримували подібним чином з 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(R)-3-оксо-циклопентил)-пропіонової кислоти з виходом 90% у вигляді білої твердої речовини.

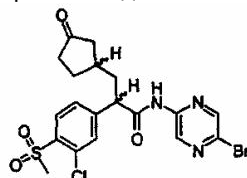
Етап 7

2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-((R)-3-оксо-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід отримували подібним чином з 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-((R)-3-оксо-циклопентил)-пропіонової кислоти з виходом 43% у вигляді білої піни. HPLC (Chiralpak AD-RH,

150×5мм, 5 етанол/5 метанол/4 вода, 60-хв. цикл, 220нм, 0,5см³/хв., R_t 2(R),3(S)=25.4хв.; 2(R),3(R)=38.9хв.) показала чистоту 95,9% (площ.) та >99% de.

Приклад 49

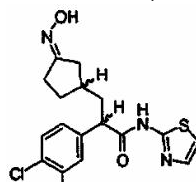
N-(5-Бром-тазін-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-пропіонамід



Розчин 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-пропіонової кислоти (отриманої, як описано у Прикладі 45, 1,05г, 3,04ммоль) та N,N-диметилформаміду (5 крапель) у метиленхлориді (10мл), охолоджений до 0°C, обробили оксалілхлоридом (0,39мл, 4,57ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1год. і тоді при 25°C протягом 1год. Потім розчин концентрували під вакуумом і утворений оранжево-коричневий гель розчинили у метиленхлориді (5мл). Отриманий розчин додали по краплях через ділільну воронку при 0°C до розчину 2-аміно-5-бромпіразину (0,79г, 4,57ммоль, отриманого згідно з Tetrahedron 1988, 44, 2977-2983) у метиленхлориді (5мл) та піридині (0,37мл, 4,57ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30хв. і тоді при 25°C протягом 3год. Реакційну суміш погасили 1Н водним розчином лимонної кислоти (10мл) та перемішували протягом 15хв. Після цього реакційну суміш розбавили 1Н водним розчином лимонної кислоти (50мл) та етилацетатом (75мл). Органічний шар промили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50мл), водою (50мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл), висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40М, силікагель, 50% етилацетат/гексани) отримали N-(5-бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-пропіонамід (0,622г, 41%) у вигляді жовто-оранжевої піни: т. пл. 97-103°C (перетворення піни на гель); (ES)⁺-HRMS m/e розраховане для C₁₉H₁₉BrClN₃O₄S (M+H)⁺ 500.0041, виявлене 500.0048.

Приклад 50

2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(3-гідроксиіміно-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід

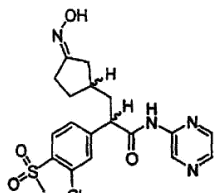


Розчин 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамиду (отриманого, як описано у Прикладі 43, 144,6мг, 0,38ммоль) та гідроксиламіну гідрохлориду

(39,7мг, 0,57ммоль) у метанолі (1,1мл) та піридині (1,1мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 3год. Реакційній суміші дали охолотитися до 25°C і тоді концентрували під вакуумом. Залишок розбавили етилацетатом (75мл). Органічний шар промили 1Н водним розчином соляної кислоти (75мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію (75мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 70-230, 70% етилацетат/гексани) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(3-гідроксиіміно-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (138,9мг, 92%) у вигляді білої піни: т. пл. 98-101°C (перетворення піни на гель); (ES)⁺-HRMS m/e розраховане для C₁₇H₁₇Cl₂N₃O₂S (M+H)⁺ 398.0492, виявлене 398.0496.

Приклад 51

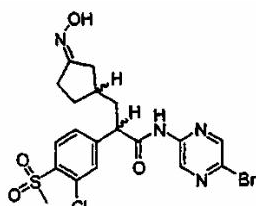
2-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-гідроксиіміно-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід



Розчин 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід (отриманого, як описано у Прикладі 45, 121,9мг, 0,29ммоль) та гідроксиаміну гідрохлориду (30,4мг, 0,43ммоль) у метанолі (0,85мл) та піридині (0,85мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 5год. Реакційній суміші дали охолотитися до 25°C та концентрували під вакуумом. Залишок розбавили водою (50мл) та екстрагували етилацетатом (50мл). Органічний шар промили 1Н водним розчином соляної кислоти (2×50мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 70-230, 80-100% етилацетат/гексани) отримали 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-гідроксиіміно-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід (68,8мг, 55%) у вигляді білої твердої речовини: т. пл. 205-207°C ; (ES)⁺-HRMS m/e розраховане для C₁₉H₂₁ClN₄O₄S (M+H)⁺ 437.1045, виявлене 437.1048.

Приклад 52

N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-гідроксиіміно-циклопентил)-пропіонамід

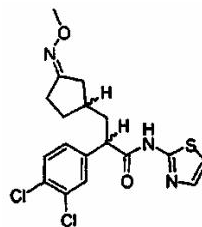


Розчин N-(5-бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-

пропіонамід (отриманого, як описано у Прикладі 49, 190мг, 0,38ммоль) та гідроксиаміну гідрохлориду (40мг, 0,57ммоль) у метанолі (0,90мл) та піридині (0,90мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 3год. Реакційній суміші дали охолотитися до 25°C та концентрували під вакуумом. Залишок розбавили водою (50мл) та екстрагували етилацетатом (50мл). Органічні шари промили 1Н водним розчином соляної кислоти (50мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію, висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40S, силікагель, 75% етилацетат/гексани) отримали N-(5-бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-гідроксиіміно-циклопентил)-пропіонамід (150мг, 77%) у вигляді жовтої піни: т. пл. 100-106°C; (ES)⁺-HRMS m/e розраховане для C₁₉H₂₀BrClN₄O₄S (M+H)⁺ 515.0150, виявлене 515.0154.

Приклад 53

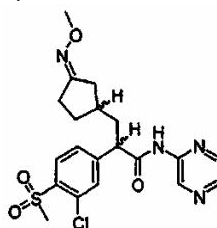
2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(3-метоксиіміно-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід



Розчин 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (отриманого, як описано у Прикладі 43, 159,9мг, 0,41ммоль) та метоксиаміну гідрохлориду (52,3мг, 0,62ммоль) у метанолі (1,2мл) та піридині (1,2мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 3,5год. Реакційній суміші дали охолотитися до 25°C і тоді концентрували під вакуумом. Залишок розбавили етилацетатом (75мл), промили 1Н водним розчином соляної кислоти (75мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію (75мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 50% етилацетат/гексани) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(3-метоксиіміно-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід (168,2мг, 98%) у вигляді білої піни: т. пл. 69-72°C (перетворення піни на гель); (ES)⁺-HRMS m/e розраховане для C₁₈H₁₉Cl₂N₃O₂S (M+H)⁺ 412.0648, виявлене 412.0652.

