



(19) **UA** (11) **57 039** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07C 303/40, 311/29, C 07D**
309/14, 493/06, A 61K 31/18

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 99042034, 09.04.1999

(24) Дата начала действия патента: 16.06.2003

(30) Приоритет: 10.04.1998 US 60/081,310

(46) Дата публикации: 15.06.2003

(72) Изобретатель:

Хокинс Джоэл Майкл, US

(73) Патентовладелец:

ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ИНК., US

(54) СПОСОБ АЛКИЛИРОВАНИЯ БЛОКИРОВАННЫХ СУЛЬФОНАМИДОВ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение касается способа алкилирования блокированных сульфонамидов присоединением по Микаэлу к пропиолатам и новым промежуточным соединениям, полученным в соответствии с этим способом.

Официальный бюлетьн "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 6, 15.06.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **57 039** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07C 303/40, 311/29, C 07D**
309/14, 493/06, A 61K 31/18

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 99042034, 09.04.1999

(24) Effective date for property rights: 16.06.2003

(30) Priority: 10.04.1998 US 60/081,310

(46) Publication date: 15.06.2003

(72) Inventor:

Hawkins Joel Michael, US

(73) Proprietor:

PFIZER PRODUCTS INC., US

(54) **a process for alkylating hindered sulfonamides**

(57) Abstract:

The present invention relates to a process for alkylating hindered sulfonamides by Michael addition to propiolates and to novel intermediates prepared in said process.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 6, 15.06.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **57 039** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07C 303/40, 311/29, C 07D**
309/14, 493/06, A 61K 31/18

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
99042034, 09.04.1999

(24) Дата набуття чинності: 16.06.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 10.04.1998 US 60/081,310

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.06.2003

(72) Винахідник(и):

Хокінс Джоел Майкл, US

(73) Власник(и):

ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК., US

(54) СПОСІБ АЛКІЛУВАННЯ БЛОКОВАНИХ СУЛЬФОНАМІДІВ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується способу алкілування
блокованих сульфонамідів приєднанням за

Мікаелем до пропіолатів і нових проміжних сполук,
одержаних згідно з цим способом.

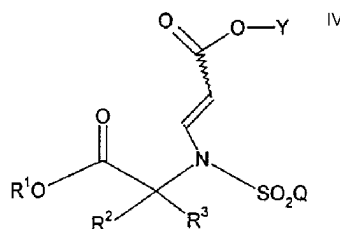
Опис винаходу

Даний винахід стосується способу алкілювання блокованих сульфонамідів реакцією приєднання до пропіолатів за Мікаелем і нових проміжних сполук, одержаних згідно з цим способом. Продукти вищезгаданої реакції можуть бути перетворені в інгібітори матричної металопротеїнази.

Відомо, що інгібітори матричної металопротеїнази (ММП) застосовують для лікування станів, що належать до такої групи: артрит (включно з остеоартритом і ревматоїдним артритом), запальні кишечні захворювання, хвороба Крона, емфізема, гострий респіраторний дистрес-синдром, астма, хронічна легенева недостатність, хвороба Альцгеймера, токсичний ефект при трансплантації органів, кахексія, алергійні реакції, підвищена алергічна чутливість, рак, виразка тканин, рестеноз, захворювання пародонта, вроджений бульозний епідермоліз, остеопороз, розхитування імплантатів штучних суглобів, атеросклероз (включно з розривом атеросклеротичної бляшки), аневризма аорти (включно з аневризмою абдомінальної аорти і аневризмою аорти мозку), застійна серцева недостатність, інфаркт міокарду, інсульт, церебральна ішемія, травма голови, пошкодження спинного мозку, нейро-дегенеративні захворювання (гострі і хронічні), автоімунні захворювання, хвороба Хантінгтона, хвороба Паркінсона, мігрень, депресивний синдром, захворювання периферійної нервової системи, біль, церебральна амілоїдна ангіопатія, посилення інтелектуальних або пізнавальних здібностей, боковий аміотрофічний склероз, розсіяний склероз, очний ангіогенез, пошкодження рогівки, поява плям на рогівці, ненормальне заживлення ран, опіки, діабети, пухлинна інвазія, ріст пухлини, метастази пухлини, рубцювання рогівки, склерит, СНІД, сепсис, септичний шок та інші захворювання, які характеризуються інгібуванням металопротеїнази або експресії ADAM (включно з FHO- α). Крім того, продукти, які можуть бути одержані зі сполук і з допомогою способів даного винаходу, можуть використовуватися в комбінованій терапії разом зі стандартними нестероїдними протизапальними лікарськими засобами (тут і далі НСПЗЛЗ), інгібіторами COX-2 та анальгетиками для лікування артритів, і в поєднанні з цитотоксичними лікарськими засобами, такими як адіаміцин, дауноміцин, цис-платин, етопозид, таксол, такотер, і алкалоїдами, такими як вінкрестин, при лікуванні раку.

Алкілсульфонаміди, які можуть бути одержані з допомогою способів даного винаходу, описані в літературі. РСТ публікації WO 96/27583 і WO 98/07697, опубліковані 7 березня 1996р. і, відповідно, 26 лютого 1998р., стосуються арилсульфонілгідроксамових кислот. Вказані вище джерела стосуються способів одержання сульфонамідів з використанням способів, відмінних від описаних в даному винаході. Кожне із вказаних джерел включене в даний опис в повному обсязі як посилання.

Цей винахід стосується сполуки формули



в якій R¹ означає (C₁-C₆)алкіл або необов'язково заміщений бензил;
R² і R³ незалежно означають (C₁-C₆)алкіл або R² і R³ разом утворюють три-семичленний циклоалкіл, піран-4-ілове кільце або біциклічне кільце формули



в якій зірочкою позначено атом вуглецю, спільний для R² і R³;
Q означає (C₁-C₆)алкіл, (C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкіл, (C₆-C₁₀)арилокси(C₁-C₆)алкіл, (C₆-C₁₀)арилокси(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арилокси(C₂-C₉)гетероарил, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкіл, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил(C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероарил(C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)гетероарил(C₂-C₉)гетероарил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси(C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероарилокси(C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₉)гетероарилокси(C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)гетероарилокси(C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкокси(C₆-C₁₀)арил або (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкокси(C₂-C₉)гетероарил;
в якій кожна з (C₆-C₁₀)арильних або (C₂-C₉)гетероарильних частин вказаних (C₆-C₁₀)арилу, (C₂-C₉)гетероарилу, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкілу, (C₆-C₁₀)арилокси(C₁-C₆)алкілу, (C₆-C₁₀)арилокси(C₆-C₁₀)арилу, (C₆-C₁₀)арилокси(C₂-C₉)гетероарилу, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арилу, (C₆-C₁₀)арил(C₂-C₉)гетероарилу, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкілу,

(C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арилу, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил(C₂-C₉)гетероарилу, (C₂-C₉)гетероарил(C₆-C₁₀)арилу, (C₂-C₉)гетероарил(C₂-C₉)гетероарилу, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкілу, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси(C₆-C₁₀)арилу, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкокси(C₂-C₉)гетероарилу, (C₂-C₉)гетероарилокси(C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₉)гетероарилокси(C₆-C₁₀)арилу, (C₂-C₉)гетероарилокси(C₂-C₉)гетероарилу, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкокси(C₆-C₁₀)арилу або (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкокси(C₂-C₉)гетероарилу необов'язково заміщена в положенні будь-якого з атомів вуглецю кільця, здатних утворювати додатковий зв'язок, одним або більше замісниками на кільце, які незалежно вибирають з фтору, хлору, бром, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, перфтор(C₁-C₃)алкілу, перфтор(C₁-C₃)алкокси і (C₆-C₁₀)арилокси;

і Y означає водень, (C₁-C₆)алкіл або придатну захисну групу.

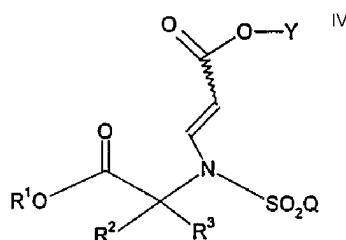
Перевага надається таким сполукам формули IV, в якій R² і R³ разом утворюють циклобутил, циклопентил, піран-4-ілове кільце або біциклічне кільце формули



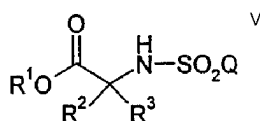
в якій зірочкою позначено атом вуглецю, спільний для R² і R³;

і в якій Q означає 4-(4-фторфенокси)феніл.

