



(51) МПК  
*C07D 417/12* (2006.01)  
*C07D 417/14* (2006.01)  
*A61K 31/427* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007109651/04, 09.08.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 09.08.2005(30) Конвенционный приоритет:  
 17.08.2004 US 60/602,175  
 20.05.2005 US 60/682,997

(43) Дата публикации заявки: 27.09.2008

(45) Опубликовано: 10.03.2010 Бюл. № 7

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 03/008365 A1, 30.01.2003. WO 01/83478 A2, 08.11.2001. US 5770573 A, 23.06.1998.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 19.03.2007

(86) Заявка РСТ:  
 EP 2005/008633 (09.08.2005)(87) Публикация РСТ:  
 WO 2006/018188 (23.02.2006)Адрес для переписки:  
 101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,  
 кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.п.ов.  
 И.А.Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

ЧУ Синьцзи (US),  
 ФОТУИ Надер (US),  
 ХЬЮБИ Николас Джон Сильвестер (US),  
 КОНГ Норман (US),  
 МАКДЕРМОТТ Ли Апостле (US),  
 МОЛИТЕРНИ Джон Антони (US),  
 ДЖАН Джумин (US)

(73) Патентообладатель(и):

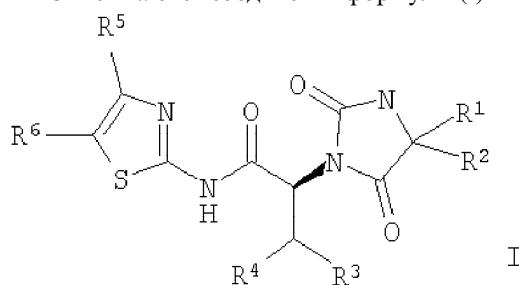
Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

RU 2383542 C2

## (54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ГИДАНТОИНЫ

(57) Реферат:

Описывается соединения формулы (I)



значения радикалов R1-R6 указаны в формуле изобретения. Соединения ингибируют протеинкиназу MEK1/2. Описывается также фармацевтическая композиция для применения при заболевании, опосредованном MEK1/2. 3 н. и 13 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2007109651/04, 09.08.2005

(24) Effective date for property rights:  
09.08.2005(30) Priority:  
17.08.2004 US 60/602,175  
20.05.2005 US 60/682,997

(43) Application published: 27.09.2008

(45) Date of publication: 10.03.2010 Bull. 7

(85) Commencement of national phase: 19.03.2007

(86) PCT application:  
EP 2005/008633 (09.08.2005)(87) PCT publication:  
WO 2006/018188 (23.02.2006)

Mail address:  
101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10, kv.15,  
"EVROMARKPAT", pat.pov. I.A.Veselitskoj, reg.  
№ 11

(72) Inventor(s):

ChU Sin'tszi (US),  
FOTUI Nader (US),  
Kh'JuBI Nikolas Dzhon Silvester (US),  
KONG Norman (US),  
MAKDERMOTT Li Apostle (US),  
MOLITERNI Dzhon Antoni (US),  
DZhAN Dzhumin (US)

(73) Proprietor(s):

F.KhOFFMANN-LJa ROSh AG (CH)

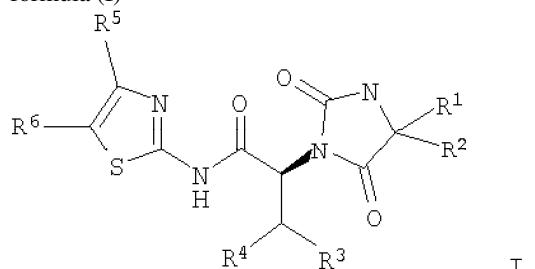
R U 2 3 8 3 5 4 2 C 2

## (54) SUBSTITUTED HYDANTOINS

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: described are compounds of formula (I)



Values of radicals R1-R6 are given in the formula of invention. The compounds inhibit protein kinase MEK1/2. Also described is a pharmaceutical composition for administration in diseases mediated by MEK1/2.

EFFECT: compounds are highly efficient.  
16 cl, 27 ex

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к производным гидантоина в качестве ингибиторов двух протеинкиназ общезвестных, как MEK1 и MEK2, для 5 лечения болезней человека таких, как рак. MEK является общепринятой аббревиатурой для MAP киназы / ERK киназы, которая, в свою очередь, является 10 аббревиатурой для киназы, обозначающей митоген-активированную протеинкиназу /внеклеточную сигнал-регулируемую киназу. MEK иногда именуется, как MAPK киназа или MAP киназа.

Предпосылки создания изобретения

15 Рак является болезнью, характеризующейся пролиферацией злокачественных клеток и тканей, которые имеют потенциал неограниченного роста, локального расширения и системного метастаза. Этот неконтролируемый 20 рост происходит в результате нарушений в сигнальных путях трансдукции и ответа на различные факторы роста, отличающиеся от тех, которые происходят в

25

30

35

40

45

50

5 нормальных клетках. Отклонения включают изменения в свойственной активности или в концентрации клеток одного или более сигнальных белков в сигнальном каскаде. Эти изменения часто вызываются генетическими мутациями или сверхэкспрессией внутриклеточных сигнальных белков, приводящих к побочным митогенным сигналам внутри клеток.

10 Метаболизм митоген активируемых протеинкиназ (MAP) представляет наиболее характерные сигнальные пути, включенные в проявление и 15 прогрессирование человеческих видов рака (J. M. English et al., Trends in Pharm. Sci. 2002, 23(1), 40). Этот путь метаболизма через Ras / Raf / MEK / ERK сигнальный каскад обуславливает передачу и амплификацию митогенных 20 сигналов от поверхности клетки к ядру, где активируемые транскрипционные факторы регулируют генную экспрессию и определяют путь метаболизма клетки. Конститутивная активность этого метаболизма является достаточной, 25 чтобы индуцировать клеточную деформацию. Разрегулированный метаболизм MAP киназы благодаря отклоняющейся от нормы активности рецептора тирозинкиназы, Ras мутации или Raf мутации часто обнаруживается в 30 человеческих видах рака и представляют собой главный фактор контроля, определяющего аномальный рост. В злокачественных опухолях человека Ras мутации часто встречаются и идентифицируются в приблизительно 30% случаев 35 рака (J. L. Bos, Cancer Res. 1989, 49, 4682). Ras семейство GTPаз белков (белки, превращающие гуанозинтрифосфат в гуанозиндифосфат) переносят сигналы от рецепторов активированного фактора роста внутриклеточным партнерам в 40 направлении даунстрим. Известным среди мишений, привлекаемых активным мембран-связанным Ras, является Raf семейство серин/ треонинпротеинкиназ. Raf семейство состоит из трех родственных киназ (A-, B- и C-Raf), которые 45 действуют, как даунстрим эффекторы Ras. Ras-опосредованная Raf активация, в свою очередь, запускает активацию MEK1 и MEK2 (MAP / ERK киназы 1 и 2), которые, в свою очередь, фосфорилируют ERK1 и ERK2 (внеклеточные сигнал-регулируемые киназы 1 и 2) как по тирозин-185, так и по треонин-183. Активированные ERK1 и ERK2 перемещаются и аккумулируются в ядре, где они 50 могут фосфорилировать различные субстраты, включая факторы транскрипции, которые контролируют клеточный рост и выживаемость (A. Bonni et al, Science 1999, 286, 1358). Недавно, B-Raf соматические мутации в домене киназы были

найдены в 66% случаев малигнантной меланомы и с меньшей частотой в широком ряду раковых заболеваний человека (H. Davies et al. *Nature* 2002, 417, 949). Подобно мутированному Ras, существенно активный мутированный Raf 5 может трансформировать клетки в условиях *in vitro* и индуцировать злокачественные новообразования в разнообразных моделях животных (H. Davies et al., *Nature* 2002, 417, 949). Из отмеченной важности Ras / Raf / MEK / 10 ERK метаболизма в развитии рака человека следует, что киназные компоненты сигнального каскада являются потенциально важными мишениями для 15 модулирования болезненного прогрессирования при раке и других пролиферативных заболеваниях (R. Herrera et al. *Trends Mol. Med.* 2002, 8 (4, Suppl.), S27).

MEK1 и MEK2 являются членами большого семейства киназ с 20 двойственной специфичностью (MEK1-7), которые фосфорилируют треониновые и тирозиновые остатки различных MAP киназ. MEK1 и MEK2 кодируются различными генами, но они высоко гомологичны (80%) как внутри доменов C-терминальных катализитических киназ, так и в большинстве *N*-терминальных 25 регуляторных областей (C. F. Zheng et al., *J. Biol. Chem.* 1993, 268, 11435). Онкогенные формы MEK1 и 2 не были обнаружены при раковых заболеваниях человека. Однако, основная активность MEK, как было найдено, приводит к 30 клеточной трансформации (S. Cowley et al., *Cell* 1994, 77, 841). В дополнении к Raf, MEK может также активироваться другими онкогенами. До сих пор известными субстратами MEK1 и 2 являются ERK1 и 2 (R. Seger et al., *J. Biol. Chem.* 1992, 267, 14373). Эта необычная специфичность субстратов в дополнение 35 к уникальной способности фосфорилировать как тирозиновые, так и треониновые остатки, помогает MEK1 и 2 в критическую точку каскада сигнальной трансдукции, которая позволяет им интегрировать многие 40 экстрацеллюлярные сигналы MAPK метаболическим путем.

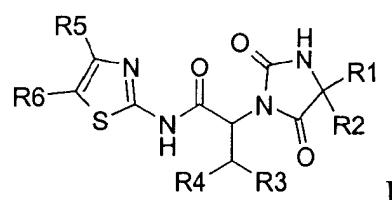
Ранее проведенные исследования с MEK ингибитором 2-(2-хлор-4-йодфениламино)-*N*-циклогексилметокси-3,4-дифторбензамидом, известным 45 также, как CI-1040 (Pfizer Inc., описан в РСТ публикации WO 99/01426), обеспечивают дополнительное доказательство, что MEK1 и 2 представляют привлекательную мишень для фармакологического вмешательства в раковые 50

болезни или другие заболевания человека, характеризующиеся гиперактивностью МЕК, и болезни, регулируемые путем МАРК метаболизма.

Соединения, относящиеся к соединениям по настоящему изобретению, 5 ранее были отнесены к активаторам глюкокиназы (F. Hoffmann-La Roche AG, РСТ публикация WO 01/83478). Соединения, о которых ранее сообщалось, были определены в качестве содержащих метиленовую спейсерную группу (CH<sub>2</sub> 10 группу) между гидантоиновым кольцом и дополнительными заместителями, которые включают незамещенное или замещенное арильное кольцо среди других охарактеризованных заместителей. Соединения, входящие в формулу по 15 настоящему изобретению, определены как соединения, не имеющие метиленовой спейсерной группы между гидантоиновым кольцом и замещенными или незамещенными арильными или замещенными или незамещенными 20 гетероарильными кольцевыми группами.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится по крайней мере к одному соединению 25 формулы I

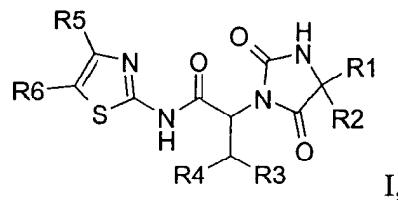


или его фармацевтически приемлемой соли,

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> представлены в описании. Эти соединения, как 35 полагают, ингибируют МЕК 1/2, протеинкиназу с двойной специфичностью, которая является незаменимым компонентом в пути метаболизма сигнальной трансдукции МАР киназы, вследствие чего эти соединения могут обладать 40 антитромбоцитарной активностью.

Детальное описание изобретения

Представленные соединения являются новыми соединениями формулы I



50 где

5 R<sup>1</sup> выбирают из группы, состоящей из замещенной или незамещенной арильной или замещенной или незамещенной гетероарильной группы;

5 R<sup>2</sup> обозначает водород;

10 R<sup>3</sup> обозначает алкильную группу;

10 R<sup>4</sup> выбирают из группы, состоящей из замещенной или незамещенной арильной, гидроксильной, алcoxильной, замещенной алcoxильной или замещенной или незамещенной гетероарильной или алкильной групп;

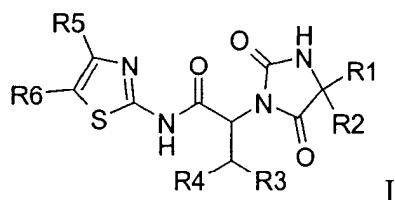
15 R<sup>5</sup> выбирают из группы, состоящей из COOR, COR, CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, CHOH<sub>R</sub> или S(O)<sub>n</sub>R, где n = 0-2, и где R обозначает алкил или алкил, замещенный алcoxигруппой; и

20 R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> выбирают из водорода или алкильной группы,

25 необязательно в форме их рацематов, энантиомеров, диастереомеров или их смесей

или их фармацевтически приемлемыми солями или сложными эфирами или пролекарствами.

25 Предпочтительными соединениями являются новые соединения формулы I



где:

35 R<sup>1</sup> выбирают из группы, состоящей из замещенной или незамещенной арильной или замещенной или незамещенной гетероарильной группы;

40 R<sup>2</sup> обозначает водород;

40 R<sup>3</sup> обозначает моно- или диалкильную группу;

45 R<sup>4</sup> выбирают из группы, состоящей из замещенной или незамещенной арильной, гидроксильной, алcoxильной, замещенной алcoxильной или замещенной или незамещенной гетероарильной или алкильной групп;

45 R<sup>5</sup> выбирают из группы, состоящей из COOR, COR, CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> или CHOH<sub>R</sub>,

где R обозначает алкил или алкил, замещенный алcoxигруппой; и

50 R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> выбирают из водорода или алкильной группы,

или их фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры или пролекарства.

Предпочтительными соединениями являются соединения формулы I, где R<sup>1</sup> обозначает фенил или фенил, замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила; алcoxигруппы; замещенной алcoxигруппы; -P(O)(O-алкил)<sub>2</sub>; -NH-алкила; -N(алкил)<sub>2</sub>; гетероциклила (предпочтительно 5 пиперидинила, морфолиногруппы или пирролидинила), необязательно замещенного -OH; -S(O)<sub>2</sub>-алкилом; -NHC(O)-алкилом; -O-алкилом, где алкильная группа необязательно замещена одним или двумя заместителями, 10 выбранными из группы NH<sub>2</sub>; NH-алкил, где алкильная группа необязательно замещена -O-метилом; N(алкил)<sub>2</sub>; гидроксилом; гетероциклилом 15 (предпочтительно пиперидинилом, морфолиногруппой или пирролидинилом); -O-алкилом; -COOH; оксогруппой; -C(O)-гетероциклилом (предпочтительно 20 пиперидинилом, морфолиногруппой или пирролидинилом); -C(O)-N(алкил)<sub>2</sub>; -C(O)-NH-алкилом, где алкильная группа необязательно замещена -O-метилом; 25 или -C(O)-NH<sub>2</sub>;

Предпочтительными являются также соединения формулы I, где R<sup>1</sup> обозначает 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил.

Предпочтительными являются также соединения формулы I, где R<sup>3</sup> обозначает метильную группу.

Предпочтительными являются также соединения формулы I, где R<sup>4</sup> обозначает замещенный или незамещенный арил.

Предпочтительными являются также соединения формулы I, где R<sup>5</sup> обозначает COR и R обозначает метил или этил.

Предпочтительными являются также соединения формулы I, где R<sup>5</sup> обозначает циклопропил.

Предпочтительными являются также соединения формулы I, где R<sup>6</sup> обозначает водород.

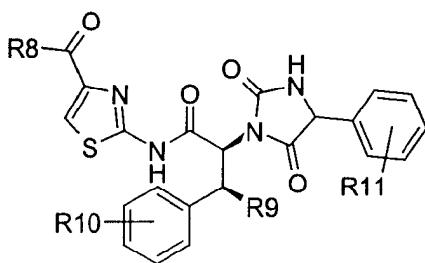
Более предпочтительными являются соединения формулы I, где R<sup>4</sup> обозначает фенил.

Более предпочтительными являются также соединения формулы I, где R<sup>3</sup> обозначает метил и где R<sup>4</sup> обозначает фенил.

Более предпочтительными являются также соединения формулы I, где R<sup>5</sup> обозначает COR и R обозначает метил или этил или где R<sup>5</sup> обозначает циклопропил и R<sup>6</sup> обозначает водород.

Более предпочтительными являются соединения формулы I, где любое из отмеченных выше соединений необязательно находится в форме рацематов энантиомеров, диастереомеров или их смесей

Также предпочтительными являются соединения формулы II



где

R<sup>8</sup> обозначает водород; алкил; циклоалкил; -O-алкил; NH-алкил или

30 N(алкил)<sub>2</sub>;

R<sup>9</sup> обозначает алкил, предпочтительно, метил;

R<sup>10</sup> обозначает водород; алкил; замещенный алкил или галоген,

35 предпочтительно водород или галоген, предпочтительно выбранный из фтора или хлора;

R<sup>11</sup> выбирают из группы, состоящей из гидроксила; алcoxигруппы; замещенной алcoxигруппы; -P(O)(O-алкил)<sub>2</sub>; -NH-алкила; -N(алкил)<sub>2</sub>; гетероциклила (предпочтительно пиперидинила, морфолиногруппы или пирролидинила), необязательно замещенного -OH; -S(O)<sub>2</sub>-алкилом; -NHC(O)-алкилом;

45 -O-алкилом, где алкильная группа необязательно замещена одним или двумя заместителями, выбранными из группы NH<sub>2</sub>; NH-алкил, где алкильная группа необязательно замещена -O-метилом; N(алкил)<sub>2</sub>; гидроксилом; гетероциклилом

(предпочтительно пиперидинилом, морфолиногруппой или пирролидинилом); -  
 5 О-алкилом; -COOH; оксогруппой; -C(O)-гетероцикликом (предпочтительно  
 пиперидинилом, морфолиногруппой или пирролидинилом); -C(O)-N(алкил)<sub>2</sub>; -  
 10 C(O)-NH-алкилом, где алкильная группа необязательно замещена -O-метилом;  
 или -C(O)-NH<sub>2</sub>;

необязательно в форме их рацематов, энантиомеров, диастереомеров или их  
 15 смесей,

или их фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры или  
 пролекарства.

15 Наиболее предпочтительными являются соединения, имеющие формулу:

(2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-  
 диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;

20 (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(4-гидроксифенил)-2,5-  
 диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;

25 (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-{(R)-4-[4-(2-гидроксиятокси)фенил]-2,5-  
 диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид;

(2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-{(R)-4-[4-(2-метоксиятокси)фенил]-2,5-  
 диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид;

30 (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-((R)-4-{4-[2-(2-  
 метоксиятокси)этокси]фенил}-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-3-  
 фенилбутирамид;

35 (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-{(R)-4-[4-(2этоксиятокси)фенил]-2,5-  
 диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид;

(2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-{(R)-4-[4-(2-диметиламиноэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид; соединение с  
 40 трифторуксусной кислотой

(2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-{(R)-4-[4-(2-диэтиламиноэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид; соединение с  
 45 трифторуксусной кислотой

(2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(4-этоксифенил)-2,5-  
 диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;

(2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-{(S)-4-[4-(2-диметиламиноэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид; соединение с трифторуксусной кислотой

5       Диэтиловый эфир (4-{1-[(1S,2S)-1-(4-ацетилтиазол-2-илкарбамоил)-2-фенилпропил]-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил}фенил)fosфоновой кислоты;

10      (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[4-(4-диметиламинофенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;

15      (4-Ацетилтиазол-2-ил)амид (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилпентановой кислоты;

20      (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-Метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

25      (2S,3S)-2-[(R)-4-(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

30      (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-Этоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

35      (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-Гидроксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

40      (2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(2-Метоксизетокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

45      (2S,3S)-2-{(S)-4-[4-(2-Метоксизетокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

50      (2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(2-Гидроксизетокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

55      (2S,3S)-2-((R)-4-{4-[2-(2-Метоксизетокси)этокси]фенил}-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

60      (2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(2-Этоксизетокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

65      (2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(2-Диметиламиноэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид; соединение с трифторуксусной кислотой

70      Диметиловый эфир (4-{(R)-2,5-диоксо-1-[(1S,2S)-2-фенил-1-(4-пропионилтиазол-2-илкарбамоил)пропил]имидазолидин-4-ил}феноксиметил)fosфоновой кислоты;

(2S,3S)-N-(4-Изобутирилтиазол-2-ил)-2-{4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид;

5 (2S,3S)-N-(4-Изобутирилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;

10 (2S,3S)-2-{(S)-4-[4-(2-Диметиламиноэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид; соединение с трифторуксусной кислотой;

15 (2S,3S)-2-{2,5-Диоксо-4-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил]имида-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

20 (2S,3S)-2-{4-[4-(2-Морфолин-4-илэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

25 (2S,3S)-3-(3-Фторфенил)-2-{(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

30 (2S,3S)-2-{(S)-4-[4-(2-Гидроксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

35 (2S,3S)-2-[(R)-2,5-Диоксо-4-фенилимида-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

40 (2S,3S)-2-{4-[4-(4-Диметиламинофенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

45 (2S,3S)-2-{4-[4-(4-Гидроксипиперидин-1-ил)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

50 (2S,3S)-2-{4-[4-(2-Метоксиэтил)метиламино]фенил}-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

(2S,3S)-N-(4-Циклопропанкарбонилтиазол-2-ил)-2-{(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид;

(4-Пропионилтиазол-2-ил)амид (2S,3S)-2-{4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-метилпентановой кислоты;

(2S,3R)-3-Бензилокси-2-{(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)-фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)-бутирамид;

- (2S,3S)-N-[4-(2-Метоксиацетил)тиазол-2-ил]-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;
- 5 Метиловый эфир 2-{(2S,3S)-2-[(R)-4-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 10 Метиловый эфир 2-[(2S,3S)-2-((R)-2,5-диоксо-4-фенилимидализолидин-1-ил)-3-фенилбутириламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 15 Метиловый эфир 2-{(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 20 Метиловый эфир 2-{(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-гидроксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 25 Метиловый эфир 2-((2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(2-метоксизетокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 30 Метиловый эфир 2-((2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(2-гидроксизетокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 35 Метиловый эфир 2-{(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-изопропоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 40 Метиловый эфир 2-((2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(диметоксифосфорилметокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 45 Метиловый эфир 2-{(2S,3S)-3-(2-метоксифенил)-2-[4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]бутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 50 Метиловый эфир 2-((2S,3S)-3-(4-фторфенил)-2-{(R)-4-[4-(2-метоксизетокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}бутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;

5 Метиловый эфир 2-{(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-метилпентаноиламино}тиазол-4-карбоновой кислоты;

10 Метиловый эфир 2-[(2S,3S)-2-((R)-2,5-диоксо-4-фенилимида-  
1-ил)-3-метилпентаноиламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;

15 Метиловый эфир 2-((2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-метилпентаноиламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;

20 Метиловый эфир 2-{(2S,3R)-3-гидрокси-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]бутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты;

25 Метиловый эфир 2-((2S,3R)-3-гидрокси-2-{(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}бутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;

30 Метиловый эфир 2-((2S,3R)-3-метокси-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]бутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;

35 Метиловый эфир 2-((2S,3R)-3-метокси-2-{(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}бутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;

40 Метиловый эфир 2-((2S,3R)-3-бензилокси-2-{(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}бутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;

45 Метиловый эфир 2-((2S,3R)-3-(4-хлорбензилокси)-2-{(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}бутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;

50 Метиловый эфир 2-{(2S,3R)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-метилпентаноиламино}тиазол-4-карбоновой кислоты;

5 Метиловый эфир 2-((2S,3R)-2-{(R)-4-[4-(2-метокситетокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-метилпентаноиламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;

10 Метиловый эфир 2-{(2S,3S)-2-[4-(4-метансульфонилфенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты;

15 Метиловый эфир 2-{(S)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-метил-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты;

20 Метиловый эфир 2-{(2S,3R)-2-[(R)-4-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты;

25 Метиловый эфир 2-{(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-ацетиламинофенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты;

30 N-[4-(1-Гидрокси-1-метилэтил)тиазол-2-ил]-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;

35 (2S,3S)-2-[(R)-4-(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-N-[4-(1-гидроксипропил)тиазол-2-ил]-3-фенилбутирамид;

40 (2S,3S)-N-[4-(1-Гидроксиэтил)тиазол-2-ил]-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;

45 Диметиламид 2-{(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты;

50 (2S,3S)-N-(4-Этилсульфанилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-[4-(2-метокситетокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;

(2S,3S)-N-(4-Этансульфинилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-[4-(2-метокситетокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;

(2S,3S)-N-(4-Этансульфонилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-[4-(2-метокситетокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;

(2S,3S)-N-[4-(2-Гидроксиацетил)тиазол-2-ил]-2-[(R)-4-[4-(2-метокситетокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;

Метиловый эфир (4-{(R)-1-[(1S,2S)-1-(4-ацетилтиазол-2-илкарбамоил)-2-фенилпропил]-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил}фенокси)уксусной кислоты;

5 Метиловый эфир (4-{(R)-2,5-диоксо-1-[(1S,2S)-2-фенил-1-(4-пропионилтиазол-2-илкарбамоил)пропил]имидазолидин-4-ил}фенокси)уксусной кислоты;

10 (4-{2,5-Диоксо-1-[(1S,2S)-2-фенил-1-(4-пропионилтиазол-2-илкарбамоил)пропил]имидазолидин-4-ил}фенокси)уксусная кислота;

15 (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(4-диметилкарбамоилметоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;

20 (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(4-метилкарбамоилметоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;

25 (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(4-карбамоилметоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;

30 (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-((R)-4-{4-[(2-метоксиэтилкарбамоил)метокси]фенил}-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-3-фенилбутирамид;

35 (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-((R)-4-{4-[(2-метоксиэтилкарбамоил)метокси]фенил}-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-3-фенилбутирамид;

40 (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-{(R)-4-[4-(2-морфолин-4-ил-2-окситокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид;

45 (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-{(R)-2,5-диоксо-4-[4-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтокси)фенил]имидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид;

50 (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-Диметилкарбамоилметоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-Метилкарбамоилметоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

(2S,3S)-2-((R)-4-{4-[(2-Метоксиэтилкарбамоил)метокси]фенил}-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

(2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(2-Морфолин-4-ил-2-окситокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

(2S,3S)-2-{(R)-2,5-Диоксо-4-[4-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтокси)фенил]имидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

(2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(2-Азетидин-1-ил-2-оксоэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид и (2S,3S)-N-(4-Циклопропанкарбонилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(4-метилкарбамоилметоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид.

«Алкил» обозначает прямолинейный, разветвленный или циклический алифатический углеводород. Предпочтительно, алкил обозначает С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил и включает метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *трем*-бутил, 2-бутил, пентил, гексил и им подобные. Обычно, низшим алкилом предпочтительно является С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкил, и более предпочтительно, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкил. Примерами циклоалкильных групп являются группы, содержащие от 3 до 10, предпочтительно от 3 до 7 атомов углерода, включающие циклопропил, циклопентил и циклогексил.

«Арил» обозначает моновалентный, моноциклический или бициклический, ароматический карбоциклический углеводородный радикал, предпочтительно 6-10-членную ароматическую кольцевую систему. Предпочтительно арильные группы включают, не лимитируя, фенил, нафтил, толил и ксилил.

«Гетероатом» обозначает атом, выбранный из N, O и S.

«Гетероарил» обозначает ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, содержащую до двух колец. Предпочтительно гетероарильные группы включают, не лимитируя, тиенил, фурил, индолил, пирролил, пиридинил, пиразинил, оксазолил, тиаксолил, хинолинил, пиrimидинил, имидазолил и тетразолил.

В качестве моно-, ди- или тризамещенных арильная или гетероарильная группы могут включать гидроксильную группу, алcoxигруппу, гидроксиалcoxигруппу, галоген, алкиламины, производные анилина, амидные производные анилиновых производных, карбоновые кислоты, сложные эфиры карбоновых кислот, амиды карбоновых кислот и метансульфонил. Когда у арильного или гетероарильного кольца присутствуют два или более заместителя, они могут также находиться в форме конденсированного кольца. Такие

конденсированные кольца включают, не лимитируя, 3,4-метилендиоксифенил и 3,4-этилендиоксифенил.

«Алcoxигруппа или низшая алcoxигруппа» относятся к любой из выше названных низших алкильных групп, соединенных с атомом кислорода.

Типичные низшие алcoxигруппы включают метоксигруппу, этоксигруппу, изопропоксигруппу или пропоксигруппу, бутоксигруппу и им подобные.

Дополнительно включенными в понятие «алcoxигруппы» являются мультиплетные алcoxигруппы боковых цепей, например, этоксизетоксигруппа, метоксизетоксигруппа, метоксизетоксизетоксигруппа и им подобные, а также

замещенные алcoxигруппы боковых цепей, например,

диметиламиноэтоксигруппа, диэтиламиноэтоксигруппа,

диметоксифосфорилметоксигруппа и подобные им. Включенными в понятие

«алcoxигруппы» являются также алcoxигруппы боковых цепей, несущие

дополнительные заместители такие, как карбоновые кислоты, сложные эфиры карбоновых кислот и амиды карбоновых кислот.

«Фармацевтически приемлемый сложный эфир» относится к стандартно 25 этирифицируемому соединению формулы I, имеющему карбоксильную группу, при этом образующиеся сложные эфиры сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений формулы I и расщепляются в условиях *in vivo* (в организме) до соответствующей активной карбоновой кислоты.

Информация относительно сложных эфиров и применения сложных эфиров для получения фармацевтических соединений доступна в *Design of Prodrugs*.

Bundgaard Hans ed. (Elsevier, 1985). См. Также Ansel et. al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6<sup>th</sup> Ed. 1995) at pp. 108-109; Krosgaard-Larsen, et al., *Textbook of Drug Design and Development* (2d Ed. 1996) at pp. 152-40 191.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к стандартным 45 кислотно-аддитивным солям или основно-аддитивным солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по настоящему изобретению и образуются из подходящих нетоксичных органических и неорганических кислот или органических и неорганических оснований. Примеры кислотно-аддитивных солей включают соли, полученные из неорганических 50 кислот таких, как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота,

5 йодистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, фосфорная кислота и азотная кислота, и соли, полученные из органических кислот таких, как п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, метансульфоновая кислота, щавелевая кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, молочная кислота, фумаровая кислота, трифтормукусная кислота и им подобные. Примеры основно-аддитивных солей включают соли, полученные из 10 гидроксидов аммония, калия, натрия и четвертичных аммониевых гидроксидов таких, как, например, гидроксид тетраметиламмония. Химическая модификация фармацевтического соединения (например, лекарства) в соль является методом, 15 хорошо известным химикам-фармацевтам, и применяется для улучшения физической и химической стабильности, гигроскопичности, сыпучести и растворимости соединений. См., например, Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6<sup>th</sup> Ed. 1995) at pp. 196 and 1456-1457.

20

25 Термин «фармацевтически приемлемый» по отношению к фармацевтически приемлемому носителю, наполнителю и т. п., подразумевает фармакологически приемлемый и практически нетоксичный в отношении субъекта, которому вводится данное соединение.

