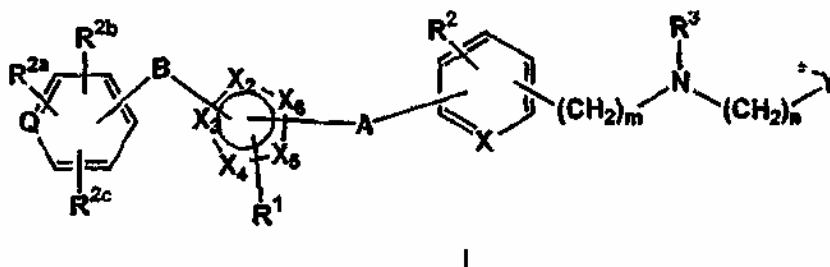


Даний винахід стосується нових заміщених гетероциклічних сполук, що модулюють рівні глюкози, тригліцеридів, інсуліну і неестерифікованих жирних кислот (NEFA) в крові і, таким чином, є особливо корисними при лікуванні діабету й ожиріння. Винахід стосується також процесу лікування діабету і, зокрема, діабету 2 типу, а також гіперглікемії, гіперінсулінемії, гіперліпідемії, ожиріння, атеросклерозу і пов'язаних з ними хвороб із застосуванням заміщених гетероциклічних сполук відокремлено або в комбінаціях з іншим засобом від діабету і/або гіполіпідемічним засобом і/або іншими терапевтичними засобами.

Відповідно до даного винаходу пропонується заміщена гетероциклічна сполука за формулою



де m приймає значення 0, 1, 2; z приймає значення 0, 1, 2;

Q являє собою C або N;

A являє собою $(CH_2)_x$, де x приймає значення від 1 до 5, або A являє собою $(CH_2)_{x^1}$, де x^1 приймає значення від 1 до 5, з алкільним зв'язком або алкільним зв'язком, уведеним у будь-якому місці ланцюга, або A являє собою $-(CH_2)_{x^2}-O-(CH_2)_{x^3}-$, де x^2 приймає значення від 0 до 5, а x^3 приймає значення від 0 до 5, за умови, що принаймні один із x^2 або x^3 приймає значення, відмінне від 0;

B являє собою зв'язок або $(CH_2)_{x^4}$, де x^4 приймає значення від 1 до 5;

X являє собою CH або H;

X_2 являє собою C, N, O або S;

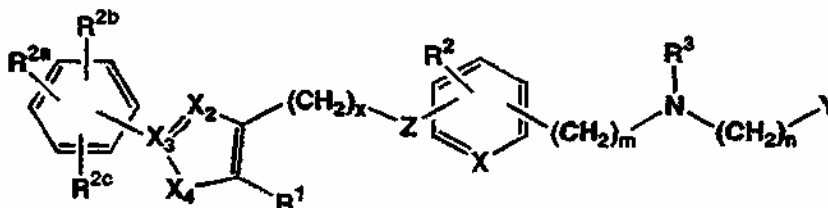
X_3 являє собою C, N, O або S;

X_4 являє собою C, N, O або S;

X_5 являє собою C, N, O або S;

X_6 являє собою C, N, O або S;

за умови, що принаймні один із X_2, X_3, X_4, X_5 і X_6 являє собою N; і принаймні один із X_2, X_3, X_4, X_5 і X_6 являє собою C, і специфічним чином виключається така структура (або структури):



де $X_2 \in N, X_3 \in C, X_4 \in O$ або S, $Z \in O$ або зв'язок

У кожному із $X - X_6$, визначених вище, C може включати CH.

R^1 являє собою H або алкіл;

R^2 являє собою H, алкіл, алкокси, галоген, аміно, заміщений аміно або ціано;

R^{2a}, R^{2b} і R^{2c} можуть бути однаковими або різними і є вибираними серед H, алкілу, алкокси, галогену, аміно, заміщеного аміно або ціано;

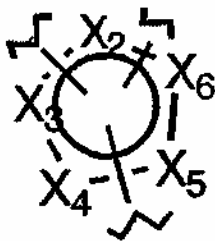
R^3 вибраний серед H, алкілу, арилалкілу, арилоксикарбонілу, алкілоксикарбонілу, алкінілоксикарбонілу, алкенілоксикарбонілу, арилкарбонілу, алкілкарбонілу, арилу, гетероарилу, циклогетероалкілу, гетероарилкарбонілу, гетероарилгетероарилалкілу, алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, алкоксикарбоніламіно, арилоксикарбоніламіно, гетероарилоксикарбоніламіно, гетероарилгетероарилкарбонілу, алкілсульфонілу, алкенілсульфонілу, гетероарилоксикарбонілу, циклогетероалкілоксикарбонілу, гетероарилалкілу, амінокарбонілу, заміщеного амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, ариламинокарбонілу, гетероарилалкенілу, циклогетероалкілгетероарилалкілу, гідроксидалкілу, алкокси, алкоксіарилоксикарбонілу, арилалкілоксикарбонілу, алкіларилоксикарбонілу, арилгетероарилалкілу, арилалкіларилалкілу, арилоксіарилалкілу, галогеналкоксіарилоксикарбонілу, алкоксикарбоніларилоксикарбонілу, арилоксіарилоксикарбонілу, арилсульфінларилкарбонілу, арилтіоарилкарбонілу, алкоксикарбоніларилоксикарбонілу, арилалкенілоксикарбонілу, гетероарилоксіарилалкілу, арилоксіарилкарбонілу, арилоксіарилалкілоксикарбонілу, арилалкенілоксикарбонілу, арилалкілкарбонілу, арилоксідалкілоксикарбонілу, арилалкілсульфонілу, арилтіокарбонілу, арилалкенілсульфонілу, гетероарилсульфонілу, арилсульфонілу, алкоксіарилалкілу, гетероарилалкоксикарбонілу, арилгетероарилалкілу, алкоксіарилкарбонілу, арилоксіарилалкілу, гетероарилалкілоксіарилалкілу, арилалкілу, арилалкеніларилалкілу, арилалкоксіарилалкілу, арилкарбоніларилалкілу, алкіларилоксіарилалкілу, арилалкоксикарбонілгетероарилалкілу, гетероариларилалкілу, арилкарбонілгетероарилалкілу, гетероарилоксіарилалкілу, арилалкенілгетероарилалкілу, ариламиноарилалкілу, амінокарбонілариларилалкілу;

Y являє собою CO_2R^4 (де R^4 є H або алкіл, або естерні проліки) або Y являє собою C-зв'язаний 1-тетразол, фосфінову кислоту зі структурною формулою $P(O)(OR^{4a})R^5$ (де R^{4a} є H або естерні проліки, R^5 є алкіл або арил) або фосфонову кислоту зі структурною формулою $P(O)(OR^{4a})_2$;

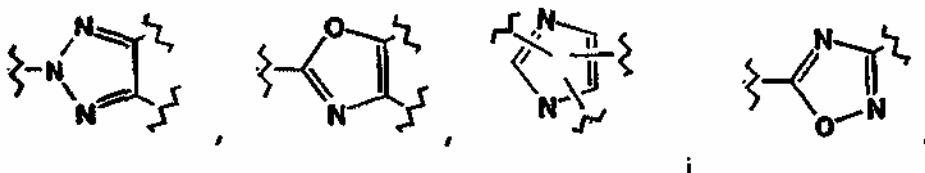
$(CH_2)_x, (CH_2)_{x^1}, (CH_2)_{x^2}, (CH_2)_{x^3}, (CH_2)_{x^4}, (CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ можуть бути заміщені 1, 2 або 3 замісниками;

включаючи всі її стереоізомери, естери-проліки і фармацевтично прийнятні солі.

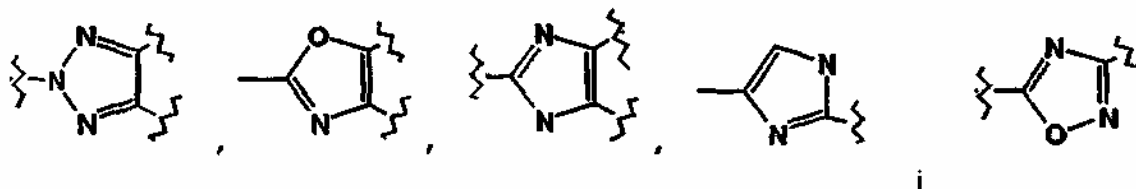
До числа кілець за формулою



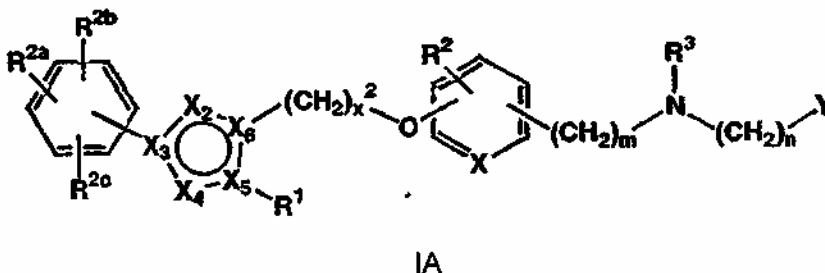
що входять у сполуки за даним винаходом, належать, не обмежуючись лише ними:



а також п'ятичленні кільця, що відповідають поданому нижче визначенню гетероарилу, переважно

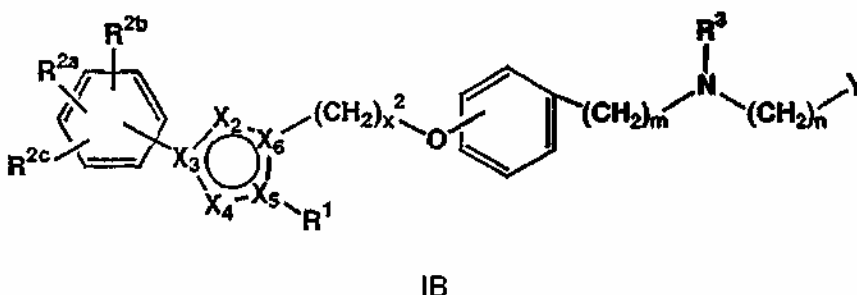


Кращими є сполуки за формулою I згідно з винаходом, що мають структурну формулу IA:



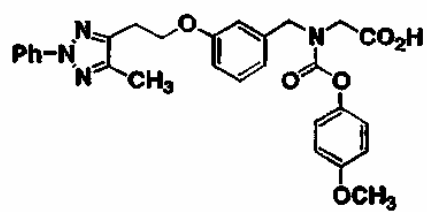
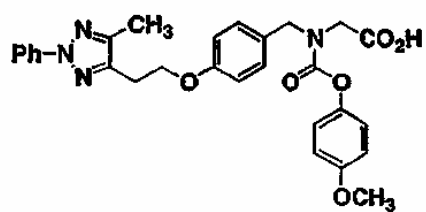
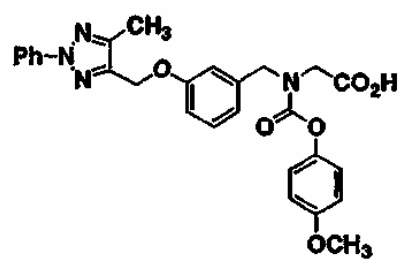
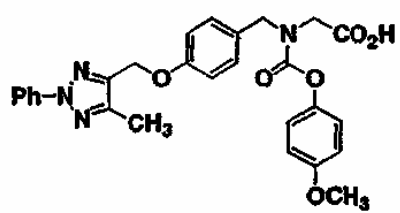
де X являє собою СН.

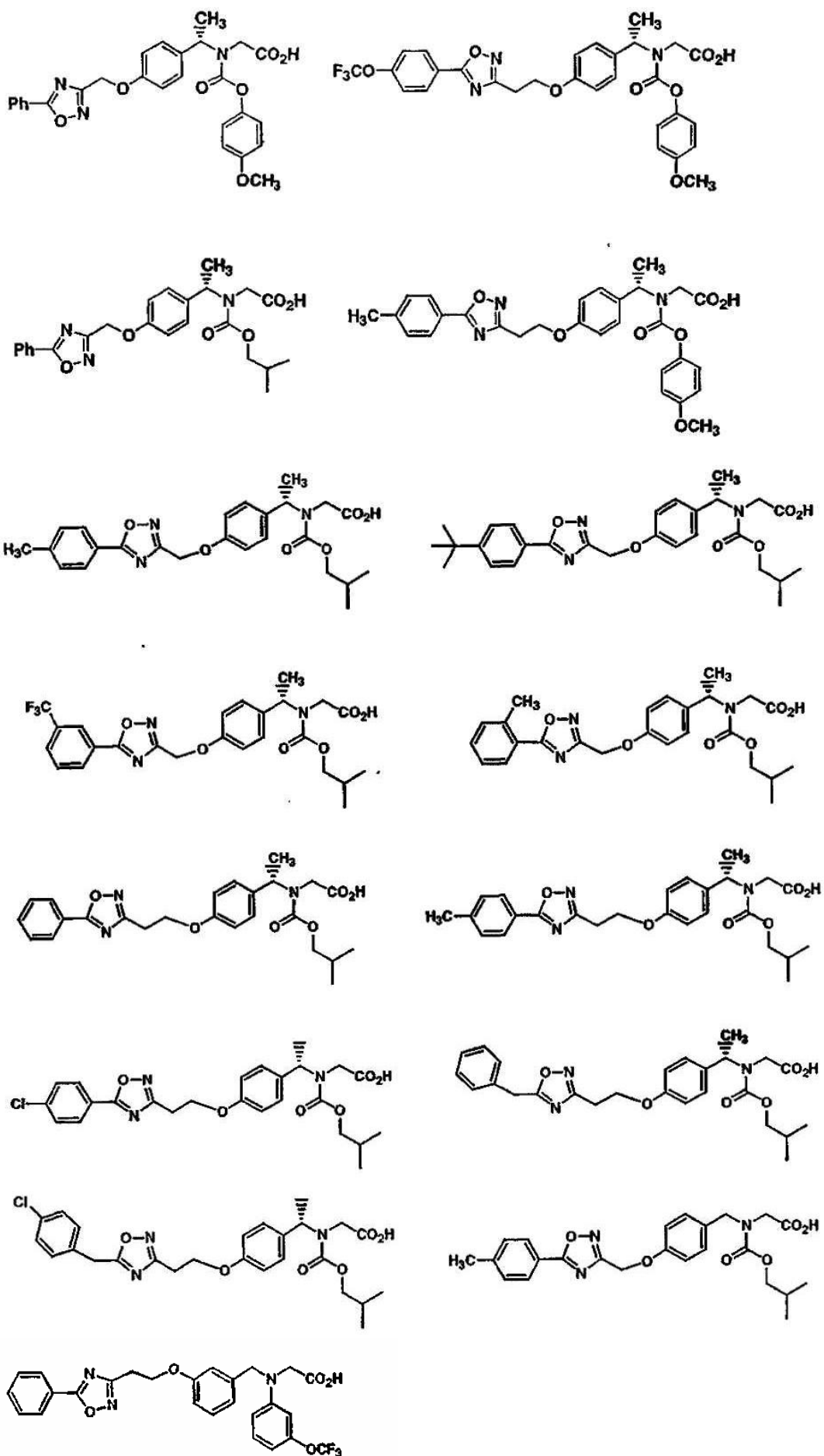
Більш кращими є сполуки за формулою I згідно з винаходом, що мають структурну формулу IB:



У зазначених вище сполуках у найкращому варіанті члени R^{2a} , R^{2b} і R^{2c} є H, R^1 являє собою алкіл, переважно CH_3 , x^2 приймає значення від 1 до 3, R^2 являє собою H, m приймає значення 0, або $(CH_2)_m$ є CH_2 чи $CHON$, чи CH -алкіл, X_2 , X_3 , X_4 , X_5 і X_6 представляють разом 1, 2 або 3 атоми азоту; $(CH_2)_n$ являє собою зв'язок або CH_2 , R^3 являє собою арилалкілоксикарбоніл, арилгетероарилалкіл, арилоксіарилалкіл, арилалкіл, арилоксикарбоніл, галогенарилоксикарбоніл, алкоксіарилоксикарбоніл, алкіларилоксикарбоніл, арилоксіарилоксикарбоніл, гетероарилоксіарилалкіл, гетероарилоксикарбоніл, арилоксіарилкарбоніл, арилалкенілоксикарбоніл, циклоалкіларилоксикарбоніл, арилалкіларилкарбоніл, гетероарилгетероарилалкіл, циклоалкілоксіарилоксикарбоніл, гетероарилгетероарилкарбоніл, арилалкілсульфоніл, арилалкенілсульфоніл, алкоксіарил алкіл, арилтіокарбоніл, циклогетероалкіларилоксикарбоніл, циклогетероалкілоксикарбоніл, або полігалогеналкіларилоксикарбоніл, які можуть бути заміщені, більш краще -алкоксіарилоксикарбоніл.

Кращими згідно з винаходом є такі сполуки:





Крім того, даним винаходом пропонується процес лікування діабету, особливо діабету 2 типу, і пов'язаних

з ним захворювань, таких, як діабет 1 типу, інсулінорезистентність, гіперглікемія, гіперінсулінемія, підвищені рівні вмісту в крові жирних кислот і гліцерину, гіперліпідемія, ожиріння, гіпертригліцеридемія, запалення, синдром X, діабетичні ускладнення, дисметаболічний синдром, атеросклероз і пов'язані з ним захворювання, при якому пацієнту, що потребує такого лікування, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки, що має структурну формулу I.

Крім того, даним винаходом пропонується процес лікування злоякісних пухлин (таких, як карцинома протоків молочної залози і рак (часточкова карцинома) молочної залози) на ранніх стадіях, предракових уражень (таких, як фіброаденома молочної залози і внутрішньоепітеліальна неоплазія передміхурової залози (PIN), ліпосаркоми та інших різноманітних епітеліальних пухлин (включаючи молочну залозу, простату, товсту кишку, яєчники, шлунок і легені), синдром підвищеної подразливості товстої кишки, хворобу Крона, виразку шлунка й остеопорозу, а також проліферативні захворювання, такі, як псоріаз, при якому пацієнту, що потребує такого лікування, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки, що має структурну формулу I.

Крім того, даним винаходом пропонується процес лікування діабету і пов'язаних з ним захворювань, згідно з поданими тут визначеннями, при якому пацієнту, що потребує такого лікування, вводять терапевтично ефективну кількість комбінації сполуки за структурною формулою I із засобом від діабету і/або гіполіпідемічним засобом, і/або ліпідмодулювальним засобом, і/або терапевтичним засобом інших типів.

У вищезазначеному процесі сполуку за структурною формулою I вживають у масовому співвідношенні із засобом від діабету (залежно від виду його дії) в межах приблизно від 0,01:1 до 100:1, краще - в межах приблизно від 0,5:1 до 10:1.

До числа станів, захворювань і розладів, які узагальнено співвідносяться із "синдромом X" або дисметаболічним синдромом (як це детально описано в [Johanson, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, 82, 727-734] та інших публікаціях), входять гіперглікемія і/або переддіабетичний синдром інсулінорезистентності, і характеризуються початковим стійким інсулінорезистентним станом, що створює гіперінсулінемію, дисліпідемію і погіршення толерантності до глюкози, яке може призвести до діабету II типу, що характеризується гіперглікемією, котра може призвести до діабетичних ускладнень.

Під використанням тут терміном "діабет і пов'язані з ним захворювання" маються на увазі діабет II типу і діабет I типу, погіршення толерантності до глюкози, ожиріння, гіперглікемія, синдром X, дисметаболічний синдром, діабетичні ускладнення і гіперінсулінемія.

До числа станів, захворювань і розладів, охоплюваних загальним терміном "діабетичні ускладнення" входять ретинопатія, невропатія і нефропатія, та інші відомі ускладнення від діабету.

Використовуваний тут термін "інші типи терапевтичних засобів" означає один і більше засобів від діабету (що є відмінними від сполуки за формулою I), один і більше засобів від ожиріння, і/або один і більше ліпідознижуючих засобів, один і більше ліпідорегуляторних засобів (включаючи засоби від атеросклерозу), і/або один і більше антитромбоцитних засобів, один і більше засобів лікування артеріальної гіпертензії, один і більше препаратів від рака, один і більше засобів лікування артриту, один і більше засобів лікування остеопорозу, один і більше засобів від ожиріння, один і більше засобів лікування імунорегуляторних захворювань, і/або один і більше засобів лікування відсутності апетиту нервової природи.

Використовуваний тут термін "ліпідорегуляторний засіб" стосується засобів, що знижують LDL і/або підвищують HDL, і/або знижують рівень тригліцеридів, і/або знижують загальний рівень холестерину, і/або інші відомі механізми терапевтичного лікування ліпідних розладів.

Сполуки за формулою I згідно з даним винаходом можуть бути отримані у відповідності з поданими нижче загальними схемами синтезу, а також у відповідності з відомими із публікацій процесами синтезу, що використовуються фахівцями в даній галузі. Типові реагенти і методики цих реакцій описані нижче і в Прикладах здійснення винаходу. Операції захисту і позбавлення захисту в процесах згідно з цими схемами можуть виконуватися за методиками, добре відомими фахівцям у даній галузі, наприклад [T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protection Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, 1999 (Wiley)].

На Схемі 1 відображений загальний процес синтезу амінокислот згідно з даним винаходом. Спирт 1 ($R^5(CH_2)_xOH$) сполучають з гідроксирильальдегідом або гетероарильальдегідом 2 (у кращому варіанті з 3- або 4-гідроксibenзальдегідом) у звичайних умовах реакції Міцунобу, наприклад, [Mitsunobu, O., Synthesis, 1981, 1]. Одержаний альдегід 3 піддають відновному амінуванню за відомими методиками, наприклад, [Abdel-Magid et al, J. Org. Synth. 1996, 61, 3849] гідрохлоридом α -аміноестеру 4. Позначення PG на Схемі 1 означає кращу карбокислотну захисну групу, наприклад, метиловий або трет-бутиловий естер. Одержаний у результаті вторинний аміноестер 5 піддають другому відновному амінуванню за відомою методикою, наприклад із [Abdel-Magid et al, J. Org. Chem. 1996, 61, 3849], R^{3a} -альдегідом 6. Остаточне зняття естерного захисту з карбонової кислоти у звичайних умовах, наприклад, [Greene et al., supra] при застосуванні основних умов (для метилових естерів) або кислих умов (для трет-бутилових естерів) дає цільові амінокислотні продукти II.

Альтернативний шлях одержання альдегіду 3 показаний на Схемі 1A. Тут спирт 1 ($R^5(CH_2)_xOH$) піддають обробці метансульфонільхлоридом, отримуючи відповідний мезилат 7. Після цього мезилат 7 алкілюють у звичайних основних умовах за допомогою гідроксириль- або гідроксигетероарильальдегіду 2, отримуючи альдегід 3.

Процес одержання амінокислот III показаний на Схемі 2. Вторинний аміноестер 5 позбавляють захисту у звичайних умовах (основні умови, якщо захисною групою (PG) є метил, і кислі умови, якщо захисною групою є трет-бутил) [Greene et al., supra], отримуючи відповідну амінокислоту 8. Після відновного амінування альдегідом 9 в умовах, Аналогічних застосованим у процесі за Схемою 1, отримують бажані третинні амінокислотні продукти III.

В альтернативному варіанті, як показано на Схемі 3, реакція вторинного аміноестеру 5 з алкілювальним агентом 10 (з підходящою групою (LG), що відходить, такою, як галоїд, мезилат або тозилат) у звичайних умовах з наступним зняттям карбокислотного естерного захисту 11 дозволяє отримати третинні амінокислоти III.

Як показано на Схемі 4, третинні амінокислоти III можуть також бути отримані через відновне амінування спочатку R^{3a} -альдегіду 12 підходящим гідрохлоридом аміноестеру 4. Після цього одержаний вторинний

аміноестер 13 піддають відновному амінуванню підходящим алкіл-, арил- або гетероарилальдегідом 3 (як на Схемі 1) з наступним зняттям карбокислотного естерного захисту, отримуючи бажані амінокислотні аналоги III.

Альтернативний загальний процес синтезу амінокислотних аналогів II показаний на Схемі 5. Згідно з цим процесом гідроксирил або гетероарилальдегід 2 піддають відновному амінуванню у звичайних умовах підходящим гідрохлоридом аміноестеру 4. Утворений вторинний аміноестер 14 функціоналізують, у цьому випадку шляхом вторинного відновного амінування альдегідом 6, отримуючи відповідний третинний гідроксаміноестер 15. Далі проводять реакцію Міцунобу фенолу 15 переважно зі спиртом 1 ($R^5-(CH_2)_nOH$) і наступне за цим зняття захисту з продукту, естеру 16, отримуючи бажані амінокислотні аналоги II.


На Схемі 6 ілюстрований процес синтезу карбаматкислотних аналогів IV. Тут вторинний аміноестер 5 приводять у взаємодію з підходящими хлорформіатами 17 у звичайних, відомих із літератури умовах (можливо в CH_2Cl_2 або $CHCl_3$ при наявності основи, наприклад, Et_3N), отримуючи відповідні карбамат-естери. Далі, після зняття захисту з карбамат-естеру отримують потрібні аналоги IV. Альтернативним чином, вторинний аміноестер 5 приводять у взаємодію з фосгеном, утворюючи відповідний карбамілхлорид 18. Після цього проводять реакцію проміжного карбамілхлориду 18 з $R^{3a}-OH$ (19; необов'язково заміщені феноли), отримуючи після зняття захисту відповідні карбамат-кислоти IV.

Вторинний аміноестер 5 може бути функціоналізований заміщенням арилом або аліфатичними карбоновими кислотами 20 у звичайних умовах пептидного зв'язування, як показано на Схемі 7. Реакції утворення амідного зв'язку проводять за звичайними методами пептидного зв'язування і є добре відомими фахівцям у даній галузі. У разі потреби цю реакцію проводять у розчиннику, наприклад, ДМФА в інтервалі температур від $0^\circ C$ до кімнатної температури, використовуючи 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл) карбодіїмід (EDAC, або EDCI, або WSC), 1-гідроксибензотриазол (HOBT) або 1-гідрокси-7-азабензотриазол (HOAT) і основу, наприклад, діізопропілетиламін, N-метилморфолін або триетиламін. Видалення слідом за цим захисника з амід-естерного сполучення дозволяє отримати бажані амидокислотні аналоги V.

Вторинний аміноестер 5 може також приводитися у взаємодію з аліфатичними або арильними ізоціанатами 21 з утворенням відповідних сечовино-естерних сполук. Видалення з цього продукту захисної групи дозволяє отримати сечовинокислотні аналоги VI, як показано на Схемі 8. Альтернативним шляхом, як показано на Схемі 9, проміжний карбамілхлорид 18, утворюваний згідно зі Схемою 6, може приводитися у взаємодію з підходящими первинними або вторинними аліфатичними чи ариловими амінами 22 і 23 при наявності третинного аміну (наприклад, Et_3N) з отриманням три- або тетразаміщених карбокислотних аналогів VII або VIII після видалення захисного естеру.

Вторинний аміноестер 5 може також взаємодіяти з підходящими сульфонілхлоридами 24 у звичайних умовах, добре відомих у даній галузі (у разі потреби, при наявності основи, наприклад, піридину, чистого чи з хлороформом у ролі співрозчинника), з наступним зняттям захисту і отриманням в результаті відповідних сульфамід-кислотних сполук IX, як показано на Схемі 10.

На Схемах синтезу 11 і 12 відображені різні процеси отримання кращих рацемічних α -алкілбензилкарбамат-кислотних і амінокислотних аналогів, відповідно, X і XI. Згідно зі Схемою 11 заміщений арилонітрил (з приєднаним підходящим ароматичним гетероциклом R^5) піддають обробці підходящим металоорганічним реагентом (наприклад, реагентом Грин'єра $R^{10}MgX$ 26 або літійорганічним реагентом $R^{10}Li$) у звичайних умовах, отримуючи відповідний проміжний імін, котрий одразу ж відновлюють (наприклад, за допомогою $LiAlH_4$), отримуючи відповідний первинний амін 27. Далі амін 27 взаємодіє з відповідним чином заміщеним α -галоїдестером 28, утворюючи відповідний α -аміноестер 29. Припускається, що в аміно-естері 29

залишок  не обов'язково являє собою два повторювані блоки. Ацилювання аміноестеру 29 відповідним чином заміщеними ариловими або гетероариловими хлорформіатами 17 з наступним зняттям захисту дає рацемічні карбамат-кислотні аналоги X. Далі відновне амінування алкілбензиламіноестеру 29 арильальдегідом 6 з наступним зняттям захисту дозволяє отримати рацемічні амінокислотні аналоги XI.

В альтернативному процесі (як показано на Схемі 12) захищений арил або гетероарилнітрил 30 піддають обробці підходящим металоорганічним реагентом (наприклад, реагентом Грин'єра $R^{10}MgX$ 26), отримуючи відповідний проміжний імін, котрий одразу ж відновлюють (наприклад, за допомогою $LiAlH_4$), отримуючи відповідний первинний амін 31. Цей амін далі взаємодіє з відповідним чином заміщеним α -галоїдестером 28, утворюючи відповідний α -аміноестер 32. Утворена проміжна сполука 32 може бути ацильована відповідним чином заміщеним арил- або гетероарилхлорформіатом 17 з одержанням відповідного карбамат-естеру, з чисті фенольної функціональності потім знімають захист, отримуючи ключовий проміжний фенол 33. Алкілювання фенолу 33 галоїдом або мезилатом 7 з наступним зняттям захисту дає рацемічні карбамат-кислотні аналоги X. Аналогічний процес, що передбачає відновне амінування вторинного аміноестеру 32 арил- або гетероарилальдегідом 6, а потім селективне позбавлення захисту фенолу, алкілювання мезилатом 7 і остаточне зняття захисту дозволяє отримувати рацемічні амінокислотні аналоги XI.

Процес синтезу хіральних карбаматних аналогів XII і амінокислотних аналогів XIII відображений на Схемі 13. Асиметричне відновлення (наприклад, за допомогою методики відновлення оксазаборолідину, описаної в огляді [E. J. Corey & C. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1998, 37, 1986-2012]) арилкетону 34 дозволяє отримати один із двох потрібних енантіомерних спиртів 35 (хоча на схемі показаний лише один енантіомер). Піддаючи хіральний спирт 35 обробці азидом згідно з реакцією Міцунобу, див. [A. S. Thompson et al., *J. Org. Chem.* 1993, 58, 5886-5888], отримують відповідний хіральний азид (з оберненою відносно вихідного спирту стереохімією). Далі цей азид відновлюють до аміну 36 за допомогою звичайних процесів (наприклад, гідрування або $Ph_3P/THF/H_2O$). Піддаючи хіральний амін 36 обробці α -галоїдестером 28, отримують вторинний аміноестер 37. Ацилювання аміноестеру 36 арил- або гетероарилхлорформіатом 17 з наступним зняттям захисту дає хіральні карбамат-кислотні аналоги XII (котрі також можуть бути енантіомерами, залежно від стереохімії аміну 36). Застосовуючи відновне амінування алкіламіноестеру 37 арильальдегідами 6 з наступним

зняттям захисту, отримують хіральні амінокислотні аналоги XIII (котрі можуть бути тим чи іншим енантіомером, залежно від стереохімії аміну 36).

Альтернативний процес синтезу аналогів XII і XIII відображений на Схемі 14. Тут відповідним чином захищений оксіарилкетон 38 піддають асиметричному відновленню, отримуючи хіральний спирт 39. Цей спирт перетворюють на хіральний амін 40, дотримуючись тієї ж послідовності операцій, що й на Схемі 13 (через хіральний азид). Внаслідок обробки хірального аміну 40 естером 28 (де LG означає галоген або мезилат) отримують відповідний вторинний аміноестер 41. Ацилювання сполуки 41 арил- або гетероарилхлорформіатом 17 дає відповідний карбамат-естер. Після селективного зняття захисту отримують вільний феноловий карбамат-естер 42. Внаслідок алкілювання фенолу 42 галоїдом або мезилатом 7 з наступним зняттям захисту утворюються хіральні карбамат-кислотні аналоги XII. Аналогічна послідовність операцій, яка включає у себе відновне амінування вторинного аміноестеру 41 арил- або гетероарилальдегідом 6 і далі - селективне зняття захисту, алкілювання 7 і остаточне зняття захисту, дозволяє отримати хіральні амінокислотні аналоги XIII. Цілковито зрозуміло, що як (R)-, так і (S)-енантіомер X або XI може бути синтезований за Схемами 13 або 14 залежно від хіральності застосовуваного відновника.

Кращий альтернативний процес асиметричного синтезу карбамат-кислот XII показаний на Схемі 15. Захист хірального аміну 43 (з іншим чином захищеним фенолом), у кращому варіанті як карбамату, дає сиру сполуку 44. Селективне видалення фенольної захисної групи 44 дає вільний фенол 45. Через алкілювання фенолу 45 мезилатом 7 отримують захищений амін 46. Позбавивши амін 45 захисту, отримують ключовий проміжний первинний аміноестер 36, котрий після цього піддають алкілюванню α -галоїдестером 28 при наявності основи, отримуючи вторинний амін 37. Реакція аміну 37 з хлорформіатом 17 дає хіральні карбамат-кислотні аналоги XII.

Кращий процес асиметричного синтезу аналогів XIV і XV показаний на Схемі 16. Тут альдегід 3 піддають реакції Вітіга (Wittig) у звичайних умовах [Preparation of Alkenes, Practical Approach, J. J. Williams, Ed., Chapter 2, pp 19-58], отримуючи алкен 47. Асиметричне аміногідроксилювання у відповідності з відомими із літератури методами [O'Brien, P., Angew. Chem. Int. Ed., 1999, 38, 326 and Reddy, K. L. and Sharpless, K. B., J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 1207] дає бажаний аміноспирт 48 у формі одного єдиного енантіомеру. Зрозуміло, що ця реакція може дати будь-який енантіомер (із числа яких тут показаний лише один). Внаслідок селективного захисту аміну 48 утворюється спирт 49. Спирт 49 далі за допомогою звичайного процесу перетворюють на сиру сполуку 50, що містить піджожу групу, що відходить, (галоїд чи мезилат) для наступної реакції заміщення на купрат. Реакція підходящого купрату 51 більш високого порядку [L. A. Paquette, Ed., Organic Reactions, 1992, Vol. 41, J. Wiley & Sons] із захищеною аміновою основою 50 дає зв'язаний захищений амін 52. Зняття захисту амінової функціональної групи 52 і наступна реакція з естером 28 (LG: галоген або мезилат) дають відповідний вторинний аміноестер 53. Внаслідок ацилювання аміну 53 арил- або гетероарилхлорформіатом 17 утворюється відповідний карбамат-естер, який позбавляють захисту, отримуючи карбамат-кислотні аналоги XIV. В альтернативному варіанті проводять відновне амінування аміну 53 альдегідом 6 з наступним зняттям захисту, отримуючи третинні амінокислотні аналоги XV.

Процес синтезу вуглець-зв'язаних аналогів показаний на Схемах 17-19. На Схемі 17 відображений загальний процес синтезу ацетилен-зв'язаних кислот XVI і алкіл-зв'язаних кислот XVII. Галоїд-заміщений арилальдегід 54 (у кращому варіанті йодом або бромом) піддають відновному амінуванню за відомими із літератури, наприклад, [Abdel-Magid et al., J. Org. Chem. 1996, 61, 3849] методами гідрохлоридом естеру α -амінокислоти V. Утворений вторинний аміноестер 55 після цього приводять у взаємодію з арил- або гетероарилхлорформіатом 17 при наявності підходящої основи (наприклад, піридину або триетиламіну), отримуючи відповідний галоїдарильний карбамат-естер 56. Після цього галоїдний арил 56 приводять у взаємодію з підходящим гетероарил-(R⁵)-заміщеним ацетиленом 57 при наявності піджожого паладієвого каталізатора (наприклад, (Ph₃P)₂PdCl₂) і солі міді(I) (наприклад, CuI) в реакції конденсації за Соногасіра [Organocopper Reagents, Practical Approach, R. J. K. Taylor, Ed., Chapter 10, pp 217-236, Campbell, I. B., Oxford University Press, 1994], отримуючи ключовий проміжний арилацетилен 58. З арилацетиленового естеру 58 знімають захист, отримуючи відповідні арилацетилен-кислотні аналоги XVI. Ацетиленовий залишок 58 може бути відновлений за звичайними методами (наприклад, гідрювання [M. Hudlicky, Reductions in Organic Chemistry, 2nd Edition, ACS, 1996, Chapter 1]), отримуючи відповідні повністю насичені алкіларилкарбамат-естери, з яких знімають захист і в результаті отримують алкіларилкарбамат-кислотні аналоги XVII.

