

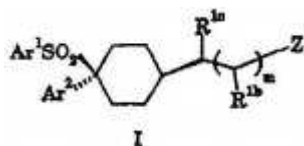
Даний винахід відноситься до нового класу сполук, їх солей, фармацевтичних композицій, що містять їх, способів їх одержання і застосування у терапії організму людини. Зокрема, винахід відноситься до нових сульфонів, які модулюють процесинг APP під дією  $\gamma$ -секретази і тому є корисними при лікуванні або профілактиці хвороби Альцгеймера.

Хвороба Альцгеймера (AD) є найбільш переважною формою деменції. Хоча дана хвороба головним чином є захворюванням літніх людей, що уражає до 10% населення у віці понад 65 років, AD уражає також значне число більш молодих пацієнтів з генетичною схильністю. AD є нейродегенеративним захворюванням, що клінічно характеризується прогресивною втратою пам'яті і пізнавальної функції та патологічно характеризується відкладенням позаклітинних білкових бляшок у кортикальних і асоціативних ділянках мозку людей, які страждають таким захворюванням. Вказані бляшки в основному включають фібрилярні агрегати  $\beta$ -амілоїдного пептиду (A $\beta$ ). Роль секретаз, у тому числі передбачуваної  $\gamma$ -секретази, у процесингу амілоїдного білка-попередника (APP) з утворенням A $\beta$  добре описана у літературі, огляд літератури про неї приводиться, наприклад, у WO 01/70677.

У літературі є відносно мало повідомлень про сполуки з інгібуючою активністю відносно  $\gamma$ -секретази, що вимірюється в аналізі на клітинній основі. Огляд приведений у WO 01/70677. Багато з відповідних сполук є пептидами або похідними пептидів.

Даний винахід відноситься до нового класу непептидних сполук, які корисні при лікуванні або профілактиці AD модуляцією процесингу APP під дією передбачуваної  $\gamma$ -секретази, таким чином пригнічуючи продукування A $\beta$ .

Даний винахід відноситься до сполуки формули I:



де:

m дорівнює 0 або 1;

Z являє собою CN,  $OR^{2a}$ ,  $CO_2R^{2a}$  або  $CON(R^{2a})_2$ ;

$R^{1b}$  являє собою H,  $C_{1-4}$ -алкіл або OH;

$R^{1c}$  являє собою H або  $C_{1-4}$ -алкіл;

$Ar^1$  являє собою феніл або піридил, кожний з яких має 0-3 замісники, незалежно вибрані з галогену, CN,  $NO_2$ ,  $CF_3$ , OH,  $OCF_3$ ,  $C_{1-4}$ -алкокси або  $C_{1-4}$ -алкілу, який, необов'язково, має замісник, вибраний з галогену, CN,  $NO_2$ ,  $CF_3$ , OH і  $C_{1-4}$ -алкокси;

$Ar^2$  являє собою феніл, який заміщений галогеном у положеннях 2 і 5;

$R^{2a}$  являє собою H,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{3-6}$ -циклоалкіл,  $C_{3-6}$ -циклоалкіл- $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл, будь-який з яких, необов'язково, має замісник, вибраний з галогену, CN,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{2b}$ ,  $CO_2R^{2b}$ ,  $N(R^{2b})_2$ ,  $CON(R^{2b})_2$ , Ag і COAg, або  $R^{2a}$  являє собою Ag або дві групи  $R^{2a}$  разом з атомом азоту, до якого вони взаємно приєднані, можуть замкнути N-гетероциклічну групу, що має 0-4 замісники, незалежно вибрані з =O, =S, галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу, CN,  $NO_2$ ,  $CF_3$ , OH,  $C_{1-4}$ -алкокси,  $C_{1-4}$ -алкоксикарбонілу,  $CO_2H$ , аміно,  $C_{1-4}$ -алкіламіно, ді( $C_{1-4}$ -алкіл)аміно, карбамоїлу, Ag і COAg;

$R^{2b}$  являє собою H,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{3-6}$ -циклоалкіл,  $C_{3-6}$ -циклоалкіл- $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл, будь-який з яких, необов'язково, має замісник, вибраний з галогену, CN,  $NO_2$ ,  $CF_3$ , OH,  $C_{1-4}$ -алкокси,  $C_{1-4}$ -алкоксикарбонілу,  $CO_2H$ , аміно,  $C_{1-4}$ -алкіламіно, ді( $C_{1-4}$ -алкіл)аміно, карбамоїлу, Ag і COAg, або  $R^{2b}$  являє собою Ag або дві групи  $R^{2b}$  разом з атомом азоту, до якого вони взаємно приєднані, можуть замкнути N-гетероциклічну групу, що має 0-4 замісники, незалежно вибрані з =O, =S, галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу, CN,  $NO_2$ ,  $CF_3$ , OH,  $C_{1-4}$ -алкокси,  $C_{1-4}$ -алкоксикарбонілу,  $CO_2H$ , аміно,  $C_{1-4}$ -алкіламіно, ді( $C_{1-4}$ -алкіл)аміно, карбамоїлу, Ag і COAg;

Ag являє собою феніл або гетероарил, що має 0-3 замісники, вибрані з галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу, CN,  $NO_2$ ,  $CF_3$ , OH,  $C_{1-4}$ -алкокси,  $C_{1-4}$ -алкоксикарбонілу, аміно,  $C_{1-4}$ -алкіламіно, ді( $C_{1-4}$ -алкіл)аміно, карбамоїлу,  $C_{1-4}$ -алкілкарбамоїлу і ди( $C_{1-4}$ -алкіл)карбамоїлу;

або її фармацевтично прийнятної солі.

Коли у формулі I або в її заміснику символ зустрічається більше ніж один раз, окремі такі символи є незалежними один від одного, якщо не обумовлено особливо.

Вираз « $C_{1-x}$ -алкіл», що використовується тут, де x дорівнює цілому числу, яке більше, ніж 1, відноситься до алкільних груп з нерозгалуженим і розгалуженим ланцюгом, де число атомів вуглецю, які складають вказаний алкіл, знаходиться у діапазоні від 1 до x. Конкретні алкільні групи включають метил, етил, n-пропіл, ізопропіл і трет-бутил. Назви похідних, таких як « $C_{2-6}$ -алкеніл», «гідрокси- $C_{1-6}$ -алкіл», «гетероарил- $C_{1-6}$ -алкіл», « $C_{2-6}$ -алкініл» і « $C_{1-6}$ -алкокси», потрібно тлумачити аналогічним чином.

Вираз « $C_{3-6}$ -циклоалкіл», що використовується тут, відноситься до системи неароматичних моноциклічних або конденсованих біциклічних вуглеводневих кілець, що включають від 3 до 6 атомів вуглецю. Приклади його включають циклопропіл, циклобутан, циклопентил, циклогексил і циклогексеніл.

Вираз « $C_{3-6}$ -циклоалкіл- $C_{1-6}$ -алкіл», що використовується тут, включає циклопропілметил, циклобутилметил, циклопентилметил і циклогексилметил.

Вираз «N-гетероцикліл», що використовується тут, означає циклічну або поліциклічну систему, яка містить до 10 атомів у циклі, вибраних з C, N, O і S, де жоден з циклів, що складають систему, не є ароматичним і де, щонайменше, один атом циклу є азотом і зв'язування здійснюється через вказаний атом азоту циклу. Переважними N-гетероциклічними групами є моноциклічні системи з 4-6 членів, такі як азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, імідазолідиніл, оксазолідиніл і тіазолідиніл.

Вираз «гетероарил», що використовується тут, означає циклічну або поліциклічну систему, що містить аж до 10 атомів у циклі, вибраних з C, N, O і S, де, щонайменше, один з циклів, що складають систему, є

ароматичним і включає, щонайменше, один атом циклу, який відрізняється від вуглецю. Переважними гетероарильними групами є моноциклічні системи, що містять 5 або 6 членів, такі як піридинільна, піридазинільна, піримідинільна, піразинільна, піролільна, фурильна, тієнільна, піразолільна, оксазолільна, ізоксазолільна, тіазолільна, ізотіазолільна, імідазолільна, оксадіазолільна, триазолільна і тіадіазолільна групи. Наступні приклади гетероарильних груп включають тетразол, 1,2,4-триазин і 1,3,5-триазин.

