



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77775 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/415

A61P 25/00

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 43/00

C07D 231/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПОХІДНІ 2,3-ДІАРИЛПІРАЗОЛІДИНУ З АКТИВНІСТЮ ЩОДО НЕЙРОТЕНЗИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

1

2

(21) 20041008453

(22) 17.03.2003

(24) 15.01.2007

(86) РСТ/ЕР03/50064, 17.03.2003

(31) 02076482.5

(32) 18.03.2002

(33) ЕР

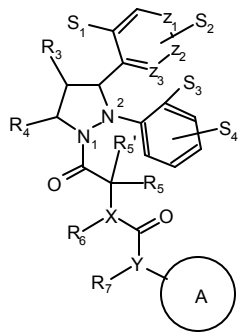
(46) 15.01.2007, Бюл. № 1, 2007 р.

(72) Фенстра Рулоф В., NL, Ланге Йозефус Г.м., NL, Прас-Равес Марія Л., NL, Крузе Корнеліс Г., NL, Ван Стьойвенберг Герман, NL, Тьойнстра Тинка, NL, Кейзер Гіскіас Г., NL

(73) СОЛЬВЕ ФАРМАС'ЮТИКАЛЗ Б.В., NL

(56) ЕР 0647629 А, 12.04.1995

(57) 1. Сполука формули (1)



де

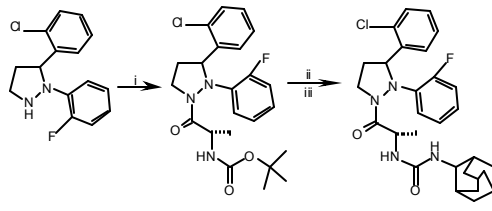
S₁ - водень, галоген, гідрокси або алкокси (1-3С);S₂ - водень або галоген;S₃ - водень, галоген, гідрокси або алкокси (1-3С);S₄ - водень, галоген або алкіл (1-6С), який може бути заміщений гідрокси, алкокси (1-3С), аміно, моно- або діалкіламіногрупою з 1-3 атомами С в алкілній групі (групах), SH або алкіл (1-3С);

X - азот або вуглець;

Y - азот або кисень, якщо X - азот, або азот, коли X - вуглець;

R₃ та R₄ незалежно один від одного - водень або алкіл (1-3С);R₅ - водень або алкіл (1-6С), який може бути заміщений галогеном, CN, CF₃, гідрокси, алкокси (1-3С), сульфоніалкілом (1-3С), аміно, моно- або діалкіламіногрупою з 1-3 атомами С в алкілній групі (групах), коли X - вуглець чи азот, або R₅ - алкокси (1-6С), SH або S-алкіл (1-3С), коли X - вуглець;R'₅ - водень або алкіл (1-3С);R₆ - водень або алкіл (1-3С);R₇ - водень або алкіл (1-3С);R₅ та R₆ разом або R'₅ та R₆ разом можуть утворювати 3-7-членну циклічну групу, яка може бути заміщена нижчим алкілом, галогеном, CN або CF₃, а R₅+R'₅ разом можуть утворювати 3-7-членне кільце, аZ₁, Z₂ та Z₃ - вуглець, або Z₁ - азот, а Z₂ та Z₃ - вуглець, або Z₁ та Z₃ - вуглець, а Z₂ - азот, або Z₁ та Z₂ - вуглець, а Z₃ - азот;A - (полі)циклоалкільна система, що складається з 4-10-членних кілець, які можуть бути заміщені галогеном, CF₃, алкілом або алкокси (1-3С), CN, OH або SH, та її фармакологічно прийнятні солі.

2. Спосіб одержання сполуки, заявленої в п. 1, який відрізняється тим, що сполуку одержують за наступною схемою:



(13) C2

(11) 77775

(19) UA

причому після етапу і утворюються два діастереомери, які після етапу iii можуть бути розділені колонковою хроматографією на енантімерно чисті діастереомери.

3. Фармацевтична композиція, що містить принаймні одну сполуку за п. 1 як діючу речовину.

4. Застосування сполуки, заявленої в п. 1, для приготування фармацевтичної композиції для лікування станів та хвороб, спричинених розладами у медіюванні нейротензином передачі імпульсів.

