

Изобретение относится к новым соединениям. Соединения настоящего изобретения подавляют действие фермента липоксигеназы, и применимы для лечения или облегчения симптомов воспалительных заболеваний, аллергии и сердечно-сосудистых заболеваний млекопитающих. Кроме того, изобретение относится к содержащим такие соединения фармацевтическим композициям.

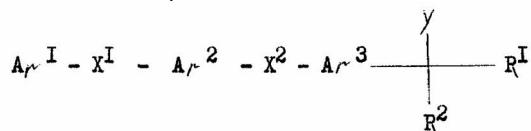
Арахидоновая кислота, как известно, является биологическим предшественником нескольких групп биологически активных эндогенных метаболитов. Первым этапом в метаболизме арахидоновой кислоты является ее выделение из мембранных фосфолипидов под действием фосфолипазы A2. Затем арахидоновая кислота подвергается метаболизму либо под действием циклоксигеназы с образованием простагландинов, в том числе и простагличина и тромбоксанов, либо под действием липоксигеназы с образованием жирных гидроксипероксикислот, которые далее могут быть превращены в лейкотриены.

Лейкотриены являются чрезвычайно активными веществами, проявляющими биологическую активность в широком диапазоне, часто в от наномолярного до пикомолярного интервала концентраций. Пептидолейкотриены (ЛТС₄, ЛТД₄, ЛТЕ₄) являются важными суживающими бронхи и сосуды веществами, и кроме того вызывают трансудацию плазмы за счет повышения проницаемости капилляров. ЛТВ₄ является эффективным хемотактическим агентом, усиливающим приток лейкоцитов и индуцирующим их последующее дегранулирование в месте воспаления. Патофизиологическая роль лейкотриенов выявлена в целом ряде болезненных состояний человека, в том числе астмы и родственных заболеваний с абструкцией дыхательных путей, аллергического ринита, ревматоидного артрита а подагры, псориаза и атопического дерматита, респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ), воспалительных заболеваний кишечника (напр., болезни Крона), эндотоксического шока, атеросклероза и сердечно-сосудистых нарушений (напр., индуцируемого ишемией повреждения миокарда) и гломерулярного нефрита. Ожидается, что любое средство, подавляющее действие липоксигеназы, будет иметь значительную терапевтическую ценность для лечения острых и хронических воспалительных состояний.

Обзорную статью по ингибиторам липоксигеназы см.: H. Masamune и L.S. Melvin, Sr. Annual Reports in Medical 1989, 24 снн. 71-80 (Академик). Несколько позднее в патентах EP 0 462 830, A2, EP 0 505 122 A1 и EP 0 540 165 A1 раскрыты дополнительные примеры ингибиторов липоксигеназы.

Краткое описание изобретения.

Настоящее изобретение относится к новым химическим соединениям следующей формулы I:



и их фармацевтически приемлемые соли, где

Ar¹ представляет гетероциклический радикал, выбранный из группы, включающей: имидазолил, пирролил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, индолил, индазолил, бензимидазолил, который присоединен к X¹ через атом азота цикла у который возможно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, аминогруппы, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-алкилтиогруппы, галогензамещенного C₁-C₄-алкила, галогензамещенной C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-алкиламиногруппы и ди-(C₁-C₄)элкиламино-группы,

X¹ представляет простую связь или C₁-C₄-алкилен,

Ar² представляет фенилен, возможно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, аминогруппы, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-алкилтиогруппы, галогензамещенного C₁-C₄-алкила C₁-C₄-алкоксигруппы, замещенной галогеном,

X² представляет группу -A-X или -X-A, где A – простая связь или C₁-C₄-алкилен и X представляет оксигруппу, тиогруппу, сульфинил или сульфонил,

Ar³ представляет феилен, пиридилен, тиенилен, фуриден, оксазолил или тиазолил, возможно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, аминогруппы, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-алкилтиогруппы, галогензамещенного C₁-C₄-алкила, галогензамещенной C₁-C₄-алкоксигруппы, C₁-C₄-алкиламиногруппы и ди (C₁-C₄)алкиламиногруппы,

R¹ и R² каждый представляет C₁-C₄-алкил или вместе они образуют группу – D¹-z-D²-, которая вместе с углеродом, к которому она присоединена определяет цикл с 3-8 атомами, где D¹ и D² - C₁-C₄-алкилен и z представляет простую связь, оксигруппу, тиогруппу, сульфинил, сульфонил или винил и D¹ и D² могут быть замещены C₁-C₃-алкилом и Y представляет CONR₃R₄, CN, COOR₃, COR₃ или CSNR₃R₄, где R₃ и R₄ каждый представляет H или C₁-C₄-алкил.

Предпочтительное значение для галогензамещенного C₁-C₄-алкила – трифторметил и предпочтительное значение для C₁-C₄-алкоксигруппы – трифторметоксигруппа.

Предпочтительная группа соединений настоящего изобретения включает соединения формулы I, где Ar² - 1,4-фенилен и Ar³ -1,3-фенилен или 5-фтор-1,3-фенилен. В рамках предпочтительное группы особенно предпочтительны соединения, в которых:

(1) Ar¹ - 2-алкилимидазолил, X¹ - простая связь и Y -группа CONH₂ и

(2) Ar¹ - пирролил, X¹ - группа CH₂ и Y - группа CONH₂.

Указанные соединения применимы для лечения или облегчения симптомов воспалительных заболеваний, аллергии или сердечно-сосудистых заболеваний млекопитающих и в качестве активных компонентов применимы в фармацевтических препаратах для лечения таких состояний.

Подробное описание изобретения

Соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены разнообразными методами. К примеру, соединения формулы I получают реакциями, иллюстрируемыми схемой I.

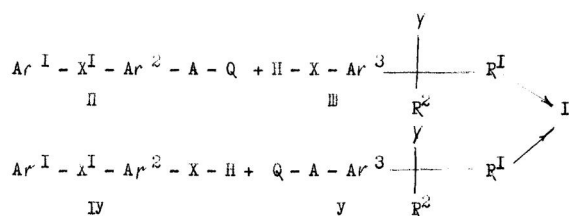


Схема I

В одном из вариантов соединение формулы II, где Q - замещаемая группа, вступает в реакцию сочетания с соединением формулы III в присутствии приемлемого основания. Во втором варианте соединение формулы V, где Q - замещаемая группа, вступает в реакцию сочетания с соединением формулы IV в присутствии основания. Приемлемая замещаемая группа Q представлена галогеном или сульфонилоксигруппой, например: фтором, хлором, бромом, йодом, трифторметансульфонилоксигруппой, метансульфонилоксигруппой или п-толуолсульфонилоксигруппой, каждая из которых легко доступна обычными методами. Рекомендуемые для реакции сочетания основания включают, например: гидроксиды, алкоксиды, карбонаты или гидриды щелочных или щелочноземельных металлов, например: гидроксид натрия, гидроксид калия, метоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид натрия, карбонат натрия, карбонат калия, гидрид натрия или гидроксид калия, или амин, например: триэтиламин, диизопропилэтиламин или диметиламинопиридин. Рекомендуемые, инертные в условиях реакции растворители включают, например: ацетон, ацетонитрил, дихлорметан, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, диоксан и тетрагидрофуран. Температура реакции предпочтительно находится в интервале от комнатной температуры до температуры кипения растворителя, но могут быть использованы и более низкие или более высокие температуры. Реакцию удобно проводить в присутствии соответствующего катализатора, например: тетраakis-(трифенилфосфин)палладия, хлорида бис(трифенилфосфин) палладия (II), оксида меди (I), йодида меди (I), бромид меди (I) или хлорида меди (I). Продолжительность реакции, как правило, от нескольких часов до нескольких дней.

Кроме того, соединение формулы II (или формулы V), где Q -гидроксил, A – C₁-C₄-алкилен, например, метилен, вступает в реакцию сочетания с соединением формулы III (или формулы IV) в условиях реакции типа реакции Митцунобу (Mitsunobu).

К приемлемым конденсирующим агентам относятся, например: диэтилазодикарбоксилат и трифенилфосфин, и приемлемые, инертные в условиях реакции растворители включают: дихлорметан, тетрагидрофуран и толуол. Температура реакции предпочтительно находится в интервале от 0°C до комнатной температуры, но при необходимости могут быть использованы более низкие или более высокие температуры. Продолжительность реакции, как правило, от нескольких минут до нескольких часов.

Для получения тех соединения формулы I, в которых X -сульфинил или сульфенил, соединение формулы I, где X - тиогруппа, может быть окислено обычными методами. Приемлемые окислители включают: перекись водорода, надкислоты, например: м-хлорнадбензойную или надуксусную кислоты, перйодат натрия или пероксисульфаты щелочных металлов, например, пероксимоносульфат натрия. Рекомендуемые, инертные в условиях реакции растворители включают: ацетон, дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран или воду. Температура реакции предпочтительно находится в интервале от 0°C до комнатной температуры, но при необходимости могут быть использованы более низкие или более высокие температуры, продолжительность реакции, как правило, от нескольких минут до нескольких часов.

Исходные соединения формул II, III, IV и V могут быть синтезированы обычными, известными специалистам методами, известные соединения могут быть получены по опубликованным методикам, а аналоги известных соединения могут быть получены по аналогичным методикам.

Соединения формул I, II, III, IV и V могут быть выделены стандартными методами и их очистка может быть осуществлена обычными, известными специалистам средствами, например: перегонкой, кристаллизацией и хроматографическими методами.

Соединения настоящего изобретения, содержащие один или несколько асимметрических центров, могут существовать в различных стереоизомерных формах. Все такие индивидуальные формы и их смеси включены в объем изобретения. Разнообразные изомеры могут быть получены стандартными методами. К примеру, рацемические смеси могут быть разделены на индивидуальные энантиомеры стандартными методами разделения. Индивидуальные диастереомеры могут быть получены стереоселективным синтезом или разделением смесей фракционной кристаллизацией или хроматографическими методами.

Поскольку соединения настоящего изобретения являются соединениями основного характера, все они способны образовывать при добавлении кислот самые разнообразные кислотно-аддитивные соли с неорганическими и органическими кислотами. Кислотно-аддитивные соли новых соединения данного изобретения легко образуются при контактировании соединения с выбранное минеральное или органической кислотой в водной растворяющей среде или в приемлемом органическом растворителе, например: метаноле или этаноле. Целевая твердая соль может быть затем получена осаждением или осторожным испарением растворителя.

Кислоты, применяемые для получения фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей вышеупомянутых соединений данного изобретения, являются кислотами, образующими нетоксичные соли, например: гидрохлорид, гидробромид, гидрододид, нитрат, сульфат, ацетат, фумарат, тартрат, сукцинат, малеат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и панотат (т.е. 1,1'-метиленбис (2-гидрокси-3-нафтоат)).

Соединения изобретения, имеющие также кислотные группы, способны образовывать соли с основаниями при добавлении разнообразных фармацевтически приемлемых катионов. Примеры подобных

солей включают соли с щелочными металлами или щелочноземельными металлами, в частности, соли натрия и калия. Такие соли получают обычными методами. К химическим основаниям, применяемым в качестве реагентов при получении фармацевтически приемлемых солей с основаниями данного изобретения, относятся основания, образующие нетоксичные соли. Такие конкретные нетоксичные соли с основаниями включают соли, образованные с такими фармацевтически приемлемыми катионами, как катионы натрия, калия, кальция, магния и т.д. Такие соли могут быть легко получены обработкой вышеупомянутых соединений водным раствором, содержащим целевой фармацевтически приемлемый катион с последующим испарением полученного раствора досуха, предпочтительно при пониженном давлении. Или же такие соли могут быть также получены смешиванием раствора кислотного соединения в низшем спирте с полевым алкоксидом щелочного металла с последующим испарением полученного раствора досуха в вышеуказанных условиях. В обоих случаях рекомендуют применять стехиометрические количества реагентов с целью обеспечения полноты реакции и максимального выхода целевого продукта.