Термін «галоген», що використовується тут, включає фтор, хлор, бром і йод, переважними з яких є фтор і хлор.

Для застосування у медицині сполуки формули I можуть бути переважно у формі фармацевтично прийнятних солей, але інші солі можуть бути корисними при одержанні вказаних сполук або їх фармацевтично прийнятних солей. Придатні фармацевтично прийнятні солі сполук даного винаходу включають кислотно-адитивні солі, такі як солі, утворені хлористоводневою, сірчаною, метансульфоною, фумаровою, малеїною, бурштиною, оцтовою, бензойною, шавлевою, лимонною, винною, вугільною або фосфорною кислотою, і, коли сполуки винаходу мають кислотну частину, солі натрію, калію, кальцію або магнію і солі, утворені з відповідними органічними лігандами, наприклад, четвертинні амонієві солі або піридинієві солі.

Коли сполуки за винаходом мають, щонайменше, один асиметричний центр, вони можуть відповідно існувати у вигляді енантіомерів. Коли сполуки за винаходом володіють двома або більше асиметричними центрами, вони можуть додатково існувати у вигляді діастереоізомерів. Має бути зрозумілим, що всі такі ізомери і суміші їх у будь-якій пропорції включені в обсяг даного винаходу.

Незалежно від присутності або відсутності асиметричних центрів, деякі сполуки за даним винаходом можуть існувати у вигляді енантіомерів внаслідок асиметрії молекули загалом. Має бути зрозумілим, що у таких випадках обидва енантіомери і їх суміші у будь-якій пропорції включені в обсяг винаходу і що структурні формули, які зображають молекули такого типу, повинні бути представлені обома з можливих енантіомерів, якщо не обумовлено особливо.

У сполуках формули I,  $Ar^1$  являє собою необов'язково заміщений феніл або піридил, зокрема, необов'язково заміщений феніл або 3-піридил.  $Ar^1$ , переважно, вибраний з фенільних груп, заміщених у 4-положенні галогеном, метилом або трифторметилом, і фенільних груп, заміщених галогеном у положеннях 3 і 4.

$Ar^2$  являє собою, переважно, 2,5-дифторфеніл.

У конкретних варіантах здійснення  $Ar^1$  являє собою 4-хлорфеніл або 4-трифторметилфеніл і  $Ar^2$  являє собою 2,5-дифторфеніл.

$R^{1b}$  у типовому випадку являє собою H, метил або OH, переважно, H.

$R^{1c}$  у типовому випадку являє собою H або метил, переважно, H.

Коли m дорівнює 1,  $R^{1b}$  і  $R^{1c}$ , переважно, не являють собою одночасно  $C_{1-4}$ -алкіл.

Конкретні значення  $R^{2a}$  включають H, феніл, піридил,  $C_{3-6}$ -циклоалкіл (такий як циклопропіл, циклобутил і цикlopентил),  $C_{3-6}$ -циклоалкіл- $C_{1-6}$ -алкіл (такий як циклопропілметил),  $C_{2-6}$ -алкеніл (такий як аліл) і нерозгалужений або розгалужений  $C_{1-6}$ -алкіл, який необов'язково заміщений  $CF_3$ , Ag,  $OR^{2b}$ ,  $N(R^{2b})_2$ ,  $CO_2R^{2b}$  або  $CON(R^{2b})_2$ .

Приклади N-гетероциклічних груп, представлених  $N(R^{2a})_2$ , включають піперидин-1-іл (необов'язково заміщений OH,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ - $C_{1-4}$ -алкілом, Me або Ph), піперазин-1-іл (необов'язково заміщений Me або Ph), морфолін-4-іл, тіоморфолін-4-іл, 1,1-діоксотіоморфолін-4-іл, 2-оксоімідазолідин-1-іл, 5,5-диметил-2,2-діоксооксазолідин-3-іл, 2,5-діоксоімідазолідин-1-іл, 2-оксооксазолідин-3-іл, 2-оксопіридин-1-іл і 2-оксопіролідин-1-іл.

$R^{2b}$  у типовому випадку являє собою H або  $C_{1-4}$ -алкіл.

Коли Z являє собою  $OR^{2a}$ ,  $R^{2a}$  відповідно являє собою H, Ag (особливо піридил), алкіл (такий як метил, етил, пропіл або бутил) або заміщений алкіл (особливо,  $CH_2Ag$ , такий як бензил або піридилметил).

Коли Z являє собою  $CO_2R^{2a}$ ,  $R^{2a}$  відповідно являє собою H або алкіл (такий як метил, етил, пропіл або бутил).

Коли Z являє собою  $CON(R^{2a})_2$ , групи  $R^{2a}$  незалежно являють собою H або необов'язково заміщений алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл або алкеніл або разом замикають N-гетероциклічну групу. Дуже можливо, що один  $R^{2a}$  являє собою H та інший являє собою H, алкіл (такий як метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, втор-бутил, трет-бутил або 1-етилпропіл), алкеніл (такий як аліл), циклоалкіл (такий як циклопропіл, циклобутил або цикlopентил), циклоалкілалкіл (такий як циклопропілметил) або заміщений алкіл (такий як алкіл, заміщений Ag, особливо, 2-піридилетил, 3-(імідазол-1-іл)пропіл або 2-фенілетил; або алкіл, заміщений  $CF_3$ ,  $CO_2R^{2b}$  або  $CO_2N(R^{2b})_2$ , особливо, 2,2,2-трифторетил, метоксикарбонілметил або карбамоїлметил). В альтернативному випадку, дві групи  $R^{2a}$  замикають N-гетероциклічну групу, таку як морфолін, тіоморфолін, тіоморфолін-1,1-діоксид, 4-метилпіперазин, 4-фенілпіперазин, піперидин, 4-гідроксіпіперидин або піперидин, який заміщений у 3- або 4-положенні  $CO_2R^{2b}$  і/або  $C_{1-4}$ -алкілом, особливо 3- або 4-карбоксіпіперидин, 3- або 4-етоксикарбонілпіперидин, 3-карбокси-3-метилпіперидин і 3-етоксикарбоніл-3-метилпіперидин.

Приклади індивідуальних сполук відповідно до формули I наведені у доданому до опису розділі прикладів.

Сполуки формули I володіють активністю як модулятори процесингу APP під дією  $\gamma$ -секретази.

Винахід відноситься також до фармацевтичних композицій, що включають одну або декілька сполук формули I або їх фармацевтично прийнятних солей і фармацевтично прийнятний носій. Вказані композиції, переважно, знаходяться у вигляді дозованих лікарських форм, таких як таблетки, пілюлі, капсули, порошки, гранули, стерильні парентеральні розчини або суспензії, дозовані аерозолі або рідкі спреї, краплі, ампули, черешкові пластири, автоін'єкторні пристрої або супозиторії, для перорального, парентерального, інтраназального, сублінгвального або ректального введення або для введення інгаляцією або інсуфляцією. Для одержання твердих композицій, таких як таблетки, головний активний інгредієнт змішують з фармацевтичним носієм, таким як загальноприйняті таблетувальні інгредієнти, відомі фахівцям у даній області, наприклад, як описано у WO 01/70677, і суміш перетворюють у дозовану лікарську форму. Типова дозована лікарська форма містить від 0,1 до 500мг, наприклад, 1, 2, 5, 10, 25, 50, 100 або 200мг, активного

інгредієнта. Таблетки або пілюлі нової композиції можуть бути покриті або по-іншому сформовані з утворенням лікарської форми, що забезпечує перевагу пролонгованої дії, як описано, наприклад, у WO 01/70677.

Рідкі форми, в які нові композиції даного винаходу можуть бути включені для введення перорально або ін'єкцією, включають водні розчини, ароматизовані сиропи, водні або масляні суспензії і ароматизовані харчові олії, як описано в WO 01/70677.