Приклад 54

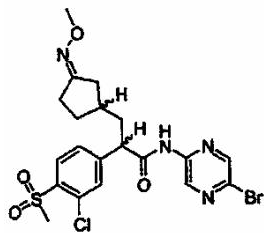
2-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-метоксиіміно-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід



Розчин 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід (отриманого, як описано у Прикладі 45, 73,5мг, 0,17ммоль) та метоксиаміну гідрохлориду (21,8мг, 0,26ммоль) у метанолі (512мл) та піридині (512мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 5год. Реакційній суміші дали охолотитися до 25°C та концентрували під вакуумом. Залишок розбавили водою (50мл) та екстрагували етилацетатом (2×50мл). Органічні шари промили насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 70-230, 70% етилацетат/гексани) отримали 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-метоксиіміно-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід (61,2мг, 78%) у вигляді білої піни: т. пл. 85-87°C; (ES)⁺-HRMS m/e розраховане для C₂₀H₂₃ClN₄O₄S (M+H)⁺ 451.1202, виявлене 451.1207.

Приклад 55

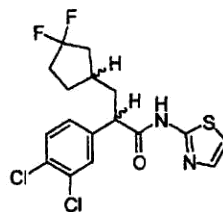
N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-метоксиіміно-циклопентил)-пропіонамід



Розчин N-(5-бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-пропіонамід (отриманого, як описано у Прикладі 49, 190мг, 0,38ммоль) та метоксиаміну гідрохлориду (48мг, 0,57ммоль) у метанолі (0,90мл) та піридині (0,90мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 3год. Реакційній суміші дали охолотитися до 25°C і тоді концентрували під вакуумом. Залишок розбавили водою (50мл) та екстрагували етилацетатом (50мл). Органічні шари промили 1N водним розчином соляної кислоти (50мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл), висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40S, силікагель, 50% етилацетат/гексани) отримали N-(5-бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-метоксиіміно-циклопентил)-пропіонамід (61,2мг, 78%) у вигляді жовтої піни: т.пл. 91-97°C; (ES)⁺-HRMS m/e розраховане для C₂₀H₂₂BrClN₄O₄S (M+H)⁺ 529.0307, виявлене 529.0310.

Приклад 56

2-(3,4-Дихлор-феніл)-3-(3,3-дифтор-циклопентил)-N-тіазол-2-іл-пропіонамід



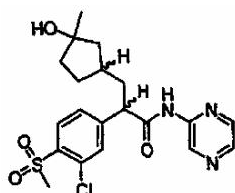
Суміш 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(3-гідрокси-циклопентил)-пропіонової кислоти метилового ефіру (отриманого, як описано у Прикладі 36, 356,4мг, 1,12ммоль), N-метилсорфоліну N-оксиду (197мг, 1,68ммоль), та порошкових ультрафільтрів (1,12г) у метиленхлориді (2,25мл) при 25°C обробили тетрапропіламонію перрутеном (20мг, 0,05ммоль). Утворену суміш перемішували при 25°C протягом 30хв. Тоді реакційну суміш профільтрували через прокладку з целіту (етилацетат у якості елюенту). Фільтрат концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 75/25 гексани/етилацетат) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-пропіонової кислоти метиловий ефір (261,3мг, 73,8%) у вигляді прозорого масла: EI-HRMS m/e розраховане для C₁₅H₁₆Cl₂O₃ (M+Na)⁺ 337.0370, виявлене 337.0371.

Розчин 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(2-оксо-циклопентил)-пропіонової кислоти метилового ефіру (261,3мг, 0,83ммоль) у метиленхлориді (0,41мл) обробили трифторидом діетиламіносірки (0,16мл, 1,24ммоль). Утворену суміш нагрівали при 60°C протягом 18год. Тоді реакційну суміш охолодили до 25°C та розбавили водою (50мл). Цей розчин екстрагували метиленхлоридом (3×30мл). Органічну фазу висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 90/10 гексани/етилацетат) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(3,3-дифтор-циклопентил)-пропіонової кислоти метиловий ефір (79,4мг, 28,4%) у вигляді жовтого масла.

Суміш 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(3,3-дифтор-циклопентил)-пропіонової кислоти метилового ефіру (75мг, 0,22ммоль) та 2-амінотіазолу (27мг, 0,26ммоль) у розчині метоксиду магнію у метанолі (7,4% ваг., 0,63мл, 0,44ммоль) нагрівали до 110°C протягом 18год. Після цього реакційну суміш охолодили до 25°C і тоді концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 230-400, 70/30 гексани/етилацетат) отримали 2-(3,4-дихлор-феніл)-3-(3,3-дифтор-циклопентил)-тіазол-2-іл-пропіонамід (44,2мг, 49%) у вигляді брудно-білої твердої речовини: т. пл. 154-156°C; FAB-HRMS m/e розраховане для C₁₇H₁₆F₂Cl₂N₂OS (M+H)⁺ 405.0402, виявлене 405.0404.

Приклад 57

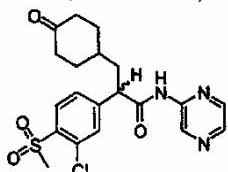
2-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-гідрокси-3-метил-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід



3,0М розчин метилмагнію броміду в діетиловому ефірі (2,53мл, 7,59ммоль), охолоджений до 0°C, обробили по краплях розчином 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-оксо-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонаміду (отриманого, як описано у Прикладі 45, 0,10г, 0,237ммоль) у тетрагідрофурани (1мл). Отриманий розчин перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, погасили насиченим водним розчином хлориду амонію (3мл), та розділили між насиченим водним розчином хлориду амонію (20мл) та етилацетатом (25мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (25мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40S, силікагель, 80% етилацетат/гексани) отримали 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(3-гідрокси-3-метил-циклопентил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід (37мг, 35%) у вигляді жовтої піни: т. пл. 78-84°C (перетворення піни на гель); (ES)⁺-HRMS m/e розраховане для C₂₀H₂₄ClN₃O₄S (M+H)⁺ 438.1249, виявлене 438.1254.

Приклад 58

2-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід



Розчин 4-циклогексанонкарбонової кислоти етилового ефіру (5,00г, 29,38ммоль) та етиленгліколю (2,13мл, 38,19ммоль) у толуолі (150мл) нагрівали у приладі Діна-Старка для вловлювання води, із зворотним холодильником, протягом 1 години і потім обробили р-толуолсульфонової кислоти моногідратом (56,74мг, 0,294ммоль). Реакційний розчин нагрівали протягом 30хв. із зворотним холодильником, охолодили до 25°C та концентрували під вакуумом. Утворене масло розчинили в етилацетаті (200мл), промили водою (2×50мл), висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом з отриманням чистого 1,4-діокса-спіро[4.5]декан-8-карбонової кислоти етилового ефіру (6,25г, 99,3%) у вигляді безбарвного масла.

Розчин 1,4-діокса-спіро[4.5]декан-8-карбонової кислоти етилового ефіру (2,00г, 9,33ммоль) у тетрагідрофурани (40мл) при 0°C обробили по краплях 1,0М розчином алюмогідриду літію у тетрагідрофурани (10,0мл, 10,0ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30хв. та погасили шляхом додання по краплях етилацетату. Реакційну суміш розбавили насиченим водним розчином хлориду амонію (25мл) та екстрагували етилацетатом

(3×25мл). Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом з отриманням чистого (1,4-діокса-спіро[4.5]дек-8-іл)-метанолу (1,60г, 99,9%) у вигляді безбарвного масла.