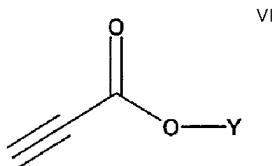
Даний винахід також стосується способу одержання сполуки формули



в якій R¹, R², R³, Q і Y мають вказані вище значення; який включає введення у взаємодію сполуки формули



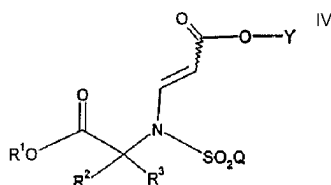
в якій R¹ означає необов'язково заміщений бензил; і R², R³, R⁴ і Q мають вказані вище значення; зі сполукою формули



в якій Y означає (C₁-C₆)алкіл;

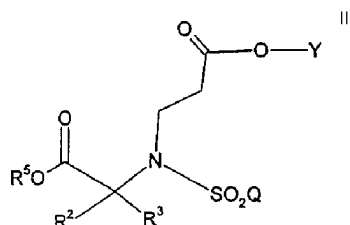
у присутності основи, такої як тетрабутиламоній фторид, карбонат калію, третинні аміни і карбонат цезію, переважно тетрабутиламоній фторид, і полярного розчинника, такого як тетрагідрофуран, ацетонітрил, трет.-бутанол, т-амілові спирти і N,N-диметилформамід, переважно тетрагідрофуран.

Даний винахід також стосується способу, який включає відновлення сполуки формули



в якій R¹, R², R³, Y і Q мають вказані вище значення;

відновником, таким як паладієві каталізатори і джерело водню, переважно водень, що пропускають над паладієм на вугіллі, у розчиннику, такому як спирти або тетрагідрофуран, переважно етанол, з метою одержання сполуки формули



в якій R^5 означає водень; і

R^2 , R^3 , Y і Q мають вказані вище значення.

Даний винахід також стосується способу, який додатково включає введення у взаємодію сполуки формули III, в якій R^5 означає водень, з амінами, такими як дициклопексиламін, з метою одержання солей аміну, таких як дициклопексиламонієва сіль сполуки формули III.

Термін "захисна група" як замісник для Y має значення, описані у Greene і Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. (John Wiley & Sons, Inc., Wiley Interscience Second Edition, 1991).

Вжитий тут термін "алкіл", якщо не вказано інших значень, означає насичені моновалентні вуглеводневі радикали, які мають прямі, розгалужені або циклічні частини або їх поєднання.

Вжитий тут термін "алкокси", означає O-алкільні групи, для яких "алкіл" вказаний вище.

Вжитий тут термін "арил", якщо не вказано інших значень, означає органічний радикал, одержаний з ароматичного вуглеводню відщепленням одного атома водню, такий як феніл або нафтил.

Вжитий тут термін "гетероарил", якщо не вказано інших значень, означає органічний радикал, одержаний з ароматичної гетероциклічної сполуки відщепленням одного атома водню, такий як піридил, фурил, піроїл, тієніл, ізотіазоліл, імідазоліл, бензімідазоліл, тетразоліл, піразиніл, піримідил, хіноліл, ізохіноліл, бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, піразоліл, індоліл, ізоіндоліл, пуриніл, карбазоліл, ізохазоліл, тіазоліл, оксазоліл, бензотіазоліл або бензоксазоліл. Перевага надається таким гетероарилам, як піридил, фурил, тієніл, ізотіазоліл, піразиніл, піримідил, піразоліл, ізохазоліл, тіазоліл або оксазоліл. Найбільша перевага надається таким гетероарилам, як піридил, фурил або тієніл.

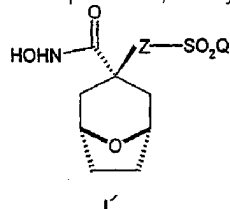
Вжитий тут термін "ацил", якщо не вказано інших значень, означає радикал загальної формули $R-(C=O)-$, в якій R означає алкіл, алкокси, арил, арилалкіл або арилалкокси, а терміни "алкіл" або "арил" мають вказані вище значення.

Вжитий тут термін "ацилокси" означає O-ацильні групи, в яких "ацил" має вказане вище значення.

Хвиляста лінія (а саме " ") у формулі IV означає, що карбокси-група може існувати або в цис-, або в транс- конфігурації.

Сполуки формул I - V можуть мати хіральні центри, внаслідок чого вони можуть існувати в різних діастереомерних або енантіомерних формах. Даний винахід стосується всіх оптичних ізомерів, таутомерів і стереоізомерів сполук формул I - V та їх сумішей.

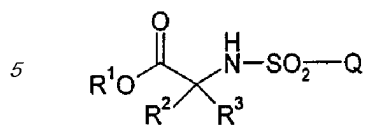
Переважно, сполуки формули I' існують у формі екзоізомера формули



Детальний опис винаходу

Наведені нижче Схеми реакцій ілюструють одержання сполук згідно з винаходом. Якщо не вказано інших значень, n, R^1 , R^2 , R^3 , Q і Z на Схемах реакцій і в наведеному далі описі мають вказані вище значення.

СХЕМА 1

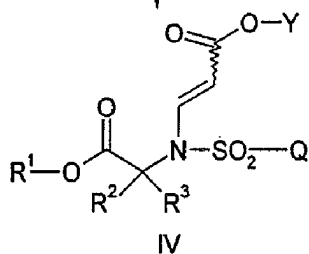


V

10

15

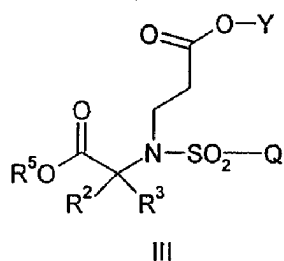
20



IV

25

30



III

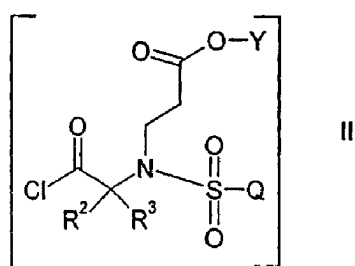
35

СХЕМА 1 (продовження)

40

45

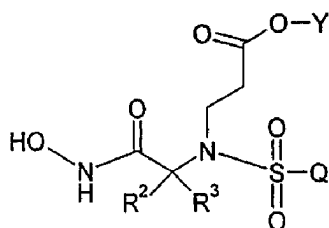
50



II

55

60



I

65

Схема 1 описує одержання сполук формули I, які інгібують матричну металопротеїназу.

Відповідно до Схеми 1 сполуки формули I одержують зі сполук формули II введенням їх у взаємодію з утвореним *in situ* силілованим гідроксиламіном з наступною обробкою кислотою. Зокрема, утворені *in situ* силіловані сполуки гідроксиламіну одержують введенням у взаємодію солянокислого гідроксиламіну або гідроксиламінсульфату, переважно солянокислого гідроксиламіну, з галогенідом ((C₁-C₄)алкіл)₃силілу у присутності основи з метою одержання О-триметилсилілгідроксиламіну, N,O-бістриметилсилілгідроксиламіну або їх комбінацій. До придатних основ належать піридин, 2,6-пютидин або діізопропілетиламін, переважно піридин. Реакцію проводять при температурі приблизно від 0° до приблизно 22°C (тобто при кімнатній температурі) протягом приблизно від 1 до приблизно 12 годин, переважно протягом 1 години. До придатних кислот належать соляна або сірчана кислоти, переважно соляна кислота.

Сполуки формули II, переважно не ізольовані, одержують зі сполук формули III, в якій R⁵ означає водень, введенням у взаємодію з оксалілхлоридом або тіонілхлоридом, переважно з оксалілхлоридом, і з каталізатором, переважно приблизно 2% N,N-диметилформаміду, в інертному розчиннику, такому як дихлорметан або толуол. Реакцію проводять при температурі приблизно від 0° до приблизно 22°C (тобто при кімнатній температурі) протягом приблизно від 1 до приблизно 12 годин, переважно протягом 1 години.