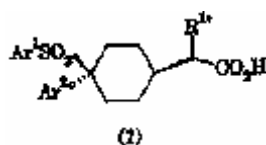
Даний винахід відноситься також до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для застосування у способі лікування організму людини. Лікування пов'язане, переважно, зі станом, асоційованим з відкладенням  $\beta$ -амілоїду. Стан, переважно, являє собою неврологічне захворювання, що має асоційоване  $\beta$ -амілоїдне відкладення, таке як хвороба Альцгеймера.

Даний винахід далі відноситься до застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі при виготовленні лікарського засобу для лікування або профілактики хвороби Альцгеймера.

Описаний також спосіб лікування суб'єкта, який страждає хворобою Альцгеймера або схильний до хвороби Альцгеймера, що включає введення вказаному суб'єкту ефективної кількості сполуки відповідно до формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

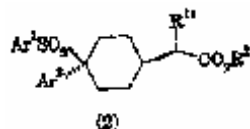
Для лікування або профілактики хвороби Альцгеймера відповідний рівень дозування складає приблизно від 0,01 до 250 мг/кг на день, переважно, приблизно від 0,05 до 100 мг/кг на день і, особливо, приблизно від 0,1 до 50 мг/кг маси тіла на день. Сполуки можуть бути введені при режимі від 1 до 4 разів на день. У деяких випадках, однак, може бути використана доза, що знаходиться поза вказаними обмеженнями.

Сполуки формули I, в якій  $m$  дорівнює 0 і  $Z$  являє собою  $\text{CO}_2\text{R}^{2a}$  або  $\text{CON}(\text{R}^{2a})_2$ , можна одержати поєднанням карбонової кислоти (1) відповідно з  $\text{R}^{2a}\text{OH}$  або  $\text{HN}(\text{R}^{2a})_2$ ,



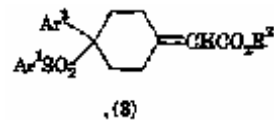
де  $\text{Ar}^1$ ,  $\text{Ar}^2$ ,  $\text{R}^{1c}$  і  $\text{R}^{2a}$  мають вказані вище значення. Може бути використаний будь-який із стандартних способів поєднання, включаючи використання агентів поєднання, таких як диметиламінопіридин, гідроксibenзотриазол, дициклогексилкарбодіїмід, карбонілдіїмідазол і тому подібні. В одному переважному способі кислоту перетворюють у відповідний хлорангідрид кислоти (наприклад, обробкою оксалілхлоридом у розчині ДМФ) і піддають взаємодії безпосередньо з потрібним нуклеофілом. В іншому переважному способі кислоту перетворюють в активне ефірне похідне, таке як складний ефір пентафторфенолу (наприклад, поєднанням з фенолом у присутності дициклогексилкарбодіїміду) і вказаний проміжний продукт піддають взаємодії з потрібним нуклеофілом.

Кислоти (1) можна одержати гідролізом ефірів (2), у типовому випадку у лужних умовах, таких як обробка  $\text{LiOH}$  в етанольному розчині:



де  $\text{R}^2$  являє собою алкіл, такий як метил або етил, і  $\text{Ar}^1$ ,  $\text{Ar}^2$  і  $\text{R}^{1c}$  мають значення, вказані вище.

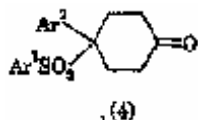
Складні ефіри (2) можна одержати відновленням алкіліденопохідних (3) з необов'язковим подальшим алкілюванням продукту ( $\text{C}_{1-4}$ -алкіл)-L, де L являє собою відхідну групу (особливо бромід або йодид), де  $\text{R}^{1c}$  відрізняється від H:



де  $\text{Ar}^1$ ,  $\text{Ar}^2$  і  $\text{R}^2$  мають такі ж значення, як вказано вище. Відновлення можна проводити з використанням борогідриду натрію і хлориду нікелю (II) в етанолі, тоді як необов'язкове алкілювання можна проводити обробкою складного ефіру (2,  $\text{R}^{1c}=\text{H}$ ) сильною основою (наприклад, біс(триметилсиліл)амідом натрію) в апротонному розчиннику при низькій температурі з подальшою обробкою ( $\text{C}_{1-4}$ -алкіл)-L і нагріванням до кімнатної температури.

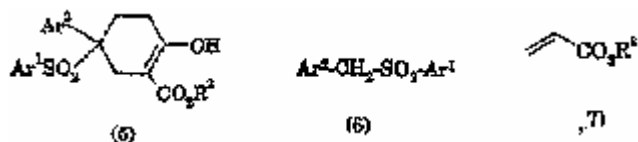
За необхідності, ненасичені складні ефіри (3) можуть бути гідролізовані у відповідні кислоти і перетворені в аміді взаємодією з  $\text{HN}(\text{R}^{2a})_2$  перед відновленням олефінового зв'язку.

Ненасичені складні ефіри (3) є доступним конденсацією кетону (4) з  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{R}^2$ :



де  $\text{Ar}^1$ ,  $\text{Ar}^2$  і  $\text{R}^2$  мають значення, вказані вище, тоді як кетон (4) одержують декарбоксилюванням енолів (5), які, у свою чергу, одержують взаємодією сульфону (6), щонайменше, з двома еквівалентами акрилату

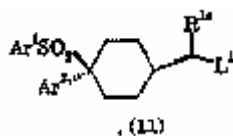
(7):



де  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  і  $R$  мають значення, вказані вище. Декарбоксілювання можна виконати нагріванням при  $150^\circ\text{C}$  у ДМСО у присутності хлориду натрію і води, тоді як взаємодію (6) з (7) можна проводити при температурі навколишнього середовища в інертному розчиннику, такому як ТГФ, у присутності сильної основи, такої як трет-бутоксид калію.

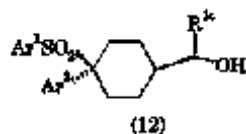
Сульфони (6) одержують окисленням простих тіоефірів  $Ar^2-CH_2-SAr^1$  (8), які, у свою чергу, одержують взаємодією тіолів  $Ar^1SH$  (9) з бензилпохідними  $Ar^2CH_2-L$  (10), де  $L$  являє собою відхідну групу, таку як хлорид або бромід і де  $Ar^1$  і  $Ar^2$  мають значення, вказані вище. Взаємодія між (9) і (10) відбувається в інертному розчиннику, такому як дихлорметан, у присутності основи, такої як триетиламін, тоді як окислення (8) у (6) звичайно проводять м-хлорпероксибензойною кислотою також в інертному розчиннику, такому як дихлорметан.

Сполуки формули I, в якій  $m$  дорівнює 0 і  $Z$  являє собою  $CN$  або  $OR^{2a}$ , можуть бути одержані взаємодією сульфонатного ефіру (11), відповідно, з ціанід-іоном або  $R^{2a}OH$ :

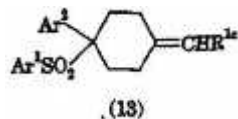


де  $L^1$  являє собою сульфонатну відхідну групу (таку як мезилат, тозилат або трифлат) і  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $R^{1c}$  і  $R^{2a}$  мають значення, вказані вище. Реакцію заміщення можна проводити у ДМФ при підвищеній температурі, наприклад, приблизно при  $80^\circ\text{C}$ . Коли нуклеофілом є  $R^{2a}OH$ , вигідно генерувати відповідний аніон обробкою гідридом натрію перед взаємодією з (11).

Сульфонати (11) одержують взаємодією спиртів (12) з відповідним сульфонілхлоридом (наприклад, у безводних умовах при низькій температурі у присутності третинного аміну).



Спирти (12) складно одержати гідроборуванням алкенів (13):



де  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  і  $R^c$  мають значення, вказані вище. Спосіб у типовому випадку включає взаємодію з бораном у ТГФ при кімнатній температурі з подальшою обробкою лужним пероксидом водню і відділенням необхідного цис-ізомеру хроматографією. Алкени (13) є доступними з кетонів (4) конденсацією з  $Ph_3P=CHC(=O)R^{1c}$ , де  $R^{1c}$  має такі ж значення, які вказані вище.