Стереоселективне відновлення ацетиленового естеру 58, проведене за стандартними методами (наприклад, каталізатора Ліндлара [Preparation of Alkenes, A Practical Approach, J. J. Williams, Ed., Chapter 6, pp 117-136, Oxford University Press, 1996]), дозволяє отримати відповідний цис-алкеніларилкарбамат-естер, з якого знімають захист, одержуючи Z-алкеніларилкарбамат-кислотні аналоги XVIII (Схема 18). В альтернативному варіанті цей процес може бути проведений у зворотному порядку, тобто початковою стадією в ньому буде зняття захисту з ацетиленового естеру 58 з утворенням ацетиленової кислоти, а наступною стадією - стереоселективне відновлення ацетиленового залишку з утворенням Z-алкен-кислотних аналогів XVIII.

Відповідні транс-алкеніларилкарбамат-кислоти XIX синтезують у відповідності із загальним процесом, ілюстрованим на Схемі 19. Гетероарил (R⁵)-ацетилен 57 галогенізують у звичайних умовах [Boden, C. D. J. et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1996, 2417; or Lu, W. et. al., Tetrahedron Lett. 1998, 39, 9521], отримуючи відповідний галоїдацетилен, котрий перетворюють на відповідний транс-алкенільний станан 59 [Boden, C. D. J., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1996, 2417]. Після цього арил- або гетероарилзаміщений транс-алкенільний станан 59 сполучають з галоїдарилкарбамат-естером 56 у звичайних умовах реакції Штілле [Farina, V. et. al., "The Stille Reaction", Organic Reactions, 1997, 50, 1], отримуючи відповідний транс-алкеніларилкарбамат-естер 60. Після цього отриманий карбамат-естер позбавляють захисту у звичайних умовах, отримуючи бажані транс-алкеніларилкарбамат-кислотні аналоги XIX.

Згідно зі Схемою 20 обробка відповідним чином захищеного галогенарилкарбамат-естеру 56 металувальним агентом (наприклад, ізопропілмагнійбромідом [P. Knochel et al., Synthesis, 2002, 565-569] дає

відповідний арилмагнієвий реагент, котрий потім взаємодіє з формальдегідом, утворюючи бензиловий спирт 61. Обробка спирту 61 мезилатом VIII при наявності основи, дозволяє отримати відповідний етер-карбамат-естер, котрий далі позбавляють захисту, отримуючи етерокислоту XX згідно з винаходом.

Згідно зі Схемою 21 обробка відповідним чином захищеного галоїдарилкарбамат-естеру 56 підходящим олововініловим реагентом (наприклад, трибутилвініоловом) в умовах реакції сполучання за Штіле [Farina, V., Krishnamurthy, V., and Scott, W. J., Organic Reactions, 1997, 50, 1] дає відповідну вінільну сиру сполуку, котру можна після цього піддавати гідроборуванню (наприклад, боран-тетрагідрофураном), отримуючи спирт 62. Обробка спирту 62 мезилатом VIII при наявності основи дозволяє отримати відповідний етер-карбамат-естер, котрий після цього позбавляють захисту, одержуючи етерокислоту XXI згідно з винаходом.

Процес синтезу N-арилових кислот XXII згідно з винаходом показаний на Схемі 22. Відновне амінування захищеного фенолальдегіду 2 підходящим аніліном 63 (або іншим гетероариламіном) дає заміщений ароматичний проміжний амін 64. N-алкілювання ароматичного аміну 64 підходящим галоїд-заміщеним естером 65 при наявності основи (наприклад, гексаметилдисилазиду натрію) має продуктом N-ариловий (або гетероариловий) естер 66. Зняття з фенолу захистного аміноестеру 66 дає вільний фенол 67, котрий піддають реакції Міцунобу (використовуючи, наприклад, ціанометилтрибутилфосфоран) з підходящим спиртом 1, отримуючи алкілований фенол-N-ариламіноестер 68. Зняття захисту з естеру 68 дозволяє одержувати N-арилові (або N-гетероарилові) кислоти XXII згідно з винаходом. Альтернативним чином фенол 67 може бути алкілований мезилатом 7 при наявності основи (наприклад, K_2CO_3) з наступним зняттям захисту з кислоти і одержанням у результаті N-арилової (або N-гетероарилової) кислоти XXII згідно з винаходом.

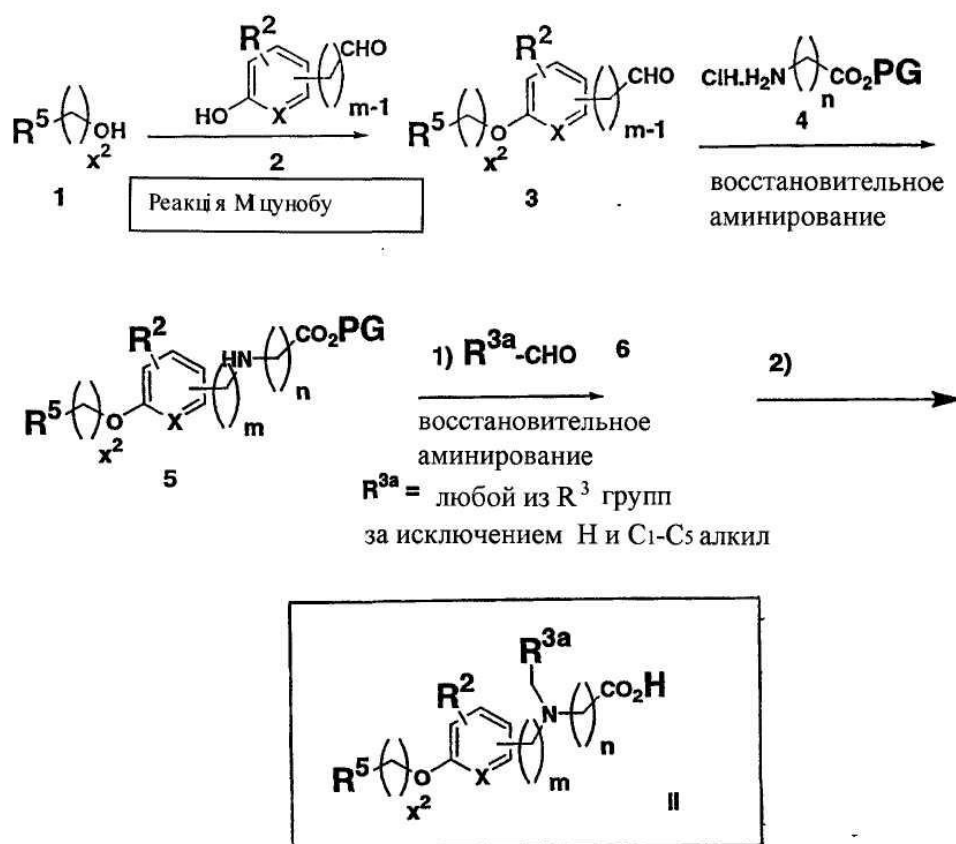
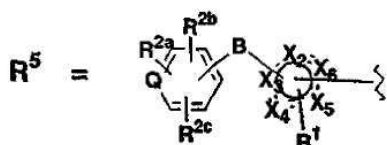
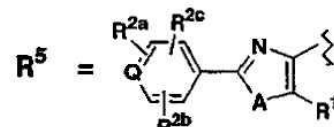


Схема 1

В цих і подальших схемах реакцій:



за винятком тих випадків, коли:



$A = O \text{ or } S$

Альтернативна Схема 1A отримання альдегіду IV

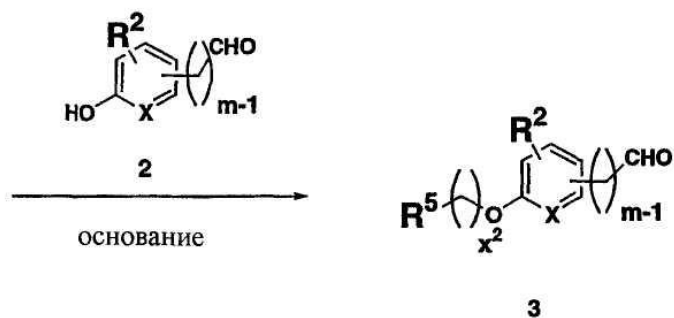
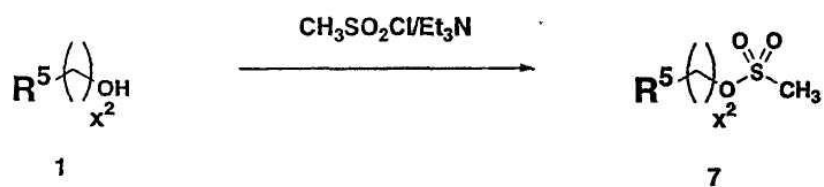


Схема 1А

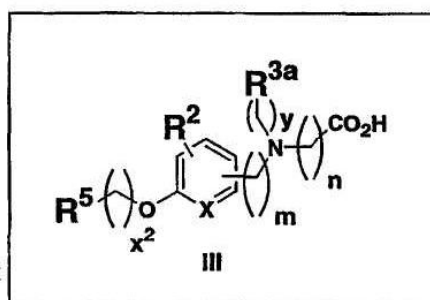
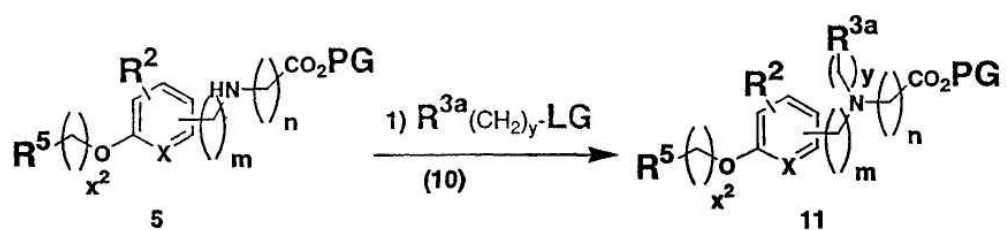
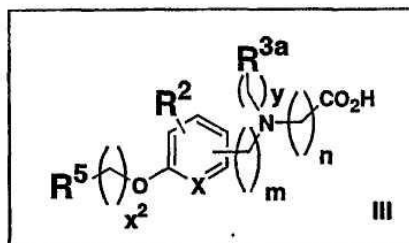


Схема 2



2) снятие
защиты



$y = 1-3$
LG = уходящая группа,
 например, галогид,
 тозилат и т.д.

Схема 3

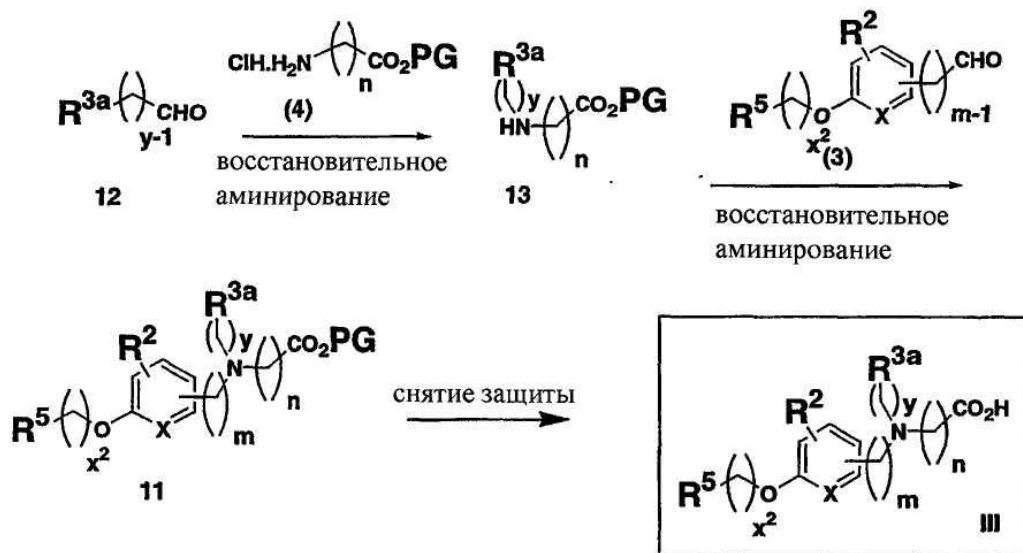


Схема 4

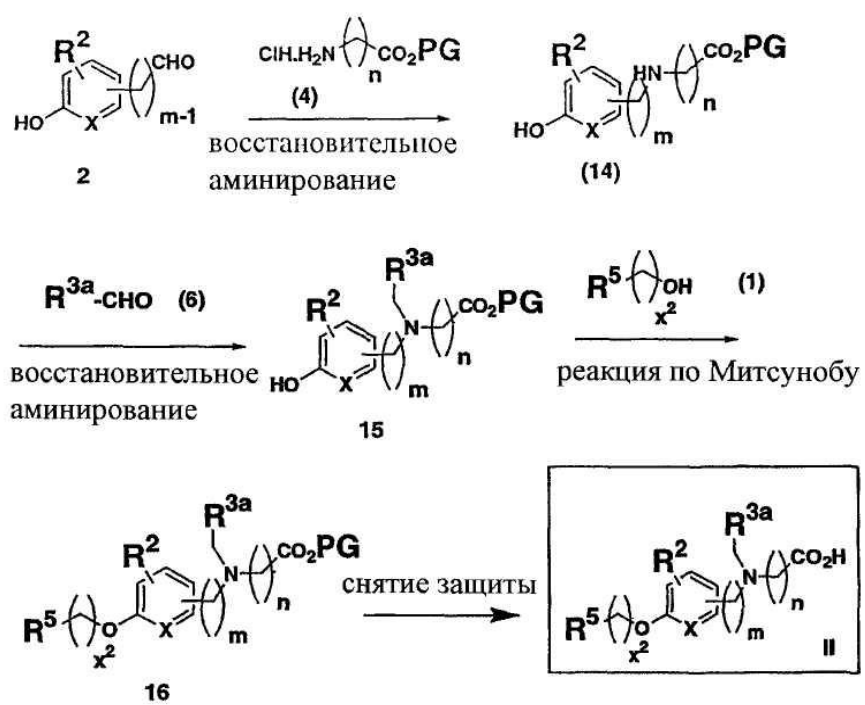


Схема 5

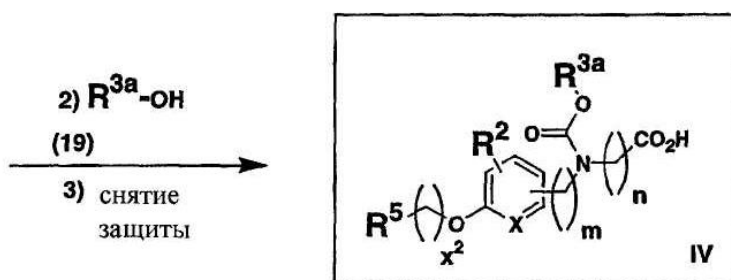
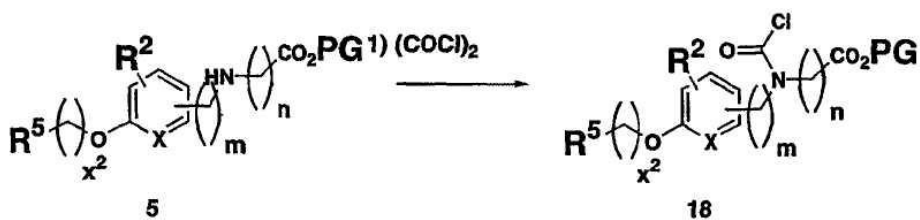
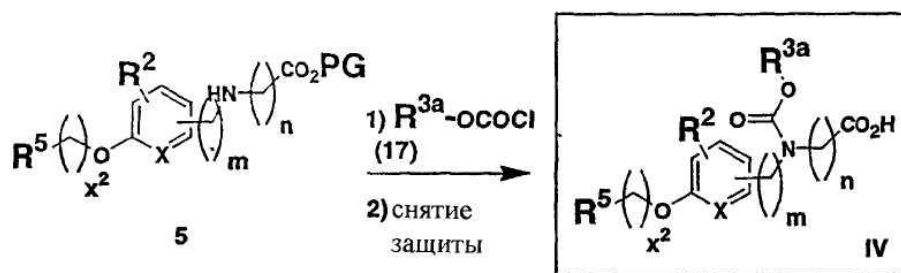


Схема 6

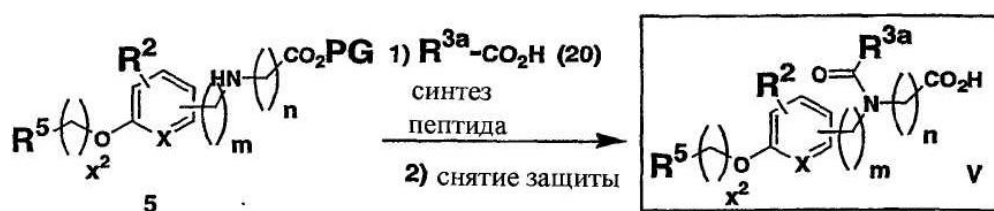


Схема 7



Схема 8

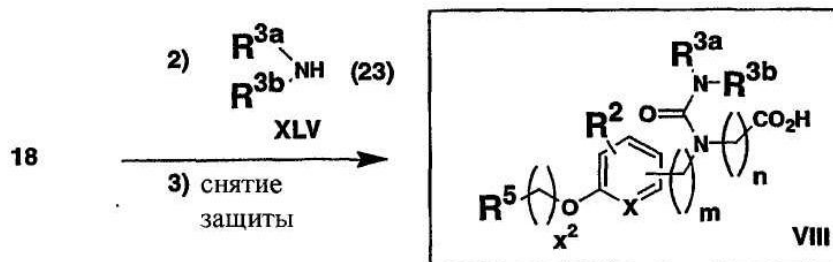
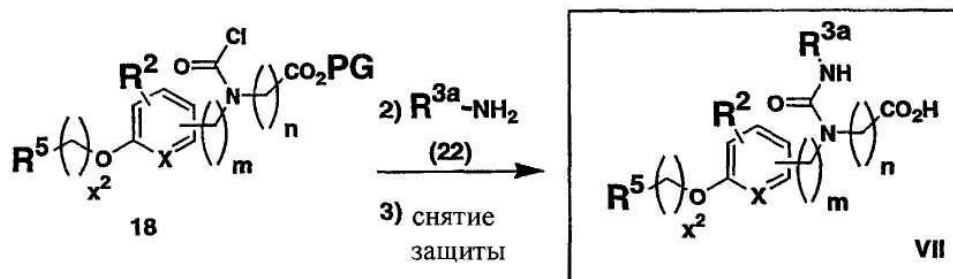


Схема 9

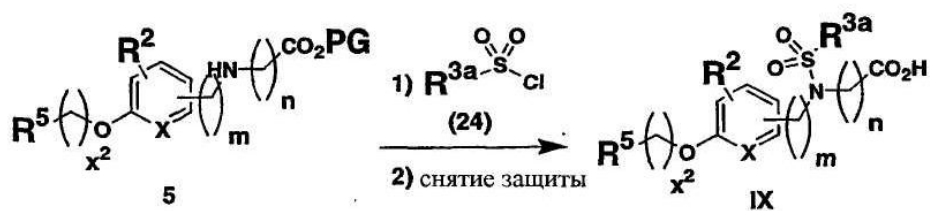


Схема 10

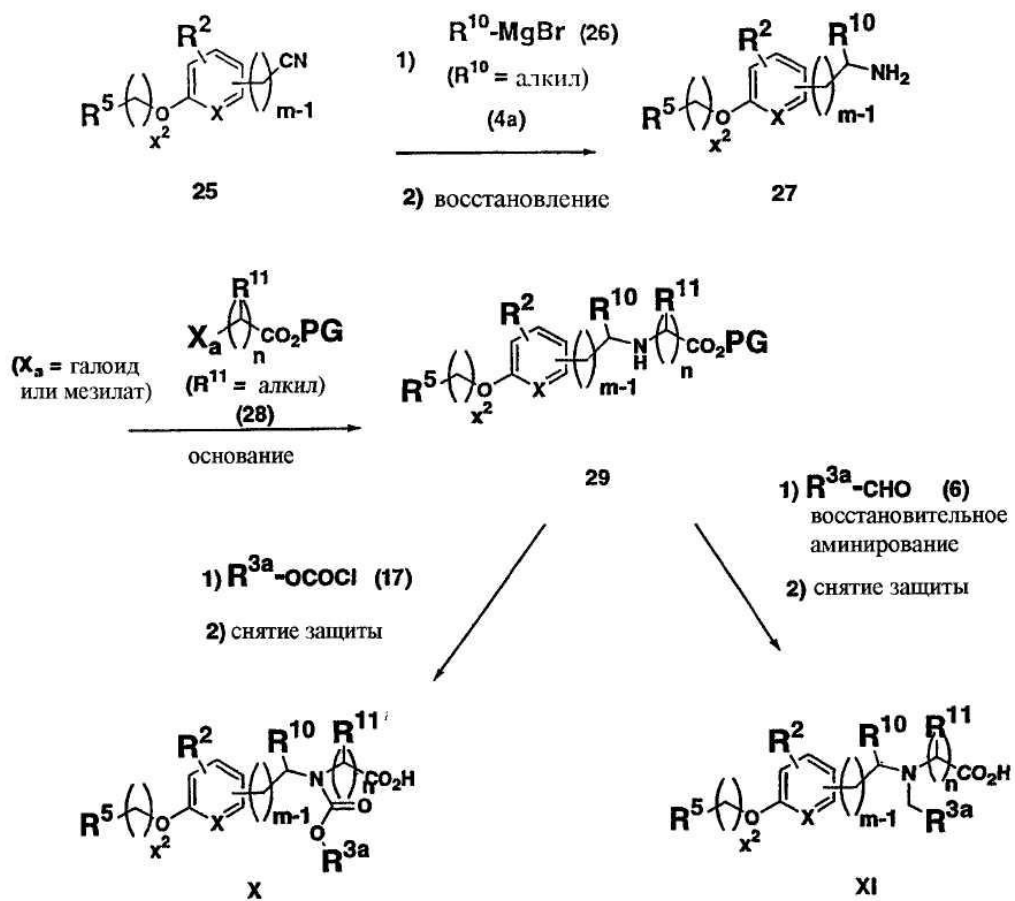


Схема 11

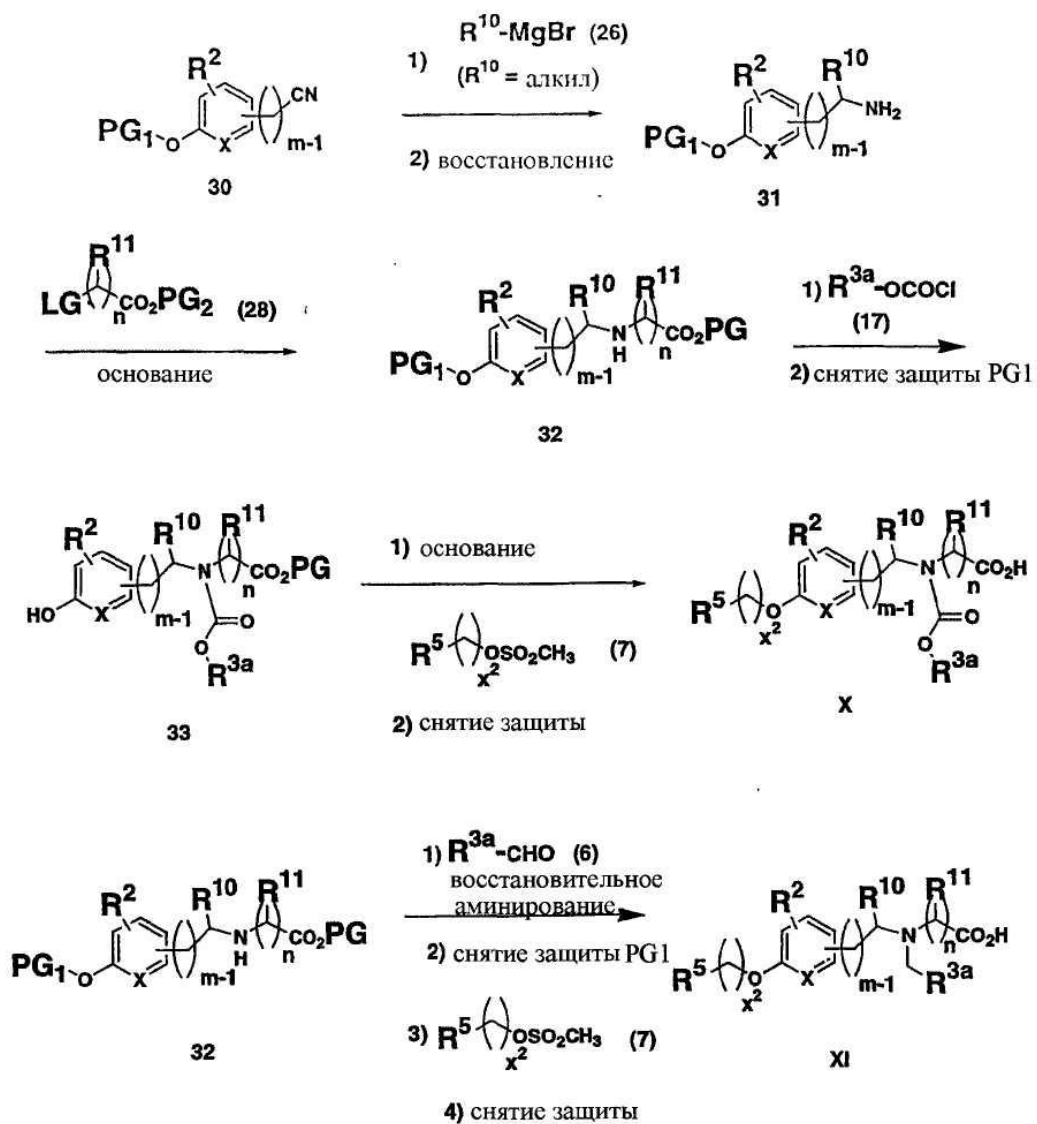


Схема 12

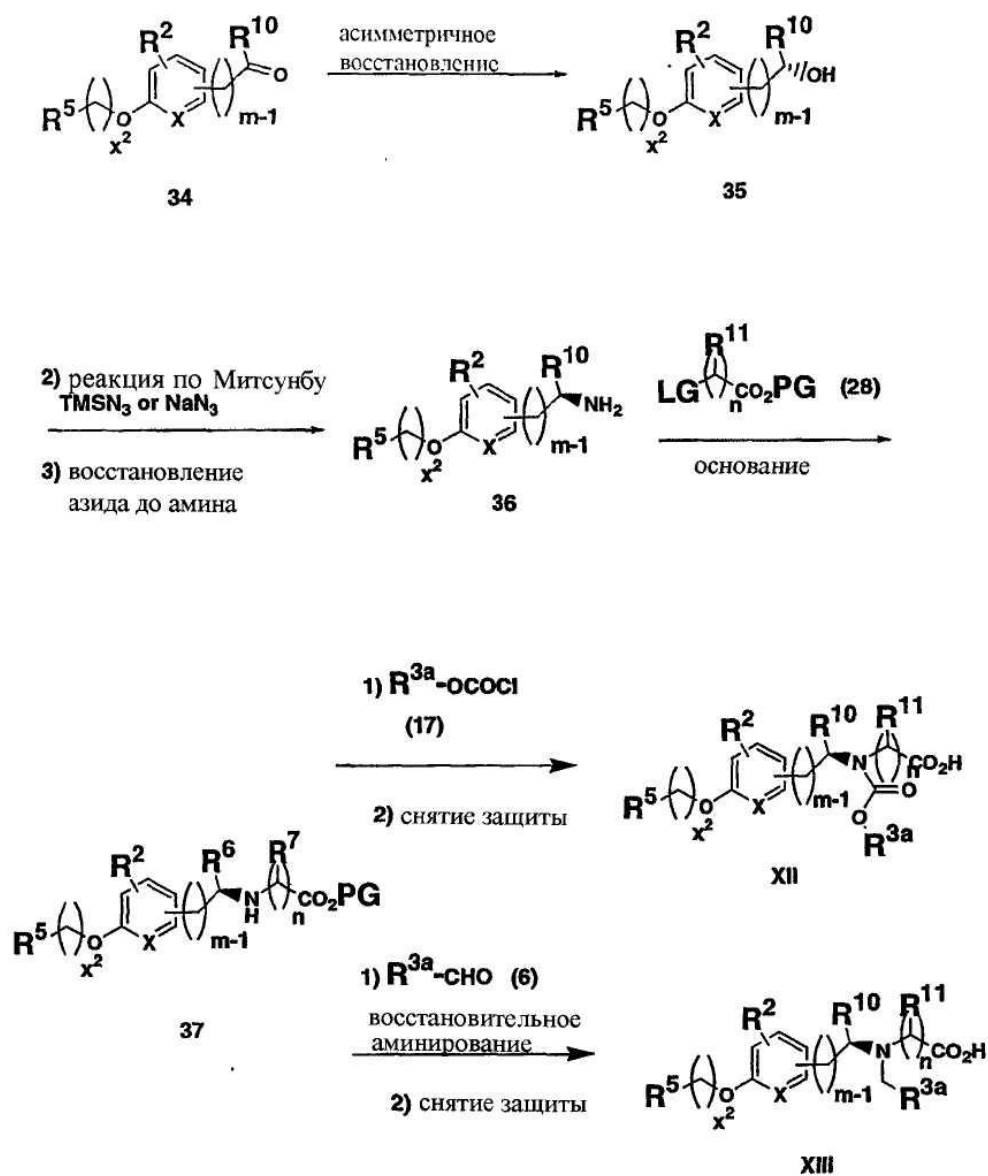


Схема 13



Схема 14

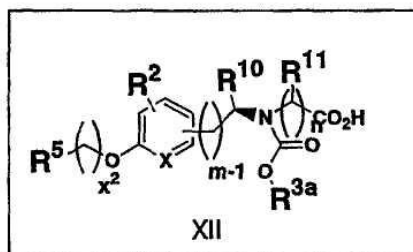
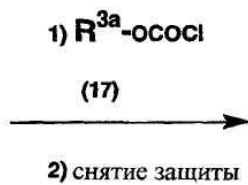
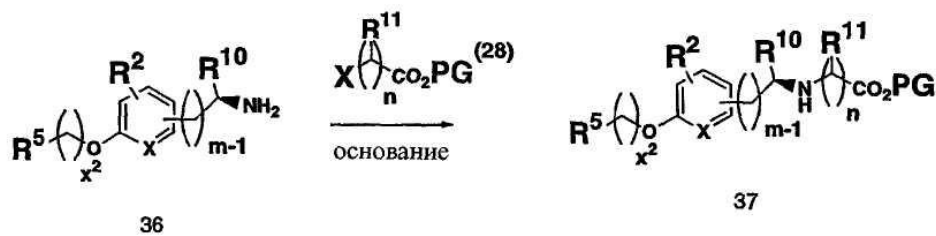
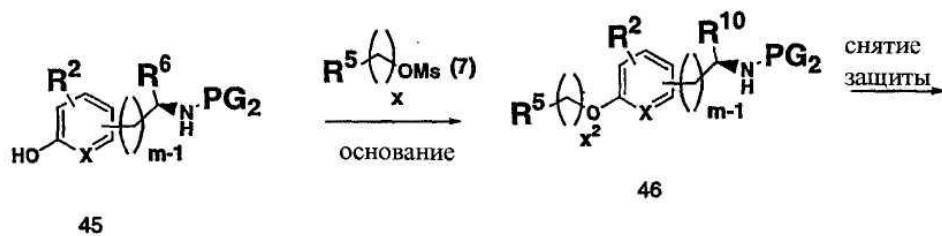
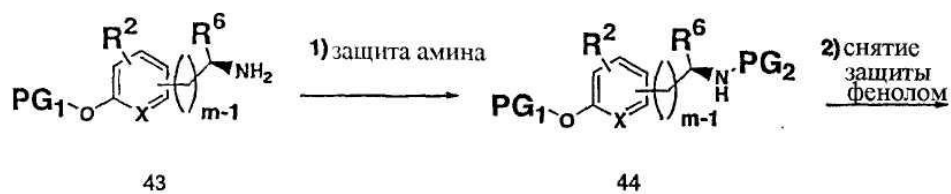


Схема 15

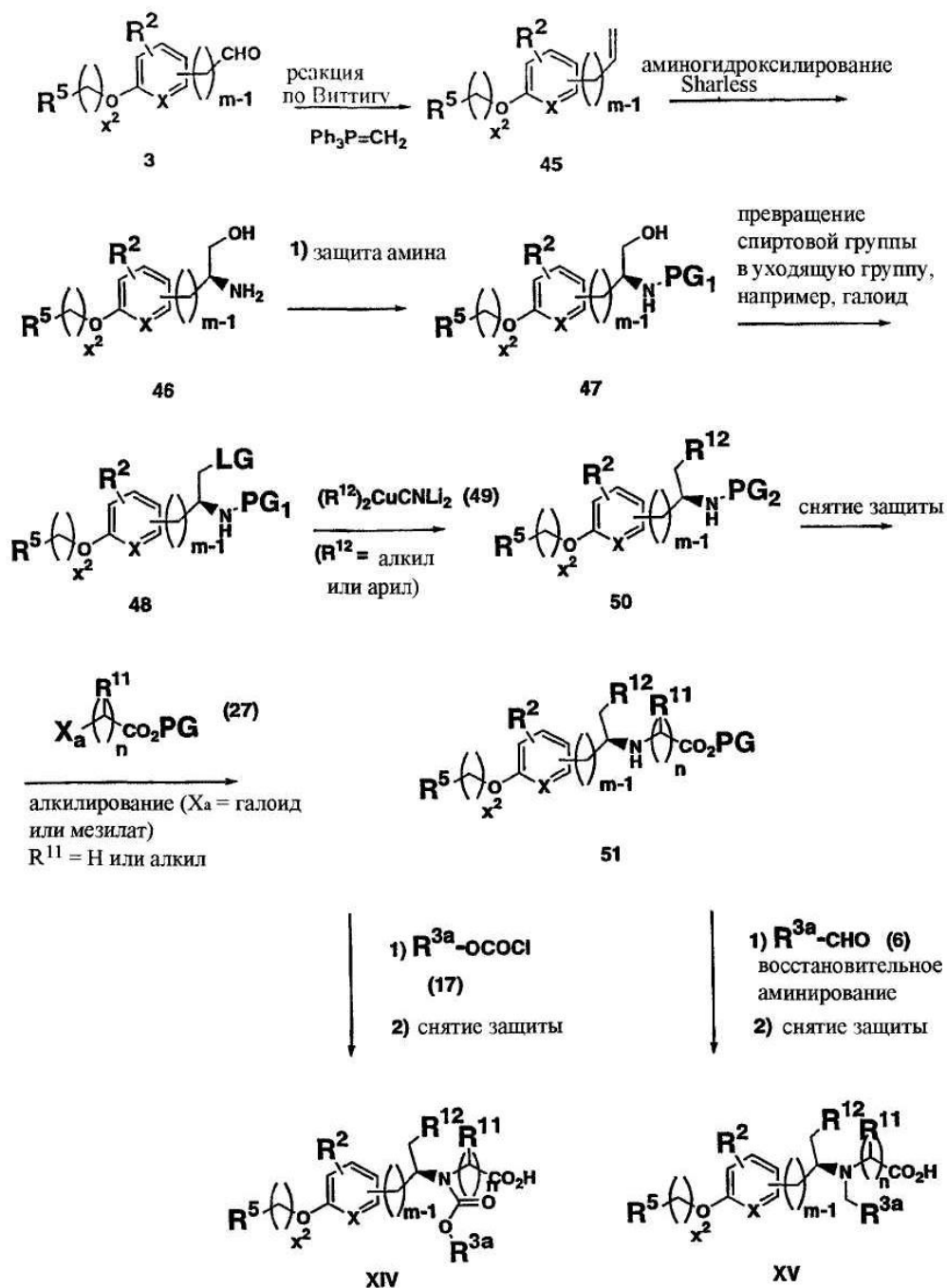


Схема 16

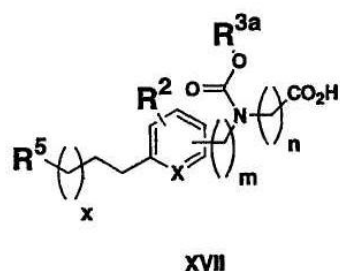
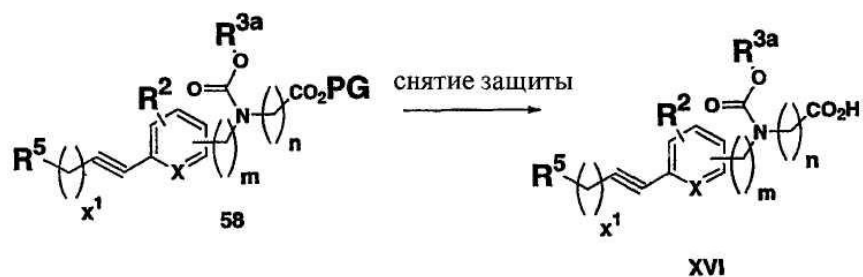
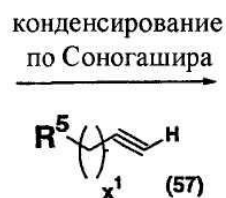
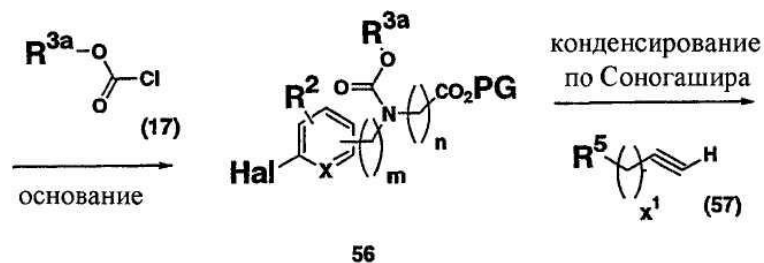
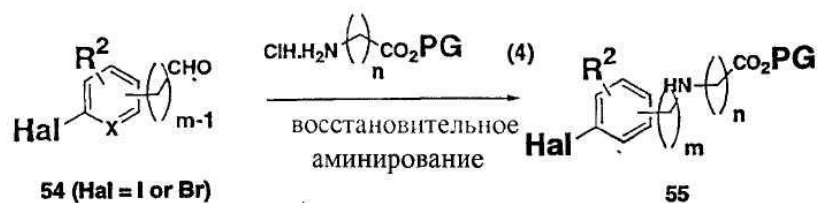