Сполуки формули III, в якій R⁵ означає водень, можуть бути одержані із сполук формули IV, в якій R¹ означає необов'язково заміщений бензил, відновленням у полярному розчиннику. Придатним відновником є джерело водню над паладієвим каталізатором, зокрема водень, який пропускають над паладієвим каталізатором, водень, який пропускають над паладієм на вугіллі або гідроксидом паладію на вугіллі, переважно водень, що пропускають над паладієм на вугіллі. Придатними розчинниками є тетрагідрофуран, метанол, етанол та ізопропанол і їх суміші, переважно етанол. Вищевказану реакцію проводять при температурі приблизно 22°C (тобто при кімнатній температурі) протягом періоду від 1 до 7 днів, переважно протягом приблизно 2 днів.

Сполуки формули III, в якій R⁵ має відмінне від водню значення, такі як протонований амін (такий як протонований первинний амін, вторинний амін або третинний амін), лужний метал або лужноземельний метал, можуть бути одержані із сполук формули III, в якій R⁵ означає водень, шляхом взаємодії з водним або лужним розчином, який містить прийнятний катіон (наприклад, натрій, калій, дициклогексиламін, кальцій і магній, переважно дициклогексиламін), і наступним упарюванням одержаного розчину до сухого стану, переважно при зниженому тиску або фільтруванням осаду, переважно дициклогексиламінової солі у вигляді осаду.

Сполуки формули IV, в якій R¹ означає (C₁-C₆)алкіл або необов'язково заміщений бензил, можуть бути одержані із сполук формули V, в якій R¹ означає необов'язково заміщений бензил, приєднанням за Мікаелем до складного пропіолатного ефіру у присутності основи у полярному розчиннику. Придатні пропіолати мають формулу H-C≡C-CO₂Y, в якій Y означає (C₁-C₆)алкіл. Сполуки формули H-C≡C-CO₂Y є комерційно доступними або можуть бути одержані згідно з методами, відомими фахівцям середнього рівня у цій галузі техніки. Придатними основами є тетрабутиламоній фторид, карбонат калію, третинні аміни і карбонат цезію, переважно тетрабутиламоній фторид. Придатними розчинниками є тетрагідрофуран, ацетонітрил, трет.-бутанол, т-амілові спирти і N,N-диметилформамід, переважно тетрагідрофуран. Вищевказану реакцію проводять при температурі приблизно від -10°C до приблизно 60°C, переважно інтервал температур становить від 0°C до приблизно 22°C (тобто при кімнатній температурі). Сполуки формули IV одержують у вигляді сумішей геометричних ізомерів довкола подвійного олефінового зв'язку (тобто цис- і транс-ізомерів); в розділенні ізомерів немає необхідності.

Сполуки формули I, в якій Y означає (C₁-C₆)алкіл, можуть омилюватися з одержанням вільної кислоти (тобто Y означає водень) з використанням основи, такої як гідроксид натрію, у протичному розчиннику, такому як етанол, метанол або вода, або суміш, така як суміш води і етанолу, води і толуолу, або води і ТГФ. Перевага надається такій системі розчинників, як вода і толуол. Реакцію проводять протягом від 30 хвилин до 24 годин, переважно протягом 2 годин.

Сполуки формули V, в якій R¹ означає необов'язково заміщений бензил, можуть бути одержані відповідно до способів, відомих в цій галузі. Алкілсульфонаміди, які можуть бути одержані з допомогою способів даного винаходу, і вихідні сполуки формули V також описані в літературі. В РСТ публікаціях WO 96/27583 і WO 98/07697, опублікованих 7 березня 1996р. і 26 лютого 1998р., описані арилсульфонілгідроксамові кислоти. Кожна із вказаних вище публікацій включена в цей опис як посилання.

Сполуки формули V, в якій R² і R³ означають тетрагідропіран-4-іл або біциклічне кільце формули



в якій зірочкою позначено атом вуглецю, спільний для R² і R³, можуть бути одержані відповідно до способів, аналогічних до описаних у Прикладах 2 і 3.

Сполуки формули I, які є основними за своєю природою, здатні утворювати цілий ряд різних солей з різними органічними і неорганічними кислотами. Хоча такі солі для можливості їх уведення тваринам повинні бути фармацевтично прийнятними, на практиці часто бажано спочатку виділити сполуку формули I з реакційної суміші у вигляді фармацевтично неприйнятної солі і після цього просто перетворити останню знову на вільну основну шляхом її взаємодії з лужним реагентом, після чого перетворити вільну основу у фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти. Солі приєднання кислоти основних сполук даного винаходу легко одержують шляхом обробки основи по-суті еквівалентною кількістю вибраної мінеральної або органічної кислоти в середовищі водного розчинника або в придатному органічному розчиннику, такому як метанол або етанол. Після ретельного

випаровування розчинника одержують бажану сіль у твердому стані.

Кислотами, які використовуються для одержання фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти основних сполук даного винаходу, є кислоти, що утворюють нетоксичні кислотно-адитивні солі, а саме солі, що містять фармацевтично прийнятні аніони, такі як гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, нітрат, сульфат або бісульфат, фосфат або кислий фосфат, ацетат, лактат, цитрат або кислий цитрат, тартрат або бітартрат, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат і памоат [а саме 1,1'-метилден-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)].

Сполуки формули I, які є також кислотними за своєю природою, здатні утворювати основні солі з різними фармакологічно прийнятними катіонами. Приклади таких солей включають солі лужних або лужноземельних металів і, зокрема, солі натрію і калію. Всі ці солі одержують відомими методами. Хімічними основами, використовуваними в якості реагентів для одержання фармацевтично прийнятних основних солей даного винаходу, є основи, які утворюють нетоксичні основні солі з описаними тут кислотними сполуками формули I. До таких нетоксичних основних солей належать солі, похідні від таких фармакологічно прийнятних катіонів, як натрій, калій, кальцій і магній і т. д. Такі солі можуть бути легко одержані обробкою відповідних кислих сполук водним розчином, що містить бажані фармакологічно прийнятні катіони, і наступним упарюванням одержаного розчину до сухого стану, переважно при зниженому тиску. Як альтернатива, вони також можуть бути одержані завдяки змішуванню нижчих алканольних розчинів кислотних сполук і алкоксиду бажаного лужного металу та наступним упарюванням одержаного розчину до сухого стану у той самий описаний вище спосіб. В іншому випадку з метою забезпечення завершення реакції та максимального виходу продукту реагенти переважно використовують в стехіометричних кількостях.

Здатність сполук формули I або їх фармацевтично прийнятних солей (тут і далі також згадувані як активні сполуки) інгібувати матричні металопротеїнази або ADAM (які інгібують продукування фактора некрозу пухлини (ФНП)) і, відповідно, виявляти свою ефективність у лікуванні захворювань, які характеризуються матричною металопротеїназою або ADAM (продукування фактора некрозу пухлини), можуть бути визначені відповідно до аналізів *in vitro*, відомих фахівцям у даній галузі. Одним із прикладів аналізу, який вважається таким, що дає змогу виявити кінцеві продукти, одержані відповідно до способів згідно з винаходом, є наведений нижче тест на інгібування людської колагенази.

Біологічний тест на інгібування колагенази людини (ММП-1)

Людську рекомбінантну колагеназу активують трипсином з використанням наступного співвідношення: 10мкг трипсину на 100мкг колагенази. Трипсин і колагеназу інкубують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, після чого додають інгібітор соєвого трипсину у кількості, що перевищує кількість трипсину у 5 разів (50мкг/100мкг трипсину).

Готують 10ммоль маточних розчинів інгібіторів в диметилсульфоксиді, після чого їх розводять відповідно до наступної схеми:

10ммоль → 120мкмоль → 12мкмоль → 1,2мкмоль → 0,12мкмоль

Після цього у відповідні лунки 96-лункового мікротитрувального планшета для флуоресценції тричі додають по 25 мікролітрів розчинів кожної з концентрацій. Кінцеву концентрацію інгібітора одержують його розведенням у відношенні 1:4 в результаті додавання ферменту і субстрату. Позитивні контролю (фермент, інгібітор відсутній) розміщують у лунках D1-D6, а розчини порівняння (фермент відсутній, інгібітор відсутній) розміщують у лунках D7-D12.

Колагеназу розводять до концентрації 400нг/мл і після цього по 25мкл додають до відповідних лунок мікропланшета. Кінцева концентрація колагенази у тесті становить 100нг/мл.

Субстрат (DNP-Pro-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH₂) одержують у вигляді 5ммоль маточного розчину в диметилсульфоксиді і після цього розводять до 20ммоль в буфері для аналізу. Тест починають додаванням 50мкл субстрату у кожен лунку мікротитрувального планшета з метою досягнення кінцевої концентрації 10мкмоль.