Соединения настоящего изобретения подавляют активность фермента 5-липоксигеназы. Такое подавление может быть показано *in vitro*, в анализах с применением находящихся в брюшной полости крысы (БПК) клеток (Japanese Journal of Inflammation, 1987, 7, 145-150) и гепаринизированной полной крови человека (ПКЧ) (Br.J. of Pharmacol., 1990, 99, 113-118). В обоих анализах определяют влияние указанных соединений на метаболизм арахидоновой кислоты. Показано, что все соединения нижеприведенных примеров, испытанные в вышеупомянутых анализах, обладают эффективностью в подавлении активности липоксигеназы. Отдельные рекомендуемые соединения доказали низкие величины ИК₅₀ в интервале 0,01-1 мкМ относительно активности липоксигеназы.

Способность соединений настоящего изобретения подавлять фермент липоксигеназу делает их полезными в регулировании симптомов, индуцируемых эндогенными метаболитами, возникающими при метаболизме арахидоновой кислоты у млекопитающих, особенно у человека. Вследствие этого соединения представляют ценность для профилактики и лечения тех болезненных состояний, побудительным фактором которых является накопление метаболитов арахидоновой кислоты, напр.: аллергическое бронхиальное астмы, кожных нарушений, ревматоидного артрита и остеоартрита.

Соединения настоящего изобретения и их фармацевтически приемлемые соли полезны, в частности, для лечения или облегчения симптомов воспалительных заболеваний человека.

Для лечения различных вышеуказанных состояний соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть введены человеку в чистом виде или, что предпочтительнее, в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем в виде фармацевтической композиции, приготовленной согласно стандартной фармацевтической практике. Соединения могут быть введены перорально или парентерально обычным образом.

При введении соединений человеку с целью профилактики или лечения воспалительного заболевания пероральная доза будет в интервале 0,1-10 мг на кг веса тела подлежащего лечению субъекта в день, предпочтительно 0,1-4 мг/кг в день единственной или раздельными дозами. Если желательно парентеральное введение, в этом случае эффективная доза будет в интервале 0,05-5 мг на кг веса тела подлежащего лечению субъекта в день. В отдельных случаях может оказаться необходимым применение дозировок вне указанных пределов, поскольку дозировки обязательно меняются в зависимости от возраста, веса и реакции отдельного больного, а также тяжести симптомов у больного и эффективности конкретного вводимого соединения.

При пероральном введении соединения изобретения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть введены в виде, например: таблеток, порошков, лепешек, сиропов или капсул или в виде водного раствора или суспензии. В случае таблеток для приема перорально носители, обычно применяемые для приготовления таблеток, включают: лактозу и кукурузный крахмал. Кроме того, обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. В случае капсул к приемлемым разбавителям относятся лактоза и высушенный кукурузный крахмал. Если для перорального введения требуется водная суспензия, активный компонент смешивают с эмульгаторами и суспендирующими средствами. При желании могут быть добавлены определенные подслащающие и/или ароматизирующие средства. Для внутримышечного, внутривенного, подкожного и внутривенного введения обычно получают стерильные растворы активного компонента, устанавливая в растворе требуемое значение pH и добавляют буфер. Для внутривенного введения полная концентрация растворенных веществ должна регулироваться с приданием препарату изотоничности.

Кроме того, в частности, для лечения астмы соединения формулы I данного изобретения могут быть введены человеку ингаляцией. Для этой цели соединения вводятся в виде капелек или тумана, в соответствии со стандартной практикой.

Примеры

Настоящее изобретение иллюстрируется следующими примерами. Однако, необходимо подчеркнуть, что изобретение не может быть ограничено характерными деталями этих примеров. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получены при 270 МГц, если нет особых указаний, и положение пиков выражают в частях на миллион (ч/млн) в нисходящем направлении от тетраметилсилана. Форма пика определяется следующим образом: с - синглет, д - дублет, т - триплет, м - мультиплет и ш. - широкий.

Пример 1

1-(3-фтор-5-(4-(2-метилимидазол-1-ил)фенил)циклопентан-1-карбоксамид

А. Этиловый эфир 1-(3-бензилокси-5-фторфенил)циклопентан-1-карбоновой кислоты

Названное соединение получено из этилового эфира 3-бензилокси-5-фторфенилуксусной кислоты по методике получения этилового эфира 4-(3-бензилокси-5-фторфенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты, но с заменой 1,4-дибромбутаном бис(2-хлорэтилового) эфира.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,49-7,28 (5H, м), 6,81-6,75 (1H, м), 6,69 (1H, ддд, J = 9,8, 2,2 и 2,2 Гц), 6,56 (1H, ддд, J = 10,2, 2 и 2,2 Гц), 5,02 (2H, с), 4,07 (2H, к, J = 7 Гц), 2,67-2,52 (2H, м), 1,93-1,6 (6H, м), 1,16 (3H, т, J = 7 Гц).

В. Этиловый, эфир 1-(5-фтор-3-гидроксифенил)дипентан-1-карбоновой кислоты

Заглавное соединение получено из этилового эфира 1-(3-бензилокси-5-фторфенил)циклопентан-1-карбоновой кислоты по методике получения этилового эфира 4-(5-фтор-3-гидроксифенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 6,68-6,58 (2H, м), 6,48 (1H, ддд, J = 10, 2,2 и 2,2 Гц), 4,12 (2H, к, J = 7 Гц), 2,47-2,31 (2H, м), 1,73-1,33 (6H, м), 1,19 (3H, т, J = 7 Гц).

С. Этиловый эфир 1-5-фтор-3-4-(2-метиимидазол-1-)-бензилокси/фенил/циклопентан-1-карбоновой кислоты

Заглавное соединение получено из этилового эфира 1-(5-фтор-3-гидроксифенил)циклопентан-1-карбоновой кислоты по методике получения этилового эфира 4-5-фтор-3-4-(2-метиимидазол-1-ил)бензилокси/фенил/-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты. (Пример 2).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,55 (2H, д, J = 8,4 Гц), 7,33 (2H, д, J = 8,4 Гц), 7,04 (1H, д, J = 1,5 Гц), 7,01 (1H, д, J = 1,5 Гц), 6,8-6,78 (1H, м), 6,73 (1H, ддд, J = 9,5, 2,2 и 2,2 Гц), 6,58 (1H, ддд, J = 10, 2,2 и 2,2 Гц), 5,08 (2H, с), 4,09 (2H, к, J = 7 Гц), 2,64-2,55 (2H, м), 2,38 (3H, с), 1,93-1,68 (6H, м), 1,17 (3H, т, J = 7 Гц).

Д. 1-5-Фтор-3-4-(2-метиимидазол-1-ил)бензилокси/фенил/-циклопентан-1-карбоксамид

Целевое соединение получено из этилового эфира 1-3-фтор-5-4-(2-метиимидазол-1-ил)бензилокси/фенил/циклопентан-1-карбоновой кислоты по методике получения 4-5-фтор-3-4-(2-метиимидазол-1-ил)бензилокси/фенил/-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (Пример 5).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,56 (2H, д, J = 8,1 Гц), 7,34 (2H, д, J = 8,1 Гц), 7,04 (1H, с), 7,02 (1H, с), 6,93 (1H, дд, J = 2,2 и 2,2 Гц), 6,78 (1H, ддд, J = 2,2, 2,2 и 9,5 Гц), 6,65 (1H, ддд, J = 2,2, 2,2 и 9,5 Гц), 6,11 (2H, ш.с), 5,12 (2H, с), 2,52-2,4 (2H, м), 2,38 (3H, с), 2,13-1,82 (6H, м).

Пример 2

Этиловый эфир 4-5-фтор-3-4-(2-метиимидазол-1-ил)бензил-окси/фенил/-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты

А. Этиловый эфир 4-(2-метиимидазол-1-ил)бензойной кислоты

Смесь 2-метиимидазола (50г, 0,6моля), этилового эфира 4-фторбензойной кислоты (100г, 0,6моля) и карбоната калия (415г, 3моля) в сухом ДМСО (1,5л) нагревают 66 часов при 120°C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь переносят в ледяную воду (1л) и экстрагируют Et₂O (750мл x 2). Органическую фазу промывают водой (500мл) и рассолом (500мл), сушат над MgSO₄ и испаряют. Перекристаллизацией твердого остатка из смеси этилацетат-гексан получают заглавное соединение (47г, 33%) в виде желтых игл.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 8,22-8,12 (м, 2H), 7,43-7,33 (м, 2H), 7,1-6,99 (м, 2H), 4,42 (к, J = 7 Гц, 2H), 1,43 (т, J = 7 Гц, 3H).

В. 4-(2-Метиимидазол-1-ил)бензиловый спирт

К раствору этилового эфира 4-(2-метиимидазол-1-ил)бензойной кислоты (46г, 0,2моля) в сухом CH₂Cl₂ (1л), охлажденному до -75°C, в атмосфере азота осторожно в течение 30 минут прибавляют диизобутилалюминий гидрид (540мл, 0,93М раствор в гексане), после чего смесь оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры. После перемешивания 5 часов реакционную смесь охлаждают в бане со льдом и осторожно прибавляют метанол (30мл). Затем добавляют 30%-ый водным раствор соли Рошелля (500мл) и смесь перемешивают 16 часов при комнатной температуре. Нерастворимые вещества (по существу продукт) отфильтровывают, органическую фазу отделяют, промывают водой* (500мл), сушат (MgSO₄) и испаряют. Полученный объединенный твердый продукт перекристаллизовывают из этанола (прим. 300мл) с получением заглавного соединения (35,6г, 95%) в виде белых игл.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ : 7,5-7,33 (4H, м), 7,25 (1H, д, J = 1,1 Гц), 6,9 (1H, д, J = 1,1 Гц), 5,33 (1H, т, J = 6 Гц), 4,56 (2H, д, J = 6 Гц), 2,27 (3H, с).

С. Гидрохлорид 4-(2-метиимидазол-1-ил)бензилхлорида

4-(2-метиимидазол-1-ил)бензиловый спирт (1,28г, 6,8ммоль) в SOCl₂ (5мл) перемешивают 30 минут при комнатной температуре, после чего летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Полученный сырой продукт промывают минимальным количеством Et₂O и после сушки в вакууме получают заглавное соединение (1,65г, колич.) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ : 7,91 (1H, д, J = 1,84 Гц), 7,79 (1H, д, J = 1,84 Гц), 7,72 (2H, д, J = 8,8 Гц), 7,66 (2H, д, J = 8,8 Гц), 4,89 (2H, с), 2,56 (3H, с).

Д. Диэтиловый эфир 3-бензилокси-5-фторфенилмалоновой кислоты

К перемешиваемому раствору диэтилмалоната (110,2г, 688ммоль) в диоксане (1л) при 0°C в атмосфере азота порциями прибавляют гидрид натрия (27,5г, 688ммоль, 60%-ал дисперсия в минеральном масле). После перемешивания 20мин при 0°C и 80мин при комнатной температуре добавляют бромид меди (I) (98,7г, 688ммоль) и раствор 3-бензилокси-5-фторфенилбромида J. Med. Chem., 1992, 35, 2600) (96,7г, 344ммоль) в диоксане (100мл) и полученную суспензию кипятят с перемешиванием 4,5 часа. Реакционную смесь нейтрализуют добавлением при 0°C 6н. соляной кислоты (120мл), разбавляют водой (1л) и экстрагируют н-гексаном (3 x 700мл). Объединенные экстракты промывают водой. (2 x 500мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (500мл), водой (500мл) и рассолом (500мл), сушат (сульфат магния) и концентрированной! при пониженном давлении получают 147,5г сырого продукта в виде янтарной жидкости. Очистку проводят колоночной хроматографией (силикагель, 1,7кг, этилацетат в гексане, повышение концентрации этилацетата с 5% до 20%) с получением 60,8г смеси заглавного соединения с диэтилмалонатом в отношении 1:1 в виде бесцветной жидкости. Выход заглавного соединения 34%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,46-7,31 (5H, м), 6,85-6,81 (1H, м), 6,76 (1H, ддд, J = 1,82, 2,2 и 9,16 Гц), 6,66 (1H, ддд, J = 2,2, 2,56 и 10,62 Гц), 5,04 (2H, с), 4,54 (1H, с), 4,3-4,16 (4H, м), 1,32-1,22 (6H, м).