30 «Замещенный», как в замещенном ариле или гетероариле, подразумевает, что, замещение может иметь место в одном или более положениях, и, если не указано особо, то заместители при каждом положении замещения независимо выбираются из конкретных вариантов.

35 «Терапевтически эффективное количество» означает количество по крайней мере одного соответствующего соединения, которое существенно ингибирует пролиферацию и/или предотвращает дифференцирование человеческой опухолевой клетки, включая линии человеческих опухолевых клеток.

40 Соединения по настоящему изобретению применяются при лечении или контроле клеточных пролиферативных заболеваний, а также воспалительных/аутоиммунных заболеваний, например, рестеноза, когнитивных заболеваний, например, деменции и болезни Альцгеймера, заболеваний ЦНС, 45 например, невропатических болей и, в частности, онкологических заболеваний. Эти соединения и композиции, содержащие названные соединения, могут быть использованы при лечении или контроле твердых опухолей таких, как, например, опухоли грудной железы, толстой кишки, легких и простаты.

50

Соединения по настоящему изобретению могут, кроме того, применяться для получения лекарственного средства для лечения или контроля клеточных пролиферативных заболеваний, а также воспалительных/автоиммунных заболеваний, например, рестеноза, когнитивных заболеваний, например, деменции и болезни Альцгеймера, заболеваний ЦНС, например, неврологических болей и, в частности, онкологических заболеваний. Эти соединения и композиции, содержащие названные соединения, могут быть, кроме того, использованы для получения лекарственного средства для лечения или контроля твердых опухолей таких, как, например, опухоли грудной железы, толстой кишки, легких и простаты.

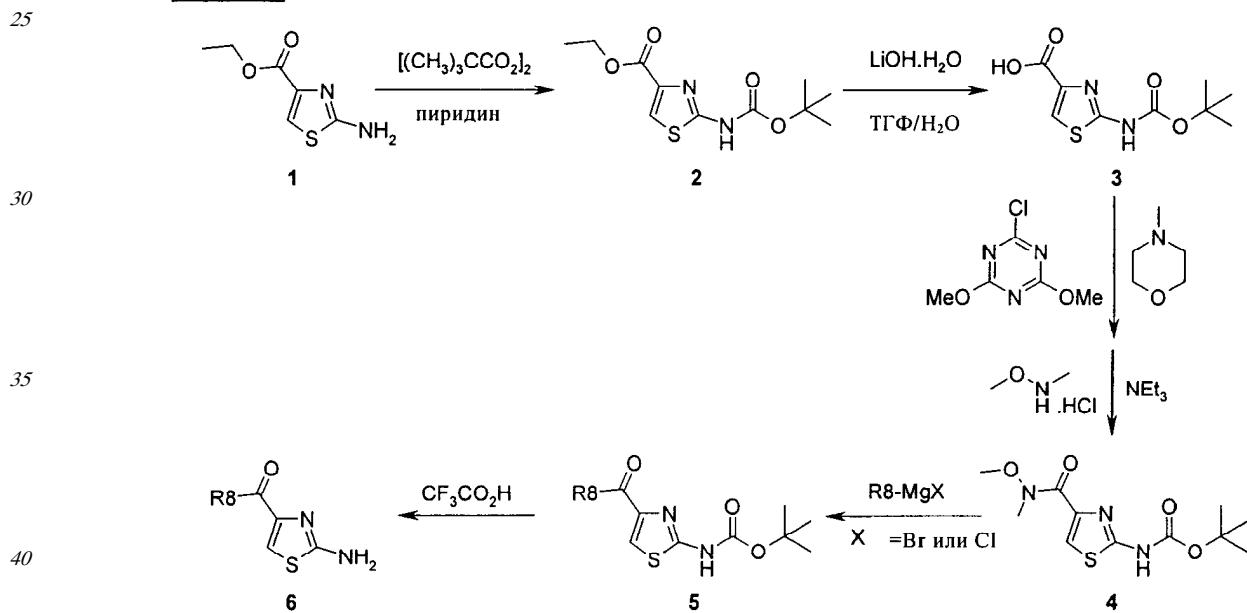
Соединения формулы I, а также их соли имеют, по крайней мере, один асимметрический углеродный атом и поэтому могут представлять собой смеси различных стереоизомеров. Разные изомеры могут быть выделены с помощью известных методов разделения, например, с помощью хроматографии.

Терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению подразумевает количество соединения, которое эффективно, чтобы предотвратить, облегчить или улучшить симптомы болезни или продлить жизнь субъекту, подлежащему лечению. Определение терапевтически эффективного количества известно специалисту в данной области техники

Терапевтически эффективное количество или дозирование соединения по настоящему изобретению может варьироваться в широком пределе и может быть определено методом, известным из уровня техники. Такое дозирование должно быть отрегулировано в соответствии с требованиями в каждом особом случае, включая специфичность соединения(ий), подлежащего введению, способ введения, состояние, подлежащее лечению, а также подлежащего лечению пациента. В общем, в случае орального или парентерального введения взрослому человеку с массой тела приблизительно 70 кг, суточная доза составляет приблизительно от 10 мг до 10 000 мг, предпочтительно, приблизительно от 200 мг до 1000 мг, хотя верхний предел при необходимости может быть превышен. Суточная доза может быть введена в виде разовой дозы или разделенных доз, а в случае парентерального введения в виде внутривенного вливания.

Реакционные схемы

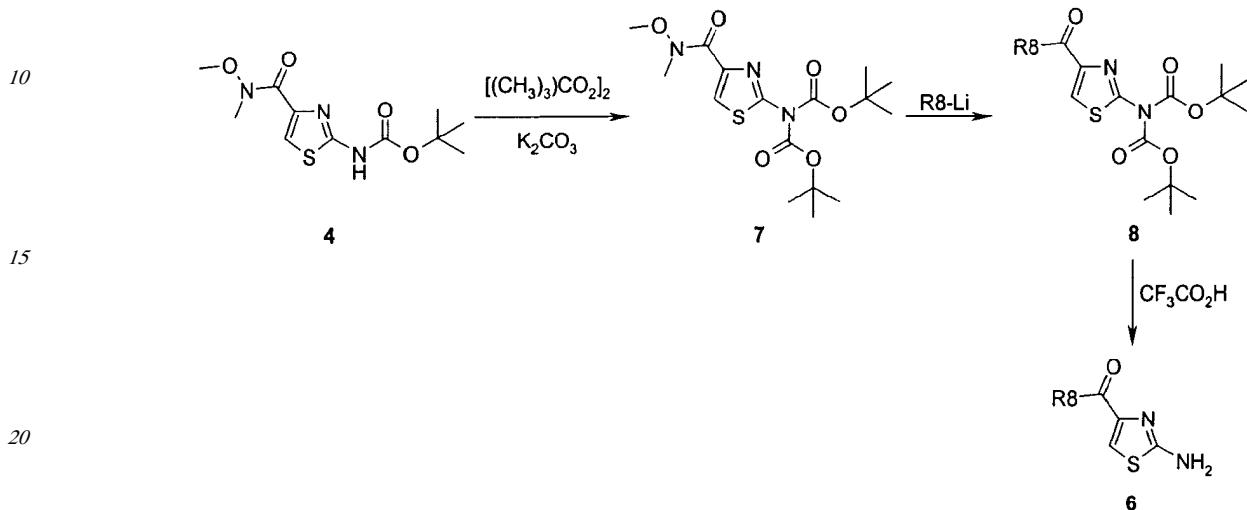
Соединения формулы (6), где R8 обозначает алкил или замещенный алкил, могут быть получены согласно методу 1, представленному на схеме 1. Как показано на схеме 1, известное соединение (1) при обработке ди-*трет*-бутилдикарбонатом при нагревании с обратным холодильником в пиридине даёт соединение (2). Соединение (2) затем гидролизуют гидроксидом лития в смеси тетрагидрофурана и воды, получая соответствующую карбоновую кислоту (3). Соединение (3) сначала вводят в реакцию с 2-хлор-4,5-диметокси-1,3,5-триазином и *N*-метилморфолином в тетрагидрофуране, а затем с гидрохлоридом *N,O*-диметилгидроксиламина и триэтиламином, получая соединение формулы (4). Соединение (4) может затем быть превращено в кетоны формулы (5) с использованием алкилмагнийхлорида или бромида (реагент Гриньяра) в эфирном растворе. Затем получают соединение формулы (6) обработкой соединения формулы (5) кислотой, например, трифторуксусной кислотой, для удаления *трет*-бутилоксикарбонильной группы.

Схема 1

Как представлено на схеме 2, альтернативный метод введения функциональных групп в соединение (4) осуществляют посредством получения бис-*трет*-бутилоксикарбониламинопроизводного (7) с помощью ди-*трет*-бутилдикарбоната и карбоната калия. Соединение (7) может затем быть превращено в кетоны формулы (8) реакцией с подходящим

металлоорганическим реагентом, например, с помощью литийорганических реагентов. Соединения формулы (6) получают обработкой соединений формулы (8) кислотой, например, трифторуксусной кислотой, для удаления *трет*-бутилоксикарбонильной группы.

Схема 2



В случае, когда заместитель R8 содержит реакционную функциональную группу, модификация этого заместителя может быть возможна путем применения соответствующих методов и химических превращений, известных в данной области. Такие модификации возможны непосредственно после введения R8 заместителя или на любом последующем производном, имеющим этот заместитель.

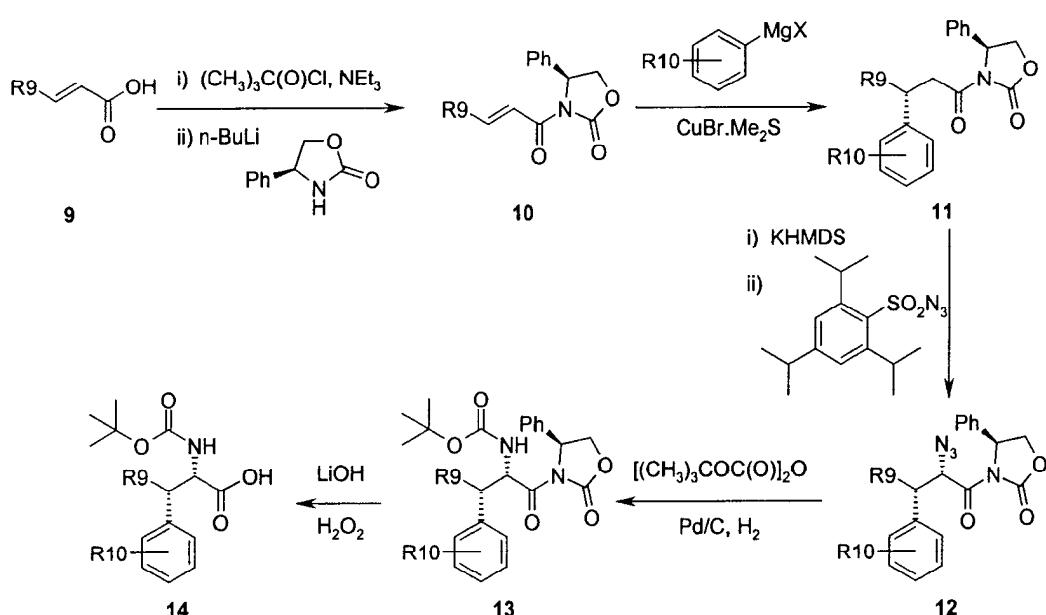
Кроме того, кетонные функциональные группы, присутствующие в соединениях формул (5), (6) и (8), являются реакционными функциональными группами и могут поддаваться дальнейшим химическим превращениям, известным в области органической химии и, в частности, в данной области. Такие модификации возможны непосредственно после образования кетонной функциональной группы или на любом последующем производном, имеющим этот заместитель.

Как представлено на схеме 3, раствор защищенной 2-пропионовой кислоты (9) и триэтиламина в сухом тетрагидрофуране при низкой температуре, например, -78 °C, обрабатывают триметилацетилхлоридом, а затем анионом (S)-(+)-4-фенил-2-оксазолидинона (полученного с н-бутиллитием), получая соединения формулы (10). Соединения формулы (10) вводят в реакцию с

соответствующим реагентом Гриньяра в присутствии меди(І)бромид-диметилсульфидного комплекса, получая соединение формулы (11).

Используемые в этой реакции реагенты Гриньяра могут содержать арильные, замещенные арильные, гетероарильные или замещенные гетероарильные группы, которые входят в соединения формулы (11). Соединения формулы (11) превращают в соединения формулы (12) сначала обработкой сильным основанием, например, гексаметилсилазаном калия, с последующей обработкой 2,4,6-триизопропилфенилсульфонилазидом. Соединения формулы (12) гидролизуют в присутствии ди-*трет*-бутилдикарбоната и палладия на активированном угле, получая соединения формулы (13). Соединения формулы (14) получают из соединений формулы (13) обработкой перекисью водорода и гидроксидом лития.

Схема 3



Группа R9, показанная на схеме 3, может быть либо алкилом, либо замещенным алкилом. В случае, когда R9 представляет собой замещенный алкил, заместитель может быть нереакционноспособным в условиях, применяемых в ряду последовательных химических превращений на отдаленных частях молекулы, так что группа R9 сохраняется в соединениях по настоящему изобретению в химически неизменной форме. Альтернативно, группа R9 может содержать потенциальную реакционную функциональную группу, присутствующую в защищенной форме, из которой функциональная группа может быть освобождена на соответствующей стадии во время

последовательных химических превращений. Более полное описание утилизации защитных групп можно найти в *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience.

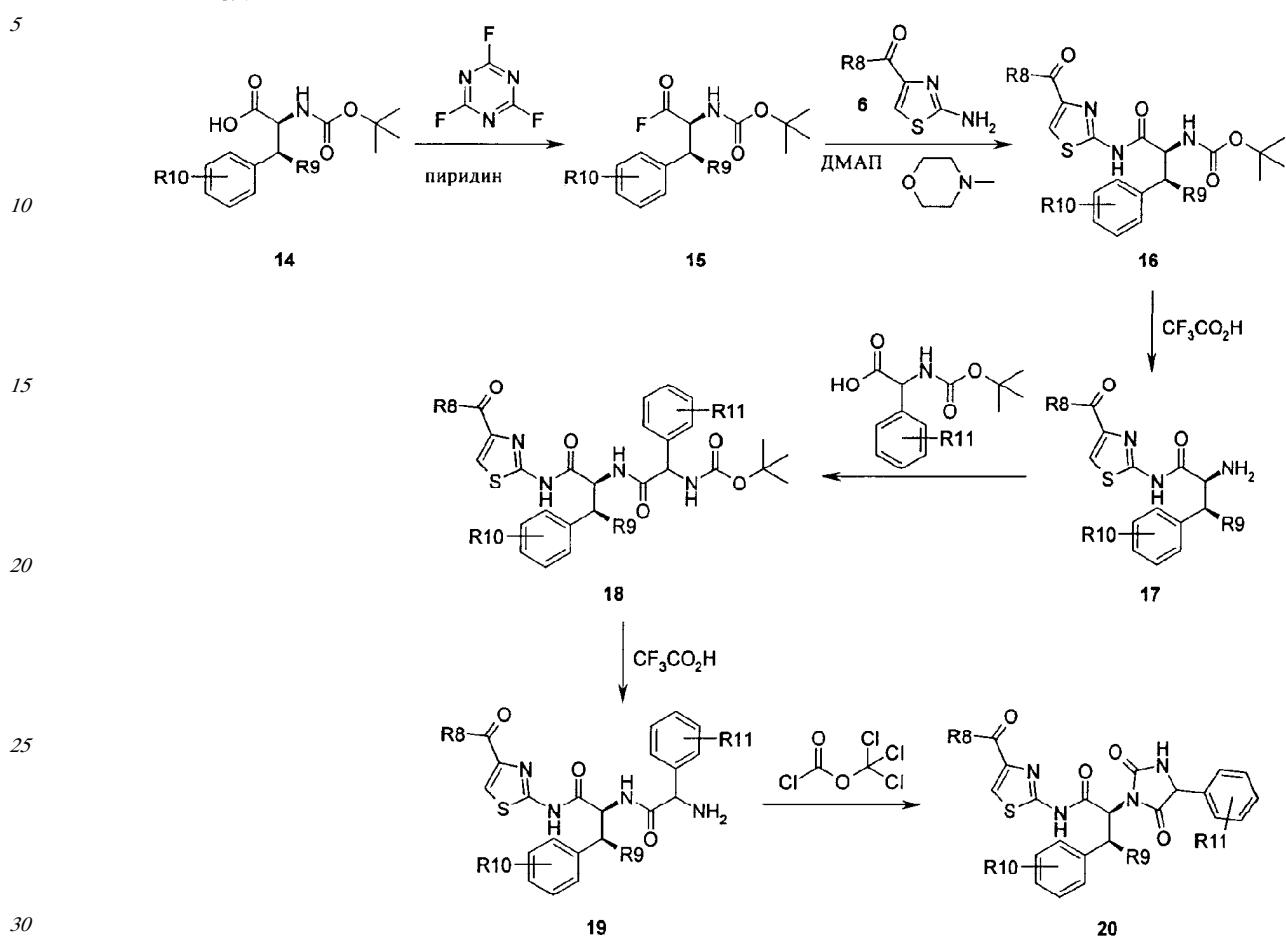
Группа R10, показанная на схеме 3, может быть водородом, алкилом, замещенным алкилом или галогеном

Как представлено на схеме 4, соединения формулы (14) превращают в ацилфториды формулы (15), используя цианурфторид в присутствии пиридина в дихлорметане. Соединения формулы (15) обрабатывают соединениями формулы (6) в присутствии *N*-метилморфолина и катализируют реакцию добавлением 4-диметиламинопиридина и применением микроволновой радиации, дающей внутреннюю реакционную температуру в интервале между 100 и 120°C.

Соединения формулы (6) могут быть известными соединениями, например, R8 обозначает OMe, или соединениями, получаемыми известными методами, представленными на схемах 1 и 2. Именно таким образом были получены соединения формулы (16). Соединения формулы (16) освобождают от защиты с помощью трифторуксусной кислоты и превращают в соединения формулы (17). Соединения формулы (17) вводят в реакцию конденсации с производными  $\alpha$ -аминокислот, предпочтительно обогащенными энантиомерными производными фенилглицина (либо известными соединениями, либо соединениями, полученными известными методами), с 1-гидроксибензотриазолом и *O*-бензотриазол-1-ил-*N,N,N',N'*-тетраметилуронийгексафторфосфатом с получением соединений формулы (18). В случае, когда в качестве производного  $\alpha$ -аминокислоты используют производное фенилглицина, R11 может представлять собой гидроксильную группу, алcoxигруппу, замещенную алcoxигруппу, ацилированный амин, замещенный сульфон и фосфат. В случае, когда производными  $\alpha$ -аминокислот являются обогащенные энантиомерами производные фенилглицина, эти соединения могут быть стандартно получены из 4-гидроксифенилглицина, для которого оба энантиомера коммерчески доступны. Соединения формулы (18) вводят в реакцию с трифторуксусной кислотой, получая соединения формулы (19) удалением *трет*-бутилкарбаматной защитной группы. Соединения формулы (19) обрабатывают дифосгеном и дизопропилэтиламином, получая замещенные гидантоины формулы (20) в

растворителе таком, как, дихлорметан, тетрагидрофуран или смесь тетрагидрофурана и толуола.

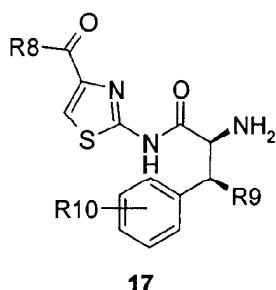
Схема 4



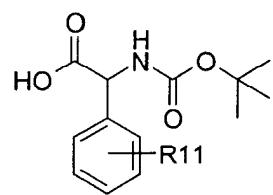
Условия для приведенных выше реакций в некоторой степени могут быть изменены.

Способ получения соединения формулы II по изобретению посредством

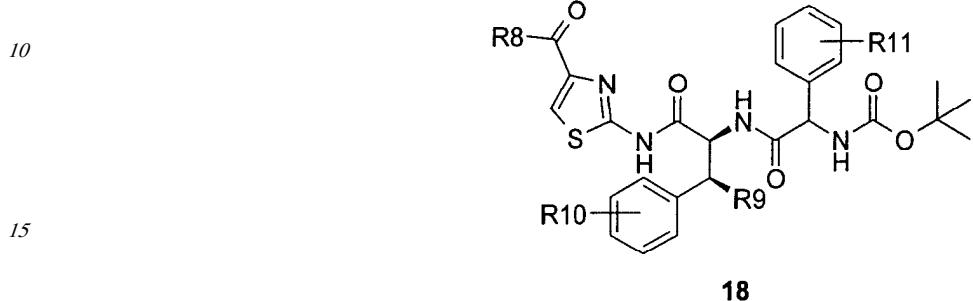
а) введения соединения формулы (17)



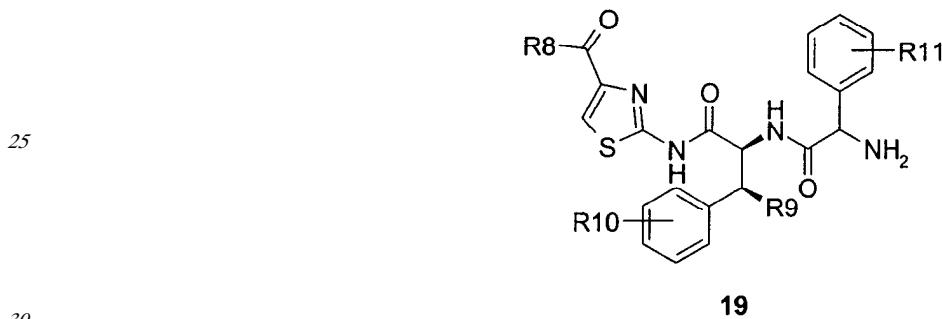
в реакцию с соединением формулы



с получением соединения формулы (18)



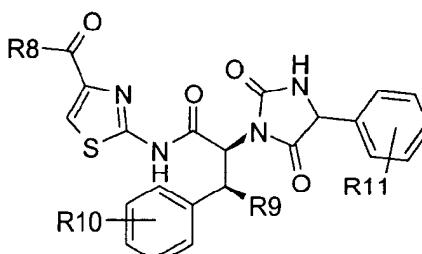
б) последующей реакции названного соединения формулы (18) с  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$   
20 с получением соединения формулы (19)



в) последующей реакции названного соединения формулы (19) с  
35 дифосгеном и диизопропилэтамином в растворителе, выбранном из  
диоксана, тетрагидрофурана или смеси тетрагидрофурана и толуола, и  
удаление *трем-бутилкарбаматной* защитной группы

40

с получением соединения формулы II



где R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> имеют значения, приведенные выше.

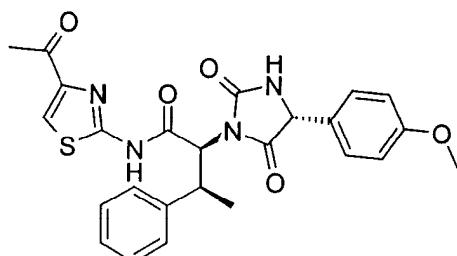
Методы проведения описанных выше реакций и процессов известны из уровня техники или могут быть по аналогии заимствованы из примеров.

Исходные соединения коммерчески доступны или могут быть получены методами, аналогичными методам, описанным в примерах.

Следующие примеры иллюстрируют предпочтительные варианты настоящего изобретения, не ограничивая объема изобретения.

### Примеры

Пример 1: (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид.



(1) 1-(2-Аминотиазол-4-ил)этанон получают, используя 3 стадию метода, описанного в стадиях от (1а) до (1в), а затем превращают в (2S,3S)-N-(4-ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид согласно методикам, описанным в стадиях от (2) до (7).

(1а) Сульфурилхлорид (97%-ной чистоты) (18,7 мл, 226 ммолей) добавляют по каплям в течение 1 ч к перемешиваемому раствору 2,3-бутандиона (97%-ной чистоты) (20 г, 225 ммолей) в бензоле (80 мл) при 60°C и оставляют смесь при перемешивании при этой температуре в течение ночи. Бензол удаляют в вакууме, а осадок очищают перегонкой, получая 1-хлор-2,3-бутандион в виде желтой жидкости с т. кип. от 95 до 105°C ( $\approx$  10 мм Hg), (выход 16,2 г, 60%).

(1б) К перемешиваемой смеси тиомочевины (8,87 г, 115 ммолей) в этаноле (20,9 мл) добавляют по каплям 1-хлор-2,3-бутандион (13,90 г, 115 ммолей), реакция при этом протекает слегка экзотермично. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь отфильтровывают, а осадок промывают этиловым эфиром (дважды). Желтовато-коричневое твердое вещество сушат на воздухе, а затем высушивают в высоком вакууме в течение ночи, получая гидрохлорид 1-(2-аминотиазол-4-ил)этанона в виде желто-коричневого твердого вещества (выход 21,5 г, 97%).

(1c) Гидрохлорид 1-(2-аминотиазол-4-ил)этанона (5,6 г 29,1 ммолей) растворяют в воде (15 мл) и охлаждают на ледяной бане. Затем добавляют по каплям 17-нормальный раствор гидроксида аммония (15 мл, 105 ммоля).  
 5 Образовавшуюся смесь перемешивают в течение 15 мин, затем фильтруют и промывают холодной водой (трижды), холодным метанолом (трижды по 50 мл), этиловым эфиром (трижды по 10 мл). Осадок высушивают вначале пропуская 10 через него воздух, а затем в вакууме, получая 1-(2-аминотиазол-4-ил)этанон в виде бледно-желтого твердого вещества (выход 2,6 г, 57%).

(2S,3S)-2-*трем*-Бутилкарбониламино-3-фенилмасляную кислоту (1,94 г, 15 6,93 ммолей) и пиридин (0,63 мл, 7,74 ммолей) растворяют в дихлорметане (50 мл) при -10 °C. Цианурфторид (1,80 мл, 21,1 ммолей) добавляют по каплям. Смесь перемешивают в течение 1 ч и добавляют ледяную воду. Затем смесь 20 экстрагируют дихлорметаном (дважды). Органические экстракты промывают водой, рассолом и высушивают (сульфатом натрия). Выпаривание растворителей 25 дает сырой *трем*-бутиловый эфир ((1S,2S)-1-фторкарбонил-2-фенилпропил)карбаминовой кислоты (2,2 г) в виде мутного масла, которое используют на следующей стадии.

Сырой *трем*-бутиловый эфир ((1S,2S)-1-фторкарбонил-2-фенилпропил)карбаминовой кислоты (2,2 г, около 6,93 молей), 1-(2-аминотиазол-4-ил)этанон (1,0 г, 7,0 ммолей), 4-метилморфолин (1,56 мл, 14 ммолей) и *N,N*-диметиламинопиридин (10 мг, 0,082 ммоля) растворяют в тетрагидрофуране (20 мл). Смесь подвергают микроволновому облучению при 30 120 °C в течение 15 мин. Раствор разбавляют этилацетатом и промывают 1,5-молярным водным раствором гидросульфата калия, водой и рассолом. После 35 высушивания (сульфатом натрия), фильтрования и выпаривания растворителей получают *трем*-бутиловый эфир [(1S,2S)-1-(4-ацетилтиазол-2-илкарбамоил)-2-фенилпропил]карбаминовой кислоты (выход 2,8 г, 89%) в виде желтой пены.

*Трем*-Бутиловый эфир [(1S,2S)-1-(4-ацетилтиазол-2-илкарбамоил)-2-фенилпропил]карбаминовой кислоты (2,8 г, 6,25 ммолей) растворяют в дихлорметане (42 мл) на ледяной бане. Затем добавляют трифторуксусную кислоту (35 мл). Через 30 мин реакционную смесь выпаривают, а осадок 45 переносят в смесь гексан/эфир. Смесь энергично перемешивают в течение 10 мин, а затем отфильтровывают. Твердое вещество распределяют между водным 50

раствором бикарбоната натрия и дихлорметаном. Органический слой отделяют, а водный слой экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические экстракты промывают рассолом и высушивают (сульфатом натрия).

Выпаривание растворителей дает (2S,3S)-*N*-(4-ацетилтиазол-2-ил)-2-амино-3-фенилбутирамид (выход 1,9 г, 95%) в виде белого твердого вещества.

(5) (2S,3S)-*N*-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-амино-3-фенилбутирамид (1,8 г, 5,64

ммоля), (R)-*трем*-бутилоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицин

(полученный согласно методике Hyun, M.H., et al. *J. Liq. Chrom. & Rel. Technol.* 2002, 25, 573-588.) (1,67 г, 5,9 ммолей), *O*-бензотриазол-1-ил-*N,N,N',N'*-

тетраметилуронийгексафторфосфат (2,35 г, 6,2 ммолей) и дизопропилэтиламин растворяют в диметилформамиде (20 мл) на ледяной бане и добавляют по каплям 1-гидроксибензотриазол (0,84 г, 6,2 ммолей) в диметилформамиде (5 мл).

Перемешивание продолжают в течение 30 мин при 0°С. Реакционную смесь

разбавляют этилацетатом и смесь промывают водой и рассолом. Органический слой разбавляют равным объемом дихлорметана, фильтруют через пластину силикагеля, а затем элюируют смесью этилацетат/дихлорметан в соотношении

1:1. Выпаривание растворителей дает белое твердое вещество, которое растирают со смесью эфир/гексан, получая *трем*-бутиловый эфир [(R)-[(1S,2S)-1-(4-ацетилтиазол-2-илкарбамоил)-2-фенилпропилкарбамоил]-*(4*-метоксифенил)метил]карбаминовой кислоты (выход 3,1 г, 97%).

(6) *трем*-Бутиловый эфир [(R)-[(1S,2S)-1-(4-ацетилтиазол-2-илкарбамоил)-2-фенилпропилкарбамоил]-*(4*-метоксифенил)метил]карбаминовой кислоты (3,1

г, 5,2 ммоля) перемешивают в дихлорметане (50 мл) на ледяной бане. Добавляют трифторуксусную кислоту (50 мл) и перемешивают раствор в течение 1 ч.

Реакционную смесь выпаривают, а осадок переносят в смесь гексан/эфир. Смесь

энергично перемешивают в течение 10 мин, а затем отфильтровывают. Твердое вещество распределяют между водным раствором бикарбоната натрия и дихлорметаном. Органический слой отделяют, а водный слой экстрагируют

дихлорметаном. Объединенные органические экстракты промывают рассолом и высушивают (сульфатом натрия). Выпаривание растворителей дает (2S,3S)-*N*-(4-ацетилтиазол-2-ил)-2-[*(R*)-2-амино-2-(4-метоксифенил)ацетиламино]-3-фенилбутирамид (выход 2,7 г, 90%-ной чистоты) в виде белого твердого вещества.