Розчин (1,4-діокса-спіро[4.5]дек-8-іл)-метанолу (1,60г, 9,29ммоль) у метиленхлориді (50мл) обробили 4-(диметиламіно)піридином (1,26г, 10,22ммоль) та р-толуолсульфонілхлоридом (1,86г, 9,75ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 2год., а тоді промили насиченим водним розчином бікарбонату натрію (іх 25мл). Органічний шар висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Утворене масло розчинили в ацетоні (30мл) та обробили йодидом натрію (4,73г, 31,53ммоль). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 2год., охолодили до 25°C і тоді концентрували під вакуумом. Залишок суспендували в етилацетаті (50мл), промили водою (2×15мл), висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40S, силікагель, 19/1 гексани/етилацетат) отримали 8-йодметил-1,4-діокса-спіро[4.5]декан (2,32г, 88,6%) у вигляді безбарвного масла.

Розчин діізопропіламіну (0,23мл, 1,63ммоль) у безводному тетрагідрофурани (5,0мл), охолоджений до -78°C в атмосфері азоту, обробили 2,5М розчином n-бутиллітію у гексанах (0,65мл, 1,63ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30хв. і тоді обробили по краплях розчином (3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-оцтової кислоти метилового ефіру (отриманого, як описано у Прикладі 4, 340мг, 1,48ммоль) у безводному тетрагідрофурани (3,0мл) та 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (1,0мл). Реакційна суміш набула темного кольору, і її залишили при перемішуванні на 1 годину при -78°C, після чого додали по краплях розчин 8-йодметил-1,4-діокса-спіро[4.5]декану (500мг, 1,78ммоль) у малій кількості безводного тетрагідрофурани. Реакційній суміші дали нагрітись до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 24год. Реакційну суміш погасили насиченим водним розчином хлориду амонію і тоді концентрували під вакуумом для видалення тетрагідрофурани. Водний залишок підкислили з використанням 10% водного розчину соляної кислоти. Утворений водний шар екстрагували етилацетатом (2×100мл). Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40S силікагель 8/2 гексани/етилацетат) отримали 2-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(1,4-діокса-спіро[4.5]дек-8-іл)-пропіонової кислоти метилового ефіру (315мг, 55%) у вигляді в'язкого масла: EI-HRMS m/e розраховане для C₁₉H₂₅ClO₄S (M⁺) 384.1162, виявлене 384.1169.

Розчин 2-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(1,4-діокса-спіро[4.5]дек-8-іл)-пропіонової кислоти метилового ефіру (746мг, 1,93ммоль) у метиленхлориді (22мл), охолоджений до 0°C, обробили

по краплях заздалегідь змішаним розчином 3-хлорпероксибензойної кислоти (70%, 955мг, 3,86ммоль) та бікарбонатом натрію (652мг, 7,72ммоль) у метиленхлориді (11мл). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 4,5год., після чого реакційну суміш розбавили метиленхлоридом (100мл) та промили водою (100мл). Органічну фазу охолодили до 0°C та промили по черзі 10% водним розчином сульфату натрію (100мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100мл) та 50% водним розчином хлориду натрію (100мл). Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40S силікагель, 6/4 гексани/етилацетат) отримали 2-(3-хлор-4-метилсульфоніл-феніл)-3-(1,4-діокса-спіро[4.5]дек-8-іл)-пропіонової кислоти метиловий ефір (680мг, 84%) у вигляді безбарвної смоли: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{19}H_{25}ClO_4S$ ($M+Na$)⁺ 439.0953, виявлене 439.0957.

Розчин 2-(3-хлор-4-метилсульфоніл-феніл)-3-(1,4-діокса-спіро[4.5]дек-8-іл)-пропіонової кислоти метилового ефіру (667мг, 1,60ммоль) в ацетоні (15мл) обробили 10% водним розчином соляної кислоти (1,8мл). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 24год. Реакційну суміш розбавили водою (50мл) та екстрагували етилацетатом (100мл). Органічний шар висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом з отриманням чистого 2-(3-хлор-4-метилсульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонової кислоти метилового ефіру (600мг, 100%) у вигляді безбарвної смоли, яку використали без додаткової очистки: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{17}H_{21}ClO_5S$ ($M+Na$)⁺ 395.0690, виявлене 395.0692.

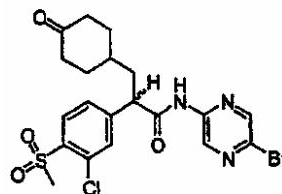
Розчин 2-(3-хлор-4-метилсульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонової кислоти метилового ефіру (590мг, 1,58ммоль) у метанолі (7,0мл) та воді (3,0мл) обробили гідроксидом літію (980мг, 31,6ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 2 годин і тоді концентрували під вакуумом для видалення метанолу. Водний шар, що залишився, розбавили водою (25мл) та промили етилацетатом (2×50мл). Потім водний шар підкислили до pH3 1Н водним розчином соляної кислоти та екстрагували етилацетатом (2×50мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином хлориду натрію (1×50мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом з отриманням чистої 2-(3-хлор-4-метилсульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонової кислоти (550мг, 97%) у вигляді безбарвної смоли: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{16}H_{19}ClO_5S$ ($M+Na$)⁺ 381.0534, виявлене 381.0537.

Розчин 2-(3-хлор-4-метилсульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонової кислоти (267мг, 0,75ммоль) у метиленхлориді (10мл) обробили N,N-диметилформамідом (3 краплі) і тоді охолодили до 0°C. Реакційну суміш обробили 2,0М розчином оксалілхлориду у метиленхлориді (0,45мл, 0,90ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 30хв. і тоді концентрува-

ли під вакуумом для видалення розчинників та надлишку оксалілхлориду. Залишок перерозчинили у безводному тетрагідрофурані (10мл) та обробили по краплях розчином 2-амінопіразину (143мг, 1,50ммоль) у тетрагідрофурані (10мл) та піридині (0,30мл, 3,75ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 2год. Реакційну суміш розбавили 1Н водним розчином лимонної кислоти (25мл) та концентрували для видалення тетрагідрофурану. Водний залишок екстрагували розчином 3/2 хлороформу/метанолу (2×25мл). Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40S, силікагель, 3/2 гексани/етилацетат) отримали 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід (266мг, 81%) у вигляді брудно-білої піни: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{20}H_{22}ClN_3O_4S$ ($M+H$)⁺ 436.1093, виявлене 436.1099.