Е. Этиловый эфир 3-бензилокси-5-фторфенилуксусной кислоты

Полученную смесь диэтилового эфира 3-бензилокси-5-фторфенилмалоновой кислоты и

диэтилмалоната (прим. 1:1,2, 1г), ДМСО (10мл), воды (0,1мл) и LiCl (346мг) помещают в круглодонную колбу на 50мл, снабженную магнитной мешалкой и холодильником. Смесь кипятят 5ч, затем переносят в воду (50мл) и все экстрагируют н-гексаном (2 x 50мл). Объединенные органические экстракты промывают водой (50мл), рассолом (50мл) и сушат над Na₂SO₄. Удалением растворителя получают 283мг (57%) этилового эфира 3-бензилокси-5-фторфенилуксусной кислоты в виде желтого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,5-7,3 (5H, м), 6,77-6,5 (3H, м), 5,02 (2H, с), 4,16 (2H, к, J = 7,3Гц), 3,56 (2H, с), 1,26 (3H, т, J = 7,3Гц).

Ф. Этиловый эфир 4-/3-(бензилокси)-5-фторфенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты

К перемешиваемому раствору этилового эфира 3-(бензилокси)-5-фторфенилуксусной кислоты (17,5г, 61ммоль) и 15-краун-5 (1,32г, 6ммоль) в ДМФА (300мл) добавляют при комнатной температуре гидрид натрия порциями (5,37г, 134ммоль, 60%-ая дисперсия в минеральном масле). После перемешивания 25мин при комнатной температуре добавляют йодид натрия (1,32г, 6ммоль) и бис(2-хлорэтиловый) эфир (9,14г, 61ммоль). Спустя 1 день смесь разбавляют 0,5н.соляной кислотой (500мл) и экстрагируют эфиром (3 x 500мл). Объединенные экстракты промывают водой (500мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (500мл), водой (500мл) и рассолом (500мл), сушат (сульфат магния) и концентрированной при пониженном давлении получают 26,15 г сырого продукта в виде желтой жидкости. Колоночной хроматографией (силикагель, 1кг; 20% этилацетата в гексане) получают заглавное соединение в виде бесцветной жидкости (12,7г, 58%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,45-7,31 (5H, м), 6,81-6,78 (1H, м), 6,7 (1H, ддд, I = 1,83, 2,2 и 10,25 Гц), 6,59 (1H, ддд, J = 2,2, 2,2 и 10,25 Гц), 5,03 (2H, с), 4,14 (2H, к, J = 6,96 Гц), 3,92 (2H, ддд, J = 3,29, 4,03 и 11,72 Гц), 3,54 (2H, ддд, J = 2,2, 11,35 и 11,72 Гц), 2,5-2,4 (2H, м), 1,92 (2H, ддд, J = 4,03, 11,35 и 13,55 Гц), 1,19 (3H, т, J = 6,96 Гц).

Г. Этиловый эфир 4-(5-фтор-3-гидроксифенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты

Смесь этилового эфира 4-/3-(бензилокси)-5-фторфенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты (2,7г, 7,5ммоль) и 10% палладия на активированном угле (0,27г) в этаноле (100мл) перемешивают 3,5ч в атмосфере водорода. Катализатор отфильтровывают и испарением фильтрата получают заглавное соединение в виде бесцветно, жидкости (2,01г, выход количественный).

¹H ЯМР (CD Cl₃) δ: 6,72-6,62 (2H, м), 6,47 (1H, ддд, J = 2,2, 2,2 и 10,36 Гц), 5,4 (1H, ш.с), 4,17 (2H, к, J = 6,96 Гц), 3,98-3,89 (2H, м), 3,61-3,49 (2H, м), 2,5-2,41 (2H, м), 2-1,86 (2H, м), 1,24 (3H, т, J = 6,96Гц).

Н. Этиловый эфир 4-/5-фтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты

Перемешиваемую смесь этилового эфира 4-(5-фтор-3-гидроксифенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты (2,01г, 7,5ммоль), 4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилхлорида гидрохлорида (1,82г, 7,5ммоль) и карбоната калия (5,18г, 37,5ммоль) в ДМФА (30мл) нагревают при 100°C 1,33ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляют смесью этилацетата с толуолом (2:1, 200мл) и промывают водой (4 x 100мл) и рассолом (100мл), сушат (сульфат магния) и концентрированием получают 3,38г сырого продукта в виде янтарного твердого вещества. Перекристаллизацией из смеси изопропилового эфира (25мл) с этилацетатом (2мл) получают заглавное соединение (2,22г, 68%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,55 (2H, д, J = 8,43 Гц), 7,34 (2H, д, J = 8,43 Гц), 7,04 (1H, д, J = 1,5 Гц), 7,01 (1H, д, J = 1 Гц), 6,82 (1H, дд, J = 2,2 и 2,2 Гц), 6,75 (1H, ддд, J = 2,2, 2,2 и 10,26 Гц), 6,62 (1H, ддд, J = 2,2, 2,2 и 10,26 Гц), 5,09 (2H, с), 4,16 (2H, к, J = 7,33 Гц), 3,98-3,88 (2H, м), 3,6-3,5 (2H, м), 2,51-2,42 (2H, м), 2,38 (3H, с), 2,01-1,86 (2H, м), 1,21 (3H, т, J = 7,33 Гц).

Пример 3

4-Ацетил-4-/5-фтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси-/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-диран

А. 4-/3-(Бензилокси)-5-фторфенил-/4-гидроксиметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран

К перемешиваемому раствору этилового эфира 4-/3-(бензилокси)-5-(фторфенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты (1,54г, 4,3ммоль) в эфире (150мл) тремя порциями прибавляют литийалюминий гидрид (0,16г, 4,3ммоль). Полученную суспензию перемешивают 20 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. Избыток гидрида разрушают добавлением насыщенного водного раствора сульфата натрия. Смесь разбавляют 10%-ной водной серной кислотой (100мл) и органический слой отделяют. Эфирный слой промывают водой (100мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100мл) и рассолом (100мл), сушат (сульфат магния) а концентрированием досуха получают заглавное соединение в виде белого твердого вещества (1,28г, 94%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,44-7,33 (5H, м), 6,78-6,58 (3H, м), 5,05 (2H, с), 3,84-3,73 (2H, м), 3,62-3,48 (4H, м), 2,13-2 (2H, м), 1,95-1,82 (2H, м), 1,09 (1H, т, J = 6,96 Гц).

В. 4-/3-(Бензилокси)-5-фторфенил-/4-формил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран

К перемешиваемой при комнатной температуре в атмосфере азота смеси 4-/3-(бензилокси)-5-фторфенил-/4-гидроксиметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пирана (1,28г, 4ммоль), N-метилморфолин-N-оксида (0,7г, 6 ммоль) и порошка 3 А молекулярных сит (2г) одной порцией прибавляют перрутентат тетра-н-пропиламмоний (70мг, 0,2ммоль). Через 20 мин добавляют перрутентат тетра-н-пропиламмоний (30мг, 0,085ммоль) и N-метилморфолин-N-оксид (0,3г, 2,6ммоль) и перемешивание продолжают 30 мин. Хроматографией смеси (силикагель, 110г, 25% этилацетата в гексане) получают заглавное соединение в виде бесцветной жидкости (1,08г, 86%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 9,38 (1H, с), 7,44-7,32 (5H, м), 6,7-6,58 (3H, м), 5,03 (2H, с), 3,89 (2H, ддд, J = 4,03, 4,03 и 12,09 Гц), 3,62-3,51 (2H, м), 2,38-2,28 (2H, м), 2,09-1,97 (2H, м).

С. 4-/3-(Бензилокси)-5-фторфенил-/4-(1-гидроксиэтил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-диран

К перемешиваемому раствору 4-/3-(бензилокси)-5-фторфенил-/4-формил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пирана (1,08г, 3,4ммоль) в ТГФ (16мл) при комнатной температуре азота по каплям прибавляют 0,96 М раствор метилмагнийбромида (5,3мл, 5,1ммоль). Смесь перемешивают примерно сутки, разбавляют насыщенным водным раствором хлорида аммония (40мл) и экстрагируют

дихлорметаном (2х40мл). Объединенные органические слои промывают водой (40мл) и рассолом (40мл), сушат (сульфат магния) и концентрируют досуха. Очисткой колоночной хроматографией (силикагель, 160г, в качестве элюента этилацетат в н-гексане с повышением концентрации этилацетата от 40% до 60%) получают заглавное соединение в виде бесцветной жидкости (0,71г, 63%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,47-7,32 (5H, м), 6,75-6,7 (1H, м), 5,05 (2H, с), 3,85-3,75 (2H, м), 3,64 (1H, дт, J = 6,96 и 6,96 Гц), 3,47-3,27 (2H, м), 2,28-2,2 (1H, м), 2,06-2 (1H, м), 1,93-1,78 (2H, м), 1,11 (1H, д, J = 6,96 Гц), 0,9 (3H, д, J = 6,96 Гц).

Д. 4-(5-Фтор-3-гидроксифенил)-4-(1-гидроксиэтил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран

Заглавное соединение получено по методике, приведенной в Примере 2Г для получения этилового эфира 4-/5-фтор-3-гидроксифенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты, применением 4-(1-гидроксиэтил)-4-/3-(бензилокси)-5-фторфенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пирана.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ : 9,7 (1H, ш.с), 6,6-6,52 (2H, м), 6,4 (1H, ддд, J = 2,2, 2,2 и 10,63 Гц), 4,62 (1H, ш. д, J = 4,76 Гц), 3,77-3,61 (2H, м), 3,54-3,41 (1H, м), 3,3-3,12 (2H, м), 2,11-2 (1H, м), 1,95-1,72 (3H, м), 0,7 (3H, д, J = 6,23 Гц).

Е. 4-Ацетил-4-(3-фтор-5-Гидроксифенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран

Заглавное соединение получено по методике, приведенной в Примере 3В для получения 4-/3-(бензилокси)-5-фторфенил-/4-формил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пирана, применением 4-(5-фтор -3-гидроксифенил) -4- (1-гидроксиэтил) -3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пирана.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 6,61 (1H, д, J = 1,84, 2,2 и 9,9 Гц), 6,55-6,47 (2H, м), 5,9 (1H ш. с), 3,85 (2H, ддд, J = 4,4, 4,4 и 12,09 Гц), 3,59 (2H, ддд, J = 2,2, 9,42 и 12,09 Гц), 2,4-2,29 (2H, м), 2,19-2,18 (2H, м), 1,97 (3H, с).

Ф. 4-Ацетил-4-/5-фтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил) бензилокси/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран

Заглавное соединение получено по методике, приведенной в Примере 2Н для получения этилового эфира 4-/5-фтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты, применением 4-(5-фтор-3-гидроксифенил)-4-(1-гидроксиэтил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пирана вместо этилового эфира 4-(5-фтор-3-гидроксифенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоиновой кислоты.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,54 (2H, д, J = 8,43 Гц), 7,34 (2H, д, J = 8,43 Гц), 7,05 (1H, д, J = 1,47 Гц), 7,02 (1H, д, J = 1,47 Гц), 6,73-6,61 (3H, м), 5,08 (2H, с), 3,84 (2H, ддд, J = 4,4, 4,4 и 12,09 Гц), 3,58 (2H, ддд, J = 2,57, 9,52 и 12,09 Гц), 2,38 (3H, с), 2,41-2,31 (2H, м), 2,2 (2H, ддд, J = 4,4, 9,52 и 14,29 Гц), 1,95 (3H, с).