Флуоресценцію (збудження: 360нм, емісія: 460нм) реєстрували у проміжку часу від 0 до 20 хвилин. Тест проводять при кімнатній температурі, а його тривалість, як правило, становить 3 години.

Будують графік зміни флуоресценції залежно від часу (*vs*-вакуумна флуоресценція) як для зразків порівняння, так і для зразків, що містять колагеназу (дані, одержані в результаті трикратних визначень, усереднені). Момент часу, в який одержують хороший сигнал (розчин порівняння) і який припадає на лінійну частину кривої (звичайно приблизно 120 хвилин) вибирають для визначення значень IC₅₀. Нульовий момент часу використовують як порівняння для кожної сполуки при кожній концентрації, і ці величини віднімають від даних для часу 120 хвилин. За даними будують залежність зміни концентрації інгібітора від % контролю (значення флуоресценції для інгібітора, поділене на значення флуоресценції для колагенази і помножене на 100). Величини IC₅₀ встановлюються на основі концентрації інгібітора, яка забезпечує сигнал, що становить 50% від контрольного.

Якщо встановлено, що IC₅₀ становить < 0,03мкмоль, інгібітори аналізують в концентраціях 0,3мкмоль, 0,03мкмоль, 0,03мкмоль і 0,003мкмоль.

Наведені далі приклади ілюструють одержання сполук згідно з винаходом. Точки плавлення не кориговані. Дані ЯМР наведені в частинках на мільйон (δ) і співвідносяться з "сигналом дейтерієвого захоплення" від зразка розчину (дейтерійхлороформ, якщо не вказано іншого). Комерційно доступні реагенти використовували без подальшого очищення. ТГФ означає тетрагідрофуран. DMF означає N,N-диметилформамід. Під хроматографією мають на увазі колонкову хроматографію, яку здійснюють з використанням 32 - 63ммоль силікагелю під тиском азоту (флеш хроматографія). Під кімнатною температурою або температурою

навколишнього середовища мають на увазі температуру 20 - 25°C. Для зручності і з метою збільшення виходу продукту всі реакції в неводному середовищі здійснювали в атмосфері азоту. Концентрування при зниженому тиску означає, що використовували ротаційний випарник.

ПРИКЛАД 1

3-[[4-(4-ФТОРФЕНОКСИ)БЕНЗОЛСУЛЬФОНІЛ]-(1-ГІДРОКСИКАРБАМОІЛЦИКЛОПЕНТИЛ)АМІНО]ПРОПІОНОВА КИСЛОТА

А) Складний бензиловий ефір 1-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]циклопентанкарбонової кислоти

До суміші 12,41г (0,032моль) складного бензилового ефіру 1-аміноциклопентанкарбонової кислоти, солі толуол-4-сульфонової кислоти (може бути одержана відповідно до способів, відомих з літератури, таких як ті, що описані в патенті США 4,745,124) і 10,0г (0,035моль, 1,1 еквіваленти) 4-(4-фторфенокси)бензолсульфонілхлориду (одержаного відповідно до Препаративного прикладу 3) в 113мл толуолу додавали 11,0мл (0,079моль, 2,5 еквіваленти) триетиламіну. Одержану в результаті суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі, промивали 2N соляною кислотою (2 x 100мл) і соляним розчином (100мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували до 30мл. Гексан, 149мл, додавали по краплях протягом трьох годин з одержанням твердого осаду, який гранулювали при 0°C протягом однієї години і фільтрували з одержанням 12,59г (85%) складного бензилового ефіру 1-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]циклопентанкарбонової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,78 - 7,82 (m, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 5H), 7,06 - 7,12 (m, 2H), 6,99 - 7,04 (m, 2H), 6,93 - 6,97 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,04 - 2,13 (m, 2H), 1,92 - 1,98 (m, 2H), 1,62 - 1,69 (m, 4H).

4,0г зразка гранулювали в суміші 4мл етилацетату і 40мл гексану протягом ночі з одержанням 3,72г (одержання 93%) складного бензилового ефіру 1-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]-циклопентанкарбонової кислоти у вигляді світлої жовтувато-коричневої твердої речовини, т. пл. 97,0 - 97,5°C.

В) Складний бензиловий ефір

1-[(2-етоксикарбонілвініл)-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-аміно]циклопентанкарбонової кислоти

Розчин 25,0г (53,2ммоль) складного бензилового ефіру 1-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]-циклопентанкарбонової кислоти і 10,8мл (106ммоль, 2 еквіваленти) етилпропіолату в 200мл сухого тетрагідрофурану при температурі 1°C піддавали дії 53,2мл (53,2ммоль, 1 еквівалент) розчину тетрабутиламоній фториду в тетрагідрофурани (1моль) протягом 45 хвилин. Одержаному в результаті розчину давали поступово нагрітись до температури навколишнього середовища і перемішували протягом ночі. Тетрагідрофурани замінювали толуолом при зниженому тиску, і розчин толуолу промивали водою і соляним розчином, розводили до 600мл толуолом, перемішували з 90г силікагелю протягом трьох годин, фільтрували і концентрували до одержання 25,14г (83%) складного бензилового ефіру 1-[(2-етоксикарбонілвініл)-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]аміно]-циклопентанкарбонової кислоти у вигляді оранжевого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃) показує транс/цис співвідношення 1,5:1.

Транс δ 7,74 - 7,78 (m, 2H), 7,72 (d, J = 14Hz, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 5H), 6,96 - 7,12 (m, 4H), 6,78 - 6,84 (m, 2H), 5,44 (d, J = 14Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,12 (q, J = 7,1Hz, 2H), 2,08 - 2,43 (m, 4H), 1,63 - 1,80 (m, 4H), 1,24 (t, J = 7,1Hz, 3H). Цис δ 7,68 - 7,72 (m, 2H), 7,26 - 7,36 (m, 5H), 6,96 - 7,12 (m, 4H), 6,86 - 6,91 (m, 2H), 6,47 (d, J = 8,1Hz, 1H), 5,90 (d, J = 8,1Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,2Hz, 2H), 2,08 - 2,43 (m, 4H), 1,63 - 1,80 (m, 4H), 1,17 (t, J = 7,2Hz, 3H).

С) 1-[(2-Етоксикарбонілетил)-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-аміно]-циклопентанкарбонова кислота

Розчин 2,50г (4,4ммоль) складного бензилового ефіру 1-[(2-етоксикарбонілвініл)-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]аміно]циклопентанкарбонової кислоти в 25мл етанолу піддавали дії 2,5г зволоженого на 50% водою 10% паладієвого каталізатора на вугіллі і струшували при 0,37 x 10⁻⁶Па водню протягом 21 години. Каталізатор видаляли фільтруванням і промивали етанолом (4 x 25мл). Фільтрат і продукти промивання об'єднували і концентрували у вакуумі до одержання 1,74г (82%) неочищеної 1-[(2-етоксикарбонілетил)-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]аміно]циклопентанкарбонової кислоти у вигляді в'язкого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,78 - 7,82 (m, 2H), 6,94 - 7,09 (m, 6H), 4,09 (q, J = 7,2Hz, 2H), 3,56 - 3,60 (m, 2H), 2,75 - 2,79 (m, 2H), 2,33 - 2,39 (m, 2H), 1,93 - 2,03 (m, 2H), 1,69 - 1,76 (m, 2H), 1,56 - 1,63 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,2Hz, 3H).

Д) Дициклогексиламінова сіль

1-[(2-етоксикарбонілетил)-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-аміно]-циклопентанкарбонової кислоти

Розчин 3,10г (6,5ммоль) неочищеної 1-[(2-етоксикарбонілетил)-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]аміно]циклопентанкарбонової кислоти в 30мл етанолу протягом п'яти хвилин при температурі навколишнього середовища піддавали дії 1,28мл (6,5ммоль, 1 еквівалент) дициклогексиламіну з одержанням твердих речовин. Цю суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі і потім при температурі 0°C протягом п'яти годин. Білі тверді речовини ізолювали фільтруванням, промивали 10мл холодного етанолу і сушили на повітрі з одержанням 2,89г (67%) дициклогексиламінової солі

1-[(2-етоксикарбонілетил)-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]аміно]циклопентанкарбонової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,86 - 7,91 (m, 2H), 6,99 - 7,09 (m, 4H), 6,90 - 6,94 (m, 2H), 5,3 (brs, 2H), 4,07 (q, J = 7,1Hz, 2H), 3,54 - 3,59 (m, 2H), 2,88 - 2,95 (m, 4H), 2,31 - 2,38 (m, 2H), 1,95 - 2,22 (m, 6H), 1,68 - 1,77 (m, 6H), 1,53 - 1,60 (m, 4H), 1,40 - 1,50 (m, 4H), 1,21 (t, J = 7,1Hz, 3H), 1,14 - 1,22 (m, 6H). Т. пл.

