



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

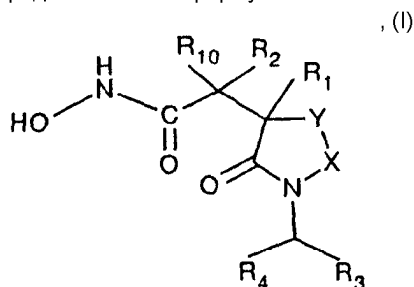
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 98105283, 03.03.1997
(24) Дата начала действия патента: 15.12.2003
(30) Приоритет: 08.03.1996 US 60/013,098
(46) Дата публикации: 15.12.2003
(86) Заявка PCT:
PCT/US97/02568, 19970303

(72) Изобретатель:
Джакобсен Джон Е., US
(73) Патентовладелец:
ФАРМАЦИЯ ЭНД АПДЖОН КОМПАНИ, US

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ГИДРОКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ, ПОЛЕЗНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Реферат:
Настоящее изобретение относится к новым производным гидроксамовой кислоты, представленным формулой I:



или их фармацевтически приемлемым солям, где соединения по настоящему изобретению ингибируют различные ферменты семейства

матрицы металлопротеиназ, включая коллагеназу, стромелизин и желатиназу, и, следовательно, полезны для лечения заболеваний, связанных с матрицами металлоэндопротеиназы, таких как остеоартрит, ревматоидный артрит, септический артрит, нарушения остеогенеза, такие как остеопороз, метастазы опухоли (инвазия и рост), периодонтит, гингивит, язва роговицы, язва кожи, язва желудка и другие заболевания, связанные с дегенерацией соединительной ткани.

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 12, 15.12.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(19) **UA** (11) **61 906** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 207/26, 207/27,**
207/40, 403/06, 409/12, 233/30,
231/08, 401/02, 401/14, A 61K
31/40, 31/41

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

(21), (22) Application: 98105283, 03.03.1997

(24) Effective date for property rights: 15.12.2003

(30) Priority: 08.03.1996 US 60/013,098

(46) Publication date: 15.12.2003

(86) PCT application:
PCT/US97/02568, 19970303

(72) Inventor:

Jacobsen John E., US

(73) Proprietor:

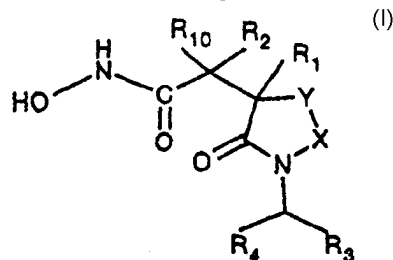
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, US

(54) **hydroxamic acid derivatives useful for treatment of diseases related to connective tissue degradation, and a pharmaceutical composition based thereon**

(57) Abstract:

The present invention provides novel hydroxamic acid derivatives represented by the compound of formula (I), or pharmaceutical acceptable salts thereof, wherein the compounds of the present invention inhibit various enzymes from the matrix metalloproteinase family, including collagenase, stromelysin, and gelatinase, and hence are useful for the treatment of matrix metalloendoproteinase diseases such as osteoarthritis, rheumatoid arthritis, septic arthritis, osteopenias such as osteoporosis, tumor metastasis (invasion and growth), periodontitis, gingivitis, corneal ulceration, dermal ulceration, gastric ulceration, and other diseases related to

connective tissue degradation.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 12, 15.12.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **61 906** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 207/26, 207/27, 207/40,**
403/06, 409/12, 233/30, 231/08,
401/02, 401/14, A 61K 31/40,
31/41

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
98105283, 03.03.1997

(24) Дата набуття чинності: 15.12.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 08.03.1996 US 60/013,098

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.12.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/US97/02568, 19970303

(72) Винахідник(и):
Джакобсен Джон Є. , US

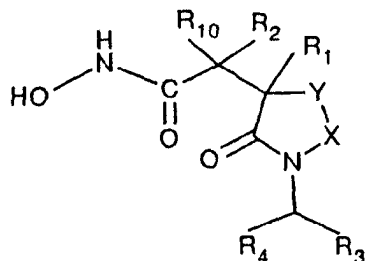
(73) Власник(и):
ФАРМАЦІЯ ЕНД АПДЖОН КОМПАНІ, US

(54) ПОХІДНІ ГІДРОКСАМОВОЇ КИСЛОТИ, КОРИСНІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ, ЩО ПОВ'ЯЗАНІ З
ДЕГЕНЕРАЦІЄЮ З'ЄДНУВАЛЬНОЇ ТКАНИНИ, ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

(57) Реферат:

Цей винахід відноситься до нових похідних
гідроксамової кислоти, представлених формулою I:

, (I)



або їх фармацевтично прийнятних солей, де
сполуки згідно з цим винаходом інгібують різні
ферменти сімейства матриці металопротеїназ,
включаючи колагеназу, стромелізін і желатиназу,
і, отже, корисні для лікування захворювань,
зв'язаних з матрицями металоендопротеїнази,
таких як остеоартрит, ревматоїдний артрит,
септичний артрит, порушення остеогенезу, такі як
остеопороз, метастази пухлини (інвазія і ріст),
періодонтит, гінгівіт, виразка роговиці, виразка
шкіри, виразка шлунку та інші захворювання,
зв'язані з дегенерацією сполучної тканини.

Область изобретения

Данное изобретение относится к новым производным гидроксамовой кислоты или их фармацевтически приемлемым солям, к их получению и к содержащим их фармацевтическим композициям. В частности, настоящее изобретение относится к производным гидроксамовой кислоты, замещенным рядом 2-пирролидинонов, гидантионов и пиазолидинонов, которые полезны для лечения заболеваний, связанных с дегенерацией соединительной ткани.

Предпосылки изобретения

Потеря целостности соединительной ткани имеет место при многочисленных патологических процессах, включая остеоартрит, ревматоидный артрит, септический артрит, нарушения остеогенеза, такие как остеопороз, метастазы опухоли (инвазия и рост), периодонтит, гингивит, язва роговицы, язва кожи, язва желудка, и другие заболевания, относящиеся к дегенерации соединительной ткани. Несмотря на то, что распространенность данных заболеваний в развитых странах высока, не существует метода лечения, который предотвращал бы имеющее место повреждение ткани. Значительное количество научных данных свидетельствует о том, что повреждения имеют место из-за неконтролируемой активности металлопротеиназы соединительной матрицы (ММР), и, следовательно, ингибирование данных ферментов стало целью терапевтического воздействия [смотри Matrisian, L. M., Bases, 2 Vol. 14, pp. 445 - 453, (1992); Emonard, H. Et al., Cellular and Molecular Biology, Vol. 36, pp. 131 - 153, (1990); Docherty, A. J. P. et al., Annals of Rheumatic, Vol. 49, pp. 469 - 479, (1990)].

Соединения по настоящему изобретению ингибируют различные ферменты семейства металлопротеиназ матрицы, включая коллагеназу, стромелизин (stromelysin) и желатиназу, и, следовательно, полезны для лечения заболеваний, связанных с металло-эндопротеиназами матрицы, таких как остеоартрит, ревматоидный артрит, септический артрит, нарушения остеогенеза, такие как остеопороз, метастазы опухоли (инвазия и рост), периодонтит, гингивит, язва роговицы, язва кожи, язва желудка, и другие заболевания, относящиеся к дегенерации соединительной ткани. Данные соединения также способны ингибировать секрецию цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNF α), и, следовательно, могут быть также полезны для лечения воспалительных состояний, лихорадки, острых инфекционных заболеваний и шока.

Информационное описание

В Международной публикации № WO95/09841 описаны новые производные гидроксамовой кислоты, производные амидов аминокислот, полезные в качестве ингибиторов секреции TNF и металлопротеаз матрицы, например, для лечения воспалительных состояний, лихорадки или артрита.

В Международной публикации № WO95/04033-A1 описаны новые производные сукцинимиды, полезные в качестве ингибиторов желатиназы и коллагеназы.

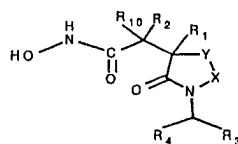
В Международной публикации № WO93/21942 описаны ингибиторы металлопротеаз матрицы, полезные для ускорения регрессии опухоли посредством ингибирования пролиферации раковых клеток и ангиогенеза, атеросклероза, карциномы яичника, меланомы и саркомы.

В публикации Европейского патента 0574758A описаны новые производные гидроксамовой кислоты, полезные в качестве ингибиторов коллагеназы для лечения артрита, опухолей, атеросклероза и т. д.

В заявке на патент Великобритании GB2282598A описаны гидроксисукцинилгидроксиамины, полезные для профилактики или лечения заболеваний или состояний, опосредованных металлопротеиназами и/или фактором некроза опухоли.