5. Застосування сполуки за п. 1 для приготування фармацевтичної композиції для лікування психозів.

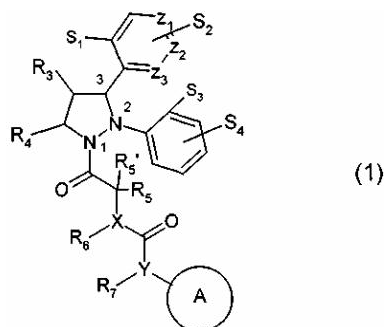
6. Застосування сполуки за п. 1 для приготування фармацевтичної композиції для лікування хвороби Паркінсона.

7. Застосування сполуки за п. 1 для приготування фармацевтичної композиції для лікування депресій.

8. Застосування сполуки за п. 1 для приготування фармацевтичної композиції для лікування станів збентеженості.

Винахід стосується групи нових похідних 2,3-діарилпіразолідину, які мають інгібувальну активність щодо ферментів, які розкладають нейропептид нейротензин.

Встановлено, що сполуки формули (1)



де

- S₁ - водень, галоген, гідроксі або алкоксі (1-3C)
- S₂ - водень або галоген
- S₃ - водень, галоген, гідроксі або алкоксі (1-3C)
- S₄ - водень, галоген або алкіл (1-6C), який може бути заміщений гідроксі, алкоксі (1-3C), аміно, моно- або діалкіламіногрупою з 1-3 атомами С в алкільній групі (групах), SH або алкіл (1-3C)
- X - азот або вуглець
- Y - азот або кисень, якщо X - азот, або азот, коли X - вуглець
- R₃ та R₄ незалежно один від одного - водень або алкіл (1-3C)
- R₅ - водень або алкіл (1-6C), який може бути заміщений галогеном, CN, CF₃, гідроксі, алкоксі (1-3C), сульфоніалкілом (1-3C), аміно, моно- або діалкіламіногрупою з 1-3 атомами С в алкільній групі (групах), коли X - вуглець чи азот, або R₅ - алкоксі (1-6C), SH або S-алкіл (1-3C), коли X - вуглець
- R'₅ - водень або алкіл (1-3C)
- R₆ - водень або алкіл (1-3C)
- R₇ - водень або алкіл (1-3C)
- R₅ та R₆ разом або R'₅ та R₆ разом можуть утворювати 3-7-членну циклічну групу, яка може бути заміщена нижчим алкілом, галогеном, CN або CF₃, а R₅+R'₅ разом можуть утворювати 3-7-членне кільце, а

- Z₁, Z₂ та Z₃ - вуглець, або Z₁ - азот, а Z₂ та Z₃ - вуглець, або Z₁ та Z₃ - вуглець, а Z₂ - азот, або Z₁ та Z₂ - вуглець, а Z₃ - азот

- A - (полі)циклоалкільна система, що складається з 4-10-членних кілець, які можуть бути заміщені галогеном, CF₃, алкілом або алкоксі (1-3C), CN, OH або SH, та їх солі мають інгібувальну активність проти розкладу нейротензину.

Зокрема, ці сполуки інгібують ферменти Тімет олігопептидазу EC 3.4.24.15 та Нейролізин EC 3.4.24.16, які розщеплюють нейропептид нейротензин.

Завдяки інгібванню розкладу нейротензину тими ферментами збільшуються рівні ендogenous нейротензину, що сприяє лікуванню хвороб, пов'язаних з рівнями нейротензину.

Сполуки згідно з винаходом активно інгібують зазначені ферменти у діапазоні значень pIC₅₀ 5,0-8,0 при випробуваннях за методикою, описаною у [Biochem. J 280, 421-426 та Eur. J. Biochem. 202, 269-276].

Сполуки згідно з винаходом можна використовувати для лікування станів та хвороб, спричинених розладами у медіюванні нейротензином передачі імпульсів, наприклад, периферійних розладів кров'яного тиску або спорожнення шлунку, нервових розладів, як хвороба Паркінсона, та розладів центральної нервової системи, наприклад, бентежність, депресія, психози та інші психічні розлади.