Схема 17

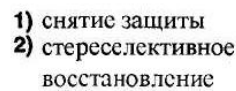
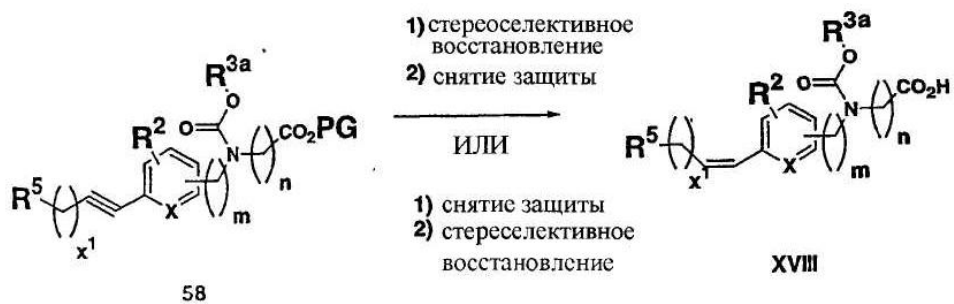


Схема 18

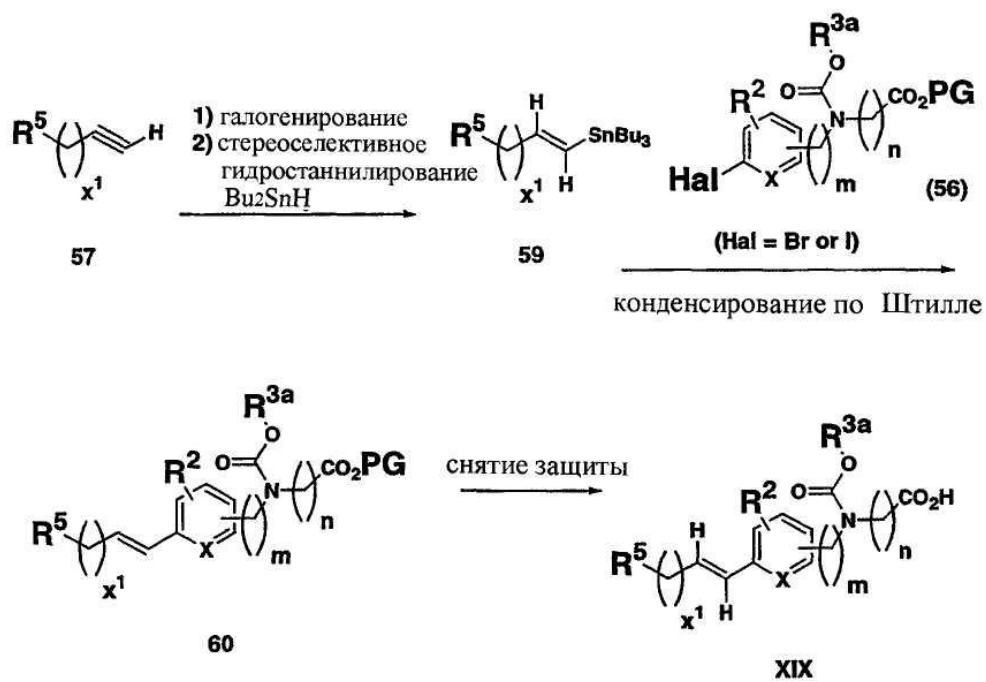


Схема 19

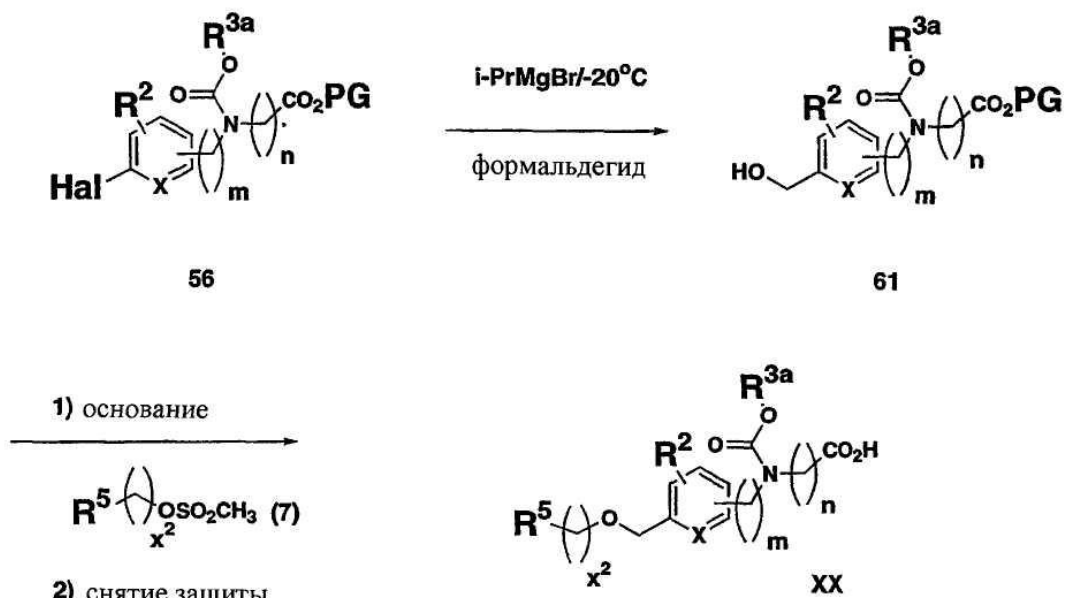


Схема 20



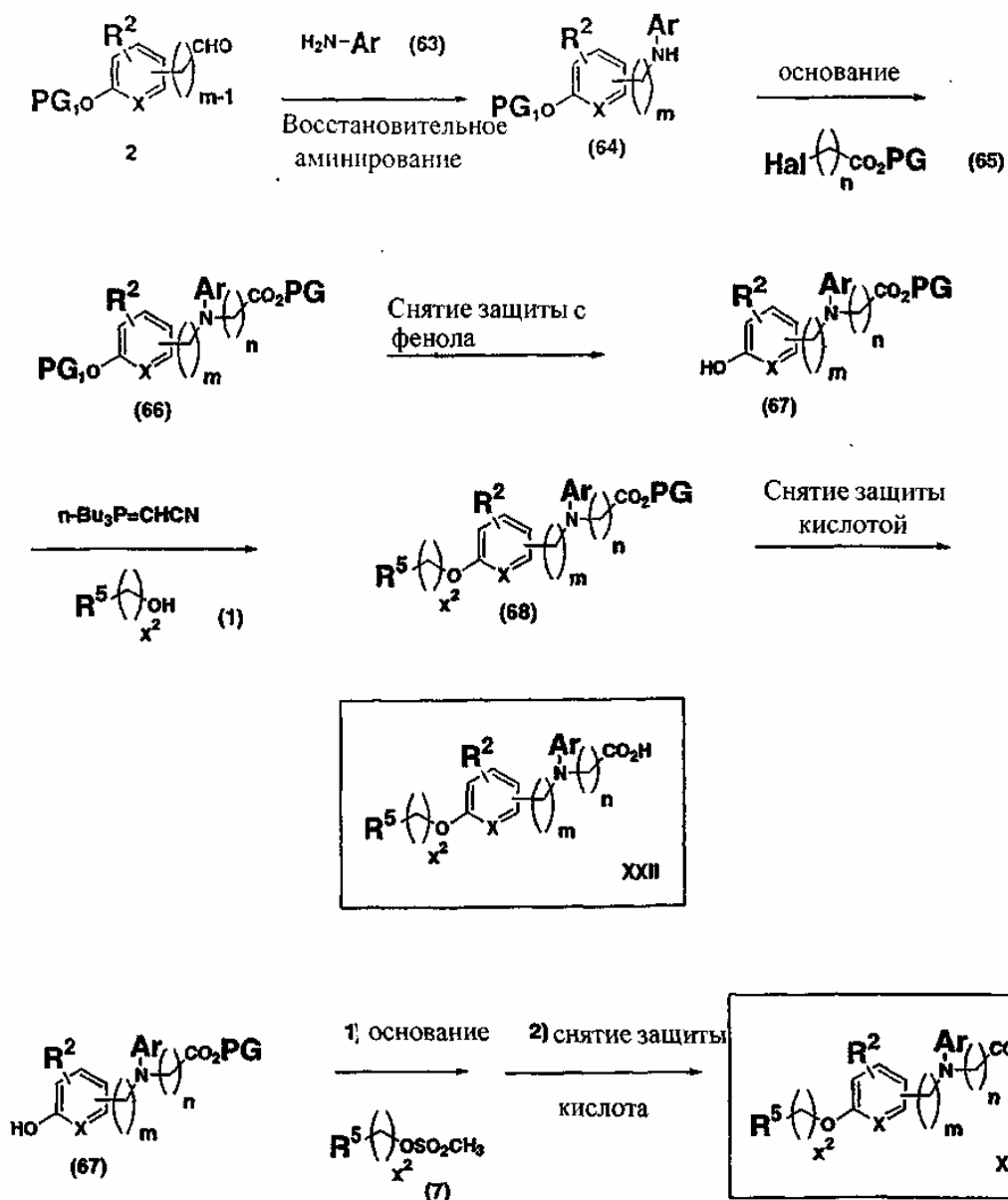
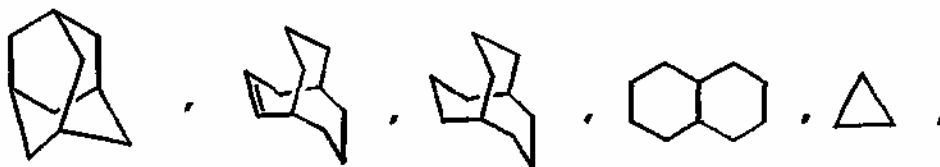


Схема 22

Якщо не зазначено іншого, то термін "нижчий алкіл", "алкіл" або "алк", використовуваний тут відокремлено або як частина іншої групи, охоплює собою як прямоланцюгові, так і розгалуженоланцюгові вуглеводні, що містять від 1 до 20 атомів вуглецю, переважно від 1 до 10 атомів вуглецю, і краще від 1 до 8 атомів вуглецю у звичайному ланцюзі, і може необов'язково містити атом кисню або азоту у звичайному ланцюзі, такому як метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, трет-бутил, ізобутіл, пентил, гексил, ізогексил, гептил, 4,4-диметилпентил, октил, 2,2,4-триметилпентил, ноніл, децил, андецил, додецил, їхні різноманітні ізомери з розгалуженими ланцюгами, і т. п., а також групи, що містять від 1 до 4 таких замісників, як галоген, наприклад F, Br, Cl або I чи CF₃, алкокси, арил, арилокси, арил(арил) або діарил, арилалкіл, арилалкілокси, алкеніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, циклоалкілалкілокси, аміно, гідрокси, гідроксіалкіл, ацил, гетероарил, гетероарилокси, циклогетероалкіл, арилгетероарил, арилалкоксикарбоніл, гетероарилалкіл, гетероарилалкокси, арилоксиалкіл, арилоксиарил, алкіламід, алканойламіно, арилкарбоніламіно, нітро, ціано, тіол, галогеналкіл, тригалогеналкіл і/або алкілії і/або будь-які із груп R³.

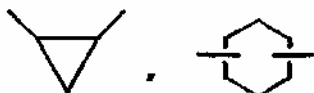
Якщо не зазначено іншого, то термін "циклоалкіл", котрий використовується в даному описі відокремлено або як частина іншої групи, охоплює собою насичені або частково ненасичені (що містять 1 або 2 подвійні зв'язки) циклічні групи вуглеводнів, які містять від 1 до 3 кілець, включаючи моноциклічний алкіл, біциклічний алкіл і трициклічний алкіл, що містять в цілому від 3 до 20 атомів вуглецю, переважно від 3 до 10 атомів вуглецю, що утворюють кільця, і які можуть бути злиті з 1 або 2 ароматичними кільцями, як описано для арилу, включаючи циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил і циклододецил, циклогексеніл,



серед котрих будь-яка група може бути заміщена 1-4 замісниками, такими, як галоген, алкіл, алкокси, гідрокси, арил, арилокси, арилалкіл, циклоалкіл, алкіламід, алканойламіно, оксо, ацил, арилкарбоніламіно, аміно, нітро, ціано, тіол і/або алкілтіо і/або будь-які із замісників алкілу.

Термін "циклоалкеніл", котрий використовується в даному описі відокремлено або як частина іншої групи, стосується циклічних вуглеводнів, що містять від 3 до 12 атомів вуглецю, переважно від 5 до 10 атомів вуглецю і 1 або 2 подвійні зв'язки. До числа типових циклоалкенільних груп належать циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл, циклогексадієніл і циклогептадієніл, котрі в разі потреби можуть бути заміщені, як визначено для циклоалкілу.

Використовуваний тут термін "циклоалкілен" означає "циклоалкільну" групу, що містить вільні зв'язки і, таким чином, являє собою зв'язуючу групу, таку, як



і т. п., яка в разі потреби може бути заміщеною згідно з визначенням вище для "циклоалкілу".

Термін "алканойл", котрий використовується в даному описі відокремлено або як частина іншої групи, означає алкіл, зв'язаний з карбонільною групою.

Якщо не зазначено іншого, то термін "нижчий алкеніл" або "алкеніл", використовуваний у даному описі відокремлено або як частина іншої групи, стосується прямоланцюгових або розгалужених радикалів, що містять від 2 до 20 атомів вуглецю, переважно від 2 до 12 атомів вуглецю, і краще - від 1 до 8 атомів вуглецю у звичайному ланцюзі, що містять від одного до шести подвійних зв'язків у звичайному ланцюзі і в разі потреби можуть містити атом кисню або азоту у звичайному ланцюзі, тобто таких, як вініл, 2-пропеніл, 3-бутеніл, 2-бутеніл, 4-пентеніл, 3-пентеніл, 2-гексил, 3-гексил, 2-гептеніл, 3-гептеніл, 4-гептеніл, 3-октеніл, 3-ноненіл, 4-деценіл, 3-андеценіл, 4-додеценіл, 4,8,12-тетрадекатриєніл і т. п., і які в разі потреби можуть бути заміщені 1-4 замісниками, а саме галогеном, галогеналкілом, алкілом, алкокси, алкенілом, алкінілом, арилом, арилалкілом, циклоалкілом, аміно, гідрокси, гетероариллом, циклогетероалкілом, алканойламіно, алкіламід, арилкарбоніламіно, нітро, ціано, тіолом, алкілтіо і/або будь-якими замісниками алкілу згідно з визначенням у даному описі.

Якщо не зазначено іншого, то термін "нижчий алкініл" або "алкініл", котрий використовується в даному описі відокремлено або як частина іншої групи, стосується розгалужених радикалів із 2 - 20 атомів вуглецю, переважно із 2 - 12 атомів вуглецю і краще із 2 - 8 атомів вуглецю у звичайному ланцюзі, котрі містять один потрійний зв'язок у звичайному ланцюзі і в разі потреби можуть містити атом кисню або азоту у звичайному ланцюзі, тобто таких як 2-пропініл, 3-бутиніл, 2-бутиніл, 4-пентиніл, 3-пентиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 2-гептиніл, 3-гептиніл, 4-гептиніл, 3-октиніл, 3-нонініл, 4-дециніл, 3-ундециніл, 4-додециніл і т. д., і котрі в разі потреби можуть бути заміщені від 1 до 4 замісниками, а саме, галогеном, галогеналкілом, алкілом, алкокси, алкенілом, алкінілом, арилом, арилалкілом, циклоалкілом, аміно, гетероариллом, циклогетероалкілом, гідрокси, алканойламіно, алкіламід, арилкарбоніламіно, нітро, ціано, тіолом, і/або алкілтіо, і/або будь-якими замісниками алкілу згідно з визначенням у даному описі.

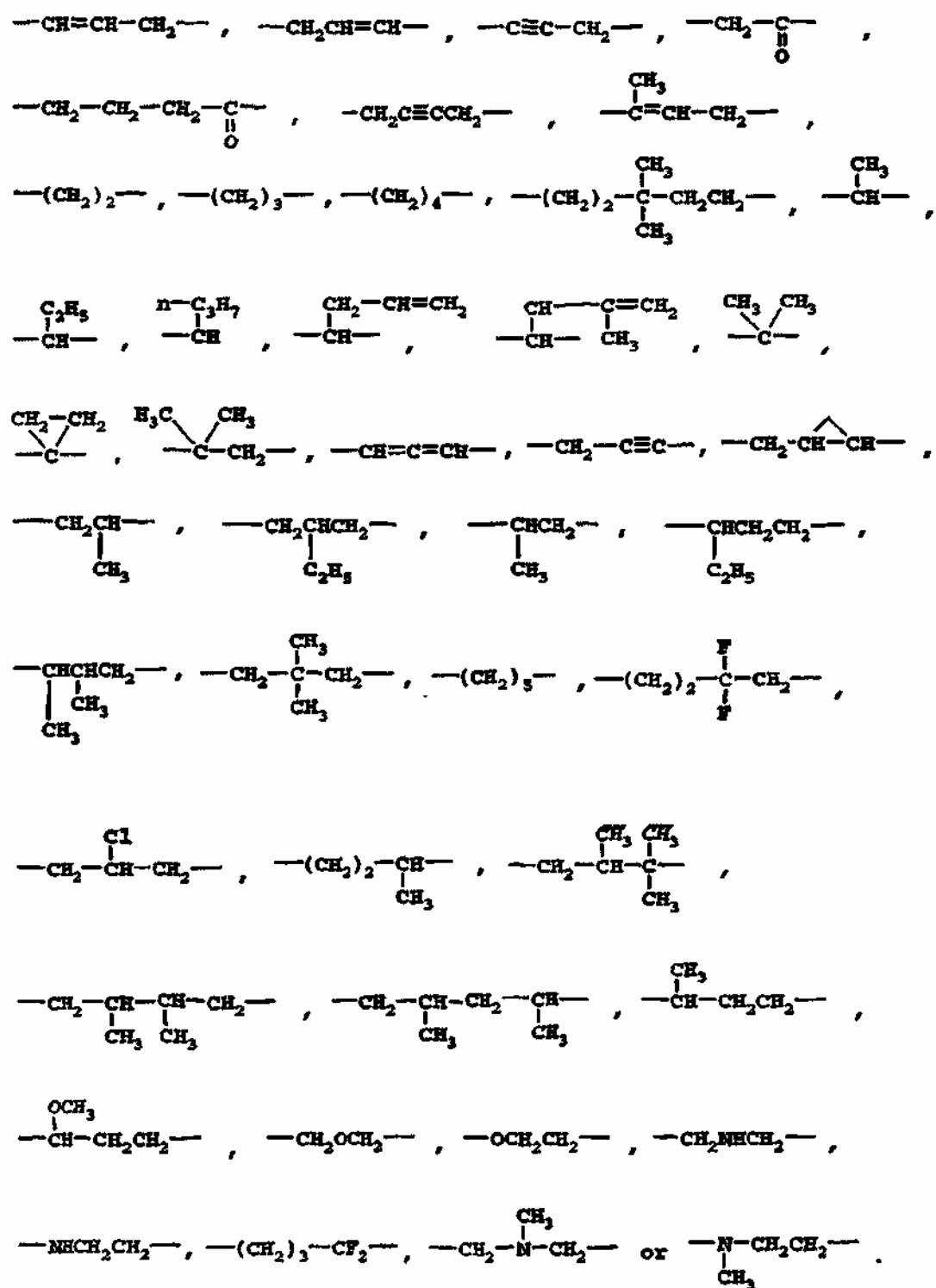
Терміни "арилалкеніл" і "арилалкініл", які використовуються тут відокремлено або як частина іншої групи, стосуються алкенільних і алкінільних груп, згідно з описаним вище, котрі мають арильний замісник.

Там, де визначені вище алкільні групи мають прості зв'язки для приєднання до інших груп на двох різних атомах вуглецю, вони звуться "алкіленовими" групами і в разі потреби можуть бути заміщені згідно з визначенням вище для "алкілу".

Там, де визначені вище алкенільні групи й алкінільні групи мають прості зв'язки для приєднання до інших груп на двох різних атомах вуглецю, вони звуться "алкеніленовими групами" й "алкініленовими групами", відповідно, і в разі потреби можуть бути заміщені згідно з визначенням вище для "алкенілу" й "алкінілу".

$(CH_2)_x$, $(CH_2)_x^1$, $(CH_2)_x^2$, $(CH_2)_x^3$, $(CH_2)_x^4$, $(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ включають алкіленові, аленільні, алкеніленові або алкініленові групи згідно з визначенням у даному описі, кожна з яких може містити атом кисню або азоту у звичайному ланцюзі, котрий в разі потреби може містити 1, 2, або 3 замісники, включаючи алкіл, алкеніл, галоген, ціано, гідрокси, алкокси, аміно, тіоалкіл, кето, C_3 - C_6 циклоалкіл, алкілкарбоніламіно або алкілкарбонілокси; де алкільний замісник може бути алкіленовою частиною із 1 - 4 атомів вуглецю, котра може бути приєднана до одного або двох атомів вуглецю у групі $(CH_2)_x$, $(CH_2)_x^1$, $(CH_2)_x^2$, $(CH_2)_x^3$, $(CH_2)_x^4$, $(CH_2)_m$ або $(CH_2)_n$ з утворенням циклоалкільної групи.

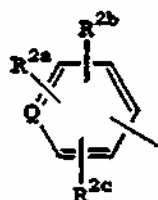
До числа $(CH_2)_x$, $(CH_2)_x^1$, $(CH_2)_x^2$, $(CH_2)_x^3$, $(CH_2)_x^4$, $(CH_2)_m$, $(CH_2)_n$, алкілену, алкенілену і алкінілену належать, наприклад,



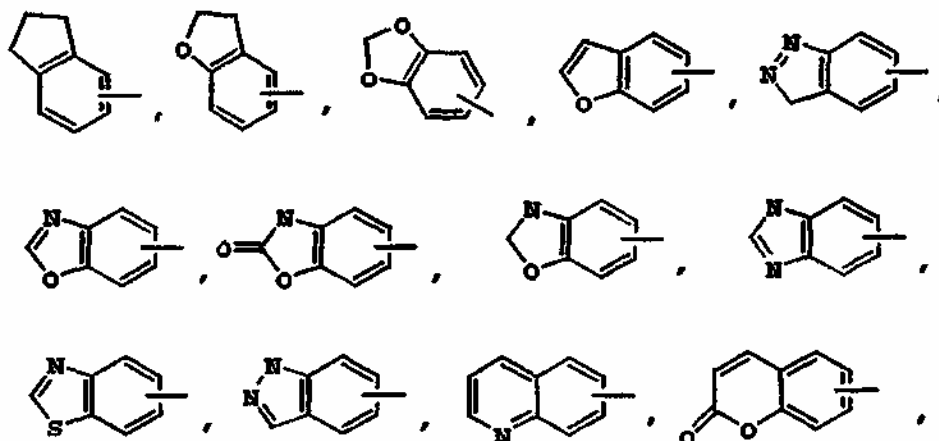
Термін "галоїд" або "галоген", який використовується в даному описі відокремлено або як частина іншої групи, стосується хлору, бром, фтору і йоду, а також CF₃, серед яких переважаючими є хлор і фтор.

Термін "іон металу" стосується іонів лужних металів, таких, як натрій, калій, літій, та іонів лужноземельних металів, таких, як магній і кальцій, а також цинк і алюміній.

Якщо не зазначено іншого, то використовуваний тут відокремлено або як частина іншої групи термін "арил" або група



де Q являє собою C, стосується моноциклічних і біциклічних ароматичних груп (таких, як феніл або нафтил, включаючи 1-нафтил і 2-нафтил), що містять від 6 до 10 атомів вуглецю в кільцевій частині і в разі потреби можуть містити від одного до трьох додаткових кілець (таких, як арильні, циклоалкільні, гетероарильні або циклогетероалкільні кільця, злитих з карбоциклічним або гетероциклічним кільцем), наприклад,



і в разі потреби можуть бути на підходящих атомах вуглецю заміщені 1, 2, або 3 групами, вибраними серед водню, галогену, галогеналкілу, алкілу, галогеналкілу, алкокси, галогеналкокси, алкенілу, трифторметилу, трифторметокси, алкінілу, циклоалкілалкілу, циклогетероалкілу, циклогетероалкілалкілу, арилу, гетероарилу, ариалкілу, арилокси, арилоксіалкілу, ариалкокси, алкоксикарбонілу, арилкарбонілу, ариалалкенілу, амінокарбоніларилу, арилтію, арилсульфінілу, арилазо, гетероарилалкілу, гетероарилалкенілу, гетероарилгетероарилу, гетероарилокси, гідрокси, нітро, ціано, аміно, заміщеної групи аміно, де група аміно містить 1 або 2 замісники (котрими є алкіл, арил або будь-які інші згадані у визначеннях арильні сполуки), тіолу, алкілтію, арилтію, гетероарилтію, арилтіоалкілу, алкоксіарилтію, алкілкарбонілу, арилкарбонілу, алкіламінокарбонілу, ариламінокарбонілу, алкоксикарбонілу, амінокарбонілу, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, арилсульфінілу, арилсульфінілалкілу, арилсульфоніламіно або арилсульфонамінокарбонілу і/або будь-якими замісниками алкілу, визначеними в даному описі.

Якщо не зазначено іншого, то термін "нижчий алкокси", "алкокси", "арилокси" або "аралкокси", котрий використовується в даному описі відокремлено або як частина іншої групи, охоплює своїм значенням будь-які вищезазначені алкільні, аралкільні або арильні групи, зв'язані з атомом кисню.

Якщо не зазначено іншого, то термін "заміщена аміногрупа", котрий використовується в даному описі відокремлено або як частина іншої групи, стосується аміногрупи, заміщеної одним або двома замісниками, котрі можуть бути однаковими або різними і, зокрема, такими, як алкіл, арил, ариалалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, циклогетероалкіл, циклогетероалкіл алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, галогеналкіл, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл або тіоалкіл. Ці замісники можуть, у свою чергу, заміщуватися карбоною кислотою і/або будь-якими замісниками алкілу у відповідності з визначеним вище. Крім того, замісники аміногрупи можуть бути взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, і утворювати 1-піролідиніл, 1-піперидиніл, 1-азепініл, 4-морфолініл, 4-тіаморфолініл, 1-піперазиніл, 4-алкіл-1-піперазиніл, 4-арилалкіл-1-піперазиніл, 4-діарилалкіл-1-піперазиніл, 1-піролідиніл, 1-піперидиніл і 1-азепініл, необов'язково заміщені алкілом, алкокси, алкілтію, галогеном, трифторметилом або гідроксигрупою.

Якщо не зазначено іншого, то терміни "нижчий алкілтію", алкілтію", "арилтію" й "аралкілтію", які використовуються в даному описі відокремлено або як частина іншої групи, охоплюють своїм значенням будь-які вищезгадані алкільні, аралкільні або арильні групи, зв'язані з атомом сірки.

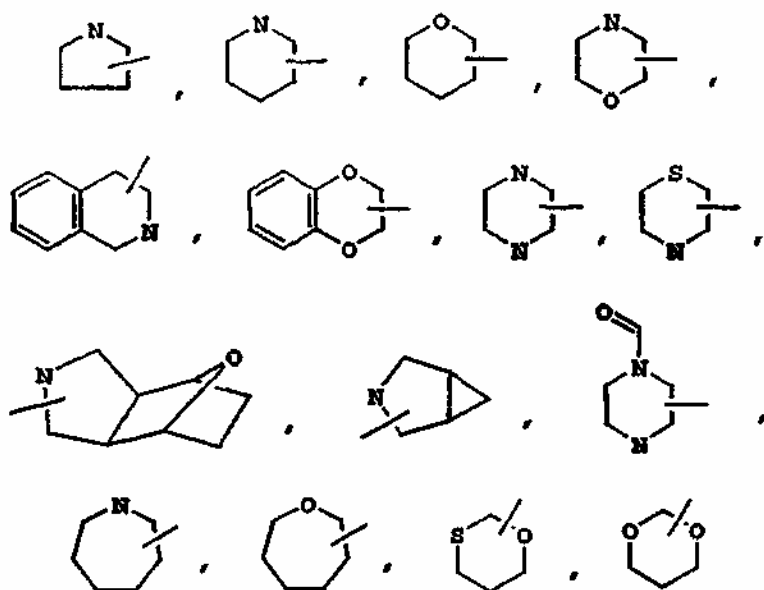
Якщо не зазначено іншого, то терміни "нижчий алкіламіно", алкіламіно", "ариламіно" та "арилалкіламіно", які використовуються в даному описі відокремлено або як частина іншої групи, охоплюють своїм значенням будь-які вищезгадані алкільні, арильні або ариалалкільні групи, зв'язані з атомом азоту.

Якщо не зазначено іншого, то термін "ацил", котрий використовується в даному описі відокремлено або як частина іншої групи, згідно з визначеним у даному описі, стосується органічного радикала, зв'язаного з



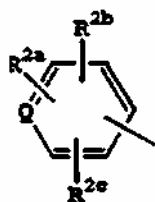
карбонільною групою ; ацильними групами тут можуть бути, наприклад, будь-які R^3 -груп, приєднані до карбонілу, такого, як алканойл, алкеноїл, ароїл, аралканойл, гетероаройл, циклоалканойл, циклогетероалканойл і т. п.

Якщо не зазначено іншого, то термін "циклогетероалкіл", котрий використовується в даному описі відокремлено або як частина іншої групи, стосується 5-, 6- або 7-членного насиченого або частково ненасиченого кільця, що містить від 1 до 2 гетероатомів, таких, як азот, кисень і/або сірка, зв'язаних з атомом вуглецю або гетероатомом, де це можливо, лінкером $(CH_2)_p$ (де p приймає значення 1, 2 або 3), тобто такого, як

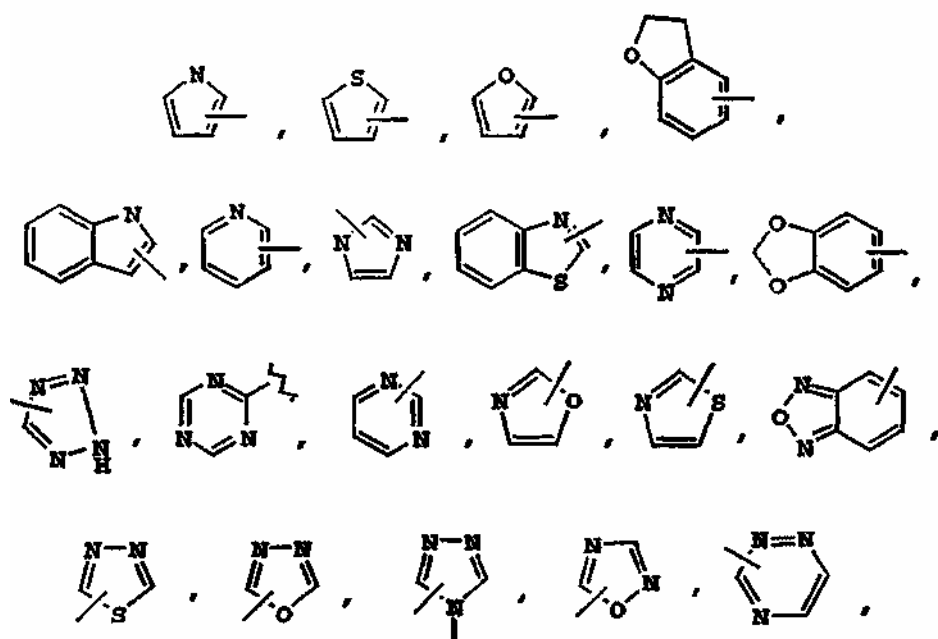


і т. п. Зазначені вище групи можуть містити від 1 до 4 замісників, таких, як алкіл, галоген, оксо і/або будь-які замісники алкілу або арилу згідно з визначеним у даному описі. Крім того, будь-які циклогетероалкільні кільця можуть бути злиті з циклоалкільними, арильними, гетероарильними або циклогетероалкільними кільцями.

Якщо не зазначено іншого, то термін "гетероарил", котрий використовується в даному описі відокремлено або як частина іншої групи, означає 5- або 6-членне ароматичне кільце, включаючи кільце



де Q являє собою N, котре містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, такі, як азот, кисень і сірка, і такі ж кільця, що є злитими з арильним, циклоалкільним, гетероарильним або циклогетероалкільним кільцем (наприклад, бензотіофеніл, індоліл), і включає можливі N-оксиди. У разі потреби гетероарильна група може містити від 1 до 4 будь-яких замісників алкілу або арилу, визначених вище. Гетероарильними групами тут можуть бути, наприклад:



і т. п.

Термін "циклогетероалкілалкіл", котрий використовується в даному описі відокремлено або як частина

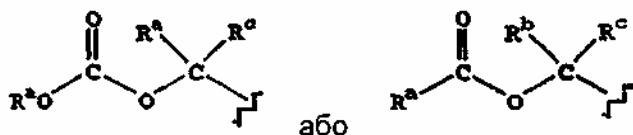
іншої групи, стосується циклогетероалкільних груп, визначених вище, зв'язаних через атом С або гетероатом з ланцюгом $(CH_2)_p$.

Термін "гетероарилалкіл" або "гетероарилалкеніл", котрий використовується в даному описі відокремлено або як частина іншої групи, стосується гетероарильної групи згідно з визначенням вище, зв'язаної через атом С або гетероатом з ланцюгом $-(CH_2)_p-$, алкіленом або алкеніленом, визначеними вище.