Пример 4

4-/5-Фтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил) бензилокси/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновая кислота

Перемешиваемую смесь этилового эфира 4-/5-фтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты (Пример 2) (1,1г, 25ммоль) в водном растворе гидроксида лития (0,13г, 30ммоль, 5мл), метаноле (15мл) и ТТФ (15мл) кипятят 24ч. Реакционную смесь нейтрализуют 1 н. соляной кислотой. Летучие компоненты удаляют испарением при пониженном давлении. Остаток суспендируют в смеси воды (20мл) и фосфатного буфера (pH 7,5мл) и кипятят 30мин. После охлаждения до 0°C осадок отфильтровывают, промывают водой, и затем эфиром и сушат 14ч под вакуумом при 80°C до постоянной массы с получением заглавного соединения в виде белого твердого вещества (0,98г, 96%).

¹H ЯМР (DMSO- d₆) δ : 7,62 (2H, д, J = 8,43 Гц), 7,48 (2H, д, J = 8,43 Гц), 7,3 (1H, д, J = 1,1 Гц), 6,92 (1H, д, J = 1,1 Гц), 6,9-6,76 (3H, м), 5,19 (2H, с), 3,84-3,85 (2H, м), 3,5-3,4 (2H, м), 2,36-2,27 (2H, м), 2,29 (3H, с), 1,88-1,75 (2H, м).

Пример 5

4-/5-Фтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил) бензилокси/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксаимид

К перемешиваемой суспензии 4-/5-фтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбсновой кислоты (616мг, 1,5ммоль) в дихлорметане (20мл) при 0°C в атмосфере азота добавляют оксалилхлорид (419мг, 3,3ммоль). Полученную суспензию перемешивают 30мин при 0°C и 1ч при комнатной температуре. Образовавшуюся белую суспензию концентрируют досуха и остаток добавляют к перемешиваемому водному раствору аммиака 26%, (20мл), после перемешивания 70мин при комнатной температуре осадок отфильтровывают, промывают водой и после сушки в вакууме при 80°C в течение примерно суток до постоянной массы получают заглавное соединение (337мг, 54%).

¹H ЯМР (DMSO- d₆) δ : 7,61 (2H, д, J = 8,43 Гц), 7,48 (2H, д, J = 8,43 Гц), 7,3 (1H, д, J = 1,08 Гц), 7,24 (1H, ш.с), 7,08 (1H, ш.с), 6,92 (1H, д, J = 1,08 Гц), 6,89-6,82 (2H, м), 6,8-6,75 (1H, м), 5,18 (2H, с), 3,66-3,57 (2H, м), 3,51-3,4 (2H, м), 2,44-2,35 (2H, м), 2,29 (3H, с), 1,84-1,72 (2H, м).

Пример 6

N,N-Диметил-4-/5-фтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксаимид

К перемешиваемой суспензии 4-/5-фтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилскси/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты (100мг, и,24ммоль), гидрохлорида диметиламина (98мг, 1,2ммоль) и триэтиламина (253мг, 2,5ммоль) в ТГФ (50мл) добавляют при 0°C диэтилцианофосфонат (44мг, 0,27ммоль). Спустя 10мин реакционную смесь разбавляют водой (50мл) и экстрагируют этилацетатом (50мл). Экстракт промывают водой (50мл) и рассолом (50мл), сушат над сульфатом магния и концентрируют. Очисткой остатка колоночной хроматографией (силикагель, 50г, в качестве элюента полярный градиент от дихлорметана до 5% метанола в дихлорметане) получают 117мг сырого продукта в виде бесцветной пены. Перекристаллизацией из смеси изопропиловый- эфир-этилацетат (1:1) получают заглавное соединение (51мг, 50%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,54 (2H, д, J = 8,43 Гц), 7,33 (2H, д, J = 8,43 Гц), 7,04 (1H, д, J = 1,1 Гц), 7,01 (1H, д,

J = 1,1 Гц), 6,69-6,58 (3H, м), 5,08 (2H, с), 3,93-3,85 (2H, м), 3,83-3,72 (2H, м), 2,67 (6H, ш. с), 2,38 (3H, с), 2,28-2,19 (2H, м), 2,05-1,92 (2H, м).

Пример 7

4-Циано-4-(3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран

A. 4-Циано-4-(3-метоксифенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран

Заглавное соединение получено по методике, приведенной в Примере 2F, за исключением, что вместо этилового эфира 4-/3-

(бензилокси)-5-фторфенил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты использован (3-метоксифенил)ацетонитрил.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,34 (1H, дд, J = 8,1 и 8,1 Гц), 7,02-6,98 (2H, м), 6,93-6,84 (1H, м), 4,19-3,75 (4H, м), 3,84 (3H, с), 2,22-1,98 (4H, м).

B. 4-Циано-4-(3-гидроксифенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран

Заглавное соединение получено по методике, приведенной в Примере 20B, за тем исключением, что вместо метилового эфира 1-(3-фтор-5-метоксифенил)циклопент-3-ен-1-карбоновой кислоты использован 4-циано-4-(3-метоксифенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,36-7,21 (1H, м), 7,1-6,95 (2H, м), 6,89-6,77 (1H, м), 5,79 (1H, с), 4,21-4,03 (2H, м), 4-3,8 (2H, м), 2,25-1,95 (4H, м).

C. 4-Циано-4-/3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран

Заглавное соединение с выходом 38% получено по методике, приведенной в Примере 2H, реакцией 4-циано-4-(3-гидроксифенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пирана с 4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилхлоридом.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,57 (2H, д, J = 8,4 Гц), 7,42-7,29 (3H, м), 7,19-6,93 (5H, м), 5,15 (2H, с), 4,16-3,81 (4H, м), 2,38 (3H, с), 2,22-2 (4H, м).

ИК (KBr) : ν 1610, 1585, 1519, 1489, 1416, 1391 см⁻¹, Т.пл. 153-154°C.

Пример 8

4-/3-/4-(2-Метилимидазол-1ил)фенилтио/фенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид

A. 4-(2-Метилимидазол-1-ил)фенилйодид

К перемешиваемому раствору 2-метилимидазола (13,6г, 165ммоль) в ДМФА (500мл) добавляют порциями гидрид натрия (6,6г, 165ммоль, 60%-ая дисперсия в минеральном масле).

Образовавшуюся белую суспензию перемешивают 30мин при комнатной температуре, добавляют 4-фторйодбензол (33,3г, 150ммоль) и смесь нагревают до 100°C. Через 16ч основную массу ДМФА удаляют испарением. Остаток затем распределяют между смесью этилацетат-толуол (2:1, 500мл) и водой (250мл). Органический слой отделяют и промывают водой (250мл). Продукт экстрагируют 10%-ой соляной кислотой (2x200мл) и объединенные водные экстракты нейтрализуют 30%-ым водным раствором гидроксида калия. Образовавшуюся суспензию экстрагируют смесью этилацетат-толуол (2:1, 3x250мл) и объединенные органические экстракты промывают водой (2x250мл), рассолом (250мл), сушат (сульфат магния) и концентрируют досуха. Перекристаллизацией остатка из толуола получают заглавное соединение в виде снежно-белого вещества (21,9г, 51%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,65-7,61 (2H, м), 7,32-7,26 (2H, м), 7,33 (1H, д, J = 1,47 Гц), 6,98 (1H, д, J = 1,47 Гц), 2,83 (3H, с).

B. Этиловый эфир 4-(3-бромфенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-2-карбоновой кислоты

К перемешиваемому раствору этилового эфира 3-бромфенил-уксусной кислоты (Guenthes O. и др., Sem. Ber. 1967, 100, 425) (41,3г, 170ммоль) и 15-краун-5 (3,74г, 17ммоль) в ДМФА (1л) при комнатной температуре порциями прибавляют гидрид натрия (14,8г, 370ммоль, 60%-ая дисперсия в минеральном масле). После перемешивания 40мин при комнатной температуре добавляют йодид натрия (25,5г, 170ммоль) и бис(2-хлорэтиловый) эфир (30,4г, 210ммоль). Спустя 10,5ч основную массу ДМФА удаляют при пониженном давлении. Остаток покрывают смесью этилацетат-толуол (1:1, 500мл) и промывают 0,5г. соляной кислотой (500мл). Водный слой экстрагируют смесью этилацетат-толуол (1:1, 1x500мл) и объединенные экстракты промывают водой (250мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (250мл), водой (2x250мл) и рассолом (250мл), сушат (сульфат магния) и концентрированием при пониженном давлении получают 56,8г сырого продукта в виде оранжевой жидкости. Очисткой колоночной хроматографией (силикагель, 700г, 15% и затем 20% этилацетата в н-гексане) получают заглавное соединение в виде желтой жидкости (36,5г, 69%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,52 (1H, дд, J = 1,83 и 1,83 Гц), 7,4 (1H, ддд, J = 1,83, 1,83 и 7,7 Гц), 7,31 (1H, ддд, J = 1,83, 1,83 и 8,06 Гц), 7,22 (1H, дд, J = 7,7 и 8,06 Гц), 4,16 (2H, к, J = 7,33 Гц), 3,94 (2H, ддд, J = 3,29, 4,03 и 11,73 Гц), 3,56 (2H, ддд, J = 2,2, 11,73 и 13,56 Гц), 2,5 (2H, ддд, J = 2,2, 3,29 и 11,36 Гц), 1,94 (2H, ддд, J = 4,03, 11,36 и 13,56 Гц), 1,2 (3H, т, J = 7,33 Гц).

C. 4-(3-Бромфенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновая-кислота

Перемешиваемую смесь этилового эфира 4-(3-бромфенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты (36,5г, 117ммоль), водного раствора гидроксида лития (6,14г, 146ммоль, 50мл), метанола (150мл) и ТГФ (150мл) кипятят 1 день. Реакционную смесь распределяют между эфиром (100мл) и 10%-ым водным раствором гидроксида калия (300мл). Эфирный слой отделяют, экстрагируют 10%-ым водным раствором гидроксида калия (2x100мл) и отбрасывают. Объединенные водные экстракты подкисляют концентрированной соляной кислотой, образовавшийся белый осадок отфильтровывают, промывают водой и после сушки в вакууме при 80°C до постоянной массы получают заглавное соединение в виде белого твердого вещества (26,4г, 79%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,55 (1H, дд, J = 1,83 и 1,83 Гц), 7,43 (1H, ддд, J = 1,46, 1,83 и 8,06 Гц), 7,35 (1H, ддд, J = 1,46, 1,83 и 8,06 Гц), 7,24 (1H, дд, J = 8,06 и 8,06 Гц), 3,94 (2H, ддд, J = 3,67, 4,03 и 12,09 Гц), 3,62 (2H, ддд, J = 1,83, 11,72 и 12,09 Гц), 2,5 (2H, м), 1,97 (2H, ддд, J = 4,03, 11,72 и 13,92 Гц).

D. Метилловый эфир 4-(3-метилсульфинилфенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты

К перемешиваемому раствору 4-(3-бромфенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты (19,1г, 67ммоль) в ТГФ при -78°С в атмосфере азота прибавляют раствор н-бутиллития (1,6 М раствор в н-гексане, 100мл). Спустя 45мин медленно в течение 30мин прибавляют раствор диметилдисульфида (8,84г, 94ммоль) в ТГФ (50мл) и смесь перемешивают при -78°С еще 70мин и затем 3ч при комнатной температуре. К образовавшейся суспензии добавляют 2 н. соляную кислоту (500мл) и слои разделяют. Водный слой экстрагируют этилацетатом (2х250мл), объединенные органические слои промывают водой (4х100мл) и рассолом (100мл), сушат (сульфат магния) и концентрируют досуха.

Остаток (21,5г) растворяют в метаноле (100мл), добавляют 10%-ый метанольный раствор хлористого водорода (100мл) и смесь кипятят с перемешиванием 13ч. Еще одну порцию 10%-го метанольного раствора хлористого водорода (100мл) добавляют и нагревание продолжают еще 7ч. Летучие компоненты испаряют, остаток растворяют в этилацетате (500мл), промывают водой (2х250мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (250мл), водой (250мл) и рассолом (250мл). Водные слои объединяют и экстрагируют этилацетатом (2х250мл). Объединенные органические слои сушат (сульфат магния) и концентрируют досуха.