Сполуки формули (1) можна одержувати одним з чотирьох наступних способів А, В, С, D. Вихідними сполуками для здійснення цих чотирьох способів є заміщені 2,3-діарилпіразолідини, що мають одну зі структур, наведених на Фіг.1.

Частина R₇-Y-A сполук формули (1) може мати структури груп, зазначених на Фіг.2.

Вихідні похідні піразолідину за Фіг.1 можна одержувати способом, що наведений на схемі 1:

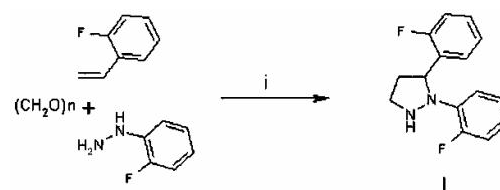


Схема 1

як описано у прикладі 5.

Спосіб А:

Сполуки, зазначені у таблиці А, можна синтезувати шляхом, наведеним для сполук А23/А24. Після етапу і утворюються два діастереомери, які після етапу ііі можна розділити колонковою хроматографією на енантімерно чисті діастереомери А23 та А24. Див. схему А.1.

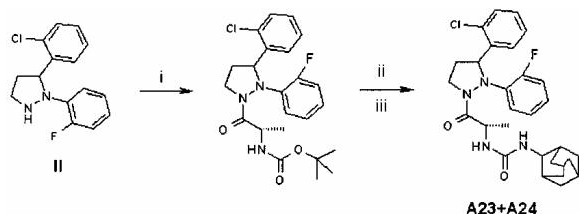


Схема А.1

Спосіб В:

Сполуки, зазначені у таблиці В, можна синтезувати шляхом, зображеним на схемі В.1.

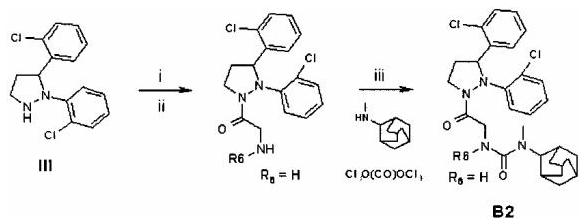


Схема В.1

Етапи і та іі реакції на схемі В.1 ідентичні етапам і та іі відповідно на схемі А.1.

Спосіб С

Сполуки, зазначені у таблиці С, можна синтезувати шляхом, наведеним для сполук С2 та С8, як зображено на схемі С.1:

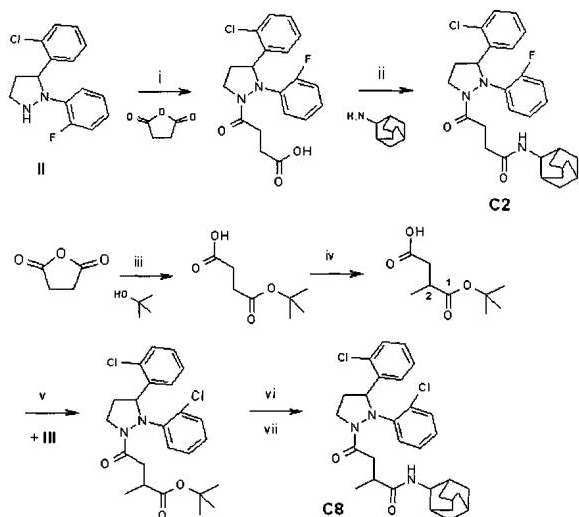


Схема С.1

Спосіб D

Сполуки, зазначені у таблиці D, можна синтезувати шляхом, наведеним для сполук С2 та С8, як зображено на схемі С.1:

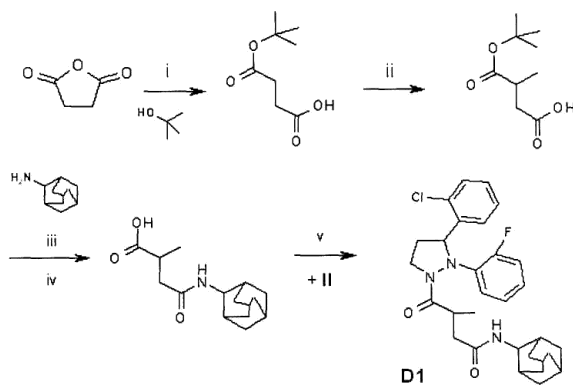


Схема D.1

Етапи реакції і та іі схеми D є ідентичні етапам і та іі відповідно реакції, наведеної на схемі С.1, етапи реакції ііі та іv відповідно.