Краткое описание изобретения

Данное изобретение относится к новым производным гидроксамовой кислоты, представленным формулой I:



I

или их фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой

- a) $-(CH_2)-$,
- b) $-NR_5-$ или
- c) $-C(-O)-$;

Y представляет собой

- a) $-(CH_2)-$ или
- b) $-NR_5-$;

при условии, что если X является $-NR_5-$, то Y является $-(CH_2)-$; R₁ представляет собой

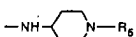
- a) H,
- b) C₁₋₂₀ алкил,
- c) $-(CH_2)_i$ -арил,
- d) $-(CH_2)_i-O-R_5$,

e) $-(CH_2)_i-Het$,
 f) $-(CH_2)_i-CO_2 R_5$,
 g) $-(CH_2)_i-C(=O)NHR_5$,
 h) $-(CH_2)_i-NR_6R_7$,
 i) $-(CH_2)_i-SO_2-$, арил,
 j) $-(CH_2)_j$ -циклоалкил или
 k) $-(CH_2)_j$ -арил-арил;
 R_2 представляет собой

a) H,
 b) C_{1-20} алкил,
 c) $-(CH_2)_j-R_8$,
 d) $-(CH_2)_j-OR_5$,
 e) $-(CHCR_5=CR_5R_5$,
 f) $-NHR_5$,
 g) $-(CH_2)_jNR_6R_7$,
 h) $-NHSO_2R_5$,
 i) $-(CH_2)_j-C(=O)NR_6R_7$,
 j) $-(CH_2)_j-NR_5C(=O)R_5$,
 k) $(CH_2)_j-NR_5SO_2R_5$ или
 l) $-(CH_2)_j-N(COR_5)_2$;
 R_3 представляет собой

a) H,
 b) C_{1-6} алкил,
 c) $-(CH_2)_j$ -арил,
 d) $-(CH_2)_j-Het$,
 e) $-(CH_2)_j-C_{3-6}$ циклоалкил или
 f) $-C(=O)NHR_5$;
 R_4 представляет собой

a) H,
 b) $-C(=O)NHR_5$,
 c) $-C(=O)NR_6R_7$,
 d) $-C(=O)NH(CH_2)_kNR_6R_7$,
 e) $-C(=O)NH(CH_2)_j$ -арил,
 f) $-C(=O)NH(CH_2)_kO-(CH_2)_kNR_6R_7$,
 g) $-C(=O)NH(CH_2)_kS-(CH_2)_jNR_6R_7$,
 h) $-C(=O)NH(CH_2)_kNHSO_2$ -арил,
 i) $-C(=O)NH(CH_2)_kNHSO_2-NR_6R_7$ или

j)  ;

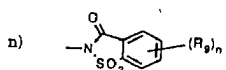
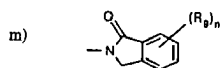
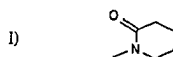
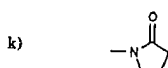
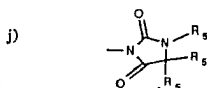
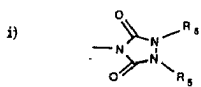
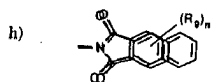
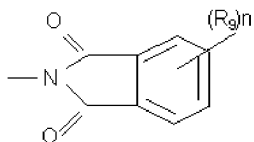
R_5 представляет собой

a) H,
 b) C_{1-6} алкил,
 c) $-(CH_2)_j$ -арил,
 d) $-(CH_2)_j$ -арил-арил,
 e) $-(CH_2)_j$ -арил- $(CH_2)_j$ -арил,
 f) $-(CH_2)_j-Het$ или
 g) $-(CH_2)_j$ -циклоалкил;

R_6 и R_7 могут являться одинаковыми или различными

a) H,
 b) C_{1-6} алкил,
 c) $-(CH_2)_j$ -арил,
 d) Q или
 e) R_6 и R_7 , взятые вместе со связующим атомом N, образуют азетидинил, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил или морфолинил, необязательно замещенные одним или несколькими C_{1-4} алкилами; R_8 представляет собой

a) $-S-R_5$,
 b) $-SO-R_5$,
 c) $-SO_2-R_5$,
 d) $-S-(CH_2)_j-Het$,
 e) $-NHCO_2R_5$,
 f) пиперидинил,
 g)



R9 представляет собой

- a) галоген,
- b) C₁₋₆ алкил,
- e) -OR₅,
- d) -NR₅R₅,
- e) -CONHR₅,
- f) -SO₂NHR₅,
- g) -NHSO₂R₅,
- h) -NO₂,
- i) -CO₂R₅ или
- j) -CF₃;

R₁₀ представляет собой

- a) H,
- b) OH,
- c) OR₅,
- d) NHR₅ или
- e) -(CH₂)₁-OR₅;

арил является фенилом, необязательно замещенным одним или несколькими следующими радикалами:

- a) галоген,
- b) C₁₋₁₀ алкил,
- c) -OR₅,
- d) -NR₅R₅,
- e) -CONHR₅,
- f) -SO₂NHR₅,
- g) -NHSO₂R₅,
- h) -NO₂,
- i) -CO₂R₅, or

j) -CF₃;

Het представляет собой

5- или 6-членный гетероароматический радикал, содержащий один или несколько атомов, выбранных из группы, состоящей из N, O или S;

Q представляет собой

насыщенный 5- или 6-членный гетероциклический радикал, содержащий 1 - 2 атома, выбранных из группы, состоящей из N, O или S;

i равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

j равно 0, 1, 2, 3 или 4;

k равно 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый C₁₋₆ алкил, C₁₋₁₀ алкил или C₁₋₂₀ алкил в любом из указанных выше значений может быть независимо замещен в количестве от одного до трех галогеном, гидроксильной или циано- и при условии, что когда R₁ представляет собой метилбутил, R₄ отличен от H.

Изобретение относится к новым производным гидроксамовой кислоты, полезным в качестве средств для профилактики и лечения заболеваний, относящихся к дегенерации соединительной ткани.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении содержание углерода в различных углеводородсодержащих радикалах обозначено индексом, указывающим минимальное и максимальное количество атомов углерода в радикале, т. е. индексы C_{i-j} определяют количество присутствующих атомов углерода от целого числа "i" до целого числа "j" включительно. Так, "C₁₋₄" алкил относится к алкилу, содержащему 1 - 4 атома углерода включительно, или метил, этил, пропил, бутил и их изомерные формы.

Термины "C₁₋₆ алкил", "C₁₋₁₀ алкил" или "C₁₋₂₀ алкил" относятся к метилу, этилу, н-пропилу, н-бутилу, н-пентилу, н-гексилу и т. д. и их изомерным формам и, предпочтительно, к алкильной группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода.

C₁₋₆ алкильная группа может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей атом галогена, гидроксильную группу или -CN-содержащую группу, такую как, например, фторметил, дифторметил, фторэтил, цианометил и тому подобные.

Термин "C₃₋₆ циклоалкил" относится к циклопропилу, циклобутилу, цикlopентилу, циклогексилу и их изомерным формам и, предпочтительно, к циклоалкильной группе, содержащей от 4 до 6 атомов углерода.

Термин "галоген" относится к фтору, хлору, бром или йоду, предпочтительно, к фтору и хлору.

Термин "Q" относится к насыщенному 5- или 6-членному гетероциклическому радикалу, содержащему 1 - 2 атома, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, образующему такие группы, как, например, диоксолан, имидазолидин, дитиолан, оксатиолан, оксазолидин, пиперидинил, пиперазинил, морфолино и тиоморфолино.

Термин "Het" относится к 5-, 6-членному гетероароматическому радикалу, содержащему один или несколько атомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, образующему такие группы, как, например, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил, 3-пиазинил, 2-фуранил, 3-фуранил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 1-пиазолил. Предпочтительным гетероароматическим кольцом является 2-тиенил и пиридил.

В терминах "Het" и "Q" атом азота, образующий гетерокольцо, может иметь защитную группу, такую как ацетильная или гидроксиацетильная группа.

Соединения по настоящему изобретению могут быть превращены в их соли в соответствии с традиционными методиками.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, применимым для введения соединений по данному изобретению, и они включают гидрохлорид, гидробромид, гидроидрид, сульфат, фосфат, ацетат, пропионат, лактат, мезилат, малеат, малат, сукцинат, тартрат, цитрат, 2-гидроксиэтилсульфонат, фумарат и тому подобное. Данные соли могут находиться в гидратной форме. Некоторые соединения по данному изобретению способны образовывать соли с металлами, такие как соли натрия, калия, кальция, магния, и они включены в термин "фармацевтически приемлемые соли".

Некоторые производные гидроксамовой кислоты по настоящему изобретению являются предпочтительными.

Предпочтительный заместитель R₁ представляет собой метилпропил.

Предпочтительный заместитель R₂ представляет собой H, метил, 2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил, 2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-нафтоизоиндол-2-ил)этил, 2-(4,5,6,7-тетрафтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил, 2-(5,6-дихлор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил, 2-(5-амино-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил, 2-(4-нитро-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил, 2-(5-нитро-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил, 2-(4-фтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил, 2-(4,7-дифтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил, 2-(5-фтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил, 2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)пропил, 2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)метил, 2-(2-тиенилтио)пропил или 2-(2-тиенилтио)метил.

Предпочтительный заместитель R₃ представляет собой H, 2-метилпропил, циклогексилметил, бензил или

фенил.

Предпочтительный заместитель R₄ представляет собой H или ацетамид.

Предпочтительные абсолютные конфигурации соединений, заявленных в настоящем изобретении, представлены структурами II - VII. Абсолютные конфигурации определены в соответствии с номенклатурной системой Cahn-Ingold-Prelog. Соединения, описанные в Примерах, представляют собой рацемические смеси, если не указано иначе с помощью R и S для обозначения их оптической активности. Чистые энантиомеры обладают более высокой ингибирующей активностью. Рацемические смеси применяют тем же образом и в тех же самых целях, что и чистый энантиомер; различие состоит в том, что для достижения того же самого ингибирующего эффекта может быть применено большее количество рацемического продукта. Оптически чистый продукт может быть получен с помощью методик хирального ЖХВР для получения соответствующих энантиомеров, как показано в Примерах 2, 5 и 28. Оптически чистые продукты могут быть необязательно получены химическим путем для получения соответствующего энантиомера, как показано в Примерах 29 - 34.

В зависимости от заместителей соединения по данному изобретению могут находиться в геометрических, оптических и других изомерных формах, и данное изобретение включает все данные изомеры или энантиомеры.