164,5 - 165,9°C.

Е) 1-((2-Етоксикарбонілетил)-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-аміно}-циклопентанкарбонова кислота

Розчин 3,0г (4,5ммоль) дициклогексиламінової солі

1-((2-етоксикарбонілетил)-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]аміно}циклопентанкарбонової кислоти в 30мл дихлорметану піддавали дії 30мл 2N соляної кислоти при температурі навколишнього середовища, що одразу ж призводило до випадіння в осад твердих речовин. Цю суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом трьох годин. Твердий осад відфільтровували, водну фазу екстрагували дихлорметаном, а об'єднані органічні фази промивали водою, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі до одержання 2,2г (100%)

1-((2-етоксикарбонілетил)-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]аміно}циклопентанкарбонової кислоти у вигляді прозорого масла.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,68 (bs, 1H), 7,76 - 7,80 (m, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,16 - 7,21 (m, 2H), 7,03 - 7,08 (m, 2H), 4,01 (q, J = 7,1Hz, 2H), 3,48 - 3,54 (m, 2H), 2,64 - 2,70 (m, 2H), 2,13 - 2,21 (m, 2H), 1,90 - 1,98 (m, 2H), 1,52 - 1,59 (m, 4H), 1,14 (t, J = 7,1Hz, 3H).

Ф) Складний етиловий ефір

3-((1-хлоркарбонілциклопентил)-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]аміно}пропіонової кислоти

Розчин 7,26г (15,1ммоль)

1-((2-етоксикарбонілетил)-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]аміно}циклопентанкарбонової кислоти в 73мл дихлорметану піддавали дії 1,4мл (17ммоль, 1,1 еквіваленти) оксалілхлориду і 0,02мл (0,3ммоль, 0,02 еквіваленти) диметилформаміду при температурі навколишнього середовища, зумовлюючи утворення бульбашок, і перемішували протягом ночі. Одержаний в результаті розчин складного етилового ефіру 3-((1-хлоркарбонілциклопентил)-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]аміно}пропіонової кислоти

використовували з метою одержання складного етилового ефіру

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїлциклопентил)аміно]пропіонової кислоти без очищення.

Подібним чином одержаний розчин складного етилового ефіру 3-((1-хлоркарбонілциклопентил)-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]аміно}пропіонової кислоти концентрували у вакуумі до одержання масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,84 - 7,87 (m, 2H), 6,97 - 7,12 (m, 6H), 4,10 (q, J = 7,2Hz, 2H), 3,55 - 3,59 (m, 2H), 2,68 - 2,72 (m, 2H), 2,47 - 2,53 (m, 2H), 1,95 - 2,02 (m, 2H), 1,71 - 1,76 (m, 4H), 1,24 (t, J = 7,2Hz, 3H).

Г) Складний етиловий ефір

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїлциклопентил)аміно]пропіонової кислоти

Розчин 1,37г (19,7ммоль, 1,3 еквіваленти) солянокислого гідроксиламіну в 9,2мл (114ммоль, 7,5 еквіваленти) сухого піридину при температурі 0°C піддавали дії 5,8мл (45ммоль, 3,0 еквіваленти) триметилсилілхлориду, зумовлюючи білого твердого осаду. Суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища протягом ночі. Потім цю суміш охолоджували до 0°C і піддавали дії одержаного описаним вище способом розчину 7,54г (15,1ммоль) складного етилового ефіру 3-((1-хлоркарбонілциклопентил)-[4-(4-фторфенокси)-бензолсульфоніл]аміно}пропіонової кислоти в 73мл дихлорметану без очищення, зумовлюючи екзотермічний ефект до приблизно до 8°C. Цю суміш перемішували при температурі 0°C протягом 30 хвилин і при температурі навколишнього середовища протягом однієї години. Після цього реакційну суміш піддавали взаємодії з 50мл 2N водної соляної кислоти і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом однієї години. Водну фазу екстрагували дихлорметаном, і об'єднані органічні фази промивали з допомогою 2N водної соляної кислоти (2 x 50мл) і води (50мл). Цей розчин складного етилового ефіру

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїлциклопентил)аміно]пропіонової кислоти в дихлорметані використовували з метою одержання

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїлциклопентил)аміно]пропіонової кислоти без очищення. Аліквоту концентрували до утворення піни.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10,37 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,74 - 7,79 (m, 2H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,14 - 7,20 (m, 2H), 7,01 - 7,05 (m, 2H), 3,99 (q, J = 7,1Hz, 2H), 3,42 - 3,47 (m, 2H), 2,62 - 2,67 (m, 2H), 2,16 - 2,23 (m, 2H), 1,77 - 1,85 (m, 2H), 1,43 - 1,52 (m, 4H), 1,13 (t, J = 7,1Hz, 3H).

Подібним чином одержаний розчин концентрували у вакуумі до одержання 6,71г (89%) складного етилового ефіру 3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїлциклопентил)аміно]пропіонової кислоти у вигляді твердої засохлої піни.

Н) 3-[[4-(4-Фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїлциклопентил)аміно]пропіонова кислота

Розчин 7,48г (15,1ммоль) складного етилового ефіру

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїлциклопентил)аміно]пропіонової кислоти в дихлорметані концентрували ротаційним випаровуванням з додаванням 75мл толуолу. Цей розчин піддавали взаємодії з 75мл води, охолоджували до 0°C і протягом 10 хвилин при інтенсивному перемішуванні піддавали взаємодії з 6,05г (151ммоль, 10 еквівалентів) гідроксиду натрію у вигляді гранул. Цю суміш перемішували протягом 15 хвилин при температурі 0°C і нагрівали до температури навколишнього середовища протягом однієї години. Водну фазу відділяли, розводили з допомогою 7,5мл тетрагідрофурану, охолоджували до 0°C протягом 20 хвилин піддавали взаємодії з 33мл 6N водної соляної кислоти. Цю суміш перемішували з 75мл етилацетату при температурі від 0°C до температури навколишнього середовища, і фазу етилацетату відділяли та

промивали водою. Розчин етилацетату повільно вводили у взаємодію з 150мл гексану при температурі навколишнього середовища, зумовлюючи випадіння твердого осаду, і перемішували протягом ночі. В результаті фільтрування одержували 5,01г

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїлциклопентил)аміно]пропіонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (вихід 71% з

1-((2-етоксикарбонілетил)-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]аміно}циклопентанкарбонової кислоти).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,32 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,6Hz, 2H), 7,28 - 7,35 (m, 2H), 7,20 - 7,26 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,9Hz, 2H), 3,44 - 3,49 (m, 2H), 2,61 - 2,66 (m, 2H), 2,24 - 2,29 (m, 2H), 1,86 - 1,90 (m, 2H), 1,54 - 1,55 (m, 4H). т. пл. 162,9 - 163,5°C (розкл.).

ПРИКЛАД 2

3-[[4-(4-Фторфенокси)-бензолсульфоніл]-(4-гідроксикарбамоїл-тетрагідропіран-4-іл)-аміно]-пропіонова кислота А)

Складний бензиловий ефір 4-[N-(дифенілметилден)аміно]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти

До суспензії гідриду натрію (6,56г, 0,164моль) в диметиловому ефірі етиленгліколю (150мл) при температурі 0°C через краплинну лійку по краплях додають розчин складного бензинового ефіру N-(дифенілметилден)гліцину (0,07398моль) в диметиловому ефірі етиленгліколю (50мл). Після цього до розчину диметилового ефіру етиленгліколю порціями по 10мл протягом приблизно 5 хвилин додають розчин простого 2-брометилового ефіру (23,21г, 0,090моль) в диметиловому ефірі етиленгліколю (50мл). Льодяну баню видаляють, і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш розводять діетиловим ефіром і промивають водою. Водний шар екстрагують діетиловим ефіром. Об'єднані органічні екстракти промивають соляним розчином, сушать над сульфатом магнію і концентрують з метою одержання неочищеного продукту. В результаті хроматографії на силікагелі спочатку з елюванням з допомогою 4л 5% суміші етилацетат/гексан з наступним елюванням 4л 10% суміші етилацетат/гексан одержують складний бензиловий ефір

4-[N-(дифенілметилден)аміно]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти у вигляді прозорого жовтого масла.