Далі приготування сполук формули (1) та низки проміжних сполук за способами докладно описується у наступних прикладах.

Приклад 1

Етап і (схема А.1)

До 50мл сухого ацетонітрилу додають при кімнатній температурі в атмосфері азоту при перемішуванні: 4г (14,5ммоль) II, 2,7г (14,3ммоль) N-Вос-Л-аланину та 3,8г (18,4ммоль) DCC (діциклогексилкарбодііміду). Утворюється осад, який продовжують перемішувати усю ніч. Тонкошарова хроматографія реакційної суміші показує схожу на вісімку подвійну пляму, що містить два можливі діастереомери. Осад відфільтровують. До фільтрату додають близько 20г кремнезему та концентрують у вакуумі. Одержаний порошок уміщують на верхівку сухої колонки (SiO₂) та виконують елювання (елюент CH₂Cl₂/MeOH 98:2). Частина колонки, що містить два діастереомери, збирають та вміщують до MeOH. Суспензію фільтрують, осад ще раз промивають MeOH. Об'єднані фракції MeOH концентрують у вакуумі й одержаний осад вміщують до CH₂Cl₂, після чого сушать над MgSO₄. Осушний агент видаляють фільтрацією, а розчинник випарюють у вакуумі, виділяючи близько 5г (80%) сирого продукту.

Етап іі (схема А.1):

5г (близько 10ммоль) сполуки з етапу і розчиняють при перемішуванні у 100мл розчину трифтороцтової кислоти/CH₂Cl₂/H₂O 70/25/5. Перемішування триває 2 години. Далі реакційну суміш концентрують у вакуумі, а осад вміщують до CH₂Cl₂. Одержаний розчин обробляють насиченим водним розчином K₂CO₃, промивають водою та розсолу і сушать над MgSO₄.

Осушний агент видаляють фільтрацією, а розчинник випарюють у вакуумі, виділяючи близько 4г (майже 100%) сирого аміну.

Етап ііі (схема А.1):

При кімнатній температурі в атмосфері азоту 0,50г (1,44ммоль) сирого аміну з етапу іі суспендують у 10мл ацетонітрилу при перемішуванні. Далі додають 0,26г (1,44ммоль) 2-адамантилізоціанату. Реакцію продовжують ще 2 години. До реакційної суміші додають близько 2г кремнезему та концентрують у вакуумі. Одержаний

ний порошок уміщують до верху сухої колонки (SiO_2) та виконують елювання (елюент EtOAc /петролейний етер 1/1). Частину колонки, що містить два діастереомери, збирають окремо та вміщують до MeOH . Одержані дві суспензії фільтрують нарізно, кожний з одержаних двох осадів промивають MeOH один раз. Для кожного діастереомеру відповідні фракції MeOH зливають разом і концентрують у вакуумі, після чого кожний осад вміщують до CH_2Cl_2 і потім сушать кожний осад над MgSO_4 . Після видалення осушного агента та розчинника у вакуумі одержують дві тверді фази, кожна з яких містить один діастереомер: 0,16г A23 (21%), точка топлення $140\text{-}143^\circ\text{C}$, та 0,22г A24 (29%), точка топлення $145\text{-}148^\circ\text{C}$.

Примітка:

Сполука A12 одержана енантімерно чистою. Проміжну сполуку після етапу ii (схема A.1) розділяють на енантіомери, після чого провадять етап (схема A.2). Енантіомер (+)- A12 являє собою евантіомер.

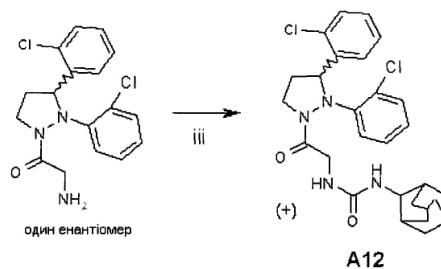


Схема A.2

Розділення енантіомерів проміжної сполуки після етапу ii (схема A.1) виконують на колонці Хірацел CD ($25 \times 5 \text{ см}^2$, 20мкм, елюент гексан/етанол 4:1).