Особенно предпочтительными соединениями по данному изобретению являются следующие:

1a) N-Гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,

1b) (3S)-N-Гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,

1c) N-Гидрокс-α-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,

1d)

а-[2-(1,3-Дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,

1e) (3S)-α-[2-(1,3-Дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)

этил]-N-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,

1f) α-[2-(1,3-Дигидро-1,3-диоксо-2Н-нафтоизоиндол-2-ил)

этил]-N-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,

1g)

N-Гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-α-[2-(4,5,6,7-тетрафтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-пирролидинацетамид,

1h) α

-[2-(5,6-Дихлор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,

1i)

а-[2-(5-Амино-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,

1j)

N-Гидрокс-3-(2-метилпропил)-α-[2-(4-нитро-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,

1k)

N-Гидрокс-3-(2-метилпропил)-α-[2-(5-нитро-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,

1l) α

-[2-(4-Фтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,

1m) A-[2-(4,

7-Дифтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,

1n)

A-[2-(5-Фтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,

1o) α

-[2-(1,3-Дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)пропил]-N-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,

1p) α

-[2-(1,3-Дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)метил]-N-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,

1q) N-Гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-α-[2-(2-тиенилтио)этил]-3-пирролидинацетамид,

1r) N-Гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-α-[2-(2-тиенилтио)пропил]-3-пирролидинацетамид,

1s) N-Гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-α-[2-(2-тиенилтио)метил]-3-пирролидинацетамид,

1t) N³-Гидрокс-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиациетамид,

1u) N³-Гидрокс-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-α¹-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиациетамид,

1v) N-Гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(фенилметил)-3-пирролидинацетамид,

1w) α

-[2-(1,3-Дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилметил)-3-пирролидинацетамид,

1x)

5 N-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(фенилметил)- α -[2-(4,5,6,7-тетрафтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-пирролидинацетамид,

1y)

1-(3-Фторфенил)метил- α -[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-пирролидинацетамид,

10 1z) α^3 -[2-(1,3-Дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N³-гидрокси-N¹

-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,

2a)

N³-Гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^3 -[2-(4,5,6,7-тетрафтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-1,3-пирролидиндиацетамид,

15

2b)

[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,

2c)

[S,R-(R*,R*)]- α^3 -[2-(1,3-Дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,

20

2d)

[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,

2e)

25 [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-(2-фенилэтил)- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,

2f) [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-N¹-метил- α^1 ,3-бис-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,

2g)

[S-(R*,R*)]- α^1 -(Циклогексилметил)-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,

30

2h) [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-N¹-метил-3-(3-метилбутил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,

2i) N-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2,5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,

2j) N-Гидрокси-3-метил-4-(2-метилпропил)-2,5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-4-имидазолидинацетамид,

2k) N-Гидрокси-4-(2-метилпропил)-2,5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-4-имидазолидинацетамид,

2l) N-Гидрокси-4-(2-метилпропил)-5-оксо-1-(2-фенилэтил)-4-пиразолидинацетамидмоногидрохлорид,

35

2m)

[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-фенил- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,

2n)

[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-N¹-(2-пиридинилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,

40

2o)

[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,

2p)

45 [S-(R*,R*)]-N¹-(Фторфенил)-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,

2q)

[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-N¹-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1,3-пирролидиндиацетамид,

50

2r)

[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-N¹-(4-пиперидинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,

2s)

55 [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-N¹-(4-пиридинилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,

2t)

[S-(R*,R*)]-N¹-4-фторфенилметил)-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,

60

2u)

[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(2-фенилэтил)-1,3-пирролидиндиацетамид,

2v)

[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(2-фенилэтил)-N¹-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,

65

д,

2w) [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси- α^1 ,3-бис-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-2-пиридинил-1,3-пирролидиндиацетамид,

- 2x) [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N³-гидроксид-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
2y)
[S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N³-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-2-пиридинил-1,3-пирролидиндиацетамид,
5 2z)
[S-(R*,R*)]-3-(Циклопентилметил)-N³-гидроксид-N¹-метил-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
3a)
[S-(R*,R*)]-3-(Циклопентилметил)-N³-гидроксид-N¹-метил-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
10 3b)
[3S-[1(R*),3R[^](R*)]]- α^3 -[2-(Бензоиламино)этил]-N³-гидроксид-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
3c)
15 [S-(R*,R*)]-N³-Гидроксид-3-(2-метилпропил)-N¹-[2-(4-морфолинил)этил]-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
3d)
[S-(R*,R*)]-N-Гидроксид-3-(2-метилпропил)-1-[2-(4-морфолинил)-2-оксо-1-(фенилметил)этил]-2-оксо-3-пирролидиндиацетамид,
20 3e)
[1(1S)-[1(R*(R*)),3 α ,5 α]]-1-[2-(3,5-Диметил-1-пиперазинил)-2-оксо-1-(фенилметил)этил]-N-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-пирролидиндиацетамид,
3f)
25 [S-(R*,R*)]-N³-Гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-N¹-2-пиридинил-1,3-пирролидиндиацетамид,
3g)
[3S-[1(R*),3R*(R*)]]- α^3 -[2-(1,3-Дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-N³-гидроксид-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
3h)
30 [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N¹-циклопропилметил-N³-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
3i)
[S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид
35 3j) [S-(R*,R*)]- α^1 -третбутил-N³-гидроксид-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
3k)
N-Гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)- α -[2-(5-пропилокси-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-3-пирролидиндиацетамид,
40 3l)
[R-(R*,S*)]-5-Фтор-1,3-дигидро-N-гидроксид- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-бутанамид,
3m) α
-[2-(5,6-Дифтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидиндиацетамид,
45 3n)
N-Гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)- α -[2-(5-трифторметил-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-3-пирролидиндиацетамид,
3o) α
50 -[2-(1,3,4,5,6,7-Гексагидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидиндиацетамид,
3p) α
-[2-(1,3-Дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(3-фенилпропил)-3-пирролидиндиацетамид,
55 3q)
1-[2-(4-фторфенил)этил]- α -[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-пирролидиндиацетамид,
3r) α -[2-(o-Бензойный
сульфимид)этил]-N-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидиндиацетамид,
60 3s)
Этилфенилметил-[4-(гидроксиамино)-3-[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-4-оксобутил]-имидодикарбонат,
3t)
65 [S-(R*,R*)]-1,3-Дигидро-N-гидроксид- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-бутанамид,

- 3u)
1,3-Дигидро-N-гидрокси- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-[2-(4-фторфенил)этил]-3-пирролидинил]-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-бутанамид,
- 5 3v) α
-[2-[(3,4-Дифторбензоил)амино]этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
- 3w) [R-(R*,
S*)]- α -[2-[(3-фторбензоил)амино]этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
- 10 3x) α
-[2-[(4-фторбензоил)амино]этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
- 3y)
N-Гидрокси-3-(2-метилпропил)- α -[2-[(3-нитробензоил)амино]этил]-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
- 15 3z) α
-[2-[(3-фторбензоил)амино]этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
- 4a) α -[2-[(3-фторбензоил)амино]этил]-1-[2(4-фторфенил)
этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-пирролидинацетамид,
- 20 4b) α
-[2-[(4-Бифенилкарбонил)амино]этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
- 4c)
N-Гидрокси- α -[2-[[4-(метилфенил)сульфонил]амино]этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
- 25 4d) α
-[2-[[4-фторфенил)сульфонил]амино]этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
- 30 4e)
N-Гидрокси- α -[2-[[4-(метоксифенил)сульфонил]амино]этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
- 4f)
N-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)- α -[2-[(фенилсульфонил)амино]этил]-3-пирролидинацетамид,
- 35 4g)
[R-(R*, S*)]- α -[2-[[4-Фторфенил)сульфонил]амино]этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
- 4h)
5,6-Дифтор-1,3-дигидро-N-гидрокси- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1-оксо-2H-изоиндол-2-бутанамид,
- 40 4i)
1,3-Дигидро-N-гидрокси- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1-оксо-2H-изоиндол-2-бутанамид,
- 45 4j)
[R-(R*, S*)]-6-Фтор-1,3-дигидро-N-гидрокси- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1-оксо-2H-изоиндол-2-бутанамид,
- 4k)
[R-(R*, S*)]-5-Фтор-1,3-дигидро-N-гидрокси- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1-оксо-2H-изоиндол-2-бутанамид,
- 50 4l)
[R-(R*, S*)]-5,6-Дифтор-1,3-дигидро-N-гидрокси- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1-оксо-2H-изоиндол-2-бутанамид,
- 55 4m)
N-Гидрокси- α -[[[4-(метоксифенил)сульфонил]амино]метил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид(α R-диастереомер),
- 4n)
N-Гидрокси- α -[[[4-(метоксифенил)сульфонил]амино]метил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид(α S-диастереомер),
- 60 4o) α
-[[[4-Фторфенил)сульфонил]амино]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид(R-диастереомер),
- 4p) α
-[[[4-Фторфенил)сульфонил]амино]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид
- 65

- д(α S-диастереомер),
4q) α
-2-[(3,4-Дифторбензоил)амино]этил]-N-гидрокси-3-(3-гидроксипропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацет
5 амид,
4r) α
-2-[(3,4-Дифторбензоил)амино]этил]-N-гидрокси-3-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетам
ид,
4s)
10 [R-(R*,S*)]- α -[2-[(3-Фторбензоил)амино]этил]-N-гидрокси-3-(3-гидроксипропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирроли
динацетамид,
4t) [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-N¹-метил- α ¹-(1-метилэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
4u)
15 [S-(R*,R*)]-N¹-Циклопропил-N³-гидрокси- α ¹-(1-метилэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
4v)
[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси- α ¹-(1-метилэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
4w)
20 [S-(R*,R*)]-N¹-(4-Фторфенил)-N³-гидрокси- α ¹-(1-метилэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетам
ид,
4x)
[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси- α ¹-(1-метилэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетам
ид,
25 4y)
[S-(R*,R*)]- α ¹-третбутил-N¹-циклопропил-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
4z) [S-(R*,R*)]- α ¹-третбутил-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
5a)
30 [S-(R*,R*)]- α ¹-третбутил-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
5b)
[S-(R*,R*)]- α ¹-третбутил-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
5c) [S-(R*,R*)]- α ¹-Циклогексил-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
5d)
35 [S-(R*,R*)]- α ¹-Циклогексил-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
5e)
[S-(R*,R*)]-3-(Циклопентилметил)-N³-гидрокси-N-метил- α ¹-(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
5f)
40 [S-(R*,R*)]-3-(Циклопентилметил)-N¹-циклопропил-N³-гидрокси- α ¹-(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацет
амид,
5g)
[S-(R*,R*)]-3-(Циклопентилметил)-N³-гидрокси- α ¹-(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
45 5h)
[S-(R*,R*)]-3-(Циклопентилметил)-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси- α ¹-(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацет
амид,
5i)
50 [S-(R*,R*)]-3-(Циклопентилметил)-N³-гидрокси- α ¹-(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацет
амид,
5j) [S-(R*,R*)]- α ¹-третбутил-3-(циклопентилметил)-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
5k)
[S-(R*,R*)]- α ¹-третбутил-3-(циклопентилметил)-N¹-циклопропил-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
55 5l) [S-(R*,R*)]- α ¹-третбутил-3-(циклопентилметил)-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
5m)
[S-(R*,R*)]- α ¹-третбутил-3-(циклопентилметил)-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетам
ид,
60 5n)
[S-(R*,R*)]- α ¹-третбутил-3-(циклопентилметил)-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид
,
5o)
[S-(R*,R*)]- α ¹-Циклогексил-3-(циклопентилметил)-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
65 5p)