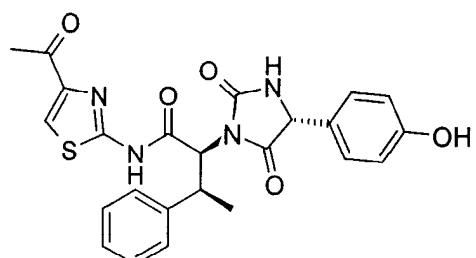
(7) (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-2-амино-2-(4-  
5 метоксифенил)ацетиламино]-3-фенилбутирамид (2,7 г, 90%-ной чистоты, 5,2  
ммолов) и дизопропилметиламин (4,2 мл, 23,6 ммолов) в тетрагидрофуране (50  
10 мл) добавляют к раствору дифосгена (0,48 мл, 4 ммолов) в смеси толуола (50 мл)  
и тетрагидрофурана (50 мл) в течение 10 мин при 0 °С. Смесь перемешивают при  
0 °С в течение 20 мин, а затем разбавляют этилацетатом. Далее смесь промывают  
15 водой, рассолом и высушивают над сульфатом натрия. Выпаривание  
растворителей и хроматография остатка на силикагеле 0,4-1 об.% метанола в  
дихлорметане дает (2S,3S)-N-(4-ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-  
20 2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид (выход 2,36 г, 92%) в виде  
белого твердого вещества.

ВРМС: найденная масса 493,1538, вычисленная масса 493,1540 (M+H).

Пример 2:

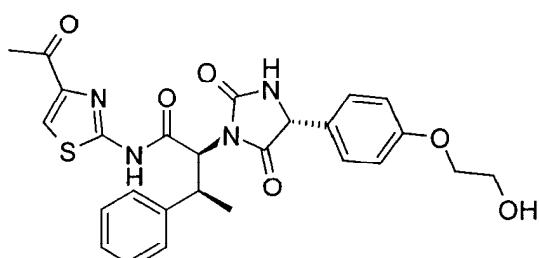
Следующие соединения получены методом, аналогичным методу,  
25 описанному в примере 1

a) (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(4-гидроксифенил)-2,5-  
диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид.



35 ВРМС: найденная масса 479,1385, вычисленная масса 479,1384 (M+H).

б) (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-[4-(2-гидроксизетокси)фенил]-  
2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид.



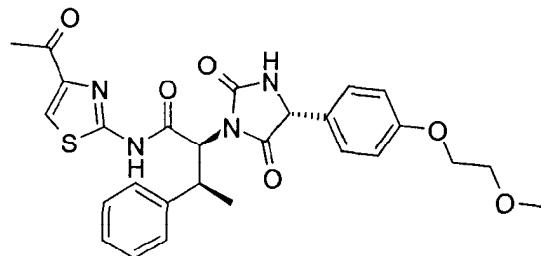
50 (R)-*трем*-Бутоксикарбониламино-{4-[2-(тетрагидропиран-2-  
илокси)этокси]фенил}уксусная кислота, которую используют вместо (R)-*трем*-

бутилоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицина в примере 1г, получена следующим образом.

(R)-*трем*-Бутоxикарбониламино-(4-гидроксифенил)уксусную кислоту (2,67 г, 10 ммолей) (Salituro, G.M.; Townsend, C.A. J. Am. Chem. Soc 1990, 112, 760-770.) растворяют в диметилформамиде (70 мл) на ледяной бане. Небольшими порциями добавляют гидрид натрия (0,88 г, 60%-ный в 10 минеральном масле, 22 ммоля). Смесь нагревают до 10°C в течение 1 ч и добавляют по каплям 2-(2-бромэтокси)тетрагидропиран (1,7 молей, 11 ммолей) в диметилформамиде (20 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч, а 15 затем разбавляют ледяной водой. Затем смесь экстрагируют этилацетатом. Водный слой охлаждают на ледяной бане и подкисляют, используя 1,5-молярный водный раствор гидросульфата калия, до pH 2-3. Образовавшуюся 20 смесь экстрагируют этилацетатом (5 раз), промывают водой (5 раз), рассолом и высушивают над сульфатом натрия. Выпаривание растворителей дает (R)-*трем*-бутоксикарбониламино-{4-[2-(тетрагидропиран-2-илюксис)этокси]фенил}уксусную кислоту в виде твердой белой пены (выход 3,2 г, 25 82%).

ВРМС: найденная масса 523,1645, вычисленная масса 523,1646 (M+H).

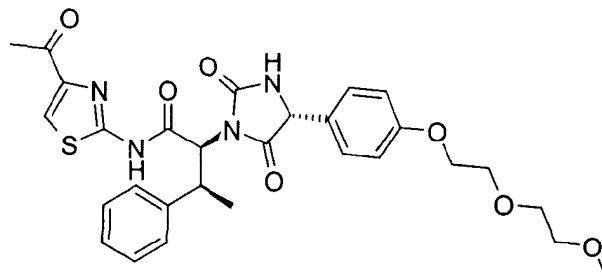
в) (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-{(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид.



(R)-*трем*-Бутоxикарбониламино-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]уксусная кислота, которую используют вместо (R)-*трем*-бутилоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицина в примере 1г, получена методом, аналогичным описанному для синтеза (R)-*трем*-бутоксикарбониламино-{4-[2-(тетрагидропиран-2-илюксис)этокси]фенил}уксусной кислоты в примере 2б.

ВРМС: найденная масса, 537,1803, вычисленная масса 537,1803 (M+H).

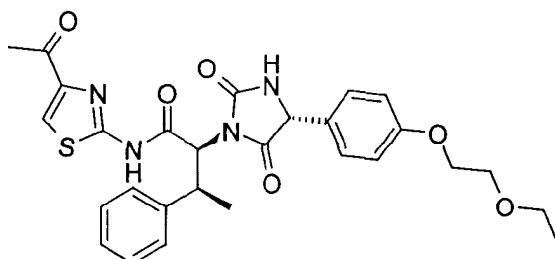
г) (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-((R)-4-{4-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]фенил}-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-3-фенилбутирамид



10 (R)-*triet*-Бутоксикарбониламино-{4-[2-(2-метоксизетокси)этокси]фенил  
}уксусная кислота, которую используют вместо (R)-*triet*-  
15 бутилоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицина в примере 1г, получена  
методом, аналогичным описанному для синтеза (R)-*triet*-  
бутоксикарбониламино-{4-[2-(тетрагидропиран-2-  
илюксис)этокси]фенил}уксусной кислоты в примере 2б.

20 ВРМС: найденная масса 581,2067, вычисленная масса 581,2065 (M+H).

25 д) (2S,3S)-*N*-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-{(R)-4-[4-(2-этоксизетокси)фенил]-2,5-  
диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид.

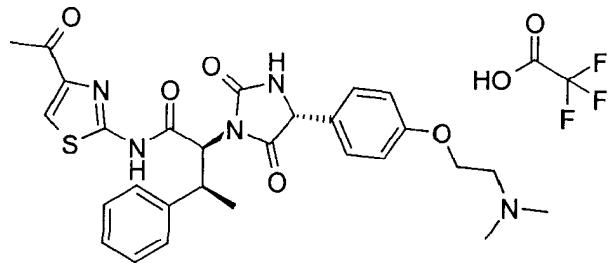


35 (R)-*triet*-Бутоксикарбониламино-[4-(2-этоксизетокси)фенил]уксусная  
кислота, которую используют вместо (R)-*triet*-бутилоксикарбониламино-4-  
метилоксифенилглицина в примере 1г, получена методом, аналогичным  
описанному для синтеза (R)-*triet*-бутоксикарбониламино-{4-[2-  
(тетрагидропиран-2-илюксис)этокси]фенил}уксусной кислоты в примере 2б.

40 ВРМС: найденная масса 551,1963, вычисленная масса 551,1959 (M+H).

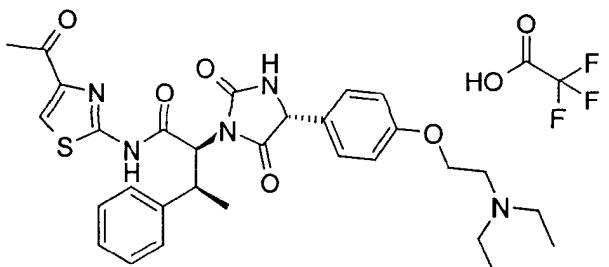
45 е) (2S,3S)-*N*-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-{(R)-4-[4-(2-  
диметиламиноэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид,  
соль трифтторуксусной кислоты.

50



10 (R)-*trem*-Бутоxикарбониламино-[4-(2-диметиламиноэтокси)фенил]уксусная кислота, которую используют вместо (R)-*trem*-бутилоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицина в примере 1г, получена методом, аналогичным описанному для синтеза (R)-*trem*-  
15 бутоxикарбониламино-[4-(2-диэтиламиноэтокси)-фенил]уксусной кислоты в примере 2ж.

19 ВРМС: найденная масса 550,2117, вычисленная масса 550,2119 (M+H)  
20 ж) (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-{(R)-4-[4-(2-диэтиламиноэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид, соль трифторуксусной кислоты.



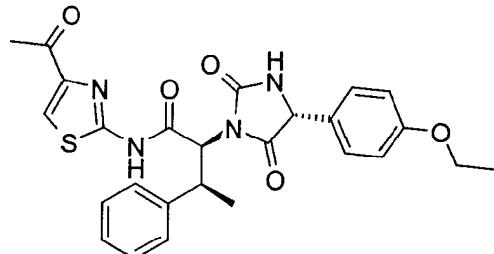
30 (R)-*trem*-Бутоxикарбониламино-[4-(2-диэтиламиноэтокси)фенил]уксусная кислота, которую используют вместо (R)-*trem*-бутилоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицина в примере 1г, получена следующим образом.

35 К сусpenзии гидрида натрия (43,8 мг, 95%, фирма Aldrich) в безводном N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляют по каплям раствор (R)-*trem*-  
40 бутоxикарбониламино(4-гидроксигексил)уксусной кислоты (200,0 мг, 0,749 ммоля) при 0°C. После добавления реакционную смесь оставляют  
45 перемешиваться при комнатной температуре в течение 20 мин. Охлажденный раствор гидрохлорида 2-бромэтил-N,N-диэтиламина (234 мг, 0,91 ммоля) в N,N-диметилформамиде (2 мл) обрабатывают гидридом натрия (23 мг, 1,00 ммоль), а  
50 затем медленно добавляют к полученной выше сусpenзии при 0°C. Реакционную смесь оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение 17 ч,

после чего реакцию гасят и нейтрализуют, перенося в 1-нормальный водный раствор хлористоводородной кислоты. Образовавшуюся смесь сушат лиофилизацией, получая продукт (загрязненный неорганическими солями), 5 который используют без дальнейшей очистки (выход 619,5 мг).

ВРМС: найденная масса 578,2430, вычисленная масса 578,2432 (M+H).

3) (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(4-этоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид

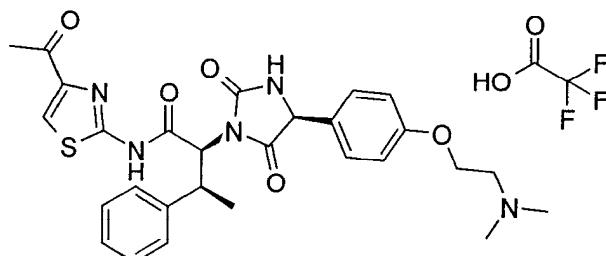


20 (R)-*трем*-Бутоксикарбониламино-(4-этоксифенил)уксусная кислота, которую используют вместо (R)-*трем*-бутилоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицина в примере 1г, получена методом, аналогичным описанному для синтеза (R)-*трем*-бутоксикарбониламино- {4-[2-(тетрагидропиран-2-илокси)этокси]фенил}уксусной кислоты в примере 2б.

25

ВРМС: найденная масса 507,1696, вычисленная масса 507,1697 (M+H).

30 и) (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-{(S)-4-[4-(2-диметиламиноэтокси)фенол]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид, соль трифтторуксусной кислоты.

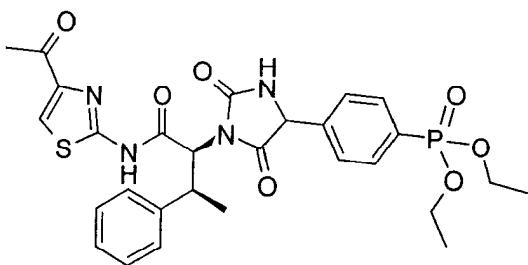


45 (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-{(S)-4-[4-(2-диметиламиноэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид был выделен в качестве второстепенного изомера вслед за последней стадией в синтезе, описанном в примере 2е.

50 ВРМС: найденная масса 550,2118, вычисленная масса 550,2119 (M+H).

й) Диэтиловый эфир (4-{1-[(1S,2S)-1-(4-ацетилтиазол-2-илкарбамоил)-2-фенилпропил]-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил}фенил)фосфоновой кислоты.

5



10

( $\pm$ )-*triet*-Бутоксикарбониламино{диэтиловый эфир 4-фенилфосфоновой кислоты}уксусная кислота, которую используют вместо (R)-*triet*-бутилоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицина в примере 1г, получена следующим образом.

15

(1) К охлажденному раствору бензилового эфира (R)-*triet*-бутоксикарбониламино(4-гидроксифенил)уксусной кислоты (полученному, как описано в J. Med. Chem. 1991, 34, 956-968) (2,0 г, 5,60 ммолей) в сухом метиленхлориде (60 мл) добавляют N-фенил-бис-(трифторметансульфонамид) (4,03 г, 11,28 ммолей) и дизопропилметиламин (1,0 мл, 5,74 ммолей).

20

Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч. Растворитель удаляют в вакууме, а осадок растворяют в этилацетате, промывают 10%-ным водным раствором карбоната калия (дважды), водой, рассолом и высушивают над сульфатом натрия. Растворитель удаляют в вакууме, а продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью сначала 50% метиленхлорида в гексане, а затем 30% этилацетата в гексане, получая бензиловый эфир *triet*-бутоксикарбониламино(4-трифторметансульфонилоксифенил)уксусной кислоты (выход 2,62 г, 96%).

25

К раствору бензилового эфира *triet*-бутоксикарбониламино-(4-трифторметансульфонилоксифенил)уксусной кислоты (2,2 г, 4,50 ммолей) в ацетонитриле (10 мл) добавляют диэтилфосфит (643 мкл, 5,00 ммолей), а затем N-метилморфолин (691 мкл, 6,30 ммолей). Смесь продувают азотом и добавляют *тетракис*-трифенилфосфинпальладий (260 мг, 0,23 ммоля, 15 мол. %).

30

Реакционную смесь нагревают до 75°C в течение ночи, затем охлаждают до комнатной температуры и разбавляют этилацетатом (50 мл). Смесь переносят в разделительную воронку, содержащую этилацетат (100 мл), и промывают 0,2-молярным водным раствором хлористоводородной кислоты (дважды), водой (дважды), рассолом и высушивают над сульфатом натрия. Растворитель удаляют в вакууме, а продукт хроматографируют на силикагеле, элюируя в градиенте от

35

40

45

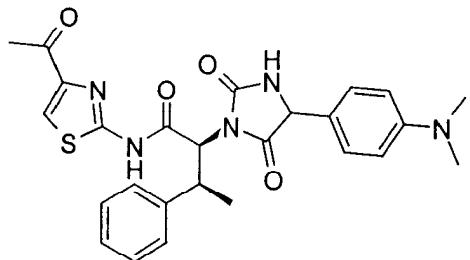
50

10 до 75% этилацетата в гексане, получая бензиловый эфир *трем*-  
бутоксикарбониламино[4-(диэтоксифосфорил)фенил]уксусной кислоты (выход  
2,0 г, 93%).

5 К раствору бензилового эфира *трем*-бутоксикарбониламино[4-  
10 (диэтоксифосфорил)фенил]уксусной кислоты (2,0 г, 4,2 ммолей) в этаноле (20  
мл) добавляют 10%-ный палладий на активированном угле (200 мг). Смесь  
15 перемешивают в среде водорода при атмосферном давлении в течение двух  
дней. Реакционную смесь отфильтровывают через целит. Твердое вещество  
промывают этанолом и объединенные этанольные фазы концентрируют в  
20 вакууме, получая ( $\pm$ )-*трем*-бутоксикарбониламино{диэтиловый эфир 4-  
25 фенилфосфоновой кислоты}уксусную кислоту (выход 1,5 г, 92%).

ВРМС: найденная масса 388,1516, вычисленная масса 388,1520 (M+H).

20 ВРМС: найденная масса 599,1722, вычисленная масса 599,1724 (M+H).  
25 к) (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[4-(4-диметиламинофенил)-2,5-  
диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид.

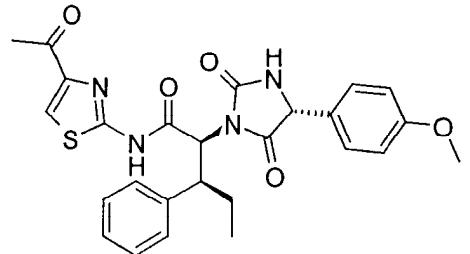


35 Получен как описано в примере 1 но с использованием *трем*-  
бутоксикарбониламино(4-диметиламинофенил)уксусной кислоты вместо (R)-  
40 *трем*-бутилоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицина.

ВРМС: найденная масса 506,1858, вычисленная масса 506,1857 (M+H)

45 Пример 3: (4-Ацетилтиазол-2-ил)амид (2S,3S)-N-(4-ацетилтиазол-2-ил)-2-

[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилпентановой  
50 кислоты.



(1) К раствору 2-пентеновой кислоты (5,44 г, 54 ммоля) и триэтиламина (6 г, 60 ммолей) в безводном тетрагидрофуране (120 мл) в атмосфере азота при -78°C добавляют триметилацетилхлорид (7,36 мл, 60 ммолей). Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 10 мин, при 0°C в течение 1 ч, затем снова охлаждают до -78°C. В то же самое время в разделительную колбу с помещенным в нее (S)-(+)-4-фенил-2-оксазолидиноном (8,86 г, 54 ммолей), в безводном тетрагидрофуране (130 мл) в атмосфере азота при -78 °C добавляют по каплям раствор н-бутиллития (22 мл, 54 ммоля, 2,5-молярный раствор в гексане). Смесь перемешивают при -78°C в течение 20 мин, а затем переносят через каннюлю в реакционную колбу, содержащую смешанный ангидрид, при -78°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 18 ч. Смесь гасят насыщенным водным раствором хлористого аммония (200 мл), концентрируют до половины ее первоначального объема при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана. Оставшуюся смесь экстрагируют этилацетатом (дважды по 250 мл). Органический слой отделяют, объединяют, высушивают над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Осадок очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат/гексан в соотношении 2:1, получая (S)-3-((R)-пент-2-еноил)-4-фенилоксазолидин-2-он в виде белой пены (выход 9,9 г, 75%).

(2) К суспензии комплекса медь(I)бромид-диметилсульфид (12,4 г, 60,6 ммолей) в сухом тетрагидрофуране (150 мл) при -10°C добавляют раствор фенилмагнийхлорида (30,3 мл, 60,6 ммолей, 2-молярный раствор в тетрагидрофуране). Реакционную смесь перемешивают при -10°C в течение 1 ч, затем добавляют по каплям через каннюлю (S)-3-((R)-пент-2-еноил)-4-фенилоксазолидин-2-он (9,9 г, 40,4 ммолей) в тетрагидрофуране (100 мл). Реакционную смесь перемешивают при -10°C в течение 0,5 ч, затем при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь гасят насыщенным водным раствором хлористого аммония (150 мл), концентрируют до половины ее первоначального объема при пониженном давлении. Смесь экстрагируют этилацетатом (дважды по 250 мл). Органический слой отделяют, объединяют, высушивают над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Осадок очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью

5 этилацетат/гексан в соотношении 2:1, получая (S)-4-фенил-3-((R)-3-фенилпентаноил)оксазолидин-2-он в виде бесцветного масла, которое твердеет  
10 при стоянии при комнатной температуре (выход 9,56 г, 73%).

(3) К раствору (S)-4-фенил-3-((R)-3-фенилпентаноил)оксазолидин-2-она (8,81 г, 27,2 ммолей) в сухом тетрагидрофуране (200 мл) в атмосфере азота при -78°C добавляют гексаметилдисилазид калия (45 мл, 40,8 ммолей, 0,91-молярный  
15 в тетрагидрофуране). Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч, затем предварительно охлажденный раствор 2,4,6-триизопропилбензолсульфанилазида (9,6 г, 31 ммолей) в тетрагидрофуране (200  
20 мл) при -78°C добавляют по каплям через канюлю. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1,5 ч, а затем добавляют уксусную кислоту (7,5 г, 125 ммолей). Реакционную смесь нагревают до 35°C на водяной бане и  
25 перемешивают в течение 2 ч, анализируя в это время с помощью тонкослойной хроматографии образование в виде основного компонента ожидаемого продукта. Реакционную смесь концентрируют до меньшего объема, затем переносят в воду и экстрагируют этилацетатом (дважды по 200 мл). Органические слои отделяют, объединяют, высушивают над сульфатом натрия и концентрируют. Осадок очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью (в  
30 соотношении 2:1) дихлорметан / гексан, получая (S)-3-((2S,3S)-2-азидо-3-фенилпентаноил)-4-фенилоксазолидин-2-он в виде белого твердого вещества. Последующая очистка осаждением из раствора этилацетата с гексаном дает  
35 продукт в виде белого твердого вещества (выход 6,08 г, 36%).

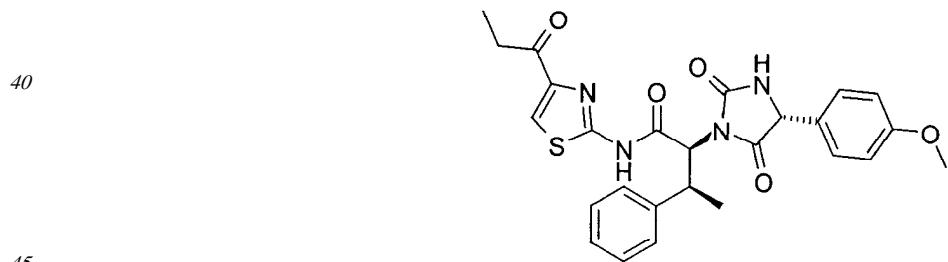
(4) К раствору (S)-3-((2S,3S)-2-азидо-3-фенилпентаноил)-4-фенилоксазолидин-2-она (4,0 г, 11 ммолей) и ди-*трет*-бутилкарбоната (4,8 г, 22  
40 ммолей) в этилацетате (100 молей) добавляют 10%-ный палладий на активированном угле (2 г) в атмосфере азота. Образовавшуюся суспензию  
45 энергично перемешивают в атмосфере водорода (379 кПа) в аппарате Парра в течение 20 ч. Смесь затем фильтруют через короткую прокладку целлита и фильтрат концентрируют. Осадок очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат/гексан в соотношении 1:4, получая  
50 *трет*-бутиловый эфир [(1S,2S)-1-((S)-2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-карбонил)-2-фенилбутил]карбаминовой кислоты в виде белой пены (выход 4,38 г, 90%).

(5) К раствору *трем*-бутилового эфир [(1*S*,2*S*)-1-((*S*)-2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-карбонил)-2-фенилбутил]карбаминовой кислоты (4,38 г, 10 ммолей) в смеси тетрагидрофурана с водой (соотношение 3:1, 60 мл) при -10°C 5 последовательно добавляют раствор перекиси водорода в воде (11 мл, 100 ммоля, 30%-ный) и водный раствор (15 мл) моногидрата гидроксида лития (1,23 г, 30 ммолей). Реакционную смесь перемешивают при -10°C и отслеживают 10 прохождение реакции с помощью тонкослойной хроматографии. Через 3 ч ТСХ анализ указывает на почти полный расход исходного материала. После этого добавляют водный раствор сульфата натрия (100 мл). Смесь концентрируют до 15 половины ее первоначального объема при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана, а затем экстрагируют дихлорметаном (дважды по 100 мл). Водный слой отделяют, подкисляют до pH 2-3 водным раствором лимонной 20 кислоты и экстрагируют этилацетатом (дважды по 300 мл). Органические слои отделяют, объединяют, высушивают над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, получая (2*S*,3*S*)-2-*трем*-бутоксикарбониламино-3-фенилпентановую кислоту в виде белой пены (выход 1,7 г, 58%). 25

(6) Методом, аналогичным описанному в примере 1, (4-ацетилтиазол-2-ил)амид (2*S*,3*S*)-*N*-(4-ацетилтиазол-2-ил)-2-[(*R*)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилпентановой кислоты (РО4922706) получен из 30 (2*S*,3*S*)-2-*трем*-бутоксикарбониламино-3-фенилпентановой кислоты и 1-(2-аминотиазол-4-ил)этанона.

ВРМС: найденная масса 507,1701. вычисленная масса 507,1697 (M+H).

35 Пример 4: (2*S*,3*S*)-2-[(*R*)-4-(4-Метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенил-*N*-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.



(1) Этиловый эфир 2-аминотиазол-4-карбоновой кислоты (Kumar, R. ; Rai, D. Et al. Heterocyclic Communications 2002, 8, 521-530) (34,44 г, 0,20 моля) и ди-*трем*-бутилдикарбонат (65,47 г, 0,30 моля) в пиридине (1000 молей) нагревают с обратным холодильником в течение 4,5 ч. Добавляют дополнительную порцию

ди-*трет*-бутилдикарбоната (65,47 г, 0,3 моля) и продолжают нагревание с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Реакционную смесь распределяют между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывают водой, 5 высушивают (сульфат магния) и выпаривают. Хроматография остатка на силикагеле с использованием в соотношении 3:1 смеси этилацетат / дихлорметан 10 дает этиловый эфир 2-*трет*-бутоксикарбониламинотиазол-4-карбоновой кислоты в виде желто-коричневого твердого вещества (выход 52,35 г, 96%).

(2) Моногидрат гидроксида лития (20,16 г, 0,48 молей) добавляют к перемешиваемому раствору этилового эфира 2-*трет*-бутоxикикарбониламинотиазол-4-карбоновой кислоты (52,35 г, 0,192 молей) в 15 смеси тетрагидрофурана (800 мл) и воды (200 мл). Смесь перемешивают в течение ночи. Добавляют 1-нормальный водный раствор хлористоводородной 20 кислоты (480 мл) и реакционную смесь концентрируют в вакууме для удаления тетрагидрофурана. Смесь затем разбавляют водой и фильтруют. Твердое 25 вещество промывают водой, эфиром и высушивают в течение ночи, получая 2-*трет*-бутоксикарбониламинотиазол-4-карбоновую кислоту (выход 43,9 г, 94%).

(3) Раствор 2-*трет*-бутоксикарбониламинотиазол-4-карбоновой кислоты (14 г, 0,0573 моля) и *N*-метилморфолин (5,79 г, 0,0573 моля) в тетрагидрофуране 30 перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, добавляют гидрохлорид *N,O*-диметилгидроксиламина (5,59 г, 0,0573 ммоля) и триэтиламин (5,59 г, 0,0573 молей) и смесь перемешивают в течение 3 дней. Реакционную 35 смесь выпаривают и добавляют этилацетат. Затем реакционную смесь промывают 1-нормальным водным раствором хлористоводородной кислоты, а затем промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. *Трет*-Бутиловый эфир [4-(метоксиметилкарбамоил)тиазол-2-ил]карбаминовой кислоты 40 (выход 14,5 г, 88%) получают в виде желтовато-коричневой жидкой смолы после высушивания над сульфатом магния и выпаривания.

(4) Раствор этилмагнийхлорида (126 мл, 0,252 молей, 2-молярный в 45 тетрагидрофуране) перемешивают и охлаждают до -70 °C на бане сухой лед/ацетон. Раствор *трет*-бутилового эфира [4-(метоксиметилкарбамоил)тиазол-2-ил]карбаминовой кислоты (14,5 г, 0,0504 моля) в тетрагидрофуране (200 мл) добавляют по каплям в течение приблизительно 5 мин. Смесь перемешивают в 50 течение 1 ч. Охлаждающую баню удаляют и перемешивание продолжают в

течение дополнительных 2 ч. Затем смесь переносят в водный раствор хлористого аммония, а потом экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты объединяют, промывают рассолом, высушивают над сульфатом магния и выпаривают, получая почти белое твердое вещество, которое очищают с помощью хроматографии на 350 г силикагеля, элюируя смесью (в соотношении 4:1) этилацетат / дихлорметан, получая *трем*-бутиловый эфир (4-пропионилтиазол-2-ил)карбаминовой кислоты (выход 7,09 г, 55%) в виде почти белого твердого вещества.

(5) *трем*-Бутиловый эфир (4-пропионилтиазол-2-ил)карбаминовой кислоты (5,0 г, 19,5 ммолей) суспензируют в дихлорметане (100 мл) при 0 °C, затем добавляют трифторуксусную кислоту (100 мл) и смесь перемешивают при 0 °C в течение 1,5 ч. Охлаждающую баню удаляют и перемешивание продолжают дополнительно в течение 1 ч, а затем концентрируют реакционную смесь в вакууме. Остаток растирают с эфиром и фильтруют. Твердое вещество растворяют в смеси дихлорметана и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Органический слой отделяют, а водный слой экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические экстракты промывают рассолом, высушивают над сульфатом натрия и выпаривают, получая 1-(2-аминотиазол-4-ил)пропан-1-он (выход 2,3 г, 75%).

(6) Методом, аналогичным описанному в примере 1, (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенил-*N*-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид получают из (2S,3S)-2-*трем*-бутоксикарбониламино-3-фенилмасляной кислоты и 1-(2-аминотиазол-4-ил)пропан-1-она.

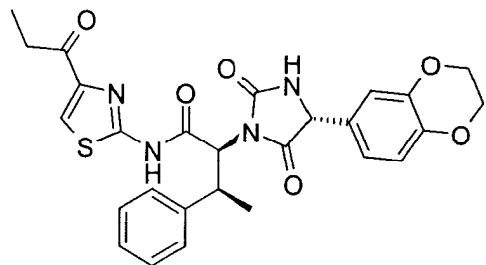
ВРМС: найденная масса 507,1697, вычисленная масса 507,1097 (M+H).

#### Пример 5

Методом, аналогичным описанному в примере 4, получены следующие соединения.

a) (2S,3S)-*N*-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(2,3-дигидробензол[1,4]диоксин-6-ил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенил-*N*-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.

5



10

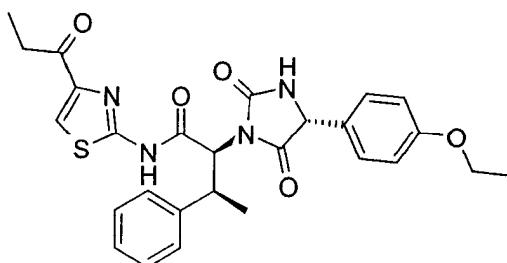
(2R)-*trisubstituted*-Бутоксикарбониламино(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)уксусная кислота получена методом, описанным Bohme, E.H.W. et al., J. Med. Chem. 1980, 23, 405-412.

15

ВРМС: найденная масса 535,1645, вычисленная масса 535,1646 (M+H).

25

б) (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-Этоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.



30

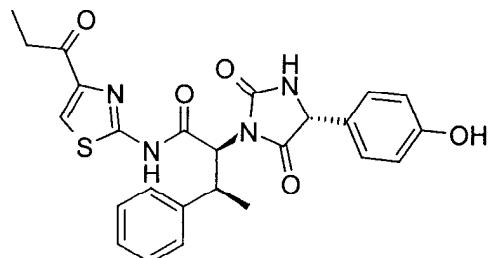
(R)-*trisubstituted*-Бутоксикарбониламино{4-этоксифенил}уксусная кислота, которая была использована вместо (R)-*trisubstituted*-бутилоксикарбониламино(4-метоксифенилглицина) в примере 1г, получена методом, аналогичным описанному для синтеза (R)-*trisubstituted*-бутоксикарбониламино-{4-[2-(тетрагидропиран-2-илокси)этокси]фенил}уксусной кислоты в примере 2б.