Сполуки таблиці A одержують таким само чином:

Таблиця A

$R_3, R_4, R_6, R_7, S_2, S_4 = \text{H}$						
X, Y = N						
Сполука	піразолідин	R_5	R_5'	YR ₇ A	примітка	Точка топлення
A1	I	H	H	1		Див. додаток 1
A2	II	H	H	1		Див. додаток 2
A3	II	H	H	2		Див. додаток 3
A4	III	H	H	3		153-5
A5	III	H	H	4		>220
A6	II	H	H	5		185-8
A7	II	H	H	4		120-5
A8	II	H	H	6		130-3
A9	III	H	H	6		195-8
A10	IV	H	H	7		241-2
A11	III	H	H	7		>280
A12	III	H	H	8	$[\alpha] +94$	164-5
A13	II	H	H	8		135-40
A14	II	H	H	9		105-10
A15	III	H	H	8		168-71
A16	I	H	H	7		208-210
A17	II	H	H	7		115-120
A18	V	H	H	7		Див. додаток 4
A19	I	H	H	8		140-5
A20	III	Me	H	8	діастереомери	125-145
A21	III	Me	H	8		132-150
A22	I	H	H	10		Див. додаток 5
A23	II	Me	H	8	діастереомери	140-3
A24	II	Me	H	8		145-8
A25	II	Et	H	8	діастереомери	145-8
A26	II	Et	H	8		155-8
A27	II	nBut	H	8		122-5
A28	II	iBut	H	8		122-5
A29	II	H	H	10		Див. додаток 6
A30	VI	H	H	8		221-3
A31	X	H	H	8		208-210
A32	VIII	H	H	8		145-165
A33	II	nPr	H	8		110-130

Приклад 2
Етап iii (схема B.I)

0,20г (0,67ммоля) трифосгену розчиняють у 10мл сухого діхлорметану. До суміші додають роз-

чин 0,70г (2,0ммоль) похідного піразолідину та 0,42мл (2,4ммоль) діізопропилетиламіну протягом 45 хвилин. Реакційну суміш безперервно перемішують. Далі до неї додають розчин 0,33г (2,0ммоль) метил-2-адамантиламіну та 0,42мл (2,4ммоль) діізопропилетиламіну в 5мл сухого діхлорметану протягом 5 хвилин. Реакційну суміш залишають на ніч, після чого випарюють розчинник у вакуумі. Осад занурюють до етилацетату, одержаний розчин обробляють 5% водним розчином NaHCO_3 та розсолом відповідно. Органічну фазу відокремлюють і сушать над MgSO_4 . Фільтрацією осушного агента та видаленням розчинника у вакуумі одержують олію, яку піддають тонко-

шаровій колонковій хроматографії (SiO_2 , елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99:1). Збирають фракції, що містять продукт, видаляють елюент у вакуумі та одержують олію, яка кристалізується при перемішуванні в діізопропилетері. Після фільтрації та сушки одержують 0,69г (вихід 64%) твердої сполуки В2 (точка топлення 184-186°C).

Примітка: Застосований метил-2-адамантиламін легко одержати стандартним методом відновлювального амінування, починаючи з 2-адамantanону та метиламінгідрохлориду, причому відновлювачем слугує $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$.

Сполуки з таблиці В готують таким само чином.

Таблиця В

$R_3, R_4, R_5, R_6, S_2, S_4 = \text{H}$							
Сполука	піразолідин	X	Y	R_6	R_7	YR_7A	Точка топлення
B1	III	N	N	H	nPr	11	132-4
B2	III	N	N	H	Me	12	184-6
B3	III	N	N	Me	H	4	222-4
B4	III	N	N	H	Me	13	140-2
B5	III	N	O	H		14	110-2
B6	II	N	O	H		15	142-4
B7	II	N	O	H		14	135-8
B8	I	N	O	H		14	141-3
B9	I	N	O	H		15	151-4

Примітка: Потрібну проміжну сполуку після етапу ii (схема В.1) у випадку В3 ($R_6=\text{Me}$) можна приготувати подібно до етапів i та ii у схемі А.1.