- [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-3-(циклопентилметил)-N¹-циклопропил-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
5q)
- 5 [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-3-(циклопентилметил)-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
5r)
[S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-3-(циклопентилметил)-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
5s)
- 10 [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-3-(циклопентилметил)-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
5t) [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-N¹-метил- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
5u)
- 15 [S-(R*,R*)]-N¹-Циклопропил-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
5v)
[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-фенил-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
5w)
- 20 [S-(R*,R*)]-N¹-(4-Фторфенил)-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
5x)
- 25 [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
5y) [S-(R*,R*)]- α^1 -третбутил-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
5z)
- 30 [S-(R*,R*)]- α^1 -третбутил-N¹-циклопропил-N³-гидрокси-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
6a) [S-(R*,R*)]- α^1 -третбутил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
6b)
[S-(R*,R*)]- α^1 -третбутил-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
6c)
- 35 [S-(R*,R*)]- α^1 -третбутил-N³-гидрокси-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
6d) [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
6e)
[S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N¹-циклопропил-N³-гидрокси-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
6f) [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
6g)
- 40 [S-(R*,R*)]- α -Циклогексил-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
6h)
[S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N³-гидрокси-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
6i)
- 45 [S-(R*,R*)]-3-[3-(4-Фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-N¹-метил- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
6j)
- 50 [S-(R*,R*)]-N¹-циклопропил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
6k)
[S-(R*,R*)]-3-[3-(4-Фторфенил)пропил]-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
6l)
- 55 [S-(R*,R*)]-N¹-(4-Фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
6m)
- 60 [S-(R*,R*)]-3-[3-(4-Фторфенил)пропил]-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
6n)
[S-(R*,R*)]- α^1 -третбутил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
6o)
- 65 [S-(R*,R*)]- α^1 -третбутил-N¹-циклопропил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,

- мид,
6p)
[S-(R*,R*)]- α^1 -третбутил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
5 6q)
[S-(R*,R*)]- α^1 -третбутил-N¹-(4-фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
6r)
10 [S-(R*,R*)]- α^1 -третбутил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
6s)
[S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
6t)
15 [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N¹-циклопропил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
6u)
[S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид
20 6v)
[S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N¹-(4-фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
6w)
25 [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
6x)
[S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-N¹-метил- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
30 6y)
[S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]-N¹-циклопропил-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
6z)
[S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
35 7a)
[S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
7b)
40 [S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
7c)
[S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]- α^1 -третбутил-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
45 7d)
[S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]- α^1 -третбутил-N¹-циклопропил-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
7e)
[S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]- α^1 -третбутил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
50 7f)
[S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]- α^1 -третбутил-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
7g)
55 [S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]- α^1 -третбутил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
7h)
[S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]- α^1 -циклогексил-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
7i)
60 [S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]- α^1 -циклогексил-N¹-циклопропил-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
7j)
[S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]- α^1 -циклогексил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
65 7k)
[S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]- α^1 -циклогексил-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,

- таמיד,
7l)
[S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]- α^1 -циклогексил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиаце
5 таמיד,
7m)
[S-(R*,R*)]-3-[3-(4'-Фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-N¹-метил- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиаце
таמיד,
7n)
10 [S-(R*,R*)]-3-[3-(4'-Фторбифен-4-ил)пропил]-N¹-циклопропил-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролиди
ндиацетамид,
7o)
[S-(R*,R*)]-3-[3-(4'-Фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиац
15 етамид,
7p)
[S-(R*,R*)]-3-[3-(4'-Фторбифен-4-ил)пропил]-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирроли
диндиацетамид,
7q)
20 [S-(R*,R*)]-3-[3-(4'-Фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролид
индиацетамид,
7r)
[S-(R*,R*)]- α^1 -третбутил-3-[3-(4'-Фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетам
25 ид,
7s)
[S-(R*,R*)]- α^1 -третбутил-N¹-циклопропил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидинди
ацетамид,
7t)
30 [S-(R*,R*)]- α^1 -третбутил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацета
мид,
7u)
[S-(R*,R*)]- α^1 -третбутил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидин
35 диацетамид,
7v)
[S-(R*,R*)]- α^1 -третбутил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидинд
иацетамид,
7w)
40 [S-(R*,R*)]- α^1 -циклогексил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацет
амид,
7x)
[S-(R*,R*)]- α^1 -циклогексил-N¹-циклопропил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидин
45 диацетамид,
7y)
[S-(R*,R*)]- α^1 -циклогексил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацет
амид,
7z)
50 [S-(R*,R*)]- α^1 -циклогексил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролиди
ндиацетамид,
8a)
[S-(R*,R*)]- α^1 -циклогексил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролиди
55 ндиацетамид,
8b) Получение
[S-(R*,R*)]-3-гептил-N³-гидрокси-N¹-метил- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида,
8c) Получение
60 [S-(R*,R*)]-N¹-циклопропил-3-гептил-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида,
8d) Получение
[S-(R*,R*)]-3-гептил-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамида,
8e) Получение
65 [S-(R*,R*)]-3-гептил-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида,
8f) Получение

[S-(R*,R*)]-3-гептил-N³-гидрокси- α ¹-(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамида,
8g) Получение [S-(R*,R*)]- α ¹-третбутил-3-гептил-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида,
8h) Получение

5 [S-(R*,R*)]- α ¹-третбутил-N¹-циклопропил-3-гептил-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида,
8i) Получение [S-(R*,R*)]- α ¹-третбутил-3-гептил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамида,
8j) Получение

[S-(R*,R*)]- α ¹-третбутил-N¹-(4-фторфенил)-3-гептил-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида,
10 8к) Получение

[S-(R*,R*)]- α ¹-третбутил-3-гептил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамида,
8l) Получение [S-(R*,R*)]- α ¹-циклогексил-3-гептил-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида,
8m) Получение

15 [S-(R*,R*)]- α ¹-циклогексил-N¹-циклопропил-3-гептил-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида,
8n) Получение

[S-(R*,R*)]- α ¹-циклогексил-3-гептил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамида,
8о) Получение

20 [S-(R*,R*)]- α ¹-циклогексил-3-гептил-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида,
8р)

Получение[S-(R*,R*)]- α ¹-циклогексил-3-гептил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамида
а.

Соединения, представленные общей формулой I, могут быть получены в соответствии с методиками, показанными на Схемах А-D.

25 Как показано на Схеме А-1, структуру 2 легко получают из структуры 1(коммерчески доступной) в соответствии с методиками, описанными в J. Am. Chem. Soc. Vol. 75, 3679(1953).

Для проведения алкилирования структуры 2 требуется алкильная группа(R₁), присоединенная к подходящей уходящей группе. Алкилирование проводят в присутствии подходящего основания, такого как диизопропиламид лития(ДАЛ), при подходящей температуре в интервале от -78°С до 5°С с образованием структуры 3. Сложноэфирную боковую цепь структуры 4 вводят алкилированием соединения 3 алкил(R₁ = C₁₋₆ алкил) бромацетатом в присутствии подходящего основания, такого как ДАЛ, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран(ТГФ), при подходящей температуре в интервале от -78°С до 0°С. Гидролиз структуры 4, проводимый в соответствии с методиками, хорошо известными специалистам в данной области, позволяет получить структуру 5, которую затем превращают в гидроксамат 6 реакцией структуры 5 с гидроксиламингидрохлоридом и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлоридом(ЭДК) в качестве кислотного активирующего агента при подходящей температуре в интервале от -20°С до 20°С. Реакция протекает в присутствии катализатора, такого как 1-гидроксибензотриазолгидрат(ГОВТ), и подходящего акцептора кислоты, такого как N-метилморфолин, в подходящем растворителе, таком как ДМФ, CH₂Cl₂ или их смесь. Альтернативно, алкилирование структуры 4 галогенидом I-R₂(I представляет собой галоген, R₂ определен выше), проводимое в соответствии с методиками, хорошо известными специалистам в данной области, позволяет получить структуру 7. Например, алкилирование 4 аллилбромидом позволяет ввести алкильную группу в α -положение боковой цепи, применяя подходящее основание, такое как ДАЛ, в подходящем растворителе, таком как ТГФ, при подходящей температуре в интервале от -78°С до 25°С. Полученный аллильный промежуточный продукт затем превращают в соответствующий спирт озонолизом и восстановлением NaBH₄ или гидроборированием 9-BBN. Во многих случаях спирты превращают во фталимид в соответствии с методикой Mitsunobu. Альтернативно, спирт может быть превращен в уходящую группу(такую как Ms, Ts), которую впоследствии замещают желаемым нуклеофилом, таким как SR, NR₂, OR и т. д. Остальные стадии синтеза структуры 9 из структуры 7 сходны с описанными выше.