35

ВРМС: найденная масса 611,2166, вычисленная масса 611,2170 (M+H).

45

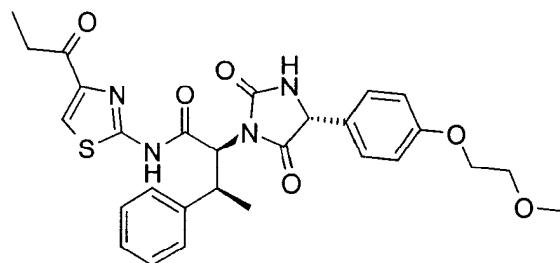
в) (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-Гидроксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.



ЛР-МС: 493 (M+H).

50

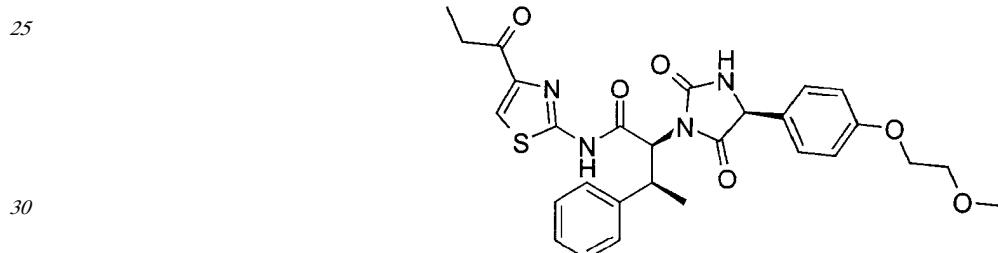
г) (2S,3S)-2-{I-4-[4-(2-Метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.



10 (R)-*tert*-Бутоxикарбониламино[4-(2-метоксиэтокси)фенил]уксусная кислота, которая была использована вместо (R)-*tert*-бутилоксикарбониламино-4-метоксифенилглицина в примере 1г, получена методом, аналогичным описанному для синтеза (R)-*tert*-бутилоксикарбониламино-4-  
15 метилоксифенилглицина в примере 1г.

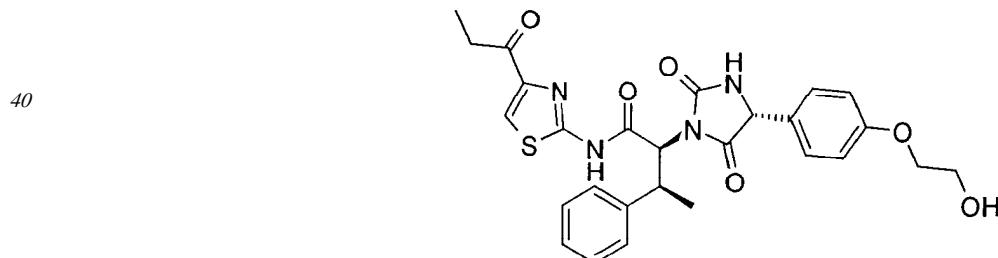
ВРМС: найденная масса 551,1958, вычисленная масса 551,1959 (M+H).

20 д) (2S,3S)-2-{(S)-4-[4-(2-Метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид был выделен в виде побочного продукта синтеза (2S,3S)-2-{(S)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамида.



ВРМС: Найденная масса 551,1692, вычисленная масса 551,1959 (M+H).

35 е) (2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(2-Гидроксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.

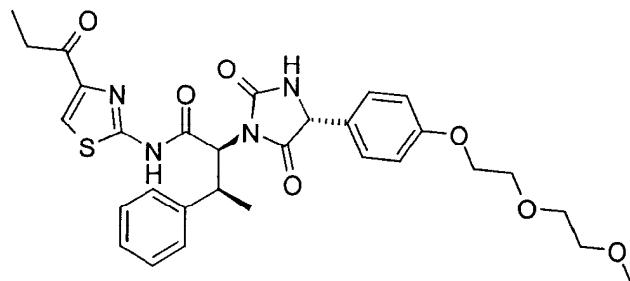


(R)-*tert*-бutoxysuccinylamino{4-[2-(тетрагидропиран-2-илокси)этокси]фенил}уксусная кислота, которая была использована вместо (R)-*tert*-бутилоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицина в примере 1г, получена в примере 2б.

50

ВРМС: найденная масса 537,1804, вычисленная масса 537,1803 (M+H).

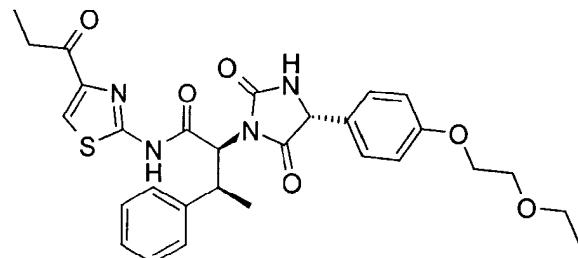
ж) (2S,3S)-2-((R)-4-{4-[2-(2-Метоксиэтокси)этокси]фенил}-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.



(R)-*трем*-Бутоксикарбониламино-{4-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]фенил}уксусная кислота, которая была использована вместо (R)-*трем*-бутилоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицина в примере 1г, получена методом, аналогичным описанному для синтеза (R)-*трем*-бутоксикарбониламино-{4-[2-(тетрагидропиран-2-илокси)этокси]фенил}уксусной кислоты в примере 2б.

ВРМС: найденная масса 595,2217, вычисленная масса 595,2221 (M+H).

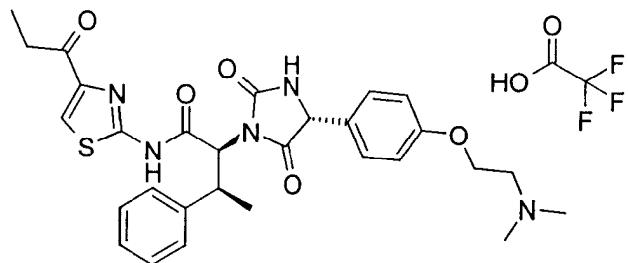
25 3) (2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(2-Этоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.



(R)-*трем*-Бутоксикарбониламино-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]уксусная кислота, которая была использована вместо (R)-*трем*-бутилоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицина в примере 1г, получена методом, аналогичным описанному для синтеза (R)-*трем*-бутоксикарбониламино-{4-[2-(тетрагидропиран-2-илокси)этокси]фенил}уксусной кислоты в примере 2б.

ВРМС: найденная масса 565,2120, вычисленная масса 565,2116 (M+H).

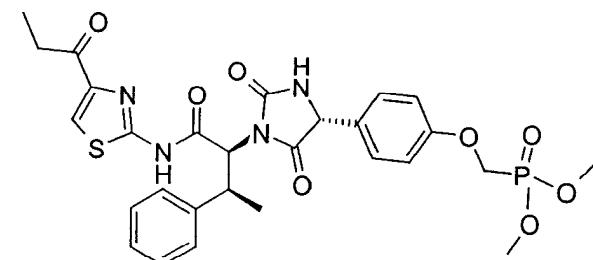
45 50 и) (2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(2-Диметиламиноэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид, соль трифторуксусной кислоты.



10 (R)-*tris*-Бутоксикарбониламино[4-(2-  
диметиламиноэтокси)фенил]уксусная кислота, которая была использована  
вместо (R)-*tris*-бутилоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицина в  
15 примере 1г, получена методом, аналогичным описанному для синтеза (R)-*tris*-  
бутоксикарбониламино-[4-(2-диэтиламиноэтокси)фенил]уксусной кислоты в  
примере 2ж.

20 ВРМС: найденная масса 564,2266, вычисленная масса 564,2275 (M+H).

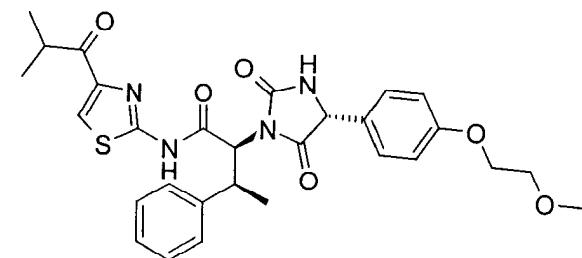
25 й) Диметиловый эфир (4-{(R)-2,5-диоксо-1-[(1S,2S)-2-фенил-1-(4-  
пропионилтиазол-2-илкарбамоил)пропил]имиазолидин-4-  
ил}феноксиметил)fosфоновой кислоты.



35 (R)-*tris*-Бутоксикарбониламино{диметиловый эфир 4-(феноксиметил)-  
фосфоновой кислоты}уксусная кислота, которая была использован вместо (R)-  
*tris*-бутилоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицина в примере 1,  
получена, как описано в примере 8з.

40 ВРМС: найденная масса 615,1670, вычисленная масса 615,1673 (M+H).

45 к) (2S,3S)-N-(4-Изобутирилтиазол-2-ил)-2-{(R)-4-[4-(2-  
метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид.

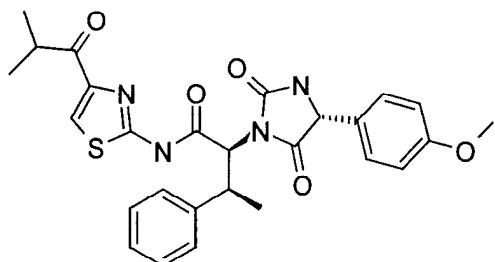


(R)-*трем*-Бутоксикарбониламино[4-(2-метоксиэтокси)фенил]уксусная кислота, которая была использована вместо (R)-*трем*-бутилоксикарбониламино-4-метоксифенилглицина в примере 1г, получена методом, аналогичным описанному для синтеза (R)-*трем*-бутоксикарбониламино{4-[2-(тетрагидропиран-2-илокси)этокси]фенил}уксусной кислоты в примере 2б.

1-(2-Аминотиазол-4-ил)-2-метилпропан-1-он, который был использован вместо 1-(2-аминотиазол-4-ил)этанона в примере 1в, получен методом, аналогичным описанному для синтеза 1-(2-аминотиазол-4-ил)пропан-1-он в примере 4.

ВРМС: найденная масса 565,2116, вычисленная масса 565,2116 (M+H).

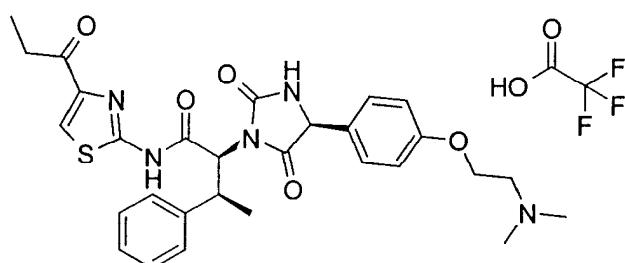
л) (2S,3S)-N-(4-Изобутирилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид.



1-(2-Аминотиазол-4-ил)-2-метилпропан-1-он, который был использован вместо 1-(2-аминотиазол-4-ил)этанона в примере 1в, получен методом, аналогичным описанному для синтеза 1-(2-аминотиазол-4-ил)пропан-1-она в примере 4.

ВРМС: найденная масса 521,1852, вычисленная масса 521,1853 (M+H).

м) (2S,3S)-2-{(S)-4-[4-(2-Диметиламиноэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид, трифторуксусная кислота.



(2S,3S)-2-{(S)-4-[4-(2-Диметиламиноэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид

выделяют в качестве второстепенного изомера вслед за последней стадией при синтезе, описанном в примере 5и.

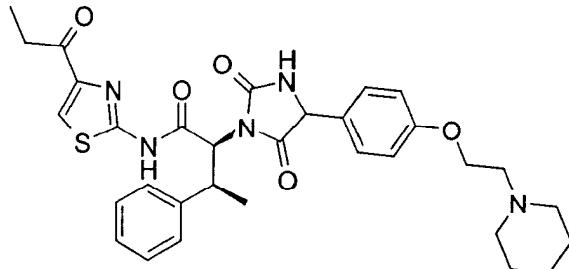
ВРМС: найденная масса 564,2274, вычисленная масса 564,2275 ( $M+H$ ).

5 н) (2S,3S)-2-{2,5-Диоксо-4-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил]имида-1-ил}-3-фенил-*N*-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.

10 15 (1) Раствор (R)-*N*-(*трет*-бутилоксикарбонил(4-гидроксифенилглицина) (1 г, 3,74 ммоля) в сухом N,N-диметилформамиде (35 мл) обрабатывают гидридом 20 натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле) (470 мг, 11,97 ммолей) при 0°C. Через 10 мин реакционную смесь нагревают до комнатной температуры, 25 дополнительно перемешивают в течение 10 мин при этой температуре, а затем обрабатывают гидрохлоридом 1-(2-хлорэтил)пиперидина (720 мг, 2,93 ммолей) и йодидом калия (310 мг, 1,87 ммолей). После перемешивания в течение 15 мин, 30 дополнительно добавляют сухой N,N-диметилформамид (50 мл) и образовавшуюся суспензию оставляют при перемешивании на 27,5 ч.

35 Реакционную смесь распределяют затем между этилацетатом и водой, и водный слой подкисляют до pH 7 1-нормальным водным раствором хлористоводородной кислоты. Водный слой затем лиофилизируют, получая твердый остаток, который 40 сусpenдируют в тетрагидрофуране и фильтруют. Твердое вещество промывают тетрагидрофураном (дважды) и объединенные фильтраты концентрируют, получая сырую (R)-*трет*-бутилоксикарбониламино[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил]уксусную кислоту (1,9 г), которую сразу же используют без 45 предварительной очистки.

50 (2) (R)-*трет*-Бутилоксикарбониламино[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил]уксусную кислоту (740 мг, около 1,96 ммолей) растворяют в тетрагидрофуране (30 мл) и добавляют (2S,3S)-2-амино-3-фенил-*N*-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид (250 мг, 0,78 ммоля) (получен, как описано в



примере 4), а затем гидрохлорид 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида (180 мг, 0,94 ммоля) при 0°C. Реакционную смесь оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры. После перемешивания в течение 3,5 ч дополнительно добавляют в реакционную смесь (R)-*трем-бутоксикарбониламино*[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил]уксусную кислоту (320 мг, около 0,85 ммоля). После дополнительного перемешивания в течение 1,5 ч добавляют в реакционную смесь еще одну порцию (R)-*трем-бутоксикарбониламино*[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил]уксусной кислоты (300 мг, около 0,82 ммоля) вместе с дополнительным количеством гидрохлорида 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида (90 мг, 4,72 ммолей). После перемешивания при комнатной температуре в течение дополнительного 1 ч смесь распределяют между этилацетатом и рассолом, органический экстракт высушивают над сульфатом натрия, концентрируют в вакууме, а образовавшийся остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя сначала этилацетатом, а затем градиентом с дихлорметаном, содержащим от 0 до 10% метанола. *трем*-Бутиловый эфир{(R)-[(1S,2S)-2-фенил-1-(4-пропионилтиазол-2-илкарбамоил)пропилкарбамоил]-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил]метил}карбаминовой кислоты получают в виде белого твердого вещества (выход 120 мг, 24%).

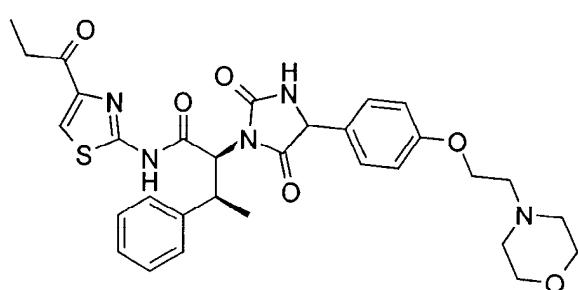
ВРМС: найденная масса 678,3323, вычисленная масса 678,3320 (M+H).

(3) *трем*-Бутиловый эфир{(R)-[(1S,2S)-2-фенил-1-(4-пропионилтиазол-2-илкарбамоил)пропилкарбамоил]-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил]метил}карбаминовой кислоты (110 мг, 0,16 ммоля) растворяют в 30% по объему растворе трифторуксусной кислоты в дихлорметане (5 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 1,5 ч реакционную смесь распределяют между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой подкисляют до pH 8 твердым бикарбонатом натрия, а затем снова экстрагируют этилацетатом (дважды). Объединенные органические слои высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая сырой (2S,3S)-2-{(R)-2-амино-2-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил]ацетамино}-3-фенил-*N*-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид, который сразу же используют без предварительной очистки.

(4) Сырой (2S,3S)-2-{(R)-2-амино-2-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил]ацетамино}-3-фенил-*N*-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид (около 0,16 ммоля) растворяют в тетрагидрофуране (10 мл), который содержит 5 дизопропилэтиламин (142 мкл, 105 мг, 0,81 ммоля), и переносят через каннюлю в раствор дифосгена (14 мкл, 23 мг, 0,12 ммоля) в тетрагидрофуране (15 мл) при 10 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 20 мин, а затем распределяют между этилацетатом и водой. Органический слой отделяют и высушивают над 15 сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Осадок очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя сначала этилацетатом, а затем градиентом с дихлорметаном, содержащим от 0 до 10% метанола. Осаждение смесью дихлорметана с избытком гексана дает (2S,3S)-2-{2,5-диоксо-4-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил]имидазолин-1-ил}-3-фенил-*N*-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид в виде белого твердого вещества (выход 26 мг, 27%).

BPMC: найденная масса 604,2591, вычисленная масса 604,2588 (M+H).

о) (2S,3S)-2-[4-[4-(2-Морфолин-4-илэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.



(1) Раствор (R)-N-(*транс*-бутилоксикарбонил(4-гидроксифенилглицина) (1 г, 3,74 ммолей) в сухом N,N-диметилформамиде (70 мл) обрабатывают гидридом натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле) (470 мг, 11,97 ммолей) при 0°C. Через 10 мин реакционную смесь нагревают до комнатной температуры, дополнительно перемешивают в течение 10 мин при этой температуре, а затем обрабатывают гидрохлоридом 1-(2-хлорэтил)морфолина (720 мг, 2,93 ммолей) и йодидом калия (61 мг, 0,37 ммоля). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 27,5 ч, а затем распределяют между этилацетатом и водой. Водный слой подкисляют до pH 7 1-нормальным водным раствором хлористоводородной кислоты. Водный слой затем лиофилизируют, получая твердый остаток, который суспенцируют в тетрагидрофуране и

отфильтровывают. Твердое вещество промывают тетрагидрофураном (дважды) и объединенные фильтраты концентрируют, получая сырую (R)-*трем-бутоксикарбониламино*[4-(2-морфолин-1-илэтокси)фенил]уксусную кислоту, которую сразу же используют без предварительной очистки.

(2) (R)-*трем-Бутоксикарбониламино*[4-(2-морфолин-1-илэтокси)фенил]уксусную кислоту (около 2,93 ммолей) растворяют в тетрагидрофуране (60 мл) и добавляют (2S,3S)-2-амино-3-фенил-*N*-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид (500 мг, 1,58 ммолей) (получен, как описано в примере 4), а затем гидрохлорид 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодииимида (600 мг, 3,12 ммоле) при 0°C. Реакционную смесь оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры. После перемешивания в течение 5,5 ч смесь распределяют между этилацетатом и рассолом, органический экстракт высушивают над сульфатом натрия, концентрируют в вакууме, а образовавшийся остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя сначала этилацетатом, а затем градиентом с дихлорметаном, содержащим от 0 до 10% метанола. *трем-Бутиловый эфир* {(R)-[4-(2-морфолин-4-илэтокси)фенил]-[(1S,2S)-2-фенил-1-(4-пропионилтиазол-2-илкарбамоил)пропилкарбамоил]-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил]метил} карбаминовой кислоты получают в виде белого твердого вещества (выход 146 мг, 14%).

ВРМС: найденная масса 680,3118, вычисленная масса 680,3113 (M+H).

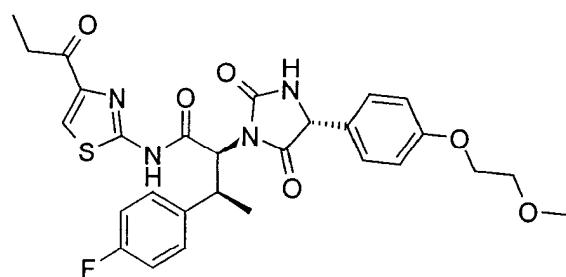
(3) *трем-Бутиловый эфир* {(R)-[4-(2-морфолин-4-илэтокси)фенил]-[(1S,2S)-2-фенил-1-(4-пропионилтиазол-2-илкарбамоил)пропилкарбамоил]-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил]метил} карбаминовой кислоты (0,19 ммоля) растворяют в 30% по объему растворе трифтторуксусной кислоты в дихлорметане (5 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь распределяют между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой подкисляют до pH 8 твердым бикарбонатом натрия, а затем снова экстрагируют этилацетатом (дважды). Объединенные органические слои высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая сырой (2S,3S)-2-{(R)-2-амино-2-[4-(2-морфолин-4-илэтокси)фенил]ацетамино}-3-фенил-*N*-(4-

пропионилтиазол-2-ил)бутирамид, который сразу же используют без предварительной очистки.

(4) Сырой (2S,3S)-2-{(R)-2-амино-2-[4-(2-морфолин-4-илэтокси)фенил]ацетамино}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил) (около 0,19 5 ммоля) растворяют в тетрагидрофуране (10 мл), который содержит дизопропилэтиламин (160 мкл, 122 мг, 0,94 ммоля), и переносят через канюлю 10 в раствор дифосгена (16 мкл, 26 мг, 0,13 ммоля) в тетрагидрофуране (15 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 20 мин, а затем распределяют 15 между этилацетатом и водой. Органический слой отделяют и высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Осадок очищают при помоши хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 100% этилацетата в гексане, и выделенный продукт очищают далее с помощью 20 препаративной тонкослойной хроматографии, используя силикагель и элюируя этилацетатом. Осаждение выделенного продукта из смеси дихлорметана с избытком гексана дает (2S,3S)-2-{4-[4-(2-морфолин-4-илэтокси)фенил]-2,5- 25 диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид в виде почти белого твердого вещества (выход 32 мг, 29%).

ВРМС: найденная масса 606,2384, вычисленная масса 606,2381 (M+H).

п) (2S,3S)-3-(3-Фторфенил)-2-{(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5- 30 диоксоимидазолидин-1-ил}-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.

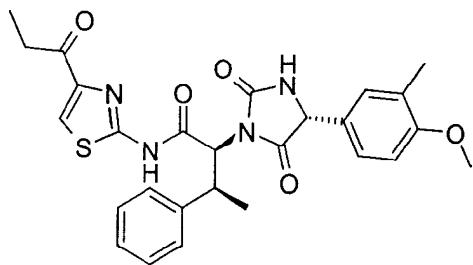


(40) (2S,3S)-2-*трем*-Бутоксикарбониламино-3-(4-фторфенил)масляная кислота получена методом, аналогичным синтезу (2S,3S)-2-*трем*-бутоксикарбониламино-3-фенилпентановой кислоты, описанному в примере 3.

ВРМС: найденная масса 569,1866, вычисленная масса 569,1865 (M+H).

п) (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-Метокси-3-метилфенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.

5



10

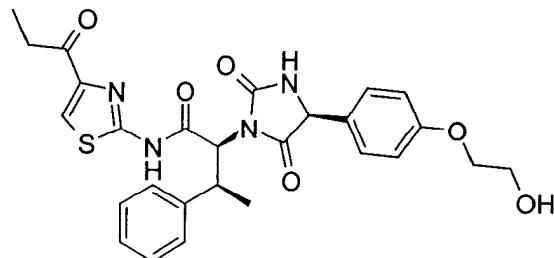
(R)-*t*-Бутил-4-(4-метокси-3-метилфенил)уксусная кислота получена, как описано в примере 8ж.

ВРМС: найденная масса 543,1672, вычисленная масса 543,1672 (M+H).

15

с) (2S,3S)-2-{(S)-4-[4-(2-Гидроксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.

20



25

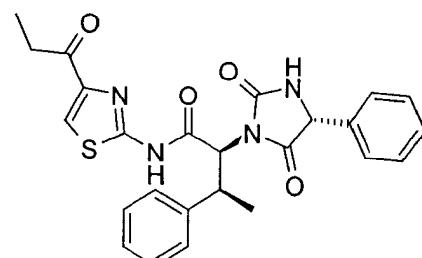
Получен аналогично синтезу (2S,3S)-2-{I-4-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамида (пример 5е), но с использованием (S)-4-гидроксифенилглицина вместо (R)-4-гидроксифенилглицина.

ВРМС: найденная масса 537,1802, вычисленная масса 537,1803 (M+H).

30

т) (2S,3S)-2-((R)-2,5-Диоксо-4-фенилимида-1-ил)-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.

35



40

Получен аналогично методу, описанному в примере 4, но с использованием (R)-*t*-бутилоксикарбониламинофенилглицина вместо (R)-*t*-бутилоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицина.

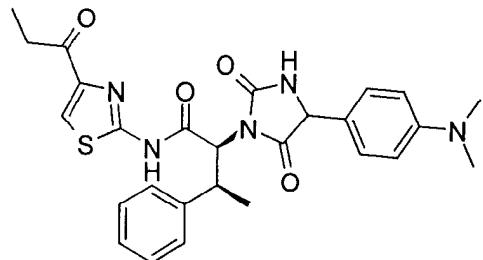
ВРМС: найденная масса 477,1595, вычисленная масса 477,1591 (M+H).

50

у) (2S,3S)-2-[4-(4-Диметиламнофенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.

5

10



Получен аналогично методу, описанному в примере 4, но с использованием

15 *трет*-бутоксикарбониламино(4-диметиламинофенил)уксусной кислоты вместо

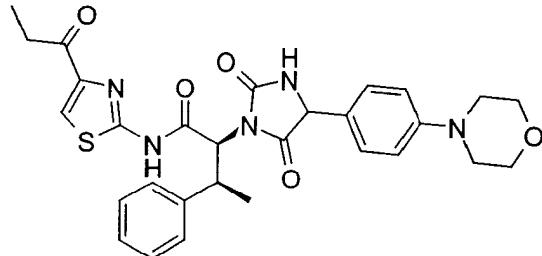
(R)-*трет*-бутоксикарбониламино-4-метоксифенилглицина.

ВРМС: найденная масса 520,2015, вычисленная масса 520,2013 (M+H).

20

ф) (2S,3S)-2-[4-(4-Морфолин-4-илфенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.

25



30

Получен аналогично методу, описанному в примере 4, но с использованием *трет*-бутоксикарбониламино(4-морфолин-4-илфенил)уксусной кислоты вместо (R)-*трет*-бутилоксикарбониламино-4-метоксифенилглицина. *трет*-

35

Бутоксикарбониламино-(4-морфолин-4-илфенил)уксусная кислота получена методом, описанным в примере 9, стадия 1, но с использованием 4-морфолин-4-илбензальдегида вместо 4-тиометилбензальдегида.

40

4-Морфолин-4-илбензальдегид получают следующим образом:

45

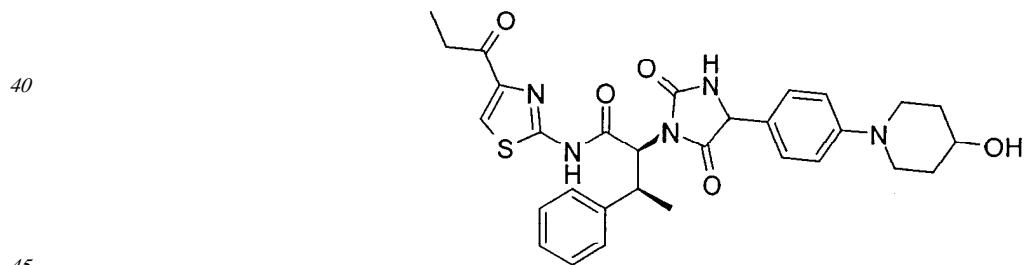
Смесь 2-(4-йодфенил)-[1,3]диоксолана (960 мг, 3,477 ммолей), 18-краун-6-эфира (1,021 г, 3,85 ммолей), аддукта *трис*-(дibenзилиденацетон)дипалладий(0)-хлороформ (36,35 мг, 0,0348 ммоля), рац-2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (65,54 мг, 0,104 ммоля) и *трет*-бутоксида натрия (447,9 мг, 4,52 ммоля) дегазируют аргоном. К смеси в атмосфере аргона добавляют дегазированный аргоном свежеперегнанный морфолин (324,6 мг, 3,651 ммолей) в сухом тетрагидрофуране (8 мл). Смесь перемешивают при комнатной

5 температуре в течение 2 ч, а затем нагревают с обратным холодильником в  
 течение 2 ч, охлаждают до комнатной температуры, переносят в этилацетат (50  
 10 мл), промывают водой (трижды по 50 мл) и снова экстрагируют этилацетатом  
 (50 мл). Объединенные органические экстракты высушивают над сульфатом  
 15 натрия, фильтруют и концентрируют, получая остаток (1,06 г), который  
 очищают с помощью хроматографии на колонке с деактивированным метанолом  
 20 силикагелем, элюируя градиентом 5%-ными порциями от 0 до 25% этилацетата в  
 гексане. 4-(4-[1,3]Диоксолан-2-илфенил)морфолин элюируют смесью от 20 до  
 25% этилацетата в гексане. После отгонки растворителей 4-(4-[1,3]диоксолан-2-  
 25 илфенилморфолин получают в виде желто-коричневого твердого вещества  
 (выход 690 мг, 84,3 %).

20 Смесь 4-(4-[1,3]диоксолан-2-илфенилморфолина (690 мг, 2,933 ммолей) в  
 метаноле (5 мл) обрабатывают 10 каплями концентрированного водного  
 раствора хлористоводородной кислоты. Смесь перемешивают при комнатной  
 25 температуре в течение 1 ч, добавляют 5 капель воды и продолжают  
 перемешивание в течение 2 ч при комнатной температуре. Раствор затем  
 30 переносят в этилацетат (50 мл) и промывают насыщенным водным раствором  
 бикарбоната натрия (дважды по 50 мл), экстрагируют этилацетатом (дважды по  
 50 мл). Объединенные органические экстракты высушивают над сульфатом  
 35 натрия, фильтруют и концентрируют, получая 4-морфолин-4-илбензальдегид в  
 виде желто-коричневого воскообразного твердого вещества (выход 550 мг, 98%).

ВРМС: найденная масса 562,2120, вычисленная масса 562,2119 (M+H).

35  $\chi$  (2S,3S)-2- {4-[4-(4-Гидроксипиперидин-1-ил)-фенил]-2,5-  
 диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил- $N$ -(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.