Використовуваний тут термін "полігалогеналкіл" означає "алкільну" групу, визначену вище, котра містить від 2 до 9 і переважно від 2 до 5 галоїдних замісників, таких, як F або Cl, переважно F, тобто таку, як CF_3CH_2 , CF_3 або $CF_3CF_2CH_2$.

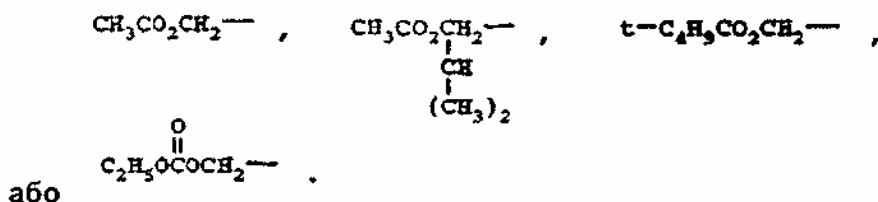
Використовуваний тут термін "полігалогеналкілокси" означає групу "алкокси" або "алкілокси", що відповідає визначенню, поданому вище, котра містить від 2 до 9 і переважно від 2 до 5 галоїдних замісників, таких, як F або Cl, переважно F, тобто таку, як CF_3CH_2O , CF_3O або $CF_3CF_2CH_2O$.

Використовуваний тут термін "естерні проліки" охоплює своїм значенням проліки у формі естерів, добре відомі фахівцям у даній галузі як естери карбонової та фосфорної кислот, тобто такі, як метилові, етилові, бензилові і т. п. естери. Серед інших типів R^4 -естерних проліків можна назвати, наприклад, (і-алканоїлокси)алкільні групи:

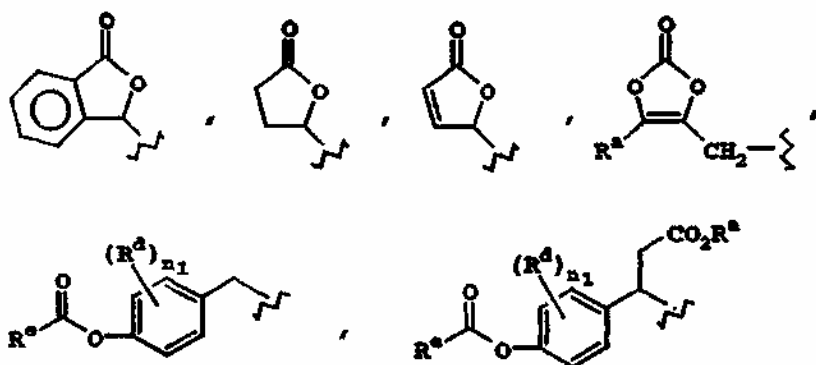


де R^a , R^b і R^c являють собою H, алкіл, арил або арилалкіл; проте, R^aO не може бути HO.

Такими R^4 -естерними проліками можуть бути, наприклад,



Серед інших прикладів підходящих R^4 -естерних проліків можна назвати



де R^a може бути H, алкіл (такий, як метил або трет-бутил), арилалкіл (такий, як бензил) або арил (такий, як феніл); R^d являє собою H, алкіл, галоген або алкокси; R^e являє собою алкіл, арил, арилалкіл або алкоксил; і n_1 приймає значення 0, 1, 2.

Там де сполуки зі структурою I мають кислотну форму, вони можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі, наприклад, солі лужних металів - літію, натрію або калію, солі лужноземельних металів - кальцію або магнію, а також солі цинку, алюмінію та інших катіонів, таких, як амоній, холін, діетаноламін, лізин (D або L), етилендіамін, трет-бутиламін, трет-октиламін, трис-(гідроксиметил)амінометан (TRIS), N-метил глюкозамін (NMG), триетаноламін і дегідроабіетиламін.

Даним винаходом охоплюються всі стереоізомери запропонованих сполук як у формі суміші, так в чистій або практично чистій формі. Сполуки згідно з даним винаходом можуть мати асиметричні центри на будь-якому атомі вуглецю, включаючи будь-який з них, що належать до R-замісників. Отже, сполуки за формулою I можуть існувати в енантімерних або діастереомерних формах, або ж у формі їх сумішей. У процесах їх одержання як вихідні матеріали можуть використовуватися рацемати, енантімери або діастереомери. У випадках самостійного готування діастереомерних або енантімерних продуктів, розділення їх може здійснюватися за допомогою звичайних методів, наприклад, хроматографії або фракційної кристалізації.

Там, де бажані сполуки зі структурою I можуть використовуватися в комбінаціях з гіполіпідемічними і/або ліпідознижувачами, і/або терапевтичними засобами інших типів, включаючи засоби від діабету, засоби від ожиріння, засоби зниження кров'яного тиску, інгібітори агрегування тромбоцитів, і/або засоби від остеопорозу, вони можуть вводитися пероральним шляхом в одній узагальній лікарській формі, в окремій пероральній лікарській формі або шляхом ін'єкції.

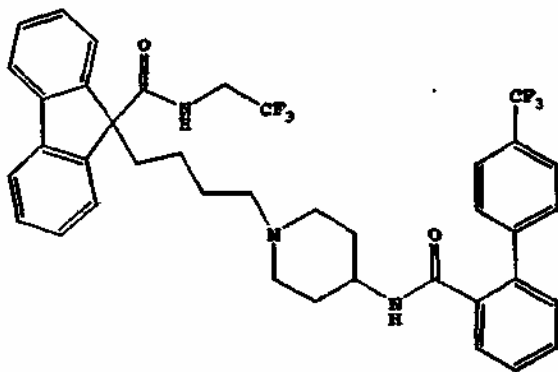
Гіполіпідемічний засіб або ліпідознижувачий засіб, котрий у разі потреби може використовуватися в

комбінації із запропонованими сполуками за формулою I, може включати 1, 2, 3 і більше інгібіторів МТР, інгібіторів HMG CoA редуктази, інгібіторів скваленсинтетази, похідних фібринової кислоти, інгібіторів ACAT, інгібіторів ліпоксигенази, інгібіторів поглинання холестерину, інгібіторів співтранспортерів здувинного Na^+ і жовчної кислоти, позитивних регуляторів LDL-рецепторної активності, секвестрантів жовчної кислоти і/або нікотинову кислоту та її похідні.

До числа інгібіторів МТР, застосованих у даному винаході, належать інгібітори МТР, описані в патентах U.S. 5,595,872, U.S. 5,739,135, U.S. 5,712,279, U.S. 5,760,246, U.S. 5,827,875, U.S. 5,885,983 і заявці на патент США за серійним № 09/175,180 від 20 жовтня 1998 р., тепер патент U.S. 5,962,440. Кращими для застосування в даному винаході є всі кращі інгібітори МТР, описані в цих патентах і заявках.

До числа більш кращих інгібіторів МТР, підходящих для застосування у відповідності з даним винаходом, входять кращі інгібітори МТР, зазначені як такі в патентах U.S. 5,739,135, 5,712,279 і U.S. 5,760,246.

Найкращим інгібітором МТР є 9-[4-[4-[2-(2,2,2-трифторетокси)бензоїл]аміно]-1-піперидиніл]бутил]-N-(2,2,2-трифторетил)-9H-фтор-9-карбоксамід:



Гіполіпідемічним засобом може служити інгібітор HMG CoA редуктази, яким можуть бути, не обмежуючись лише ними: мевастатин і споріднені з ним сполуки, описані в патенті U.S. 3,983,140; ловастатин (мевінолін) і споріднені з ним сполуки, описані в патенті U.S. 4,231,938; правастатин і споріднені з ним сполуки, описані в патенті U.S. 4,346,227; симвастатин і споріднені з ним сполуки, описані в патентах U.S. 4,448,784 і 4,450,171. До числа інших інгібіторів HMG CoA редуктази, котрі можуть застосовуватися в даному винаході, належать без обмеження лише ними: флувастатин, описаний у патенті U.S. 5,354,772; аторвастатин, описаний у патентах U.S. 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 і 5,686,104; ітавастатин (нісвастатин (NK-104) виробництва Nissan/Sankyo), описаний у патенті U.S. 5,011,930; візастатин (ZD-4522) виробництва Shionogi-Astra/Zeneca, описаний у патенті U.S. 5,260,440, і споріднені зі статином сполуки, описані у патенті U.S. 5,753,675; піразольні аналоги похідних мевалонлактону, описані в патенті U.S. 4,613,610; інденові аналоги похідних мевалонлактону, описані в заявці WO 86/03488; 6-[2-(заміщений пірол-1-іл)-алкіл]піран-2-они та їх похідні, описані в патенті U.S. 4,647,576; дихлорацетат Сирла (Searle) SC-45355 (3-заміщена похідна пентандіонової кислоти); імідазольні аналоги мевалонлактону, описані в заявці WO 86/07054; похідні 3-карбокси-2-гідроксипропанфосфонової кислоти, описані у патенті FR 2,596,393; 2,3-двозаміщені похідні піролу, фурану і тіофену, описані в заявці на Європейський патент EP 0221025; нафтильні аналоги мевалонлактону, описані в патенті U.S. 4,686,237; октагідронафтадени, описані в патенті U.S. 4,499,289; кето-аналоги мевіноліну (ловастатин), описані описані в заявці на Європейський патент 0,142,146 A2; і похідні хіноліну та піридину, описані в патентах U.S. 5,506,219 і 5,691,322.

Крім того, в патенті GB 2205837 описані сполуки фосфінової кислоти, корисні для інгібування HMG CoA редуктази і підходящі для застосування в даному винаході.

До числа інгібіторів скваленсинтетази, підходящих для застосування в даному винаході, належать, без обмеження лише ними, α -фосфоносульфонати, описані в патенті U.S. 5,712,396, описані в публікації [Biller et al, J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, No. 10, pp 1869-1871], включаючи ізопреноїд(фосфінілметил)фосфонати, а також інші відомі інгібітори скваленсинтетази, наприклад, описані в патентах U.S. 4,871,721 і 4,924,024 і в роботі [Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., and Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996)].

Підходящими для застосування в даному винаході інгібіторами скваленсинтетази можуть бути також терпеноїдні пірофосфати, описані в [P. Ortiz de Montellano et al, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249], аналог А-фарнезилдифосфату й аналоги прескваленпірофосфату (PSQ-PP), описані в [Corey і Volante, J. Am. Chem. Soc, 1976, 98, 1291-1293], фосфінілфосфонати, описані в публікації [McClard, R.W. et al, J.A.C.S., 1987, 109, 5544], і циклопропани, описані в роботі Капсона [Capson, T.L., PhD dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Summary].

До числа гіполіпідемічних засобів, підходящих для застосування в даному винаході, входять, без обмеження лише ними, також такі сполуки фібринової кислоти, як фенофібрат, гемфіброзил, клофібрат, безафібрат, ципрофібрат, клінофібрат і т. п., пробукол і споріднені з ним сполуки, описані в патенті U.S. 3,674,836, серед яких кращими є пробукол і гемфіброзил; секвестранти жовчної кислоти такі, як холестирамін, колестипол, DEAE-Sephadex (Sechalex®, Policexide®) і холестателъ (Sankyo/Geltex), а також ліпостабіл (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (похідна N-заміщеного етаноламіну), іманіксил (HOE-402), тетрагідроліпстатин (THL), істигмастанілфосфорилхолін (SPC, Roche), аміноциклодекстрин (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (похідна азулену), мелінамід (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 і CL-283,546 (двозаміщені сполуки сечовини), нікотинова кислота (ніацин), аспімокс, ацифран, неоміцин, р-аміносаліцилова кислота, аспірин, похідні полі(діалілметиламіну), описані в патенті U.S. 4,759,923, четвертинний амінополі(діалілдиметиламонійхлорид) та іонени, наприклад, описані в патенті U.S. 4,027,009, а також інші

відомі засоби зниження рівня сироваткового холестерину.

Гіполіпідемічним засобом може служити інгібітор ACAT, описаний в роботах [Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe), "Інгібітор ACAT, CI-1011, є ефективним у відвертанні і пересіці аортальної жирової смугастої площі у хом'яків"; Nicolosi et al, Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137(1), 77-85, "Фармакологічний профіль FCE 27677: новий інгібітор ACAT з потужною гіполіпідемічною активністю, опосередкованою селективним придушенням гепатичної секреції ApoB100-вмісного ліпопротеїну"; Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: біодоступний алкілсульфініл-дифенілімідазольний інгібітор ACAT"; Smith, C, et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "Інгібітори ACAT: фізіологічні механізми гіполіпідемічної й антиатеросклеротичної активності у піддослідних тварин"; Krause et al, Editor: Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla., "Інгібітори ACAT: потенційні антиатеросклеротичні засоби"; Sliskovic et al, Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "Інгібітори ацил-CoA:холестерол-О-ацилтрансфери (ACAT) як гіпохолестеролемічні засоби. 6. Перший водорозчинний інгібітор ACAT з ліпідорегуляторною активністю. Інгібітори ацил-CoA:холестеролацилтрансфери (ACAT). 7. Розробка низки заміщених N-феніл-N'-[(1-фенілциклопентил)метил]сечовин з підсиленою гіпохолестеролемічною активністю"; Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, або TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd), а також F-1394, CS-505, F-12511, HL-004, K-10085 і YIC-C8-434].

Гіполіпідемічним засобом може бути позитивний регулятор LDL-рецепторної активності, такий, як MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) і LY295427 (Eli Lilly).

Гіполіпідемічним засобом може бути інгібітор поглинання холестерину, в кращому варіанті -SCH48461 (езетиміб) фірми Schering-Plough, а також інгібітори, описані в [Atherosclerosis 115, 45-63 (1995); J. Med. Chem. 41, 973 (1998)].

Гіполіпідемічним засобом може бути інгібітор співтранспортера здухвинного Na⁺ і жовчної кислоти, наприклад, описаний в [Drugs of Future, 24, 425-430 (1999)].

Ліпідорегуляторними засобами можуть бути інгібітор білка переносу холестеринового естеру (CETP), наприклад, Pfizer CP 529,414, інгібітори, описані в [WO/0038722] (тобто торсетрапіб), [EP 818448, (Bayer)] і [EP 992496], засоби SC-744 і SC-795 фірми Pharmacia, а також CETi-1 і JTT-705.

До числа інгібіторів АТФ-цитратліази, підходящих для застосування в комбінації згідно з винаходом, можуть входити матеріали, описані в патенті U.S. 5,447,954.

Іншими ліпідорегуляторними засобами, підходящими для застосування згідно з даним винаходом, можуть бути: фітоестрогенні сполуки, наприклад, описані в WO 00/30665, включаючи виділений білок соєвих бобів, концентрат соєвого білка або соєве борошно, а також ізофлавонон, такий, як геністеїн, даїдзєїн, гліцитєїн або еквуол, або ж фітостероли, фітостанол чи токотриєнол, описані в WO 2000/015201; інгібітор поглинання бета-лактамового холестерину, наприклад, описаний в EP 675714; позитивний HDL-регулятор, такий, як агоніст LXR, альфа-агоніст PPAR і/або агоніст FXR; дельта-агоніст PPAR (наприклад, GW-501516, [Oliver, Jr., W. R., et al, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 2001, 98, 5306-5311]; промотор LDL-катаболізму, наприклад, описаний в [EP 1022272]; інгібітор натрій-протонного обміну, наприклад, описаний в [DE 19622222]; індуктор LDL-рецептора або стероїдний глікозид, наприклад, описаний в патентах [U.S. 5,698,527 і GB 2304106]; антиоксидант, наприклад, бета-каротин, аскорбінова кислота, α -токоферол або ретинол, описані в [WO 94/15592], а також вітамін С і антигомоцистеїновий засіб, такий, як фолієва кислота, фолат, вітамін В6, вітамін В12 і вітамін Е; ізоніазид, описаний в [WO 97/35576]; інгібітор поглинання холестерину, інгібітор HMG-CoA-синтази або інгібітор ланостеролдеметилази, описані в [WO 97/48701]; -агоніст PPAR для лікування дисліпідемії; або білок-1 зв'язування стеролрегуляторного елемента (SREBP-1), описаний в [WO 2000/050574], наприклад, сфінголіпід, такий, як керамід, або нейтральна сфінгомієленаза (N-Sмаза) чи її фрагмент.

Цитовані вище патенти США включені в даний опис шляхом посилання. Використовувані кількості і дози зазначених засобів є такими, як зазначено в довіднику лікаря [Physician Desk Reference] і/або в цитованих вище патентах.

Сполуки за формулою I згідно з винаходом вживаються в масових співвідношеннях з гіполіпідемічним засобом (там, де він використовується) в межах, приблизно, від 500:1 до 1:500 і переважно від 100:1 до 1:100.

Доза препарату повинна ретельно добиратися відповідно до віку, маси тіла і стану пацієнта з урахуванням, крім того, способу введення, лікарської форми, режиму прийому і бажаного результату лікування.

Дози і кількості гіполіпідемічного засобу в складі препарату описані в цитованих вище патентах і заявках.

Дози і кількості іншого гіполіпідемічного засобу в складі препарату зазначені в останньому виданні довідника лікаря [Physicians' Desk Reference].

У випадку перорального введення задовільний результат може бути отриманий при застосуванні інгібітору МТР у кількості, приблизно, від 0,01мг до 500мг, переважно від 0,1мг до 100мг, від одного до чотирьох разів на день.

У кращому варіанті пероральна лікарська форма в таблетках або капсулах містить інгібітор МТР у кількості, приблизно, від 1 до 500мг, краще - від 2мг до 400мг, і ще краще - від 5мг до 250мг, при прийомі від одного до чотирьох разів на день.

У випадку перорального введення задовільний результат може бути отриманий при використанні такого інгібітору HMG CoA-редуктази, наприклад, як правастатин, ловастатин, симвастатин, аторвастатин, флувастатин або розувастатин в дозах згідно з довідником [Physician Desk Reference], а саме в межах, приблизно, від 1мг до 2000мг і переважно від 4мг до 200 мг.

Інгібітор скваленсинтетики може застосовуватися в кількостях, приблизно, від 10мг до 2000мг і переважно від 25мг до 200 мг.

У кращому варіанті пероральна лікарська форма в таблетках або капсулах містить інгібітор HMG CoA-редуктази в кількості, приблизно, від 0,1мг до 100мг, краще - від 0,5мг до 80мг, і ще краще - від 1мг до 40 мг.

У кращому варіанті пероральна лікарська форма в таблетках або капсулах містить інгібітор

скаленсинтети у кількості, приблизно, від 10мг до 500мг і ще краще - від 25мг до 200мг.

Гіполіпідемічним засобом може також бути інгібітор ліпоксигенази, включаючи інгібітор 15-ліпоксигенази (15-LO), роль якого можуть виконувати похідні бензімідазолу, наприклад, описані в [WO 97/12615], інгібітори 15-LO, описані в [WO 97/12613], ізотіазолони, описані в [WO 96/38144], та інгібітори 15-LO, описані в [Sendobry et al., "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206; Comicelli et al., "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20].

Сполуки за формулою I і гіполіпідемічний засіб можуть вживатися як разом, в одній пероральній лікарській формі, так і окремо, в різних пероральних лікарських формах, з одночасним їх введенням.

Зазначені вище складки можуть вводитися в описаних вище лікарських формах в єдиних або роздільних дозах з прийомом від одного до чотирьох разів на день. Може бути бажаним починати курс лікування від низькодозованого складу і поступово збільшувати дози.

Гіполіпідемічним засобом у кращому варіанті здійснення винаходу є правастатин, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин або розувастатин, а також ніацин і/або холестегель.

Інший засіб від діабету, який у разі потреби може застосовуватися в комбінації зі сполукою за формулою I, може складатися із 1, 2, 3 і більше засобів від діабету або протигіпергліцемічних засобів, включаючи стимулятори секреції інсуліну або інсуліносенситізатори, або ж інших засобів від діабету з механізмом дії, відмінним від механізму дії сполук за формулою I, до числа яких можуть входити бігуаніди, сульфонілсечовини, інгібітори глюкозидази, γ -агоністи PPAR, такі, як тіазолідиндіоніди -агоністи PPAR, такі, як похідні фібринової кислоти, σ -агоністи або антагоністи PPAR, α/γ -подвійні агоністи PPAR, інгібітори $\alpha P2$, інгібітори дипептидилпептидази IV (DP4), інгібітори SGLT2, інгібітори глікогенфосфорилази, глюкагон-подібний пептид-1 (GLP-1), інгібітори RTP-1B (протеїнтирозинфосфатази-1B), інгібітори 11 β -HSD 1 (11 β -гідроксистероїд-дегідрогенази 1) і/або меглітиніди, а також інсулін.

Іншим засобом від діабету може бути пероральний протигіпергліцемічний агент, у кращому варіанті - бігуанід, наприклад, метформін, фенформін або їх солі, переважно метформін-HCl.

Там, де засобом від діабету є бігуанід, сполуки зі структурою I можуть застосовуватися у масовому співвідношенні до бігуанідину в межах, приблизно, від 0,001:1 до 10:1, а в кращому варіанті - від 0,01:1 до 5:1.

Іншим засобом від діабету може бути також сульфонілсечовина, така, як глібурид (відомий також як глібенкламід), глімепірид (описаний в патенті U.S. 4,379,785), гліпізид, гліклазид або хлорпропамід, інші відомі сульфонілсечовини або інші протигіпергліцемічні речовини, котрі впливають на АТФ-залежний канал β -клітин, серед яких кращими є глібурид і гліпізид, котрі можуть вводитися в єдиній або в окремих пероральних лікарських формах.

Сполуки зі структурою I можуть застосовуватися в масовому співвідношенні до сульфонілсечовини в межах, приблизно, від 0,01:1 до 100:1, переважно від 0,02:1 до 5:1.

Засобом від діабету для перорального прийому може також бути інгібітор глюкозидази, такий, як акарбоз (описаний в патенті U.S. 4,904,769) або міглітол (описаний в U.S. 4,639,436), котрі можуть вводитися в єдиній або в окремих пероральних лікарських формах.

Сполуки зі структурою I можуть застосовуватися в масовому співвідношенні до інгібітору глюкозидази в межах, приблизно, від 0,01:1 до 100:1, переважно від 0,05:1 до 10:1.

Сполуки зі структурою I можуть застосовуватися в комбінації γ -агоністом PPAR, таким, як пероральний засіб від діабету тіазолідиндіон або інші інсуліносенситізатори (котрі у NIDDM-пацієнтів викликають ефект чутливості до інсуліну), такі, як розиглітазон (Glaxo SmithKline), піоглітазон (Takeda), Mitsubishi MCC-555 (описаний у патенті U.S. 5,594,016), Glaxo-Wellcome GL-262570, енглітазон (CP-68722, Pfizer) або дарглітазон (CP-86325, Pfizer, ізатглітазон (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 або балаглітазон (Dr. Reddy/NN), або YM-440 (Yamanouchi), переважно розиглітазон і піоглітазон.

Сполуки зі структурою I можуть застосовуватися в масовому співвідношенні до тіазолідиндіону в межах, приблизно, від 0,01:1 до 100:1, переважно від 0,05 до 10:1.

Сульфонілсечовина і тіазолідиндіон як пероральний засіб від діабету у кількостях менше, ніж приблизно 150мг, можуть вводитися до складу єдиних таблеток разом зі сполуками за формулою I.

Сполуки зі структурою I можуть також застосовуватися в комбінаціях з протигіпергліцемічним засобом, таким, як інсулін, або з глюкагоноподібним пептидом-1 (GLP-1), таким, як GLP-1 (1-36)-амід, GLP-1 (7-36)-амід, GLP-1(7-37) (описаний у патенті U.S. 5,614,492), а також AC2993 (Amilin) і LY-315902 (Lilly), котрі можуть вводитися шляхом ін'єкції, через ніс, інгаляції або трансдермальним чи букальним шляхом.

При їх використанні метформін, сульфонілсечовини, такі, як глібурид, глімепірид, гліпізид, гліпізид, хлорпропамід, гліклазид, та інгібітори глюкозидази, акарбоза або міглітол, чи інсулін (для ін'єкційного, легеневого, трансбукального або перорального введення) можуть застосовуватися в описаних вище складах з дозами, рекомендованими в довіднику [Physician Desk Reference (PDR)].

Метформін або його сіль в разі їх застосування можуть вводитися в кількості, приблизно, від 500 до 2000мг на день в об'єднаних або окремих дозах з частотою від одного до чотирьох разів за день.

При застосуванні антидіабетичного тіазолідиндіону він може вводитися в кількості, приблизно, від 0,01 до 2000мг на день в об'єднаних або окремих дозах з частотою від одного до чотирьох разів за день.

При застосуванні інсуліну він може вводитися в препаратах в кількостях і дозах, зазначених у довіднику [Physician Desk Reference].

При наявності GLP-1 пептидів вони можуть вводитися в пероральних, букальних композиціях, через ніс або парентерально, як описано в патенті U.S. 5,346,701 (TheraTech), 5,614,492 і 5,631,224.

Іншим засобом проти діабету може також бути α/γ -подвійний агоніст PPAR, такий, як AZ-242/тезаглітазар (Astra/Zeneca), як описано в [B. Ljung et al., J. LipidRes., 2002, 43, 1855-1863], GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP-297/MK-767 (Kyorin/Merck), як описано в [K. Yajima et al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2003, 284: E966-E971], а також засоби, описані в [Murakami et al, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for

Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998)], або сполуки (від фірми Bristol-Myers Squibb), описані в патенті U.S. 6414002.

Засобом від діабету може бути інгібітор SGLT2, наприклад, описаний у попередній заявці на патент США 60/158,773, поданій 12.10.1999, застосовуваний в дозах, зазначених у цій заявці. Кращими є сполуки, віднесені в зазначеній заявці до класу кращих.

Засобом від діабету може бути інгібітор aP2, наприклад, описаний в заявці на патент США 09/391,053, поданій 07. 09. 1999, і в попередній заявці на патент США 60/127,745, поданій 05.04.1999, застосовуваний в дозах, зазначених у даному описі. Кращими є сполуки, віднесені в зазначених заявках до класу кращих.

Засобом від діабету може бути інгібітор DP4 (дипіперидилпептидази IV), наприклад, описаний у попередній заявці 60/188,555, поданій 10. 03. 2000 (файл LA50 патентного повіреного), WO99/38501, WO99/46272, WO99/67279 (PROBIODRUG), WO99/67278 (PROBIODRUG), WO99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-ціанопіридин-2-іл)аміно]етил]аміно]ацетил]-2-ціано-(8)-піролідин] (Novartis) (кращий), описаний у [Hughes et al, Biochemistry, 38(36), 11597-11603], 1999, TSL-225 (триптофіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбонова кислота (описана в [Yamada et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540], 2-ціанопіролідиди і 4-ціанопіролідиди, описані в [Ashworth et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No. 22, pp 1163-1166 і 2745-2748 (1996)], у дозах, зазначених у цитованих вище посиланнях.

Меглітинідом, котрий у разі потреби може застосовуватися в комбінації зі сполукою за формулою I, може бути репаглінід, натеглінід (Novartis) або KAD1229 (PF/Kissei), серед яких кращим є репаглінід.

Сполука за формулою I може застосовуватися в масовому співвідношенні до меглітиніду, γ -агоніста PPAR, α/γ -подвійного агоніста PPAR, інгібітору aP2, інгібітору DP4 або інгібітору SGLT2 у межах, приблизно, від 0,01:1 до 100:1, переважно від 0,05 до 10:1.

Інший тип терапевтичного засобу, котрий у разі потреби може застосовуватися разом зі сполукою за формулою I, може включати у себе 1, 2, 3 і більше засобів від ожиріння, в тому числі, агоніст рецептора меланокортину (MC4R), антагоніст рецептора меланін-концентруючого гормону (MCHR), антагоніст рецептора стимулятора секреції гормону росту (GHSR), антагоніст рецептора орексину, агоніст CCK (холестистокініну), агоністи GLP-1, антагоніст NPY1 або NPY5, антагоніст фактора звільнення кортикотропіну (CRF), модулятор рецептора-3 гістаміну (H3), γ -модулятор PPAR, σ -модулятор PPAR, бета 3 адренергічний агоніст, інгібітор ліпази, інгібітор повторного поглинання серотоніну (і допаміну), агоніст рецептора серотоніну (наприклад, BVT-933), інгібітор aP2, агоніст тироїдного рецептора і/або анорексичний засіб.

Бета 3 адренергічним агоністом, котрий у разі потреби може застосовуватися в комбінації зі сполукою за формулою I, може бути AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), або CP331648 (Pfizer) або інші відомі бета 3 агоністи, описані в [U.S. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 і 5,488,064], серед яких кращими є AJ9677, L750,355 і CP331648.

Інгібітором ліпази, котрий у разі потреби може бути застосований у комбінації зі сполукою за формулою I, може бути орлістат або ATL-962 (Alizyme), серед яких кращим є орлістат.

Інгібіторами повторного поглинання серотоніну (і допаміну), котрі в разі потреби можуть бути застосовані в комбінації зі сполукою за формулою I, можуть бути сібутрамін, топірамат (Johnson & Johnson) і CNTF/аксокін (Regeneron), серед яких кращими є сібутрамін і топірамат.

Агоністом тироїдного рецептора, котрий у разі потреби може бути застосований у комбінації зі сполукою за формулою I, може бути ліганд тироїдного рецептора, описаний у WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio), GB98/284425 (KaroBio) і попередній заявці на патент США 60/183,223, поданій 17.02.2000, серед яких кращими є сполуки за заявками KaroBio і зазначеною вище попередньою заявкою на патент США.

Анорексичним засобом, котрий у разі потреби може бути застосований у комбінації зі сполукою за формулою I, може бути фенфлурамін, дексфенфлурамін, флуксоксамін, флуоксетин, пароксетин, серталін, хлорфентермін, клорофекс, клортермін, піцилорекс, сібутрамін, дексамфетамін, фентермін, фенілпропаноламін або мазиндол. Серед інших анорексичних засобів, котрі в разі потреби можуть бути застосовані в комбінації зі сполукою за формулою I, можна назвати CNTF (циліарний нейротрофічний фактор)/Аксокін (Regeneron), BDNF (нейротрофічний фактор із мозку), антагоністи рецептора лептину або канабіноїдиду, такі, як SR-141716/римоабант (Sanofi) або SLV-319(Solvay).

Описані вище різноманітні засоби від ожиріння можуть застосовуватися в лікарській формі, об'єднаній зі сполукою за формулою I, або в окремій лікарській формі, при дозуванні і за схемами введення, добре відомих фахівцям у даній галузі або зазначених у довіднику лікаря [PDR].

Серед антигіпертонічних засобів, котрі можуть застосовуватися в комбінації зі сполукою за формулою I згідно з винаходом, можна назвати інгібітор ACE, антагоністи рецептора ангіотензину II, інгібітор NEP/ACE, а також блокатори кальцієвих каналів, β -адренергічні блокатори та інші типи антигіпертонічних засобів, включаючи діуретики.

Інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту, підходящим для застосування у даному винаході, можуть служити сполуки, що містять меркапточастину (-S-), тобто такі, як заміщені похідні проліну, наприклад, описані в цитованому вище патенті U.S. 4,046,889 (Ondetti et al.), серед яких кращим є каптоприл, тобто 1-[[2S]-3-меркапто-2-метилпропіоніл]-L-пролін, і меркаптоацильні похідні заміщених пролінів, описані в патенті U.S. 4,316,906, серед яких кращим є зофеноприл.

Серед інших меркаптовмісних інгібіторів ACE, котрі можуть застосовуватися в даному винаході, можна назвати, наприклад, рентіаприл (фентіаприл, Santen), описані в [Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10:131 (1983)], а також півоприл і YS980.

Інгібіторами ангіотензинперетворюючих ферментів, підходящими для застосування в даному винаході, окрім зазначених вище, можуть бути: сполуки, описані, наприклад, у цитованому вище патенті U.S. 4,374,829, серед яких кращим є N-(1-етоксикарбоніл-3-фенілпропіл)-L-аланіл-L-пролін, тобто еналаприл; будь-яка із фосфонатзаміщених аміно-або імінокислот чи солей, описаних в патенті U.S. 4,452,790, серед яких кращим є (S)-1-[6-аміно-2-[[гідрокси-(4-фенілбутил)фосфініл]окси]-1-оксогексил]-L-пролін або церонаприл;

фосфініалканолпроліни, описані у цитованому вище патенті U.S. 4,168,267, серед яких кращим є фозиноприл; будь-які фосфініалканолзаміщені проліни, описані в патенті U.S. 4,337,201, і фосфонамідати, описані у вищезитованому патенті U.S. 4,432,971.

Серед інших інгібіторів ACE, котрі можуть застосовуватися в даному винаході, можна назвати, наприклад, Beecham BRL 36,378, описані в EP 80822 і 60668; Chugai MC-838, описані в CA 102:72588v [Jap. J. Pharmacol. 40:373 (1986)]; Ciba-Geigy CGS 14824 (3-[(1-етоксикарбоніл-3-феніл-(1S)-пропіл)аміно]-2,3,4,5-тетрагідро-2-оксо-1-(3S)-бензазепін-1-оцтової кислоти HCl), описану в патенті U.K. 2103614, і CGS 16,617 (3(S)-[(1S)-5-аміно-1-карбоксіпентил]-аміно]-2,3,4,5-тетрагідро-2-оксо-1H-1-бензазепін-1-етанову кислоту), описану в патенті U.S. 4,473,575; цетаприл (алацеприл, Dainippon), описаний в [Eur. Therap. Res. 39:671 (1986); 40:543 (1986)]; раміприл (Hoechst), описаний в EP 79-022 і [Curr. Ther. Res. 40:74 (1986)]; Ru 44570 (Hoechst), описаний в [Arzneimittelforschung 34:1254 (1985)], цилазаприл (Hoffman-LaRoche), описаний в [J. Cardiovasc. Pharmacol. 9:39 (1987)]; R 31-2201 (Hoffman-LaRoche), описаний в [FEBS Lett. 165:201 (1984)]; лізиноприл (Merck), індалаприл (делаприл), описаний в патенті U.S. 4,385,051; індолаприл (Schering), описаний в [J. Cardiovasc. Pharmacol. 5:643, 655 (1983)], спіраприл (Schering), описаний в [Acta. Pharmacol. Toxicol. 59 (Supp. 5): 173 (1986)]; периндоприл (Servier), описаний в [Eur. J. Clin. Pharmacol. 31:519 (1987)]; хінаприл (Warner-Lambert), описаний в U.S. 4,344,949, і C1925 (Warner-Lambert) ([3S-[2[R(*)R(*)]]3R(*)]-2-[2-[[1-(етоксикарбоніл)-3-фенілпропіл]аміно]-1-оксопропіл]-1,2,3,4-тетрагідро-6,7-диметокси-3-ізохінолінкарбонової кислоти HCl), описану в [Pharmacologist 26:243, 266 (1984)], WY-44221 (Wyeth), описаний в [J. Med. Chem. 26:394 (1983)].

У кращому варіанті інгібіторами ACE є каптоприл, фозиноприл, еналаприл, лізиноприл, хінаприл, беназеприл, фентіаприл, раміприл і моєксиприл.

Застосовуватися в даному винаході можуть також інгібітори NEP/ACE, якщо вони володіють активністю інгібування нейтральної ендопептидази (NEP) і активністю інгібування ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE). Підходящими для застосування в даному винаході інгібіторами NEP/ACE є, наприклад, сполуки, описані в [U.S. 5,362,727, 5,366,973, 5,225,401, 4,722,810, 5,223,516, 4,749,688, U.S. 5,552,397, U.S. 5,504,080, U.S. 5,612,359, U.S. 5,525,723, EP 0599,444, 0481,522, 0599,444, 0595,610, EP 0534363A2, 534,396 і 534,492, і EP 0629627A2].

Кращими є такі інгібітори NEP і ACE та їх дози, які визначені кращими в цитованих вище патентах і заявках, серед котрих патенти U.S. включені в даний опис шляхом посилання. Найкращими серед цих інгібіторів є омапатрилат, BMS 189,921 ([S-(R*,R*)]-гексагідро-6-[(2-меркапто-1-оксо-3-фенілпропіл)аміно]-2,2-диметил-7-оксо-1H-азепін-1-оцтова кислота (гемопатрилат)) і CGS 30440.