В) Складний бензиловий ефір 4-амінотетрагідропіран-4-карбонової кислоти

До розчину складного бензинового ефіру 4-[N-(дифенілметилден)аміно]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (0,047моль) в діетиловому ефірі (120мл) додають 1моль водного розчину соляної кислоти (100мл). Суміш інтенсивно перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Шари розділяють і водний шар промивають діетиловим ефіром. Рівень pH водного шару доводять до 10 з допомогою розведеного водного розчину гідроксиду амонію і екстрагують дихлорметаном. Органічний екстракт сушать над сульфатом натрію і концентрують до одержання складного бензинового ефіру 4-амінотетрагідропіран-4-карбонової кислоти.

С) Складний бензиловий ефір 4-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти

До розчину складного бензинового ефіру 4-амінотетрагідропіран-4-карбонової кислоти (0,0404моль) в N,N-диметилформаміді (40мл) додають триетиламін (5,94мл, 0,043моль). До цього розчину порціями додають твердий 4-(4-фторфенокси)бензолсульфонілхлорид (12,165г, 0,0424моль). Одержану в результаті суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин, після чого більшу частину розчинника видаляють випаровуванням у вакуумі. Залишок розділяють між насиченим розчином бікарбонату натрію і дихлорметаном.

Водний шар відділяють і екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивають соляним розчином і сушать над сульфатом натрію. В результаті випаровування розчинника у вакуумі одержували неочищений складний бензиловий ефір 4-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти. В результаті флеш хроматографії на силікагелі з елюванням 25% сумішшю етилацетат/гексан з наступним елюванням 50% сумішшю етилацетат/гексан одержували складний бензиловий ефір

4-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти.

D) Складний бензиловий ефір

4-((2-етоксикарбонілвініл)-[4-(4-фторфенокси)-бензолсульфоніл]-аміно}-тетрагідропіран-4-карбонової кислоти

Розчин (53,2ммоль) продукту, одержаного на попередній стадії, і 10,8мл (106ммоль, 2 еквіваленти) етилпропіолату в 200мл сухого тетрагідрофурану при температурі 1°C піддають взаємодії з 53,2мл (53.2ммоль, 1 еквівалент) розчину тетрабутиламоній фториду в тетрагідрофурани (1моль) протягом 45 хвилин. Одержаному в результаті розчину дають поступово нагрітись до температури навколишнього середовища і перемішують протягом ночі. Тетрагідрофуран замінюють толуолом при зниженому тиску, і розчин толуолу промивають водою і соляним розчином, розводять до 600мл толуолом, перемішують з 90г силікагелю протягом трьох годин, фільтрують і концентрують до одержання вказаної у заголовку сполуки.

Е) 4-[(2-Етоксикарбонілетил)-[4-(4-фторфенокси)-бензолсульфоніл]-аміно]-тетрагідропіран-4-карбонова кислота

Розчин (4,4ммоль) продукту стадії D в 25мл етанолу піддають взаємодії з 2,5г зволоженого на 50% водою 10% паладієвого каталізатора на вугіллі і струшують протягом 21 години при 0,37 x 10⁻⁶Па водню. Каталізатор видаляють фільтруванням і промивають етанолом (4 x 25мл). Фільтрат і продукти промивання об'єднують і концентрують у вакуумі до одержання неочищеного продукту.

F) Складний етиловий ефір

3-((4-хлоркарбонілтетрагідропіран-4-іл)-[4-(4-фторфенокси)-бензолсульфоніл]-аміно)-пропіонової кислоти

Розчин (15,1ммоль) продукту зі стадії E в 73мл дихлорметану піддають взаємодії з 1,4мл (17ммоль, 1,1 еквіваленти) оксалілхлориду і 0,02мл (0,3ммоль, 0,02 еквіваленти) диметилформаміду при температурі навколишнього середовища, що призводить до утворення бульбашок, і перемішують протягом ночі. Одержаний в результаті розчин вказаної у заголовку сполуки використовують на стадії G без очищення.

G) Складний етиловий ефір

3-[[4-(4-фторфенокси)-бензолсульфоніл]-(4-гідроксикарбамоіл-тетрагідропіран-4-іл)-аміно]-пропіонової кислоти

Розчин (19,7ммоль, 1,3 еквіваленти) солянокислого гідроксиламіну в 9,2мл (114ммоль, 7,5 еквіваленти) сухого піридину при температурі 0°C піддають взаємодії з 5,8мл (45ммоль, 3,0 еквіваленти) триметилсилілхлориду, зумовлюючи випадіння білого твердого осаду. Суміші дають нагрітися до температури навколишнього середовища протягом ночі. Потім цю суміш охолоджують до 0°C і піддають взаємодії з розчином (15,1ммоль) продукту зі стадії F в 73мл дихлорметану, зумовлюючи екзотермічний ефект до приблизно до 8°C. Цю суміш перемішують при температурі 0°C протягом 30 хвилин і при температурі навколишнього середовища протягом приблизно однієї години. Потім реакційну суміш піддають взаємодії з 50мл 2N водної соляної кислоти і перемішують при температурі навколишнього середовища протягом однієї години. Водну фазу екстрагують дихлорметаном і об'єднані органічні фази промивають з допомогою 2N водної соляної кислоти (2 x 50мл) і води (50мл). Цей розчин вказаної у заголовку сполуки в дихлорметані використовують на наступній стадії.

(H) 3-[[4-(4-Фторфенокси)-бензолсульфоніл]-(4-гідроксикарбамоїлтетрагідропіран-4-іл)-аміно]-пропіонова кислота

Розчин 15,1ммоль продукту зі стадії G в дихлорметані концентрують ротаційним випаровуванням з додаванням 75мл толуолу. Цей розчин піддають взаємодії з 75мл води, охолоджують до 0°C і протягом 10 хвилин піддають дії 6,05г (151ммоль, 10 еквівалентів) гідроксиду натрію у вигляді гранул при інтенсивному перемішуванні. Цю суміш перемішують протягом 15 хвилин при температурі 0°C і нагрівають до температури навколишнього середовища протягом однієї години. Водну фазу відділяють, розводять з допомогою 7,5мл тетрагідрофурану, охолоджують до 0°C і піддають дії 33мл 6N водної соляної кислоти протягом 20 хвилин. Цю суміш перемішують з 75мл етилацетату при температурі від 0°C до температури навколишнього середовища, а фазу етилацетату відділяють і промивають водою. Розчин етилацетату концентрували до одержання на виході вказаної у заголовку сполуки.

ПРИКЛАД 3

3-[[4-(4-Фторфенокси)-бензолсульфоніл]-(3-гідроксикарбамоїл-8-оксабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-аміно]-пропіонов а кислота

А) Складний бензиловий ефір 3-(бензгідриліденаміно)-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти

До суспензії гідриду натрію (0,41г, 17,1ммоль) в N,N-диметилформаміді (50мл) при температурі 0°C по краплях додають розчин складного бензинового ефіру N-дифенілметиленгліцину (7,8ммоль) в N,N-диметилформаміді (50мл). Після перемішування протягом 30 хвилин при кімнатній температурі додають по краплях розчин цис-2,5-біс(гідроксиметил)-тетрагідрофуран-дитозилату (4,1г, 9,3ммоль) (одержаного описаними в літературі методами, такими як описані в ЮС, 47, 2429-2435 (1982)) в N,N-диметилформаміді (50мл). Реакційну суміш поступово нагрівають до температури 100°C на масляній бані і перемішують при цій температурі протягом ночі. Розчинник випаровують у вакуумі, і залишок знімають у воду і двічі екстрагують діетиловим ефіром. Об'єднані органічні екстракти промивають соляним розчином, сушать над сульфатом магнію і концентрують до одержання неочищеного продукту.

В) Хлоргідрат складного бензинового ефіру 3-аміно-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти

Двофазову суміш складного бензинового ефіру 3-(бензгідриліденаміно)-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти (3,9ммоль) в водному розчині 1N соляної кислоти (100мл) і діетилового ефіру (100мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Водний шар концентрують до одержання вказаної у заголовку сполуки.