Альтернативний шлях до спиртів (12), в яких  $R^{1c}$  являє собою  $H$ , включає відновлення кетону (4) (наприклад, з використанням борогідриду) у відповідний вторинний спирт (14), перетворення вказаного спирту (14) у відповідний мезилат (або еквівалентну відхідну групу), проведення нуклеофільного заміщення ціанід-іоном, гідроліз нітрилу, що утворився, у відповідну карбонову кислоту з подальшим відновленням у первинний спирт. Гідроліз у типовому випадку проводять у кислотних умовах (наприклад, у суміші оцтової кислоти і конц.  $HCl$  при  $110^\circ\text{C}$ ) і відновлення у зручному випадку проводять послідовною обробкою ізобутилхлорформіатом і борогідридом у ТГФ.

Сполуки формули I, в якій  $m$  дорівнює 1 і  $R^{1b}$  являє собою  $H$  або  $C_{1-4}$ -алкіл, можуть бути одержані окисленням спирту (12) у відповідний альдегід або кетон і перетворенням його карбонільної групи способом, описаним вище у зв'язку з перетворенням кетонів (4) у сполуки формули I, в якій  $m$  дорівнює 0. Наприклад, окислення спиртів (12), в яких  $R^{1c}$  являє собою  $H$ , забезпечує одержання відповідних циклогексанкарбоксальдегідів, які можуть бути конденсовані з  $Ph_3P=CO_2Et$  з одержанням етилового ефіру 2-циклогексилпропенових кислот. У свою чергу, вони можуть бути гідровані у відповідні етил-2-циклогексилпропіонати, які, необов'язково, можуть бути піддані алкілюванню і/або гідролізу у відповідні кислоти і/або перетворені у різні амідні або альтернативні ефірні похідні.

Коли вихідні матеріали і реагенти, що використовуються в описаних вище синтетичних схемах, не є самі комерційно доступними, вони можуть бути одержані із застосуванням стандартних способів органічного синтезу для комерційно доступних матеріалів.

Має бути зрозумілим, що багато з описаних вище синтетичних схем можуть давати суміші стереоізомерів. Зокрема, деякі продукти можуть утворюватися у вигляді сумішей цис- і транс-ізомерів, в яких визначений замісник циклу знаходиться на тій же або на протилежній стороні від кільця, як арилсульфонільна група. Такі суміші можуть бути розділені загальноприйнятими способами, такими як

фракційна кристалізація і препаративна хроматографія.

Деякі сполуки відповідно до винаходу можуть існувати у вигляді оптичних ізомерів внаслідок присутності одного або декількох хіральних центрів або внаслідок загальної асиметрії молекули. Такі сполуки можуть бути одержані у рацемічній формі або індивідуальні енантіомери можуть бути одержані або енантіоспецифічним синтезом, або розподілом на ізомери. Нові сполуки можна, наприклад, розділити на складові енантіомери стандартними способами, такими як препаративна ВЕРХ або одержання діастереомерної пари утворенням солі з оптично активною кислотою, такою як (-)-ди-*p*-толуол-*d*-винна кислота і/або (+)-ди-*p*-толуол-1-винна кислота, з подальшою фракційною кристалізацією і регенерацією вільної основи. Нові сполуки можуть бути також розділені утворенням діастереомерних складних ефірів або амідів з подальшим хроматографічним розподілом і видаленням хіральної допоміжної сполуки.

Під час виконання будь-якої зі згаданих вище синтетичних послідовностей може бути необхідно і/або бажано захистити чутливі або реакційноздатні групи у будь-якій з приймаючих участь молекул. Цього можна досягти за допомогою загальноприйнятих захисних груп, таких як групи, описані в [Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; and T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991]. Захисні групи можуть бути видалені на придатній наступній стадії з використанням способів, відомих у даній області.

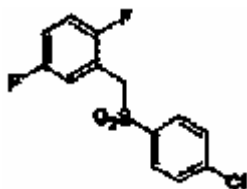
Придатні способи аналізу рівня активності сполук даного винаходу відносно  $\gamma$ -секретази описані у [WO 01/70677 та у Biochemistry, 2000, 39(30), 8698-8704].

Сполуки з прикладів даного винаходу всі мають ED<sub>50</sub> менше, ніж 10мкМ, переважно, менше, ніж 1мкМ, і найбільш переважно, менше, ніж 100нМ, щонайменше, в одному зі згаданих вище аналізів.

Наступні приклади ілюструють даний винахід.

Приклади

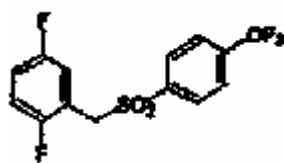
Проміжний продукт 1



4-Хлортіофенол (3,6г, 0,025моль) у дихлорметані (100мл) обробляють 2,5-дихлорбензилбромідом (5,17г, 0,025моль) і триетиламіном (3,9мл, 0,028моль), реакційну суміш перемішують протягом 2 годин, потім розбавляють дихлорметаном (250мл) і промивають водою (100мл) і насиченим розчином солі (100мл). Відділений органічний шар сушать (MgSO<sub>4</sub>) і випарюють досуха. Продукт очищують пропусканням через шар діоксиду кремнію, елюючи сумішами гексан-етилацетат. <sup>1</sup>H ЯМР CDCl<sub>3</sub> 7,23 (4H, c), 6,69-6,86 (3H, м) і 4,04 (2H, c).

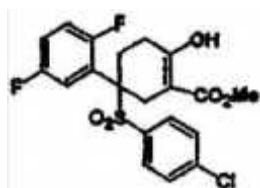
Вказаний простий тіоефір (5,12г, 0,018моль) розчиняють у дихлорметані (100мл) і обробляють *m*-хлорпероксибензойною кислотою (14,3г, 0,042моль (50мас./мас.%) і перемішують протягом 2 годин. Реакційну суміш потім промивають Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (5% розчин, 100мл), насиченим розчином солі (50мл), сушать (MgSO<sub>4</sub>) і упарюють досуха. Одержаний сульфон очищують на діоксиді кремнію, елюючи сумішами гексан-етилацетат, 3,6 г. <sup>1</sup>H ЯМР CDCl<sub>3</sub> 7,61 (2H, д, J=8,6Гц), 7,45 (2H, д, J=8,6Гц), 7,13-7,08 (1H, м), 7,05-7,01 (1H, м), 7,05-7,00 (1H, м), 6,99-6,87 (1H, м) і 4,36 (2H, c).

Проміжний продукт 2



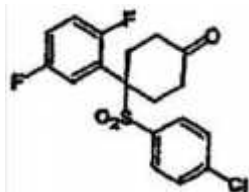
Одержують, як проміжний продукт 1, з використанням 4-трифторметилтіофенолу, продукт одержаний у вигляді твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (360МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,85-7,83 (2H, м), 7,76-7,74 (2H, м), 7,15-7,10 (1H, м), 7,06-7,0 (1H, м), 6,92-6,86 (1H, м) і 4,46 (2H, c).

Приклад одержання 1



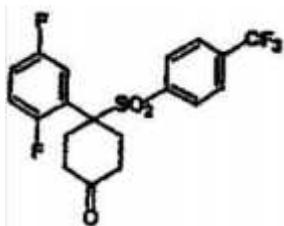
До проміжного продукту 1 (1г, 3,31моль) і метилакрилату (0,84мл, 9,27моль) у тетрагідрофурані (30мл) по краплях додають трет-бутоксид калію (3,64мл 1М розчину у тетрагідрофурані, 3,64моль). Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин, розбавляють етилацетатом (100мл) і промивають водою (50мл) і насиченим розчином солі (50мл). Органічну фазу відділяють, сушать (MgSO<sub>4</sub>) та упарюють досуха і продукт очищують на діоксиді кремнію, елюючи сумішами гексан-етилацетат (1,0 г). <sup>1</sup>H ЯМР CDCl<sub>3</sub> 12,0 (1H, c), 7,41 (4H, c), 7,06-7,0 (2H, м), 6,87-6,81 (1H, c), 3,81 (3H, c), 3,38 (1H, дд, J=3,2, 15,8Гц), 3,02-2,92 (2H, м), 2,52 (1H, дд, J=5,7, 18,5Гц), 2,3-2,2 (1H, м) і 2,2-2,1 (1H, м).