Антагоністом рецептора ангіотензину II (який фігурує тут також під назвою антагоніста ангіотензину II або All-антагоніста), підходящим для застосування в даному винаході, можуть бути, без обмеження лише ними, ірбесартан, лосартан, валсартан, кандесартан, телмісартан, тазосартан і епросартан, серед яких кращими є ірбесартан, лосартан і валсартан.

У кращому варіанті здійснення винаходу пероральна лікарська форма в таблетках або капсулах містить інгібітор ACE або All-антагоніст у кількості, приблизно, від 0,1мг до 500мг, краще - від 5мг до 200мг і ще краще - приблизно від 10мг до 150мг.

У випадку парентерального введення інгібітор ACE, антагоніст ангіотензину II або інгібітор NEP/ACE можуть застосовуватися в кількості, приблизно, від 0,005мг/кг до 10мг/кг і переважно від 0,01мг/кг до 1мг/кг маси тіла.

Для внутрішньовенного введення ліки готують у звичайних носіях, таких, як дистильована вода, фізіологічний розчин, розчин Рінгера та інші звичайні носії.

Цілком зрозуміло, що кращі дози інгібітору ACE і All-антагоніста, а також інших описаних тут антигіпертонічних засобів можна знайти в останньому виданні довідника лікаря [Physician Desk Reference (PDR)].

Серед інших прикладів кращих засобів зниження кров'яного тиску, підходящих для застосування в даному винаході, можна назвати омапатрилат (Vanlev®), амлодипінбезилат (Norvasc®), празозин-HCl (Minipress®), верапаміл, ніфедипін, надолол, дилтіазем, фелодипін, нізолдипін, ізрадипін, нікардипін, атенолол, карведилол, соталол, теразозин, доксазозин, пропранолол і клонідин-HCl (Catapres®).

Діуретиками, котрі можуть застосовуватися в комбінаціях зі сполуками за формулою I, є, наприклад, гідрохлортіазид, торасемід, фуросемід, спіронолактон та індарамід.

До числа антитромбоцитних засобів, котрі можуть застосовуватися в комбінаціях зі сполуками за формулою I згідно з винаходом, входять аспірин, клопідогрел, тиклопідин, дипіриданол, абсиксимаб, тирофібан, ептіфібатид, анагрелід та іфетробан, серед яких кращими є клопідогрел та аспірин.

Антитромбоцитні препарати можуть застосовуватися в кількостях, рекомендованих у довіднику [PDR]. Іфетробан може застосовуватися в кількостях, зазначених у патенті U.S. 5,100,889.

Засобами від остеопорозу, підходящими для застосування в даному винаході в комбінаціях зі сполуками за формулою I згідно з винаходом, є паратиріодний гормон або бісфосфонати, такі, як МК-217 (алендронат) (Fosamax®). Питання їх дозування можна вирішити за допомогою довідника лікаря [PDR].

При здійсненні процесу згідно з винаходом застосовують фармацевтичну композицію, що містить сполуки зі структурою I разом з іншим терапевтичним засобом або без нього в сукупності з фармацевтичним носієм або розріджувачем. Фармацевтична композиція може бути складена із використанням звичайних твердих або рідких носіїв чи розріджувачів і фармацевтичних добавок типу, що відповідає бажаному способу введення композиції. Запропоновані сполуки можуть уводитися різноманітним видам ссавців, включаючи людей, мавп, собак і т.д., пероральним шляхом, наприклад, у формі таблеток, капсул, гранул або порошків, або ж парентеральним шляхом у формі ін'єкцій. Краща доза для дорослих лежить у межах від 50мг до 2000мг на день і може вводитися вся разом або поділятися субдозами 1-4 разів за день.

Типова капсула для перорального введення містить сполуки за формулою I (250мг), лактозу (75мг) і стеарат магнію (15мг). Суміш цих компонентів перепускають через сито 60 меш і поміщають у желатинову капсулу № 1.

Для приготування типового препарату для ін'єкції 250мг сполук за формулою I в асептичних умовах поміщають в ампулу, піддають сублімаційній сушці і герметизують. Перед введенням вміст ампули змішують з 2мл фізіологічного соляного розчину і, таким чином, отримують готовий для ін'єкції препарат.

У наведених нижче Прикладах використовуються такі скорочення:

Ph = феніл

Bn = бензил

t-Bu = третинний бутил

Me = метил

Et = етил

TMS = триметилсиліл

TMSN₃ = триметилсилілазид

TMSCHN₂ = триметилсилілдіазометан

TBS = трет-бутилдиметилсиліл

TBDPS = трет-бутилдифенілсиліл

FMOC = фторметоксикарбоніл

Boc = трет-бутоксикарбоніл

Cbz = карбобензилокси або карбобензокси, або бензилоксикарбоніл

THF = тетрагідрофуран

Et₂O = діетиловий етер

гекс. = гексан

EtOAc = етилацетат

DMFA = диметилформамід

MeOH = метанол

EtOH = етанол

i-PrOH = IPA = ізопропанол

DMSO = диметилсульфоксид

DME = 1,2-диметоксіетан

DCE = 1,2-дихлоретан

HMPA = гексаметилфосфорний триамід

HOAc або AcOH = оцтова кислота

TFA = трифтороцтова кислота

PTSA = pTSON = пара-толуолсульфокислота

i-Pr₂NEt = діізопропілетиламін

Et₃N = TEA = триетиламін

Et₂NH = діетиламін

NMM = N-метилморфолін

DMAP = 4-диметиламінопіридин

NaBH₄ = борогідрид натрію

NaBH(OAc)₃ = триацетоксиборогідрид натрію

DIBALH = діізобутилалюмінійгідрид

LiAlH₄ = літійалюмінійгідрид

n-BuLi = n-бутиллітій

Pd/C = паладій на вуглецю

PtO₂ = оксид платини

KOH = гідроксид калію

NaOH = гідроксид натрію

LiOH = гідроксид літію

K₂CO₃ = карбонат калію

NaHCO₃ = бікарбонат натрію

H₂SO₄ = сірчана кислота

KHSO₄ = гідрофосфат натрію

DBU = 1, 8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен

EDC (або EDC.HCl) або EDCI (або EDCI.HCl) або EDAC = 3-етил-3'-(диметиламіно)пропілкарбодііміду гідрохлорид (або 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлорид)

HOBT або HOBT-H₂O = гідрат 1-гідроксибензотриазолу

HOAT = 1-гідроксі-7-азабензотриазол

BOP-реагент = гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокси-трис (диметиламіно)фосфонію

NaN(TMS)₂ = гексаметилдисилазид натрію або біс- (триметилсиліл)амід натрію

Ph₃P = трифенілфосфін

Pd(OAc)₂ = ацетат паладію

(Ph₃P)₄Pd⁰ = тетракістрифенілфосфінпаладій

DEAD = діетилазодикарбоксилат

DIAD = діізопропілазодикарбоксилат

Cbz-Cl = бензилхлорформіат

CAN = церієвий нітрат амонію

SiO₂ = силікагель

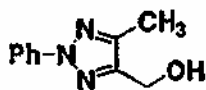
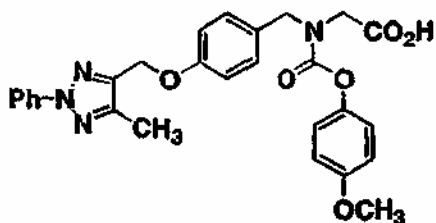
SAX = сильна аніонообмінна смола

SCX = сильна катіонообмінна смола

Ar = аргон

N₂ = азот

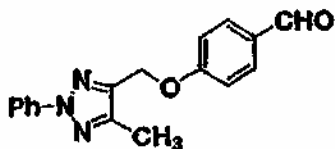
хв. = хвилина
 год. = година
 л = літр
 мл = мілілітр
 мкл = мікролітр
 мкМ = мікромоль
 г = грам
 мг = міліграм
 моль = моль
 ммоль = мілімоль
 мекв. = міліеквівалент
 RT = кімнатна температура
 нас. або насич. = насичений
 водн.. = водний
 TLC = тонкошарова хроматографія
 HPLC = рідинна хроматографія високого розрізнення
 LC/MS = рідинна хроматографія високого розрізнення / мас-спектрометрія
 MS або Mass Spec = мас-спектрометрія
 ЯМР = ядерний магнітний резонанс
 Спектральні характеристики ЯМР: с = синглет; д = дуплет; м = мультиплет; уш. = уширений; ф = триплет
 Т.пл. = температура плавлення
 еє = енантімерний надлишок
 Нижче подані приклади кращих варіантів здійснення даного винаходу.
 Приклад 1



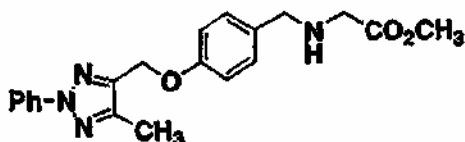
A.

До охолодженого до температури 0°C розчину 4-метил-2-феніл-1,2,3-триазол-5-карбонової кислоти (2,0г; 9,8ммоль) у безводному THF (30мл) по краплях добавили гідрид бору в THF (29,5мл 1М розчину; 29,5ммоль). Реакційній суміші дали можливість відігрітися до кімнатної температури, і світлий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, після чого його вилили в суміш лід/Н₂О. Суміш екстрагували EtOAc (100мл). Органічну фазу промили Н₂О (50мл), 1 н. водним розчином NaOH (50мл), Н₂О (2ч 50мл), просушили (Na₂SO₄), і концентрували у вакуумі, одержавши сполуку Частини А (1,80г; 100%) у вигляді кристалів білого кольору.

B.



До охолодженого до температури 0°C розчину сполуки із Частини А (300мг; 1,71ммоль), 4-гідроксибензальдегіду (232мг; 1,90ммоль) і Ph₃P (524мг; 2,0ммоль) у безводному THF (15мл) добавили по краплях DEAD (400мкл; 2,2ммоль), утвореному розчину дали можливість відігрітися до кімнатної температури і після цього його перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Леткі речовини видалили у вакуумі, а залишок піддали хроматографії (SiO₂; ступінчастий градієнт від 3:1 до 1:1 суміші гексан:EtOAc), одержавши сполуку Частини В (440мг; 88%) у вигляді твердої речовини.

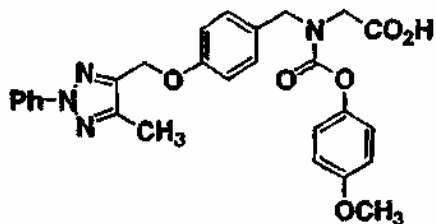


C

Суміш сполуки Частини В (100мг; 0,34ммоль), гідрохлориду гліцинметилового естеру (50мг; 0,40ммоль) і

Et₃N (50мг; 0,50ммоль) в MeOH (2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш охолодили до температури 0°C, і до неї добавили порціями NaBH₄ (18мг; 0,50ммоль) (екзотермічна реакція). Реакційній суміші дали можливість відігрітися до кімнатної температури, після чого її перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і розподілили між EtOAc і H₂O. Органічну фазу просушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO₂; ступінчастий градієнт від 3:1 до 1:1 суміші гексан:EtOAc), одержавши сполуку Частини С (72мг; 66%) у вигляді масла.

D.

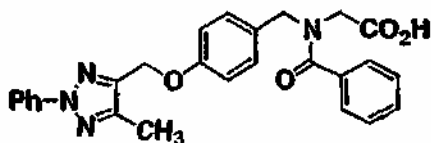


Розчин сполуки Частини С (10мг; 0,032ммоль), 4-метоксифенілхлорформіату (6мг; 0,032ммоль) і Et₃N (200мкл; 1,44ммоль) в CH₂Cl₂ (1мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. На цій стадії стан завершення реакції визначали за допомогою TLC. Леткі речовини видалили у вакуумі, а залишок розчинили в THF (2мл) і добавили водний розчин LiOH (0,5мл 1М розчину). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого леткі речовини видалили у вакуумі. Залишок розподілили між EtOAc і взятим з надлишком водним розчином 1М HCl. Органічну фазу промили H₂O, просушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (від 70% А:30% В до 0% А:100%В (А = 90% H₂O /10% MeOH + 0,1% TFA); (В = 90% MeOH /10% H₂O + 0,1%TFA) протягом 10 хвилин з витратою 25мл/хв.; детектування на довжині хвилі 220нм; колонка YMC ODS 20ч 100мм), одержавши зазначену в назві сполуку (7мг; 43%) у вигляді твердої речовини.

[M + H]⁺ = 503,2

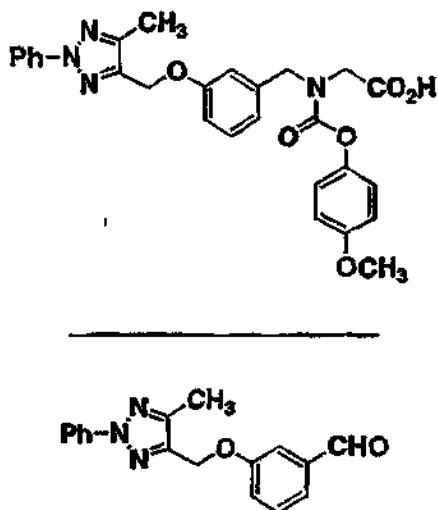
¹H ЯМР (CHCl₃): δ 2,44 (3H, с), 3,79 (3H, с), 4,04 - 4,56 (2H, 2с), 4,58 - 4,68 (2H, 2с), 5,19 - 5,21 (2H, 2с), 6,85 - 6,92 (2H, м), 7,00 - 7,75 (4H, м), 7,25 - 7,38 (3H, м), 7,44 - 7,48 (2H, м), 8,00 - 8,02 (2H, м).

Приклад 2



Розчин сполуки Частини С Прикладу 1 (10мг; 0,032ммоль), бензоїлхлориду (5мг; 0,032ммоль) і Et₃N (200 мкл, 1,44ммоль) в CH₂Cl₂ (1мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. На цій стадії стан завершення реакції визначали за допомогою TLC. Леткі речовини видалили у вакуумі, а залишок розчинили в THF (2мл) і добавили водний розчин LiOH (0,5мл 1М розчину). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого леткі речовини видалили у вакуумі. Залишок розподілили між EtOAc і взятим з надлишком водним розчином 1М HCl. Органічну фазу промили H₂O, просушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (від 70% А:30% В до 0% А:100%В (А = 90% H₂O /10% MeOH + 0,1% TFA); (В = 90% MeOH /10% H₂O + 0,1%TFA) протягом 10 хвилин з витратою 25мл/хв.; детектування на довжині хвилі 220нм; колонка YMC ODS 20ч 100мм), одержавши зазначену в назві сполуку (9мг; 60%) у вигляді твердої речовини.

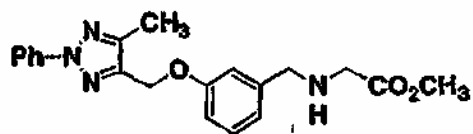
Приклад 3



A.

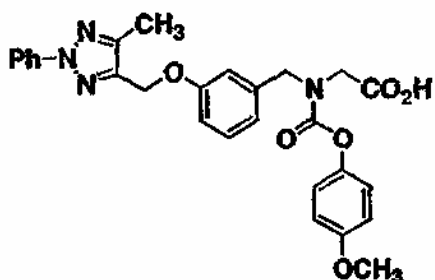
До охолодженого до температури 0°C розчину сполуки Частини А Прикладу 1 (300мг; 1,71ммоль), 3-гідроксибензальдегіду (232мг; 1,90ммоль) і Ph₃P (524мг; 2,0ммоль) в THF (15мл) по краплях добавили DEAD

(400мкл; 2,2ммоль), і утвореному розчину дали можливість відігрітися до кімнатної температури, після чого його перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Леткі речовини видалили у вакуумі, а залишок піддали хроматографії (SiO₂; ступінчастий градієнт від 3:1 до 1:1 суміші гексан:EtOAc), одержавши сполуку Частини В (390мг; 77%) у вигляді твердої речовини.



В.

Суміш сполуки Частини А (100мг; 0,34ммоль), гідрохлориду гліцинметилового естеру (50мг; 0,40ммоль) і Et₃N (50мг; 0,50ммоль) в MeOH (2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш охолодили до температури 0°C, і до неї порціями добавили NaBH₄ (18мг; 0,50ммоль) (екзотермічна реакція). Реакційній суміші дали можливість відігрітися до кімнатної температури, після чого її перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і розподілили між EtOAc і H₂O. Органічну фазу просушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO₂; ступінчастий градієнт від 3:1 до 1:1 суміші гексан:EtOAc), одержавши сполуку Частини В (46мг; 42%) у вигляді масла.



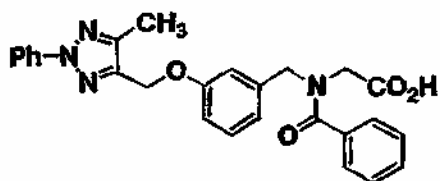
С.

Розчин сполуки Частини В (10мг; 0,032ммоль), 4-метоксифенілхлорформіату (6мг; 0,032ммоль) і Et₃N (200мкл; 1,44ммоль) в CH₂Cl₂ (1мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. На цій стадії стан завершення реакції визначали за допомогою TLC. Леткі речовини видалили у вакуумі, а залишок розчинили в THF (2мл) і добавили водний розчин LiOH (0,5мл 1М розчину). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого леткі речовини видалили у вакуумі. Залишок розподілили між EtOAc і взятим з надлишком водним розчином 1М HCl. Органічну фазу промили H₂O, просушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (від 70% А:30% В до 0% А:100%В (А = 90% H₂O /10% MeOH + 0,1% TFA) ; (В = 90% MeOH /10% H₂O + 0,1%TFA) протягом 10 хвилин з витратою 25мл/хв.; детектування на довжині хвилі 220нм; колонка YMC ODS 20ч 100мм), одержавши зазначену в назві сполуку (4мг; 26%) у вигляді твердої речовини.

$$[M + H]^+ = 503,2$$

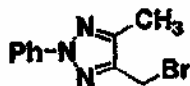
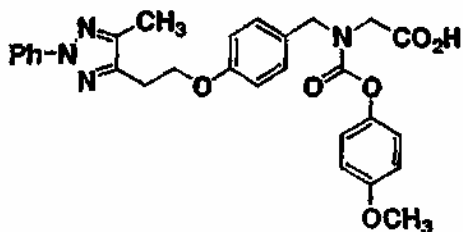
¹H ЯМР (CDCl₃): δ 2,44 (3H, с), 3,78 (3H, с), 4,07 (2H,), 4,63 - 4,72 (2H,), 5,20 - 5,22 (2H,), 6,85 - 7,05 (7H, м), 7,26 - 7,32 (2H, м), 7,43 - 7,47 (2 H, м), 7,99 - 8,01 (2H, м)

Приклад 4



Розчин сполуки Частини В Прикладу 3 (10мг; 0,032ммоль), бензоїлхлориду (5мг; 0,032ммоль) і Et₃N (200мкл; 1,44ммоль) в CH₂Cl₂ (1мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. На цій стадії стан завершення реакції визначали за допомогою TLC. Леткі речовини видалили у вакуумі, а залишок розчинили в THF (2мл), і до нього добавили водний розчин LiOH (0,5мл 1М розчину). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого леткі речовини видалили у вакуумі. Залишок розподілили між EtOAc і взятим з надлишком водним розчином 1М HCl. Органічну фазу промили H₂O, просушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (від 70% А:30% В до 0% А:100%В (А = 90% H₂O / 10% MeOH + 0,1% TFA) ; (В = 90% MeOH / 10% H₂O + 0,1%TFA) протягом 10 хвилин з витратою 25мл/хв.; детектування на довжині хвилі 220нм; колонка YMC ODS 20ч 100мм), одержавши зазначену в назві сполуку (16мг; 90%) у вигляді твердої речовини.

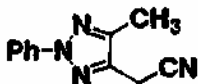
Приклад 5



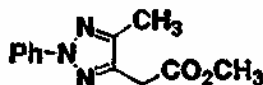
A.

До розчину сполуки Частини А Прикладу 1 (500мг; 2,86ммоль) у CH_2Cl_2 (10мл) добавили PBr_3 (1,55 г; 2,86ммоль), і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розподілили між EtOAc (20мл) і насиченим водним розчином NaHCO_3 (20мл). Органічну фазу промили послідовно водним розчином NaHCO_3 і водою, просушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі, одержавши сполуку Частини А (600мг; 83%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

B.

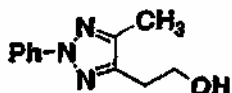


Суміш сполуки Частини А (600мг; 2,38ммоль), KCN (300мг; 2,50ммоль) і 18-crown-6 (200мг; 0,76ммоль) в MeCN (10мл) нагріли і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері N_2 протягом 2 годин. HPLC-аналіз показав, що весь вихідний бромід на цій стадії був витрачений. Реакційну суміш розподілили між EtOAc і H_2O . Органічну фазу просушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі, одержавши сполуку Частини В (500мг; 99%) у вигляді масла, котре використовували на наступній стадії без додаткової очистки.



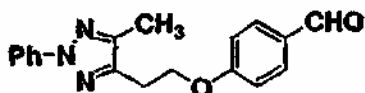
C.

Розчин сполуки Частини В (2,0г; 10,0ммоль) у концентрованій HCl (2,2мл) і MeOH (35мл) гріли в герметично закритій колбі протягом 3 годин при температурі 85°C . HPLC-аналіз показав, що суміш містила 80% продукту, 10% кислоти і 10% вихідного продукту. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розподілили між EtOAc і насиченим водним розчином NaHCO_3 . Органічну фазу промили водою, просушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; ступінчастий градієнт від 10:1 до 5:1 суміші гексан: EtOAc), одержавши сполуку Частини С (1,30г; 56%) у вигляді твердої речовини білого кольору.



D.

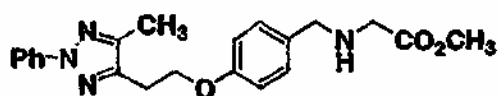
До охолодженого до температури -78°C розчину сполуки Частини С (1,30г; 5,62ммоль) в THF (5мл) по краплях добавили розчин LiAlH_4 в THF (5,0мл 1М розчину). Реакційній суміші дали можливість відігрітися до кімнатної температури, після чого її перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. У цій точці процесу HPLC-аналіз показав, що весь вихідний продукт був витрачений. Реакційну суміш погасили шляхом обережного добавлення по краплях H_2O при температурі 0°C . Утворену тверду речовину білого кольору відфільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; ступінчастий градієнт від 2:1 до 1:1 суміші гексан: EtOAc), внаслідок чого отримали сполуку Частини D (1,0г; 88%) у вигляді твердої речовини білого кольору.



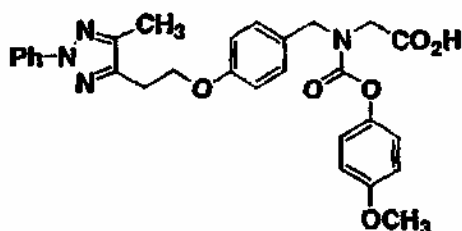
E.

До охолодженого до температури 0°C розчину сполуки Частини D (100мг; 0,49ммоль), 4-гідроксибензальдегіду (61мг; 0,50ммоль) і Ph_3P (140мг; 0,53ммоль) у безводному THF (2мл) по краплях добавили DEAD (95мкл; 0,60ммоль), і утвореному розчину дали можливість відігрітися до кімнатної температури, після чого його перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Леткі речовини видалили у вакуумі, а залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; ступінчастий градієнт від 5:1 до 3:1 суміші гексан: EtOAc), одержавши сполуку Частини Е (163мг; 99%) у вигляді твердої речовини.

F.



Суміш сполуки Частини Е (100мг; 0,33ммоль), гідрохлориду гліцинметилового естеру (50мг; 0,40ммоль) і Et_3N (70мкл; 0,50ммоль) в MeOH (2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш охолодили до температури 0°C , і до неї порціями добавили NaBH_4 (15мг; 0,40ммоль) (екзотермічна реакція). Реакційній суміші дали можливість відігрітися до кімнатної температури, після чого її перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і розподілили між EtOAc і H_2O . Органічну фазу просушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; ступінчастий градієнт від 3:1 до 1:1 суміші гексан: EtOAc), одержавши сполуку Частини F (100мг; 80%) у вигляді масла.



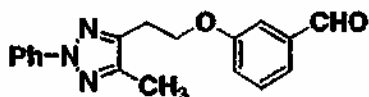
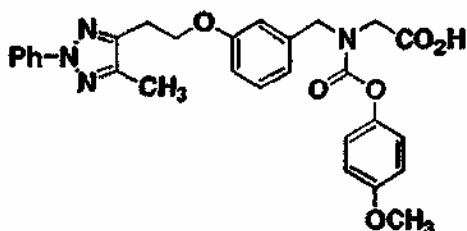
G.

Розчин сполуки Частини Е (100мг; 0,26ммоль), 4-метоксифенілхлорформіату (56мг, 0,30ммоль) і Et_3N (42мкл; 0,30ммоль) в CH_2Cl_2 (1мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. На цій стадії стан завершення реакції визначали за допомогою TLC. Леткі речовини видалили у вакуумі, а залишок розчинили в THF (3мл) і добавили до нього водний розчин LiOH (1,0мл 1М розчину). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого леткі речовини видалили у вакуумі. Залишок розподілили між EtOAc і взятим з надлишком водним розчином 1М HCl . Органічну фазу промили H_2O , просушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (від 70% A:30% B до 0% A:100%B (A = 90% H_2O / 10% MeOH + 0,1% TFA) ; (B = 90% MeOH / 10% H_2O + 0,1% TFA) протягом 30 хвилин з витратою 25мл/хв.; детектування на довжині хвилі 220нм; колонка YMC ODS 30ч 250мм), одержавши зазначену в назві сполуку (54мг; 40%) у вигляді твердої речовини.

$$[M + H]^+ = 517,3$$

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 2,40 (3H, c), 3,17 - 3,20 (2H, м), 3,78 (3H, c), 4,02 - 4,03 (2H, м), 4,26 - 4,30 (2H, м), 4,55 - 4,60 (2H, cc), 6,81 - 6,92 (5H, м), 6,99 - 7,10 (2H, м), 7,20 - 7,31 (2H, м), 7,41 - 7,46 (2H, м), 7,96 - 7,98 (2H, м).

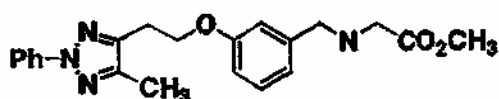
Приклад 6



Б.

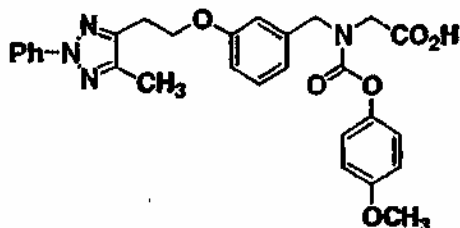
До охолодженого до температури 0°C розчину сполуки Частини D Прикладу 5 (100мг; 0,49ммоль), 3-гідроксибензальдегіду (61мг; 0,50ммоль) і Ph_3P (140мг; 0,53ммоль) у безводному THF (2мл) по краплях добавили DEAD (95мкл; 0,60ммоль), і утвореному розчину дали можливість відігрітися до кімнатної температури, після чого його перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Леткі речовини видалили у вакуумі, а залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; ступінчастий градієнт від 5:1 до 3:1 суміші гексан: EtOAc), одержавши сполуку Частини A (45мг; 30%) у вигляді твердої речовини.

В.



Суміш сполуки Частини A (50мг; 0,33ммоль), гідрохлориду гліцинметилового естеру (50мг; 0,40ммоль) і Et_3N (70мкл; 0,50ммоль) в MeOH (2мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш охолодили до температури 0°C , і до неї порціями добавили NaBH_4 (15мг; 0,40ммоль) (екзотермічна

реакція). Реакційній суміші дали можливість відігрітися до кімнатної температури, після чого її перемішали при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і розподілили між EtOAc і H₂O. Органічну фазу просушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO₂; ступінчастий градієнт від 3:1 до 1:1 суміші гексан:EtOAc), одержавши сполуку Частини F (100мг; 81%) у вигляді масла.



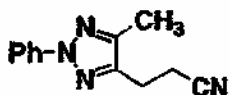
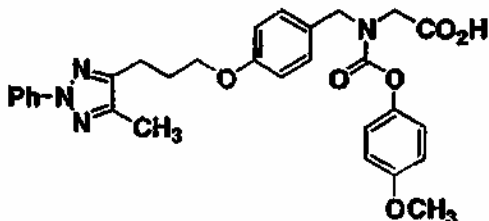
C

Розчин сполуки Частини B (100мг; 0,26ммоль), 4-метоксифенілхлорформіату (56мг; 0,30ммоль) і Et₃N (42мкл; 0,30ммоль) в CH₂Cl₂ (1мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. На цій стадії стан завершення реакції визначали за допомогою TLC. Леткі речовини видалили у вакуумі, а залишок розчинили в THF (3мл) і добавили водний розчин LiOH (1,0мл 1М розчину). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого леткі речовини видалили у вакуумі. Залишок розподілили між EtOAc і взятим з надлишком водним розчином 1М HCl. Органічну фазу промили H₂O, просушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (від 70% A:30% B до 0% A:100%B (A = 90% H₂O /10% MeOH +0,1% TFA), - (B = 90% MeOH /10% H₂O + 0,1%TFA) протягом 30 хвилин з витратою 25мл/хв.; детектування на довжині хвилі 220нм; колонка YMC ODS 30ч 250мм), одержавши зазначену в назві сполуку (26мг; 19%) у вигляді твердої речовини.

[M + H]⁺ = 517,3

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 2,41 (3H, с), 3,18 - 3,20 (2H, м), 3,77 (3H, с), 4,06 (2H, д, J = 4,4Гц), 4,28 - 4,32 (2H, м), 4,60 - 4,70 (2H, cc), 6,80 - 6,91 (5H, м), 7,01 - 7,05 (2H, м), 7,25 - 7,31 (2H, м), 7,41 - 7,45 (2H, м), 7,95 - 7,97 (2H, м)

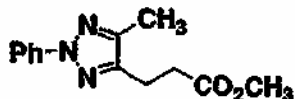
Приклад 7



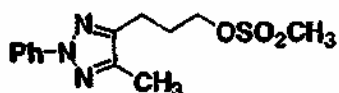
A

Розчин сполуки Частини D Прикладу 5 (900мг; 4,43ммоль) у PBr₃ (5,0мл 1М розчину в CH₂Cl₂) перемішали при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. У цій точці процесу HPLC-аналіз показав, що весь вихідний продукт був витрачений. Леткі речовини видалили у вакуумі, а залишок розподілили між EtOAc і H₂O. Органічну фазу промили насиченим водним розчином NaHCO₃ і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO₂; суміш гексан:EtOAc), одержавши проміжний бромід (427мг; 36%). Суміш цього продукту, KCN (290мг; 4,43ммоль) і 18-crown-6 (1,2г, 4,54ммоль) в MeCN (5мл) нагріли і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері N₂ протягом 2 годин. Після цього реакційну суміш розподілили між EtOAc і H₂O. Органічну фазу просушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі, одержавши сполуку Частини A (300мг; 88%) у вигляді масла, котре використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

B.

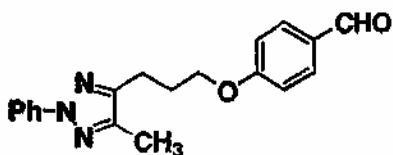


Розчин сполуки Частини A (300мг; 1,41ммоль) в концентрованій HCl (2мл) і MeOH (5мл) гріли при температурі 85°C в герметично закритій колбі протягом 3 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розподілили між EtOAc (20мл) і взятим з надлишком водним розчином 1М NaOH і водним розчином 1М NaHCO₃. Органічний екстракт промили H₂O, просушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали обробці триметилсилілдіазометаном (1мл 2,0М розчину в гексані; 2,0ммоль) і MeOH (3мл) протягом 1 год. при кімнатній температурі, після чого леткі речовини видалили у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO₂; 4:1 суміш гексан:EtOAc), одержавши сполуку Частини B (260мг; 99%) у вигляді безколірного масла.



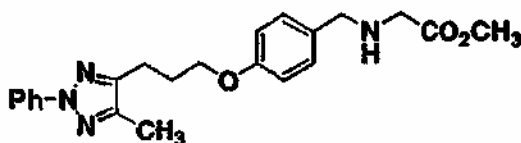
C

До охолодженого до температури 0°C розчину сполуки Частини В (260мг; 1,06ммоль) в THF (10мл) по краплях добавили розчин LiAlH_4 в THF (1,0мл 1М розчину; 1,0ммоль). Реакційній суміші дали можливість відігрітися до кімнатної температури, після чого її перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. У цій точці процесу TLC-аналіз показав, що реакція була повністю завершена. Реакційну суміш погасили охолодженням її до температури 0°C шляхом добавлення по краплях H_2O (0,5мл). Тверді речовини відфільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі, одержавши проміжний спирт у вигляді масла. До охолодженого до температури 0°C розчину цього продукту і Et_3N (101мг; 1,0ммоль) в CH_2Cl_2 (2мл) по краплях добавили метансульфонілхлорид (121мг; 1,0ммоль). Реакційній суміші дали можливість відігрітися до кімнатної температури, після чого її перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. На цій стадії TLC-аналіз показав, що весь вихідний продукт був витрачений. Суміш розподілили між EtOAc і H_2O , і органічну фазу просушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі, одержавши сполуку Частини С (325мг; 99%) у вигляді масла. Цей проміжний продукт використовували на наступній стадії без додаткової очистки.



D.

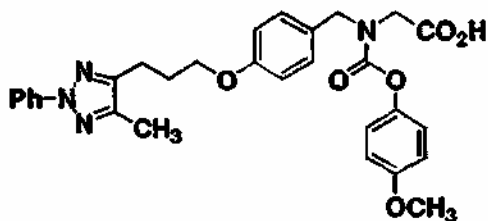
Суміш сполуки Частини С (150мг; 0,51ммоль), 4-гідроксибензальдегіду (62мг; 0,51ммоль) і K_2CO_3 (210мг; 1,53ммоль) в ДМФА (1мл) гріли при температурі 100°C на масляній бані протягом 2 годин. У цій точці процесу HPLC-аналіз показав, що весь вихідний продукт був витрачений. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і вилили у суміш води з льодом (20мл), після чого її перемішували протягом 10 хвилин. Твердий осад зібрали, просушили у вакуумі і повторно кристалізували із суміші толуол/гексан, одержавши сполуку Частини D (162мг; 90%) у вигляді твердої речовини.



E.

Суміш сполуки Частини D (174мг; 0,543ммоль), гідрохлориду гліцинметилового естеру (68мг; 0,54ммоль) і Et_3N (72,4мл; 0,54ммоль) в MeOH (4мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Після цього реакційну суміш охолодили до температури 0°C, і до неї порціями добавили NaBH_4 (20мг; 0,54ммоль) (екзотермічна реакція). Реакційній суміші дали можливість відігрітися до кімнатної температури, після чого її перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і розподілили між EtOAc і H_2O . Органічну фазу просушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; ступінчастий градієнт від 3:1 до 1:1 суміш гексан: EtOAc), одержавши сполуку Частини E (176мг; 82%) у вигляді масла.

F.

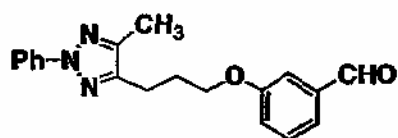
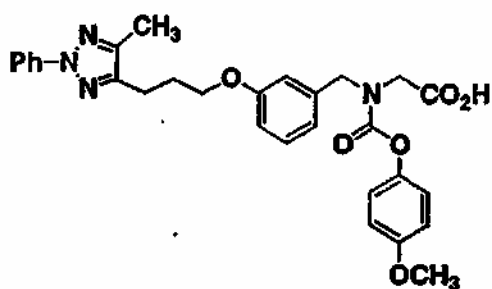


Розчин сполуки Частини E (25мг; 0,063ммоль), 4-метоксифенілхлорформіату (12мг; 0,065ммоль) і Et_3N (28мл; 0,20ммоль) в CH_2Cl_2 (1мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. На цій стадії стан завершення реакції визначали за допомогою TLC. Леткі речовини видалили у вакуумі, а залишок розчинили в THF (1мл), і потім добавили водний розчин LiOH (100мл, 1М розчину). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого леткі речовини видалили у вакуумі. Залишок розподілили між EtOAc і взятим з надлишком водним розчином 1М HCl . Органічну фазу промили H_2O , просушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (від 70% A:30% B до 0% A:100%B (A = 90% H_2O / 10% MeOH + 0,1% TFA); (B = 90% MeOH / 10% H_2O + 0,1% TFA) протягом 30 хвилин з витратою 25мл/хв.; детектування на довжині хвилі 220нм; колонка YMC ODS 30ч 250мм), одержавши зазначену в назві сполуку (20мг; 60%) у вигляді твердої речовини.