Полученный продукт (17,9г) растворяют в метаноле (200мл) и охлаждают до 0°С. Добавляют раствор перйодата натрия (16г, 75ммоль) в воде (200мл) и образовавшуюся суспензию перемешивают 1ч при 0°С. Реакционную смесь разбавляют водой (500 мл) и экстрагируют дихлорметаном (200мл) и 10%-ым метанолом в дихлорметане (3х200мл). Объединенные экстракты промывают рассолом (200мл), сушат (сульфат магния) и концентрируют досуха. Очисткой колоночной хроматографией (силикагель, 700г, этилацетат) получают заглавное соединение в виде бесцветной жидкости (12,2г, 64%), затвердевающей при стоянии.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,71-7,68 (1Н, м), 7,55-7,5 (3Н, м), 4,02-3,92 (2Н, м), 3,69 (3Н, с), 3,62-3,5 (2Н, м), 2,73 (3Н, с), 2,62-2,52 (2Н, м), 2,06-1,59 (2Н, м).

Е. Метилловый эфир 4-(3-меркаптофенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты

В трифторуксусном ангидриде (50мл) растворяют метилловый эфир 4-(3-метилсульфинилфенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты (12,2г, 43ммоль) и раствор кипятят 30мин. Летучие компоненты испаряют и остаток растворяют в метиловом спирте (100мл). В течение 5мин прибавляют триэтиламин (100мл) и смесь концентрируют досуха. Остаток растворяют в этилацетате (500мл), промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония (200мл) и рассолом (200 мл), сушат (сульфат магния) и концентрированием досуха получают сырое заглавное соединение в виде блдно-черной жидкости, которую используют как таковую без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,5-7,13 (3Н, м), 4-3,9 (2Н, м), 3,68 (3Н, с), 3,64-3,48 (2Н, м), 2,58-2,48 (2Н, м), 2,04-1,93 (2Н, м).

Е. Этиловый эфир 4-/3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)фенилтио-/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты

Раствор метилового эфира 4-(3-меркаптофенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты (1,04г, 3,5ммоль), 4-(2-метилимидазол-1-ил)фенилйодида (0,89г, 3,5ммоль), третбутоксид натрия (673мг, 7ммоль) и тетракис-(трифенилфосфин)палладия (162мг, 0,14ммоль) в сухом этаноле (20мл) кипятят с перемешиванием примерно сутки. Летучие компоненты удаляют испарением и остаток распределяют между этилацетатом (100мл) и водой (100мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (100мл). Объединенные органические слои промывают рассолом (100мл), сушат (сульфат магния) и концентрированием досуха получают 1,09г сырого продукта в виде коричневой жидкости. Очисткой колоночной хроматографией (силикагель, 50г, метанол в дихлорметане, повышение концентрации метанола с 0% до 4%) получают заглавное соединение (0,9г).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,51-6,98 (10Н, м), 4,15 (2Н, д, J = 6,96 Гц), 3,98-3,88 (2Н, м), 3,61-3,5 (3Н, м), 2,55-2,45 (2Н, м), 2,37 (3Н, с), 2,01-1,9 (2Н, м), 1,18 (3Н, т, J = 6,96 Гц).

Г. 4-/3-/4-(2-Метилимидазол-1-ил)фенилтио/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновая кислота

К раствору этилового эфира 4-/3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)фенилтио/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты, полученного вышеприведенным способом, в смеси тетрагидрофурана (20мл) с метанолом (20мл) добавляют водный раствор гидроксида лития (0,42г, 10ммоль) и смесь кипятят 11ч. Летучие компоненты удаляют при пониженном давлении. Остаток распределяют между эфиром (100мл) и водой (100мл) и эфирный слой экстрагируют 1 н. водным раствором гидроксида калия (2х50мл). Объединенные водные слои нейтрализуют 1 н. соляной кислотой и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушкой в вакууме при 80°С получают заглавное соединение (488мг, 35% на метилловый эфир 4-(3-метилсульфинилфенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,49-7,37 (7Н, м), 7,34-7,29 (1Н, м), 7,3 (1Н, д, J = 1,1Гц), 6,91 (1Н, д, J = 1,1Гц), 3,9-3,78 (2Н, м), 3,49-3,36 (2Н, м), 2,38-2,28 (2Н, м), 2,28 (3Н, с), 1,88-1,76 (2Н, м).

Н. 4-/3-/4-(2-Метилимидазол-1-ил)фенилтио/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид

К перемешиваемой суспензии 4-/3-/4-(2-метилимидазол-1-ил) фенилтио/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты (217мг, 0,55ммоль) добавляют при 0°С оксалилхлорид (254мг, 2 ммоль). Полученный раствор перемешивают 30мин при 0°С и затем 20мин при комнатной температуре. Летучие компоненты удаляют испарением. Остаток добавляют к перемешиваемому водному раствору аммиака (30мл) и перемешивают 1ч. После охлаждения до 0°С осадок отфильтровывают, промывают водой и сушкой в вакууме при 80°С до постоянной массы получают заглавное соединение (207мг, 96%).

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ : 7,49-7,26 (10Н, м), 7,1 (1Н, ш. с), 6,9 (1Н, д, J = 1,1Гц), 3,78-3,68 (2Н, м), 3,52-3,4 (2Н, м), 2,46-2,36 (2Н, м), 2,28 (3Н, с), 1,06-1,64 (2Н, м).

Пример 9

4-/3-/4-(Пиррол-1-илметил)фенилтио/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид

Заглавное соединение получено по методике, приведенной в Примере 8F для получения этилового

эфира 4-/3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)фенилтио/фенил/-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты, применением 4-(пиррол-1-илметил)фенилйодида (EP 488 602 A1) вместо 4-(2-метилимидазол-1-ил)фенилйодида.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,38-7,34 (1H, м), 7,28-7,18 (5H, м), 7,04 (2H, д, J = 8,43Гц), 6,68 (2H, т, J = 2,2Гц), 6,19 (2H, т, J = 2,2Гц), 5,05 (2H, с), 4,12 (2H, к, J = 7,33Гц), 3,96-3,86 (2H, м), 3,49 (2H, м), 2,5-2,42 (2H, м), 1,99-1,85 (2H, м), 1,16 (3H, т, J = 7,33 Гц).

В. 4-/3-/4-(Пиррол-1-метил)фенилтио/фенил/-3,4,5,6-тетрагидро-2Н- пиран-4-карбоновой кислоты

Заглавное соединение получено во методике, приведенной в Примере 8G для получения 4-/3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)фенилтио/фенил/-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты, применением этилового эфира 4-/3-/4-(пиррол-1-илметил)фенилтио/фенил/-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты вместо этилового эфира 4-/3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)фенилтио/фенил/-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,4-7,37 (1H, м), 7,32-7,25 (4H, м), 7,23-7,16 (1H, м), 7,04 (2H, д, J = 8,43Гц), 6,68 (2H, т, J = 2,2Гц), 6,19 (2H, т, J = 2,2Гц), 5,05 (2H, с), 3,96-3,87 (2H, м), 3,66-3,55 (2H, м), 2,51-2,41 (2H, м), 2-1,88 (2H, м).

Г. 4-/3-/4-(Пиррол-1-илметил)фенилтио/фенил/-3,4,5,6-тетрагидро-2Н- пиран-4-карбоксамида

Суспензию 4-/3-/4-(пиррол-1-метил)фенилтио/фенил/-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты (0,36г, 0,93ммоль), бикарбоната аммония (0,44г, 5,58ммоль) и 2-этоксид-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолина (0,28г, 1,12ммоль) в дихлорметане (20мл) перемешивают при комнатной температуре примерно сутки. Бикарбонат аммония и 2-этоксид-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин до полного исчезновения кислоты. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (50мл) и промывают водой (50мл). Органический экстракт промывают холодной 1 н. соляной кислотой (50мл), водой (50мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5мл), водой (50мл) и рассолом (50мл), сушат (сульфат магния) и концентрируют досуха. Перекристаллизацией остатка из этилацетата получают заглавное соединение (198 мг, 54%).

¹H ЯМР (DMCO- d₆) δ : 7,38-7,25 (6H, м), 7,18-7,03 (4H, м), 7,8 (2H, т, J = 2,2Гц), 6,02 (2H, т, J = 2,2Гц), 5,09 (2H, с), 3,77-3,66 (2H, м), 3,5-3,38 (2H, м), 2,42-2,32 (2H, м), 1,82-1,68 (2H, м).

Пример10

N-Метил-4-/5-фтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил/-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида

Заглавное соединение получено по методике, приведенной в Примере 5, за тем исключением, что вместо водного аммиака применяют водный метиламин (40%). Избыток метиламина удаляют при пониженном давлении, остаток разбавляют водой (100мл) и экстрагируют дихлорметаном (2x100мл). Объединенные экстракты сушат (сульфат магния) и концентрируют. Перекристаллизацией остатка из этилацетата получают заглавное соединение в виде мелкого белого порошка.

¹H ЯМР (DMCO- d₆) δ : 7,69 (1H, ш. с), 7,61 (2H, д, J = 8,43Гц), 7,47 (2H, д, J = 8,43Гц), 7,29 (1H, д, J = 1,1Гц), 6,91 (1H, д, J = 1,1Гц), 6,9-6,8 (2H, м), 6,79-6,7 (1H, м), 5,17 (2H, с), 3,75-3,65 (2H, м), 3,48-3,36 (2H, м), 2,55 (3H, с), 2,41-2,31 (2H, м), 2,29 (3H, с), 1,9-1,77 (2H, м).

Пример11

4-/5-Фтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил/-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-тиокарбоксамида

К перемешиваемому раствору 4-/5-фтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил/-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида (Пример 5) в ТГФ (10мл) добавляют пентасульфид фосфора (236мг, 0,53ммоль) и бикарбонат натрия (176мг, 2,1ммоль). Полученную смесь нагревают 4ч при 40°C. Смесь концентрируют в вакууме. К остатку добавляют воду (100мл) и смесь экстрагируют дихлорметаном (2x100мл). Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Очисткой остатка колоночной хроматографией (Li Хропреп-NH2 и затем n-TСХ с элюированием смесью дихлорметан-ментаиол (10:1)) получают 38мг заглавного соединения в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 7,67-7,49 (3H, м), 7,39-7,29 (2H, м), 7,03 (1H, д, J = 1,47Гц), 7,01 (1H, д, J = 1,46Гц), 6,98-6,62 (4H, м), 5,09 (2H, с), 3,95-3,8 (2H, м), 3,7-3,54 (2H, м), 2,7-2,55 (2H, м), 2,37 (3H, с), 2,3-2,14 (2H, м). ИК (KBr) ν : 1620, 1590, 1520, 1420, 1140 см⁻¹. Т.пл. 167-170°C.

Пример 12

4-/3-/4-(2-Метилимидазол-1-илметил)фенилтио/фенил/-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамида

А. 4-(2-Метилимидазол-1-ил)метил/фенилйодид

Смесь 2-метилимидазола (0,66г, 8ммоль), 4-йодбензилбромида (I. Am. Chem. Soc.1949, 71, 3360) (2,38г, 8ммоль) и карбоната калия (2,21г, 16ммоль) в ацетонитриле (100мл) кипятят с перемешиванием 15ч. После охлаждения осадок отфильтровывают и фильтрат концентрируют досуха. Остаток распределяют между эфиром (100мл) и водой (100мл). Эфирный слой отделяют, промывают рассолом (100мл), сушат (сульфат магния) и концентрируют. Очисткой колоночной хроматографией (силикагель, 50г, метанол в дихлорметане, повышение концентрации с 0% до 5%) получают заглавное соединение (1,05г, 44%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,67 (2H, д, J = 8,42Гц), 6,96 (1H, д, J = 1,1 Гц), 6,82 (1H, д, J = 1,1Гц), 6,79 (2H, д, J = 8,42Гц), 4,99 (2H, с), 2,32 (3H, с). В.

В. Этиловый эфир 4-/3-/4-(2-метилимидазол-1-илметил)фенилтио/фенил/-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты

Заглавное соединение получено во методике, приведенной в Примере 8F для получения этилового эфира 4-/3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)фенилтио/фенил/-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты, применением 4-(2-метилимидазол-1-ил) метил/фенилйодида вместо 4-(2-метилимидазол-1-ил)фенилйодида.