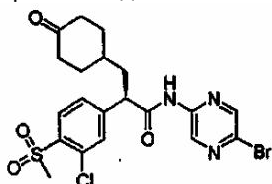
Приклад 59

N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамід



Розчин 2-(3-хлор-4-метилсульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонової кислоти (отриманої, як описано у Прикладі 58, 267мг, 0,75ммоль) у метиленхлориді (10мл) обробили N,N-диметилформамідом (3 краплі) і тоді охолодили до 0°C. Реакційну суміш обробили 2,0М розчином оксалілхлориду у метиленхлориді (0,45мл, 0,90ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 30хв. і тоді концентрували під вакуумом для видалення розчинників та надлишку оксалілхлориду. Залишок перерозчинили у безводному тетрагідрофурані (10мл) та обробили по краплях розчином 2-аміно-5-бромпіразину (261мг, 1,50ммоль, отриманого з Tetrahedron 1988, 44, 2977-2983) у тетрагідрофурані (10мл) та піридині (0,30мл, 3,75ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 2год. Реакційну суміш розбавили 1Н водним розчином лимонної кислоти (25мл) і тоді концентрували для видалення тетрагідрофурану. Водний залишок екстрагували розчином 3/2 хлороформу/метанолу (2×25мл). Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40M, силікагель, 35/65 гексани/етилацетат) отримали N-(5-бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамід (193мг, 50%) у вигляді жовтої піни: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{20}H_{21}BrClN_3O_4S$ ($M+H$)⁺ 514.0198, виявлене 514.0200.

Приклад 60
N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамід



Суміш (3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-оцтової кислоти (отриманої, як описано у Прикладі 4, 10,48г, 48,4ммоль) та карбонату калію (20,1г, 145,1ммоль) в ацетоні (65мл) охолодили до -10°C . Біло-жовту густу суспензію обробили по краплях триметилацетилхлоридом (6,25мл, 50,8ммоль), підтримуючи температуру нижче -10°C . Отриману реакційну суміш перемішували при -10°C протягом 15хв., тоді дали нагрітися до 0°C і перемішували при цій температурі протягом 10хв. Реакційну суміш знову охолодили до -10°C і тоді обробили (1R,2R)-(-)-псевдоефедрином (11,99г, 72,5ммоль), що спричинило екзотермічний ефект. Реакційну суміш перемішували при -10°C протягом 10хв., а тоді нагріли до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 1год. Після цього реакційну суміш погасили водою (50мл) і тоді екстрагували етилацетатом (1100мл). Органічний шар промили водою (2×40мл). Водні шари об'єднали та екстрагували етилацетатом (2×50мл). Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал перекристалізували з етилацетату (45мл) та гексанів (80мл) з отриманням 2-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-N-[2(R)-гідрокси-1(R)-метил-2(R)-феніл-етил]-N-метил-ацетаміду (13,75г, 78%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини: т. пл. $111,5-112,9^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} = -97,2^{\circ}$ ($c=0,104$, хлороформ); FAB-HRMS m/e розраховане для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{SO}_2$ ($M+H$)⁺ 364.1138, виявлене 364.1142.

Розчин 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазану (9,73мл, 46,07ммоль) у тетрагідрофурані (35мл), охолоджений до -78°C , обробили 2,5М розчином n-бутиллітію у гексанах (18,0мл, 45,0ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 15хв. і тоді повільно обробили розчином 2-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-N-[2(R)-гідрокси-1(R)-метил-2(R)-феніл-етил]-N-метил-ацетаміду (6,45г, 17,72ммоль) у тетрагідрофурані (35мл), підтримуючи температуру нижче -65°C . Утворену жовто-оранжеву реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 15хв., потім дали нагрітися до 0°C і перемішували при цій температурі протягом 20хв. Тоді реакційну суміш знову охолодили до -78°C і обробили розчином 8-йодметил-1,4-діокса-спіро[4.5]декану (отриманого, як описано у Прикладі 58, 10,0г, 35,4ммоль) у 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідиноні (3,0мл) та тетрагідрофурані (10мл). Отриману реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30хв., а тоді дали нагрітися до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 16год. Реакційну суміш розбави-

ли етилацетатом (100мл) і промили насиченим водним розчином хлориду амонію (1×50мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (2×50мл). Об'єднані органічні шари промили насиченим водним розчином хлориду натрію (1×50мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Отриманий матеріал перерозчинили в етилацетаті. Цю органічну фазу промили 10% водним розчином сірчаної кислоти (2×100мл) та 10% водним розчином бікарбонату натрію (2×100мл), висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60, зернистість 70-230, 2/3 гексани/етилацетат - 1/4 гексани/етилацетат) отримали 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(1,4-діокса-спіро[4.5]дек-8-іл)-N-(2(R)-гідрокси-1(R)-метил-2(R)-феніл-етил)-N-метил-пропіонамід (9,11г, 99,0%) у вигляді білої піни: $[\alpha]_D^{25} = -79,49^{\circ}$ ($c=0,39$, хлороформ); EI-HRMS m/e розраховане для $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{ClNO}_4\text{S}$ ($M+H$)⁺ 518.2127, виявлене 518.2123.

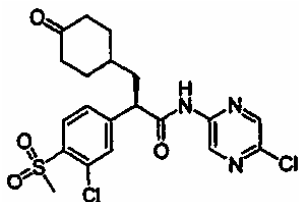
Розчин 2(R)-(3-хлор-4-метилсульфаніл-феніл)-3-(1,4-діокса-спіро[4.5]дек-8-іл)-N-(2(R)-гідрокси-1(R)-метил-2(R)-феніл-етил)-N-метил-пропіонамід (6,30г, 12,16ммоль) у метиленхлориді (70мл), охолоджений до 0°C , обробили по краплях заздалегідь змішаним розчином 3-хлорпероксибензойної кислоти (70%, 6,00г, 24,32ммоль) та бікарбонатом натрію (4,09г, 48,64ммоль) у метиленхлориді (70мл) протягом 10 хвилин. Утвореній суміші дали нагрітися до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 2год. Реакційну суміш розбавили метиленхлоридом (100мл), знову охолодили до 0°C та обробили по краплях додатковою кількістю розчину 3-хлорпероксибензойної кислоти (70%, 3,00г, 12,16ммоль) та бікарбонату натрію (2,05г, 24,32ммоль) у метиленхлориді (35мл). Утвореній суміші дали нагрітися до 25°C і перемішували при цій температурі протягом 2год. Реакційну суміш розбавили метиленхлоридом (1л), промили водою (1×500мл), охолодили до 0°C і тоді промили по черзі насиченим водним розчином бісульфіту натрію (1×500мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (1×500мл) та насиченим водним розчином хлориду натрію (1×500мл). Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом магнію та концентрували під вакуумом. Отриману білу піну розчинили у діоксані (40мл), обробили 9Н водним розчином сірчаної кислоти (40мл) та нагрівали при 105°C протягом 16год. Реакційну суміш охолодили до 0°C у льодяній бані і осадили продукт шляхом додавання води (500мл). Суспензію перемішували при 0°C , доки супернатант, що був спочатку мутним, не став прозорим та набув світло-жовтого кольору. Тверду речовину відфільтрували та висушили шляхом відсмоктування. Твердий матеріал розчинили у гарячій крижаній оцтовій кислоті (40мл) і обробили гарячий розчин водою (25мл) для ініціювання кристалізації. Суміші дали охолотитися до 25°C і тоді обробили додатковою кількістю води (50мл). Після перемішування при 25°C протягом 1год. тверду речовину зібрали фільтрацією. Тверду речовину

вину висушили у високовакуумному ексикаторі з пентоксидом фосфору з отриманням 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонової кислоти (4,10г, 94%) у вигляді брудно-білої твердої речовини: т. пл. 129-131 °C; $[\alpha]^{23}_{589} = -42.22^\circ$ (с=0.36, хлороформ); EI-HRMS m/e розраховане для $C_{16}H_{19}ClO_5S$ (M+Na)⁺ 381.0534, виявлене 381.0536.