$[\text{M} + \text{H}]^+ = 531,3$

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,21 (2H, м), 2,33 (3H, с), 2,88 (2H, м), 3,78 (3H, с), 4,05 (4H, м), 4,57 - 4,67 (2H, м), 6,85 - 6,91 (5H, м), 7,02 - 7,08 (2H, м), 7,22 - 7,30 (2H, м), 7,39 - 7,48 (2H, м), 7,95 - 7,97 (2H, d, J = 7,9 Гц)

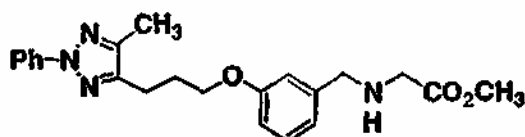
Приклад 8



A.

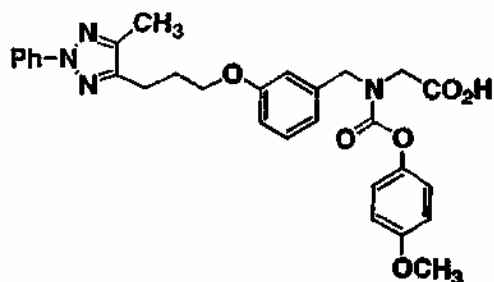
Суміш сполуки Частини С Прикладу 7 (150мг; 0,51ммоль), 3-гідроксибензальдегіду (62мг; 0,51ммоль) і K_2CO_3 (210мг; 1,53ммоль) у ДМФА (1мл) гріли при температурі $100^\circ C$ на масляній бані протягом 2 годин. У цій точці процесу HPLC-аналіз показав, що весь вихідний продукт був витрачений. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і вилили у суміш води з льодом (20мл), після чого її перемішували протягом 10 хвилин. Твердий осад зібрали, промили холодною водою (2х5мл), просушили у вакуумі, і повторно кристалізували із суміші толуол/гексан, одержавши сполуку Частини А (174мг; 90%) у вигляді твердої речовини.

B.



Суміш сполуки Частини А (174мг; 0,543ммоль), гідрохлорид гліцинметилового естеру (68мг; 0,54ммоль) і Et_3N (72 мкл, 0,54ммоль) у MeOH (4мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш охолодили до температури $0^\circ C$ і порціями добавили $NaBH_4$ (20мг; 0,54ммоль) (екзотермічна реакція). Реакційній суміші дали можливість відігрітися до кімнатної температури, після чого її перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і розподілили між EtOAc і H_2O . Органічну фазу просушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; ступінчастий градієнт від 3:1 до 1:1 суміші гексан:EtOAc), одержавши сполуку Частини В (180мг; 84%) у вигляді масла.

C.

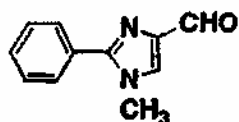
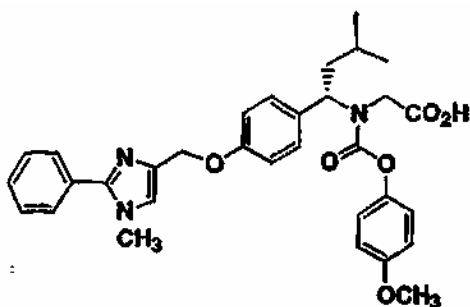


Розчин сполуки Частини В (25мг; 0,063ммоль), 4-метоксифенілхлорформіату (12мг; 0,065ммоль) і Et_3N (28мкл; 0,20ммоль) в CH_2Cl_2 (1мл), перемішали при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. На цій стадії стан завершення реакції визначали за допомогою TLC-аналізу. Леткі речовини видалили у вакуумі, а залишок розчинили в THF (1мл), і добавили до нього водний розчин LiOH (100мкл 1М розчину). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого леткі речовини видалили у вакуумі. Залишок розподілили між EtOAc і взятим з надлишком водним розчином 1М HCl. Органічну фазу промили H_2O , просушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (від 70% А:30% В до 0% А: 100% В (А=90% H_2O / 10% MeOH + 0,1% TFA) ; (В = 90% MeOH /10% H_2O + 0,1% TFA) протягом 30 хвилин з витратою 25мл/хв.; детектування на довжині хвилі 220нм; колонка YMC ODS 30с 250мм), одержавши в результаті зазначену в назві сполуку (15мг; 45%) у вигляді твердої речовини.

$[M + H]^+ = 531,3$

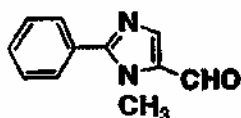
1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 2,21 (2H, м), 2,33 (3H, с), 2,88 (2H, т, J = 7,5 Гц), 3,78 (3H, с), 4,03 (4H, м), 4,57 - 4,67 (2H, м), 6,84 - 6,89 (5H, м), 7,01 - 7,05 (2H, м), 7,29 (2H, м), 7,40 - 7,45 (2H, м), 7,94 - 7,96 (2H, d, J = 7,9 Гц).

Приклад 9



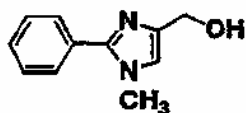
А і В.

До розчину 4-форміл-2-фенілімідазолу (100мг, 0,58ммоль) у CH_2Cl_2 (2мл) добавили водний розчин KOH (2мл 30%-го розчину), потім диметилсульфат (66 мкл, 0,70ммоль) і бромід тетрабутиламонію (10мг; 0,03ммоль). Реакційну суміш перемішали протягом ночі при кімнатній температурі і розподілили між EtOAc і водою; органічну фазу промили розсолем і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; безперервний градієнт від 1:1 суміші гексан: EtOAc до 100% EtOAc), одержавши 1-метил-2-феніл-імідазол-5-карбоксальдегід у вигляді твердої речовини (45мг; 42%; перший продукт для елюювання; сполука Частини А) та ізомерний продукт Частини В, сполуку



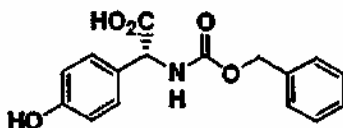
(35мг, 32%; другий продукт для елюювання) у вигляді твердої речовини.

С.



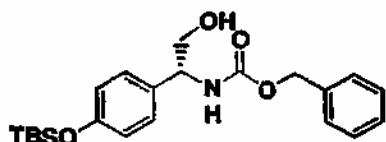
До розчину сполуки Частини А (50мг, 0,27ммоль) у MeOH (5мл) добавили NaBH_4 (30мг; 0,79ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., після чого реакцію погасили добавленням з надлишком насиченого водного розчину NH_4Cl (5мл). Леткі речовини видалили у вакуумі, а залишок розподілили між насиченим водним розчином NaHCO_3 і EtOAc . Органічну фазу промили розсолем, просушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі, одержавши сполуку Частини С у вигляді твердої речовини білого кольору (37мг, 75%).

Д.



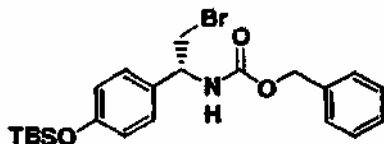
До розчину (D)-4-гідроксифенілгліцину (20,0г; 120ммоль) у MeOH (400мл) по краплях добавили хлортриметилсилан (30,4мл; 240ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 74 годин і концентрували у вакуумі. К розчину залишку в суміші діоксан/ H_2O (400мл 1:1 розчину) послідовно добавили NaHCO_3 (30,2г; 359ммоль) і бензилхлорформіат (18,8мл; 132ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин і концентрували у вакуумі. Залишок розподілили між H_2O і EtOAc ; органічну фазу промили розсолем, просушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі, одержавши сиру сполуку Частини D (39,5г). Цей продукт повторно кристалізували із суміші гексан: EtOAc і в результаті отримали чисту сполуку Частини D (37,5г, 99%) у вигляді кристалів білого кольору.

Е.

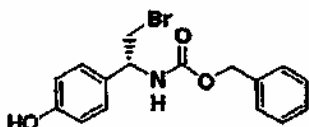


До розчину сполуки Частини D (20г; 63,5ммоль) в ДМФА (127мл) послідовно добавили трет-бутилдиметилсилілхлорид (14,4г, 95ммоль) і імідазол (6,50г; 95ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім розподілили між EtOAc і H₂O. Органічну фазу промили H₂O і розсолом, просушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок розчинили в THF (318мл) і охолодили до температури 0°C; потім по краплях добавили розчин борогідриду літію (76,2мл 2М розчину в THF; 152ммоль). По завершенні процесу добавлення реакційній суміші дали можливість відігрітися до кімнатної температури, після чого її перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім погасили шляхом повільного добавлення надлишку MeOH. Леткі речовини видалили у вакуумі, одержавши в результаті сиру сполуку Частини E.

F.

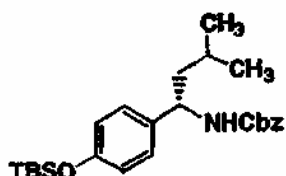


До охолодженого до температури 0°C розчину сирової сполуки Частини E (теоретично 63,5ммоль) у CH₂Cl₂ (212мл) послідовно добавили Et₃N (8,9мл; 63,5ммоль) і метансульфонілхлорид (4,90мл; 63,5ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 0°C протягом 1 год., потім розподілили між CH₂Cl₂ і водним розчином 1 н. HCl. Органічну фазу промили розсолом, просушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі, одержавши проміжний мезилат. Цей продукт розчинили в ацетоні (212мл), і до розчину добавили бромід літію (9,0г, 104ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 50°C протягом ночі, потім охолодили до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO₂; безперервний градієнт від 100% гексану до 100% EtOAc), одержавши сполуку Частини F (1,15г; 4% за 4 стадії), а також фенол з видаленням захистом



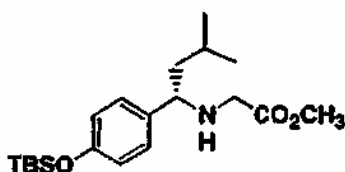
1,44 г; 7% за 4 стадії)

G.



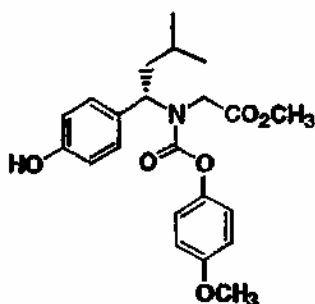
В охолоджену до температури -78°C суспензію CuCN (650мг; 7,26ммоль) у свіжодистильованому сухому THF (24,2мл) в атмосфері аргону по краплях добавили ізопропіллітій (20,4мл 0,7М розчину в гексані; 14,5ммоль). Суміші дали можливість поступово нагрітися до температури 0°C. На цій стадії отримали світлий розчин ціанокупратного реагенту. Розчин охолодили до температури -50°C (баня із суміші циклогексанону із сухим льодом), і до нього по краплях добавили сполуку Частини F (1,12г; 2,42ммоль) в сухому THF (6,9мл). Утвореній суміші дали можливість відігрітися від -50°C до 10°C протягом більш ніж 4 годин, після чого її погасили, повільно додаючи водний розчин суміші із насиченого водного розчину NH₄Cl і концентрованого NH₄OH у співвідношенні 9:1. Суміш інтенсивно перемішували, аж поки більш тверді речовини не розчинилися, після чого її розподілили між H₂O і EtOAc. Органічну фазу промили насиченим водним розчином NH₄Cl і розсолом, просушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (безперервний градієнт від 100% гексану до 100% EtOAc), одержавши сполуку Частини G (317мг; 31%) у вигляді світлого безколірного масла.

H.



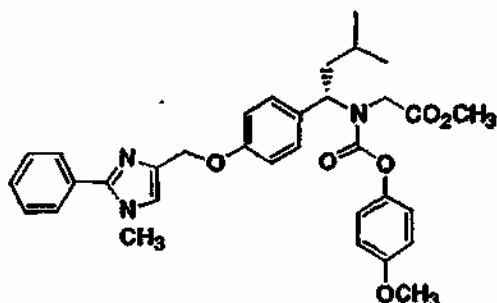
Суміш сполуки Частини G (317мг; 0,742ммоль) і 10% Pd/C (159мг) в MeOH (3,7мл) перемішували в атмосфері балонного H₂ при кімнатній температурі протягом 3 годин. Каталізатор відфільтрували (Celite®), і фільтрат концентрували у вакуумі. Розчин отриманого сирово свіжоприготованого аміну Et₃N (114мкл; 0,81ммоль) і метилбромацетату (77мкл; 0,81ммоль) в THF (9,3мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розподілили між EtOAc і H₂O; органічну фазу промили розсолом, просушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі, одержавши в результаті сиру сполуку Частини H.

I.



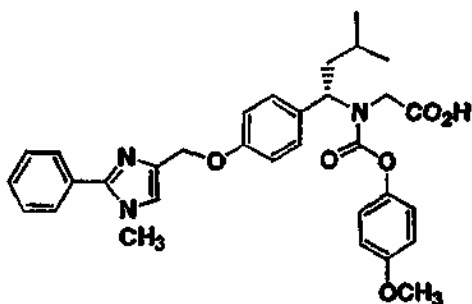
До розчину сирової сполуки Частини H (за розрахунком 0,742ммоль) і NaHCO_3 (125мг; 1,48ммоль) в суміші діоксан: H_2O (7,4мл розчину 1:1) по краплях добавили 4-метоксифенілхлорформіат (220мкл; 1,48ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім розподілили між EtOAc і H_2O . Органічну фазу промили водним розчином 1 н. HCl і розсолем, просушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі. Проміжний фенол з TBS-захистом розчинили в THF (3мл) і добавили фторид тетрабутиламонію (1мл 1М розчину в THF). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., після чого її розподілили між EtOAc і H_2O . Органічну фазу промили розсолем, просушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (безперервний градієнт від 70:30 A:B до 100%B; A = 90:10:0,1 H_2O :MeOH: TFA; B = 90:10:0,1 MeOH: H_2O :TFA; 12хв. перебіг при витраті 20мл/хв.; детектування на довжині хвилі 220нм; колонка YMC ODS 20ч 100мм), одержавши сполуку Частини I (117мг; 39% за 4 стадії) у вигляді масла.

J.



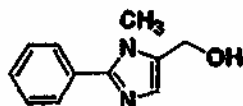
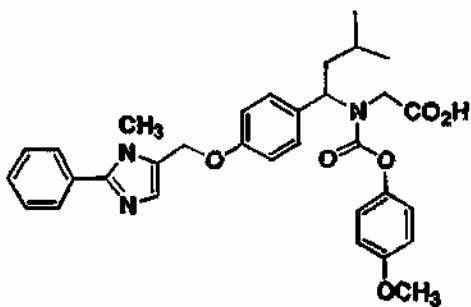
До нагрітого до температури 65°C розчину сполуки Частини I (10мг; 0,025ммоль), сполуки Частини B (10мг; 0,05ммоль) і Ph_3P (16мг; 0,063ммоль) у толуолі (2мл) по краплях добавили діетилазодикарбоксилат (10мкл; 0,063ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 65°C протягом 2 діб і потім розподілили між EtOAc/Гексану (1:1) і водою (по 15мл кожного). Органічну фазу просушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (безперервний градієнт від 50:50 A:B до 100% B; A = 90:10:0,1 H_2O :MeOH: TFA; B = 90:10:0,1MeOH: H_2O : TFA), одержавши сполуку Частини J (2,5мг; 18%) у вигляді твердої речовини.

K.



Розчин сполуки Частини J (2,5мг; 0,0043ммоль) і $\text{LiOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1мг; 0,024ммоль) в суміші H_2O /THF перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого леткі речовини видалили у вакуумі. Залишок розподілили між EtOAc і взятим з надлишком водним розчином 1М HCl. Органічну фазу промили H_2O , просушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (в умовах очистки, аналогічних умовам очистки сполуки Частини J), одержавши зазначену в назві сполуку (0,5мг; 21%) у вигляді твердої речовини. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 558,2$

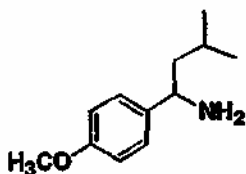
Приклад 10



A.

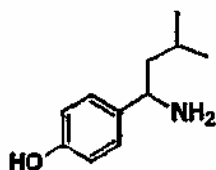
До розчину сполуки Частини В Прикладу 9 (136мг, 0,73ммоль) у MeOH (10мл) добавили NaBH₄ (60мг; 1,58ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., після чого реакцію погасили добавленням взятого з надлишком насиченого водного розчину NH₄Cl (10мл). Леткі речовини видалили у вакуумі, і залишок розподілили між насиченим водним розчином NaHCO₃ і EtOAc. Органічну фазу промили розсолем, просушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі, одержавши сполуку Частини А у вигляді масла (110мг, 80%).

B.

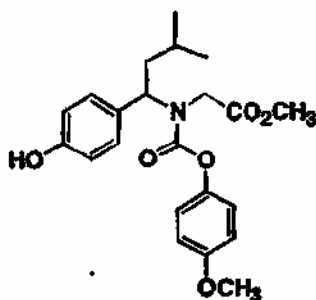


При кімнатній температурі до розчину 4-метоксибензонітрилу (13 г; 98ммоль) в THF (200мл) в атмосфері аргону послідовно добавили CuCl (250мг; 2,5ммоль) і бромід ізобутилмагнію (50мл 2 М розчину в Et₂O; 100ммоль). Реакційну суміш гріли при температурі 60°C протягом 2 годин, а потім охолодили до кімнатної температури. Порціями добавили алюмогідрид літію (3,50г; 18,4ммоль), після чого реакційну суміш гріли при температурі 60°C протягом ще 2 годин. Потім суміш охолодили до кімнатної температури і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш погасили шляхом повільного добавлення по краплях EtOAc (50мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин з наступним добавленням THF (100мл) і насиченого водного розчину NaHCO₃ (50мл). Далі суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і профільтрували. Твердий залишок промили EtOAc, і об'єднані фільтрати концентрували у вакуумі. Залишок розподілили між EtOAc (500мл) і водним розчином 1 н. NaOH (200мл). Органічну фазу просушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі, одержавши сирю сполуку Частини В (19 г, 100%) у вигляді масла жовтого кольору.

C.



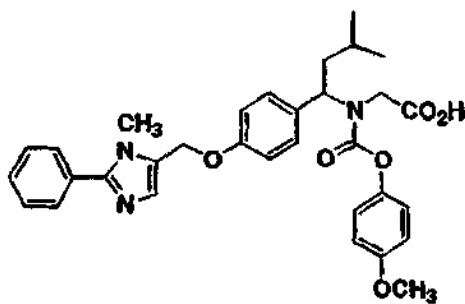
До охолодженого до температури 0°C розчину сирієї сполуки Частини В (18г, 93ммоль) в CH₂Cl₂ (200мл) в атмосфері аргону по краплях добавили BBr₃ (30мл; 320ммоль). Реакційній суміші дали можливість поступово нагрітись до кімнатної температури, після чого її перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і охолодили до температури -78°C. До суміші добавили CH₂Cl₂ (200мл), а потім повільно, по краплях добавили MeOH (30мл). По завершенні процесу добавлення, суміші дали можливість поступово нагрітись до кімнатної температури. Далі її охолодили до температури 0°C, додатково обережно добавили MeOH (100мл), а потім 15% водний розчин HCl (150мл). Органічні розчинники видалили у вакуумі, одержавши 150мл водного розчину, котрий охолодили до температури 0°C і обережно підлужили взятим у надлишку концентрованим розчином гідроксиду амонію (до pH~10). Утворений осад білого кольору промили послідовно H₂O, THF і EtOAc, і просушили, одержавши сирю сполуку Частини С (9,0г; 54%) у вигляді твердої речовини білого кольору.



D.

До розчину сполуки Частини С (800мг; 4,47ммоль) в суміші THF/MeOH (20мл розчину 1:1) послідовно добавили Et₃N (1мл; 6,4ммоль) і метилбромацетат (800мкл; 8,5ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. За результатами HPLC-аналізу в цій точці процесу реакція пройшла, приблизно, на 80%. Далі добавили насичений водний розчин NaHCO₃ (2мл), а потім по краплях добавили 4-метоксифенілхлорформіат (1,10мл; 7,4ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, після чого леткі речовини видалили у вакуумі.

Залишок розподілили між насиченим водним розчином NaHCO₃ і Et₂O (100мл). Органічну фазу промили водним розчином 1 н. HCl і розсолем, просушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO₂; безперервний градієнт від 100% гексану до 100% EtOAc), одержавши сполуку Частини D (400мг, 27%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

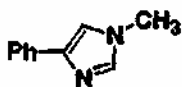
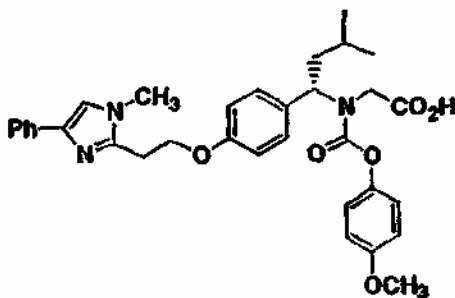


E.

До нагрітого до температури 65°C розчину сполуки Частини D (53мг; 0,13ммоль), сполуки Частини А (50мг; 0,27ммоль) і Ph₃P (84мг; 0,33ммоль) у толуолі (6мл) по краплях добавили діетилазодикарбоксилат (51мкл; 0,33ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 65°C протягом 2 діб і розподілили між сумішшю EtOAc/гексан (1:1) і водою (по 25мл кожного). Органічну фазу просушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (аналогічно очищенню сполуки Прикладу 9, Частина J), одержавши проміжний естер. Цей продукт піддали гідролізу гідроксидом літію (як у випадку сполуки Прикладу 9), і сирий продукт очистили за допомогою препаративної HPLC (як у випадку сполуки Прикладу 9, Частина J), одержавши в результаті зазначену в назві сполуку (30мг; 36%) у вигляді масла.

[M + H]⁺ = 558,2

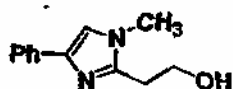
Приклад 11



A.

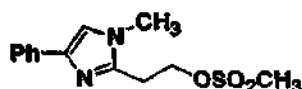
Суміш 4-фенілімідазолу (1,15г, 8ммоль) й оцтового ангідриду (1,85мл, 20ммоль) у толуолі (6мл) гріли при температурі 80°C протягом 1,5 годин. У цій точці процесу добавили розчин йодометану (1,25мл; 20ммоль) у толуолі (6мл), і реакційну суміш гріли в герметично закритій колбі при температурі 140°C протягом ночі. Леткі речовини видалили у вакуумі, а залишок розчинили в CH₂Cl₂ (40мл). Нерозчинний продукт відфільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO₂; безперервний градієнт від 99:1 до

95:5 CH₂Cl₂:MeOH), одержавши сполуку Частини А (650мг; 51%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.
В.



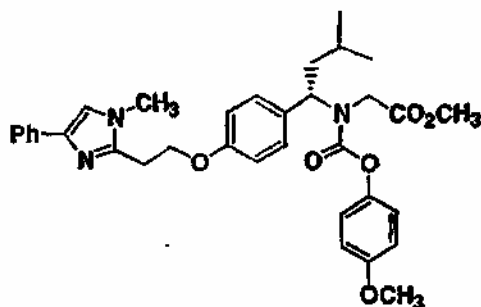
До охолодженого до температури -78°C розчину сполуки Частини А (650мг; 4,11ммоль) у безводному THF (8,5мл) по краплях добавили n-BuLi (1,9мл 2,5М розчину в гексан; 4,75ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі -78°C протягом 15 хвилин, після чого добавили етиленоксид (3мл; 580ммоль; зрідження шляхом охолодження в суміші сухого льоду з ацетоном). Реакційній суміші дали можливість поступово відігрітися до кімнатної температури, після чого її перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і розподілили між водою і Et₂O (по 60мл кожного). Органічну фазу промили розсолем (50мл), просушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO₂; безперервний градієнт від 100% CH₂Cl₂ до 92:8 CH₂Cl₂:MeOH), одержавши сполуку Частини В (200мг; 24%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

С.



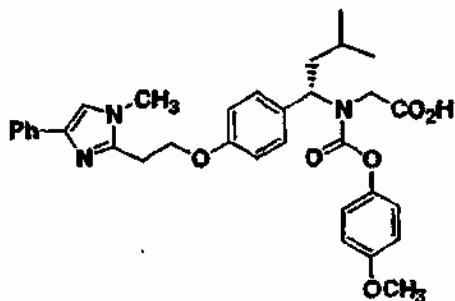
До охолодженого до температури 0°C розчину сполуки Частини В (30мг; 0,15ммоль) і Et₃N (25мл; 0,18ммоль) в CH₂Cl₂ (2мл) по краплях добавили метансульфонілхлорид (14мл; 0,18ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 0°C протягом 30 хвилин, після чого TLC-аналіз (суміш гексан:EtOAc 1:1) показав, що реакція була повністю завершена. Леткі речовини видалили у вакуумі, одержавши сполуку Частини С (38мг; 91%), котру використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Д.



Суміш сирової сполуки Частини С (38мг; 0,14ммоль), сполуки Частини 3 Прикладу 9 (10мг; 0,025ммоль) і K₂CO₃ (7мг; 0,05ммоль) в MeCN (2мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 19 годин. Леткі речовини видалили у вакуумі, а залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (від 50% А:50% В до 100%В (А = 90:10:0,1 H₂O:MeOH:TFA; В = 90:10:0,1 MeOH:H₂O:TFA) протягом 12 хвилин з витратою 20мл/хв.; детектування на довжині хвилі 220нм; колонка YMC ODS 20ч 100мм), одержавши сполуку Частини Д (9мг; 61%) у вигляді сиропу.

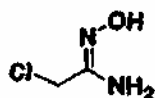
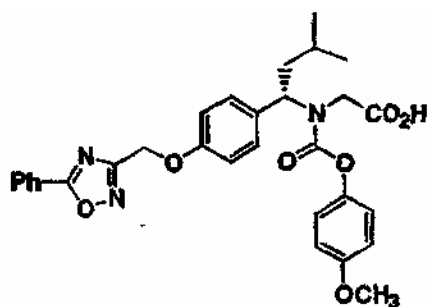
Е.



Розчин сполуки Частини Д (9мг; 0,015ммоль) і суміш LiOH·H₂O (7мг; 0,15ммоль) в THF і H₂O (по 1мл кожного) перемішували при кімнатній температурі протягом 44 годин. Розчин підкисили до pH 5 1 н. водним розчином HCl і потім екстрагували EtOAc (тричі). Об'єднані органічні екстракти концентрували у вакуумі, а залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (аналогічно очищенню сполуки Частини Д), одержавши після ліофілізації із діоксану зазначену в назві сполуку (6мг; 68%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

[M + H]⁺ = 572,3

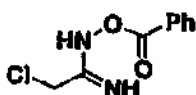
Приклад 12



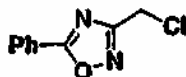
A.

До інтенсивно перемішуваної суміші хлорацетонітрилу (7,5г; 0,10ммоль) і гідрохлориду гідроксиламіну (6,95г; 0,10ммоль) в H_2O (25мл) обережно добавляли Na_2CO_3 (5,3г; 0,05ммоль), підтримуючи температуру реакційної суміші на рівні $< 30^\circ\text{C}$. Після цього суміш перемішали при температурі 30°C протягом 15 хвилин і екстрагували Et_2O (2ч 80мл). Об'єднані органічні екстракти просушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі, одержавши сполуку Частини А (6,9г; 64%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

B.



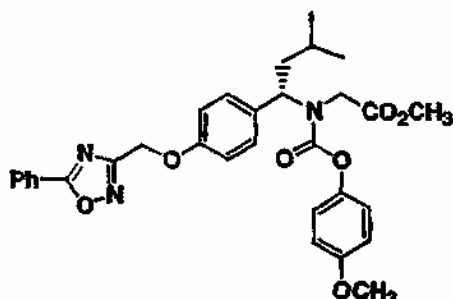
До охолодженої до температури 0°C суміші сполуки Частини А (1,0г; 9,0ммоль) і K_2CO_3 (870мг; 6,3ммоль) в ацетоні (45мл) по краплях добавили розчин бензоїлхлориду (1,0мл; 9,0ммоль) в ацетоні (5мл). Реакційній суміші дали можливість відігрітися до кімнатної температури, після чого її перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Леткі речовини видалили у вакуумі, а залишок розподілили між H_2O і EtOAc . Органічну фазу промили розсолон, просушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі, одержавши сирю сполуку Частини В (1,50г; 76%) у вигляді твердої речовини білого кольору.



C.

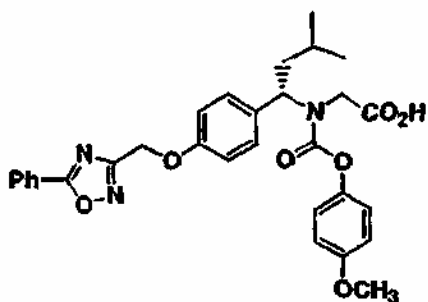
Розчин сирої сполуки Частини В (1,50г) в HOAc (25мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1,5 год., після чого леткі речовини видалили у вакуумі. Залишок розподілили між H_2O (40мл) і EtOAc (50мл); органічну фазу промили H_2O (2ч 40мл), насиченим водним розчином NaHCO_3 (2ч 40мл) і розсолон (40мл), просушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; безперервний градієнт від 4:1 до 7:3 суміші гексан: EtOAc), одержавши сполуку Частини С (840мг; 61%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

D.



Суміш сирої сполуки Частини С (20мг; 0,10ммоль), сполуки Частини 3 Прикладу 9 (8мг; 0,02ммоль) і K_2CO_3 (5мг; 0,03ммоль) у MeCN (5мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1,5 год. Леткі речовини видалили у вакуумі, а залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (безперервний градієнт від 60:40 А:В до 100%В; А = 90:10:0,1 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$; В = 90:10:0,1 $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$; 12хв. перебіг при витраті 20мл/хв.; детектування на довжині хвилі 220нм; колонка YMC ODS 20ч 100мм), одержавши сполуку Частини D (8мг; 72%) у вигляді сиропу.

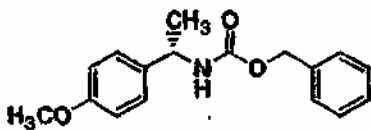
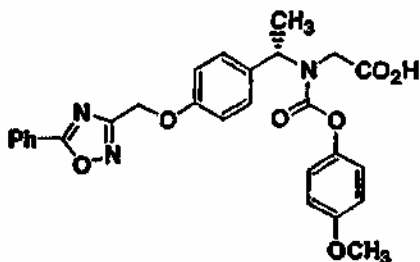
E.



Розчин сполуки Частини D (8мг; 0,014ммоль) і суміш LiOH-H₂O (3мг; 0,07ммоль) в THF (1мл) і H₂O (0,5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчин підкислили до pH 5 1 н. водним розчином HCl і екстрагували EtOAc (3X). Об'єднані органічні екстракти концентрували у вакуумі, а залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (в умовах, аналогічних умовам очистки сполуки Частини D), одержавши зазначену в назві сполуку (6мг; 77%) у вигляді безколірного сиропу.

$[M + H]^+ = 546,2$

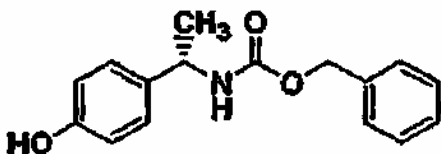
Приклад 13



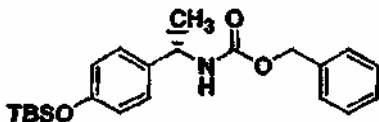
A.

При кімнатній температурі до суміші (S)-1-(4-метоксифеніл)-етиламіну (5,45г, 36ммоль) в THF (50мл) і водного розчину NaHCO₃ (6,05г в 25мл H₂O) по краплях добавили бензилхлорформіат (6,20мл; 43ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин; органічну фазу відділили і концентрували у вакуумі. Залишок розподілили між EtOAc і H₂O (по 100мл кожного). Органічну фазу промили розсолем, просушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі до 30мл об'єму. Добавили еквівалентний об'єм гексану (30мл), і сполука Частини A (9,12г; 89%) виділилася у вигляді безколірних голчастих кристалів.

B.



До охолодженого до температури -78°C розчину сполуки Частини A (2,50г; 8,8ммоль) у безводному CH₂Cl₂ (11мл) по краплях протягом більш, ніж 25 хвилин, добавили розчин BBr₃ в CH₂Cl₂ (11,4мл 1,0M розчину; 11,4ммоль). Реакційній суміші дали можливість відігрітися до температури 0°C, після чого її перемішували при температурі 0°C протягом 6 годин, а потім обережно погасили при температурі -78°C шляхом добавлення по краплях з надлишком MeOH (6мл). Розчину дали можливість відігрітися до температури 0°C, після чого його перемішували при температурі 0°C протягом 5 хвилин. Далі розчин розподілили між CH₂Cl₂ (60мл) і H₂O (50мл). Органічну фазу промили послідовно розсолем і 5% водним розчином NaHCO₃ (по 50мл кожного), просушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO₂; ступінчастий градієнт від 4:1 до 1:1 гексан:EtOAc), одержавши сполуку Частини B (1,30г; вихід 63% із розрахунку 650мг (26%) відновленої непрореагованої сполуки Частини A) у вигляді твердої речовини білого кольору.

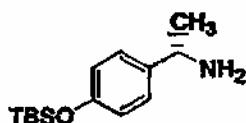


C.

Суміш трет-бутилдиметилсилілхлориду (357мг; 2,36ммоль), сполуки Частини B (535мг; 1,97ммоль) та

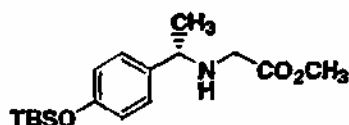
імідазолу (161мг; 2,36ммоль) в ДМФА (5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розподілили між EtOAc (20мл) і водою (50мл). Органічну фазу промили водою (2ч 50мл), просушили (Na₂SO₄), і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO₂; суміш гексан:EtOAc 3:1), одержавши сполуку Частини С (320мг; 42%) у вигляді масла в додаток до відновленого вихідного фенолу (150мг; 20%).

D.



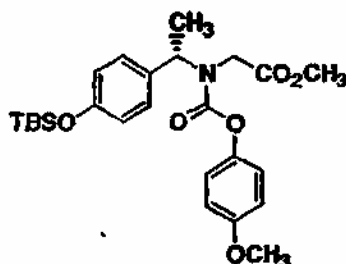
Суміш сполуки Частини С (320мг; 0,83ммоль) і 10% паладію на вуглецю (30мг) в MeOH (30мл) перемішували в атмосфері балонного H₂ при кімнатній температурі протягом 1 год. За результатами HPLC-аналізу у цій точці процесу реакція була повністю завершена. Каталізатор відфільтрували через целіт Celite®, і фільтрат концентрували у вакуумі, одержавши сполуку Частини D (230мг) у вигляді твердої речовини білого кольору, котру використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

E.



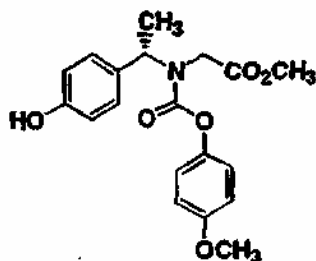
Розчин сполуки Частини D (230мг), метилбромацетат (86мкл; 0,91ммоль) і Et₃N (127мкл; 0,91ммоль) в THF (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розподілили між H₂O і EtOAc (30мл). Органічну фазу промили розсолем, просушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO₂; ступінчастий градієнт із суміші гексан:EtOAc 9:1 до 1:1), одержавши сполуку Частини E у вигляді масла (177мг; 66% за 2 стадії).