50 Несколько отличную методику применяют для получения соединения 16, как показано на Схеме А-2, которое включает конечной амид R₄(R₄ определен выше за исключением того, что R₄ не является водородом). Алкилирование коммерчески доступного 10 позволяет получить лактам 11 в соответствии с методиками, описанными в [Fisher, M. J. и Overman, L. E., J. Org. Chem., Vol. 55, pp. 1447 - 1459(1990)]. Лактам 11 взаимодействует с аллилбромидом с образованием 12. Выход данной реакции обычно довольно высок. Алкилирование 12 этилбромацетатом позволяет получить сложный эфир 13. Структуру 13 затем превращают в соответствующий амид 14 с последующим окислением тетроксидом рутения в смеси растворителей, таким как четыреххлористый углерод, вода и ацетонитрил, при комнатной температуре, что позволяет получить пирролидинуксусную кислоту 15. Стадия получения структуры 16 из структуры 15 сходна с описанной выше в Схеме А-1.

60 На Схеме А-3 проиллюстрирована другая методика получения соединений формулы I. Как показано на Схеме А-3, взаимодействие структуры 10 с ди-третбутилдикарбонатом в присутствии ДМАП позволяет получить защищенный лактам 17. Алкилирование соединения 17 алкил- или алкилгалогенидами в присутствии НМРА позволяет получить лактам 18. Сложноэфирную боковую цепь структуры 19 вводят алкилированием 18 алкилбромацетатом, как показано на Схеме А-1. В структуре 19 может быть снята защита с применением метоксида магния в подходящем растворителе в соответствии с методикой, описанной в Tetrahedron Lett. Vol. 35, p. 847(1994) с получением структуры 20. Альтернативно, алкилирование 19 галогенидом I-R₂, проводимое в

соответствии с методиками, хорошо известными специалистам в данной области, позволяет получить структуру 21. Снятие защиты у структуры 21 позволяет получить структуру 22. Заместитель R может быть введен непосредственно путем N-алкилирования соединения 20 или 22 желаемым галогенидом с применением подходящего основания, такого как гидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как ТГФ или ДФМ, с получением структур 4 или 7, соответственно.

При желании, лактамы 20 и 22 могут быть разделены с помощью хиральной ЖХВР или химических методик с получением соответствующих энантиомеров, как показано в Примерах 2 и 28. Каждый энантиомер может быть преобразован в подходящие хиральные аналоги 20а и 22а, как показано на Схеме А-4. Лактам 20 и 22 или в виде рацемической смеси, или в виде отдельных энантиомеров, применяют на стадиях алкилирования, как описано на Схемат А-3 и А-4. Как показано на Схеме А-4, алкилирование лактама 20а или 22а трифлатом 23 позволяет получить 24 и 28, соответственно. Для простоты изложения представлены только единственный энантиомер 20а или 22а и трифлат 23. Данная реакция может быть проведена как с рацемической смесью, так и с отдельным энантиомером. Трифлат 23 может быть получен в соответствии с методикой, описанной в J. Org. Chem., Vol. 58, pp. 2725 - 2737(1993). Предпочтительный способ получения 24 включает депротонирование 20а подходящим основанием, таким как гидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как ТГФ, при температуре в интервале от -20°C до 15°C с последующим добавлением трифлата 25. Нагревание до температуры окружающей среды позволяет получить желаемую структуру 24. В случае применения рацемата 20 диастереомеры могут быть разделены на данной стадии с помощью хроматографии на силикагеле или ЖХВР. Гидролиз метилового сложного эфира 24 водным NaOH ведет к образованию 25, что после образования амида в соответствии с методикой, изложенной на Схеме А-3, позволяет получить 26. Остальные стадии синтеза, позволяющие получить структуру 27 из структуры 26, сходны с описанными на Схеме А-1. Соединения, представленные структурой 31, получают подобным образом.

Альтернативно, для получения отдельного энантиомера может быть применена энантиоспецифичная методика, как показано на Схеме А-5. Для проведения алкилирования коммерчески доступного соединения 32 требуется алкил или аллил(R₁), присоединенные к уходящей группе, и в присутствии подходящего основания, такого как диизопропиламид лития(ДАЛ), (алкилирование) позволяет получить структуру 33 в виде смеси диастереомеров по С-3-положению кольца. Смесь алкилируют аллилбромидом с получением 34 в оптически чистой форме, как показано на А-5. Тритильную группу удаляют ТФУ с получением соединения 35, которое превращают в лактол 36 в соответствии с методикой, описанной в J. Chem. Soc. C. C. Pp. 1119 - 1122(1989).

Ключевую стадию циклизации проводят довольно просто реакцией лактола 36 с амином 37 в присутствии цианоборгидрида натрия с последующим кипячением сырого нециклизованного промежуточного продукта с обратным холодильником в толуоле с получением 38 в виде отдельного изомера. Амин 37 может быть получен превращением коммерчески доступной L- или D-аминокислоты в соответствующий амин в соответствии с методиками, хорошо известными специалистам в данной области. После проведения реакций, изложенных на Схеме А-2, олефин окисляют тетроксидом рутения с получением соединения 39, которое конденсируют с О-бензилгидроксиламингидрохлоридом(CDI, ТГФ) и затем снимают защиту гидрированием с помощью палладия на угле с получением 41.

Как показано на Схемат В-D, синтезирован ряд других кольцевых систем. На Схеме В проиллюстрирована методика получения 2,5-диоксопирролидинов. Окисление соединения 4 с помощью тетроксидом рутения в присутствии перйодата натрия в подходящем растворителе, таком как вода/ацетонитрил/четырёххлористый углерод, при температуре окружающей среды позволяет получить 42. Гидроксамат 43 получают способом, сходным с описанным на Схеме А-1.

Для синтеза аналогов гидантоина разработано два различных синтетических пути, как показано на Схемат С-1 и С-2. По Схеме С-1 N-алкилирование 1-метилгидантоина 44 2-бромтилбензолом проводят в присутствии подходящего основания, такого как гидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как ДМФ, при температуре в интервале от -20°C до 15°C. Последующее С-алкилирование галогенидом в присутствии подходящего основания, такого как ДАЛ, при температуре в интервале от -78°C до 15°C позволяет получить 46. Образование четвертичного центра посредством С-алкилирования алкилбромацетатом в присутствии подходящего основания, такого как ДАЛ, при температуре в интервале от -78°C до 15°C позволяет получить 47. После проведения изложенных ранее методик проводят превращение 47 в гидроксамат 48. Альтернативный подход разработан для синтеза незамещенного(1-Н)аналога гидантоина 48. Аминокислота 49 может быть получена в соответствии с методиками, описанными в Dellaria, J. F., J. Org. Chem., Vol. 53, p. 5607(1988). После проведения общей методики по Van der Veen, J. M. et al J. C. S. Perkin II pp. 653 - 658(1979) аминокислота 49 взаимодействует с подходящим замещенным изоцианатом с последующей циклизацией в кислых условиях с образованием гидантоина 50. Остальные стадии синтеза, которые дают структуру 52, сходны с описанными ранее.

На Схеме D проиллюстрирован способ получения пиразолидиноновой кольцевой системы. Защиту пиразолидинона 53 проводят в соответствии с методиками, описанными в Perri, S. T., J. Org. Chem., Vol. 55, pp. 6037 - 6047(1990). Последующие N-алкилирование и С-алкилирование, описанные ранее, приводят к образованию структуры 57. Над смесью 57 и катализатора Pearlman в подходящем растворителе, таком как MeOH, при температуре окружающей среды пропускают водород с получением желаемого соединения 58.

Фармацевтические композиции по данному изобретению могут быть приготовлены смешиванием соединений формулы I по данному изобретению с твердым или жидким фармацевтически приемлемым носителем и, необязательно, с фармацевтически приемлемыми адъювантами и наполнителями с применением стандартных и традиционных технологий. Твердые композиции включают порошки, таблетки, диспергируемые

гранулы, капсулы и суппозитории. Твердый носитель может представлять собой, по крайней мере, одно вещество, которое также может функционировать в качестве разбавителя, корригента, солюбилизатора, смазывающего вещества, суспендирующего средства, связывающего средства, разрыхляющего таблетки средства и инкапсулирующего средства. Инертные твердые носители включают карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, целлюлозные вещества, воск с низкой точкой плавления, масло какао и тому подобное. Жидкие композиции включают растворы, суспензии и эмульсии. Например, они могут представлять собой растворы соединений по данному изобретению в воде, водо-пропиленгликолевой и водо-полиэтиленгликолевой системах, необязательно, содержащих традиционные красители, корригенты, стабилизаторы и загустители.

Фармацевтическую композицию получают в соответствии с традиционными методиками. Предпочтительно, композиция находится в разовой дозированной форме, содержащей эффективное количество активного компонента, то есть соединений формулы I по данному изобретению.

Количество активного компонента, то есть соединений формулы I по данному изобретению, в фармацевтической композиции и ее разовой дозированной форме может изменяться или устанавливаться в широких пределах в зависимости от конкретного способа применения, эффективности конкретного соединения и желаемой концентрации. Как правило, количество активного компонента изменяется в интервале от 0,5% до 90% по массе композиции.

При применении в терапевтических целях для лечения пациента, страдающего или подверженного заболеваниям, при которых имеет место деградация соединительной ткани, или для ингибирования различных ферментов из семейства металлопротеиназ матрицы, включая коллагеназу, стромелизин и желатиназу, соединения или содержащие их фармацевтические композиции будут вводиться перорально, парентерально и/или местно в дозах, необходимых для достижения и поддержания концентрации, то есть количества, или уровня содержания в крови, активного компонента у пациента, проходящего курс лечения, которое будет эффективно для ингибирования таких ферментов. Как правило, эффективное количество активного соединения будет находиться в интервале от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мг/кг. Следует понимать, что дозы могут изменяться в зависимости от показаний пациента, тяжести подлежащего лечению состояния деградации соединительной ткани и конкретных применяемых соединений. Также, следует понимать, что вводимая начальная доза может быть увеличена сверх верхнего предела в целях быстрее достижения желаемого уровня содержания в крови, либо начальная доза может быть меньше, чем оптимальная, и суточная доза может быть прогрессивно увеличена в ходе лечения в зависимости от конкретной ситуации. При желании, суточная доза может быть также разделена на несколько доз для введения, например, на от двух до четырех раз в сутки.