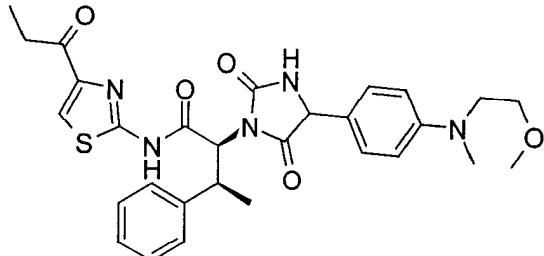
Получен, как описано в примере 4, но с использованием *трем-*  
 бутиксикарбониламино[4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)фенил]уксусной кислоты  
 50 вместо (R)-*трем*-бутилоксикарбониламино-4-метоксифенилглицина. *трем*-  
 Бутиксикарбониламино-[4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)фенил]уксусная кислота

получена аналогично методу, описанному в примере 5ф, но с использованием пиперидин-4-ола вместо морфолина.

ВРМС: найденная масса 576,2275, вычисленная масса, 576,2275 (M+H).

5 ii) (2S,3S)-2-(4-{4-[(2-Метоксиэтил)метиламино]фенил}-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.

10



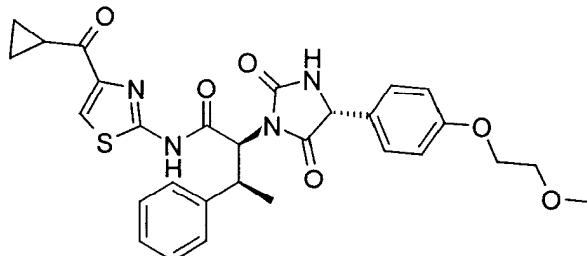
15

20 Получен, как описано в примере 4, но с использованием *трем*-бутоксикарбониламино{4-[(2-метоксиэтил)метиламино]фенил}уксусной кислоты вместо (R)-*трем*-бутилоксикарбониламино-4-метоксифенилглицина. *трем*-25 Бутоксикарбониламино{4-[(2-метоксиэтил)метиламино]фенил}уксусная кислота получена аналогично методу, описанному в примере 5ц, но с использованием (2-метоксиэтил)метиламина вместо морфолина.

ВРМС: найденная масса 564,2279, вычисленная масса 564,2275 (M+H)

30 ч) (2S,3S)-N-(4-Циклопропанкарбонилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид.

35



40

45 Получен, как описано в примере 4, но с использованием циклопропилмагнийхлорида вместо этилмагнийхлорида на стадии 4 и (R)-*трем*-бутоксикарбониламино[4-(2-метоксиэтокси)фенил]уксусной кислоты (получена, как описано в примере 2в) вместо (R)-*трем*-бутилоксикарбониламино-4-метоксифенилглицина.

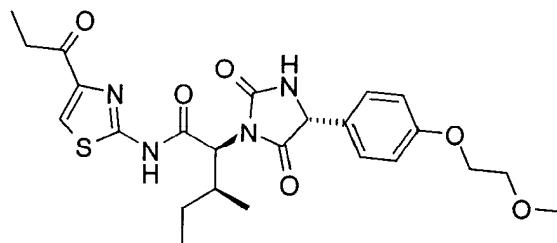
ВРМС: найденная масса 563,1955, вычисленная масса 563,1959 (M+H).

50

ш) (4-Пропионилтиазол-2-ил)амид (2S,3S)-2-{4-[4-(2-  
метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-метилпентановой  
кислоты.

5

10



15

20

25

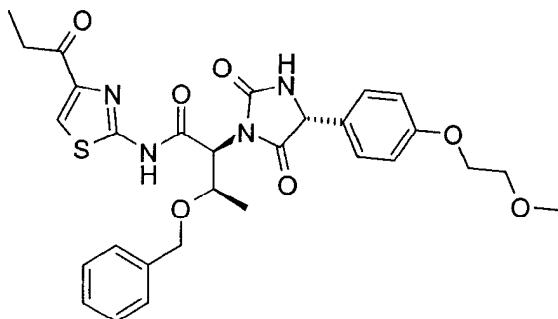
Получен, как описано в примере 4, но с использованием (2S,3S)-2-*трем*-  
бутоксикарбониламино-3-метилпентановой кислоты вместо (2S,3S)-2-*трем*-  
бутоксикарбониламино-3-фенилмасляной кислоты и (R)-*трем*-  
бутоксикарбониламино-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]уксусной кислоты (получена,  
как описано в примере 2в) вместо (R)-*трем*-бутилоксикарбониламино-4-  
метоксифенилглицина.

ВРМС: найденная масса 503,1961, вычисленная масса 503,1959 (M+H).

щ) (2S,3R)-3-Бензилокси-2-{®-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-  
диоксоимидазолидин-1-ил}-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.

30

35



40

45

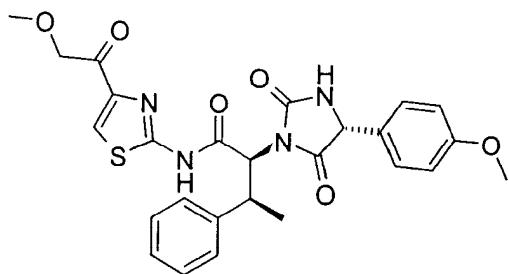
Получен, как описано в примере 4, но с использованием (2S,3R)-3-  
бензилокси-2-*трем*-бутоксикарбониламиномасляной кислоты вместо (2S,3S)-2-  
*трем*-бутоксикарбониламино-3-фенилмасляной кислоты и (R)-*трем*-  
бутоксикарбониламино-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]уксусной кислоты (получена,  
как описано в примере 2в) вместо (R)-*трем*-бутилоксикарбониламино-4-  
метоксифенилглицина.

ВРМС: найденная масса 581,2063, вычисленная масса 581,2065 (M+H).

50

Пример 6: (2S,3S)-N-[4-(2-Метоксиацетил)тиазол-2-ил]-2-[(R)-4-(4-  
метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид.

5



(1) К раствору *трем*-бутилового эфира [4-(метоксиметилкарбамоил)тиазол-2-ил]карбаминовой кислоты (17,0 г, 59,2 ммолей) (полученной, как описано в примерах 4а-4в) в ацетонитриле (250 мл) добавляют карбонат калия (40,8 г, 295,2 ммолей) и 4-диметиламинопиридин (1,4 г, 11,5 ммолей), а затем ди-*трем*-бутилдикарбонат (27,1 г, 124,2 ммолей) при комнатной температуре. После 15 перемешивания в течение 12 ч, реакцию отфильтровывают через целинку, а растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью с градиентом от 30% до 40% этилацетата в гексане, получая [4-(метоксиметилкарбамоил)тиазол-2-ил]-бис-(*трем*-бутиловый эфир карбаминовой кислоты) (выход 20,1 г, 88% выход).

(2) К раствору дизопропиламида лития (13,3 г, 124,1 ммолей) в безводном тетрагидрофуране (100 мл), охлажденном до -78°C, добавляют по каплям метилметоксиацетат (12,9 г, 124,3 ммолей) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) при

30 -78°C. Смесь перемешивают при -78°C в течение 15 мин. [4-(Метоксиметилкарбамоил)тиазол-2-ил]-бис-(*трем*-бутиловый эфир карбаминовой кислоты) (6,0 г, 15,5 ммолей) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) добавляют по каплям к аниону при -78 °C. Смесь перемешивают в течение 35 30 мин, затем гасят насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, экстрагируют этилацетатом, промывают рассолом и высушивают над сульфатом натрия. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью с градиентом от 10% до 30% этилацетата в гексане. Метиловый эфир 3-(2-бис-*трем*-бутиоксикарбониламинотиазол-4-ил)-2-метокси-3-оксопропионовой кислоты получают в виде белой пены (выход 1,54 г, 23%).

(3) К раствору метилового эфира 3-(2-бис-*трем*-бутиоксикарбониламинотиазол-4-ил)-2-метокси-3-оксопропионовой кислоты (1,54 г, 3,6 ммолей) в дихлорметане (15 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (7,2 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и

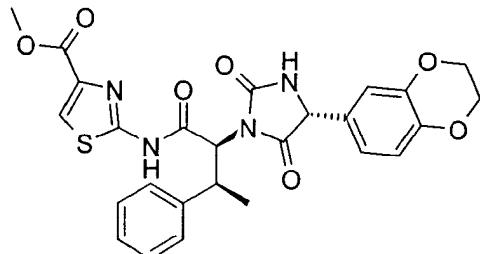
перемешивают в течение 4 ч. Растворитель удаляют в вакууме, а остаток распределяют между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагируют этилацетатом и объединенные экстракты промывают рассолом и высушивают над сульфатом натрия. Растворитель удаляют, получая метиловый эфир 3-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метокси-3-оксопропионовой кислоты в виде масла (выход 800 мг, 97%).

(4) К раствору метилового эфира 3-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метокси-3-оксопропионовой кислоты (765 мг, 3,3 ммоля) в тетрагидрофуране (25 мл) добавляют 1-молярный водный раствор гидроксида натрия (4,0 мл, 4,0 ммоля) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 2 ч, затем охлаждают до 0°C. Добавляют 1-нормальный водный раствор серной кислоты (33 мл, 33,2 ммоля) и нагревают реакцию до 40°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждают затем до 0°C и подщелачивают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Суспензию экстрагируют этилацетатом, объединенные органические экстракты промывают водой, рассолом и высушивают над сульфатом магния. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью (в соотношении 7:3) этилацетат/гексан, получая 1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксизетанон в виде желтого масла (выход 240 мг, 42%).

(5) Методом, аналогичным методу, описанному в примере 1, получают (2S,3S)-N-[4-(2-метоксиацетил)тиазол-2-ил]-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид из 1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-метоксизетанона.

ВРМС: найденная масса 507,2888, вычисленная масса 507,2887 (M+H).

Пример 7: Метиловый эфир 2-[(2S,3S)-2-[(R)-4-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино]тиазол-4-карбоновой кислоты.



(1) Этиловый эфир 2-аминотиазол-4-карбоновой кислоты (38 г) (полученный, как описано в примере 4) в метаноле (400 мл) охлаждают на ледяной бане и добавляют к нему 25%-ный метоксид натрия в течение 0,5 ч. 5 Ледянную баню удаляют через 0,5 ч. Небольшое количество нерастворенного вещества отделяют фильтрованием, и к желтому раствору добавляют насыщенный водный раствор хлористого аммония, а реакционную смесь 10 концентрируют для удаления избытка метанола. Смесь подщелачивают до pH 9,0 водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют смесью (в соотношении 1:1) эфир / тетрагидрофуран (трижды по 200 мл). Объединенные органические 15 экстракты промывают водой. Органический раствор высушивают над сульфатом натрия и концентрируют, получая бледно-желтое твердое вещество, содержащее некоторый остаток растворителя. Твердое вещество суспензируют в гексане, 20 фильтруют через 5,5 см воронку, а затем высушивают в вакууме, получая метиловый эфир 2-аминотиазол-4-карбоновой кислоты (15,6 г) в виде бледно-желтого твердого вещества.

(2) Метиловый эфир 2-аминотиазол-4-карбоновой кислоты (0,57 г, 3,62 25 ммолей), (2S,3S)-2-*трет*-бутоксикарбониламино-3-фенилмасляную кислоту (фирма Acros) (1,01 г, 3,62 ммолей), 1-гидроксибензотиазол (0,59 г, 4,34 30 ммолей) и О-бензотиазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфат (1,65 г, 4,34 ммолей) в N,N-диметилформамиде (8 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь разбавляют этилацетатом, 35 промывают водой, рассолом и высушивают (сульфат магния). Выпаривание растворителей и хроматография остатка на силикагеле, элюирование градиентом 0,2-1,5% метанола в дихлорметане дает метиловый эфир 2-((2S,3S)-2-*трет*-бутоксикарбониламино-3-фенилбутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты 40 (выход 0,65 г, 43%).

(3) Метиловый эфир 2-((2S,3S)-2-*трет*-бутоксикарбониламино-3-фенилбутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты (0,65 г, 1,54 ммолей) 45 перемешивают в дихлорметане (5 мл) на ледяной бане. Затем добавляют трифторуксусную кислоту (5 мл) и раствор перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривают, а остаток осаждают в эфире. Смесь энергично перемешивают в течение 10 мин, а затем фильтруют. Твердое вещество 50 распределяют между водным раствором бикарбоната натрия и дихлорметаном.

Органический слой отделяют, а водный слой экстрагируют дихлорметаном.

Объединенные органические экстракты промывают рассолом и высушивают над сульфатом натрия. Выпаривание растворителей дает метиловый эфир 2-((2S,3S)-2-амино-3-фенилбутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты (выход 0,35 г, 71%).

(4) Метиловый эфир 2-((2S,3S)-2-амино-3-фенилбутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты (0,255 г, 0,80 ммоля), (2R)-*трем*-бутоксикарбониламино-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)уксусная кислота (полученная согласно методу Bohme, E.H.W. et al., J. Med. Chem. 1980, 23, 405-412), О-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфат (0,364 г, 0,96 ммолей) и дизопропилэтиламин (0,56 г, 3,2 ммолей) растворяют в N,N-диметилформамиде (3 мл) на ледяной бане. К этой смеси добавляют по каплям 1-гидроксибензотриазол (0,13 г, 9,6 ммолей) в N,N-диметилформамиде (1 мл).

Перемешивание продолжают в течение 30 мин при 0°C. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и промывают водой и рассолом. Органический слой разбавляют равным объемом дихлорметана, фильтруют через слой силикагеля со слоем сульфата натрия наверху и элюируют смесью (в соотношении 1:1) этилацетата с дихлорметаном. Выпаривание растворителей дает белое твердое вещество, которое растирают в смеси эфир / гексан, получая сырой метиловый эфир 2-{(2S,3S)-2-[(R)-2-*трем*-бутоксикарбониламино-2-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)ацетиламино]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты (0,49 г).

(5) Метиловый эфир 2-{(2S,3S)-2-[(R)-2-*трем*-бутоксикарбониламино-2-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)ацетиламино]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты (0,49 г, 0,80 ммоля) перемешивают в дихлорметане (8 мл) на ледяной бане. Затем добавляют трифтруксусную кислоту (8 мл) и раствор перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривают, а остаток переносят в смесь гексана с эфиром. Смесь энергично перемешивают в течение 10 мин, а затем фильтруют. Образовавшееся твердое вещество распределяют между водным раствором бикарбоната натрия и дихлорметаном. Органический слой отделяют, а водный слой экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические экстракты промывают рассолом и высушивают над сульфатом натрия. Выпаривание

растворителей дает метиловый эфир 2-[(2S,3S)-2-[(R)-2-амино-2-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)ацетиламино]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты (выход 0,384 г, 94%).

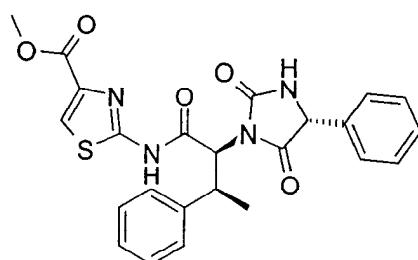
(6) Раствор метилового эфира 2-{(2S,3S)-2-[(R)-2-амино-2-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)ацетиламино]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты (0,380 г, 0,75 ммоля) и диизопропилметиламина (0,52 мл, 3 ммоля) в тетрагидрофуране (7,5 мл) добавляют к раствору дифосгена (0,48 мл, 4 ммоля) в смеси толуола (7,5 молей) и тетрагидрофурана (7,5 молей) в течение 10 мин при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C еще в течение 20 мин, а затем разбавляют этилацетатом, промывают водой, рассолом и высушивают над сульфатом натрия. Выпаривание растворителей, хроматография остатка на силикагеле и элюирование смесью с градиентом 0,2-1% метанола в дихлорметане дает метиловый эфир (2-{(2S,3S)-2-[(R)-4-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты (выход 0,22 г, 55%).

BPMC: найденная масса 537,1438, вычисленная масса 537,1439 (M+H).

### Пример 8

Аналогично методу, описанному в примере 7, получают следующие соединения:

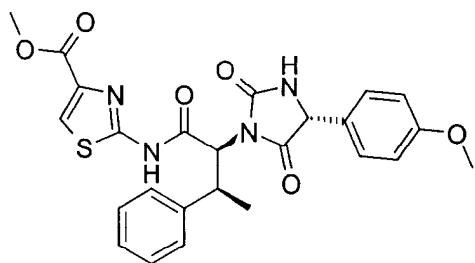
а) Метиловый эфир 2-[(2S,3S)-2-((R)-2,5-диоксо-4-фенилимиазолидин-1-ил)-3-фенилбутириламино]тиазол-4-карбоновой кислоты.



Анализ: вычислено для  $C_{24}H_{22}N_4O_5S$ , 0,2  $C_6H_{14}$ : C 61,05; H 5,04; N 11,30; S 6,47. Найдено: C 61,27; H 5,25; N 10,95; S 6,10.

6) Метиловый эфир 2-[(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимиазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты.

5



10

(R)-*tert*-Бутилоксикарбамоиламино-4-метоксифенилглицин (Hyun, M.H.; Cho, Y. K. et al. J. Liq. Chrom. & Rel. Technol. 2002, 25, 573-588.) используют вместо (2R)-*tert*-бутоксикарбониламино(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)уксусной кислоты в примере 7 (стадия 4).

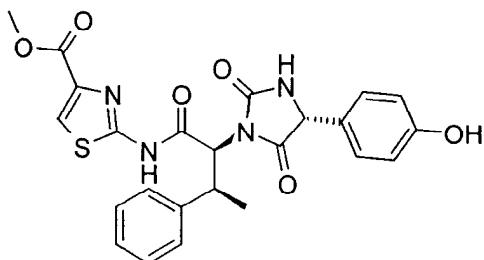
15

ВРМС: найденная масса 509,1485, вычисленная масса 509,1490 (M+H).

20

в) Метиловый эфир 2-{(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-гидроксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты.

25



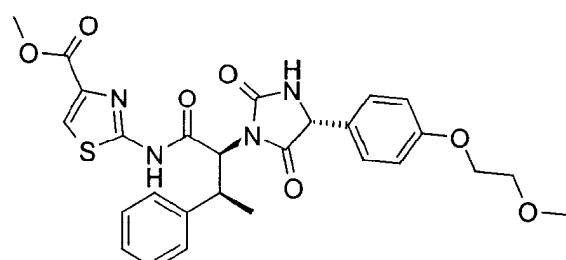
30

ВРМС: найденная масса 495,1334, вычисленная масса 495,1333(M+H).

35

г) Метиловый эфир 2-((2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты.

40



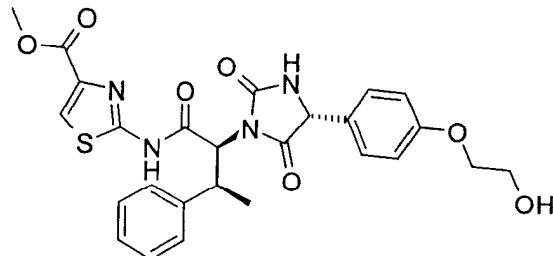
50

(R)-*tert*-Бутоксикарбониламино-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]уксусная кислота, которая использована вместо (2R)-*tert*-бутоксикарбониламино-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)уксусной кислоты в примере 7 (стадия 4), получена методом, аналогичным описанному для синтеза (R)-*tert*-

бутоксикарбониламино-*{4-[2-(тетрагидропиран-2-илокси)этокси]фенил}*уксусной кислоты в примере 26.

ВРМС: найденная масса 553,1753, вычисленная масса 553,1752 (M+H).

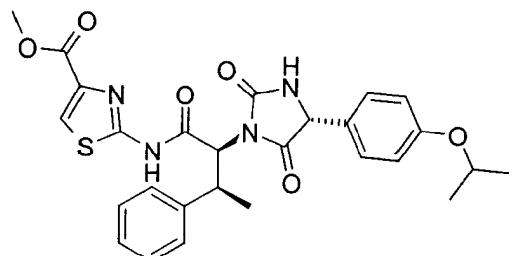
5 г) Метиловый эфир 2-((2S,3S)-2-*{(R)-4-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}*-3-фенилбутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты.



20 (R)-*tert*-Бутоксикарбониламино-*{4-[2-(тетрагидропиран-2-илокси)этокси]фенил}*уксусная кислота, которую используют вместо (2R)-*tert*-бутоксикарбониламино(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)уксусной кислоты в примере 7 (стадия 4), получают как описано в примере 26.

25 ВРМС: найденная масса 539,1595, вычисленная масса 539,1595 (M+H).

25 е) Метиловый эфир 2-*{(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-изопропоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты*

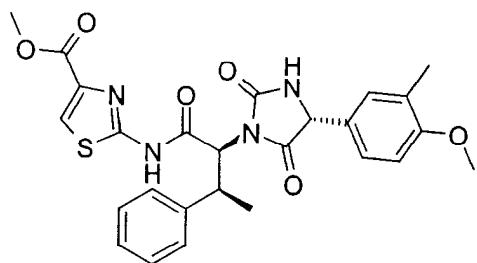


40 (R)-*tert*-Бутоксикарбониламино-[4-(1-метилэтокси)фенил]уксусная кислота, которую используют вместо (R)-*tert*-бутоксикарбониламино-*{4-[2-(тетрагидропиран-2-илокси)этокси]фенил}*уксусной кислоты в примере 8д, получена методом, аналогичным описанному для синтеза (R)-*tert*-бутоксикарбониламино-*{4-[2-(тетрагидропиран-2-илокси)этокси]фенил}*уксусной кислоты в примере 26.

45 ВРМС: найденная масса 537,1803, вычисленная масса 537,1803 (M+H).

50 ж) Метиловый эфир 2-*{(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-метокси-3-метилфенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты*

5



10

(R)-*трем*-Бутоxикарбониламино(4-метокси-3-метилфенил)уксусная кислота получена следующим образом.:

(1) К раствору (4-метокси-3-метилфенил)уксусной кислоты (5,04 г, 27,97 ммолей) и триэтиламина (3,9 мл, 27,97 ммолей) в безводном тетрагидрофуране (100 мл) в атмосфере аргона при -78°C добавляют trimetilaцетилхлорид (3,44 мл, 27,97 ммоля). Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 10 мин и при 0°C в течение 1 ч, затем снова охлаждают до -78°C. В это же время в отдельную колбу с (R)-(+)-4-бензил-2-оксазолидиноном (4,96 г, 27,97 ммолей) в безводном тетрагидрофуране (100 мл) в атмосфере азота при -78 °C добавляют по каплям раствор н-бутиллития (14 мл, 28 ммолей, 2-молярный раствор в гексане). Вторую реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 20 мин, затем переносят через каннюлю в первую реакционную колбу, содержащую смешанный ангидрид, при -78 °C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 18 ч. Смесь гасят насыщенным водным раствором хлористого аммония (200 мл) и концентрируют приблизительно до половины первоначального объема при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана. Оставшуюся смесь экстрагируют этилацетатом (дважды по 250 мл). Органические слои отделяют, объединяют, высушивают над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Осадок очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью (в соотношении 1:1) этилацетат / гексан и получая (R)-4-бензил-3-[2-(4-метокси-3-метилфенил)ацетил]оксазолидин-2-он в виде бледно-желтого масла (выход 8,5 г, 89%).

45

50

(2) В раствор (R)-4-бензил-3-[2-(4-метокси-3-метилфенил)ацетил]оксазолидин-2-она (8,5 г, 25 ммолей) в сухом тетрагидрофуране (120 мл) в атмосфере азота при -78°C добавляют гексаметилдисилазид калия (36 мл, 32,6 ммолей, 0,91-молярный раствор в тетрагидрофуране). Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч,

а затем предварительно охлажденный раствор 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилазида (8,8 г, 28,6 ммолей) в тетрагидрофуране (80 мл) при -78°C добавляют по каплям через канюлю. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1,5 ч, а затем добавляют уксусную кислоту (5,4 экв., 8,2 г, 136 ммолей). Реакционную смесь нагревают до 35°C на водяной бане и перемешивают в течение 2 ч, анализируя в это время с помощью тонкослойной хроматографии образование нужного продукта в виде главного компонента. Реакционную смесь концентрируют до меньшего объема, затем переносят в воду и экстрагируют этилацетатом (дважды по 200 мл). Органические слои отделяют, высушивают, над сульфатом натрия и концентрируют. Осадок очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью (в соотношении 2:1) дихлорметан / гексан и получая (R)-3-[(R)-2-азидо-2-(4-метокси-3-метилфенил)ацетил]-4-бензилоксазолидин-2-он в виде желтого масла (выход 8,0 г, 84%).

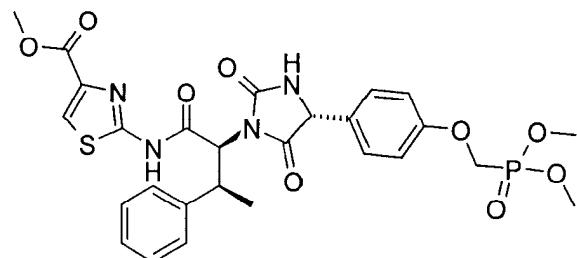
(3) В раствор (R)-3-[(R)-2-азидо-2-(4-метокси-3-метилфенил)ацетил]-4-бензилоксазолидин-2-она (8 г, 21 ммоля) и ди-*трем*-бутилкарбоната (9,2 г, 42 ммоля) в этилацетате (100 мл) добавляют 10%-ный палладий на активированном угле (3 г) в атмосфере азота. Образовавшуюся суспензию энергично встряхивают под давлением водорода (379 кПа) в аппарате Парра в течение 24 ч. Смесь затем отфильтровывают через слой целита, а фильтрат концентрируют. Осадок очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью (в соотношении 1:4) этилацетат / гексан и получая *трем*-бутиловый эфир [(R)-2-((R)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-1-(4-метокси-3-метилфенил)-2-оксоэтил]карбаминовой кислоты в виде желтого масла (выход 6,05 г, 63%).

(4) В раствор *трем*-бутилового эфира [(R)-2-((R)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-1-(4-метокси-3-метилфенил)-2-оксоэтил]карбаминовой кислоты (6,05 г, 13,3 ммолей) в смеси (в соотношении 4:1) тетрагидрофуран / вода (200 мл) при -10°C последовательно добавляют 30%-ный водный раствор перекиси водорода (15 мл, 133 ммоля) и раствор моногидрата гидроксида лития (1,63 г, 40 ммолей) в воде (20 мл). Реакционную смесь перемешивают при -10°C, контролируя ход реакции с помощью тонкослойной хроматографии. Через 4 ч данные тонкослойной хроматографии указывают на полное расходование исходных веществ. После этого добавляют насыщенный водный раствор

сульфата натрия (100 мл). Затем смесь концентрируют до половины исходного объема удалением тетрагидроурана при пониженном давлении, и экстрагируют дихлорметаном (дважды по 100 мл). Водный слой отделяют и подкисляют до pH 4 водным раствором лимонной кислоты и экстрагируют этилацетатом (дважды по 250 мл). Органические слои отделяют, высушивают над сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и высушивают в вакууме, получая (R)-*трем*-бутоксикарбониламино(4-метокси-3-метилфенил)уксусную кислоту в виде белой пены (выход 2,2 г, 58%).

ВРМС: найденная масса 523,1646, вычисленная масса 523,1646 (M+H).

3) Метиловый эфир 2-((2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(диметоксифосфорилметокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты.



*трем*-Бутоксикарбониламино-[*(R*)-4-(диметоксифосфорилметокси)фенил]уксусную кислоту получают следующим образом: смешивают диметилфосфит (2,0 г, 18,2 ммолей), параформальдегид (574 мг, 19,1 ммолей) и триэтиламин (0,25 мл, 1,8 ммоля) и нагревают до 70°C, получая прозрачный раствор. Через 1 ч реакцию охлаждают и концентрируют в вакууме в течение ночи, получая сырой диметиловый эфир гидроксиметилфосфоновой кислоты (2,5 г).

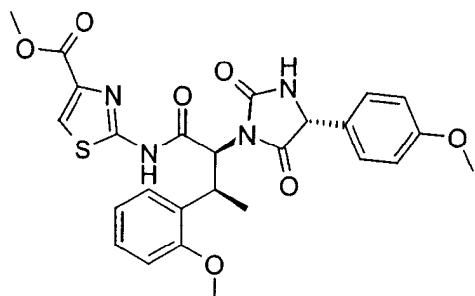
(2) К раствору диметилового эфира гидроксиметилфосфоновой кислоты (2,0 г, 14,5 ммолей) в безводном дихлорметане (50 мл) при -20°C добавляют пиридин (1,4 мл, 16,7 ммолей), а затем ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (2,7 мл, 15,9 ммолей). После перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч, смесь отфильтровывают через целит с тонким слоем силикагеля. Фильтрат промывают холодным 1,0-нормальным водным раствором хлористоводородной кислоты, водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и высушивают над сульфатом натрия. Растворители удаляют, получая

диметоксифосфорилметиловый эфир трифторметансульфоновой кислоты в виде масла (выход 2,1 г, 53%).

(3) Гидрид натрия (18,9 мг, 0,79 ммоля) добавляют к (R)-*трем*-  
<sup>5</sup> бутоксикарбониламино(4-гидроксифенил)уксусной кислоте (100 мг, 0,37 ммоля) в безводном диметилформамиде (2,5 мл) на ледяной бане. Смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры, а затем добавляют  
<sup>10</sup> диметоксифосфорилметиловый эфир трифторметансульфоновой кислоты (122 мг, 0,45 ммоля). Перемешивание продолжают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь переносят в 0,2-молярный водный раствор  
<sup>15</sup> хлористоводородной кислоты (10 мл), а затем экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, рассолом и высушивают над сульфатом натрия. Выпаривание растворителей дает *трем*-бутоксикарбониламино[(R)-4-  
<sup>20</sup> (диметоксифосфорилметокси)фенил]уксусную кислоту (выход 120 мг, 83%).

ВРМС: найденная масса 617,1459, вычисленная масса 617,1466 (M+H).

и) Метиловый эфир 2-{(2S,3S)-3-(2-метоксифенил)-2-[4-(4-метоксифенил)-  
<sup>25</sup> 2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]бутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты.

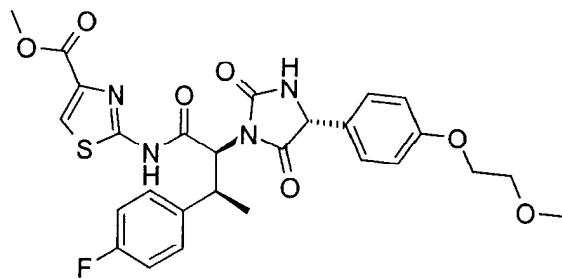


<sup>30</sup> (2S,3S)-2-*трем*-Бутоксикарбониламино-3-(2-метоксифенил)масляная кислота получена методом, аналогичным синтезу (2S,3S)-2-*трем*-  
<sup>35</sup> бутоксикарбониламино-3-фенилпентановой кислоты, как описано в примере 3.

ВРМС: найденная масса 539,1591, вычисленная масса 539,1595 (M+H).

й) Метиловый эфир 2-((2S,3S)-3-(4-фторфенил)-2-{(R)-4-[4-(2-  
<sup>40</sup> метоксизтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}бутириламино)тиазол-4-  
<sup>45</sup> карбоновой кислоты.