F.



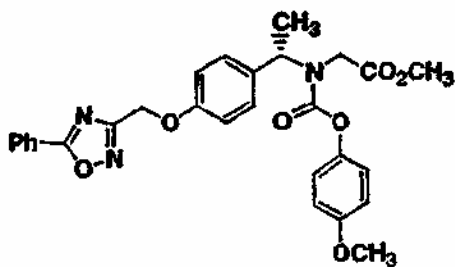
До розчину сполуки Частини E (9,0г; 27,9ммоль), NaHCO₃ (4,70г; 55,8ммоль) в суміші THF:H₂O (240мл розчину 1:1) по краплях добавили розчин 4-метоксифенілхлорформіату (5,0мл; 33,5ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім розподілили між EtOAc (250мл) і H₂O (200мл). Органічну фазу промили розсолем (200мл), просушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO₂; ступінчастий градієнт від 9:1 до суміші гексан:EtOAc 7:3), одержавши в результаті чисту сполуку Частини F (12,5г; 95%).

G.



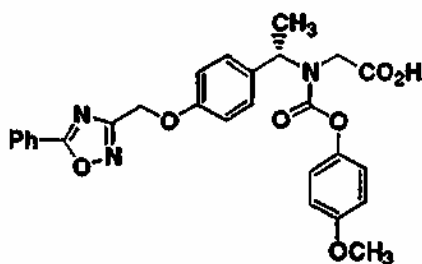
До розчину сполуки Частини E (12,5г; 26,4ммоль) в THF (100мл) по краплях добавили фторид тетрабутиламонію (32мл 1М розчину в THF; 32ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім розподілили між EtOAc (250мл) і H₂O (200мл). Органічну фазу промили розсолем (200мл), просушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO₂; ступінчастий градієнт від 9:1 до 3:2 гексан:EtOAc), одержавши сполуку Частини G (8,0г; 84%) у вигляді сиропу.

H.



Суміш сирової сполуки Частини С Прикладу 12 (20мг; 0,10ммоль), сполуки Частини G (8мг; 0,02ммоль) і K_2CO_3 (5мг; 0,03ммоль) в MeCN (5мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1,5 годин. Леткі речовини видалили у вакуумі, а залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (в умовах, аналогічних умовам очистки сполуки Частини D Прикладу 12), одержавши сполуку Частини H (8мг; 72%) у вигляді сиропу.

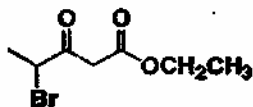
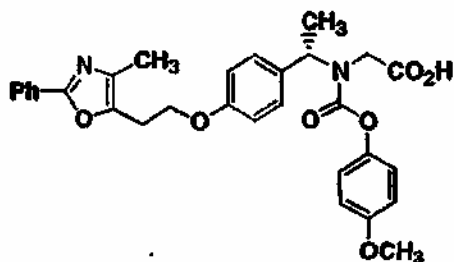
I.



Розчин сполуки Частини H (8мг; 0,014ммоль) і суміш LiOH-H₂O (3мг; 0,07ммоль) в THF (1мл) і H₂O (0,5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчин підкислили до pH 5 1 н. водним розчином HCl, а потім екстрагували EtOAc (тричі). Об'єднані органічні екстракти концентрували у вакуумі, а залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (в умовах, аналогічних умовам очистки сполуки Частини D Прикладу 12), одержавши зазначену в назві сполуку (6мг; 77%) у вигляді безколірного сиропу.

$[M + H]^+ = 504,2$

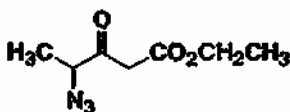
Приклад 14



A.

До охолодженого до температури 0°C розчину етилпропіонілацетату (10,0г, 69,4ммоль) в $CHCl_3$ (60мл) по краплях добавили розчин Br_2 (3,6мл; 69,4ммоль) в $CHCl_3$ (20мл) і утворену суміш перемішували при температурі 0°C протягом 0,5 год. Реакційній суміші дали можливість відігрітися до кімнатної температури, після чого її перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 год. Суміш барботували повітрям протягом 1 год. Після цього леткі речовини видалили у вакуумі, одержавши на виході маслянистий залишок, тобто сиропу сполуки Частини A (15,3 г, вихід >95%) у вигляді масла, котре використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

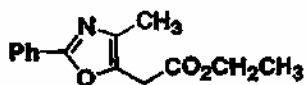
B.



Суміш сполуки Частини A (400мг; 1,79ммоль) і азиду натрію (136мг; 2,09ммоль) в ацетоні (6мл) і H₂O (1мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., а потім при температурі 50°C протягом ще 1 год. У цій точці процесу HPLC-аналіз показав, що вихідний матеріал був повністю витрачений. Леткі речовини

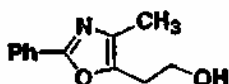
видалили у вакуумі, а залишок розподілили між H_2O і CH_2Cl_2 . Органічну фазу просушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; безперервний градієнт від гексану до 1:1 суміш гексан:EtOAc), одержавши сполуку Частини В (280мг; 85%) у вигляді масла блідо-жовтого кольору.

C



До розчину сполуки Частини В (100мг; 0,54ммоль) в діоксані (4мл) добавили Pn_3P з полімерною зв'язкою (540мг 3ммоль/г полімеру; 3 еквіваленти). Суміш струшували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Добавили бензоїлхлорид (70мкл; 0,60ммоль), і реакційну суміш гріли при температурі 75°C протягом 2 годин. У цій точці процесу HPLC-аналіз показав завершення реакції. Реакційну суміш профільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; безперервний градієнт від гексану до суміші гексан:EtOAc 1:1), одержавши сполуку Частини С (62мг; 50%) у вигляді безколірного масла.

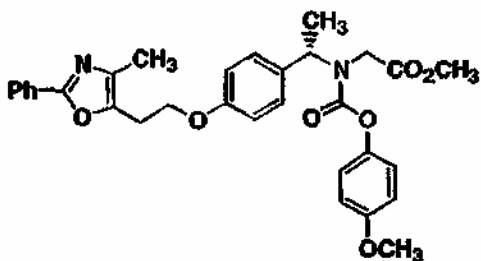
D.



До охолодженого до температури 0°C розчину LiAlH_4 (1,0мл 1М розчину; 1ммоль) по краплях добавили розчин сполуки Частини С (75мг; 0,031ммоль) в THF. Через 30 хвилин витримання при температурі 0°C реакцію обережно погасили за допомогою H_2O , потім добавили водний розчин NaOH (2мл 3 н. розчину). Леткі речовини видалили у вакуумі, а залишок розподілили між H_2O і CH_2Cl_2 . Водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 (2х).

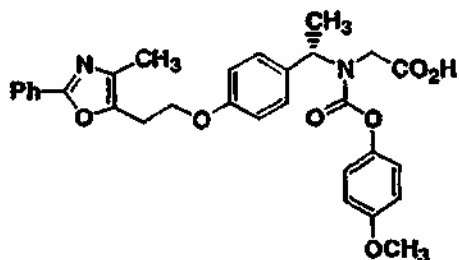
Об'єднані органічні екстракти концентрували у вакуумі, і залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; безперервний градієнт від 100% гексану до 100% EtOAc), одержавши сполуку Частини D (55мг; 89%) у вигляді безколірного масла.

E.



До охолодженого до температури 0°C розчину сполуки Частини D (20мг; 0,098ммоль), сполуки Частини G Прикладу 13 (33мг; 0,092ммоль) і Ph_3P (40мг; 0,15ммоль) в CH_2Cl_2 (2мл) по краплях добавили розчин DEAD (31мкл; 0,20ммоль) в CH_2Cl_2 (2мл). Реакційній суміші дали можливість відігрітися до кімнатної температури, після чого її перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Леткі речовини видалили у вакуумі, а залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; безперервний градієнт від 100% гексану до 100% EtOAc), одержавши сполуку Частини E (32мг; 61%) у вигляді безколірного масла.

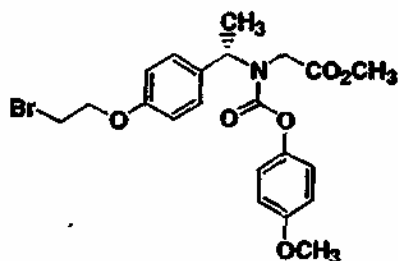
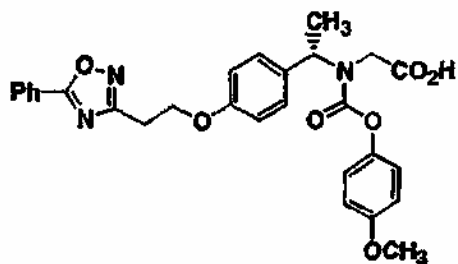
F.



Розчин сполуки Частини E (16мг; 0,029ммоль) у водному розчині LiOH (0,5мл 2N розчину) і MeOH/THF (по 0,5мл кожного) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Органічні розчинники видалили у вакуумі, і водну фазу підкисили до pH 2 1 н. водним розчином HCl . Утворений осад білого кольору зібрали шляхом фільтрування і просушили, одержавши зазначену в назві сполуку (9мг; 60%) у вигляді твердої речовини білого кольору.

$[\text{M} + \text{H}]^+ = 531,2$

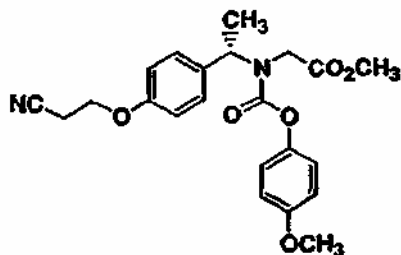
Приклад 15



A.

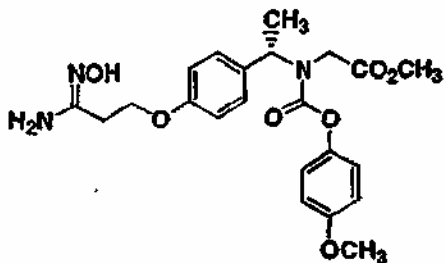
Суміш сполуки Частини G Прикладу 13 (3,5г; 9,75ммоль), 1,2-диброметану (4,2мл; 49ммоль) і K_2CO_3 (2,2г; 15,6ммоль) у MeCN (32,5мл) гріли при температурі 90°C протягом 15 годин. Суміш охолодили до кімнатної температури, і леткі речовини видалили у вакуумі. Залишок розподілили між H_2O і EtOAc; органічну фазу промили H_2O і розсоллом, просушили ($MgSO_4$) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; безперервний градієнт від 100% гексану до суміші гексан:EtOAc 1:1 протягом 45 хвилин; потім від суміші гексан:EtOAc 1:1 до 100% EtOAc протягом 10 хвилин), одержавши сполуку Частини A (2,0г; 44%; 66%, із розрахунку відновленого вихідного матеріалу) у вигляді масла.

B.



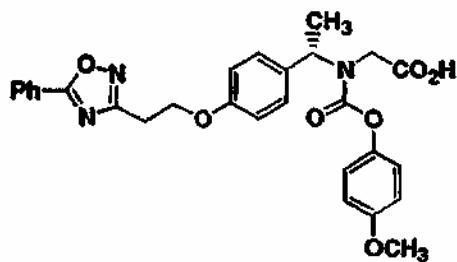
Суміш сполуки Частини A (2,0г; 4,3ммоль) і ціаниду тетрабутиламонію (3,5г; 12,9ммоль) в CH_2Cl_2 (21,5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Леткі речовини видалили у вакуумі, а залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; безперервний градієнт від 100% гексану до суміші гексан:EtOAc 1:1 протягом 45 хвилин; потім від суміші гексан:EtOAc 1:1 до 100% EtOAc протягом 10 хвилин), одержавши сполуку Частини B (1,49г; 84%) у вигляді масла.

C.



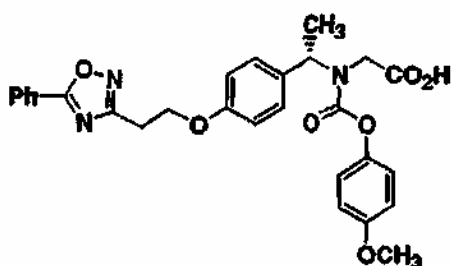
Суміш сполуки Частини B (450мг; 1,14ммоль) і гідроксиламіну (230мг 50%(мас.) водного розчину) в MeOH: H_2O (8,4мл 2:1 розчину) гріли при температурі 95°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, і леткі речовини видалили у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (безперервний градієнт від 70:30 A:B до 100% B протягом 25 хвилин при витраті 25мл/хв.; A = 90:10:0,1 H_2O :MeOH:TFA; B = 90:10:0,1 MeOH: H_2O :TFA; детектування на довжині хвилі 220нм; колонка YMC ODS 30ч 250 мм; час затримання = 17,1хв.), одержавши сполуку Частини C (390мг; 77%) у вигляді масла.

D.



До розчину сполуки Частини С (43мг, 0,097ммоль) у піридині (970мкл) добавили бензоїлхлорид (100мкл; 0,86ммоль). Суміш перемішували в герметично закритій колбі при температурі 115°C протягом 3 годин, потім охолодили до кімнатної температури і розподілили між H₂O і EtOAc. Органічну фазу промили H₂O і розсолом, просушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (безперервний градієнт від 60:40 А:В до 100% В протягом 25 хвилин, потім витримування при 100% В протягом 10 хвилин з витратою 25мл/хв.; А = 90:10:0,1 H₂O:MeOH:TFA; В = 90:10:0,1 MeOH:H₂O:TFA; детектування на довжині хвилі 220нм; колонка YMC ODS 30ч 250мм, час затримання = 29,4хв.), одержавши сполуку Частини D (12мг; 23%) у вигляді масла.

Е.

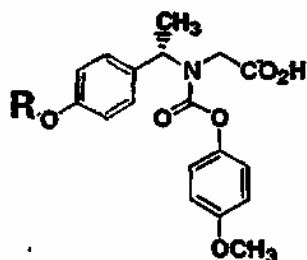


Розчин сполуки Частини D (6мг; 0,011ммоль) і LiOH·H₂O (2,4мг; 0,06ммоль) в THF (2мл) і H₂O (1мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Добавили EtOAc, і суміш підкислили до pH 2 1 н. водним розчином HCl; органічну фазу промили H₂O і розсолом, просушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (від 70:30 А:В до 100% В протягом 10 хвилин, потім витримування при 100% В протягом 5 хвилин з витратою 20мл/хв.; А = 90:10:0,1 H₂O:MeOH:TFA; В = 90:10:0,1MeOH: H₂O: TFA; детектування на довжині хвилі 220нм; колонка YMC ODS 20ч 100 мм; час затримання = 11,2хв.), одержавши зазначену в назві сполуку (4,0мг; 68%) у вигляді масла.

$[M + H]^+ = 518,2$

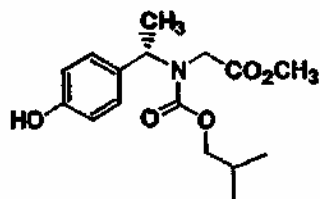
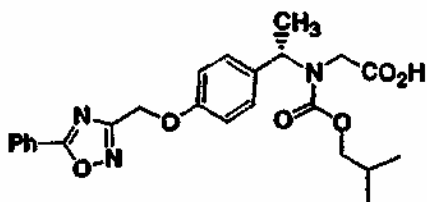
Приклади 16-17

Зазначені нижче фенілоксадіазолкарбаматні кислоти були синтезовані згідно з процесом, описаним у Прикладі 15.



Приклад №	R	$[M+H]^+$
16		602,2
17		532,2

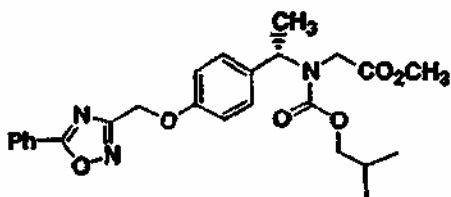
Приклад 18



A.

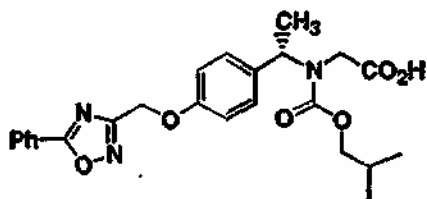
До розчину сполуки Частини Е Прикладу 13 (3,60г; 11,1ммоль), NaHCO_3 (1,21г; 14,4ммоль) в суміші діоксан: H_2O (75мл розчину 2:1) по краплях добавили ізобутилхлорформіат (1,87мл:14,4ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім розподілили між EtOAc і H_2O . Органічну фазу промили розсолем, просушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі, одержавши в результаті проміжний TBS-карбаматфенол. Цей продукт розчинили в THF (50мкл) і добавили фторид тетрабутиламонію (4,17мл 75% водного розчину). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 хвилин, після чого леткі речовини видалили у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; безперервний градієнт від 9:1 до 2:3 суміші гексан:EtOAc протягом 40 хвилин; потім від 2:3 суміші гексан:EtOAc до 100% EtOAc протягом 15 хвилин), одержавши сполуку Частини А (3,0г, 87% за 2 стадії) у вигляді твердої речовини.

B.



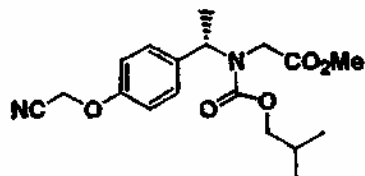
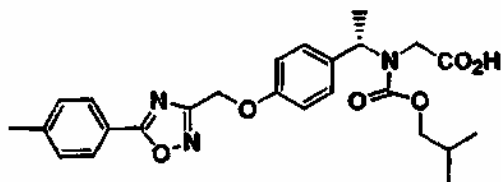
Суміш сполуки Частини А (45мг, 0,146ммоль), сполуки Частини С Прикладу 12 (XXмг; 0,292ммоль) і K_2CO_3 (40мг; 0,292ммоль) в MeCN (1мл) перемішували при температурі 90°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, суміш розподілили між EtOAc і H_2O . Органічну фазу промили розсолем, просушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (безперервний градієнт від 50:50 A:B до 100%B; A = 90:10:0,1 H_2O :MeOH:TFA; B = 90:10:0,1 MeOH: H_2O :TFA; 10 хвилин перебіг при витраті 20мл/хв., час затримання 5 хвилин; детектування на довжині хвилі 220нм; колонка YMC ODS 20ч 100мм), одержавши сполуку Частини В у вигляді масла.

C.



Розчин сполуки Частини В і LiOH- H_2O (18мг; 0,44ммоль) в THF (0,7мл) і H_2O (0,35мл) перемішували при температурі 50°C протягом 3 годин. Добавили EtOAc, і суміш підкислили до значення $\text{pH} \sim 2$ 1н. водним розчином HCl. Органічну фазу промили H_2O і розсолем, просушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (безперервний градієнт від 60:40 A:B до 100%B протягом 10 хвилин, потім витримування при 100% B протягом 5 хвилин при витраті 20мл/хв.; A = 90:10:0,1 H_2O :MeOH:TFA; B = 90:10:0,1 MeOH: H_2O :TFA; детектування на довжині хвилі 220нм; колонка YMC ODS 20ч 100мм; час затримання = 10,2хв), одержавши зазначену в назві сполуку (48мг; 73% за 2 стадії) у вигляді твердої речовини. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 454,2$

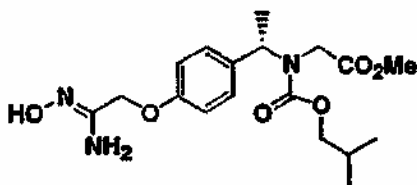
Приклад 19



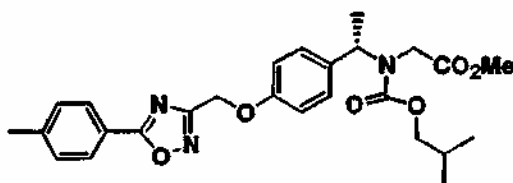
A.

Суміш сполуки Прикладу 18 сполука Частини А (850мг; 2,75ммоль) і α -хлорацетонітрил (0,348 мл; 5,50ммоль) і K_2CO_3 (760мг; 5,50ммоль) в CH_3CN (9,2мл) перемішували при температурі $90^\circ C$ протягом 3 годин, потім охолодили до кімнатної температури і розподілили між EtOAc (95мл) і H_2O (45мл). Органічну фазу промили розсолем (100мл), просушили ($MgSO_4$) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; безперервний градієнт від 100% гексану до 100% EtOAc), одержавши сполуку Частини А (910мг; 95%) у вигляді безколірного масла.

B.

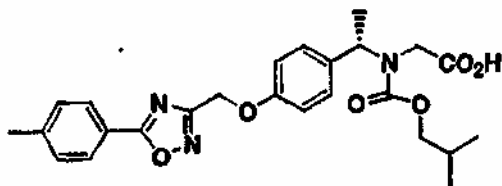


Суміш сполуки Частини А (910мг; 2,61ммоль) і гідроксиламіну (517мг 50%-го розчину у воді; 7,83ммоль) в MeOH (11,6мл) і H_2O (5,8мл) перемішували при температурі $95^\circ C$ протягом 6 годин, потім охолодили до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом ще 6 годин, після чого леткі речовини видалили у вакуумі. Залишок розподілили між EtOAc (120мл) і H_2O (65мл). Органічну фазу промили розсолем (20мл), просушили ($MgSO_4$) і концентрували у вакуумі, одержавши в результаті сиру сполуку Частини В (901мг; 91%) у вигляді масла, котре використовували на наступній стадії без додаткової очистки.



C.

Суміш сполуки Частини В (56мг; 0,147ммоль) і п-толуолхлориду (38,9мкл; 0,294ммоль) у піридині (1,4мл) витримували в умовах струшування при температурі $110^\circ C$ протягом 14 годин, після чого реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розподілили між EtOAc (10мл) і H_2O (5мл). Органічну фазу промили розсолем (20мл), і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (аналогічно умовам очистки сполуки Частини Е Прикладу 15, за винятком того, що використовували безперервний градієнт від суміші 50:50 розчинник А:розчинник В до 100% В протягом 10 хвилин, потім 4 хвилини витримування при 100% В), одержавши сполуку Частини С (12,6мг; 18%) у вигляді масла.



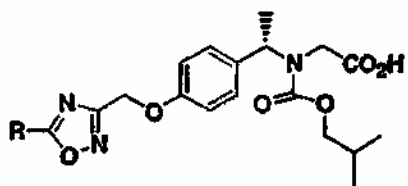
D.

Розчин сполуки Частини С (12,6мг; 0,0262ммоль) і LiOH- H_2O (30,8мг; 0,735ммоль) в THF (1мл) і H_2O (0,5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин, після чого суміш підкислили до pH 2 1н. водним розчином HCl. Суміш розподілили між EtOAc (10мл) і H_2O (5мл). Органічну фазу промили розсолем (20мл), просушили ($MgSO_4$) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (аналогічно умовам очистки сполуки Частини Е Прикладу 15, за винятком того, що використовували безперервний градієнт від суміші 40:60 розчинник А:розчинник В до 100% В протягом 10 хвилин, потім 4

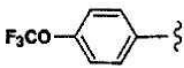
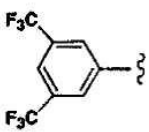
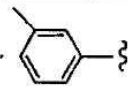
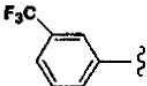
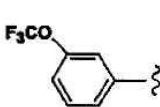
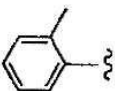


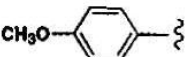
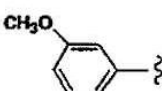
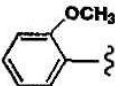
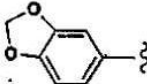
хвилини витримування при 100% В), одержавши зазначену в назві сполуку (8,8мг; 72%) у вигляді масла. $[M + H]^+ = 468,0$

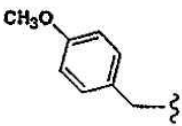
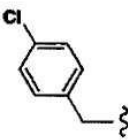
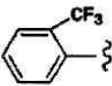

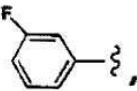

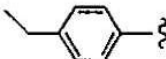
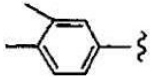
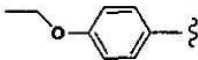
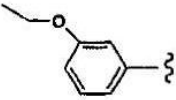
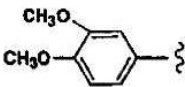
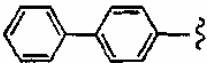
Приклади 20 - 47

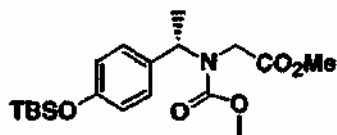
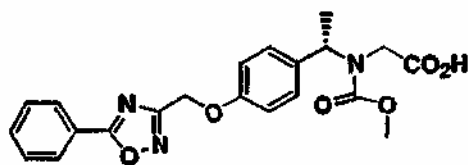
Сполуки згідно з Прикладами 20 - 47 були одержані аналогічно описаному у Прикладі 19 (для сполуки Частини В Прикладу 19) при використанні хлорангідридів різних підходящих кислот.



Приклад №	R	$[M + H]^+$
20		488,2
21		490,3
22		510,2
23		522,2

24		538,1
25		590,2
26		468,2
27		522,1
28		538,3
29		468,1
30		468,1
31		482,1
32		484,1
33		484,1
34		484,0
35		498,1

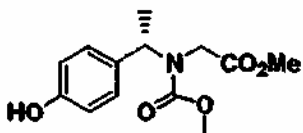
36		498,1
37		502,1
38		522,0
39		471,8
40		472,0
41		479,2
42		482,2
43		482,1
44		498,1
45		498,1
46		514,1
47		530,0



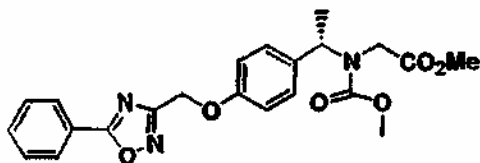
A.

Суміш сполуки Частини Е Прикладу 13 (203мг; 0,628ммоль), метилхлорформіату (0,063мл; 0,817ммоль) і NaHCO_3 (69мг; 0,817ммоль) в суміші діоксан: H_2O (3,14мл розчину 2:1) перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин, після чого реакційну суміш розподілили між EtOAc (10мл) і H_2O (5мл). Органічну фазу промили розсолем (10мл), просушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі, одержавши сиру сполуку Частини А, котру використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

B.

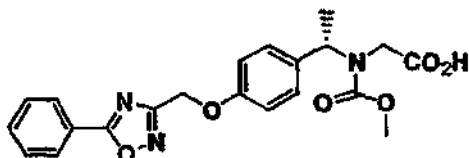


Розчин сирової сполуки Частини А і $(\text{h-Bu})_4\text{NF}$ (237мкл; 0,817ммоль) в THF (2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, після чого леткі речовини видалили у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; безперервний градієнт від суміші гексан:EtOAc 9:1 до 100% EtOAc), одержавши сполуку Частини В (124мг; 74% за дві стадії) у вигляді безколірного масла.



C.

Суміш сполуки Частини В (14,5мг; 0,0543ммоль), сполуки Частини С Прикладу 12 (13,7мг; 0,0706ммоль) і K_2CO_3 (9,8мг; 0,0706ммоль) в CH_3CN (1мл) витримували в умовах струшування при температурі 88°C протягом 14 годин, потім охолодили до кімнатної температури і розподілили між EtOAc (10мл) і H_2O (5мл). Органічну фазу промили розсолем (20мл) і концентрували у вакуумі, одержавши сиру сполуку Частини С, котру використовували на наступній стадії без додаткової очистки.



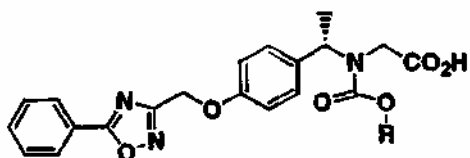
D.

Розчин сирової сполуки Частини С і $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (6,8мг; 0,163ммоль) в THF (1мл) і H_2O (0,5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, після чого суміш підкислили до pH 2 1н. водним розчином HCl. Суміш розподілили між EtOAc (10мл) і H_2O (5мл). Органічну фазу промили розсолем (20мл), просушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (аналогічно умовам очистки сполуки Частини Е Прикладу 15, за винятком того, що використовували безперервний градієнт від суміші 40:60 розчинник А:розчинник В до 100% В протягом 10 хвилин, потім 4 хвилини витримування при 100% В), одержавши зазначену в назві сполуку (15,5мг; 69% за дві стадії) у вигляді масла.

$[\text{M} + \text{H}]^+ = 412,2$

Приклади 49-53

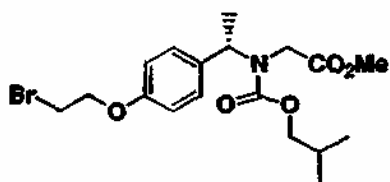
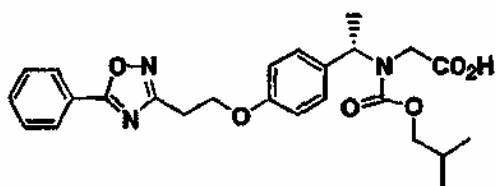
Сполуки згідно з Прикладами 49-53 були одержані аналогічно описаному у Прикладі 48 (для сполуки Частини Е Прикладу 13) при використанні підходящих хлорформіатів (замість метилхлорформіату, використовуваного у Прикладі 48).



Приклад №	R	$[M + H]^+$
49		426,2

50		440,3
51		440,4
52		454,2
53		481,2

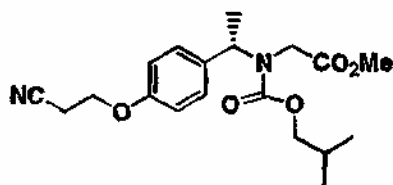
Приклад 54



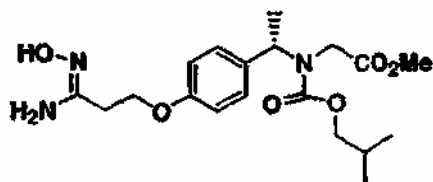
A.

Суміш сполуки Частини А Прикладу 18 (1000мг; 3,24ммоль), 1,2 диброметану (1,7мл; 19,4ммоль) і K_2CO_3 (896мг; 6,48ммоль) у CH_3CN (9,2мл) перемішували при температурі $90^\circ C$ протягом 4 годин, потім охолодили до кімнатної температури і розподілили між EtOAc (100мл) і H_2O (50мл). Органічну фазу промили розсолон (100мл), просушили ($MgSO_4$) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; безперервний градієнт від 100% гексану до 100% EtOAc), одержавши сполуку Частини А (868мг; 65%) у вигляді безколірного масла.

B.



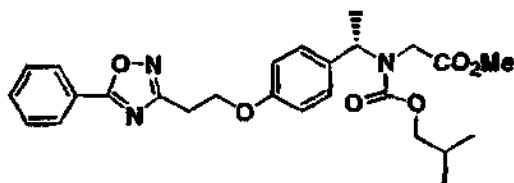
Суміш сполуки Частини А (868мг; 2,09ммоль) і ціаниду тетрабутиламонію (1,68г; 6,27ммоль) в CH_2Cl_2 (21,5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин, після чого леткі речовини видалили у вакуумі; залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; безперервний градієнт від 100% гексану до 100% EtOAc), одержавши сполуку Частини В (730мг; 96%) у вигляді безколірного масла.



C.

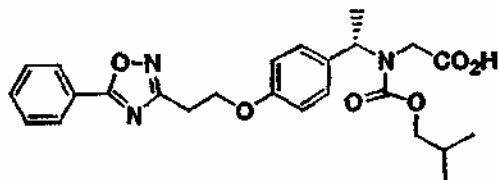
Суміш сполуки Частини В (730мг; 2,02ммоль) і гідроксиламіну (400мг 50%-го розчину у воді; 6,06ммоль) в MeOH (9,0мл) і H_2O (4,5мл) перемішували при температурі 95°C протягом 4 годин, після чого леткі речовини видалили у вакуумі. Залишок розподілили між EtOAc (120мл) і H_2O (65мл). Органічну фазу промили розсолем (70мл), просушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі, одержавши в результаті сиру сполуку Частини С (750мг; 94%) у вигляді масла.

D.



До розчину сполуки Частини С (50мг; 0,127ммоль) у піридині (1,3мл) добавили бензоїлхлорид (29,5мкл; 0,254ммоль). Суміш витримали в умовах струшування при температурі 110°C протягом 15 годин, потім охолодили до кімнатної температури і розподілили між EtOAc (10мл) і H_2O (5мл). Органічну фазу промили розсолем (20мл), і концентрували у вакуумі, одержавши сиру сполуку Частини D, котру використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

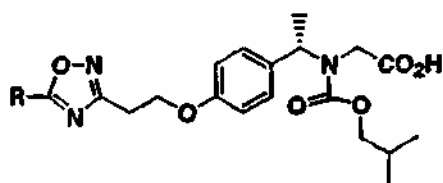
E.

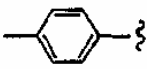
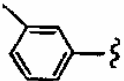

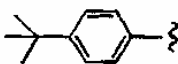
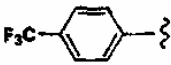
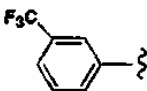



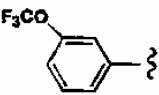

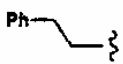
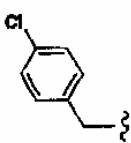
Розчин сирої сполуки Частини D і LiOH- H_2O (26,6мг; 0,635ммоль) в THF (0,8мл) і H_2O (0,4мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 25 годин, після чого суміш підкислили до pH 2 1н. водним розчином HCl. Суміш розподілили між EtOAc (10мл) і H_2O (5мл). Органічну фазу промили розсолем (20мл), просушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (аналогічно умовам очистки сполуки Частини E Прикладу 15, за винятком того, що використовували безперервний градієнт від суміші 40:60 розчинник А:розчинник В до 100% В протягом 10 хвилин, потім 4 хвилини витримання при 100% В), одержавши зазначену в назві сполуку (6,5мг; 11% за дві стадії) у вигляді масла. $[\text{M} + \text{H}]^+ = 468,1$

Приклади 55-65

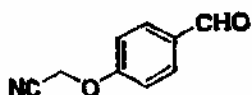
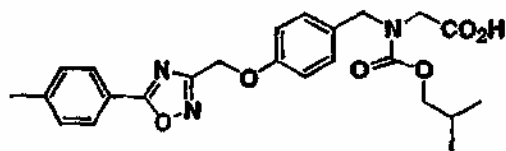
Сполуки згідно з Прикладами 55-65 були одержані аналогічно описаному у Прикладі 54 (починаючи від сполуки Частини С Прикладу 54), але при використанні хлорангідридів різних підходящих кислот замість бензоїлхлориду.



Приклад №	R	[M + H] ⁺
55		482,1
56		482,2
57		502,1
58		524,2
59		536,1
60		536,2

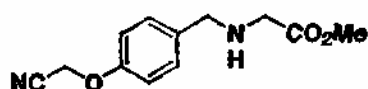
61		552,0
62		552,1
63		482,1
64		496,2
65		516,2

Приклад 66



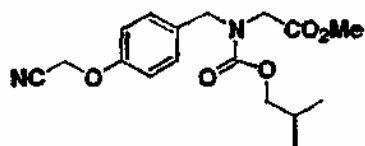
A.

Суміш 4-гідроксibenзальдегіду (5,2г; 42,6ммоль), хлорацетонітрилу (4,0мл; 63,2ммоль) і K_2CO_3 (6,7г; 48,5ммоль) в CH_3CN (106,5мл) перемішували при температурі $90^\circ C$ протягом 5 годин, потім охолодили до кімнатної температури і розподілили між EtOAc (200мл) і H_2O (110мл). Органічну фазу промили розсолем (200мл), просушили ($MgSO_4$) і концентрували у вакуумі, одержавши в результаті сиру сполуку Частини А, котру використовували на наступній стадії без додаткової очистки.



B.