Соединения по настоящему изобретению ингибируют различные ферменты семейства металлопротеиназ матрицы, включая коллагеназу, стромелизин и желатиназу, и, следовательно, применимы для лечения заболеваний, связанных с металлоэндопротеиназами матрицы, таких как остеоартрит, ревматоидный артрит, септический артрит, нарушения остеогенеза, такие как остеопороз, метастазы опухоли (инвазия и рост), периодонтит, гингивит, язва роговицы, язва кожи, язва желудка и другие заболевания, связанные с деградацией соединительной ткани. Такие заболевания и состояния хорошо известны, и хорошо поддаются диагностике квалифицированными терапевтами.

Данные соединения способны ингибировать секрецию цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNF α), и, следовательно, могут быть также применены для лечения воспалительных состояний, лихорадочных состояний, острых инфекционных заболеваний и шока. Вообще предпочтительной формой введения является пероральное введение.

Фармацевтические композиции для парентерального введения, как правило, будут содержать фармацевтически приемлемое количество соединений формулы I в виде растворимой соли (кислотно-аддитивной соли или основно-аддитивной соли), растворенной в фармацевтически приемлемом жидком носителе, таком как, например, вода для инъекций или подходящим образом забуференный изотонический раствор, имеющий значение pH приблизительно 3,5- 6. Подходящие буферные агенты в том числе включают, например, трехзамещенный ортофосфат натрия, бикарбонат натрия, цитрат натрия, N-метилглукзамин, L-(+)-лизин и L-(+)-аргинин. Соединения формулы I обычно растворяют в носителе в количестве, достаточном для достижения фармацевтически приемлемой концентрации для инъекции в интервале от приблизительно 1 мг/мл до приблизительно 400 мг/мл. Полученную жидкую фармацевтическую композицию вводят таким образом, чтобы достичь указанного выше эффективного ингибирующего уровня дозы. Соединения формулы I по данному изобретению преимущественно вводят перорально в твердых и жидких дозированных формах.

Ингибирующую активность оценивают в отношении одного или более ферментов MMP (стромелизин, желатиназа и коллагеназа) *in vitro*, применяя флуоресцентные методы определения концентрации частиц. Связывающийся с ферментами MMP ингибитор предотвращает разрушение субстрата стромелизина, желатиназы или коллагеназы. Субстрат связывается с флуоресцеином и биотином. Интактный субстрат затем связывается с покрытой авидином частицей через биотиновую часть. Как только частицу промывают и высушивают, генерируется флуоресцентный сигнал, поскольку к частице присоединена флуоресцентная группа. В отсутствие ингибитора субстрат разрушается ферментами MMP и флуоресцентная группа удаляется, таким образом, какого-либо флуоресцентного сигнала зарегистрировано быть не может. Тестируемые соединения растворяют в ДМСО в желаемой концентрации, затем растворы разбавляют 1 : 5 буфером MMP (50 мм Трис-HCl, pH 7,5; 150 мм NaCl; 0,02% NaN₃). Готовят серийные двукратные разведения каждого соединения. Концентрированный раствор активированного фермента переносят в каждый планшет с

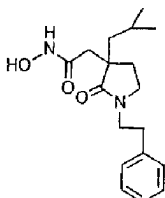
тестируемыми соединениями и смесь инкубируют при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем во все планшеты добавляют оттаявший субстрат MMP, и планшеты инкубируют в темноте в течение 1 - 3 часов при комнатной температуре. Затем смесь субстрата подвергают реакции с покрытыми 0,1% авидином полистироловыми частицами. Через 15 минут оценивают значения ингибирующей активности с помощью анализа K_i . Данные по ингибирующей способности соединений по данному изобретению показаны в Таблице 1. Ожидается, что соединения с наиболее низкими значениями K_i окажутся наиболее эффективными в качестве ингибиторов MMP. Ожидается, что соединение, имеющее значение K_i менее, чем 15мкМ, по любой из MMP, будет оказывать терапевтическое воздействие при заболеваниях соединительной ткани.

Таблица 1			
Константы ингибирования MMP(K_i , мкМ) для производных гидроксамовой кислоты			
№ Примера	Стромелизин	Желатиназа	Коллагеназа
	K_i (мкМ)	K_i (мкМ)	K_i (мкМ)
Пример 1	27,2	3,55	2,3
Пример 2	20,2	3,29	1,04
Пример 3	10,86	11,68	4,23
Пример 4	0,275	0,204	5,7
Пример 5	0,041	0,115	4,37
Пример 6	0,491	0,082	-
Пример 7	1,27	1,42	-
Пример 8	1,14	0,734	-
Пример 9	0,903	0,78	14,3
Пример 10	6,04	-	-
Пример 11	1,02	0,498	0,073
Пример 12	0,12	0,312	-
Пример 13	0,334	0,28	-
№ Примера	Стромелизин	Желатиназа	Коллагеназа
	K_i (мкМ)	K_i (мкМ)	K_i (мкМ)
Пример 14	0,046	0,097	0,533
Пример 15	0,188	0,782	21,3
Пример 16	0,0924	2,87	14,2
Пример 17	2,22	4,09	
Пример 18	1,47	3,04	
Пример 19	2,77	2,47	
Пример 20	16,6	3,103	0,579
Пример 21	2,08	0,049	0,022
Пример 22	1,96	1,3	2,07
Пример 23	4,19	1,56	0,453
Пример 24	7		
Пример 25	0,649	1,28	1,9
Пример 26	0,713	0,998	
Пример 27	11	16,5	
Пример 29	0,57	0,981	0,484
Пример 30	1,05	0,024	0,016
Пример 31	0,517	0,0193	0,096
Пример 32	0,73	0,05	0,036
Пример 33	-	-	0,031
Пример 34	4,14	0,031	0,022
Пример 35	3,12	-	
Пример 36	2,4	44	
Пример 37	4,74	-	
Пример 38	31,2	14,5	13,3
Пример 39	0,101	0,0759	0,00581
№ Примера	Стромелизин	Желатиназа	Коллагеназа
	K_i (мкМ)	K_i (мкМ)	K_i (мкМ)
Пример 40	1,99	0,0105	0,037
Пример 41	0,014	0,0023	0,0028
Пример 42	0,0255	0,0054	0,00244
Пример 43	1,8	0,0023	0,00236

Пример 44	4	0,011	0,0202
Пример 45	1,01	0,017	0,0235
Пример 46	2,1	0,04	0,035
Пример 47	0,868	0,0853	0,0815
Пример 48	0,385	0,16	0,072
Пример 49	0,138	0,061	0,085
Пример 50	0,283	0,017	0,00606
Пример 51	0,084	0,023	0,0422
Пример 52	0,187	0,0011	0,0013
Пример 53	0,0105	0,00106	0,00069
Пример 54	0,7	0,07	0,076
Пример 55	1,9	0,211	0,75
Пример 56	2,3	0,34	0,925
Пример 57	0,075	0,0095	0,012
Пример 58	0,023	0,0029	
Пример 59	0,23	0,011	0,0033
Пример 60	0,019	0,0123	0,018
Пример 62	0,369	0,31	55
Пример 63	0,058	0,032	1,5
Пример 64	0,107	0,049	0,735
Пример 65	1,05	0,227	0,51
№ Примера	Стромелизин	Желатиназа	Коллагеназа
	K _i (мкМ)	K _i (мкМ)	K _i (мкМ)
Пример 66	0,39	0,75	4,7
Пример 67	0,216	0,036	5
Пример 68	0,35	0,16	1,46
Пример 69	0,214	0,498	1,2
Пример 70	0,194	0,0522	1,2
Пример 71	-		0,098
Пример 72	0,64	0,083	0,039
Пример 74	0,052	0,021	0,026
Пример 75	0,295	0,264	0,074
Пример 76	10,8	3,3	0,298
Пример 77	0,146	0,0319	0,0685
Пример 78	0,696	0,278	0,018
Пример 79	0,038	0,00177	0,399
Пример 81	0,273	1,4	5,6
Пример 82	0,379	0,878	2,4
Пример 83	0,107	0,58	17
Пример 84	1,73	3	0,385
Пример 85	0,116	0,031	0,084
Пример 8 6	0,102	0,046	0,647
Пример 87	0,091	0,00488	0,23
Пример 88	0,288	0,062	0,326
Пример 89	0,318	0,146	2,5
Пример 90	1,77	0,624	0,052
Пример 92	0,309	0,273	0,37
Пример 93	2,08	1,1	0,098
N Примера	Стромелизин	Желатиназа	Коллагеназа
	K _i (мкМ)	K _i (мкМ)	K _i (мкМ)
Пример 94	0,016	0,0012	0,0134
Пример 95	0,119	0,013	0,025
Пример 96	0,0087	0,00098	0,0127

Следующие экспериментальные примеры представлены в целях более полной иллюстрации данного изобретения и способа его применения на практике, но их не следует понимать как ограничивающие его.

Пример 1
Получение N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинаацетамида



Стадия 1

Получение 1-(2-фенилэтил)-2-пирролидинона.

В соответствии с методикой Boekelheide и Godfrey (J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 3679) γ -бутиролактон (50,0 мл, 650 ммоль) и фенетиламин (85,0 мл, 677 ммоль) нагревают в герметичном реакционном сосуде от комнатной температуры до 200°C в течение 2,5 часов, при 280 - 300°C в течение 2 часов и дают охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь перегоняют (1,5 мм, 130 - 144°C) с получением 107 г указанного в заголовке соединения, которое затвердевает при стоянии (т. пл. 50,5 - 52,5°C).