Приклад одержання 2



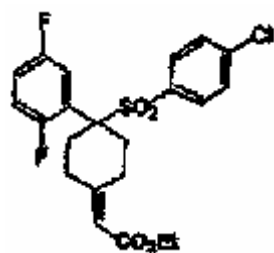
Складний ефір з прикладу одержання 1 (1,0г, 2,25моль) у диметилсульфоксиді (10мл) обробляють NaCl (0,3г, 4,96моль) і водою (0,9мл, 4,96моль) і нагрівають при 150°C протягом 2 годин. Охолоджену реакційну суміш розбавляють етилацетатом (100мл), промивають насиченим NH<sub>4</sub>Cl (100мл) і органічну фазу відділяють, сушать (MgSO<sub>4</sub>) та упарюють досуха. Продукт очищають на діоксиді кремнію, елюючи сумішами гексан-етилацетат, 0,5 г. <sup>1</sup>H ЯМР CDCl<sub>3</sub> 7,43-7,37 (4H, м), 7,22-7,1 (2H, м), 6,97-6,9 (1H, м), 3,05-2,98 (2H, м) і 2,61-2,53 (2H,м).

Приклад одержання 3



Синтезують за методиками прикладів одержання 1 і 2 з використанням проміжного продукту 2, одержуючи при цьому продукт у вигляді твердої речовини (0,3г). <sup>1</sup>H ЯМР (360МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,71-7,69 (2H, д, J=7,5Гц), 6,62-6,60 (2H, д, J=7,4Гц), 7,22-7,11 (2H, м), 6,95-6,88 (1H, м), 3,02-2,99 (2H, м), 2,63-2,54 (4H, м) і 2,25-2,16 (2H,м).

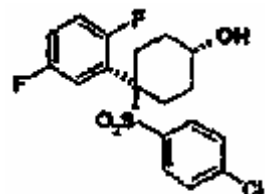
Приклад одержання 4



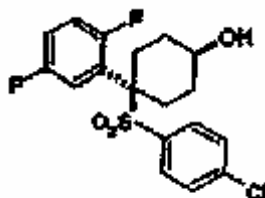
Етил(діетоксифосфініл)ацетат (5,16мл, 26моль) додають по краплях до суспензії гідриду натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі, 988мг, 24,7моль) у тетрагідрофурані (60мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Протягом 20хв. по краплях додають кетон з прикладу одержання 2 (5г, 13моль) у тетрагідрофурані (50мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додають воду і суміш екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивають водою, сушать (MgSO<sub>4</sub>) і розчинник випарюють при зниженому тиску. Залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі при елюванні сумішшю ізогексан:EtOAc (85:15), одержуючи при цьому продукт у вигляді білої твердої речовини (5,2г, 88%).

<sup>1</sup>H ЯМР (360МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41-7,36 (4H, м), 7,18-7,13 (1H, м), 7,11-7,05 (1H, м), 6,93-6,86 (1H, м), 5,64 (1H, с), 4,14-4,10 (2H, м), 3,99-3,96 (1H, м), 2,91-2,80 (2H, м), 2,42-2,38 (1H, м), 2,31-2,04 (3H, м), 1,89-1,78 (1H, м), 1,28-1,24 (3H, м).

Приклад одержання 5



(a)



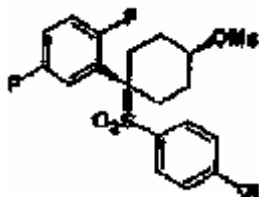
(b)

Кетон з прикладу одержання 2 (0,1г, 0,26моль) у метанолі (2мл) обробляють NaBH<sub>4</sub> (0,098г, 0,26моль) і перемішують протягом 1 години. Реакційну суміш гасять HCl (1н, 10мл), розбавляють етилацетатом (20мл), потім органічну фазу відділяють, сушать (MgSO<sub>4</sub>) та упарюють досуха. Цис- і транспродукти очищають на діоксиді кремнію, елюючи сумішами гексан-етилацетат.

(a) (транс) 0,052г. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 7,39-7,33 (4H, м), 7,11-7,02 (2H, м), 6,88-6,82 (1H, м), 3,80-3,73 (1H, м), 2,80-2,60 (2H, м), 2,22-2,16 (2H, м), 2,08-2,04 (2H, м), 1,53 (1H, шир.) і 1,27-1,13 (2H, м).

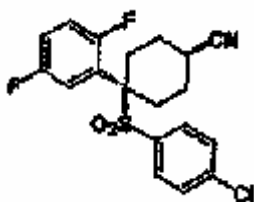
(b) (цис)  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,40 (4H, c), 7,16-7,03 (2H, м), 6,90-6,83 (1H, м), 3,97-3,95 (1H, м), 3,77-3,68 (1H, м), 3,51-3,49 (1H, м), 2,61-2,53 (2H, м), 1,91-1,83 (2H, м) і 1,50-1,42 (2H, м).

Приклад одержання 6



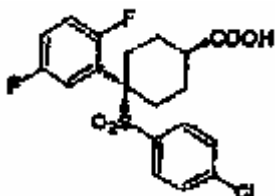
Транс-циклогексанол з прикладу одержання 5 (2,7г, 6,9моль) і триетиламін (1,45мл, 10,3моль) у дихлорметані (50мл) обробляють метансульфонілхлоридом (0,645мл, 8,9моль) при  $-30^\circ\text{C}$ . Через 30хв. суміш промивають водою (20мл), 10% водною лимонною кислотою (20мл) і насиченим водним гідрокарбонатом натрію (50мл), сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і випарюють досуха. Тверду речовину розтирають з ефіром, одержуючи при цьому мезилат (2,6г).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,40-7,37 (4H, м), 7,12-7,07 (2H, м), 6,92-6,83 (1H, м), 4,78-4,65 (1H, м), 2,96 (3H, c), 2,88-2,52 (2H, м), 2,29-2,21 (4H, м) і 1,59-1,47 (2H, м).

Приклад одержання 7



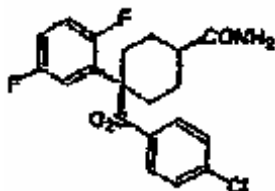
Транс-мезилат з прикладу одержання 6 (103мг, 0,22моль) розчиняють у толуолі (20мл) і додають до заздалегідь підданого азеотропній перегонці зразка ціаніду тетрабутиламонію (354мг, 1,32моль) і суміш нагрівають до  $70^\circ\text{C}$  протягом 18 годин і потім охолоджують до кімнатної температури. Розчин розбавляють водою (10мл) і промивають етилацетатом ( $2 \times 50$ мл). Органічну фазу промивають насиченим розчином солі (10мл), сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і випарюють. Одержане прозоре масло очищають колонковою хроматографією на силікагелі при елююванні 10-20% етилацетатом у гексанах, одержуючи при цьому ціанід.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,42-7,36 (4H, c), 7,10-7,05 (2H, м), 6,89-6,84 (1H, м), 2,88-2,86 (1H, м), 2,76-2,72 (2H, м), 2,52-2,45 (1H, м), 2,12-2,07 (1H, м) і 1,56-1,49 (1H, м).

Приклад одержання 8



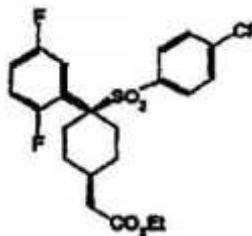
Ціанід з прикладу одержання 7 (143мг, 0,36моль) розчиняють/суспендують у суміші льодяної оцтової кислоти (10мл) і конц.  $\text{HCl}$  (6мл) і нагрівають при  $110^\circ\text{C}$  протягом 15 годин. Суміш охолоджують, розбавляють етилацетатом і промивають водою ( $\times 3$ ), сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) та упарюють досуха. Даний неочищений залишок (153мг) очищають препаративною ТШХ (5% метанол у суміші дихлорметан/1% оцтова кислота).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,38-7,35 (4H, c), 7,08-7,06 (2H, м), 6,90-6,84 (1H, м), 2,65-2,58 (2H, м), 2,38-2,33 (3H, м) і 1,76-1,49 (4H, м).