¹H ЯМР CDCl₃ δ : 7,4-6,82 (10H, м), 5,27 (2H, с), 4,13 (2H, к, J = 6,96Гц), 3,96-3,66 (2H, м), 3,61-3,47 (2H, м), 2,52-2,42 (2H, м), 2,33 (3H, м), 1,99-1,87 (2H, м), 1,25 (3H, т, J = 6,96Гц).

С. 4-/3-/4-(2-Метилимидазол-1-илметил)фенилтио/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновая кислота

Заглавное соединение синтезировано по методике, приведенной в Примере 8G для получения 4-/3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)фенилтио/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты, применением этилового эфира 4-/3-/4-(2-метилимидазол-1-илметил)фенилтио/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты вместо этилового эфира 4-/3-/4-(2-метилимидазол-1-ил) фенилтио/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,56-7,52 (1H, м), 7,45-7,4 (1H, м), 7,36-7,23 (2H, м), 7,19 (2H, д, J = 8,42 Гц), 6,95 (1H, д, J = 1,46Гц), 6,91 (2H, д, J = 8,42Гц), 6,79 (1H, д, J = 1,46Гц), 4,98 (2H, с), 3,96-3,86 (2H, м), 3,74-3,62 (2H, м), 2,57-2,47 (2H, м), 2,31 (3H, с), 1,97-1,83 (2H, м).

Д. 4-/3-/4-(2-Метилимидазол-1-илметил)фенилтио/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид

Заглавное соединение синтезировано во методике, приведенной в Примере 9С для получения 4-/3-/4-(пиррол-1-ил)метил/ фенилтио/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид, применением 4-/3-/4-(2-метилимидазол-1-илметил)фенилтио/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты вместо 4-/3-/4-(пиррол-1-илметил)фенилтио/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,39-7,36 (1H, м), 7,37-7,19 (5H, м), 6,99 (2H, д, J = 8,79Гц), 6,96 (1H, д, J = 1,47Гц), 6,85 (1H, д, J = 1,47Гц), 5,2 (2H, ш. с), 5,04 (2H, с), 3,82-3,72 (4H, м), 2,34 (3H, с), 2,35-2,29 (2H, м), 2,09-1,97 (2H, м).

Пример 13

1-5-фтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил/циклогексан-1-карбоксамид

А. Этиловый эфир 1-/3-бензилокси-5-фторфенил)циклогексан-1-карбоновой кислоты

Заглавное соединение получено из этилового эфира 3-бен-зилокси-5-фторфенилуксусной кислоты по методике, приведенной в Примере 2F, за тем исключением, что вместо бис(2-хлорэтилового) эфира применяют 1,5-дибромпентан.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,48-7,27 (5H, м), 6,84-6,8 (1H, м), 6,73 (1H, ддд, J = 10, 2,2 и 2,2Гц), 6,56 (1H, ддд, J = 10, 2,2 и 2,2Гц), 5,02 (2H, с), 4,11 (2H, к, J = 7Гц), 2,49-2,32 (2H, м), 1,77-1,35 (8H, м), 1,18 (3H, т, J = 7Гц).

В. Этиловый эфир 1-(5-фтор-3-гидроксифенил)циклогексан-1-карбоновой кислоты

Заглавное соединение получено из этилового эфира 1-(3-бензилокси-5-фторфенил)циклогексан-1-карбоновой кислоты по методике, приведенной в Примере 2G.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 6,72-6,63 (2H, м), 6,47 (1H, ддд, J = 2,2, 2,2 и 10Гц), 4,13 (2H, к, J = 7Гц), 2,48-2,33 (2H, м), 1,75-1,35 (8H, м), 1,2 (3H, т, J = 7Гц).

С. Этиловый эфир 1-/5-фтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил/циклогексан-1-карбоновой кислоты

Заглавное соединение получено из этилового эфира 1-(5-фтор-3-гидроксифенил)циклогексан-1-карбоновой кислоты по методике, приведенной в Примере 2H.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,55 (2H, д, J = 8,4Гц), 7,33 (2H, д, J = 8,4Гц), 7,04 (1H, д, J = 1,5Гц), 7,01 (1H, д, J = 1,5Гц), 6,86-6,83 (1H, м), 6,76 (1H, ддд, J = 2,2, 2,2 и 9,7Гц), 6,58 (1H, ддд, J = 2,2, 2,2 и 10Гц), 5,08 (2H, с), 4,12 (2H, к, J = 7Гц), 2,49-2,38 (2H, м), 2,38 (3H, с), 1,79-1,58 (6H, м), 1,53-1,32 (2H, м), 1,19 (3H, т, J = 7Гц).

Д. 1-/5-Фтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил/циклогексан-4-карбоксамид

Целевое соединение получено из этилового эфира 1-/3-фтор-5-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил/циклогексан-1-карбоновой кислоты по методике, приведенной в Примере 5.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,53 (2H, д, J = 8,1Гц), 7,22 (2H, д, J = 8,1Гц), 7,08 (1H, с), 6,96 (1H, с), 6,95 (1H, м), 6,83 (1H, ддд, J = 2,2, 2,2 и 9,5Гц), 6,56 (1H, ддд, J = 2,2 2,2 и 9,5Гц), 6,1 (2H, ш. с), 5,11 (2H, с), 2,6-2,35 (2H, м), 2,33 (3H, с), 1,79-1,5 (8H, м).

Пример 14

1-/5-Фтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил/циклопент-4-карбоксамид

А. Метилловый эфир 5-фтор-3-метоксифенилуксусной кислоты

К перемешиваемой смеси метилового эфира 5-фтор-3-гидрок-сифенилуксусной кислоты (3,3г, 15,7ммоль) карбоната калия (1,82г, 50ммоль) в ДМФА (30мл) добавляют при комнатной температуре метилйодид (1,82г, 50ммоль) и реакционную смесь перемешивают примерно сутки. Затем смесь разбавляют водой (50мл) и экстрагируют эфиром. Объединенные экстракты промывают водой и рассолом, сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме. Очисткой остатка колоночной хроматографией (SiO₂, 150г, гексан-этилацетат (10:1)) получают метилловый эфир 5-фтор-3-метоксифенилуксусной кислоты в виде бесцветного масла (495мг, 55%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 6,64-6,57 (2H, м), 6,53 (1H, ддд, J = 2,2, 2,2 и 11Гц). 3,79 (3H, с), 3,71 (3H, с), 3,57 (2H, с).

В. Метилловый эфир 1-(3-фтор-3-метоксифенил)циклопент-3-ен-1-карбоновой кислоты

К перемешиваемому раствору метилового эфира 5-фтор-3-метоксифенилуксусной кислоты (708мг, 3,6ммоль) в ТГФ (10мл) прибавляют при -30°C в течение 0,25ч 1 М раствор третбутоксид калия в ТГФ (4мл, 4ммоль). После перемешивания 1ч при той же температуре по каплям прибавляют раствор цис-1,4-дихлорбут-2-ена (526мг, 4ммоль) в ТГФ (2мл) и реакционную смесь в течение 2ч нагревают до комнатной температуры. Реакционную смесь охлаждают до -30°C, добавляют 1 М раствор третбутоксид калия в ТГФ (4мл, 4ммоль) и смесь перемешивают примерно сутки при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализуют добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают рассолом, сушат над MgSO₄ и концентрируют в вакууме. Очисткой колоночной хроматографией (SiO₂, 150г, гексанэтилацетат (20:1)) получают 495мг (55%) метилового эфира 1-(5-фтор-3-метоксифенил)циклопент-3-ен-1-карбоновой кислоты в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 6,67-6,6 (2H, м), 6,49 (1H, ддд, J = 11, 2,2 и 2,2Гц), 5,75 (2H, с), 3,78 (3H, с), 3,66 (3H, с), 3,36 (2H, д, J = 15Гц), 2,72 (2H, д, J = 15Гц).

С. Метилловый эфир 1-(5-фтор-3-гидроксифенил)циклопент-3-ен-1-карбоновой кислоты

К перемешиваемому раствору метилового эфира 1-(5-фтор-3-метоксифенил)циклопент-3-ен-1-карбоновой кислоты (495мг, 2ммоль) в сухом дихлорметане (10мл) при -78°C прибавляют 1 М раствор трехбромистого бора в дихлорметане (10мл, 10ммоль) и смесь перемешивают 1ч при той же температуре. Реакционную смесь нейтрализуют добавлением воды (20мл) и образовавшуюся смесь подкисляют 1 н. соляной кислотой, после чего экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают рассолом, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в смеси метанола (5мл) с толуолом (15мл) и при комнатной температуре и перемешивании добавляют 2 М раствор триметилсилилдиазометана в гексане (2мл, 4ммоль). Спустя 0,5ч реакционную смесь распределяют между этилацетатом и водой, органическую фазу отделяют, а водную фазу экстрагируют этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывают рассолом, сушат над MgSO₄ и концентрируют в вакууме. Очисткой[^] полученного масла колоночной хроматографией (SiO₂, 150 г, гексан-этилацетат (4:1)) получают 407мг (87%) метилового эфира 1-(5-фтор-3-гидроксифенил)циклопент-3-ен-1-карбоновой кислоты в виде белых кристаллов.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 6,64-6,57 (2H, м), 6,46 (1H, ддд, J = 9,9, 2,2 и 2,2Гц), 5,75 (2H, с), 5,68 (1H, ш. с), 3,67 (3H, с), 3,35 (2H, д, J = 15Гц), 2,71 (2H, д, J = 15Гц).

1-5-Фтор-3-4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил/циклопент-3-ен-1-карбоксамид

Метилловый эфир 1-(5-фтор-3-гидроксифенил) циклопент-3-ен-1-карбоновой кислоты превращают в заглавное соединение по методике получения 4-5-фтор-3-4-(2-метилимидазол-1-ил)-бензилокси/фенил-/6,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида (Пример 5).

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ : 7,62 (2H, д, J = 8,4Гц), 7,48 (2H, д, J = 8,4Гц), 7,3 (1H, д, J = 2,2Гц), 6,92 (1H, д, J = 2,2Гц), 6,92-6,83 (1H, м), 6,79-6,75 (1H, м), 6,74-6,67 (1H, м), 5,76 (2H, с), 5,18 (2H, с), 3,27 (2H, д, J = 15Гц), 2,62 (2H, д, J = 15Гц), 2,3 (3H, с).

Пример 15

4-3-4-(2-Метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид

А. 4-(3-Бензилоксифенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновая кислота

Заглавное соединение получено по методике, приведенной в Примере 4, за тем исключением, что использован этиловый эфир 4-(3-бензилоксифенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты (ЕР 462830 А2) вместо этилового эфира 4-5-фтор-3-4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил-/3,4,5,6-2H-пиран-4-карбоновой кислоты.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 7,68-7,22 (6H, м), 7,22-7,01 (2H, м), 6,95-6,82 (1H, м), 5,09 (2H, с), 4,1-3,8 (2H, м), 3,8-3,41 (2H, м), 2,8-2,25 (2H, м), 2,19-1,75 (2H, м).

В. 4-(3-Бензилоксифенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид

Заглавное соединение получено по методике, приведенной в Примере 5, за тем исключением, что применяют 4-(3-бензилокси)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты вместо 4-5-фтор-3-4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 7,52-7,3 (6H, м), 7,04-6,99 (2H, м), 6,98-6,88 (1H, м), 5,19 (2H, ш. с), 5,07 (2H, с), 3,91-3,74 (4H, м), 2,43-2,31 (2H, м), 2,19-2,02 (2H, м).

С. 4-(3-Гидроксифенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид

Заглавное соединение получено по методике, приведенной в Примере 2G, за тем исключением, что вместо этилового эфира 4-(3-бензилокси-5-фторфенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты применяют 4-(3-бензилоксифенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 9,4 (1H, ш. с), 7,11 (1H, т, J = 8,1Гц), 6,97 (1H, с), 6,78 (1H, д, J = 7,7Гц), 6,62 (ш. д, J = 8,4Гц), 3,68-3,82 (2H, м), 3,58-3,4 (2H, м), 2,44-2,27 (2H, м), 0,82-0,68 (2H, м).