С) Складний бензиловий ефір

3-екзо-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]-октан-3-карбонової кислоти

Розчин гідрохлориду складного бензинового ефіру 3-аміно-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти (2,9ммоль), 4-(4-фторфенокси)бензолсульфонілхлориду (923мг, 3,2ммоль) і триетиламіну (0,9мл, 6,5ммоль) в N,N-диметилформаміді (45мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляють у вакуумі, і залишок знімають в насичений водний розчин бікарбонату натрію. Після екстрагування двічі дихлорметаном об'єднані органічні шари промивають соляним розчином, сушать над сульфатом магнію і концентрують до одержання коричневого масла. Вказану у заголовку сполуку ізолюють з допомогою хроматографії на діоксиді кремнію з використанням 1% розчину метанолу в дихлорметані в якості елюента.

Д) Складний бензиловий ефір

3-((2-етоксикарбонілвініл)-[4-(4-фторфенокси)-бензолсульфоніл]-аміно)-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти

Розчин (53,2ммоль) продукту, одержаного на попередній стадії, і 10,8мл (106ммоль, 2 еквіваленти) етилпропіолату в 200мл сухого тетрагідрофурану при температурі 1°C піддають дії 53,2мл (53,2ммоль, 1 еквівалент) розчину тетрабутиламоній фториду в тетрагідрофурані (1моль) протягом 45 хвилин. Одержаному в результаті розчину дають поступово нагрітися до температури навколишнього середовища і перемішують протягом ночі. Тетрагідрофуран замінують толуолом при зниженому тиску, і розчин толуолу промивають водою і соляним розчином, розводять до 600мл толуолом, перемішують з 90г силікагелю протягом трьох годин, фільтрують і концентрують до одержання вказаної у заголовку сполуки.

Е)

3-((2-Етоксикарбонілетил)-[4-(4-фторфенокси)-бензолсульфоніл]-аміно)-8-оксабцикло[3.2.1]октан-3-карбонова кислота

Розчин (4,4ммоль) продукту стадії D в 25мл етанолу піддають взаємодії з 2,5г зволоженого на 50% водою 10% паладієвого каталізатора на вугіллі і струшують 0,37 x 10⁻⁶Па водню протягом 48 годин. Каталізатор

видаляють фільтруванням і промивають етанолом (4 x 25мл). Фільтрат і продукти промивання об'єднують і концентрують у вакуумі до одержання неочищеного продукту.

F) Складний етиловий ефір

3-[(3-хлоркарбоніл-8-оксабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-[4-(4-фторфенокси)-бензолсульфоніл]-аміно]-пропіонової кислоти

Розчин 15,1ммоль продукту зі стадії Е в 73мл дихлорметану піддають дії 1,4мл (17ммоль, 1,1 еквіваленти) оксалілхлориду і 0,02мл (0,3ммоль, 0,02 еквіваленти) диметилформаміду при температурі навколишнього середовища, що призводить до утворення бульбашок, і перемішують протягом ночі. Одержаний в результаті розчин вказаної у заголовку сполуки використовують на стадії G без очищення.

G) Складний етиловий ефір

3-[[4-(4-фторфенокси)-бензолсульфоніл]-(3-гідроксикарбамоїл-8-оксабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-аміно]-пропіонової кислоти

Розчин (19,7ммоль, 1,3 еквіваленти) солянокислого гідроксиламіну в 9,2мл (114ммоль, 7,5 еквіваленти) сухого піридину при температурі 0°C піддають дії 5,8мл (45ммоль, 3,0 еквіваленти) триметилсилілхлориду, зумовлюючи випадіння білого твердого осаду. Суміші дають нагрітися до температури навколишнього середовища протягом ночі. Потім цю суміш охолоджують до 0°C і піддають взаємодії з розчином (15,1ммоль) продукту зі стадії F в 73мл дихлорметану, зумовлюючи екзотермічний ефект до приблизно до 8°C. Цю суміш перемішують при температурі 0°C протягом 30 хвилин і при температурі навколишнього середовища протягом приблизно однієї години. Потім реакційну суміш піддають взаємодії з 50мл 2N водної соляної кислоти і перемішують при температурі навколишнього середовища протягом однієї години. Водну фазу екстрагують дихлорметаном, і об'єднані органічні фази промивають з допомогою 2N водної соляної кислоти (2 x 50мл) і води (50мл). Цей розчин вказаної у заголовку сполуки в дихлорметані використовують на наступній стадії.

(H)

3-[[4-(4-Фторфенокси)-бензолсульфоніл]-(3-гідроксикарбамоїл-8-оксабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-аміно]-пропіонова кислота

Розчин 15,1ммоль продукту зі стадії G в дихлорметані концентрують ротаційним випаровуванням з додаванням 75мл толуолу. Цей розчин піддають дії 75мл води, охолоджують до 0°C і протягом 10 хвилин при інтенсивному перемішуванні піддають дії 6,05г (151ммоль, 10 еквівалентів) гідроксиду натрію у вигляді гранул. Цю суміш перемішують протягом 15 хвилин при температурі 0°C і нагрівають до температури навколишнього середовища протягом однієї години. Водну фазу відділяють, розводять з допомогою 7,5мл тетрагідрофурану, охолоджують до 0°C і піддають дії 33мл 6N водної соляної кислоти протягом 20 хвилин. Цю суміш перемішують з 75мл етилацетату при температурі від 0°C до температури навколишнього середовища, а фазу етилацетату відділяють і промивають водою. Розчин етилацетату концентрували до одержання на виході вказаної у заголовку сполуки.

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 1

Складний 4-фторфеніловий ефір 4-(4-фторфенокси)бензолсульфонової кислоти

Розчин 14,68г (0,131ммоль, 2,0 еквіваленти) трет.-бутоксиду калію в 27мл сухого N-метилпіролідінону піддавали взаємодії з розчином 15,39г (0,137ммоль, 2,1 еквіваленти) 4-фторфенолу в 27мл сухого N-метилпіролідінону при температурі навколишнього середовища, зумовлюючи екзотермічний ефект в м'яких умовах до 45°C. До темної реакційної суміші повільно додавали розчин 13,81г (0,065ммоль) 4-хлорбензолсульфонілхлориду в 27мл сухого N-метилпіролідінону, зумовлюючи екзотермічний ефект в м'яких умовах до 44°C. Одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години і потім при температурі 130°C протягом 11 годин. Охолоджену реакційну суміш піддавали дії 162мл води, вносили складний 4-фторфеніловий ефір 4-(4-фторфенокси)бензолсульфонової кислоти в якості затравки і гранулювали при кімнатній температурі протягом ночі. Одержані в результаті тверді продукти фільтрували з одержанням 20,24г (85%) складного 4-фторфенілового ефіру 4-(4-фторфенокси)бензолсульфонової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,74 (dd, J = 7,0, 2,0Hz, 2H), 7,14 - 6,97 (m, 10H), т. пл. 78 - 83°C.

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 2

Натрієва сіль 4-(4-фторфенокси)бензолсульфонової кислоти

До суспензії 47,43г (0,131ммоль) складного 4-фторфенілового ефіру 4-(4-фторфенокси)бензолсульфонової кислоти в 475мл етанолу додавали 13,09г (0,327ммоль, 2,5 еквіваленти) гідроксиду натрію у вигляді гранул. Цю суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом трьох годин і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Одержані тверді продукти фільтрували з одержанням 37,16г (98%) натрієвої солі 4-(4-фторфенокси)бензолсульфонової кислоти.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 7,73 - 7,78 (m, 2H), 7,05 - 7,13 (m, 2H), 6,99 - 7,05 (m, 2H), 6,90 - 6,95 (m, 2H).

ПРЕПАРАТИВНИЙ ПРИКЛАД 3

4-(4-Фторфенокси)бензолсульфонілхлорид

До суспензії 15,0г (0,052ммоль) натрієвої солі 4-(4-фторфенокси)бензолсульфонової кислоти в 150мл сухого толуолу додавали 11,3мл (0,155ммоль, 3 еквіваленти) тіонілхлориду і 0,04мл (0,5ммоль, 0,01 еквіваленти) диметилформаміду. Одержану в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин, фільтрували через діатомову землю і концентрували при зниженому тиску до 40мл. Цей розчин використовували без подальшого очищення з метою одержання складного бензилового ефіру 1-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]циклопентанкарбонової кислоти.

Порцію цього розчину об'ємом 5,0мл концентрували до 1,77г 4-(4-фторфенокси)бензолсульфонілхлориду у вигляді масла, вихід якого становить 96%.