Приклад 3

Етап i (схема С.1)

16г (160ммоль) бурштинового ангідриду розчиняють у сухому діетилетері. Потім додають з перемішуванням до розчину бурштинового ангідриду 44г (160ммоль) ІІ, розчиненого у діетилетері. По закінченні додання реакційну суміш доводять до температури флегми й залишають на ніч. Утворений осад відфільтровують, осад двічі промивають діетилетером. Сушать на відкритому повітрі й одержують 45,6г (вихід 75%) потрібної проміжної сполуки.

Етап ii (схема С.1)

У атмосфері азоту 4,5г (12ммоль) проміжної сполуки з етапу i та 7,9г (61ммоль, 5г-екв) діізопропилетиламіну розчиняють у 50мл сухого CH_2Cl_2 . Одержаний розчин доводять при перемішуванні до 4°C. Далі додають 0,90г (7,0ммоль) 1-гідроксі-7-аза-бензотриазолу та 4,20г (15ммоль) 2-хлор-1,3-діметилімідазолінійгексафторфосфату. Потім до реакційної суміші додають 2,19г (15ммоль) 2-аміноадамantanу і дають реагувати 1 годину при кімнатній температурі.

До реакційної суміші додають біля 4г кремнезему та концентрують у вакуумі. Одержаний порошок вміщують на суху колонку (SiO_2) й виконують елюювання (елюент EtOAc /петролейний етер 1:1). Частина колонки, що містить продукт, збирають і вміщують до MeOH . Одержану суспензію фільтрують, осад промивають один раз MeOH . Фракції MeOH зливають і концентрують у вакуумі, осад вміщують до CH_2Cl_2 , одержаний розчин су-

шать над MgSO_4 . Після видалення осушного агента та розчинника у вакуумі одержують 2,0г твердої сполуки В2 (вихід 32%), точка топлення 192-195°C.

Етап iii (схема С.1)

При перемішуванні в атмосфері азоту 6,0г (60ммоль) бурштинового ангідриду суспендують у 35мл толуолу. Потім додають 2,07г (18ммоль) N-гідроксисукциніміду, 0,73г (6ммоль) 4-діметиламінпіридину, 13,3г (18ммоль) сухого трет-бутанолу та 1,82г (18ммоль) триетиламіну. Суміш доводять до температури флегми й залишають на ніч. Охолоджують реакційну суміш та додають EtOAc . Одержаний розчин обробляють відповідно 10% водним розчином цитринової кислоти та розсолом, після чого органічну фракцію сушать над MgSO_4 . Після видалення осушного агента та розчинника вакуум-випарюванням залишається коричнева олія. Кристалізація з діетилетеру/гексану дає 4,4г (42%) цільового моноєфіру.

Етап iv (схема С.1)

Реакцію виконують за методикою, описаною у [Synthesis (2000), p.1369-1371]. Моноетретиламінофур бурштинової кислоти метилують у позиції 2 шляхом реакції з діізопропиламідом літію та метилйодидом у тетрагідрофурані при -78°C. Вихід моноетретиламінофур 2-метилбурштинової кислоти становить до 60%.

Етап v (схема С.1)

При перемішуванні 1,8г (9,8ммоль) моноетретиламінофур 2-метилбурштинової кислоти з етапу iv розчиняють у 45мл сухого CH_2Cl_2 , після чого доводять розчин до 4°C. До одержаного розчину до-

дають 0,9г (6,4ммоль) 1-гідроксі-7-аза-бензтриазолу та 4,0г (15ммоль) 2-хлор-1,3-діметилімідазолінігексафторфосфату.

Наступне додання 4,1г (14ммоль) III не підвищує температури. Реакцію залишають продовжуватися всю ніч при кімнатній температурі. До реакційної суміші додають біля 3г силікагелю (SiO_2) і концентрують її у вакуумі. Одержаний порошок вміщують на суху колонку (SiO_2) й виконують елюювання (елюент EtOAc /петролейний етер 1:4). Частину колонки, що містить продукт, збирають і вміщують до MeOH . Одержану суспензію фільтрують, осад промивають один раз MeOH . Фракції MeOH зливають і концентрують у вакуумі, осад вміщують до CH_2Cl_2 , одержаний розчин сушать над MgSO_4 . Після видалення осушного агента та розчинника випарюванням у вакуумі одержують 3г (вихід 66%) потрібної проміжної сполуки.