Приклад одержання 9



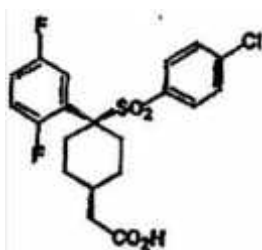
Ціанід з прикладу одержання 8 (50мг, 0,12моль) розчиняють у суміші тетрагідрофурану (4,5мл) і води (0,5мл) і перемішують при  $20^\circ\text{C}$ . Суміш обробляють пероксидом водню (20мл, 0,6моль) і потім гідроксидом літію (6мл, 0,25моль) протягом 2 годин. Додають пероксид водню (20мл, 0,6моль) і потім гідроксид літію (6мг, 0,25моль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 72 годин. Суміш охолоджують, розбавляють етилацетатом і промивають водою ( $\times 2$ ) і насич. бісульфітом натрію, сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) та упарюють досуха. Даний неочищений залишок (51мг) очищають препаративною ТШХ (20% етилацетат у гексанах).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,37 (4H, c), 7,10-7,02 (2H, м), 6,90-6,84 (1H, м), 5,57 (2H, шир.с), 2,54-2,48 (3H, м), 2,43-2,39 (1H, м), 2,19-2,15 (2H, м) і 1,62-1,50 (3H, м).

Приклад 1



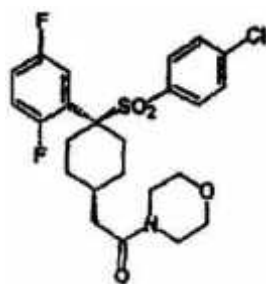
Борогідрид натрію (313мг, 8,23моль) додають до суміші ненасиченого складного ефіру з прикладу одержання 4 (3,74г, 8,23моль) і хлориду нікелю (II) (2,67г, 20,6моль) в етанолі (100мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20хв., потім додають воду (100мл). Суміш фільтрують через Hyflo™, промивають етанолом і етилацетатом. Розчинник випарюють при зниженому тиску і залишок розподіляють між етилацетатом і водою. Органічний шар відділяють, сушать ( $MgSO_4$ ) і розчинник випарюють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю ізогексан:EtOAc (85:15), одержуючи при цьому цис-ізомер, що швидше рухається, у вигляді масла (1,36г, 36%),  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,37-7,30 (4H, м), 7,09-7,00 (2H, м), 6,86-6,79 (1H, м), 4,14 (2H, кв,  $J=7,1$ Гц), 2,47 (2H, д,  $J=7,6$ Гц), 2,46-2,38 (2H, м), 2,19-2,14 (1H, м), 1,76-1,71 (2H, м), 1,57-1,48 (4H, м), 1,27 (3H, т,  $J=7,1$ Гц); а також транс-ізомер, що повільніше рухається, у вигляді масла (200мг, 5,3%).

Приклад 2



Гідроксид літію (350мг, 14,57моль) додають до розчину складного цис-ефіру з прикладу 1 (1,33г, 2,91моль) в етанолі (40мл). Суміш дегазують і перемішують при кімнатній температурі в атмосфері газоподібного азоту протягом 5 годин. Суміш виливають у водну хлористоводневу кислоту (1M) і екстрагують етилацетатом. Органічний екстракт сушать ( $MgSO_4$ ) і розчинник випарюють при зниженому тиску, одержуючи при цьому білу тверду речовину, яку потім кристалізують з IPA, одержуючи при цьому продукт у вигляді білої твердої речовини (950мг, 76%).  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,51-7,49 (2H, м), 7,40-7,37 (2H, м), 7,19-7,10 (2H, м), 7,00-6,94 (1H, м), 2,51-2,35 (6H, м), 2,13-2,10 (1H, м), 1,78-1,74 (2H, м), 1,57-1,50 (2H, м).

Приклад 3

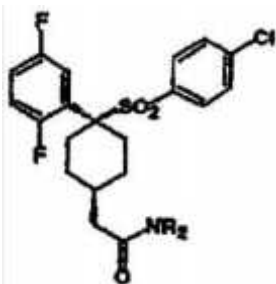


Кислоту з прикладу 2 (50мг, 0,117моль), морфолін (30мкл, 0,351моль), 1-гідроксибензотриазол (24мг, 0,176моль) і триетиламін (65мкл, 0,468моль) перемішують у тетрагідрофурані при кімнатній температурі в атмосфері газоподібного азоту протягом 10хв. До суміші додають гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід (45мг, 0,234моль) і суміш перемішують протягом 24 годин. Суміш виливають у водний гідроксид натрію (1M) та екстрагують етилацетатом. Органічний екстракт сушать ( $MgSO_4$ ) і розчинник випарюють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з елюванням від 5 до 10% метанолом у дихлорметані, одержуючи при цьому продукт у вигляді білої піни (50мг, 86%).  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,50 (2H, д,  $J=8,6$ Гц), 7,37 (2H, д,  $J=8,6$ Гц), 7,19-7,09 (2H, м), 7,00-6,93 (1H, м), 3,69-3,63 (4H, м), 3,59-3,56 (4H, м), 2,55 (2H, д,  $J=7,4$ Гц), 2,47-2,39 (4H, м), 2,16-2,07 (1H, м), 1,78-1,74 (2H, м), 1,58-1,51 (2H, м).  $m/z$  (ES+) (M) 498+500.

Приклади 4-15

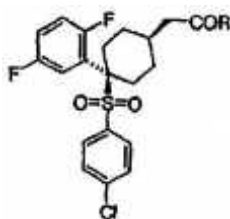
Наступні сполуки одержують способом прикладу 3 з використанням відповідного аміну замість морфоліну.






Приклад	-NR <sub>2</sub>	Формула	Мол. маса	m/z (ES+) (M+1)
4		$C_{25}H_{25}ClF_2N_2O_3S$	510 512	511 513
5		$C_{30}H_{31}ClF_2N_2O_3S$	572 574	573 575
6		$C_{25}H_{25}ClF_2NO_4S$	511 513	512 514
7		$C_{27}H_{27}ClF_2N_2O_3S$	532 534	533 535
8		$C_{25}H_{25}ClF_2N_3O_3S$	535 537	536 538
9		$C_{25}H_{27}ClF_2NO_3S$	567 569	568 570
10		$C_{25}H_{32}ClF_2NO_3S$	567 569	568 570
11		$C_{25}H_{32}ClF_2NO_3S$	567 569	568 570
12		$C_{25}H_{32}ClF_2NO_3S$	567 569	568 570
13		$C_{25}H_{29}ClF_2NO_3S$	495 497	496 498
14		$C_{25}H_{34}ClF_2NO_3S$	581 583	582 584
15		$C_{25}H_{34}ClF_2NO_3S$	581 583	582 584

Приклади 16-33

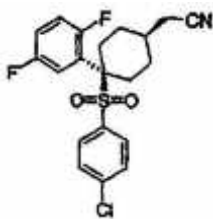


Сполуки вказаних прикладів одержують наступним способом з використанням відповідної вільної основи аміну або солі аміну з попередньою нейтралізацією.

До суспензії, що перемішується, цис-4-(4-хлорбензолсульфоніл)-4-(2,5-дихлорфеніл)циклогексаноївої кислоти (приклад 2, 0,15г, 0,35моль) у дихлорметані (5мл) додають оксалілхлорид (0,05мл, 0,57моль) і диметилформамід (1 крапля). Через 30 хвилин розчин випарюють до невеликого об'єму і до розчину залишку у дихлорметані (5мл) додають потрібний амін (1,75моль). Після перемішування розчину протягом 20 хвилин розчинник видаляють у вакуумі і залишок очищають хроматографією на силікагелі, елюючи з концентраціями, що підвищуються, етилацетату в ізогексані (25%, 50%). Фракції, що містять продукт, випарюють, одержуючи при цьому амід. Хроматографічне очищення проводять на силікагелі з використанням, де це необхідно, відповідних концентрацій етилацетату в ізогексані, етилацетату або метанолу в етилацетаті.