Розчин 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонової кислоти (200мг, 0,56ммоль) та трифенілфосфіну (195мг, 0,73ммоль) у метиленхлориді (4,0мл), охолоджений до 0°C, обробили N-бромсукцинімідом (128мг, 0,73ммоль) малими порціями. Після додання N-бромсукциніміду реакційній суміші дали нагрітись до 25°C протягом 30хв. Яскраво-оранжеву реакційну суміш обробили 2-аміно-5-хлорпіразином (145мг, 1,12ммоль, отриманим згідно з Tetrahedron 1988, 44, 2977-2983) та 2,6-диметилпіридином (0,28мл, 2,24ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 4год. Реакційну суміш розбавили метиленхлоридом (25мл) та промили по черзі 10% водним розчином соляної кислоти (1×20мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (1×20мл) та водою (1×20мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40S, силікагель, 65/35 гексани/етилацетат - 4/6 гексани/етилацетат) отримали N-(5-бром-піразин-2-іл)-2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамід (120мг, 42%) у вигляді брудно-білої піни: $[\alpha]^{23}_{589} = -24.6^\circ$ (с=0.50, хлороформ); EI-HRMS m/e розраховане для $C_{20}H_{21}BrClN_3O_4S$ (M+Na)⁺ 536.0017, виявлене 536.0022.

Приклад 61

2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-хлор-піразин-2-іл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамід



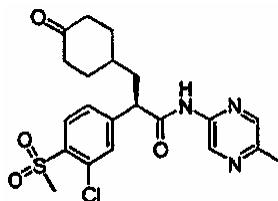
Розчин 2-амінопіразину (23,86г, 0,2509ммоль) у метиленхлориді (420мл) охолодили до 0°C і тоді обробили N-хлорсукцинімідом (33,50г, 0,2509ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 24год. Утворену темну реакційну суміш розбавили водою (500мл) і концентрували під вакуумом для видалення метиленхлориду. Водний шар безперервно екстрагували етилацетатом, доки продукт не зник з водного шару, що було виявлено тонкошаровою хроматографією. Об'єднані органічні шари висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Після флеш-хроматографії (Merck силікагель 60,70-230 mesh, 25% етилацетат/гексани) отримали 2-аміно-5-хлорпіразин (2,66г, 8,2%) у вигляді жовтої твердої речовини: т.

пл. 126-128°C; EI-HRMS m/e розраховане для $C_{16}H_{19}ClN_3$ (M⁺) 129.0094, виявлене 129.0090.

Розчин 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонової кислоти (отриманої, як описано у Прикладі 60, 200мг, 0,56ммоль) та трифенілфосфіну (192мг, 0,73ммоль) у метиленхлориді (4,0мл), охолоджений до 0°C, обробили N-бромсукцинімідом (128мг, 0,73ммоль) малими порціями. Після додання N-бромсукциніміду реакційній суміші дали нагрітись до 25°C протягом 30хв. Яскраво-оранжеву реакційну суміш обробили 2-аміно-5-хлорпіразином (145мг, 1,12ммоль) та 2,6-диметилпіридином (0,28мл, 2,24ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 4год. Тоді реакційну суміш розбавили метиленхлоридом (25мл) та промили по черзі 10% водним розчином соляної кислоти (1×20мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (1×20мл) та водою (1×20мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40S, силікагель, 13/7 гексани/етилацетат - 2/3 гексани/етилацетат) отримали 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-хлор-піразин-2-іл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамід (137мг, 52%) у вигляді світло-жовтої піни: $[\alpha]^{23}_{589} = -27.35^\circ$ (с=0.49, хлороформ); EI-HRMS m/e розраховане для $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_4S$ (M+H)⁺ 470.0703, виявлене 470.0705.

Приклад 62

2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-метил-піразин-2-іл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамід



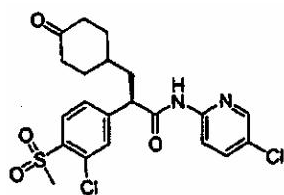
Суміш 5-метилпіразин-2-карбонової кислоти (2,76г, 20ммоль) та оксалілхлориду (1,83мл, 2,66г, 21ммоль) у метиленхлориді (40мл) обробили N,N-диметилформамідом (0,5мл) та перемішували суміш при 25°C протягом 1год. Суміш профільтрували, а фільтрат концентрували під вакуумом з отриманням маслянистої твердої речовини. Тверду речовину розчинили в ацетоні (120мл) при 0°C і тоді додали по краплях азид натрію (1,03г, 20ммоль) у воді (50мл). Після додання перемішування продовжували при 0°C протягом 30хв. Суміш вилили у крижану воду (100мл) та екстрагували метиленхлоридом (3×100мл). Об'єднані органічні екстракти промили водою (1×100мл), сумішшю насиченого водного розчину бікарбонату натрію та насиченого водного розчину хлориду натрію (1:1, 1×100мл) та висушили над безводним сульфатом натрію. Суміш профільтрували та концентрували під вакуумом з отриманням 5-метил-піразин-2-карбоніл-азиду (1,46г, 45%) у вигляді бронзової твердої речовини. 5-Метил-піразин-2-карбоніл-азид (500мг, 3,07ммоль) змішали з бензиловим спиртом

(0,63мл, 663мг, 6,14ммоль) при 25°C. Суміш повільно нагріли на масляній бані до 90°C, після чого відбулося сильне виділення газу. Цю температуру масляної бані підтримували до закінчення виділення газу. Температуру масляної бані підняли до 120°C та продовжували перемішування протягом 10хв. при цій температурі. Суміш охолодили та розтерли з діетиловим ефіром/гексанами (1:4) з отриманням (5-метилпіразин-2-іл)-карбамінової кислоти фенілового ефіру (438мг, 58%) у вигляді жовтої твердої речовини. (5-метилпіразин-2-іл)-карбамінової кислоти феніловий ефір (500мг, 2,2ммоль) та 10% паладій на вуглєці (212мг) змішали в етанолі (30мл). Через реакційну ємність пропустили водень та перемішували суміш при 25°C протягом 1 години у атмосфері водню (1атм.). Надлишок водню видалили з реакційної ємності і профільтрували суміш через прокладку з целіту. Після концентрування фільтрату під вакуумом отримали 2-аміно-5-метилпіразин (183мг, 76%) у вигляді бронзової твердої речовини, яку використали без додаткової очистки.