ИК (минеральное масло) 3334, 3079, 3022, 1671, 1634, 1498, 1493, 1433, 1425, 1328, 1280, 1248, 1156, 759, 707 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.10-7.35, 3.53, 3.25, 2.84, 2.35, 1.8-2.0; MS (EI) m/z 189, 104, 98, 70.

Стадия 2

Получение 3-(2-метилпропил)-1-(2-фенилэтил)-2-пирролидинона

Раствор 1-(2-фенилэтил)-2-пирролидинона (500 мг, 2,64 ммоль) и ТГФ (6 мл) охлаждают до -78°C. Имеет место некоторое выпадение осадка и добавляют 2 мл ТГФ. Добавляют раствор диизопропиламида лития (ДАЛ, 1,4 мл, 2,8 ммоль, 2,0 М в гептане/ТГФ/этилбензоле) и смесь перемешивают при -78°C в течение 40 минут, получая темно-коричневый раствор. К данному раствору добавляют 1-йод-2-метилпропан (0,37 мл, 3,2 ммоль). Раствору дают нагреться от -78°C до 5°C в течение 2,5 часов. После остановки реакции насыщенным водным хлоридом аммония, водной обработки (EtOAc , MgSO_4) и очистки методом колоночной хроматографии (20% EtOAc /гексан) получают 642 мг (99%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (т. пл. 69 - 71°C).

ИК (минеральное масло) 3032, 3002, 1665, 1632, 1499, 1441, 1425, 1303, 1271, 1168, 772, 745, 704, 619 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.40, 3.40-3.65, 3.10-3.20, 2.84, 2.35-2.45, 2.05-2.2, 1.45-1.80, 1.10-1.25, 0.93, 0.89;

MS (EI) m/z 245, 189, 154, 126, 98, 54.

Стадия 3

Получение третбутил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата,

ДАЛ (2,0 М, 11,5 мл, 23,0 ммоль) добавляют к раствору

3-(2-метилпропил)-1-(2-фенилэтил)-2-пирролидинона (4,70 г, 19,2 ммоль) и ТГФ (80 мл) при -78°C. Раствор перемешивают при -78°C в течение 45 минут и добавляют третбутилбромацетат (3,4 мл, 23 ммоль). Раствору позволяют нагреться до 0°C в течение 2 часов и оставляют перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. После остановки реакции насыщенным водным хлоридом аммония, водной обработки (EtOAc , MgSO_4) и очистки по методу колоночной хроматографии (10% EtOAc /5% CH_2Cl_2 /гексан) получают 4,67 мг (68%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. Аналитический образец кристаллизуют из гексана (т. пл. 50°C).

ИК (жидк) 2957, 2930, 2870, 1728, 1688, 1497, 1455, 1444, 1429, 1367, 1347, 1278, 1258, 1156, 701 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.35, 3.6-3.75, 3.35-3.5, 3.15-3.25, 2.85, 2.43, 2.05-2.2, 1.9-2.0, 1.55-1.7, 1.35-1.5, 1.42, 0.88, 0.86;

MS (EI) m/z 359, 303, 286, 268, 247, 212, 184, 166, 156, 138, 105.

Стадия 4

Получение 3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинуксусной кислоты Раствор третбутил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата (659 мг, 1,83 ммоль), трифторуксусной кислоты (6,5 мл) и CH_2Cl_2 (6,5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор концентрируют из CH_2Cl_2 (3x50 мл) растворяют в 1 Н NaOH (10 мл) и основной слой экстрагируют добавлением Et_2O (2x25). Значение pH основного слоя доводят до pH 1 6 Н HCl. Кислый слой экстрагируют CH_2Cl_2 (2x25 мл), объединенные CH_2Cl_2 слои сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют с получением 511 мг (92%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

ИК (минеральное масло) 3065, 3029, 1738, 1647, 1497, 1440, 1304, 1213, 1183, 1171, 1152, 1112, 756, 733, 701 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.10-7.35, 3.50-3.70, 3.15-3.35, 2.89, 2.55, 2.05-2.15, 1.60-1.85, 1.57, 1.36, 0.91, 0.87; MS (EI) m/z 303, 247, 213, 212, 184, 166, 156, 138, 105, 104.

Стадия 5

Получение N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида

Твердый 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (ЭДК, 451 мг, 2,35 ммоль) добавляют к раствору 3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинуксусной кислоты (595 мг, 1,96 ммоль), 1-гидроксибензотриазолгидрата (ГОБТ, 281 мг, 2,08 ммоль) и 4-метилморфолина (0,26 мл, 2,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (19 мл) и ДМФ (4 мл) при 0°C. Раствор перемешивают при 0°C в течение 1 часа, а затем добавляют чистый раствор гидроксиланингидрохлорида (204 мг, 2,94 ммоль) и 4-метилморфолина (0,32 мл, 2,9 ммоль) в ДМФ (2,7 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь концентрируют в глубоком вакууме и

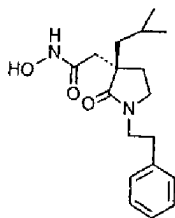
подвергают очистке методом колоночной хроматографии(3% MeOH/CH₂Cl₂). Кристаллизация из Et₂O/гексана позволяет получить 193мг(31%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества(т. пл. 123-124°C).

ИК(минеральное масло) 3205, 3071, 3026, 1664, 1638, 1496, 1353, 1316, 1296, 1283, 1271, 1078, 982, 751, 705 cm⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.35, 3.55, 3.10-3.30, 2.84, 2.39, 1.85-2.20, 1.55-1.75, 1.50, 1.32, 0.88, 0.85;
MS(EI) m/z 318, 227, 211, 193, 182, 166, 154, 138, 110, 105.

Пример 2

Получение(3S)-N-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида



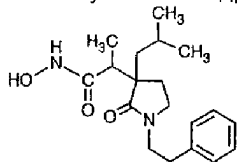
Разделение третбутил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата. Раствор 50мг/мл рацемического третбутил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(Пример 1, стадия 3) готовят в подвижной фазе, которая состоит из 10% изопропанола в гексане(по объему). Аликвоты 3,5мл(175мг) вводят в колонку Chiralpak AD 2,1 x 25см(Chiral Technologies, Inc.). Элюцию через колонку осуществляют со скоростью 10мл/мин, а регистрацию проводят при 220нм. Два энантиомера собирают, используя программу узнавания пиков и фракции собирают соответственно. Каждый энантиомер получают с >99% эи. Энантиомерный избыток определяли на колонке Chiralpak AD 0,46 x 25см(Chiral Technologies, Inc.), элюированной тем же растворителем со скоростью 0,5мл/мин и с регистрирующим устройством, установленным на 220нм. Значения времени удерживания здесь составляют 12,2 и 23,0 минут(α = 2,61).

Следуя общей методике, изложенной в Примере 1(стадии 4-5), используя незначительные изменения, исходя из(Б)-третбутил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(более быстро вымываемый энантиомер, описанный выше), получают указанное в заголовке соединения.

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.10-7.35, 3.40-3.70, 3.10-3.30, 2.75-2.95, 2.38, 1.15-2.20, 0.75-1.00.

Пример 3

Получение N-гидрокси-α-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида



Стадия 1 Получение третбутил-α-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата ДАЛ(1,5мл, 3,0ммоль, 2,0М в гептане/ТГФ/этилбензоле) добавляют к раствору третбутил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(967мг, 2,69ммоль) и ТГФ(11,0мл) при -78°C. Раствор перемешивают при -78°C в течение 30 минут и затем добавляют йодметан(0,19мл, 3,1ммоль). Раствор перемешивают при -78°C в течение 2 часов и затем раствору позволяют медленно нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Водная обработка(EtOAc, MgSO₄) и очистка методом флэш-хроматографии(1:1 гексан:EtOAc) позволяют получить 791мг(79%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

ИК(жидк.) 2975, 2956, 2931, 2869, 1724, 1686, 1497, 1455, 1429, 1367, 1279, 1257, 1153, 1114, 700, cm⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.35, 3.60-3.75, 3.30-3.45, 3.25, 2.82, 2.65, 2.25-2.40, 1.50-1.80, 1.35-1.50, 1.40, 1.12, 0.86, 0.84;

MS(EI) m/z 373, 317, 300, 282, 261, 227, 226, 152, 105, 104, 57.

Стадия 2 Получение α-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинуксусной кислоты ТФУ(10,0мл) добавляют к раствору

третбутил-α-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(780мг, 2,09ммоль) и CH₂Cl₂(10мл) при 0°C. Раствор перемешивают в течение 2,5 часов при 0°C и 1,5 часов при комнатной температуре. После концентрирования остаток разделяют между EtOAc и водой. Органический слой экстрагируют несколько раз 10% NaOH, объединенные основные слои подкисляют(4н HCl) и кислые слои экстрагируют несколько раз CH₂Cl₂. CH₂Cl₂ слои сушат(MgSO₄), фильтруют и концентрируют с получением 79мг(12%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества(т. пл. 94-95°).

ИК(минеральное масло) 2400, 1731, 1616, 1505, 1497, 1488, 1443, 1354, 1326, 1289, 1266, 745, 736, 702, 607, cm⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.35, 3.65-3.85, 3.45-3.60, 3.20-3.40, 2.90, 2.59, 1.50-2.10, 1.06, 0.89, 0.85;
MS(EI) m/z 317, 261, 227, 226, 216, 180, 152, 105, 104, 55.

Стадия 3

Получение N-бензилокси-α-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида

третбутил- α -[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата

К смеси

- 5 третбутил- α -(2-гидроксиэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(468мг, 1,16ммоль), трифенилфосфина(304мг, 1,16ммоль), фталимида(171мг, 1,16ммоль) и ТГФ(10мл) добавляют диэтилазодикарбокси-лат(182мкл, 1,16ммоль) при комнатной температуре. Смесь оставляют перемешиваться в течение ночи и концентрируют. Очистка методом колоночной хроматографии(2 колонки, 5% ацетон/ CH_2Cl_2 и 10% EtOAc/гексан) позволяет получить 327мг(51%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного
- 10 масла.