Д. 4-3-4-(2-Метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид

Заглавное соединение получено реакцией 4-(3-гидрокси-фенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-карбоксамида с гидрохлоридом 4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилхлорида по методике, приведенной в Примере 2H. Т.пл. 183-186°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 7,6-7,57 (2H, м), 7,41-7,32 (3H, м), 7,09-7 (4H, м), 6,98-6,91 (1H, м), 5,36-5,22 (2H, ш. с), 5,13 (2H, с), 3,89-3,76 (4H, м), 2,44-2,33 (5H, м), 2,19-2,02 (2H, м).

ИК (KBr) ν : 3430, 3200, 2900, 1680, 1520, 1420, 1380, 1310, 1250, 1170, 1100 см⁻¹.

Пример 16

1-3-4-(2-Метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил/циклопентан-1-карбоксамид

А. Этиловый эфир 1-(бензилоксифенил)циклопентан-1-карбоновой кислоты

Заглавное соединение синтезировано по методике, приведенной в Примере 2F, за тем исключением, что вместо бис(2-хлорэтилового) эфира применяют 1,4-дибромбутан, а вместо этилового эфира 3-(бензилокси)-5-фторфенилуксусной кислоты применяют этиловый эфир 3-бензилоксифенилуксусной кислоты.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 7,52-7,3 (5H, м), 7,3-7,2 (1H, м), 7,09-6,94 (2H, м), 6,91-6,82 (1H, м), 5,05 (2H, с), 4,06 (2H, к, J = 7Гц), 3,72-2,56 (2H, м), 1,99-1,83 (2H, м), 1,82-1,64 (4H, м), 1,15 (3H, т, J = 7Гц).

В. 1-(3-Бензилоксифенил)циклопентан-1-карбоновая кислота

Заглавное соединение синтезировано по методике, приведенной в Примере 4, применением этилового эфира 1-(3-бензил-оксифенил)циклопентан-1-карбоновой кислоты вместо этилового эфира 4-5-фтор-3-4-(2-метилимадазол-1-ил)бензилокси/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 7,56-7,21 (6H, м), 7,09-7 (2H, м), 6,88 (1H, м), 5,03 (2H, с), 2,71-2,53 (2H, м), 2-1,88 (2H, м), 1,87-1,66 (4H, м).

С. 1-(3-Бензилоксифенил)циклопентан-1-карбоксимид

Заглавное соединение синтезировано по методике, приведенной в Примере 4, за тем исключением,

что вместо 4-/5-фтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты применяют 1-(3-бензилокси-фенил)циклопентан-1-карбоновую кислоту.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 7,5-7,22 (6H, м), 6,92 (2H, с), 6,88 (1H, м), 5,48-5,1 (2H, ш. с), 5,04 (2H, с), 2,52-2,36 (2H, м), 2,12-1,95 (2H, м), 1,92-1,55 (4H, м).

Д. 1-(3-Гидроксифенил)циклопентан-1-карбоксимид

Заглавием соединение синтезировано по методике, приведенной в Примере 2G, за тем исключением, что вместо этилового эфира 4-(3-бензилокси-5-фторфенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты применяют 1-(3-бензилоксифенил) циклопентан-1-карбоксимид.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 9,84 (1H, ш. с), 7,59 (1H, т, J = 7,7Гц), 7,45 (1H, с), 7,3 (1H, с), 7,1 (1H, д, J = 8,4Гц), 3,06-2,88 (4H, м), 2,3-1 (4H, м).

Е. 1-/3-/4-(2-Метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил/циклопентан-1-карбоксимид

По методике, приведенной в Примере 2H, реакцией 1-(3-гидроксифенил)циклопентан-1-карбоксимида с гидрохлоридом 4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилхлорида получают заглавное соединение. Т.пл. 163-164°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 7,56 (2H, д, J = 8Гц), 7,5-7,31 (3H, м), 7,18-6,99 (4H, м), 6,97-6,88 (1H, м), 5,45-5,2 (ш. с), 5,11 (2H, с), 2,6-2,3 (2H, м), 2,38 (3H, с), 2,19-1,6 (6H, м).

ИК (KBr) ν : 3400, 3200, 2950, 1670, 1610, 1580, 1520, 1420, 1370, 1310, 1290, 1260, 1060 см⁻¹.

Пример 17

4-/5-Фтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксимида гидрохлорид

В 10%-ом метанольном растворе хлористого водорода (2мл) растворяют 4-/5-фтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/ фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксимид (39мг, 0,1ммоля). После перемешивания 10мин летучие компоненты удаляют испарением и перекристаллизацией полученного остатка из этанола получают заглавное соединение (24мг, 57%) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (DMSO- d₆) δ : 7,87 (1H, с), 7,78-7,63 (5H, м), 7,25 (1H, с), 7,08 (1H, с), 6,88-6,74 (3H, м), 5,23 (2H, с), 3,8-3,66 (2H, м), 3,6-3,42 (2H, м), 2,54 (3H, с), 2,5-2,33 (2H, м), 1,88-1,69 (2H, м).

Пример 18

4-3-/4-(2-Метилимидазол-1-ил)фенил/тиофенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксимида гидрохлорид

Воспроизведена методика, приведенная в Примере 17, за тем исключением, что вместо 4-/5-фтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксимида применяют 4-/3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)фенил-/тиофенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксимид. Т.пл. 216-222°C. (разложение).

¹H-ЯМР (DMSO- d₆) δ : 7,86 (1H, д, J = 2,2Гц), 7,75 (1H, д, J = 2,2Гц), 7,59 (1H, д, J = 8,79Гц), 7,53-7,5 (1H, м), 7,49-7,33 (3H, м), 7,41 (1H, д, J = 8,79 Гц), 7,32 (1H, ш. с), 7,1 (1H, ш. с), 3,78-3,69 (2H, м), 3,51-3,43 (2H, м), 2,51 (3H, с), 2,48-2,37 (2H, м), 1,88-1,74 (2H, м).

Пример 19

4-3-/4-(2-Метилимидазол-1-ил)фенилтио/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксимида полуфумарат

В метаноле (3мл) растворяют 4-/3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)фенилтио/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-г-карбоксимид (39мг, 0,1ммоля) и фумаровую кислоту (12мг, 0,1ммоля). После перемешивания 10мин летучие компоненты удаляют испарением и перекристаллизацией полученного остатка из 2-пропанола получают заглавное соединение (40мг, 78%) в виде белого твердого вещества. Т.пл. 183,5-184,5°C.

¹H-ЯМР (DMSO- d₆) δ : 7,43-7,34 (7H, м), 7,32-7,25 (3H, м), 7,08 (1H, с), 6,93 (1H, с), 6,63-6,61 (1H, м), 3,79-3,64 (2H, м), 3,55-3,37 (2H, м), 2,45-2,36 (2H, м), 2,28 (3H, с), 1,84-1,72 (2H, м).

ИК (KBr) ν : 3400, 3200, 2950, 1670, 1610, 1580, 1520, 1420, 1370, 1310, 1290, 1260, 1060 см⁻¹.

Пример 20

1-/3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил/циклобутан-1-карбоксимид

А. 1-Циано-1-(3-метоксифенил)циклобутан

К раствору (3-метоксифенил)ацетонитрила (3г, 20ммоль) в ДМСО (120мл) при комнатной температуре добавляют 3 капли 15-краун-5 и гидрид натрия (60%-ая (мас./мас.) дисперсия в минеральном масле, 1,6г) и реакционную смесь перемешивают 30 мин. Затем добавляют йодид натрия (3,6г, 24ммоль) и 1,3-дибромпропан (8г, 40ммоль) и смесь перемешивают примерно сутки. После добавления 2 н. HCl (50мл) смесь экстрагируют эфиром (100мл x 2). Объединенные экстракты промывают водой (100 мл x 2) и рассолом (100мл), сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме. Очисткой остатка колоночной хроматографией (SiO₂, 300 г, гексан-этилацетат (20:1)) получают заглавное соединение (2,1г, 56%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,32 (1H, дд, J = 13,9 и 5,9Гц), 7 (1H, м), 6,93 (1H, J = 2,2 и 2,2Гц), 6,85 (1H, дд, J = 8,1 и 2,6Гц), 3,85 (3H, с), 2,9-2,77 (2H, м), 2,71-2,58 (2H, м), 2,54-2,31 (1H, м), 2,18-2 (1H, м).

В. 1-Циано-1-(3-гидроксифенил)циклобутан

К перемешиваемому раствору 1-циано-1-(3-метоксифенил)-циклобутана (1,93г, 10ммоль) в сухом дихлорметане (50мл) добавляют при 0°C 1 М раствор трехбромистого бора в дихлорметане (22мл, 22ммоль), смесь перемешивают 30мин при той же температуре и затем примерно сутки при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализуют добавлением воды (100мл) и экстрагируют дихлорметаном (50мл x 2). Органическую фазу промывают рассолом (50мл), сушат (MgSO₄) и концентрированием в вакууме получают 1,7г (100%) заглавного соединения в виде прозрачного коричневого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,29 (1H, д, J = 1,8 Гц), 6,98 (1H, м), 6,83 (1H, м), 6,78 (1H, ш. с), 2,91-2,78 (2H, м), 2,78-2,53 (2H, м), 2,52-2,33 (1H, м), 2,2-1,99 (1H, м).

С. 1-Циано-1-(3-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил/циклобутан

Смесь 1-циано-1-(3-гидроксифенил)циклобутана (1,76г, 10ммоль), гидрохлорида 4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилхлорида (2,1г, 10ммоль) и карбоната калия (6,9г, 50ммоль) в ДМФА (80мл) перемешивают 3ч при 80°С. После добавления воды (200мл) смесь экстрагируют смесью этилацетатбензол (2:1, 100 мл х 2), промывают водой (100 мл х 2), рассолом (100мл), сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме. Очисткой остатка колоночной хроматографией ((SiO₂, 150г, дихлорметан-метанол (20:1)) получают 2,9г (84%) заглавного соединения в виде прозрачного желтого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,6 (2H, д, J = 8,2Гц), 7,44-7,3 (3H, м), 7,13-6,88 (5H, м), 5,18 (2H, с), 2,93-2,78 (2H, м), 2,73-2,58 (2H, м), 2,52-2,58 (2H, м), 2,52-2,3 (4H, м), 2,2-2 (1H, м).

Д. 1-3-/4-(2-Метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил/циклобутан-1-карбоксамид

К охлажденному до 0°С раствору 1-циано-1-/3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил/циклобутана (2,9г, 8,4ммоль) в ДМСО (5мл) добавляют 30%-ую H₂O₂ (2мл) и карбонат калия (0,4г). Смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры, перемешивают при этой температуре примерно сутки и 6ч при 60°С. После добавления воды (100мл) смесь экстрагируют этилацетатом (100мл х 3). Объединенные органические слои экстрагируют 2 н. HCl (100мл х 2) и водный слой промывают этилацетатом (100мл х 3). Водный кислый слой подщелачивают до pH 9 добавлением 5 н. NaOH (150мл) и экстрагируют этилацетатом (100 мл х 3). Объединенные органические экстракты промывают водой (100мл), рассолом (100мл), сушат (MgSO₄) и концентрированным в вакууме получают сырой продукт в виде белого твердого вещества. Перекристаллизацией из этилацетата получают 2,13г (70%) заглавного соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,56 (2H, д, J = 8,4Гц), 7,36-7,29 (3H, м), 7,08-6,87 (5H, м), 5,2 (2H, ш. с), 5,12 (2H, с), 2,91-2,78 (2H, м), 2,56-2,42 (2H, м), 2,38 (3H, с), 2,28-2,1 (1H, м), 1,98-1,82 (1H, м).