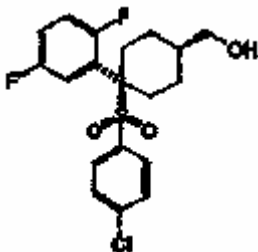
№ прикладу	R	MS m/z (M+H)	Точка плавлення
16	NH-циклобутил	482,484	192-193 °C
17	NH <sub>2</sub>	428,430	187-189 °C
18	NHMe	442,444	200-201 °C
19	NHEt	456,458	146-147 °C
20	NH=Pr	470,472	150-151 °C
21	NHPr	470,472	124-125 °C
22	NMe <sub>2</sub>	456,458	
23	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	532,534	
24	NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	510,512	
25		546,548	
26	NHCH <sub>2</sub> -циклопропіл	482,484	187-188 °C
27	NH-циклопентил	496,498	182-183 °C
28	NH-циклопропіл	468,470	145-147 °C
29	NH=Bu	484,486	масло
30	NHBu	484,486	102-110 °C
31	NHCH(Et) <sub>2</sub>	498,500	89-92 °C
32	NH-аліл	468,470	132-134 °C

Приклад 33



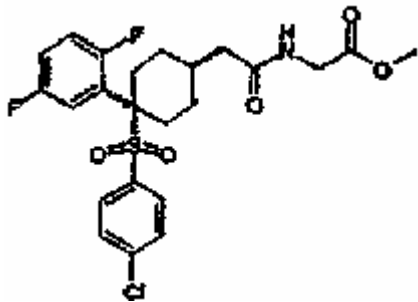
До розчину цис-аміду з прикладу одержання 9 (46мг) і піридину (0,053мл) у тетрагідрофурані (1мл) додають трифтороцтовий ангідрид (0,056мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин при додаванні 0,5М HCl (водний) та етилацетату. Органічну фазу сушать (MgSO<sub>4</sub>), упарюють до невеликого об'єму і очищують хроматографією на силікагелі при елюванні сумішшю ізогексан:етилацетат (5:1), одержуючи при цьому потрібний продукт у вигляді безбарвної твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (360МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,61-1,70 (2H, м), 1,86-1,94 (2H, м), 2,03-2,10 (1H, м), 2,42-2,45 (4H, м), 2,51 (2H, д, J=8,0Гц), 6,8 (1H, м), 7,02-7,09 (2H, м), 7,30 (2H, д, J=8,6Гц), 7,36 (2H, д, J=8,7Гц).

Приклад 34



Кислоту з прикладу одержання 8 (153мг) розчиняють у безводному ТГФ (10мл) і охолоджують до 0 °C в атмосфері азоту. Додають триетиламін (61мкл, 0,43моль) та ізобутилхлорформіат (57мкл, 43моль) і суміш перемішують при 0 °C протягом однієї години. Осад, який утворюється, видаляють фільтруванням і промивають додатково 5мл безводного ТГФ. Об'єднані шари ТГФ знову охолоджують до 0 °C і додають борогідрид натрію (70мг, 1,84моль) у вигляді розчину у воді (2мл) (закипання!). Після перемішування протягом 30 хвилин при 0 °C реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають розчином хлориду амонію, розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином солі, потім сушать (MgSO<sub>4</sub>) та упарюють досуха. Залишок очищують колонковою хроматографією з елюванням сумішшю етилацетат:гексан (1:3), одержуючи при цьому потрібний спирт (75мг). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 7,39-7,31 (4H, м), 7,10-7,01 (2H, м), 6,88-6,81 (1H, м), 3,71 (2H, д, J=7,5Гц), 2,46-2,32 (4H, м), 1,90-1,85 (2H, м), 1,78-1,74 (1H, м) і 1,54-1,44 (2H, м). m/z=423 [MNa]<sup>+</sup>.

Приклад 35



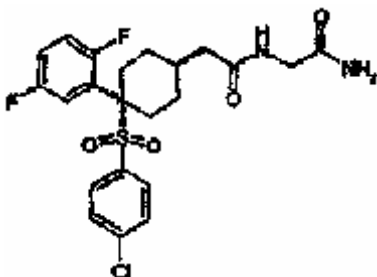
#### Стадія (1)

До розчину кислоти з прикладу 2 (1г) у DCM (50мл) та етилацетаті (30мл) додають пентафторфенол (1,5екв.) і DCC (1,5екв.) і перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш випарюють у вакуумі, розчиняють в етилацетаті і фільтрують. Фільтрат випарюють у вакуумі, одержуючи при цьому складний ефір пентафторфенолу з достатньою чистотою для використання у наступних реакціях.

#### Стадія (2)

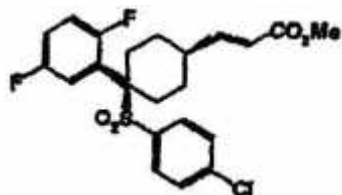
До складного ефіру пентафторфенолу, одержаного у стадії (1) (155мг, 0,25моль) і розчиненого у ДМФ (3мл), в атмосфері азоту додають гідрохлорид метилового ефіру гліцину (125мг, 1,0моль) і триетиламін (0,15мл). Через 2 години реакційну суміш розбавляють водою, екстрагують етилацетатом (x3), промивають водою, насиченим розчином солі, сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують і упарюють. Очищують колонковою флеш-хроматографією (від суміші 1:1 ізогексан/етилацетат до суміші 9:1 етилацетат/метанол), одержуючи при цьому білу тверду речовину (55мг).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,08-1,16 (1H, м), 1,30-1,37 (1H, м), 1,67-1,71 (1H, м), 1,75-1,79 (2H, м), 1,91-1,95 (1H, м), 2,20-2,26 (1H, м), 2,41 (4H, д,  $J=7,8\text{Гц}$ ), 3,77 (3H, с), 4,05 (2H, д,  $J=5,1\text{Гц}$ ), 6,19 (1H, шир.), 6,79-6,85 (1H, м), 7,00-7,07 (2H, м), 7,30-7,37 (4H, м).

#### Приклад 36



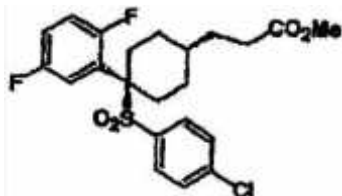
Ефір гліцину, одержаний у прикладі 35 (50мг, 0,1моль), поміщений у герметизовану трубку і розчинений у 2М розчині аміаку у метанолі (3мл), нагрівають до  $50^\circ\text{C}$  протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрують і очищують розтиранням з ефіром, одержуючи при цьому білу тверду речовину (28мг). МС(EI+): 485 (MH+).

#### Приклад 37



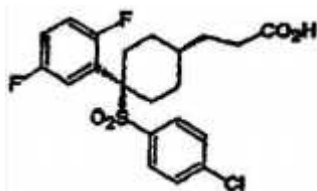
Спирт прикладу 34 (4г, 10моль) розчиняють у дихлорметані (280мл) і обробляють періодинамом Деса-Мартіна (4,66г, 11моль) і суміш перемішують протягом 45хв. перед додаванням насиченого водного бісульфіту натрію (100мл) і через 5хв. суміш розділяють і органічну фазу промивають насиченим водним бікарбонатом натрію (100мл), сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) та упарюють досуха. Неочищений залишок (4г) розчиняють у безводному дихлорметані (100мл) і обробляють метилтрифенілфосфіноацетатом (4,7г, 14моль), перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник випарюють і залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з елюванням 10-20% етилацетатом у гексанах, одержуючи при цьому продукт.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,37-7,36 (4H, м), 7,10-7,02 (3H, м), 6,78-6,83 (1H, м), 5,91 (1H, д,  $J=16\text{Гц}$ ), 3,77 (3H, с), 2,55-2,45 (3H, м), 2,40-2,38 (2H, м), 1,95-1,90 (2H, м) і 1,65-1,52 (2H, м).