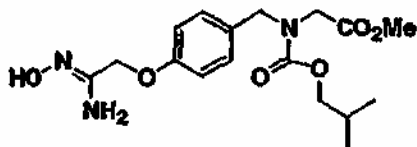
Суміш сирової сполуки Частини А, гідрохлориду гліцинметилового естеру (5,9г; 46,9ммоль), Et_3N (6,5мл; 46,9ммоль) і 4А молекулярних сит (2г) в MeOH (142мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 13 годин, після чого повільно добавили $NaBH_4$ (1,8г; 46,9ммоль). Суміш перемішали при кімнатній температурі протягом 1 год., після чого леткі речовини видалили у вакуумі. Залишок розподілили між EtOAc (150мл) і H_2O (80мл). Органічну фазу промили розсолем (150мл), просушили ($MgSO_4$) і концентрували у вакуумі, одержавши сполуку Частини В (6,0г; 60% за дві стадії) у вигляді безколірного масла.



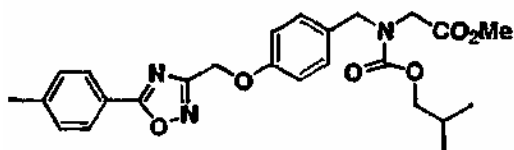
C.

Суміш сполуки Частини В (2,1г; 8,97ммоль), ізобутилхлорформіату (1,52мл; 11,7ммоль) і $NaHCO_3$ (983мг; 11,7ммоль) в суміші діоксан: H_2O (60мл 2:1 розчину) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім розподілили між EtOAc (120мл) і H_2O (70мл). Органічну фазу промили розсолем (140мл), просушили ($MgSO_4$) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; безперервний градієнт від 100% гексану до 100% EtOAc), одержавши сполуку Частини С (2,84г; 95%) у вигляді безколірного масла.

D.



Суміш сполуки Частини С (1,7г; 5,09ммоль) і гідроксиламіну (1,0г 50%-го розчину у воді; 15,27ммоль) в MeOH (22,6мл) і H_2O (11,3мл) перемішували при температурі $95^\circ C$ протягом 5 годин, після чого леткі речовини видалили у вакуумі. Залишок розподілили між EtOAc (140мл) і H_2O (80мл). Органічну фазу промили розсолем (20мл), просушили ($MgSO_4$) і концентрували у вакуумі, одержавши в результаті сиру сполуку Частини D (1,77г; 95%) у вигляді масла, котре використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

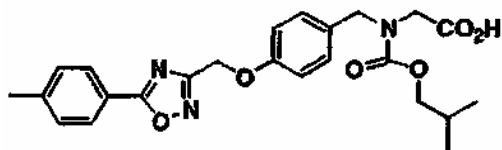


E.

До розчину сполуки Частини D (50мг; 0,136ммоль) у розчині піридину (1,1мл) добавили п-толуолхлорид (42,1мкл; 0,272ммоль). Суміш струшували при температурі $115^\circ C$ протягом 6 годин, потім концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (аналогічно умовам очистки сполуки Частини Е Прикладу 15, за винятком того, що використовували безперервний градієнт від суміші 40:60 розчинник

А:розчинник В до 100% В протягом 10 хвилин, потім 4 хвилини витримування при 100% В), одержавши сполуку Частини Е (7,6мг; 12%) у вигляді масла.

Е.

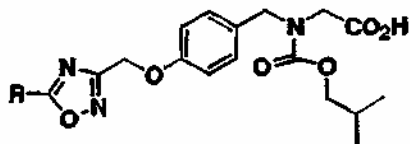


Розчин сполуки Частини Е (7,6мг; 0,0163ммоль) і LiOH-H₂O (28,5мг; 0,68ммоль) в THF (0,86мл) і H₂O (0,43мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 25 годин, після чого реакційну суміш підкислили до pH 2 1н. водним розчином HCl. Суміш розподілили між EtOAc (10мл) і H₂O (5мл). Органічну фазу промили розсолем (20мл), просушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (аналогічно умовам очистки сполуки Частини Е Прикладу 15, за винятком того, що використовували безперервний градієнт від суміші 40:60 розчинник А:розчинник В до 100% В протягом 10 хвилин, потім 4 хвилини витримування при 100% В), одержавши зазначену в назві сполуку (4,5мг; 61%) у вигляді масла.

$[M + H]^+ = 454,4$

Приклади 67-75

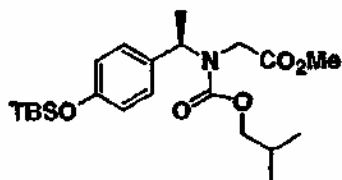
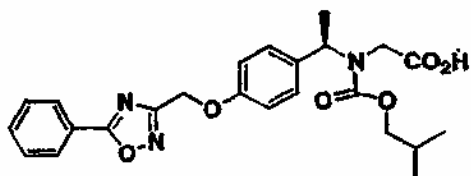
Сполуки згідно з Прикладами 67-75 були одержані аналогічно описаному у Прикладі 66 (починаючи від сполуки Частини D Прикладу 66), але при використанні хлорангідридів різних підходящих кислот (замість п-толуолхлориду).



Приклад №	R	$[M + H]^+$
67		470,0

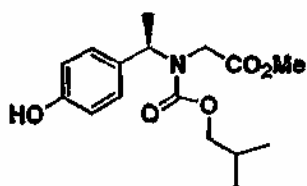
68		470,0
69		484,4
70		496,1
71		524,1
72		524,1
73		440,0
74		468,1
75		487,9

Приклад 76



А

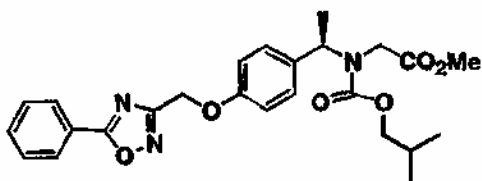
Суміш метилового естеру (R)-(+)-{1-[4-(трет-бутилдиметилсилілокси)феніл]-етиламіно}оцтової кислоти (2,8г; 8,67ммоль; отриманого із (R)-(+)-1-(4-метоксифеніл)етиламіну згідно з процесом синтезу, описаним у Частині Е Прикладу 13), ізобутилхлорформіату (1,5мл; 11,3ммоль) і NaHCO_3 (0,95г; 11,3ммоль) в суміші діоксан: H_2O (58мл розчину 2:1) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., після чого реакційну суміш розподілили між EtOAc (170мл) і H_2O (90мл). Органічну фазу промили розсолем (140мл), просушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі, одержавши сиру сполуку Частини А, котру використовували на наступній стадії без додаткової очистки.



B.

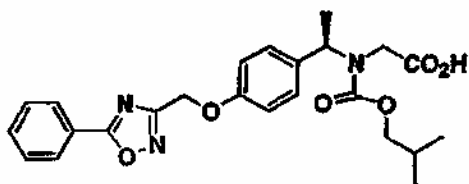
До розчину сирової сполуки Частини А в THF (28,9мл) добавили (h-Bu)₄NF (9,54мл 1М розчину в THF; 9,54ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин, потім розподілили між EtOAc (150мл) і H₂O (70мл). Органічну фазу промили розсолон (140мл), просушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі, одержавши сполуку Частини В (2,4г; 90% за 2 стадії) у вигляді безколірного масла.

C.



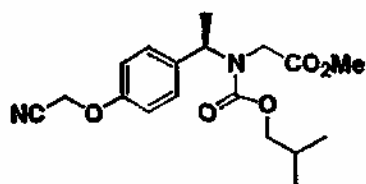
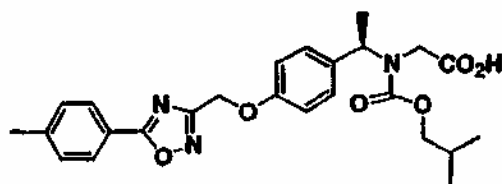
Суміш сполуки Частини В (46мг; 0,149ммоль), сполуки Частини С Прикладу 12 (37,8мг; 0,194ммоль) і K_2CO_3 (26,8мг; 0,194ммоль) в CH_3CN (2мл) перемішували при температурі 90°C протягом 16 годин, після чого реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розподілили між EtOAc (18мл) і H_2O (8мл). Органічну фазу промили розсолон (20мл), і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (аналогічно умовам очистки сполуки Частини Е Прикладу 15, за винятком того, що використовували безперервний градієнт від 50:50 розчинник А:розчинник В до 100% В протягом 10 хвилин, потім 4 хвилини витримування при 100% В), одержавши сполуку Частини С (48,3мг; 69%) у вигляді масла.

D.



Розчин сполуки Частини С (48,3мг, 0,103ммоль) і LiOH-H₂O (18,8мг; 0,447ммоль) в THF (1,2мл) і H₂O (0,6мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин, потім підкислили до pH 2 1н. водним розчином HCl. Суміш розподілили між EtOAc (14мл) і H₂O (8мл). Органічну фазу промили розсолем (15мл), просушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (аналогічно умовам очистки сполуки Прикладу 15 сполука Частини Е, за винятком того, що використовували безперервний градієнт від суміші 40:60 розчинник А:розчинник В до 100% В протягом 10 хвилин, потім 4 хвилини витримування при 100% В), одержавши зазначену в назві сполуку (40,3мг; 86%) у вигляді масла. [M + H]⁺ = 454,0

Приклад 77

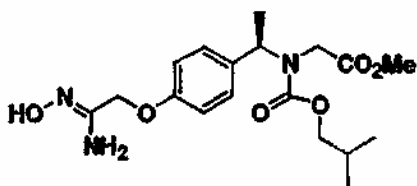


A.

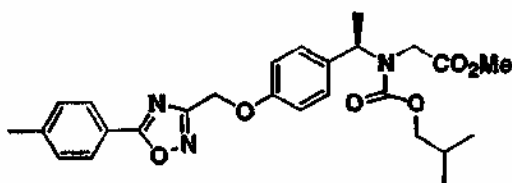
Суміш сполуки Прикладу 76 Частина В (1,2 г; 3,88ммоль), хлорацетонітрил (0,49мл; 7,76ммоль) і K_2CO_3 (1,07г; 7,76ммоль) в CH_3CN (12,9мл) перемішували при температурі 90°C протягом 10 годин, потім охолодили до кімнатної температури і розподілили між $EtOAc$ (95мл) і H_2O (45мл). Органічну фазу промили розсолон (100мл), просушили ($MgSO_4$) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; безперервний градієнт від 100% гексану до гексан: $EtOAc$ 3:2), одержавши сполуку Частина А (1,17г; 87%) у вигляді

безколірного масла.

В.



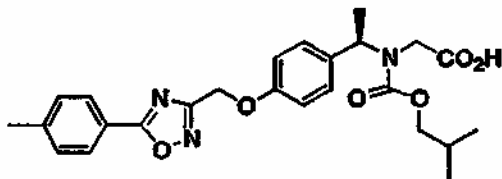
Розчин сполуки Частини А (1,17г; 3,36ммоль) і гідроксиламіну (0,65г 50%-го розчину у воді; 9,7ммоль) у MeOH (17,2мл) і H₂O (8,6мл) перемішували при температурі 95°C протягом 6 годин, потім охолодили до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок розподілили між EtOAc (140мл) і H₂O (80мл). Органічну фазу промили розсолем (80мл), просушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі, одержавши в результаті сиру сполуку Частини В (1,19г; 93%) у вигляді масла, котре використовували на наступній стадії без додаткової очистки.



С.

До розчину сполуки Частини В (40мг; 0,105ммоль) у піридині (1,0мл) добавили п-толуолхлорид (32,5мг; 0,21ммоль). Суміш струшували при температурі 115°C протягом 6 годин, потім охолодили до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (аналогічно умовам очистки сполуки Частини Е Прикладу 15, за винятком того, що використовували безперервний градієнт від суміші 40:60 розчинник А:розчинник В до 100% В протягом 10 хвилин, потім 4 хвилини витримування при 100% В), одержавши сполуку Частини Е (5,3мг; 10%) у вигляді масла.

Д.

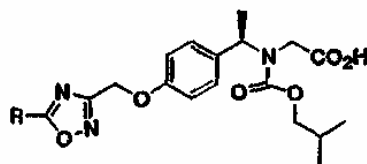


Розчин сполуки Частини С (5,3мг; 0,011ммоль) і LiOH:H₂O (17,6мг, 0,42ммоль) в THF (0,80мл) і H₂O (0,40мл) витримали в умовах струшування при температурі 50°C протягом 6 годин, потім охолодили до кімнатної температури і підкислили до pH 2 1н. водним розчином HCl. Суміш розподілили між EtOAc (10мл) і H₂O (5мл). Органічну фазу промили розсолем (10мл), просушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (аналогічно умовам очистки сполуки Частини Е Прикладу 15, за винятком того, що використовували безперервний градієнт від суміші 40:60 розчинник А:розчинник В до 100% В протягом 10 хвилин, потім 4 хвилини витримування при 100% В), одержавши зазначену в назві сполуку (2,9мг; 56%) у вигляді масла.

[M + H]⁺ = 468,0

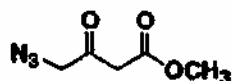
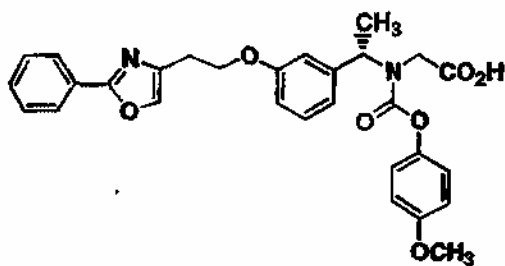
Приклади 78-83

Сполуки згідно з Прикладами 78-83 були одержані аналогічно описаному у Прикладі 77 (в тім, що стосується сполуки Частини В Прикладу 77), при використанні хлорангідридів різних підходящих кислот (замість п-толуолхлориду).



Приклад No.	R	[M + H] ⁺
78		537,9
79		482,0
80		484,0
81		498,0
82		510,0
83		502,2

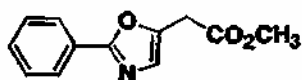
Приклад 84



A.

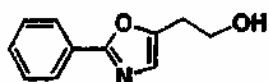
Суміш метилового 4-хлорацетоацетату (400мг; 2,6ммоль) і азиду натрію (136мг; 2,1ммоль) в ацетоні (6мл) розбавили H₂O (~1мл), аж поки не розчинився азид. Після цього суміш гріли при температурі 50°C протягом 1 год., перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім гріли при температурі 50°C протягом 2 годин. Далі реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, і ацетон видалили у вакуумі. Водну фазу екстрагували CH₂Cl₂, об'єднані органічні екстракти просушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO₂; безперервний градієнт від 100% гексану до гексан:EtOAc 3:2), одержавши сполуку Частини А (237мг; 72%).

B.



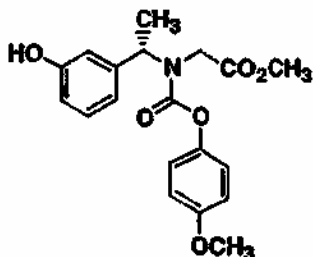
Суміш сполуки Частини А (237мг; 1,51ммоль) і Pn_3P з полімерною зв'язкою (1,56г 3ммоль/г полімеру; 4,68ммоль) в суміші діоксану (5мл) витримали в умовах струшування протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Потім добавили бензоїлхлорид (263мг; 1,87ммоль), і реакційну суміш гріли при температурі 75°C протягом 2 годин, охолодили до кімнатної температури і профільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, а залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; безперервний градієнт від 100% гексану до суміші гексан:EtOAc 1:1; сполуку попередньо поміщали в колонку с Celite®), одержавши сполуку Частини В (95мг; 28%) у вигляді масла блідо-жовтого кольору.

С.



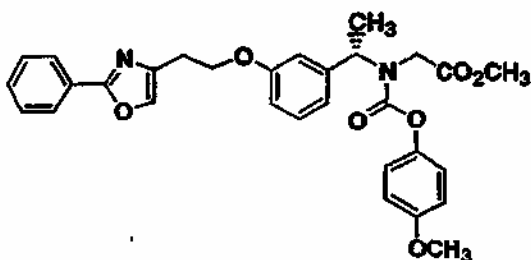
Розчин LiAlH_4 в THF (2,0мл 1М розчину; 2,0ммоль) по краплях добавили в сполуку Частини В (95мг; 0,44 моль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім охолодили до температури 0°C і обережно погасили за допомогою H_2O . Після цього добавили 3 н. водний розчин NaOH , і суміш концентрували у вакуумі. Залишок розподілили між CH_2Cl_2 і H_2O . Водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 , об'єднані органічні екстракти просушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; безперервний градієнт від 100% гексану до 100% EtOAc; сполуку завантажили в колонку з CH_2Cl_2), одержавши сполуку Частини С (100мг; 100%) у вигляді безколірного масла.

Д.



Сполуку Частини Д синтезували із (S)-1-(3-метоксифеніл)етиламіну у відповідності з процесом, аналогічним описаному для синтезу сполуки Частини Г Прикладу 13 із (S)-1-(4-метоксифеніл)етиламіну.

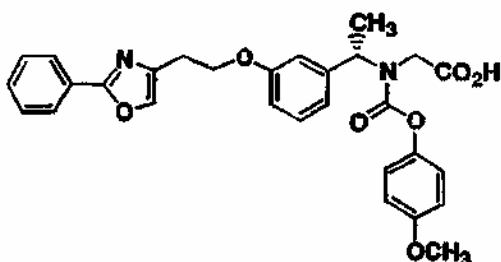
Е.



Суміш сполуки Частини С (20мг; 0,106ммоль), сполуки Частини Д (35мг; 0,098ммоль) і ціанометилтрибутилфосфорану (70мкл; 0,29ммоль) у толуолі (1,5мл) при 70°C витримали в умовах струшування протягом ночі і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; безперервний градієнт від 100% гексану до суміші гексан:EtOAc 2:3), одержавши суміш 2:1 сполуки Частини Е і непрореагованої сполуки Частини Д (37мг; 55%) у вигляді масла жовтого кольору.

$[\text{M} + \text{H}]^+ = 531,3$

Ф.

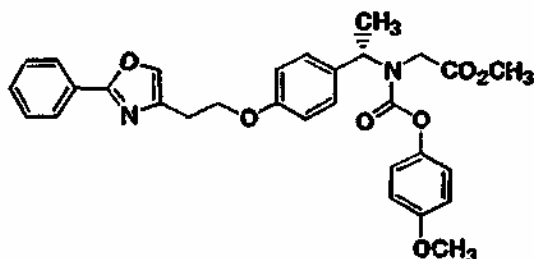
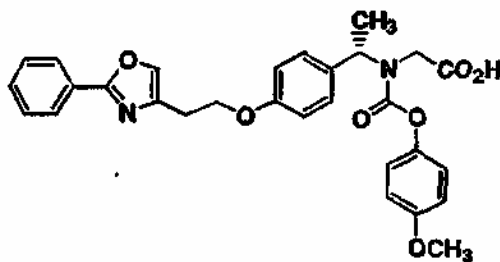


Суміш, одержану в Частині Е (37мг; 0,052ммоль), в суміші 1:1:1 2н. розчину $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, MeOH і THF(1,5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і концентрували у вакуумі. Одержаний водний

розчин підкислили до значення pH~3 за допомогою 1 н. водного розчину HCl і екстрагували CH₂Cl₂ (3x1мл). Об'єднані органічні екстракти концентрували у вакуумі, а залишок очистили за допомогою препаративної HPLC (аналогічно способу очистки сполуки Прикладу 26), одержавши зазначену в назві сполуку (10мг; 26%) у вигляді твердої речовини.

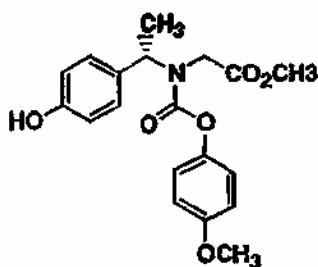
$[M + H]^+ = 517,20$

Приклад 85



A.

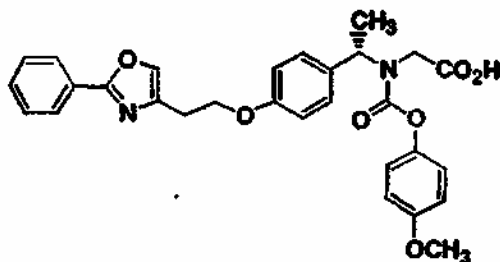
Сполука Частини С Прикладу 84 (20мг; 0,106ммоль) привели у взаємодію зі сполукою Частини G Прикладу 13 (35мг; 0,098ммоль)



у відповідності з процесом, аналогічним описаному в Прикладі 84 для синтезу продукту Частини E, одержавши суміш 2:1 сполуки Частини А і сполуки Прикладу 13 Частини G (30мг, 57%).

$[M + H]^+ = 531,26$

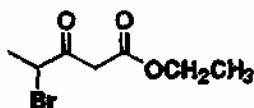
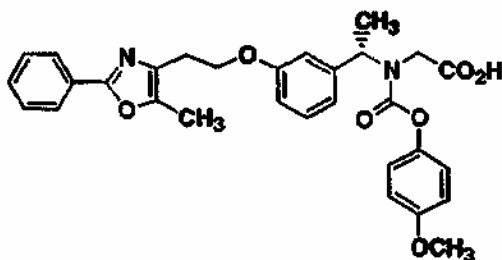
B.



Зазначену в назві сполуку отримали шляхом гідролізу суміші, одержаної в Частині А (30мг) (як описано для сполуки Частини F Прикладу 84). Кількість отриманої в даній Частині В сполуки складала 13мг (вихід 43%).

$[M + H]^+ = 517,20$

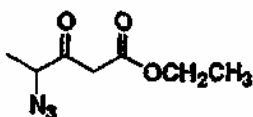
Приклад 86



A.

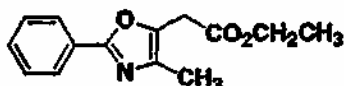
До охолодженого до температури 0°C розчину етилпропіоніацетату (10,0г, 69,4ммоль) в CHCl_3 (60мл) по краплях добавили розчин Br_2 (3,6мл; 69,4ммоль) в CHCl_3 (20мл), і утворену суміш перемішували при температурі 0°C протягом 0,5 годин. Після цього реакційній суміші дали можливість відігрітися до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 год. Далі суміш барботували повітрям протягом 1 год., леткі речовини видалили у вакуумі і в результаті отримали сиру сполуку Частини А у вигляді маслянистого осаду (15,3г, вихід >95%). Цей маслянистий продукт використовували в наступній реакції без додаткової очистки.

B.



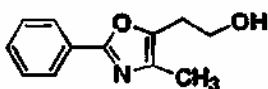
Суміш сполуки Частини А (400мг; 1,79ммоль) і азиду натрію (136мг; 2,09ммоль) в ацетоні (6мл) і H_2O (1мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., а потім протягом ще 1 год. при температурі 50°C. HPLC-аналіз показав, що вихідний продукт на цій стадії процесу був повністю витрачений. Ацетон видалили у вакуумі, а водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні екстракти просушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; безперервний градієнт від 100% гексану до суміші гексан:EtOAc 1:1), одержавши сполуку Частини В (280мг; 85%) у вигляді масла блідо-жовтого кольору.

C.



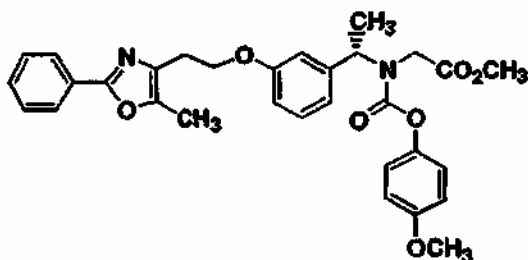
Суміш сполуки Частини В (100мг; 0,54ммоль) і Ph_3P з полімерною зв'язкою (540мг, 3ммоль/г полімеру; 1,62ммоль) в суміші діоксану (4мл) витримали в умовах струшування протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Після цього добавили бензоїлхлорид (84мг; 0,60ммоль), і реакційну суміш гріли при температурі 75°C протягом 2 годин, потім охолодили до кімнатної температури і профільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, а залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; безперервний градієнт від 100% гексану до суміші гексан:EtOAc 1:1; сполуку попередньо завантажили в колонку з целітом Celite®), одержавши сполуку Частини С (280мг, 85%) у вигляді масла блідо-жовтого кольору.

D.

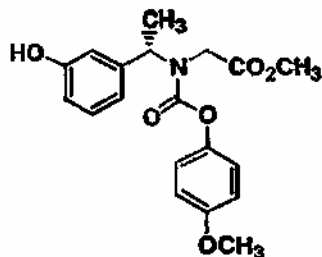


Розчин LiAlH_4 в THF (1мл 1М розчину; 1ммоль) по краплях добавили в сполуку Частини С (75мг; 0,30 моль) при температурі 0°C. Реакційну суміш відігріли до кімнатної температури, після чого її перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, охолодили до температури 0°C і обережно погасили за допомогою H_2O . Добавили 3 н. водний розчин NaOH , і суміш концентрували у вакуумі. Залишок розподілили між CH_2Cl_2 і H_2O . Водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 , об'єднані органічні екстракти просушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; безперервний градієнт від 100% гексану до 100% EtOAc; сполуку завантажили в колонку з CH_2Cl_2), одержавши сполуку Частини D (55мг; 89%) у вигляді безколірного масла.

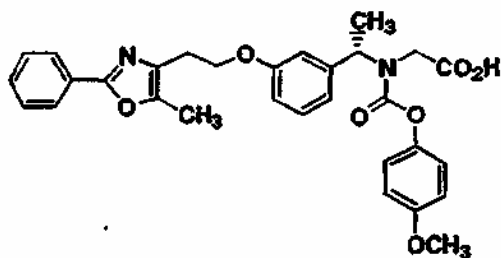
E.



Суміш сполуки Частини D даного Прикладу (20мг, 0,100ммоль), сполуки Частини D Прикладу 84 (35мг; 0,098ммоль)



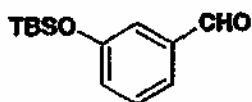
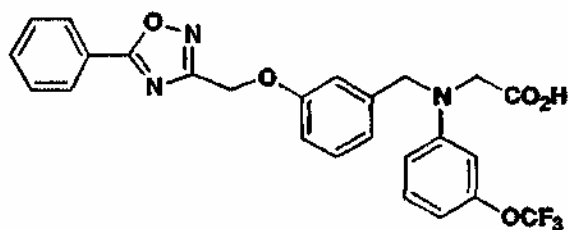
і ціанометилентрибутилфосфорану (70мкл; 0,29ммоль) у толуолі (500мкл) при температурі 70°C витримали в умовах струшування протягом ночі і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO₂; безперервний градієнт від 100% гексану до суміші гексан:EtOAc 2:3), одержавши суміш 4:1 сполуки Частини E і сполуки Прикладу 84 Частини D (32мг; 55%) у вигляді масла жовтого кольору. [M + H]⁺ = 545,26 F.



Суміш, отриману в Частині E (32мг; 0,053ммоль), в суміші 1:1:1 2н. розчину LiOH:H₂O, MeOH і THF (1,5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і концентрували у вакуумі. Утворений водний розчин підкислили до значення pH~3 за допомогою 1 н. водного розчину HCl і екстрагували DCM (3x1мл). Об'єднані органічні

екстракти концентрували у вакуумі і очистили за допомогою препаративної HPLC (аналогічно процесу очистки сполуки Прикладу 26), одержавши зазначену в назві сполуку (22мг; 68%) у вигляді твердої речовини. [M + H]⁺ = 531,20

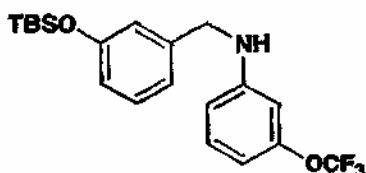
Приклад 87



A.

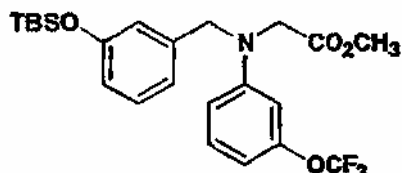
До розчину 3-гідроксибензальдегіду (2г; 16,3ммоль) в ДМФА (20мл) при кімнатній температурі добавили трет-бутилдиметилсилілхлорид (2,9г; 19,6ммоль) та імідазол (1,33г; 19,6ммоль). Розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, потім розподілили між CH₂Cl₂ (40мл) і водним розчином 1н. NaOH. Органічний шар просушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO₂; суміші гексан:EtOAc 9:1), одержавши сполуку Частини A (2,3 г; 59%) у вигляді масла.

B.



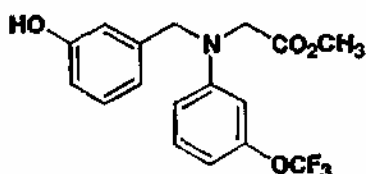
До розчину сполуки Частини А (2,3г; 9,7ммоль) в CH_2Cl_2 (20мл) при кімнатній температурі добавили 3-трифторметоксіанілін (1,88г; 10,7ммоль), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,4г; 11,8ммоль) і льодяну HOAc (2мл). Розчин перемішували протягом 3 годин, потім розподілили між CH_2Cl_2 (20мл) і насиченим водним розчином NaHCO_3 . Органічний шар просушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі, одержавши сиру сполуку Частини В, котру використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

С.



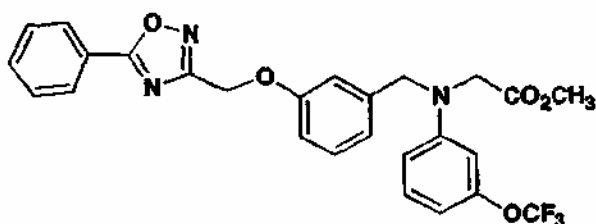
Суміш сирової сполуки Частини В, метилбромацетату (4,0г; 26ммоль) і K_2CO_3 (1,6г; 11,8ммоль) в MeCN (20мл) перемішували протягом 18 годин при температурі 90°C , потім охолодили до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок розподілили між EtOAc і розсолу. Органічний шар просушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі, одержавши сиру сполуку Частини С у вигляді залишку жовтого кольору, котрий використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Д.

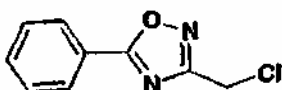


Розчин сирової сполуки Частини С в THF (10мл) і фторид тетрабутиламонію (15мл 1М розчину в THF ; 15ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO_2 ; суміш гексан: EtOAc 4:1), одержавши сполуку Частини Д (1,2г; 35%) у вигляді масла.

Е.

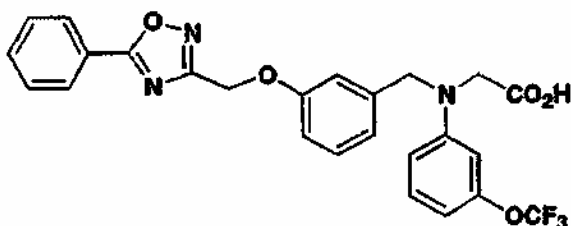


Суміш сполуки Частини Д (20мг; 0,05ммоль), сполуки Частини С Прикладу 12 (21мг; 0,11ммоль)



і K_2CO_3 (15мг; 0,11ммоль) у MeCN (5мл) перемішували протягом 12 годин при температурі 80°C , потім охолодили до кімнатної температури і концентрували у вакуумі, одержавши сиру сполуку Частини Е, котру використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Ф.

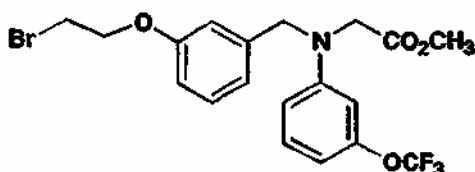
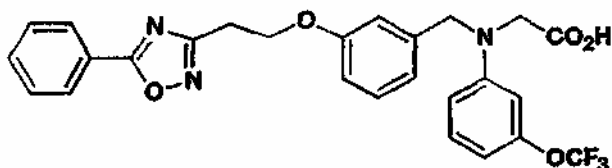


Розчин сирової сполуки Частини Е в MeOH (2мл) і 1 н. водного розчину KOH (1мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, потім нейтралізували 1 н. водним розчином HCl і концентрували у вакуумі.

Залишок очистили за допомогою HPLC (YMC з оберненою фазою, колонка ODS 20ч 100 мм; витрата 20мл/хв.; безперервний градієнт протягом 10 хвилин від 30:70 В:А до 100% В + 5 хвилин час затримання при 100% В, де розчинник А = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1, розчинник В = MeOH:H₂O:TFA 90:10:0,1), одержавши зазначену в назві сполуку (4мг, 14%) у вигляді твердої речовини.

$[M + H]^+ = 500,4$

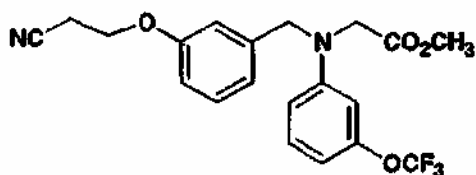
Приклад 88



A.

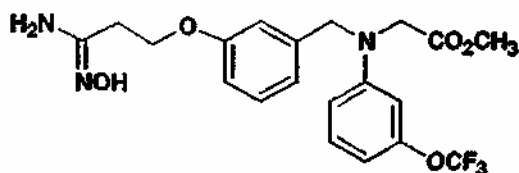
Суміш сполуки Частини D Прикладу 87 (0,1г; 0,28ммоль), 1,2-диброметану (5мл; 12,2ммоль), K₂CO₃ (0,38г; 0,28ммоль) і MeCN (20мл) перемішували протягом 20 годин при температурі 90°C, потім охолодили до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок розподілили між EtOAc і розсоллом. Органічний шар просушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі, одержавши сирю сполуку Частини А у вигляді масла жовтого кольору, котре використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

B.



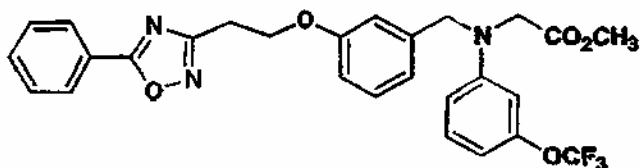
Розчин сирої сполуки Частини А і нітрилу тетрабутиламонію (75мг; 0,28ммоль) в CH₂Cl₂ (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і концентрували у вакуумі. Залишок піддали хроматографії (SiO₂; суміш гексан:EtOAc 9:1), одержавши сполуку Частини В (70мг; 61%) у вигляді масла.

C.



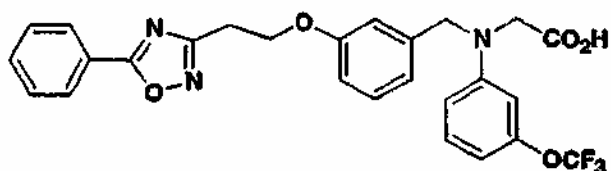
До розчину сполуки із Частини В (55мг; 0,13ммоль) в MeOH (2мл) добавили гідроксиламін (17мг 50%-го розчину у воді; 0,53ммоль) при кімнатній температурі. Розчин перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі і концентрували у вакуумі. Залишок розподілили між EtOAc і розсоллом. Органічний шар просушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі, одержавши сирю сполуку Частини С у вигляді масла жовтого кольору, котре використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

D.



До розчину сирої сполуки Частини С в CH₂Cl₂ (2мл) добавили бензоїлхлорид (18мг; 0,13ммоль) і Et₃N (10 мкл). Розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і потім концентрували у вакуумі. Залишок розчинили у піридині (5мл), після чого його перемішували протягом 2 годин при температурі 80°C, після чого охолодили до кімнатної температури і концентрували у вакуумі, одержавши сирю сполуку Частини D, котру використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

E.



Розчин сирої сполуки Частини D в MeOH (2мл) і 1 н. водного розчину KOH (1мл) перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, потім нейтралізували 1 н. водним розчином HCl і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC (УМС з оберненою фазою, колонка ODS 20ч 100 мм; витрата 20мл/хв.; 10 хвилин безперервний градієнт від В:А 30:70 до 100% В + 5 хвилин час затримання при 100% В, де розчинник А = H₂O:MeOH:TFA 90:10:0,1, розчинник В = MeOH:H₂O:TFA 90:10:0,1), одержавши зазначену в назві сполуку (5мг; 7%)

$[M + H]^+ = 514,5$