Пример 21

1-/3-/4-(2-Метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил/циклопропан-1-карбоксамид

Заглавное соединение получено по методике, приведенной для получения 1-/3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил/циклобутан-1-карбоксамида, за тем исключением, что применяют 1,2-дибромэтан вместо 1,3-дибромпропана (Пример 20).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,56 (2H, д, J = 8,4Гц), 7,37-7,28 (2H, м), 7,12-7,07 (2H, м), 7,04 (1H, д, J = 1,5Гц), 7,01 (1H, д, J = 1,5Гц), 6,95 (1H, ддд, J = 8,1, 1,8 и 0,7Гц), 5,8 (Hl, ш. с), 5,42 (1H, ш. с), 2,38 (3H, с), 1,68-1,56 (2H, м), 1,17-1,06 (2H, м).

Пример 22

4-/5-фтор-3-/2-фтор-4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид

А. 4-/3-(Бензилокси)-5-фторфенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновая кислота

Заглавное соединение синтезировано по методике, приведенной в Примере 4, за тем исключением, что вместо этилового эфира 4-/5-фтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси-/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты применяют этиловый эфир 4-/3-(бензилокси)-5-фторфенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,49-7,29 (5H, м), 6,87-6,8 (1H, м), 6,74 (1H, ддд, J = 1,8, 2,2 и 9,9Гц), 6,62 (1H, д, J = 2,2, 2,2 и 10,3Гц), 5,02 (2H, с), 4-3,85 (2H, м), 3,7-3,5 (2H, м), 2,52-2,38 (2H, м), 2,04-1,85 (2H, м).

В. 4-/3-(Бензилокси)-5-фторфенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид

Заглавное соединение синтезировано по методике, приведенной в Примере 5, за тем исключением, что вместо 4-/5-фтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты применяют 4-/3-(бензилокси)-5-фторфенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновую кислоту.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,48-7,31 (5H, м), 6,82-6,76 (1H, м), 6,71 (1H, ддд, J = 1,8, 1,8 и 9,9Гц), 6,65 (1H, ддд, J = 2,2, 2,2 и 10,3Гц), 5,23 (2H, ш. с), 5,04 (2H, с), 3,85-3,7 (4H, м), 2,4-2,26 (2H, м), 2,1-1,95 (2H, м).

С. 4-(5-фтор-3-гидроксифенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид

Заглавное соединение получено по методике, приведенной в Примере 26, за тем исключением, что применяют 4-/3-(бензилокси)-5-фторфенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид вместо этилового эфира 4-(5-фтор-3-бензилоксифенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 9,32 (1H, ш. с), 6,75-6,45 (3H, с), 6,13 (1H, ш. с), 5,83 (1H, ш. с), 3,9-3,58 (4H, м), 2,47-2,3 (2H, м), 2,1-1,9 (2H, м).

Д. 4-/5-фтор-3-/2-фтор-4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид

По методике, приведенной в Примере 2H, реакцией 4-(5-фтор-3-гидроксифенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиранкарбоксамида с гидрохлоридом 2-фтор-4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилхлорида с выходом 41% получают заглавное соединение в виде белого порошка.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,63 (1H, дд, J = 7,7 и 8,1Гц), 7,2-6,98 (4H, м), 6,89-6,6 (3H, м), 5,41 (2H, ш. с), 5,14 (2H, с), 3,93-3,7 (4H, м), 2,46-2,28 (5H, м), 2,14-1,96 (2H, м). ИК (KBr) ν : 3310, 3165, 1687, 1619, 1590, 1519, 1456, 1415.

Пример 23

4-/2,5-Дифтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид

А. 0-трет-Бутилдиметилсилил-2,5-дифторфенол

К перемешиваемому раствору 2,5-дифторфенола (15,1г, 116ммоль) в ДМФА (100мл) при охлаждении льдом добавляют гидрид натрия (60%-ая (мас./мас.) дисперсия в минеральном масле, 5,13г, 139ммоль). После перемешивания 30мин добавляют трет-бутилдиметилсилилхлорид (17,5г, 0,116ммоль) и перемешивание продолжают еще 1ч. Смесь переносят в воду (200мл) и экстрагируют эфиром (300мл). Экстракт промывают рассолом (200мл), сушат (сульфат натрия) и удалением растворителя испарением

получают 26,65г (94%) заглавного соединения в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,05-6,91 (1H, м), 6,7-6,52 (2H, м), 1 (9H, с), 0,201 (3H, с), 0,197 (3H, с).

В.3-трет-Бутилдиметилсилилокси-2,5-дифторбензальдегид

К перемешиваемому раствору 0-трет-бутилдиметилсилил-2,5-дифторфенола (5г, 20ммоль) в ТГФ (20мл) при -78°C прибавляют по каплям 1 М раствор втор-Bulⁱ (21,5мл, 21,5ммоль). Через 0,5ч по каплям прибавляют ДМФА (1,9мл, 24,6ммоль), поддерживая температуру ниже -70°C. Спустя 30мин смесь оставляют нагреваться в течение 30мин до комнатной температуры. К смеси добавляют 3 н. HCL (30 мл) и перемешивание продолжают 30мин. Смесь экстрагируют эфиром (100мл) и экстракт промывают водой (100мл), рассолом (100мл), сушат (сульфат натрия) и испаряют. Колоночной хроматографией (силикагель) остатка с элюированием н-гексаном получают 3,56г (64%) заглавного соединения в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 10,31 (ш, д, J = 2,93Гц), 7,12 (1H, ддд, J = 3,3, 4,4 и 7,7Гц), 6,89 (1H, ддд, J = 3,3, 7 и 9,2Гц), 1,02 (9H, с), 0,245 (3H, с), 0,24 (3H, с).

С.2,5-Дифтор-3-метоксибензальдегид

К перемешиваемому раствору 3-трет-бутилдиметилсилилокси-2,5-дифторбензальдегида (19,45г, 67ммоль) в ДМФА (100мл) при комнатной температуре добавляют фторид калия (7,79г, 134ммоль) и йодметан (4,98мл, 80ммоль). Через 5ч смесь переносят в воду (100мл) и экстрагируют этилацетатом (200мл). Экстракт промывают водой (100мл), рассолом (100мл), сушат (сульфат магния) и испаряют. Очисткой остатка колоночной хроматографией (силикагель) с элюированием смесью этилацетат-н-гексан (1:10) получают 8,58г (74%) заглавного соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 10,35 (1H, д, J = 2,93Гц), 7,08 (1H, ддд, J = 2,9, 4 и 7,3Гц), 6,94 (1H, ддд, J = 2,9, 6,6 и 9,5Гц), 3,94 (3H, с).

Д. 2,5-Дифтор-3-метоксибензиловый спирт

К перемешиваемому раствору 2,5-дифтор-3-метоксибензальдегида (8,57г, 49,8ммоль) в этаноле (100мл) добавляют при комнатной температуре боргидрид натрия (2,83г, 74,7ммоль). Спустя 30мин смесь концентрируют, остаток разбавляют эфиром (300мл) и последовательно промывают водой (200мл), 10%-ой лимонной кислотой (200мл), водой (200мл), рассолом (200мл) и сушат над сульфатом магния. Удалением растворителя получают 8,26г (95%) заглавного соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 6,8-6,69 (2H, м), 4,74 (2H, с), 3,86 (3H, с), 2,14 (1H, ш. с).

Е. 2,5-Дифтор-3-метоксифенилацетонитрил

К перемешиваемому раствору 2,5-дифтор-3-метоксифенилового спирта (8,26г, 47,4ммоль) в дихлорметане (100мл) добавляют при комнатной температуре п-толуолсульфонилхлорид (9,95г, 52,2ммоль) и триэтиламин (7,3мл, 52,2ммоль). Через 3,5ч смесь переносят в воду (200мл) и экстрагируют эфиром (200мл). Экстракт промывают рассолом (200мл), сушат (сульфат магния) и испаряют. К остатку добавляют ДМСО (200мл) и цианид натрия (3,48г, 71ммоль). Полученную смесь перемешивают 2ч и затем переносят в воду (200мл), и экстрагируют эфиром (300мл). Экстракт промывают водой (100мл), рассолом (100мл) и сушат над сульфатом магния. Удалением растворителя получают 5,91г (63%) заглавного соединения в виде красного масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 6,8-6,65 (2H, м), 3,89 (3H, с), 3,76 (2H, д, J = 0,74Гц).

Г. Метилловый эфир 2-дифтор-3-метоксифенилуксусной кислоты

К перемешиваемому раствору 2,5-дифтор-3-метоксифенил-ацетонитрила (5,92г, 30ммоль) в этиленгликоле (150мл) добавляют гидроксид калия (85%, 3г, 45ммоль). Смесь нагревают 1ч при 120°C, затем смесь переносят в воду (100мл) и промывают эфиром (100мл). Водный слой подкисляют 6 н. HCL (10мл) и экстрагируют эфиром (200мл). Экстракт промывают водой (50мл), рассолом (50мл), сушат (сульфат магния) и испаряют. Твердый остаток растворяют в метаноле (200мл) и к раствору добавляют конц. серную кислоту (2мл). Полученную смесь кипятят 1ч, охлаждают и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в эфире (100мл), промывают водой (100мл), насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (100мл), рассолом (100мл) и сушат над сульфатом магния. Удаляя растворитель получают 3,8г (59%) заглавного соединения в виде желтого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 6,7-6,5 (2H, м), 3,87 (3H, с), 3,72 (3H, с), 3,65 (2H, д, J = 1,84Гц).

Г. Метилловый эфир 4-(2,5-дифтор-3-метоксифенил)-3,4,5,6-тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты

Заглавное соединение синтезировано по методике, приведенной в Примере 2F, за тем исключением, что вместо этилового эфира 3-бензилокси-5-фторфенилуксусной кислоты применяют метилловый эфир 2,5-дифтор-3-метоксифенилуксусной кислоты.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 6,71-6,59 (2H, м), 3,93-3,73 (4H, м), 3,86 (3H, с), 3,75 (3H, с), 2,45-2,32 (2H, м), 2,14-1,96 (2H, м).

Н. Метилловый эфир 4-(2,5-дифтор-3-гидроксифенил)-3,4,5,6-тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты

Заглавное соединение синтезировано по методике, приведенной в Примере 14C, за тем исключением, что применяют метилловый эфир 4-(2,5-дифтор-3-метоксифенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты вместо метилового эфира 1-(3-фтор-5-гидрокси)циклопент-3-ен-1-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 6,8-6,5 (2H, м), 3,96-3,68 (7H, м), 2,49-2,32 (2H, м), 2,16-1,95 (2H, м).

И. Метилловый эфир 4-(2,5-дифтор-3-(4-(2-метилимидазол-1-ил)-бензилокси/фенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты

По методике, приведенной в Примере 2H, реакцией метилового эфира 4-(2,5-дифтор-3-гидроксифенил)-3,4,5,6-тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты с гидрохлоридом 4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилхлорида, с выходом 49% получают заглавное соединение в виде желтого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,57 (2H, д, J = 8,4Гц), 7,34 (2H, д, J = 8,4Гц), 7,05 (1H, д, J = 1,5Гц), 7,01 (1H, д, J = 1,5Гц), 6,9-6,45 (2H, м), 5,13 (2H, с), 3,95-3,62 (7H, м), 2,5-2,3 (5H, м), 2,16-1,94 (2H, м).

Ж. 4-(2,5-Дифтор-3-(4-(2-метилимидазол-1-ил)-бензилокси/фенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид

Заглавное соединение получено по методикам, приведенным в Примере 4 и Примере 5, за тем исключением, что вместо этилового эфира 4-/5-фтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты применяют метиловый эфир 4-/2,5-дифтор-3-/4-(2-метилимидазол-1-ил)бензилокси/фенил-/3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,56 (2H, д, J = 8,43Гц), 7,34 (2H, д, J = 8,4Гц), 7,04 (1H, д, J = 1,1Гц), 7,01 (1H, д, J = 1,5Гц), 6,82-6,69 (2H, м), 5,4 (2H, ш. с), 5,15 (2H, с), 4-3,7 (4H, м), 2,5-2,3 (5H, м), 2,22-2,02 (2H, м).