5



10

(2S,3S)-2-*tert*-Бутоксикарбониламино-3-(4-фторфенил)масляная кислота получена методом, аналогичным синтезу (2S,3S)-2-*tert*-бутоксикарбониламино-3-фенилпентановой кислоты, как описано в примере 3.

15

20

(R)-*tert*-Бутоксикарбониламино[4-(2-метоксиэтокси)фенил]уксусная кислота, которую используют вместо (2R)-*tert*-бутоксикарбониламино(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)уксусной кислоты в примере 7 (стадия г), получена методом, аналогичным описанному для синтеза (R)-*tert*-бутоксикарбониламино{4-[2-(тетрагидропиран-2-илокси)этокси]фенил}уксусной кислоты в примере 2б.

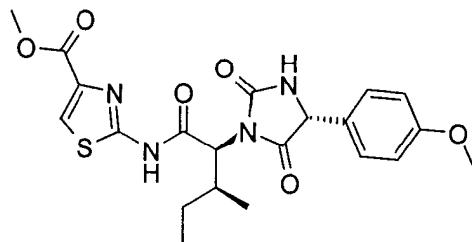
ВРМС: найденная масса 571,1655, вычисленная масса 571,1657 ( $M+H$ ).

25

к) Метиловый эфир 2-[(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-метилпентаноиламино]тиазол-4-карбоновой кислоты.

30

35



40

45

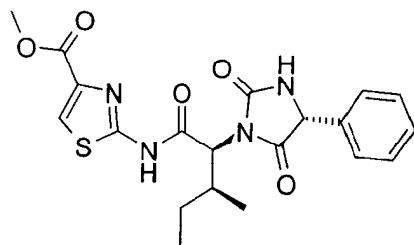
Получают, как описано в примере 7, но с использованием (2S,3S)-2-*tert*-бутоксикарбониламино-3-метилпентановой кислоты вместо (2S,3S)-2-*tert*-бутоксикарбониламино-3-фенилмасляной кислоты на стадии 2 и (R)-*tert*-бутилоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицина (полученного, как описано в примере 1, стадия 5) вместо (2R)-*tert*-бутоксикарбониламино(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)уксусной кислоты на стадии 4.

ВРМС: найденная масса 483,1312, вычисленная масса 483,1309 ( $M+Na$ ).

50

л) Метиловый эфир 2-[(2S,3S)-2-((R)-2,5-диоксо-4-фенилимидаэолидин-1-ил)-3-метилпентаноиламино]тиазол-4-карбоновой кислоты.

5

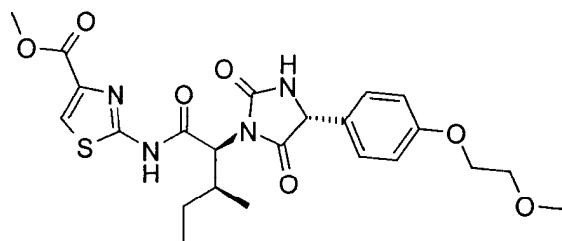


Получают, как описано в примере 7, но с использованием (2S,3S)-2-*трем*-  
 10 бутоксикарбониламино-3-метилпентановой кислоты вместо (2S,3S)-2-*трем*-  
 бутоксикарбониламино-3-фенилмасляной кислоты на стадии 2 и (R)-*трем*-  
 бутилоксикарбониламинофенилглицина вместо (2R)-*трем*-  
 15 бутоксикарбониламино-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)уксусной кислоты  
 на стадии 4.

ВРМС: найденная масса 453,1205, вычисленная масса 453,1203 (M+Na).

20 м) Метиловый эфир 2-((2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-  
 диоксоимидазолидин-1-ил}-3-метилпентаноиламино)тиазол-4-карбоновой  
 кислоты.

25



30

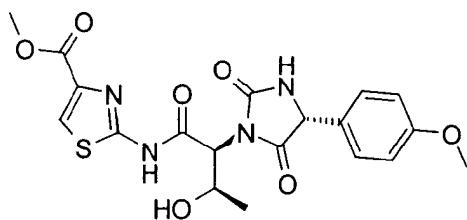
Получают, как описано в примере 7, но с использованием (2S,3S)-2-*трем*-  
 бутоксикарбониламино-3-метилпентановой кислоты вместо (2S,3S)-2-*трем*-  
 35 бутоксикарбониламино-3-фенилмасляной кислоты на стадии 2 и (R)-*трем*-  
 бутоксикарбониламино[4-(2-метоксиэтокси)фенил]уксусной кислоты  
 (полученной, как описано в примере 2в) вместо (2R)-*трем*-  
 40 бутоксикарбониламино-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)уксусной кислоты  
 на стадии 4.

ВРМС: найденная масса 505,1758, вычисленная масса 505,1752 (M+H).

45 н) Метиловый эфир 2-{(2S,3R)-3-гидрокси-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-  
 диоксоимидазолидин-1-ил]бутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты.

50

5



10

15

20

25

30

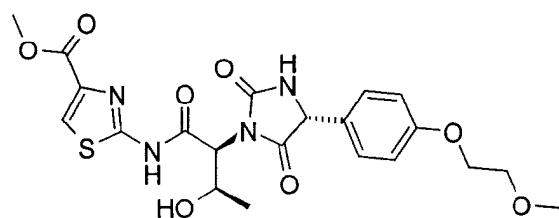
35

Получен, как описано в примере 7, но с использованием (2S,3R)-3-*трем*-бутокси-2-*трем*-бутоксикарбониламиномасляной кислоты вместо (2S,3S)-2-*трем*-бутоксикарбониламино-3-фенилмасляной кислоты на стадии 2 и (R)-*трем*-бутилоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицина (полученного, как описано в примере 1, стадия 5) вместо (2R)-*трем*-бутоксикарбониламино(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)уксусной кислоты на стадии 4. До реакции (R)-*трем*-бутилоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицина обе *трем*-бутильные группы были удалены из метилового эфира 2-((2S,3R)-3-*трем*-бутокси-2-*трем*-бутоксикарбониламинобутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты с помощью трифторуксусной кислоты в метиленхлориде (в соотношении 1:1 по объему) при 0°C в течение приблизительно 30 мин. После удаления растворителя соединение растворяют в метиленхлориде и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт используют далее без предварительной очистки.

ВРМС: найденная масса 449,1125, вычисленная масса 449,1126 (M+H).

о) Метиловый эфир 2-((2S,3R)-3-гидрокси-2-{(R)-4-[4-(2-метоксизетокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}бутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты.

40



45

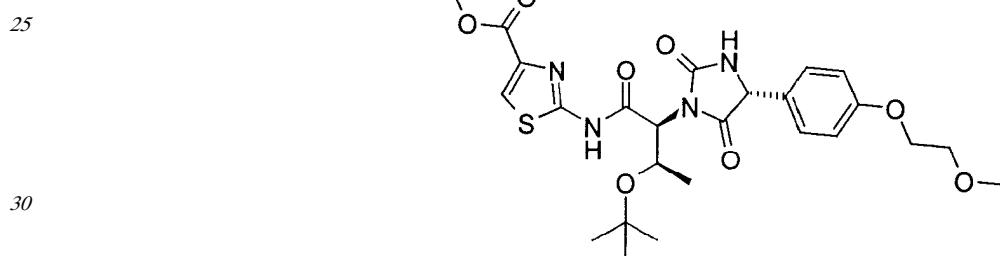
50

Получают, как описано в примере 7, но с использованием (2S,3R)-3-*трем*-бутокси-2-*трем*-бутоксикарбониламиномасляной кислоты вместо (2S,3S)-2-*трем*-бутоксикарбониламино-3-фенилмасляной кислоты на стадии 2 и (R)-*трем*-бутоксикарбониламино[4-(2-метоксизетокси)фенил]уксусной кислоты (полученной как описано в примере 2в) вместо (2R)-*трем*-

5 бутоксикарбониламино-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)уксусной кислоты на стадии 4. До реакции с (R)-*трем*-бутоксикарбониламино[4-(2-  
метоксиэтокси)фенил]уксусной кислотой обе *трем*-бутильные группы были  
10 удалены из метилового эфира 2-((2S,3R)-3-*трем*-бутокси-2-*трем*-  
бутоксикарбониламинобутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты при помощи  
15 трифторуксусной кислоты в метиленхлориде (в соотношении 1:1) при 0°C в  
течение приблизительно 30 мин. После удаления растворителя соединение  
20 растворяют в метиленхлориде и промывают насыщенным водным раствором  
бикарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический  
15 слой высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Сырой  
продукт используют далее без предварительной очистки.

ВРМС: найденная масса 515,1210, вычисленная масса 515,1207 (M+H).

20 п) Метиловый эфир 2-((2S,3R)-3-*трем*-бутокси-2-{(R)-4-[4-(2-  
метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}бутириламино)тиазол-4-  
25 карбоновой кислоты.

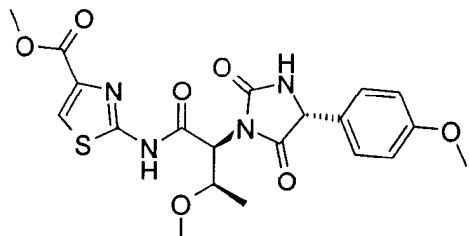


35 Получают, как описано в примере 7, но с использованием (2S,3R)-3-*трем*-  
бутокси-2-*трем*-бутоксикарбониламиноасиленной кислоты вместо (2S,3S)-2-  
40 *трем*-бутоксикарбониламино-3-фениласиленной кислоты на стадии 2 и (R)-  
4-*трем*-бутоксикарбониламино-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]уксусной кислоты  
(полученной как описано в примере 2в) вместо (2R)-*трем*-  
45 бутоксикарбониламино-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)уксусной кислоты  
50 на стадии 4. До реакции с (R)-*трем*-бутоксикарбониламино[4-(2-  
метоксиэтокси)фенил]уксусной кислотой *трем*-бутилкарбаматные группы были  
удалены из метилового эфира 2-((2S,3R)-3-*трем*-бутокси-2-*трем*-  
бутоксикарбониламинобутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты с помощью  
трифторуксусной кислоты в метиленхлориде (в соотношении 1:2) при 0°C в  
течение приблизительно 30 мин. Добавлением насыщенного водного раствора

бикарбоната натрия и этилацетата к энергично перемешиваемой реакционной смеси реакцию останавливают. После разбавления реакционной смеси этилацетатом и водой органический слой отделяют и промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют.

ВРМС: найденная масса 549,2015, вычисленная масса 549,2014 (M+H).

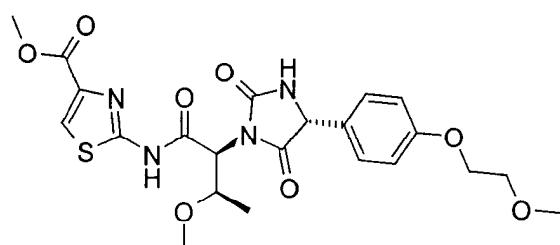
10 р) Метиловый эфир 2-{(2S,3R)-3-метокси-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]бутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты.



Получают, как описано в примере 7, но с использованием (2S,3R)-2-*трем*-бутоксикарбониламино-3-метоксимасляной кислоты вместо (2S,3S)-2-*трем*-бутоксикарбониламино-3-фенилмасляной кислоты на стадии 2 и (R)-*трем*-бутилоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицина (полученного, как описано в примере 1, стадия 5) вместо (2R)-*трем*-бутоксикарбониламино-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксинген-6-ил)уксусной кислоты на стадии 4.

30 ВРМС: найденная масса 463,1284, вычисленная масса 463,1282 (M+H).

35 с) Метиловый эфир 2-((2S,3R)-3-метокси-2-{(R)-4-[4-(2-метоксигидрокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}бутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты

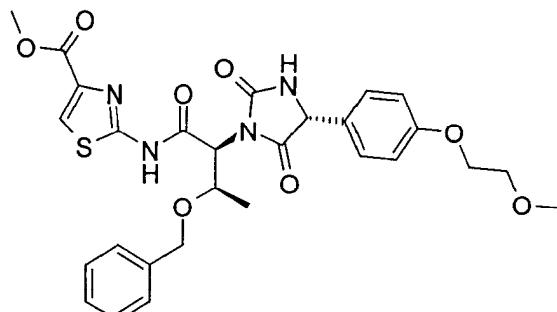


45 Получают, как описано в примере 7, но с использованием (2S,3R)-2-*трем*-бутоксикарбониламино-3-метоксимасляной кислоты вместо (2S,3S)-2-*трем*-бутоксикарбониламино-3-фенилмасляной кислоты на стадии 2 и (R)-*трем*-бутилоксикарбониламино-[4-(2-метоксигидрокси)фенил]уксусной кислоты (полученной, как описано в примере 2в) вместо (2R)-*трем*-

бутоксикарбониламино-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)уксусной кислоты на стадии 4.

ВРМС: найденная масса 507,1547, вычисленная масса 507,1544 (M+H).

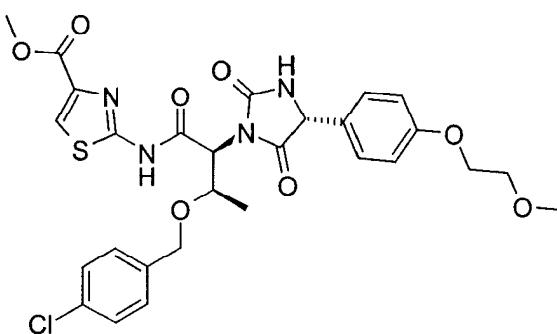
5 т) Метиловый эфир 2-((2S,3R)-3-бензилокси-2-{(R)-4-[4-(2-  
10 метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}бутириламино)тиазол-4-  
15 карбоновой кислоты



20 Получают, как описано в примере 7, но с использованием (2S,3R)-3-  
бензилокси-2-*трем*-бутоксикарбониламиномасляной кислоты вместо (2S,3S)-2-  
25 *трем*-бутоксикарбониламино-3-фенилмасляной кислоты на стадии 2 и (R)-  
30 *трем*-бутоксикарбониламино-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]уксусной кислоты  
на стадии 4.

ВРМС: найденная масса 583,1860, вычисленная масса 583,1857 (M+H).

35 у) Метиловый эфир 2-((2S,3R)-3-(4-хлорбензилокси)-2-{(R)-4-[4-(2-  
30 метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}бутириламино)тиазол-4-  
35 карбоновой кислоты.

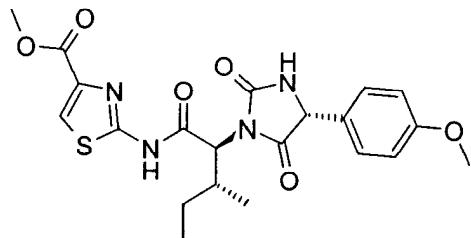


50 Получают, как описано в примере 7, но с использованием (2S,3R)-2-*трем*-  
бутоксикарбониламино-3-(4-хлорбензилокси)масляной кислоты вместо (2S,3S)-  
2-*трем*-бутоксикарбониламино-3-фенилмасляной кислоты на стадии 2 и (R)-

5 *трем*-бутоксикарбониламино[4-(2-метоксигидрокси)фенил]уксусной кислоты (полученной, как описано в примере 2в) вместо (2R)-*трем*-бутоксикарбониламино-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)уксусной кислоты на стадии 4.

10 ВРМС: найденная масса 617,1465, вычисленная масса 617,1468 (M+H).

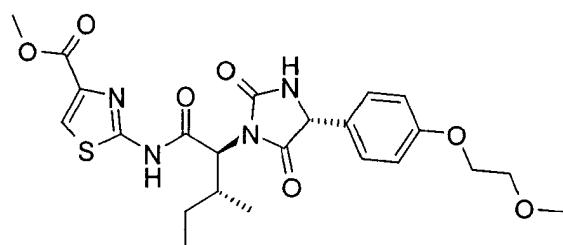
15 ф) Метиловый эфир 2-{(2S,3R)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-метилпентаноиламино}тиазол-4-карбоновой кислоты.



25 Получают, как описано в примере 7 но с использованием (2S,3R)-2-*трем*-бутоксикарбониламино-3-метилпентановой кислоты вместо (2S,3S)-2-*трем*-бутоксикарбониламино-3-фенилмасляной кислоты на стадии 2 и (R)-*трем*-бутоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицина (полученного, как описано в примере 1, стадия 5) вместо (2R)-*трем*-бутоксикарбониламино-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)уксусной кислоты на стадии 4.

30 ВРМС: найденная масса 461,1490, вычисленная масса 461,1490 (M+H).

35 x) Метиловый эфир 2-((2S,3R)-2-{(R)-4-[4-(2-метоксигидрокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-метилпентаноиламино)тиазол-4-карбоновой кислоты.

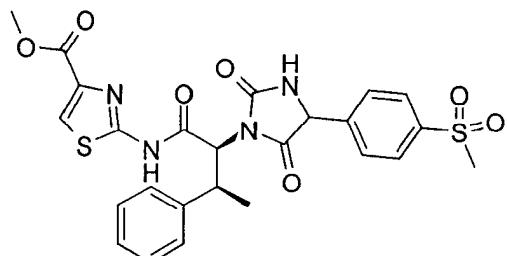


45 Получен, как описано в примере 7, но с использованием (2S,3R)-2-*трем*-бутоксикарбониламино-3-метилпентановой кислоты вместо (2S,3S)-2-*трем*-бутоксикарбониламино-3-фенилмасляной кислоты на стадии 2 и (R)-*трем*-бутоксикарбониламино-[4-(2-метоксигидрокси)фенил]уксусной кислоты (полученной, как описано в примере 2в) вместо (2R)-*трем*-

бутоксикарбониламино-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)уксусной кислоты на стадии 4.

5 ВРМС: найденная масса 505,1754, вычисленная масса 505,1752 (M+H).

10 Пример 9: Метиловый эфир 2-((2S,3S)-2-[4-(4-метансульфонилфенил)-2,5-  
15 диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой  
кислоты.



20 (1) Раствор 4-тиометилбензальдегида (2,0 г, 13,00 ммолей) в  
триметилсилилицианиде (7 мл, 52,5 ммоля) обрабатывают катализитическим  
количество 25 йодидом цинка и перемешивают при комнатной температуре в  
течение 18 ч. Растворитель удаляют затем при пониженном давлении, а остаток  
растворяют в 7-нормальном растворе аммиака в метаноле (9 мл).

30 Образовавшуюся смесь нагревают до 45°C в течение 2 ч в запаянной трубке, а  
затем охлаждают до -20°C. Осадок твердого вещества отфильтровывают,  
промывают эфиром, высушивают на воздухе, а затем растворяют в 6-  
35 нормальном водном растворе хлористоводородной кислоты. Смесь нагревают в  
течение 5 ч при 110°C в запаянной трубке, а затем охлаждают и концентрируют  
при пониженном давлении, получая твердый остаток, который растирают с  
эфиром, высушивают на воздухе и сусpendingируют в диоксане. Суспензию  
обрабатывают насыщенным водным раствором карбоната натрия (10 мл) и ди-  
35 трет-бутилдикарбонатом (3,4 г, 15,6 ммолей) и перемешивают в течение ночи.  
40 Затем смесь распределяют между этилацетатом и 2-нормальным водным  
раствором хлористоводородной кислоты. Органический слой высушивают над  
сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют и твердый остаток растирают в  
45 гексане, получая *трет*-бутоксикарбониламино(4-  
метилсульфанилфенил)уксусную кислоту в виде желто-коричневого твердого  
вещества (выход 2,3 г, 59%).

50 (2) Раствор метилового эфира 2-((2S,3S)-2-амино-3-  
фенилбутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты (75 мг, 0,24 ммоля) и *трет*-

5 бутоксикарбониламино(4-метилсульфанилфенил)уксусной кислоты (77 мг, 0,26  
 ммолей) в дихлорметане (10 мл) при 0°C обрабатывают гидрохлоридом 1-(3-  
 диметиламинопропил)-3-этилкарбодииамида (50 мг, 0,26 ммоля). Реакцию  
 оставляют постепенно нагреваться при комнатной температуре и перемешивают  
 в течение 60 ч. Смесь распределяют затем между этилацетатом и водой.  
 10 Органический слой высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и  
 концентрируют. Осадок очищают при помощи хроматографии на силикагеле,  
 элюируя смесью (в соотношении 7:3) этилацет / гексан. Вещество, полученное  
 15 после хроматографии, осаждают из раствора дихлорметана с избытком гексана,  
 получая метиловый эфир 2-{(2S,3S)-2-[2-*трет*-бутоксикарбониламино-2-(4-  
 метилсульфанилфенил)ацетиламино]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-  
 20 карбоновой кислоты в виде белого аморфного твердого вещества (выход 115 мг,  
 80%).

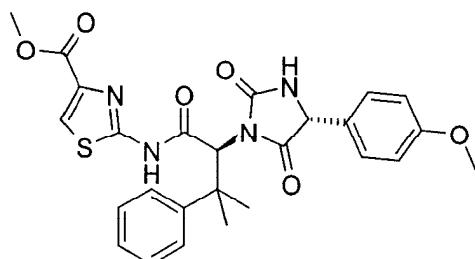
25 (3) Метиловый эфир 2-{(2S,3S)-2-[2-*трет*-бутоксикарбониламино-2-(4-  
 метилсульфанилфенил)ацетиламино]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-  
 карбоновой кислоты (110 мг, 0,18 ммоля) растворяют при 0°C в 30%-ном  
 30 растворе трифторуксусной кислоты в дихлорметане. Через 2,5 ч реакционную  
 смесь распределяют между этилацетатом и насыщенным водным раствором  
 бикарбоната натрия. Величину pH водного слоя доводят до 8 добавлением  
 35 твердого бикарбоната натрия, а затем дважды экстрагируют этилацетатом.  
 Объединенные органические слои высушивают над сульфатом натрия,  
 фильтруют и концентрируют, получая почти белое твердое вещество, которое  
 40 растворяют в смеси диизопропилэтиламина (0,16 мл, 0,92 ммоля) с  
 дихлорметаном (5 мл), и образовавшийся раствор добавляют по каплям к  
 45 охлажденной до 0°C смеси дифосгена (16 мкл, 0,13 ммолей) в дихлорметане (5  
 мл). Смесь перемешивают в течение 20 мин, а затем распределяют между  
 дихлорметаном и водой. Органический слой высушивают над сульфатом натрия,  
 фильтруют и концентрируют, получая сырой продукт. После очистки с помощью  
 50 хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом смеси (в соотношении 3:2)  
 этилацетат / гексан, и осаждением полученного после хроматографии вещества  
 из раствора дихлорметана избытком гексана, выделяют метиловый эфир 2-  
 {(2S,3S)-2-[4-(4-метилсульфанилфенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-

фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты в виде аморфного белого твердого вещества (выход 45 мг, 46%).

(4) Раствор метилового эфира 2-{(2S,3S)-2-[4-(4-метилсульфанилфенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты (РО 4919362-000) (40 мг, 0,08 ммоля) в смеси тетрагидрофурана и дихлорметана (в соотношении 1:1) (20 мл) обрабатывают 3-хлорпербензойной кислотой (75%-ной чистоты) (40 мг, 0,17 ммоля) при 0°C. После перемешивания в течение 30 мин добавляют дополнительно тетрагидрофуран (6 мл), а затем смесь оставляют постепенно нагреваться при комнатной температуре и перемешивают в течение 6 ч. Реакционную смесь распределяют между этилацетатом и водным насыщенным раствором карбоната натрия. Органический слой высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Осадок очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью (в соотношении 1:1) этилацет / дихлорметан. Вещество, полученное после хроматографии, осаждают из раствора дихлорметана избытком гексана, получая метиловый эфир 2-{(2S,3S)-2-[4-(4-метансульфонилфенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты в виде белого аморфного твердого вещества (выход 29 мг, 65%).

ВРМС: найденная масса, вычисленная масса (M+H).

Пример 10: Метиловый эфир 2-{(S)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-метил-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты.

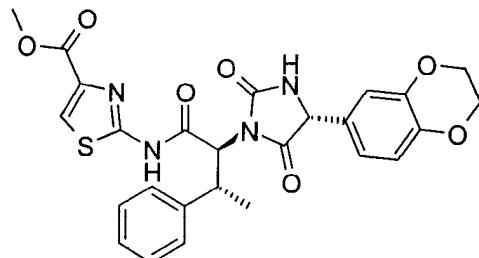


Метиловый эфир 2-{(S)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-метил-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты получают методом, аналогичным описанному в примере 1, используя (S)-N-*трет*-бутоксикарбонил-3,3-диметилфенилаланин, который получен согласно методу Nieman, J.A.; Coleman, J.E. et al. J. Nat. Prod. 2003, 66, 183-199.

ВРМС: найденная масса 523,1645, вычисленная масса 523, 1646 (M+H).

Пример 11: Метиловый эфир 2-{(2S,3R)-2-[(R)-4-(2,3-  
5  
дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-  
фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты.

10



15

(1) Триэтиламин (1,3 мл, 9,1 ммолей) добавляют к (S)-3-фенилмасляной кислоте (1,0 г, 6,1 ммолей) в безводном тетрагидрофуране (60 мл) при -78 °C, а затем добавляют по каплям пивалоилхлорид (0,83 мл, 6,7 ммолей), получая белое твердое вещество. Реакцию оставляют нагреваться при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем охлаждают до -78°C. В отдельной колбе н-бутиллитий (4,6 мл, 11,6 ммолей, 2,5-молярный раствор в гексане) добавляют к (S)-(+)-4-фенил-2-оксазолидону (2,0 г, 12,2 ммолей) в безводном тетрагидрофуране при -78°C, и перемешивают в течение 10 мин. Литированный оксазолидон переносят через каннюлю в смешанный ангидрид при -78°C и продолжают перемешивание в течение 2 ч. Реакцию останавливают добавлением воды (25 мл), после чего реакционную смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают водой, рассолом и высушивают над сульфатом натрия. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью (в соотношении 2:3) этилацетат / гексан, а образовавшееся твердое вещество перекристаллизовывают из смеси этилацетата с гексаном, получая (S)-4-фенил-3-((S)-3-фенилбутирил)оксазолидин-2-он (выход 1,63 г, 88%).

30

35

40

50

(2) Бис-( trimетилсилил)амид калия (2,0 мл, 1,8 ммолей, 0,91-молярный раствор в тетрагидрофуране) добавляют к (S)-4-фенил-3-((S)-3-фенилбутирил)оксазолидин-2-ону (500 мг, 1,6 ммолей) в безводном тетрагидрофуране (8 мл) при -78°C и перемешивают в течение 1 ч. В отдельную колбу добавляют через каннюлю раствор 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилазид (625 мг, 2.0 ммоля) в безводном тетрагидрофуране (10 мл) к аниону при -78°C и перемешивание продолжают в

течение 2 ч. Затем в реакционную смесь добавляют уксусную кислоту (0,45 мл, 7,8 ммолей) при -78°C, смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Смесь переносят в воду (30 мл) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают рассолом и высушивают над сульфатом натрия. Сырой продукт очищают на силикагеле с помощью смеси (в соотношении 2:1) дихлорметан/гексан, получая (S)-3-((2S, 3R)-2-азидо-3-фенилбутирил)-4-фенилоксазолидин-2-он (выход 230 мг, 41%).

(3) К раствору (S)-3-((2S, 3R)-2-азидо-3-фенилбутирил)-4-фенилоксазолидин-2-она (595 мг, 1,7 ммолей) в этилацетате (25 мл) добавляют ди-*трет*-бутилдикарбонат (815 мг, 3,7 ммолей), а затем 10%-ный палладий на активированном угле (90 мг). Смесь гидрируют в течение ночи при атмосферном давлении и комнатной температуре, затем отфильтровывают через целин, а растворитель удаляют, получая *трет*-бутиловый эфир [(1S,2R)-1-((S)-2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-карбонил)-2-фенилпропил]карбаминовой кислоты в виде масла (выход 710 мг, 99%).

(4) К раствору *трет*-бутилового эфира [(1S,2R)-1-((S)-2-оксо-4-фенилоксазолидин-3-карбонил)-2-фенилпропил]карбаминовой кислоты (710 мг, 1,7 ммоля) в тетрагидрофуране (18 мл) и воде (4 мл) при 0°C добавляют 30%-ный водный раствор перекиси водорода (1,5 мл, 15,1 ммолей), а затем 1-молярный водный раствор гидроксида лития (5,0 мл, 5,0 ммоля). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Избыток перекиси водорода гасят 2,0-молярным водным раствором гидросульфата натрия (15 мл, 30,1 ммолей). Перемешивание продолжают в течение 1 ч, а затем смесь экстрагируют дихлорметаном. Водный слой подкисляют 10%-ным водным раствором лимонной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Объединенные этилацетатные экстракты промывают водой, рассолом, высушивают над сульфатом магния и выпаривают, получая (2S, 3R)-2-*трет*-бутоксикарбониламино-3-фенилмасляную кислоту (выход 420 мг, 90%).

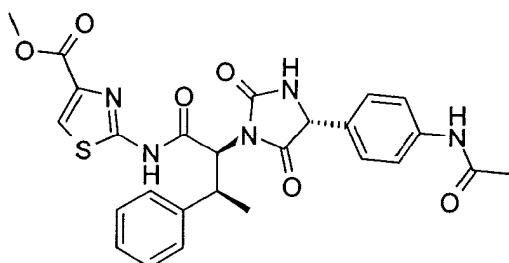
(5) Методом, аналогичным описанному в примере 1, получают метиловый эфир 2-{(2S,3R)-2-[(R)-4-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты из (2S, 3R)-2-*трет*-бутоксикарбониламино-3-фенилмасляной кислоты.

ВРМС: найденная масса 537,1439, вычисленная масса 537,1439 (M+H).

Пример 12: Метиловый эфир 2-<{(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-ацетиламинофенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты.

5

10



20

25

30

(1) К раствору дигидрохлорида амино(4-аминофенил)уксусной кислоты (600 мг, 2,51 ммолей) (полученного, как описано в пат США 3527793) и триэтиламина (1,1 мл, 7,53 ммолей) в смеси (в соотношении 3:1) тетрагидрофуран / вода (60 мл) добавляют ди-*трем*-бутилдикарбонат (1,4 г, 6,27 ммолей). Реакционную смесь оставляют при перемешивании в течение ночи, а затем распределяют между этилацетатом и 1-нормальным водным раствором хлористоводородной кислоты. Органический слой высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в небольшом количестве дихлорметана и осаждают в избытке гексана, получая (R)-*трем*-бутоксикарбониламино-(4-*трем*-бутоксикарбониламинофенил)уксусную кислоту в виде белого твердого вещества (выход 730 мг, 79%).

ВРМС: найденная масса 389,1681, вычисленная масса 389,1683 (M+H).

35

40

45

50

(2) К раствору (R)-*трем*-бутоксикарбониламино-(4-*трем*-бутоксикарбониламинофенил)уксусной кислоты (420 мг, 1,13 ммолей) и метилового эфира (2S,3S)-2-(2-амино-3-фенилбутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты (300 мг, 0,94 ммоля) (полученного, как описано в примере 7) в дихлорметане (50 мл) добавляют гидрохлорид 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида (220 мг, 1,13 ммоля) при 0°C. Реакционную смесь оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры, перемешивают в течение ночи, а затем распределяют между дихлорметаном и водой. Органический слой высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, получая сырой продукт. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле при элюировании смесью с градиентом от 0 до 60% этилацетата в гексане, с последующим осаждением продукта из дихлорметана избытком гексана дает метиловый эфир 2-<{(2S,3S)-2-[(R)-2-*трем*-бутоксикарбониламино-

2-(4-*трет*-бутоксикарбониламинофенил)ацетиламино]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (выход 520 мг, 82%).