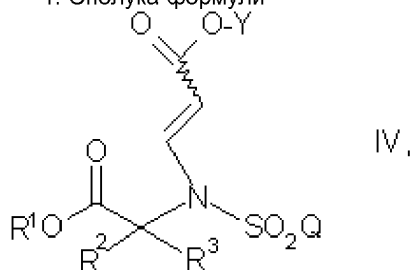
^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,92 - 7,97 (m, 2H), 7,01 - 7,13 (m, 6H). Порцію подібним чином одержаного масла кристалізували з гексану, т. пл. 80°C.

Формула винаходу

1. Сполука формули

10

15

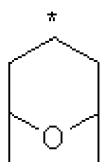


в якій R^1 означає $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл або необов'язково заміщений бензил;

R^2 і R^3 незалежно означають $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл або R^2 і R^3 разом утворюють три-семичленний циклоалкіл, піран-4-ілове кільце або біциклічне кільце формули

20

25



в якій зірочкою позначено атом вуглецю, спільний для R^2 і R^3 ;

Q означає $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил, $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарил, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл,

30

$(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарил $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арилоксі $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арилоксі $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил,

$(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арилоксі $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарил, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарил,

$(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил,

$(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарил, $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарил $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил,

$(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарил $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарил, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл,

35

$(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарил,

$(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарилоксі $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарилоксі $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил,

$(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарилоксі $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарил, $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарил $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл,

$(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарил $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил або $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарил $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарил;

в якій кожна з $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арильних або $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарильних частин вказаних $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арилу,

40

$(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарилу, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілу, $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарил $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілу, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арилоксі $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілу,

$(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арилоксі $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арилу, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арилоксі $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарилу, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арилу,

$(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарилу, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілу,

$(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арилу, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарилу,

$(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарил $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арилу, $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарил $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарилу,

45

$(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілу, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арилу,

$(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарилу, $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарилоксі $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілу,

$(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарилоксі $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арилу, $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарилоксі $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарилу,

$(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарил $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілу, $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарил $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арилу або

$(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарил $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероарилу необов'язково заміщена в положенні будь-якого з атомів

50

вуглецю кільця, здатних утворювати додатковий зв'язок, одним або більше замісниками на кільце, які незалежно

вибирають з фтору, хлору, бром, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілу, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, перфтор $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкілу, перфтор $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкокси

і $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арилоксі;

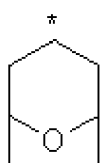
і Y означає водень або $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл.

2. Сполука згідно з п. 1, в якій R^2 і R^3 разом утворюють циклобутил, циклопентил, піран-4-ілове кільце або

55

біциклічне кільце формули

60

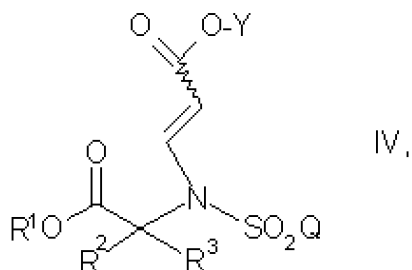


в якій зірочкою позначено атом вуглецю, спільний для R^2 і R^3 .

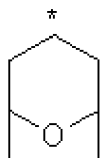
3. Сполука згідно з п. 1, в якій Q означає 4-(4-фторфенокси)феніл.

4. Спосіб одержання сполуки формули

65

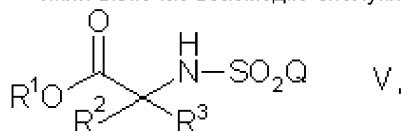


в якій R¹ - необов'язково заміщений бензил;
R² і R³ незалежно означають (C₁-C₆)алкіл або R² і R³ разом утворюють три-семичленний циклоалкіл, піран-4-ілове кільце або біциклічне кільце формули

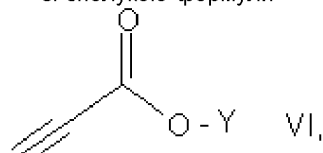


в якій зірочкою позначено атом вуглецю, спільний для R² і R³;
Q означає (C₁-C₆)алкіл, (C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкіл, (C₆-C₁₀)арилоксі(C₁-C₆)алкіл, (C₆-C₁₀)арилоксі(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арилоксі(C₂-C₉)гетероарил, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арил(C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероарил(C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)гетероарил(C₂-C₉)гетероарил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкоксі(C₁-C₆)алкіл, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкоксі(C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкоксі(C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероарилоксі(C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₉)гетероарилоксі(C₆-C₁₀)арил, (C₂-C₉)гетероарилоксі(C₂-C₉)гетероарил, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкоксі(C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкоксі(C₆-C₁₀)арил або (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкоксі(C₂-C₉)гетероарил;
в якій кожна з (C₆-C₁₀)арильних або (C₂-C₉)гетероарильних частин вказаних (C₆-C₁₀)арилу, (C₂-C₉)гетероарилу, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкілу, (C₆-C₁₀)арилоксі(C₁-C₆)алкілу, (C₆-C₁₀)арилоксі(C₆-C₁₀)арилу, (C₆-C₁₀)арилоксі(C₂-C₉)гетероарилу, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арилу, (C₆-C₁₀)арил(C₂-C₉)гетероарилу, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арилу, (C₆-C₁₀)арил(C₆-C₁₀)арилу, (C₂-C₉)гетероарил(C₆-C₁₀)арилу, (C₂-C₉)гетероарил(C₂-C₉)гетероарилу, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкоксі(C₁-C₆)алкілу, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкоксі(C₆-C₁₀)арилу, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкоксі(C₂-C₉)гетероарилу, (C₂-C₉)гетероарилоксі(C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₉)гетероарилоксі(C₆-C₁₀)арилу, (C₂-C₉)гетероарилоксі(C₂-C₉)гетероарилу, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкоксі(C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкоксі(C₆-C₁₀)арилу або (C₂-C₉)гетероарил(C₁-C₆)алкоксі(C₂-C₉)гетероарилу необов'язково заміщена в положенні будь-якого з атомів вуглецю кільця, здатних утворювати додатковий зв'язок, одним або більше замісниками, які для кільця незалежно вибираються з фтору, хлору, броду, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, перфтор(C₁-C₃)алкілу, перфтор(C₁-C₃)алкокси і (C₆-C₁₀)арилоксі;

і Y означає (C₁-C₆)алкіл;
який включає взаємодію сполуки формули



в якій R¹ - необов'язково заміщений бензил;
і R², R³, R⁴ і Q мають вказані вище значення;
зі сполукою формули

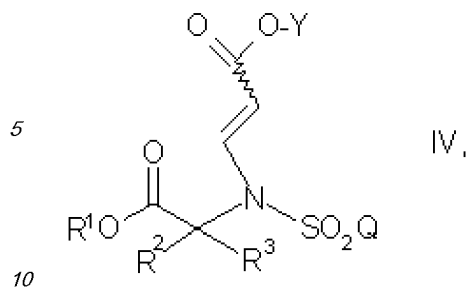


в якій Y означає (C₁-C₆)алкіл,
у присутності основи і полярного розчинника.

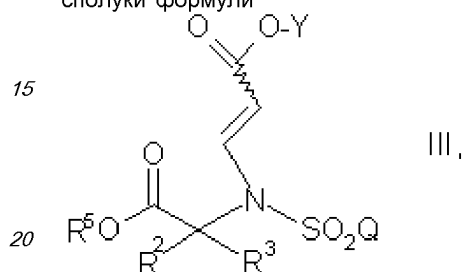
5. Спосіб згідно з п. 4, в якому основою є тетрабутиламонійфторид.

6. Спосіб згідно з п. 4, в якому розчинником є тетрагідрофуран.

7. Спосіб згідно з п. 4, який додатково включає відновлення сполуки формули



в якій R^1 , R^2 , R^3 , Y і Q мають значення згідно з п. 4, з допомогою відновника у розчиннику з одержанням сполуки формули



в якій R^5 означає водень, і R^2 , R^3 , Y і Q мають вказані вище значення.

8. Спосіб згідно з п. 7, в якому як відновник використовують водень, який пропускають над паладієм на вугіллі.

9. Спосіб згідно з п. 7, в якому як розчинник використовують етанол.

10. Спосіб згідно з п. 7, який додатково включає взаємодію сполуки формули III, в якій R^5 означає водень, з дициклогексиламіном з метою одержання дициклогексиламонієвої солі сполуки формули III.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 6, 15.06.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.