Етап ві (схема С.1)

Гідроліз третбутилефіру проміжної сполуки з етапу v виконують наступним чином: 3г (6,4ммоль) третбутилефіру розчиняють у 30мл сухого CH_2Cl_2 , після чого додають по краплях 10мл трифтороцтової кислоти. За 2 години реакція закінчується, реакційну суміш концентрують у вакуумі, осад розчиняють у невеличкій кількості діетилетеру, вміщують до верху короткої колонки (сухий SiO_2) та елюють діетилетером. Елюат, що містить продукт, концентрують у вакуумі, осад перемішують усю ніч у петролейному етері. Кристали відфільтровують, сушать на відкритому повітрі й одержують 2,1г (вихід 80%) потрібної проміжної сполуки.

Етап віі (схема С.1)

У атмосфері азоту 2,17г (5,3ммоль) проміжної сполуки з етапу ві та 4,7мл (27ммоль, 5,1г-екв) діізопропілетиламіну розчиняють у 25мл сухого CH_2Cl_2 ; одержаний розчин доводять до 4°C при перемішуванні. Після того додають 0,42г (3,1ммоль) 1-гідроксі-7-аза-бензтриазолу та 1,85г (6,6ммоль) 2-хлор-1,3-діметилімідазолінігексафторфосфату. Далі до реакційної суміші додають 1,0г (6,6ммоль) 2-аміноадамантину і дають реагувати 1 годину при кімнатній температурі.

До реакційної суміші додають біля 4г кремнезему та концентрують у вакуумі. Одержаний порошок вміщують на суху колонку (SiO_2) й виконують елюювання (елюент EtOAc /петролейний етер 1:2). Частини колонки, що містять діастереомерні рацемати, збирають нарізно і вміщують до MeOH . Одержані дві суспензії фільтрують нарізно, кожний з двох осадів промивають MeOH один раз. Для кожного діастереомерного рацемату зливають відповідні фракції MeOH , концентрують у вакуумі, кожний осад окремо вміщують до CH_2Cl_2 і сушать відповідні розчини над MgSO_4 . Після видалення осушного агента та розчинника у вакуумі одержують дві тверді фази, кожна з яких містить один з можливих діастереомерних рацематів: 1,08г С8 (вихід 37%) - активний рацемат, точка топлення 238-240°C, та 1,09г (вихід 37%) другого, фармакологічно не активного рацемату, точка топлення 125-130°C (у таблиці С не зазначений).

Сполуки за таблицею С одержують аналогічним чином:

Таблиця С

$\text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5, \text{R}_6, \text{S}_2, \text{S}_4 = \text{H}$					
$\text{X}=\text{C}, \text{Y}=\text{N}$					
Сполука	піразолідин	R	R ₇	YR ₇ A	Точка топлення
C1	III	H	H	8	210-2
C2	II	H	H	8	90-4
C3	II	H	H	7	230-2
C4	I	H	H	8	160-4
C5	I	H	H	7	198-202
C6	VI	H	H	7	208-210
C7	VI	H	H	8	215-7
C8	III	Me	H	8	238-240
C9	IX	H	H	8	147-150

Приклад 4

Етап ііі (схема D.1)

У атмосфері азоту 0,92г (4,9ммоль) проміжної сполуки з етапу іі та 4,4мл (25ммоль, 5,1г-екв) діізопропілетиламіну розчиняють у 15мл сухого CH_2Cl_2 . Одержаний розчин доводять при перемішуванні до 4°C. Потім додають 0,45г (3,3ммоль) 1-гідроксі-7-аза-бензтриазолу та 2,1г (7,5ммоль) 2-хлор-1,3-діметилімідазолінігексафторфосфату. Далі до реакційної суміші додають 1,08г (7,2ммоль) 2-аміноадамантину і дають реагувати 1 годину при кімнатній температурі. Цю реакційну суміш використовують у наступному етапі іv.