5 ВРМС: найденная масса 668,2746, вычисленная масса 668,2749 (M+H).

(3) Метиловый эфир 2-{(2S,3S)-2-[(R)-2-*трет*-бутоксикарбониламино-2-(4-*трет*-бутоксикарбониламинофенил)ацетиламино]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты (510 мг, 0,76 ммоля) растворяют в 30% об./об. растворе трифторуксусной кислоты в дихлорметане (10 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 2,5 ч, а затем распределяют между этилацетатом и насыщенным водным раствором карбоната натрия.

10 Водный слой доводят до pH 9 добавлением твердого карбоната натрия, органический слой отделяют, высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток без дальнейшей очистки растворяют в

15 тетрагидрофуране (50 мл) и образовавшийся раствор охлаждают до 0°C.

20 Добавляют по каплям раствор ди-*трет*-бутилдикарбоната (167 мг, 0,76 ммоля) в тетрагидрофуране (5 мл) и после перемешивания в течение ночи реакционную смесь выпаривают, а осадок очищают при помощи хроматографии на

25 силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 100% этилацетата в гексане, получая метиловый эфир 2-{(2S,3S)-2-[(R)-2-(4-аминофенил)-2-*трет*-

30 бутоксикарбониламиноацетиламино-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (выход 250 мг, 58%).

ВРМС: найденная масса 568,2223, вычисленная масса 568,2225 (M+H).

35 (4) К охлажденному раствору метилового эфира 2-{(2S,3S)-2-[(R)-2-(4-аминофенил)-2-*трет*-бутоксикарбониламиноацетиламино]-3-

фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты (100 мг, 0,177 ммоля) в

40 дихлорметане (10 мл) добавляют триэтиламин (50 мкл, 0,354 ммоля), затем

ангирид уксусной кислоты (22 мкл, 0,212 ммоля). Реакционную смесь

45 перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляют в вакууме, а осадок очищают при помощи хроматографии на

силикагеле, элюируя с градиентом от 10% до 75% этилацетата в гексане, получая метиловый эфир 2-{(2S,3S)-2-[(R)-2-(4-ацетиламинофенил)-2-*трет*-

50 бутоксикарбониламиноацетиламино]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-

карбоновой кислоты, который сразу же используют на следующей стадии синтеза (выход 107 мг, 98%).

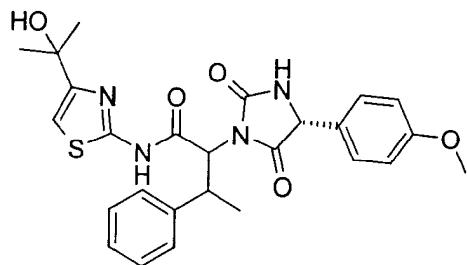
(5) К охлажденному раствору метилового эфира 2-{(2S,3S)-2-[(R)-2-(4-ацетиламинофенил)-2-*трем*-бутоксикарбониламиноацетиламино]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты (107 мг, 0,175 ммоля) в дихлорметане (6 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (4 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 45 мин, а затем удаляют летучую часть реакционной смеси в вакууме. К остатку добавляют диэтиловый эфир (10 мл) и образовавшуюся суспензию разделяют центрифугированием. Твердое вещество растворяют в этилацетате и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагируют этилацетатом (дважды по 50 мл). Объединенные органические слои высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, получая сырой метиловый эфир 2-{(2S,3S)-2-[(R)-2-(4-ацетиламинофенил)-2-аминоацетиламино]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты, который сразу же используют на следующей стадии синтеза.

(6) Сырой метиловый эфир 2-{(2S,3S)-2-[(R)-2-(4-ацетиламинофенил)-2-аминоацетиламино]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты (около 0,175 ммоля) растворяют в дихлорметане (10 мл) и добавляют дизопропилэтиламид (72 мкл, 0,41 ммоля). Образовавшуюся смесь вносят в охлажденный льдом раствор дифосгена (13 мкл, 0,109 ммоля) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин, разбавляют этилацетатом (100 мл) и промывают 0,2-молярным водным раствором хлористоводородной кислоты, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, рассолом и высушивают над сульфатом натрия. Раствор отфильтровывают, а растворитель удаляют в вакууме. Осадок очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом от 50% до 100% этилацетата в гексане, получая метиловый эфир 2-{(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-ацетиламинофенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты (выход 70 мг, 74%).

ВРМС: найденная масса 536,1599, вычисленная масса 536,1599 (M+H).

Пример 13: N-[4-(1-Гидрокси-1-метилэтил)тиазол-2-ил]-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид.

5



10

(1) *трем*-Бутиловый эфир (4-ацетилтиазол-2-ил)карбаминовой кислоты получен методом, аналогичным описанному для *трем*-бутилового эфира (4-пропионилтиазол-2-ил)карбаминовой кислоты в примере 4а-4г.

15

(2) *трем*-Бутиловый эфир (4-ацетилтиазол-2-ил)карбаминовой кислоты (500 мг, 2,06 ммоля) вносят в сухой тетрагидрофуран (8 мл), охлаждают на ледяной бане и добавляют 3-молярный раствор метилмагнийбромида (2,752 мл, 8,256 ммолей) в диэтиловом эфире в течение 5 мин. Через 30 мин добавляют еще 3-молярный раствор метилмагнийбромида (1 мл, 3 ммоля) в диэтиловом эфире. Спустя 30 мин, добавляют дополнительную порцию 3-молярного раствора метилмагнийбромида (1 мл, 3 ммоля) в диэтиловом эфире. Никаких изменений в 20 реакционной среде спустя 30 мин не наблюдалось. Реакционную смесь разбавляют тетрагидрофураном (5 мл) и оставляют нагреваться при комнатной температуре. Через 2 ч тонкослойная хроматография не показывала никаких 25 изменений в составе реакционной смеси. Реакционную смесь охлаждают на ледяной бане и медленно добавляют насыщенный водный раствор хлористого аммония. Смесь разбавляют водой, экстрагируют этилацетатом и промывают рассолом. Объединенные органические экстракты высушивают над сульфатом 30 натрия и концентрируют, получая вязкое масло. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя смесью с градиентом (в 35 соотношении от 1:19 до 1:4) этилацетат / дихлорметан, получая *трем*-бутиловый эфир [4-(1-гидрокси-1-метилэтил)тиазол-2-ил]карбаминовой кислоты в виде 40 белой пены (выход 250 мг, 47%).

35

45

50

55

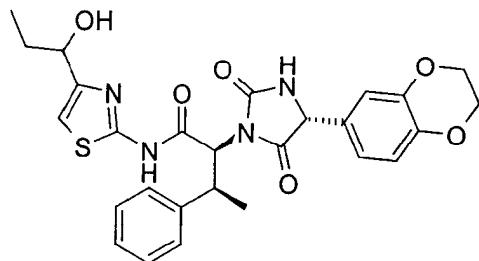
(3) *трем*-Бутиловый эфир [4-(1-гидрокси-1-метилэтил)тиазол-2-ил]карбаминовой кислоты (250 мг, 0,92 ммоля) вносят в сухой дихлорметан и охлаждают на ледяной бане, добавляют трифторуксусную кислоту и перемешивают смесь при 0°C в течение 4 ч. Смесь выпаривают, а остаток распределяют между дихлорметаном и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяют, а водный слой экстрагируют

дихлорметаном. Объединенные органические экстракты высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Хроматография остатка на силикагеле элюированием смесью с градиентом от 1:99 до 3:97 метанола в дихлорметане дает [4-(1-гидрокси-1-метилэтил)тиазол-2-ил]карбаминовую кислоту (выход 56 мг, 39%) в виде белого твердого вещества.

(4) *N*-[4-(1-Гидрокси-1-метилэтил)тиазол-2-ил]-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид получают из [4-(1-гидрокси-1-метилэтил)тиазол-2-ил]карбаминовой кислоты и 2-*трет*-бутиксикарбониламино-3-фенилмасляной кислоты методом, аналогичным описанному в примере 1.

ВРМС: найденная масса 509,1853, вычисленная масса 509,1853( $M+H$ ).

Пример 14: (2S,3S)-2-[(R)-4-(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-N-[4-(1-гидроксипропил)тиазол-2-ил]-3-фенилбутирамид.

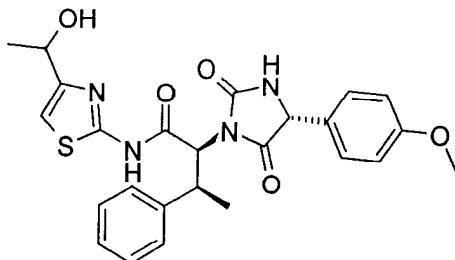


a) (2S,3S)-*N*-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенил-*N*-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид (из примера 5а) (20 мг, 0,037 ммоля) растворяют в теплом сухом метаноле (5 мл). Реакционную смесь охлаждают затем на ледяной бане и добавляют боргидрид натрия (1,56 мг, 0,041 ммоля), затем перемешивают при 5°C в течение 30 мин, вносят дополнительную порцию боргидрида натрия (1,56 мг, 0,041 ммоля) и перемешивание продолжают в течение 1 ч. Прозрачный раствор обрабатывают 1,5-нормальным водным раствором гидрофосфата калия (1 мл), и реакционную смесь в виде взвеси перемешивают в течение нескольких минут, затем разбавляют насыщенным рассолом и экстрагируют этилацетатом (трижды по 25 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным рассолом, высушивают над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Бледно-желтый остаток переносят в небольшое количество дихлорметана (0,5 мл), затем обрабатывают диэтиловым эфиром (2 мл), и этот

5 мутный раствор осаждают гексаном (3 мл). Смесь перемешивают в течение 5 мин, затем фильтруют через 1,7 см воронку, промывают гексаном и высушивают на воздухе, получая (2S,3S)-2-[(R)-4-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-N-[4-(1-гидроксипропил)тиазол-2-ил]-3-фенилбутирамид в виде белого твердого вещества (выход 14,5 мг, 73%).

ВРМС: найденная масса 537,1801, вычисленная масса 537,1803 (M+H).

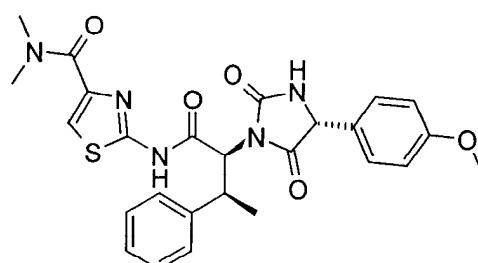
10 6) (2S,3S)-N-[4-(1-Гидрокси-этил)тиазол-2-ил]-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид.



25 Аналогично методу, описанному в примере 14а, получают (2S,3S)-N-[4-(1-гидроксиэтил)тиазол-2-ил]-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид из (2S,3S)-N-(4-ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамида, который, в свою очередь, получают, как описано в примере 1.

30 ВРМС: найденная масса, вычисленная масса (M+H).

35 Пример 15: Диметиламид 2-{(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты.



45 Аналогично методу, описанному в примере 1, диметиламид 2-{(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты получают из диметиламида 2-аминотиазол-4-карбоновой кислоты.

50

Диметиламид 2-аминотиазол-4-карбоновой кислоты получают следующим образом.

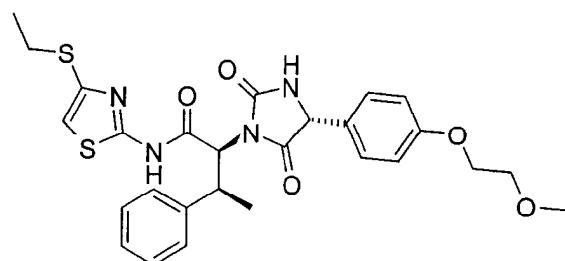
(1) Раствор 2-*трет*-бутоксикарбониламинотиазол-4-карбоновой кислоты (0,5 г, 2 ммоля) (полученной, как описано в примерах 4а и 4б) в тионилхлориде (10 мл) нагревают с обратным холодильником (80°C) в течение 2 ч.

Реакционную смесь концентрируют затем при пониженном давлении. К остатку добавляют 2-молярный раствор диметиламина в тетрагидрофуране (10 мл, 20 ммоля) и метанол (10 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч и концентрируют. Осадок очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью (в соотношении 2:1) этилацетат / гексан, и получая *трет*-бутиловый эфир (4-диметилкарбамоилтиазол-2-ил)карбаминовой кислоты в виде желтой пены (выход 0,26 г, 48%).

(2) К раствору *трет*-бутилового эфира (4-диметилкарбамоилтиазол-2-ил)карбаминовой кислоты (0,26 г, 0,95 ммоля) в дихлорметане (10 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (10 мл, 130 ммоля). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрируют при пониженном давлении и добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл) для нейтрализации остатка. Смесь экстрагируют этилацетатом (дважды по 100 мл). Органические слои отделяют, объединяют и сушат над сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и высушивают в вакууме, получая сырой диметиламид 2-аминотиазол-4-карбоновой кислоты в виде желтой смолы, которую используют без дальнейшей очистки (выход 0,14 г, 86%).

ВРМС: найденная масса 522,1803, вычисленная масса 522,1806 (M+H).

Пример 16: (2S,3S)-N-(4-этилсульфонилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид.



Получают, как описано в примере 1, но с использованием 4-этилсульfonyлтиазол-2-иламина вместо 1-(2-аминотиазол-4-ил)этанона и (R)-

5 *трем*-бутоксикарбониламино-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]уксусной кислоты  
 (полученной, как описано в примере 2в) вместо (R)-*трем*-  
 бутилоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицина.

10 4-Этилсульфанилтиазол-2-иламин получают следующим образом:

(1) *N*-*трем*-Бутоксикарбонилтиомочевину (0,600 г, 3,40 ммолей) суспенсируют в этаноле (5 мл) и смесь охлаждают на водяной бане со льдом. К смеси добавляют раствор S-этилового эфира бромтиоуксусной кислоты (0,880 г, 75%-ной чистоты; 3,61 ммолей) в этаноле (5 мл). Завершив добавление, смесь нагревают при комнатной температуре и перемешивают в течение ночи. Через 20 ч реакционную смесь концентрируют. Остаток распределяют между метиленхлоридом и водой. Органическую фазу промывают водой и рассолом. Водные фазы затем снова промывают метиленхлоридом. Две органические фазы объединяют, высушивают над сульфатом натрия и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 20% об./об. этилацетата в гексане, и получая *трем*-бутиловый эфир (4-этилсульфанилтиазол-2-ил)карбаминовой кислоты (выход 0,514 г, 58%).

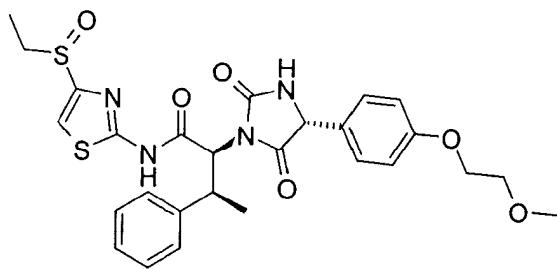
25 (2) *трем*-Бутиловый эфир (4-этилсульфанилтиазол-2-ил)карбаминовой кислоты (0,583 г, 2,24 ммолей) растворяют в метиленхлориде (9 мл) и образовавшийся раствор охлаждают на водяной бане со льдом. К этому раствору прибавляют по каплям трифторуксусную кислоту (5 мл). Раствор перемешивают в атмосфере аргона в течение 3 ч при медленном самонагревании охлаждающей бани. При окончании реакции температура бани составляет 12°C. Затем реакционную смесь концентрируют. Остаток вновь растворяют в метиленхлориде и концентрируют. Эту процедуру повторяют еще дважды для удаления большей части трифторуксусной кислоты. Затем остаток растворяют вновь в метиленхлориде, промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и рассолом. Органическую фазу высушивают над сульфатом натрия и концентрируют, получая 4-этилсульфанилтиазол-2-иламин (выход 0,256 г, 65%).

45 ВРМС: найденная масса 555,1731, вычисленная масса 555,1731 (M+H).

Пример 17: (2S,3S)-*N*-(4-Этансульфинилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид.

50

5



10

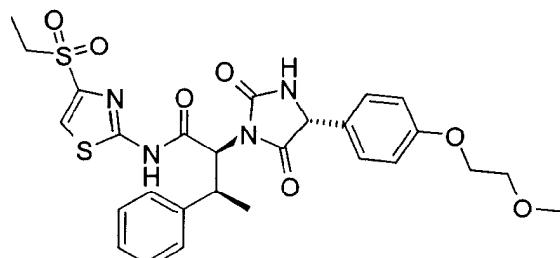
(2S,3S)-*N*-(4-Этилсульфанилтиазол-2-ил)-2-{(R)-4-[4-(2-  
метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид (0,135  
г, 0,24 ммоля) (полученный, как описано в примере 16) растворяют в безводном  
15 тетрагидрофуране (15 мл). К этому раствору добавляют раствор м-  
хлорпербензойной кислоты (0,066 г, 0,27 ммоля) в тетрагидрофуране (8 мл).  
После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин  
реакционную смесь концентрируют, а остаток растворяют в холодном  
20 метиленхлориде, дважды промывают насыщенным раствором бикарбоната  
натрия и дважды рассолом. Каждую водную фазу вновь промывают второй  
порцией метиленхлорида. Две органические фазы объединяют, высушивают над  
25 сульфатом натрия и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью  
хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом 50-100 об.% этилацетата в  
гексане, а затем 5 об.% метанола в этилацетате, получая (2S,3S)-*N*-(4-  
30 этансульфинилтиазол-2-ил)-2-{(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-  
диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид (выход 0,103 г, 75%). Этот  
продукт объединяют с другой порцией продукта, растворенного в  
35 метиленхлориде, и переносят в гексан, осаждая продукт, (2S,3S)-*N*-(4-  
этансульфинилтиазол-2-ил)-2-{(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-  
диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид (выход 0,117 г).

ВРМС: найденная масса 571,1682, вычисленная масса 571,1680 (M+H).

40

Пример 18: (2S,3S)-*N*-(4-Этансульфонилтиазол-2-ил)-2-{(R)-4-[4-(2-  
метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид.

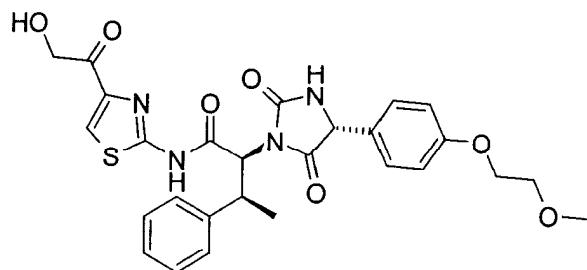
50



(2S,3S)-N-(4-Этансульфонилтиазол-2-ил)-2-{(R)-4-[4-(2-  
5 метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид (0,128  
тетрагидрофуране (15 мл). К этому раствору добавляют раствор м-  
хлорпербензойной кислоты (0,133 г, 0,46 ммоля) в тетрагидрофуране (8 мл).  
После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 мин  
10 реакционную смесь концентрируют. Остаток растворяют в холодном  
метиленхлориде, дважды промывают насыщенным раствором бикарбоната  
натрия и дважды рассолом. Каждую водную фазу вновь промывают второй  
15 порцией метиленхлорида. Две органические фазы объединяют, высушивают над  
сульфатом натрия и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью  
хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом 50-100 об.% этилацетата в  
20 гексане, а затем 5 об.% метанола в этилацетате. Чистые фракции объединяют и  
концентрируют. Остаток растворяют в метиленхлориде и переносят в гексан для  
осаждения продукта, (2S,3S)-N-(4-этансульфонилтиазол-2-ил)-2-{(R)-4-[4-(2-  
25 метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамида  
(выход 0,095 г, 68%).

ВРМС: найденная масса 587,1631, вычисленная масса 587,1629 (M+H).

30 Пример 19: (2S,3S)-N-[4-(2-Гидроксиацетилтиазол-2-ил]-2-{(R)-4-[4-(2-  
метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид.



40 Получают, как описано в примере 2в, но с использованием 1-(2-  
аминотиазол-4-ил)-2-гидроксиэтанона вместо 1-(2-аминотиазол-4-ил)этанона. 1-  
45 (2-Аминотиазол-4-ил)-2-гидроксиэтанон получен, как описано ниже.

50 (1) Этил-2-аминотиазол-4-илглиоксилат (4г, 19,38 ммолей) помещают в  
метанол (50 мл) и обрабатывают п-толуолсульфокислотой (0,94 г, 0,25 ммоля)  
при 85°C в течение 1 ч. К этой смеси добавляют п-толуолсульфокислоту (3,1 г,  
0,75 ммоля) и перемешивание продолжают в течение 24 ч. п-  
55 Толуолсульфокислоту добавляют еще двумя дополнительными порциями по 500

мл (после 24 и 48 ч), затем перемешивают смесь при 85°C в течение 72 ч. За это время по данным ЯМР наблюдается >50%-ное образование нужного продукта. Реакционную смесь концентрируют до приблизительно 10 мл, а затем разбавляют этилацетатом (200 мл) и трижды (приблизительно по 100 мл) промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным рассолом (100 мл). Водные слои вновь экстрагируют этилацетатом (трижды по 100 мл). Объединенные органические слои высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, получая желтый остаток, который абсорбируют на силикагеле и очищают с помощью хроматографии через колонку с деактивированным метанолом силикагелем, элюируя в градиенте с увеличением в 10% от 40 до 70 об.% этилацетата в гексане, а затем 100%-ным этилацетатом. Продукт, содержащий фракции, объединяют и концентрируют в вакууме, получая метиловый эфир (2-аминотиазол-4-ил)диметоксикусной кислоты (выход 1,73 г, 39 %).

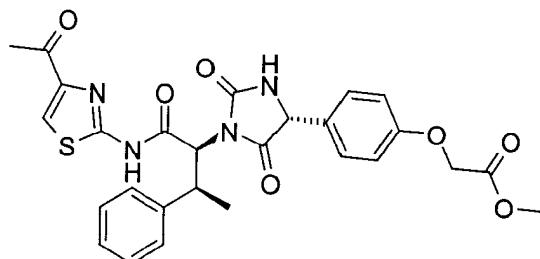
(2) Раствор метилового эфира (2-аминотиазол-4-ил)диметоксикусной кислоты (850 мг, 3,66 ммолей) в сухом тетрагидрофуране (40 мл) обрабатывают порциями литийалюминийгидрида (73 мг, 1,83 ммоля) и перемешивают в течение 5 мин при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 30 мин, затем снова обрабатывают, добавляя порции литийалюминийгидрида (36 мг, 0,91 ммоля), и перемешивают в течение 4 ч. После хранения в течение ночи в холодильнике реакционную смесь обрабатывают раздробленным льдом (~10 г), затем разбавляют водой (20 мл), подкисляют 2-нормальным водным раствором серной кислоты (приблизительно 0,5 мл), а затем концентрируют в вакууме для удаления тетрагидрофурана. Водную часть нейтрализуют до pH 7,0 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом (8 раз по 50 мл). Органическую часть промывают рассолом и высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, получая вязкую пену (650 мг). Остаток очищают с помощью хроматографии через колонку с деактивированным метанолом силикагелем, элюируя в градиенте с увеличением в 1% от 4 до 6% метанола в метиленхлориде. Продукт элюируют из колонки смесью от 4 до 6% метанола в метиленхлориде. После концентрирования 1-(2-аминотиазол-4-ил)-2-гидроксиэтанон получают в виде желтой пены (выход 210 мг, 28%).

БРМС: найденная масса 553,1752, вычисленная масса 553,1752 (M+H).

Пример 20: Метиловый эфир (4-{(R)-1-[(1S,2S)-1-(4-ацетилтиазол-2-илкарбамоил)-2-фенилпропил]-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил}фенокси)уксусной кислоты.

5

10



20

Получают, как описано в примере 1, но с использованием (R)-*трем*-  
15 бутилоксикарбониламино(4-метоксикарбонилметоксифенил)уксусной кислоты вместо (R)-*трем*-бутилоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицина. (R)-  
20 *трем*-Бутилоксикарбониламино(4-метоксикарбонилметоксифенил)уксусную кислоту получают методом, аналогичным описанному в примере 1, но с использованием метилбромацетата вместо метилйодида.

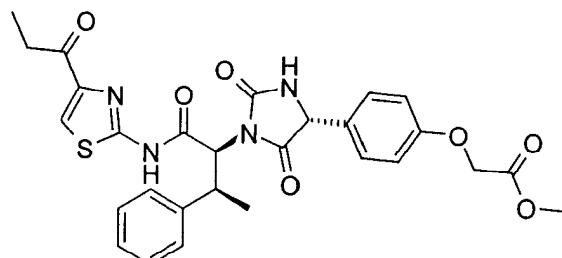
ВРМС: найденная масса 551,1597, вычисленная масса 551,1595 ( $M+H$ ).

25

Пример 21: Метиловый эфир (4-{(R)-2,5-диоксо-1-[(1S,2S)-2-фенил-1-(4-пропионилтиазол-2-илкарбамоил)пропил]имидализидин-4-ил}фенокси)уксусной кислоты.

30

35



40

Получают, как описано в примере 4, но с использованием (R)-*трем*-  
45 бутилоксикарбониламино(4-метоксикарбонилметоксифенил)уксусной кислоты вместо (R)-*трем*-бутилоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицина. (R)-*трем*-Бутилоксикарбониламино-(4-метоксикарбонилметоксифенил)уксусная кислота получена как описано в примере 20.

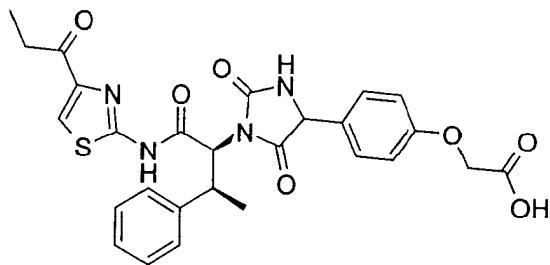
45

ВРМС: найденная масса, 565,1754, вычисленная масса 565,1752 ( $M+H$ ).

Пример 22: (4-{2,5-Диоксо-1-[(1S,2S)-2-фенил-1-(4-пропионилтиазол-2-илкарбамоил)пропил]имидализидин-4-ил}фенокси)уксусная кислота.

50

5



10

Получают гидролизом метилового эфира (4-{(R)-2,5-диоксо-1-[(1S,2S)-2-фенил-1-(4-пропионилтиазол-2-илкарбамоил)пропил]имиадолидин-4-ил}фенокси)уккусной кислоты (полученного как описано в примере 21) моногидратом гидроксида лития в водном тетрагидрофуране. В условиях 15 проведения гидролиза метилового эфира происходит рацемизация в 4-положении имидазолидиндионового кольца.

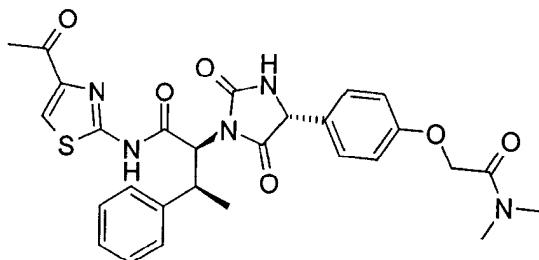
ВРМС: найденная масса 551,1598, вычисленная масса 551,1595 ( $M+H$ ).

20

Пример 23: (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(4-диметилкарбамоилметоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид.

25

30



35

Получают, как описано в примере 1, но с использованием (R)-*трем*-бутоксикарбониламино(4-диметилкарбамоилметоксифенил)уккусной кислоты вместо (R)-*трем*-бутилоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицина. (R)-*трем*-Бутоксикарбониламино(4-диметилкарбамоилметоксифенил)уккусная кислота получена методом, аналогичным описанному в примере 1, но с 40 использованием известного соединения 2-хлор-N,N-диметилацетамида вместо метилйодида.

40

45

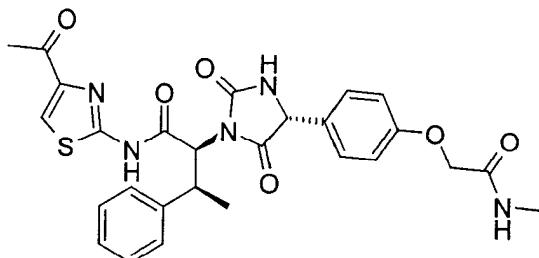
ВРМС: найденная масса 564,1912, вычисленная масса 564,1912 ( $M+H$ ).

Пример 24

Методом, аналогичным методу, описанному в примере 23, получены следующие соединения:

50

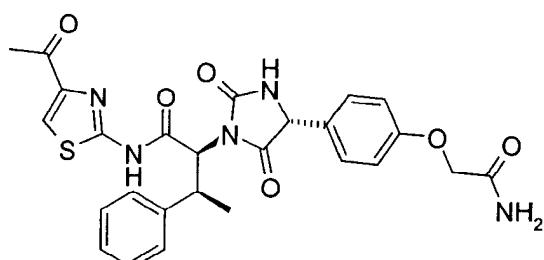
5 a) (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(4-  
 10 метилкарбамоилметоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-  
 фенилбутирамид.



15 (R)-*triet*-бутоксикарбониламино(4-  
 20 метилкарбамоилметоксифенил)уксусную кислоту получают и используют  
 посредством метода, аналогичного описанному для (R)-*triet*-  
 бутоксикарбониламино(4-диметилкарбамоилметоксифенил)уксусной кислоты.

25 ВРМС: найденная масса 550,1757, вычисленная масса 550,1755 (M+H).

30 б) (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(4-карбамоилметоксифенил)-  
 35 2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид.



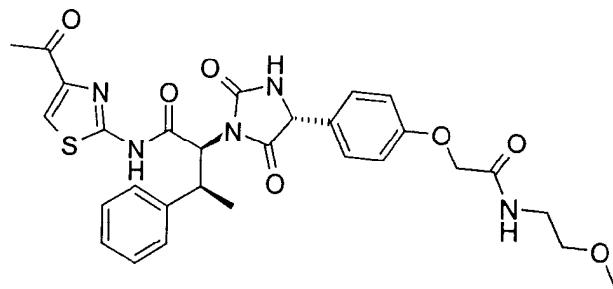
40 (R)-*triet*-бутоксикарбониламино-(4-карбамоилметоксифенил)уксусную  
 45 кислоту получают и используют посредством метода, аналогичного описанному  
 для (R)-*triet*-бутоксикарбониламино(4-  
 диметилкарбамоилметоксифенил)уксусной кислоты.

ВРМС: найденная масса 532,1628, вычисленная масса 532,1625 (M+H).

50 в) (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-{4-[(2-  
 метоксиэтилкарбамоил)метокси]фенил}-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-  
 фенилбутирамид.