Розчин 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонової кислоти (отриманої, як описано у Прикладі 60, 263мг, 0,73ммоль) та трифенілфосфіну (250мг, 0,95ммоль) у метиленхлориді (5,0мл), охолоджений до 0°C, обробили N-бромсукцинімідом (167мг, 0,95ммоль) малими порціями. Після додавання N-бромсукциніміду реакційній суміші дали нагрітись до 25°C протягом 30хв. Яскраво-оранжеву реакційну суміш обробили 2-аміно-5-метилпіразином (160мг, 1,46ммоль) та 2,6-диметилпіридином (0,36мл, 2,92ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 4год. Тоді реакційну суміш розбавили метиленхлоридом (25мл) та промили по черзі 10% водним розчином соляної кислоти (1×20мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (1×20мл) та водою (1×20мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40S, силікагель, 65/35 гексани/етилацетат - 3/7 гексани/етилацетат) отримали 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-метил-піразин-2-іл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамід (158мг, 48%) у вигляді білої піни: $[\alpha]^{23}_{589} = -41.52^\circ$ (с=0.33, хлороформ); EI-HRMS m/e розраховане для $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_4S$ (M+H)⁺ 450.1249, виявлене 450.1253.

Приклад 63

2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-хлор-піридин-2-іл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамід

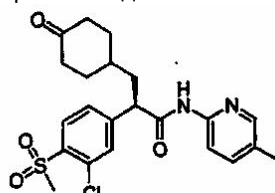


Розчин 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонової кислоти (отриманої, як описано у Прикладі 60, 300мг, 0,84ммоль) та трифенілфосфіну (288мг,

1,09ммоль) у метиленхлориді (6,0мл), охолоджений до 0°C, обробили N-бромсукцинімідом (192мг, 1,09ммоль) малими порціями. Після додавання N-бромсукциніміду реакційній суміші дали нагрітись до 25°C протягом 30хв. Яскраво-оранжеву реакційну суміш обробили 2-аміно-5-хлорпіридином (220мг, 1,68ммоль) та 2,6-диметилпіридином (0,42мл, 3,36ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 4год. Реакційну суміш розбавили метиленхлоридом (25мл) та промили по черзі 10% водним розчином соляної кислоти (1×20мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (1×20мл) та водою (1×20мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40S, силікагель, 65/35 гексани/етилацетат - 1/1 гексани/етилацетат) отримали 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-хлор-піридин-2-іл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамід (265мг, 67%) у вигляді білої піни: $[\alpha]^{23}_{589} = -35.71^\circ$ (с=0.35, хлороформ); EI-HRMS m/e розраховане для $C_{21}H_{22}Cl_2N_4O_4S$ (M+H)⁺ 469.0750, виявлене 469.0754.

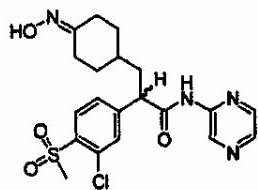
Приклад 64

2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-метил-піридин-2-іл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамід



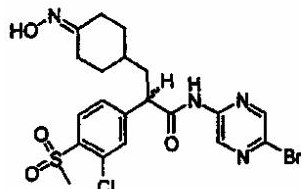
Розчин 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонової кислоти (отриманої, як описано у Прикладі 60, 300мг, 0,84ммоль) та трифенілфосфіну (288мг, 1,09ммоль) у метиленхлориді (6,0мл), охолоджений до 0°C, обробили N-бромсукцинімідом (192мг, 1,09ммоль) малими порціями. Після додавання N-бромсукциніміду реакційній суміші дали нагрітись до 25°C протягом 30хв. Яскраво-оранжеву реакційну суміш обробили 2-аміно-5-піколіном (182мг, 1,68ммоль) та 2,6-диметилпіридином (0,42мл, 3,36ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 4год. Реакційну суміш розбавили метиленхлоридом (25мл) та промили по черзі 10% водним розчином соляної кислоти (1×20мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (1×20мл) та водою (1×20мл), висушили над сульфатом натрію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40S, силікагель, 65/35 гексани/етилацетат - 4/6 гексани/етилацетат) отримали 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-метил-піридин-2-іл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамід (231мг, 61%) у вигляді білої піни: $[\alpha]^{23}_{589} = -26.22^\circ$ (с=0.45, хлороформ); EI-HRMS m/e розраховане для $C_{22}H_{25}ClN_2O_4S$ (M+H)⁺ 449.1297, виявлене 449.1302.

Приклад 65
2-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-гідроксиіміно-циклогексил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід



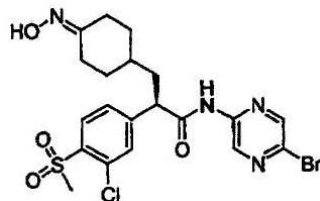
Розчин гідроксиламіну гідрохлориду (19мг, 0,27ммоль) у метанолі (0,5мл) та піридині (0,5мл) обробили 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-N-піразин-2-іл-пропіонамідом (отриманим, як описано у Прикладі 58, 80мг, 0,18ммоль). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 2год., охолодили до 25°C та концентрували під вакуумом для видалення метанолу. Залишок суспендували в етилацетаті (10мл), промили водою (1×5мл), висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 12M, силікагель, 35/65 гексани/етилацетат - 1/1 гексани/етилацетат) отримали 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-гідроксиіміно-циклогексил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід (65мг, 80%) у вигляді білої піни: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{20}H_{23}ClN_4O_4S$ (M+H)⁺ 451.1202, виявлене 451.1206.

Приклад 66
N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-гідроксиіміно-циклогексил)-пропіонамід



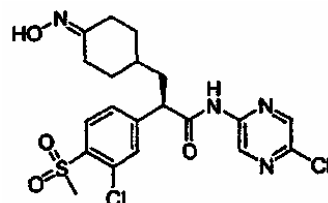
Розчин гідроксиламіну гідрохлориду (13мг, 0,18ммоль) у метанолі (0,5мл) та піридині (0,5мл) обробили N-(5-бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамідом (отриманим, як описано у Прикладі 59, 62мг, 0,12ммоль). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 2год., охолодили до 25°C та концентрували під вакуумом для видалення метанолу. Залишок суспендували в етилацетаті (10мл), промили водою (1×5мл), висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 12M, силікагель, 3/7 гексани/етилацетат - 8/2 гексани/етилацетат) отримали N-(5-бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-гідроксиіміно-циклогексил)-пропіонамід (51мг, 80%) у вигляді білої піни: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{20}H_{22}BrClN_4O_4S$ (M+H)⁺ 529.0307, виявлене 529.0308.