Етап іv (схема D.1)

До реакційної суміші з етапу ііі додають при перемішуванні 45мл сухого CH_2Cl_2 та 11мл

(14,3ммоль) трифтороцтової кислоти. Перемішування триває 24 години. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, осад розчиняють у невеличкій кількості діетилетеру, вміщують до верху короткої колонки (сухий SiO_2) та елюють діетилетером. Елюат, що містить продукт, концентрують у вакуумі й одержують 0,87г (вихід 67% у два прийоми) потрібної проміжної сполуки.

Етап v (схема D.1)

0,87г (3,28ммоль) моноаміду метилбурштинової кислоти з етапу іv розчиняють у 15мл сухого CH_2Cl_2 і доводять розчин до 4°C. До розчину додають 0,3г (2,2ммоль) 1-гідроксі-7-аза-бензтриазолу та 1,40г (5,0ммоль) 2-хлор-1,3-діметилімідазолінігексафторфосфату. Наступне додання 1,33г (4,80ммоль) II не підвищує темпе-

ратури. Реакцію залишають продовжуватися всю ніч при кімнатній температурі. До реакційної суміші додають біля 3г силікагелю (SiO_2) і концентрують її у вакуумі. Одержаний порошок вміщують на суху колонку (SiO_2) й виконують елювання (елюент EtOAc /петролейний етер 1:1).

Частини колонки, що містять діастереомерні рацемати, збирають нарізно і вміщують до MeOH . Одержані дві суспензії фільтрують нарізно, кожний з двох осадів промивають MeOH один раз. Для кожного діастереомерного рацемату зливають відповідні фракції MeOH , концентрують у вакуумі, кожний осад окремо вміщують до CH_2Cl_2 і сушать

відповідні розчини над MgSO_4 . Після видалення осушного агента та розчинника у вакуумі одержують дві тверді фази, кожна з яких містить один з можливих діастереомерних рацематів: 0,31г (вихід 18%) неактивного рацемату (у таблиці D не зазначений), який плавиться при 90-95°C, твердне при 130°C і знову плавиться при 160-165°C, та 0,40г (вихід 23%) активного рацемату D1, який плавиться при 80-82°C, твердне при 100°C і знову плавиться при 125-128°C.

Сполуки за таблицею D одержують аналогічним чином:

Таблиця D

$R_3, R_4, R_5, S_2, S_4 = \text{H}$						
$\text{X}=\text{C}, \text{Y}=\text{N}$						
Сполука	піразолідин	R_5	R_6	YR_7A	примітка	Точка топлення
D1	II	Me	H	8		80-2/125-8
D2	II	nBut	H	8	діастереомери	80-1/150-5
D3	II	nBut	H	8		210-2
D4	II	iBut	H	8		155-8
D5	II	Et	H	8	діастереомери	90-2/125-8
D6	II	Et	H	8		90-2/155-7

Приклад 5

2,3-діарилпіразолідини I-X, що слугували вихідними матеріалами у вищенаведених прикладах 1-4, одержують наступним способом:

Етап і (схема 1)

Суміш 16,9мл оцтової кислоти та 2,3мл води охолоджують крижаною водою, після чого обережно додають 6,8мл концентрованої сірчаної кислоти. До охолодженого розчину додають з енергійним перемішуванням у атмосфері азоту 13,3г (82ммоль) 2-фторфенілгідразину малими порціями. До одержаного розчину додають порціями суміш 10,0г (82ммоль) 2-фторстиролу та 2,46г (82ммоль) параформальдегіду, утримуючи темпе-

ратуру нижче 25°C. Реакція займає тривалий час. Енергійне перемішування продовжують усю ніч при кімнатній температурі. При охолодженні доливають 50мл води, після чого двічі провадять екстракцію діетилтером. Водну фракцію підлучують 50% водним розчином NaOH , після чого двічі екстрагують діетилетером. Етерну фракцію тричі промивають водою та один раз розсолем, а за потреби сушать над MgSO_4 . Після фільтрації осушного агента та видалення розчинника у вакуумі одержують 16г (вихід 75%) сирої сироподібної олії. Олію не очищують, а зберігають у атмосфері азоту при -20°C, щоб запобігти окисленню піролідинового ядра.