50

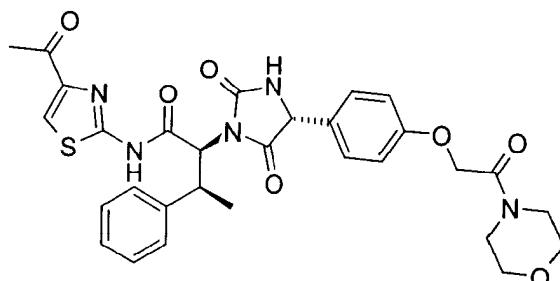
50



10 (R)-*tris*-Бутоксикарбониламино{4-[(2-  
метоксиэтилкарбамоил)метокси]фенил}уксусную кислоту получают и  
используют посредством метода, аналогичного описанному для (R)-*tris*-  
15 бутоксикарбониламино-(4-диметилкарбамоилметоксифенил)уксусной кислоты.

BPMC: найденная масса 594,2014, вычисленная масса 594,2017(M+H).

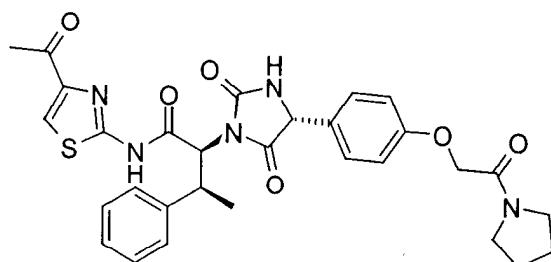
г) (2S,3S)-*N*-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-{(R)-4-[4-(2-морфолин-4-ил-2-  
оксоэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид.



25 (R)-*tris*-Бутоксикарбониламино-[4-(2-морфолин-4-ил-2-  
оксоэтокси)фенил]уксусную кислоту получают и используют, применяя метод,  
аналогичный описанному для (R)-*tris*-бутоксикарбониламино-(4-  
диметилкарбамоилметоксифенил)уксусной кислоты.

30 BPMC: найденная масса 606,2009, вычисленная масса 606,2017 (M+H).

д) (2S,3S)-*N*-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-{(R)-2,5-диоксо-4-[4-(2-оксо-2-  
пирролидин-1-илэтокси)фенил]имидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид.

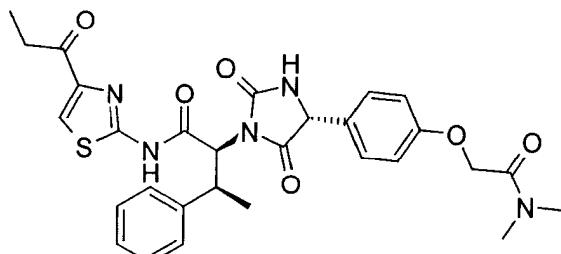


40 (R)-*tris*-Бутоксикарбониламино-[4-(2-оксо-2-пирролидин-1-ил-  
этокси)фенил]уксусную кислоту получают и используют, применяя метод,

аналогичный описанному для (R)-*трем*-бутоксикарбониламино-(4-диметилкарбамоилметоксифенил)уксусной кислоты.

5 ВРМС: найденная масса 590,2063, вычисленная масса 590,2068 (M+H).

10 Пример 25: (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-Диметилкарбамоилметоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.



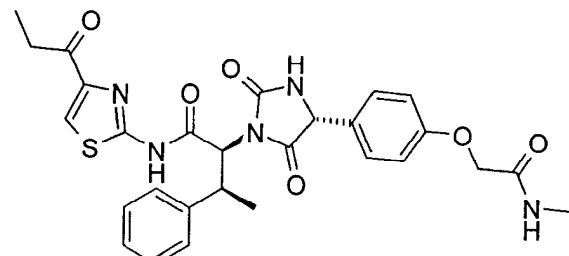
Получают, как описано в примере 4, но с использованием (R)-*трем*-бутоксикарбониламино(4-диметилкарбамоилметоксифенил)уксусной кислоты вместо (R)-*трем*-бутилоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицина. (R) - *трем*-Бутоксикарбониламино(4-диметилкарбамоилметоксифенил)уксусная кислота получена, как описано в примере 23.

20 25 ВРМС: найденная масса 578,2066, вычисленная масса 578,2068 (M+H).

Пример 26

30 Методом, аналогичным методу, описанному в примере 25, получены следующие соединения:

35 a) (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-Метилкарбамоилметоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.

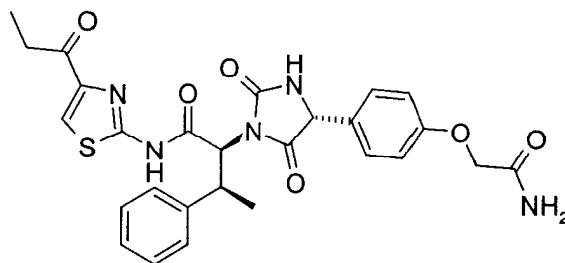


45 (R)-*трем*-Бутоксикарбониламино(4-метилкарбамоилметоксифенил)уксусная кислота получена, как описано в примере 24а.

ВРМС: найденная масса 564,1915, вычисленная масса 564,1912 (M+H).

50 б) (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-Карбамоилметоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.

5



10

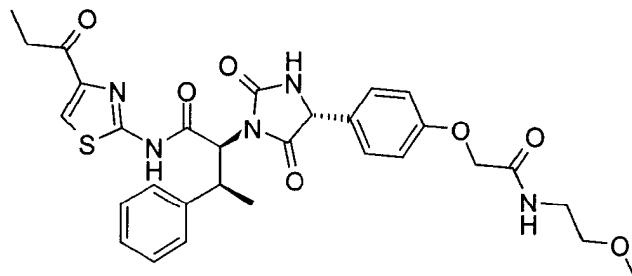
(R)-*tert*-Бутоxикарбониламино(4-карбамоилметоксифенил)уксусная кислота получена, как описано в примере 24б.

ВРМС: найденная масса 550,1755, вычисленная масса 550,1755 (M+H).

15

в) (2S,3S)-2-((R)-4-{4-[(2-Метоксиэтилкарбамоил)метокси]фенил}-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.

20



25

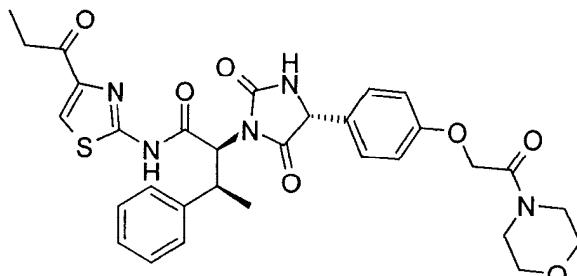
(R)-*tert*-Бутоxикарбониламино{4-[(2-метоксиэтилкарбамоил)метокси]-фенил}уксусная кислота получена, как описано в примере 24в.

ВРМС: найденная масса 608,2169, вычисленная масса 608,2174 (M+H).

30

г) (2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(2-Морфолин-4-ил-2-оксоэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.

35



40

(R)-*tert*-Бутоxикарбониламино[4-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтокси)фенил]уксусная кислота получена, как описано в примере 24г.

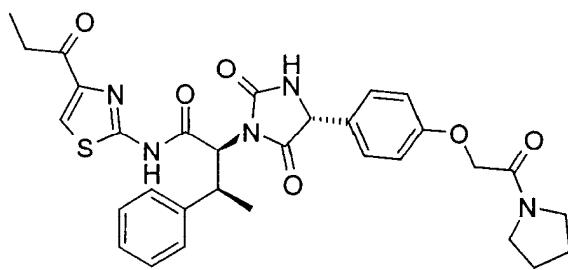
45

ВРМС: найденная масса 620,2166, вычисленная масса 620,2174 (M+H).

д) (2S,3S)-2-{(R)-2,5-Диоксо-4-[4-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтокси)фенил]-имидазолин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.

50

5



10

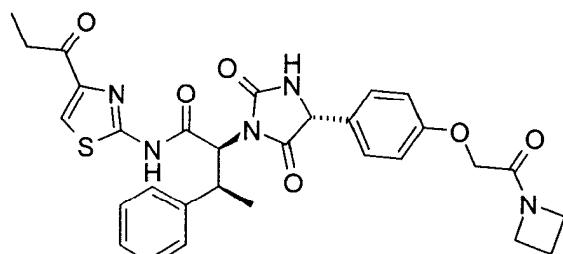
(R)-*трет*-Бутоксикарбониламино[4-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтокси)фенил]уксусная кислота получена, как описано в примере 24д.

ВРМС: найденная масса 604,2222, вычисленная масса, 604,2225 (M+H).

15

е) (2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(2-Азетидин-1-ил-2-оксоэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.

20



25

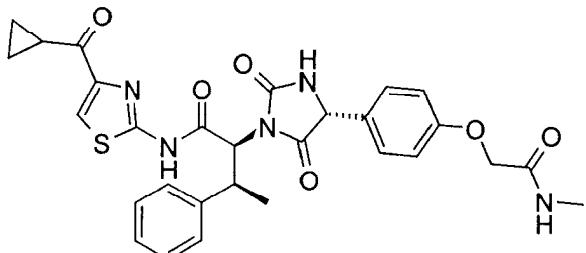
(R)-[4-(2-Азетидин-1-ил-2-оксоэтокси)фенил]-*трет*-бутоксикарбониламиноуксусную кислоту получают и используют посредством метода, аналогичного описанному для (R)-*трет*-бутоксикарбониламино-(4-диметилкарбамоилметоксифенил)уксусной кислоты (полученной, как описано в примере 23).

ВРМС: найденная масса 612,1890, вычисленная масса 612,1887 (M+Na)

30

Пример 27: (2S,3S)-N-(4-Циклопропанкарбонилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(4-метилкарбамоилметоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид.

40



45

Получают, как описано в примере 5ч, но с использованием (R)-*трет*-бутоксикарбониламино(4-метилкарбамоилметоксифенил)уксусной кислоты

50

(полученной, как описано в примере 24а) вместо (R)-*трем-*  
бутилоксикарбониламино-4-метилоксифенилглицина.

5 ВРМС: найденная масса 576,1910, вычисленная масса 576,1912 (M+H).

Определение IC<sub>50</sub> соединения в МЕК каскадном анализе

10 Оценку соединений в качестве МЕК ингибиторов проводят с помощью FP-  
гранулированного анализа, называемого IMAP анализом, с МЕК каскадными  
15 компонентами. Вкратце, анализ проводят в реакционном растворе, содержащим  
10 мМ HEPES, pH 7,0, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 50 мМ NaCl, 0,1 мМ NaVO<sub>4</sub> и 1мМ ДТТ в  
присутствии 50 мкМ АТФ, 0,45 нМ с-RAF, 11,25 нМ МЕК, 90,5 нМ ERK и 0,5  
20 мкМ FITC-меченного ERK (FITC-Aca-Ala-Ala-Thr-Gly-Pro-Leu-Ser-Pro-Gly-  
25 Pro-Phe-Ala-NH<sub>2</sub>). С-RAF, МЕК, ERK и ERK белковые субстраты  
последовательно добавляют в реакционный буфер. Активированная с-Raf  
фосфорилирует МЕК, активированная МЕК фосфорилирует ERK, а  
последовательно активированная ERK фосфорилирует этот белковый субстрат.  
30 FITC-меченные белковые субстраты при фосфорилировании киназой  
связываются с наночастицами, образующимися из тривалентных катионов  
металлов через взаимодействие металл-фосфолиганд. Результатом этого  
35 связанного флюоресцентного фосфорилированного продукта является  
увеличение поляризационного сигнала, вызываемого понижением молекулярной  
подвижности связанного продукта. 10-точечное сериально разбавленное  
соединение вносят в МЕК каскадный анализ перед смешиванием с ERK и ERK  
40 белковыми субстратами. Реакцию инкубируют при 37°C в течение 20 мин для  
МЕК активации, 20 мин для ERK активации, 30 мин для фосфорилирования ERK  
белковых субстратов, а затем в течение ночи при комнатной температуре  
инкубируют для связывания IMAP гранул. IMAP анализ проводят в 384-ячеистом  
45 планшете. Изменения в поляризации флюоресценции измеряют с помощью LJL  
прибора при поглощении 485 нм и эмиссии 530 нм. Величину поляризации (MP)  
вычисляют следующим образом:

$$45 (MP) = 1000 \times (\text{интенсивность}_{\text{вертикальная}} - \text{интенсивность}_{\text{горизонтальная}}) / \\ (\text{интенсивность}_{\text{вертикальная}} + \text{интенсивность}_{\text{горизонтальная}}).$$

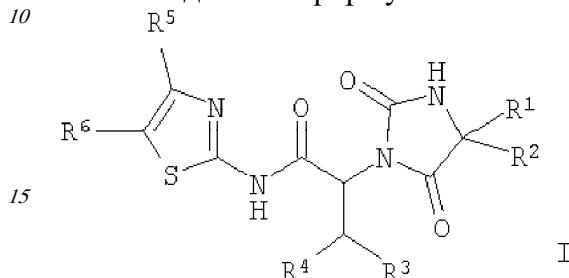
50 IC<sub>50</sub> величины получают с помощью программы Excel Xlfit3. Процентная  
активность и процентное ингибирование реакций в присутствии соединения

вычисляют путем сравнения их МР величин с величинами без соединений (в качестве 100% активности).

5 Соединения формулы I в проведенных выше анализах обнаруживают IC<sub>50</sub> величины, составляющие менее 25 ммолей.

### Формула изобретения

#### 1. Соединение формулы I



где R<sup>1</sup> представляет собой незамещенный фенил или фенил, замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила; низшего алкила; низшей аллоксигруппы; замещенной гидроксилом низшей аллоксигруппы; -P(O)(O-низший алкил)<sub>2</sub>; -N(низший алкил)<sub>2</sub>; пиперидинил, замещенный -OH; морфолинил; -S(O)<sub>2</sub>-низший алкил; -NHC(O)-низший алкил; -N(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>); 3,4-этилендиокси; -O-алкила, где алкильная группа замещена одним или двумя заместителями, выбранными из группы N(низший алкил)<sub>2</sub>, пиперидинил, морфолинил, -O-низший алкил, -COOH, -COO-низший алкил, -C(O)-гетероциклик, выбранный из морфолинила, пирролидинила, азетидинила, -C(O)-N(низший алкил)<sub>2</sub>; C(O)-NH-низший алкил, где алкильная группа необязательно замещена -O-метилом; -C(O)NH<sub>2</sub>, -P(O)(O-низший алкил)<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> обозначает водород;

R<sup>3</sup> обозначает низшую алкильную группу;

35 R<sup>4</sup> выбирают из группы, состоящей из замещенной галогеном или низшей аллоксигруппой или незамещенной фенильной группы, гидроксильной, низшей аллоксильной, бензильной, необязательно замещенной галогеном, или низшей алкильной групп;

40 R<sup>5</sup> выбирают из группы, состоящей из COOR, COR, CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, CHOH<sub>n</sub>R или S(O)<sub>n</sub>R, где n=0-2, и где R обозначает низший алкил или низший алкил, замещенный низшей аллоксигруппой; C<sub>3-7</sub>-циклоалкил;

45 R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> выбирают из водорода или низшей алкильной группы, необязательно в форме его диастереомеров, или его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup> обозначает фенил или фенил, замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из гидроксила; низшей аллоксигруппы; -P(O)(O-низший алкил)<sub>2</sub>; -N(низший алкил)<sub>2</sub>; пиперидинила, замещенного -OH; морфолиногруппы; -S(O)<sub>2</sub>-низший алкил; NHC(O)-низший алкил; -O-алкила, где алкильная группа замещена одним или двумя заместителями, выбранными из группы N(низший алкил)<sub>2</sub>, гидроксила, пиперидинила,

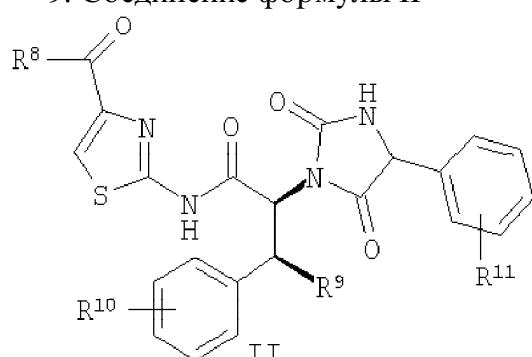
морфолиногруппы, -O-низший алкил, C(O)-гетероциклик, выбранный из морфолиногруппы, пирролидинила, -C(O)-N(низший алкил)<sub>2</sub>, -C(O)-NH-низший алкил, где алкильная группа необязательно замещена -O-метилом, -C(O)-NH<sub>2</sub>.

- 5 3. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup> обозначает 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил.  
 4. Соединение по одному из пп.1-3, где R<sup>3</sup> обозначает метильную группу.  
 5. Соединение по одному из пп.1-3, где R<sup>4</sup> обозначает замещенный или незамещенный фенил.
- 10 6. Соединение по одному из пп.1-3, где R<sup>5</sup> обозначает COR, и R обозначает метил или этил.

7. Соединение по одному из пп.1-3, где R<sup>5</sup> обозначает циклопропил.

8. Соединение по одному из пп.1-3, где R<sup>6</sup> обозначает водород.

9. Соединение формулы II



20 где R<sup>8</sup> обозначает низший алкил; C<sub>3-7</sub>-циклоалкил; -O-низший алкил; N(низший алкил)<sub>2</sub>;

25 R<sup>9</sup> обозначает низший алкил, предпочтительно метил;

30 R<sup>10</sup> обозначает водород или галоген, и галоген предпочтительно выбран из фтора;

35 R<sup>11</sup> выбирают из группы, состоящей из гидроксила; низшей алкооксигруппы; -P(O)(O-низший алкил)<sub>2</sub>; -N(низший алкил)<sub>2</sub>; пиперидинила, замещенного -ОН; морфолиногруппы; -S(O)<sub>2</sub>-низший алкил; -NHC(O)-низший алкил;

40 -O-алкила, где алкильная группа замещена одним или двумя заместителями, выбранными из группы -N(низший алкил)<sub>2</sub>, гидроксила, пиперидинила, морфолиногруппы, -O-низший алкил; -COOH; -C(O)-гетероциклик, выбранный из морфолиногруппы, пирролидинила, -C(O)-N(низший алкил)<sub>2</sub>; -C(O)-NH-низший алкил, где алкильная группа необязательно замещена -O-метилом, или -C(O)NH<sub>2</sub>;

45 необязательно в форме его диастереомеров, или его фармацевтически приемлемые соли.

50 10. Соединение по п.1 или 9, выбранное из группы, включающей:

- (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидализидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;  
 (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(4-гидроксифенил)-2,5-диоксоимидализидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;  
 (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-[4-(2-гидроксиятокси)фенил]-2,5-диоксоимидализидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;  
 (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-[4-(2-метоксиятокси)фенил]-2,5-диоксоимидализидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;  
 (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-[4-(2-метоксиятокси)фенил]-2,5-диоксоимидализидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;

- 2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-3-фенилбутирамид;  
 (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-{(R)-4-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид;  
 (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-{(R)-4-[4-(2-диметиламиноэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид;  
 5 2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид;  
 соединение с трифторуксусной кислотой  
 (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-{(R)-4-[4-(2-диэтиламиноэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид;  
 10 2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид;  
 соединение с трифторуксусной кислотой  
 (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(4-этоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;  
 15 2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенилбутирамид;  
 соединение с трифторуксусной кислотой  
 Диэтиловый эфир  
 (4-{1-[(1S,2S)-1-(4-ацетилтиазол-2-илкарбамоил)-2-фенилпропил]-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил}фенил)фосфоновой кислоты;  
 20 (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[4-(4-диметиламинофенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;  
 (4-Ацетилтиазол-2-ил)-амид  
 (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилпентановой кислоты;  
 25 (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-Метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;  
 (2S,3S)-2-[(R)-4-(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенил-M-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;  
 30 (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-Этоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;  
 (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-Гидроксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенил-H-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;  
 (2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(2-Метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-R-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;  
 35 (2S,3S)-2-{(S)-4-[4-(2-Метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;  
 (2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(2-Гидроксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;  
 40 (2S,3S)-2-((R)-4-{4-[2-(2-Метоксиэтокси)этокси]фенил}-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;  
 (2S,3S)-2-((R)-4-{4-[2-(2-Метоксиэтокси)этокси]фенил}-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид и  
 (2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(2-Этоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид.  
 45 11. Соединение по п.1 или 9, выбранное из группы, включающей:  
 (2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(2-Этоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;  
 (2S,3S)-2-{(R)-4-[4-(2-Диметиламиноэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;  
 соединение с трифторуксусной кислотой  
 50 Диметиловый эфир  
 (4-{(R)-2,5-диоксо-1-[(1S,2S)-2-фенил-1-

- (4-пропионилтиазол-2-илкарбамоил)пропил]имида<sup>5</sup>золидин-4-ил }феноксиметил)фосф<sup>5</sup> оновой кислоты;
- (2S,3S)-N-(4-Изобутирилтиазол-2-ил)-2-{4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимида<sup>10</sup>золидин-1-ил }-3-фенилбутирамид;
- (2S,3S)-N-(4-Изобутирилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимида<sup>15</sup>золидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;
- (2S,3S)-2-{(3)-4-[4-(2-Диметиламиноэтокси)фенил]-2,5-диоксоимида<sup>20</sup>золидин-1-ил }-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;
- соединение с трифторуксусной кислотой;
- (2S,3S)-2-{2,5-Диоксо-4-[4-(2-пиперидин-1-илэтокси)фенил]имида<sup>25</sup>золидин-1-ил }-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;
- (2S,3S)-2-{4-[4-(2-Морфолин-4-илэтокси)фенил]-2,5-диоксоимида<sup>30</sup>золидин-1-ил }-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;
- (2S,3S)-3-(3-Фторфенил)-2-[(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимида<sup>35</sup>золидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;
- (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-Метокси-3-метилфенил)-2,5-диоксоимида<sup>40</sup>золидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;
- (2S,3S)-2-{(S)-4-[4-(2-Гидроксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимида<sup>45</sup>золидин-1-ил }-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;
- (2S,3S)-2-((R)-2,5-Диоксо-4-фенилимида<sup>50</sup>золидин-1-ил)-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;
- (2S,3S)-2-[4-(4-Диметиламинофенил)-2,5-диоксоимида<sup>55</sup>золидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;
- (2S,3S)-2-[4-(4-Морфолин-4-илфенил)-2,5-диоксоимида<sup>60</sup>золидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;
- (2S,3S)-2-{4-[4-(4-Гидроксипиперидин-1-ил)фенил]-2,5-диоксоимида<sup>65</sup>золидин-1-ил }-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;
- (2S,3S)-2-[(2-Метоксиэтил)метиламино]фенил}-2,5-диоксоимида<sup>70</sup>золидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;
- (4-Пропионилтиазол-2-ил)амид
- (2S,3S)-2-{4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимида<sup>75</sup>золидин-1-ил }-3-метилпентановой кислоты;
- (2S,3R)-3-Бензилокси-2-[(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)-фенил]-2,5-диоксоимида<sup>80</sup>золидин-1-ил]-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)-бутирамид;
- (2S,3S)-N-[4-(2-Метоксиацетил)тиазол-2-ил]-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимида<sup>85</sup>золидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;
- Метиловый эфир
- 2-{(2S,3S)-2-[(R)-4-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-2,5-диоксоимида<sup>90</sup>золидин-1-ил]-3-фенилбутириламино }тиазол-4-карбоновой кислоты и
- Метиловый эфир
- 2-[(2S,3S)-2-((R)-2,5-диоксо-4-фенилимида<sup>95</sup>золидин-1-ил)-3-фенилбутириламино]тиазол-4-карбоновой кислоты.
12. Соединение по п.1 или 9, выбранное из группы, включающей:
- Метиловый эфир
- 2-{(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимида<sup>100</sup>золидин-1-ил]-3-фенилбутириламино }тиазол-4-карбоновой кислоты.

- 3-фенилбутириламино }тиазол-4-карбоновой кислоты;  
 Метиловый эфир
- 2-{(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-гидроксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-  
 3-фенилбутириламино }тиазол-4-карбоновой кислоты;  
<sup>5</sup> Метиловый эфир
- 2-((2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-метокситетокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-  
 3-фенилбутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;  
 Метиловый эфир
- 10 2-((2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-гидрокситетокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-  
 3-фенилбутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;  
 Метиловый эфир
- 2-{(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-изопропоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-  
 3-фенилбутириламино }тиазол-4-карбоновой кислоты;  
<sup>15</sup> Метиловый эфир
- 2-((2S,3S)-2-[(R)-4-(4-метокси-3-метилфенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-  
 3-фенилбутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;  
 Метиловый эфир
- 20 2-((2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(диметоксифосфорилметокси)фенил]-  
 2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;  
 Метиловый эфир 2-
- {(2S,3S)-3-(2-метоксифенил)-2-[4-(4-метоксифенил)-  
 2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]бутириламино }тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 25 Метиловый эфир 2-((2S,3S)-3-(4-фторфенил)-2-[(R)-4-[4-(2-метокситетокси)фенил]-  
 2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]бутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;  
 Метиловый эфир
- 2-{(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-  
 3-метилпентаноиламино }тиазол-4-карбоновой кислоты;  
<sup>30</sup> Метиловый эфир
- 2-[(2S,3S)-2-[(R)-2,5-диоксо-4-фенилимидазолидин-1-ил)-  
 3-метилпентаноиламино]тиазол-4-карбоновой кислоты;  
 Метиловый эфир
- 35 2-((2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-метокситетокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-  
 3-метилпентаноиламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;  
 Метиловый эфир
- 2-{(2S,3R)-3-гидрокси-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-  
 2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]бутириламино }тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 40 Метиловый эфир 2-((2S,3R)-3-трет-бутокси-2-[(R)-4-[4-(2-метокситетокси)фенил]-  
 2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]бутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;  
 Метиловый эфир
- 2-((2S,3R)-3-гидрокси-2-[(R)-4-[4-(2-метокситетокси)фенил]-  
 2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]бутириламино )тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 45 Метиловый эфир 2-((2S,3R)-3-трет-бутокси-2-[(R)-4-[4-(2-метокситетокси)фенил]-  
 2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]бутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;  
 Метиловый эфир
- 2-{(2S,3R)-3-метокси-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-  
 2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]бутириламино }тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 50 Метиловый эфир
- 2-((2S,3R)-3-метокси-2-[(R)-4-[4-(2-метокситетокси)фенил]-  
 2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]бутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;  
 Метиловый эфир

- 2-((2S,3R)-3-бензилокси-2-{(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}бутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;  
 Метиловый эфир
- 2-((2S,3R)-3-(4-хлорбензилокси)-2-{(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}бутириламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;  
 Метиловый эфир
- 2-{(2S,3R)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-метилпентаноиламино}тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 10 Метиловый эфир
- 2-((2S,3R)-2-{(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-метилпентаноиламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;  
 Метиловый эфир
- 15 2-((2S,3R)-2-{(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил}-3-метилпентаноиламино)тиазол-4-карбоновой кислоты;  
 Метиловый эфир
- 20 2-{(2S,3S)-2-[4-(4-метансульфонилфенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты и  
 Метиловый эфир
- 25 2-{(S)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-метил-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты.
13. Соединение по п.1 или 9, выбранное из группы, включающей:
- Метиловый эфир
- 25 2-{(2S,3R)-2-[(R)-4-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты;  
 Метиловый эфир
- 30 2-{(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-ацетиламинофенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты;  
 N-[4-(1-Гидрокси-1-метилэтил)тиазол-2-ил]-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;
- 2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;
- (2S,3S)-2-[(R)-4-(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-N-[4-(1-гидроксипропил)тиазол-2-ил]-3-фенилбутирамид;
- 35 (2S,3S)-N-[4-(1-Гидроксиэтил)тиазол-2-ил]-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;
- Диметиламид 2-{(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-метоксифенил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 40 (2S,3S)-N-(4-Этилсульфанилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты;
- (2S,3S)-N-(4-Этилсульфанилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 45 (2S,3S)-N-(4-Этансульфонилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты;
- (2S,3S)-N-(2-Гидроксиацетил)тиазол-2-ил]-2-[(R)-4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил]-3-фенилбутириламино}тиазол-4-карбоновой кислоты;
- 50 Метиловый эфир
- (4-{(R)-1-[(1S,2S)-1-(4-ацетилтиазол-2-илкарбамоил)-2-фенилпропил]-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил}фенокси)уксусной кислоты;  
 Метиловый эфир

(4-{(R)-2,5-диоксо-1-[(1S,2S)-2-фенил-1-(4-пропионилтиазол-2-илкарбамоил)пропил]имидаолидин-4-ил}фенокси)уксусной кислоты;

5 (4-{2,5-Диоксо-1-[(1S,2S)-2-фенил-1-(4-пропионилтиазол-2-илкарбамоил)пропил]имидаолидин-4-ил}фенокси)уксусная

кислота;

2,5-диоксоимидаолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;

10 (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(4-диметилкарбамоилметоксифенил)-2,5-диоксоимидаолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;

2,5-диоксоимидаолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;

15 (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-(4-карбамоилметоксифенил)-2,5-диоксоимидаолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид и

(2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-((R)-4-{4-

15 [(2-метоксиятилкарбамоил)метокси]фенил]-2,5-диоксоимидаолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид.

14. Соединение по п.1 или 9, выбранное из группы, включающей:

(2S,3S)-N-Ацетилтиазол-2-ил)-2-((R)-4-{4-

20 [(2-метоксиятилкарбамоил)метокси]фенил]-2,5-диоксоимидаолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;

(2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-[4-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтокси)фенил]-2,5-диоксоимидаолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;

25 (2S,3S)-N-(4-Ацетилтиазол-2-ил)-2-[(R)-2,5-диоксо-4-[4-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтокси)фенил]имидаолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид;

(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-Диметилкарбамоилметоксифенил)-

2,5-диоксоимидаолидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

30 (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-Метилкарбамоилметоксифенил)-2,5-диоксоимидаолидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

(2S,3S)-2-((R)-4-{4-[2-Метоксиятилкарбамоил)метокси]фенил}-

2,5-диоксоимидаолидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

(2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-Морфолин-4-ил-2-оксоэтокси)фенил]-

35 2,5-диоксоимидаолидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

(2S,3S)-2-[(R)-2,5-Диоксо-4-[4-

(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтокси)фенил]имидаолидин-1-ил]-3-фенил-N-

(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид;

40 (2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-Азетидин-1-ил-2-оксоэтокси)фенил]-

2,5-диоксоимидаолидин-1-ил]-3-фенил-N-(4-пропионилтиазол-2-ил)бутирамид и

(2S,3S)-N-(4-Циклопропанкарбонилтиазол-2-ил)-2-[(R)-4-

(4-метилкарбамоилметоксифенил)-2,5-диоксоимидаолидин-1-ил]-3-фенилбутирамид.

15. Фармацевтическая композиция, в частности, для применения при заболевании,

45 опосредованном МЕК 1/2, включающая соединение по п.1 или 9 и фармацевтически приемлемый носитель.

16. Соединение по п.1 или 9 для применения в качестве терапевтически активной субстанции, в частности, для применения при заболевании, опосредованном МЕК 1/2.