#### Приклад 38



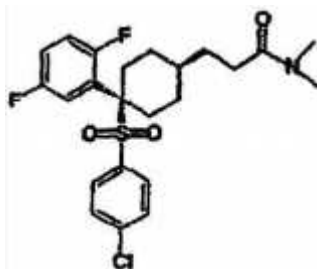
Алкен з прикладу 37 (3,6г, 9моль) розчиняють в етилацетаті (350мл). Колбу дегазують і потім додають 10% паладій на вугіллі (400мг) і суміш перемішують в атмосфері водню протягом 45 хвилин. Розчин фільтрують через целіт і упарюють. Одержане прозоре масло очищають препаративною ТШХ, елюючи 5% етилацетатом у гексанах. Одержане масло потім додатково очищають колонковою хроматографією на силікагелі з елюванням 5-10% етилацетатом у гексані, одержуючи при цьому продукт.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,37-7,34 (4H, м), 7,08-7,00 (2H, м), 6,85-6,81 (1H, м), 3,67 (3H, с), 2,45-2,39 (4H, м), 2,33 (2H, т,  $J=8,4\text{Гц}$ ), 1,81 (2H, кв,  $J=8,4\text{Гц}$ ), 1,72-1,68 (2H, м) і 1,60-1,43 (3H, м).

Приклад 39



Складний ефір прикладу 38 (104мг, 0,23моль) розчиняють у суміші етанолу (10мл) і води (3мл) і перемішують при  $20^\circ\text{C}$ . Колбу дегазують і потім додають гідроксид літію (27мг, 1,15моль). Суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі. Потім додають 1н хлористоводневу кислоту і суміш промивають етилацетатом ( $2 \times 50\text{мл}$ ). Органічну фазу промивають насиченим розчином солі (50мл), сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) та упарюють. Одержане масло потім додатково очищають препаративною ТШХ з елюванням етилацетатом, одержуючи при цьому кислоту.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,37-7,30 (4H, м), 7,09-6,99 (2H, м), 6,85-6,79 (1H, м), 2,42-2,36 (6H, м), 1,85-1,79 (2H, м), 1,73-1,69 (2H, м), 1,63-1,58 (1H, м) і 1,53-1,45 (2H, м).

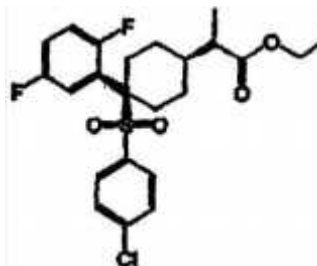
Приклад 40



Кислоту з прикладу 39 (52мг, 0,118моль) у дихлорметані (2мл) обробляють оксалілхлоридом (88мкл, 2М розчин у дихлорметані, 0,176моль). Додають краплю N,N-диметилформаміду і розчин залишають при перемішуванні протягом 2 годин. Після вказаного часу розчинник видаляють у вакуумі і залишок знову розчиняють у дихлорметані (1мл). Даний розчин по краплях додають до розчину аміаку у метанолі (2М, 2мл). Реакційну суміш упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на діоксиді кремнію, елюючи 80% етилацетатом у гексанах. Речовину, що утворилася, очищають додатково препаративною ТШХ з елюванням 100% етилацетатом з подальшою перекристалізацією з гарячого гексану, одержуючи при цьому продукт (7,4мг, 14%).

$^1\text{H}$  ЯМР (360МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,45-1,53 (2H, м), 1,57-1,65 (1H, шир.), 1,70-1,75 (2H, м), 1,78-1,84 (2H, м), 2,32 (2H, т,  $J=15,3\text{Гц}$ ), 2,38-2,44 (4H, шир.), 2,95 (3H, с), 3,02 (3H, с), 6,79-6,86 (1H, м), 7,00-7,09 (2H, м), 7,31-7,37 (4H, м); MS( $\text{ES}^+$ ), 470 ( $\text{M}^+1$ ), 294 ( $\text{M}^+175$ ).

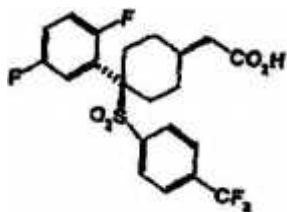
Приклад 41



Складний цис-ефір з прикладу 1 (669мг, 1,467моль) у тетрагідрофурані (14мл) охолоджують до  $-78^\circ\text{C}$ , обробляють біс(триметилсиліл)амідом натрію (2,20мл, 1М розчин у тетрагідрофурані, 2,20моль) і перемішують при нагріванні до кімнатної температури протягом 2 годин. Потім до суміші при  $-20^\circ\text{C}$  додають метилйодид (457мкл, 7,36моль) і перемішування продовжують, знову нагріваючи до кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш гасять льодяною оцтовою кислотою (132мкл, 2,20моль), розбавляють хлоридом амонію (50%, водн., 80мл) та екстрагують етилацетатом ( $3 \times 100\text{мл}$ ). Об'єднані органічні шари потім промивають розчином солі (насич., 200мл), сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і упарюють у вакуумі, одержуючи при цьому неочищений продукт (670мг). Дану речовину хроматографують на діоксиді кремнію при елюванні 8% етилацетатом у гексанах, одержуючи при цьому продукт (272мг, 40%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,16 (3H, д,  $J=6,9\text{Гц}$ ), 1,28 (3H, т,  $J=7,1\text{Гц}$ ), 1,45-1,51 (2H, м), 1,71-1,77 (2H, м), 1,89-1,94 (1H, м), 2,28-2,48 (3H,

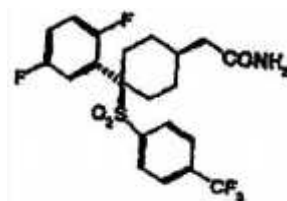
шир.), 2,54-2,60 (1H, шир.), 2,70-2,74 (1H, м), 4,09-4,18 (2H, м), 6,77-6,84 (1H, м), 6,99-7,08 (2H, м), 7,26-7,36 (4H, м).

Приклад 42



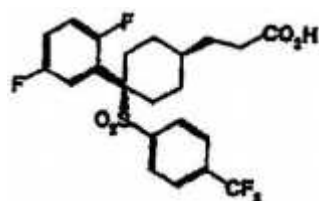
Одержують з кетону прикладу одержання 3 за методиками прикладу одержання 4 і прикладів 1 і 2.  $^1\text{H}$  ЯМР (360МГц,  $\text{CDCl}_3$ ), 1,52-1,61 (2H, м), 1,76-1,81 (2H, м), 2,20-2,26 (1H, м), 2,39 (2H, д,  $J=7,6\text{Гц}$ ), 2,40-2,50 (4H, м), 5,37 (1H, шир.), 5,51 (1H, шир.), 6,75-6,83 (1H, м), 7,01-7,08 (2H, м), 7,51 (2H, д,  $J=8,3\text{Гц}$ ) і 7,64 (2H, д,  $J=8,3\text{Гц}$ ).

Приклад 43



Одержують з кислоти прикладу 42 за методикою прикладу 35 з використанням аміаку у другій стадії. MS  $\text{MH}^+$  462(463).

Приклад 44



Одержують з кетону прикладу одержання 3 за методиками прикладів одержання 5-8 і прикладів 34, 37, 38 і 39.  $^1\text{H}$  ЯМР (360МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,1 (1H, м), 7,64 (2H, д,  $J=8,3\text{Гц}$ ), 7,53 (2H, д,  $J=8,3\text{Гц}$ ), 7,09-7,00 (2H, м), 6,83-6,76 (1H, м), 2,50-2,37 (6H, м), 1,85-1,81 (2H, кв,  $J=7,4\text{Гц}$ ), 1,75-1,70 (2H, м), 1,63-1,59 (1H, м), 1,55-1,45 (2H, м).

MS ( $\text{EI}^+$ ) 477 ( $\text{MH}^+$ ).