Приклад 67
N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-гідроксиіміно-циклогексил)-пропіонамід



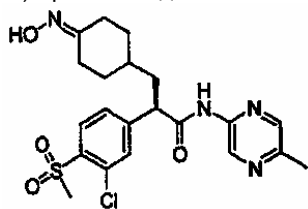
Розчин гідроксиламіну гідрохлориду (7,0мг, 0,099ммоль) у метанолі (0,2мл) та 2,6-диметилпіридині (0,2мл) обробили N-(5-бром-піразин-2-іл)-2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамідом (отриманим, як описано у Прикладі 60, 34мг, 0,066ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 30хв. та концентрували під вакуумом для видалення метанолу. Залишок суспендували в етилацетаті (10мл), промили водою (1×5мл), висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 12M, силікагель, 65/35 гексани/етилацетат - 2/3 гексани/етилацетат) отримали N-(5-бром-піразин-2-іл)-2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-гідроксиіміно-циклогексил)-пропіонамід (30мг, 85,8%) у вигляді білої піни: $[\alpha]_{589}^{23} = -21.43^\circ$ (c=0.35, хлороформ); EI- HRMS m/e розраховане для $C_{20}H_{22}BrClN_4O_4S$ (M+H)⁺ 529.0307, виявлене 529.0314.

Приклад 68
2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-хлор-піразин-2-іл)-3-(4-гідроксиіміно-циклогексил)-пропіонамід



Розчин гідроксиламіну гідрохлориду (7,0мг, 0,099ммоль) у метанолі (0,2мл) та 2,6-диметилпіридині (0,2мл) обробили 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-хлор-піразин-2-іл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамідом (отриманим, як описано у Прикладі 61, 31мг, 0,066ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 30хв. та концентрували під вакуумом для видалення метанолу. Залишок суспендували в етилацетаті (10мл), промили водою (1×5мл), висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 12S, силікагель, 13/7 гексани/етилацетат - 2/3 гексани/етилацетат) отримали 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-хлор-піразин-2-іл)-3-(4-гідроксиіміно-циклогексил)-пропіонамід (30мг, 93,7%) у вигляді білої піни: $[\alpha]_{589}^{23} = -23.24^\circ$ (c=0.37, хлороформ); EI-HRMS m/e розраховане для $C_{20}H_{22}Cl_2N_4O_4S$ (M+H)⁺ 485.0812, виявлене 485.0822.

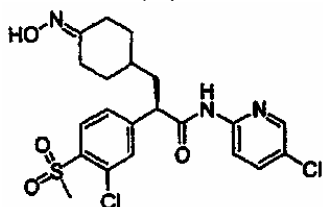
Приклад 69
2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-гідроксиіміно-циклогексил)-N-(5-метил-піразин-2-іл)-пропіонамід



Розчин гідроксиламіну гідрохлориду (17,0мг, 0,24ммоль) у метанолі (0,5мл) та 2,6-диметилпіридині (0,5мл) обробили 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-метил-піразин-2-іл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамідом (отриманим, як описано у Прикладі 62, 34мг, 0,066ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 30хв. та концентрували під вакуумом для видалення метанолу. Залишок суспендували в етилацетаті (10мл), промили водою (1×5мл), висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 12M, силікагель, 65/35 гексани/етилацетат- 100 етилацетат) отримали 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-гідроксиіміно-циклогексил)-N-(5-метил-піразин-2-іл)-пропіонамід (75мг, 100%) у вигляді білої піни: $[\alpha]^{23}_{589} = -30.0^\circ$ (с=0.32 хлороформ); EI-HRMS m/e розраховане для $C_{21}H_{25}ClN_4O_4S$ (M+H)⁺ 465.1358, виявлене 465.1365.

Приклад 70

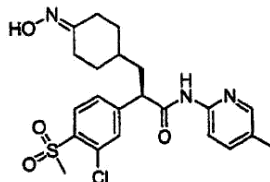
2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-хлор-піридин-2-іл)-3-(4-гідроксиіміно-циклогексил)-пропіонамід



Розчин гідроксиламіну гідрохлориду (26,0мг, 0,36ммоль) у метанолі (0,7мл) та 2,6-диметилпіридині (0,7мл) обробили 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-хлор-піридин-2-іл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамідом (отриманим, як описано у Прикладі 63, 114мг, 0,24ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 30хв. та концентрували під вакуумом для видалення метанолу. Залишок суспендували в етилацетаті (10мл), промили водою (1×5мл), висушили над сульфатом магнію та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40S, силікагель, 65/35 гексани/етилацетат - 2/8 гексани/етилацетат) отримали 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-хлор-піридин-2-іл)-3-(4-гідроксиіміно-циклогексил)-пропіонамід (105мг, 90%) у вигляді білого порошку: $[\alpha]^{23}_{589} = -23.03^\circ$ (с=0.33 хлороформ); EI-HRMS m/e розраховане для $C_{21}H_{23}Cl_2N_3O_4S$ (M+H)⁺ 484.0859, виявлене 484.0862.

Приклад 71

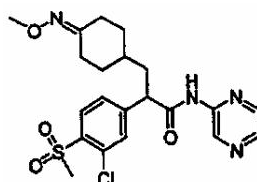
2(R)-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-гідроксиіміно-циклогексил)-N-(5-метил-піридин-2-іл)-пропіонамід



Розчин гідроксиламіну гідрохлориду (26,0мг, 0,36ммоль) у метанолі (0,7мл) та 2,6-диметилпіридині (0,7мл) обробили 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-N-(5-метил-піридин-2-іл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамідом (отриманим, як описано у Прикладі 64, 105мг, 0,23ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 30хв. та концентрували під вакуумом для видалення метанолу. Залишок суспендували в етилацетаті (10мл), промили водою (1×5мл), висушили над сульфатом магнію та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 40S, силікагель, 65/35 гексани/етилацетат - 2/8 гексани/етилацетат) отримали 2(R)-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-гідроксиіміно-циклогексил)-N-(5-метил-піридин-2-іл)-пропіонамід (67мг, 63%) у вигляді білої піни: $[\alpha]^{23}_{589} = -7.84^\circ$ (с=0.37 хлороформ); EI-HRMS m/e розраховане для $C_{22}H_{26}ClN_3O_4S$ (M+H)⁺ 464.1406, виявлене 464.1409.

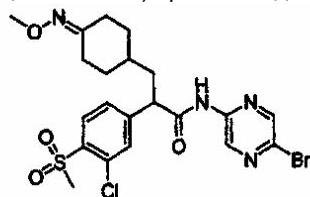
Приклад 72

2-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-метоксиіміно-циклогексил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід



Розчин метоксиламіну гідрохлориду (23мг, 0,27ммоль) у метанолі (0,5мл) та піридині (0,5мл) обробили 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-N-піразин-2-іл-пропіонамідом (отриманим, як описано у Прикладі 58, 80мг, 0,18ммоль). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 2год., охолодили до 25°C та концентрували під вакуумом для видалення метанолу. Залишок суспендували в етилацетаті (10мл), промили водою (1×5мл), висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 12M, силікагель, 35/65 гексани/етилацетат) отримали 2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-метоксиіміно-циклогексил)-N-піразин-2-іл-пропіонамід (68мг, 81%) у вигляді білої піни: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{21}H_{25}ClN_4O_4S$ (M+H)⁺ 465.1358, виявлене 465.1364.

Приклад 73
N-(5-Бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-метоксиіміно-циклогексил)-пропіонамід



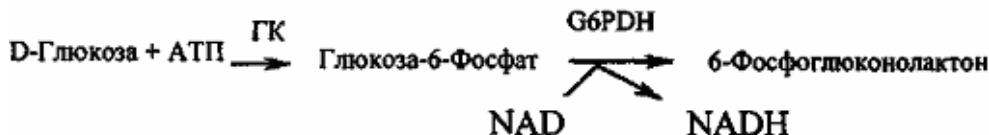
Розчин метоксиламіну гідрохлориду (16мг, 0,18ммоль) у метанолі (0,5мл) та піридині (0,5мл) обробили N-(5-бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-оксо-циклогексил)-пропіонамідом (отриманим, як описано у Прикладі 59, 62мг, 0,12ммоль). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 2год., охолодили до 25°C та концентрували під вакуумом для видалення метанолу. Залишок суспендували в етилацетаті (10мл), промили водою

(1×5мл), висушили над сульфатом магнію, профільтрували та концентрували під вакуумом. Хроматографією Biotage (FLASH 12M, силікагель, 7/3 гексани/етилацетат - 4/6 гексани/етилацетат) отримали N-(5-бром-піразин-2-іл)-2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-3-(4-метоксиіміно-циклогексил)-пропіонамід (51мг, 80%) у вигляді білої піни: EI-HRMS m/e розраховане для $C_{21}H_{24}BrClN_4O_4S$ ($M+H$)⁺ 543.0463, виявлене 543.0464.

Біологічна активність, Приклад А: Активність глюкокінази *in vitro*

Аналіз на глюкокіназу: Глюкокіназу (ГК) аналізували шляхом поєднання продукування глюкоза-6-фосфату з генеруванням NADH (нікотинамідаденін-динуклеотиду) глюкоза-6-фосфат-дегідрогеназою (G6PDH, 0.75-1кОд./мг; Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) з *Leuconostoc mesenteroides* у якості приєднуючого ферменту (Схема 2). Рекombінант

Схема 2



ГК1 печінки людини експресували у *E. coli* у вигляді злитого протеїну з глутатіон-S-трансферазою (GST-GK) [Liang et al, 1995] та виділяли у колонці для афінної хроматографії глутатіон-Сефароза 4В, з використанням методики, запропонованої виробником (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ). Попередні дослідження продемонстрували, що ферментативні властивості нативної ГК та GST-GK по суті ідентичні [Liang et al, 1995 ; Neet et al., 1990].

Аналіз проводили при 25°C у плоскодонному 96-чарунковому планшеті для тканинних культур від Costar (Cambridge, MA) з кінцевим інкубаційним об'ємом 120мкл. Інкубаційна суміш містила: 25мМ буфера Hepes (pH7,1), 25мМ KCl, 5мМ D-глюкози, 1мМ ATP, 1,8мМ NAD, 2мМ MgCl₂, 1мкМ сорбіт-6-фосфату, 1мМ дитіотреїтолу, тестову сполуку або 10% диметил сульфон (DMSO), 1,8од./мл G6PDH та ГК (див. нижче). Усі органічні реагенти мали чистоту >98% та були отримані від Boehringer Mannheim за виключенням D-глюкози та N-2-гідроксиетил-піперазин-N-2-етансульфонової кислоти, що були отримані від Sigma Chemical Co, St Louis, MO. Тестові сполуки розчиняли у DMSO та додавали в інкубаційну суміш, без GST-GK, в об'ємі 12мкл з отриманням кінцевої концентрації DMSO 10%. Цю суміш попередньо витримали у камері з контрольованою температурою мікропланшетного спектрофотометра SPECTRAmax 250 (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA) протягом 10 хвилин для досягнення температурної рівноваги, а тоді починали реакцію шляхом додавання 20мкл GST-GK.

Після додавання ферменту через 10 хвилин інкубації спостерігалось підвищення оптичної густини (OD) при 340нм, що є мірою активності ГК. Додавали достатню кількість GST-GK, щоб отримати підвищення OD340 у 0,08-0,1 одиниць через 10 хвилин інкубації у чарунках, що містили 10% DMSO, але не містили тестової сполуки. Підготовчі дослідження встановили, що реакція ГК у цей період була лінійною, навіть у присутності активаторів, що виробляли 5-кратне підвищення активності ГК. Активність ГК у контрольних чарунках порівнювали з активністю у чарунках, що містили тестові активатори ГК, та розраховували концентрацію активатора, що забезпечувала 50% підвищення активності ГК, тобто, SC_{1.5}. Усі сполуки формули I, описані у Прикладах синтезу, мали SC_{1.5} 30мкМ.

Посилання:

Liang Y., Kesavan P., Wang L., Niswender K., Tanizawa Y., Permut M.A., Magnuson M., and Matschinsky F.M. Variable effects of maturity-onset-diabetes-of-youth (MODY)-associated glucokinase mutations on the substrate interactions and stability of the enzyme. *Biochem. J.* 309: 167-173, 1995.

Neet K., Keenan R.P., and Tippet P.S. Observation of a kinetic slow transition in monomeric glucokinase. *Biochemistry* 29: 770-777, 1990.

Біологічна активність, Приклад В: Активність *in vivo*

Протокол відбору активаторів глюкокінази *in vivo*

Миші C57BL/6J отримували перорально через шлунковий зонд активатор глюкокінази (ГК) при дозі 50мг/кг ваги тіла після двох годин голо-

дування. Виміри глюкози у крові проводили п'ять разів за шестигодинний період після введення дози.

Мишей (n=6) зважують та піддають голодуванню протягом двох годин перед введенням пероральної дози. Активатори ГК виробляють у носії Gelucire у кількості 6,76мг/мл (етанол:Gelucire44/14:PEG400 4:66:30об./ваг./об.). Мишам вводять пероральну дозу 7,5мкл цього складу на грам ваги тіла, що дорівнює дозі 50мг/кг. Безпосередньо перед введенням дози отримують показник глюкози у крові "перед дозуванням" (час=0) шляхом відрізання малої частки хвостів у тварин (~1мм) та збирання 15мкл крові у гепаринізовану капілярну трубку для аналізу. Після введення активатора ГК наступні показники глюкози у крові вимірюють через 1, 2, 4 та 6 годин після дозування, через ту саму ранку на хвості. Результати інтерпретують шляхом порівняння середніх величин рівня глюкози у крові шести мишей, що оброблялися носієм, і шести мишей, що оброблялися активатором ГК, за шість годин дослідження. Сполуки вважаються

активними, якщо вони показують статистично значуще ($p \leq 5,05$) зниження глюкози у крові порівняно з носієм для двох послідовних моментів часу у досліді.

Галенів препарат, Приклад А

Таблетки, що містять наступні інгредієнти, можуть бути виготовлені звичайним способом:

Інгредієнти	мг на 1 таблетку
сполука формули I	10,0-100,0
лактоза	125,0
кукурудзяний крохмаль	75,0
тальк	4,0
стеарат магнію	1,0.

Галенів препарат, Приклад В

Капсули, що містять наступні інгредієнти, можуть бути виготовлені звичайним способом:

Інгредієнти	мг на 1 капсулу
сполука формули I	25,0
лактоза	150,0
кукурудзяний крохмаль	20,0
тальк	5,0.