ИК(жидк.) 2956, 2932, 1773, 1716, 1685, 1467, 1454, 1438, 1397, 1368, 1299, 1255, 1152, 720, 701 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.8-7.9, 7.65-7.75, 7.15-7.35, 3.55-3.8, 3.3-3.4, 3.15-3.25, 2.80, 2.51, 2.3-2.4, 2.0-2.15, 1.8-1.95, 1.6-1.8, 1.35-1.6, 1.46, 0.85, 0.82;

MS(EI) m/z 532, 476, 459, 441, 420, 385, 339, 311, 245, 202, 160, 105.

- 15 Стадия 4

Получение α

-[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинуксн

ной кислоты

К раствору

- 20 третбутил- α -[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(282мг, 0,507ммоль) в CH_2Cl_2 (4,0мл) при 0°C добавляют трифторуксусную кислоту(2,0мл). Раствор перемешивают в течение 1 часа при 0°C. Добавляют вторую порцию трифторуксусной кислоты(2,0мл) и раствор перемешивают в течение 30 минут при 0°C и в течение 30 минут при комнатной температуре. Концентрирование и водная обработка(CH_2Cl_2 , MgSO_4) позволяют получить 217мг(90%) указанного в заголовке
- 25 соединения в виде бесцветного масла.

ИК(минеральное масло) 1711, 1606, 1509, 1498, 1485, 1445, 1403, 1359, 1295, 1262, 1244, 1111, 704 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.85-7.9, 7.7-7.8, 7.15, 6.9-7.0, 3.7-3.9, 3.55-3.65, 3.35-3.5, 3.25-3.35, 2.75-2.95, 2.49, 2.0-2.1, 1.80-1.95, 1.65-1.75, 1.5-1.65, 1.2-1.45, 0.91, 0.84;

- 30 MS(EI) m/z 476, 420, 385, 339, 311, 272, 258, 202, 160, 105.

Стадия 5

Получение

N-бензилокси- α -[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида

- 35 К

раствору α -[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинуксусной кислоты(202мг, 0,424ммоль) и CH_2Cl_2 (3,2мл) добавляют CDI(82мг, 0,51ммоль). Раствор перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. К нему последовательно добавляют О-бензилгидроксиламингидрохлорид(98мг, 0,614ммоль) и 4-метилморфолин(84мкл, 0,76ммоль) и раствор оставляют перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Водная обработка(CH_2Cl_2 , MgSO_4) и очистка по методу колоночной хроматографии(2% ацетона/ CH_2Cl_2) позволяют получить 120мг(49%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

- 40 ИК(минеральное масло) 1773, 1715, 1683, 1663, 1662, 1497, 1398, 1340, 1301, 1270, 1038, 1030, 748, 699 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.8-7.9, 7.7-7.8, 7.05-7.55, 4.93, 3.55-3.8, 3.48, 3.1-3.2, 2.77, 2.15-2.3, 1.7-1.9, 1.35-1.65, 0.80, 0.73;

MS(FAB) m/z 582, 459, 431, 160, 105, 91.

Стадия 6

Получение α

- 50 -[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида

Смесь

N-бензилокси- α -[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида(58мг, 0,10ммоль) и 5% Pd/C(20мг) перемешивают в течение 1,5 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. Добавляют гидроксид палладия на угле(10мг) и смесь перемешивают в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 6 часов. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют. Очистка методом колоночной хроматографии(5% MeOH/EtOAc) позволяет получить 39мг(51%) масла, которое кристаллизуют из EtOAc/гексана с получением 29мг(59%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества(т. пл. 158-159°C).

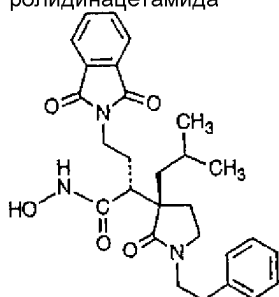
- 60 ИК(минеральное масло) 3212, 3101, 3087, 3005, 1773, 1711, 1659, 1495, 1444, 1401, 1310, 1292, 1040, 706 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 10.19, 7.8-7.9, 7.7-7.8, 7.05-7.35, 6.9-7.0, 3.3-3.8, 3.19, 2.79, 2.39, 2.1-2.3, 1.75-2.0, 1.35-1.7, 0.83, 0.76;

- 65 MS(EI) m/z 491, 459, 435, 419, 400, 375, 355, 327, 262, 261, 245, 202, 160, 105.

Пример 5

Получение(3S)- α -[2-(1,3-Дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида



Следуя общей методике, изложенной в Примере 4, и используя незначительные вариации, исходя из(S)-третбутил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(Пример 2, более быстро вымывающийся энантиомер), получают указанное в заголовке соединение(т.пл. 102-105°C).

ИК(минеральное масло) 3546, 3172, 3087, 3064, 3024, 1770, 1717, 1665, 1497, 1434, 1407, 1303, 746, 725, 703 cm^{-1} ;

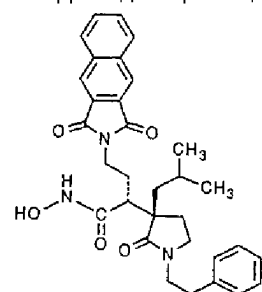
^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.80-7.90, 7.65-7.80, 7.05-7.35, 6.80, 3.25-3.80, 3.10-3.25, 2.79, 2.35-2.45, 2.10-2.30, 1.75-2.00, 1.30-1.75, 0.83, 0.76;

MS(EI) m/z 491, 459, 435, 431, 327, 262, 261, 244, 160, 105.

Пример 6

Получение α

-[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-нафтоизоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида



Следуя общей методике, изложенной в Примере 4, используя незначительные вариации, исходя из третбутил- α -(2-гидроксиэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата и 2,3-нафталиндикарбоксимида, получают указанное в заголовке соединение(т.пл. 203-205°C) .

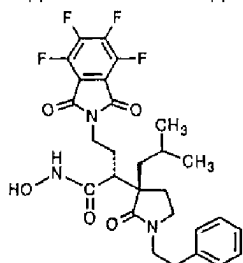
ИК(минеральное масло) 3216, 3061, 3028, 1767, 1703, 1662, 1515, 1497, 1437, 1394 1343, 1131, 769, 765, 616 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.31, 7.95-8.10, 7.60-7.75, 6.90-7.35, 3.30-3.90, 3.18, 2.78, 2.35-2.50, 2.15-2.35, 1.75-2.10, 1.35-1.75, 0.82, 0.75;

MS(EI) m/z 541, 485, 262, 261, 245, 210, 202, 180, 154, 105, 56.

Пример 7

Получение N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)- α -[2-(4,5,6,7-тетрафтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-3-пирролидинацетамида



Следуя общей методике, изложенной в Примере 4, используя незначительные вариации, исходя из третбутил- α -(2-гидроксиэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидин-ацетата и тетрафторфталимида, получают указанное в заголовке соединение(т. пл. 172,5-173,5°C).

ИК(минеральное масло) 3216, 1724, 1712, 1664, 1639, 1514, 1503, 1418, 1341, 1301, 1156, 1038, 948, 940, 754 cm^{-1} ;

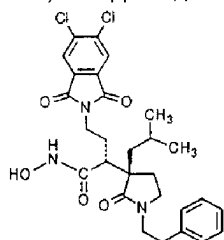
^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.89, 7.47, 6.95-7.35, 3.35-3.80, 3.10-3.35, 2.79, 2.38, 1.30-2.30, 0.85, 0.80;

MS(EI) m/z 563, 507, 454, 261, 245, 202, 154, 110, 105, 104, 55.

Пример 8

Получение α

-[2-(5,6-дихлор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида



Следуя общей методике, изложенной в Примере 4, используя незначительные вариации, исходя из третбутил- α -(2-гидрокси-этил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидин-ацетата и 4,5-дихлорфталимида, получают указанное в заголовке соединение (т.пл. 207-208°C).

ИК(минеральное масло) 3173, 3070, 1775, 1709, 1667, 1630, 1441, 1434, 1401, 1330, 1278, 1033, 749, 706, 601 cm^{-1} ;

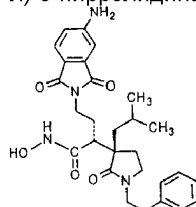
^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 10.18, 8.91, 7.89, 7.42, 7.00-7.40, 3.35-3.80, 3.05-3.35, 2.78, 2.38, 2.05-2.30, 1.30-2.05, 0.83, 0.78;

MS(EI) m/z 559, 505, 503, 262, 261, 245, 244, 230, 228, 202, 105.

Пример 9

Получение α

-[2-(5-амино-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида



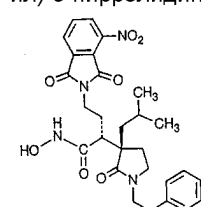
Следуя общей методике, изложенной в Примере 4, используя незначительные вариации, исходя из третбутил- α -(2-гидрокси-этил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата и 4-аминофталимида, получают указанное в заголовке соединение (т.пл. 187 - 188°C).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.56, 7.10-7.35, 7.01, 6.83, 3.30-3.70, 3.15-3.30, 2.80, 2.35-2.50, 2.15-2.30, 1.70-1.95, 1.20-1.60, 0.83, 0.75.

Пример 10

Получение

N-гидрокси-3-(2-метилпропил)- α -[2-(4-нитро-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида



Следуя общей методике, изложенной в Примере 4, используя незначительные вариации, исходя из третбутил- α -(2-гидрокси-этил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата и 3-нитрофталимида, получают указанное в заголовке соединение (т.пл. 136 - 138°C).

ИК(минеральное масло) 3189, 3096, 3069, 1720, 1695, 1655, 1545, 1496, 1429, 1400, 1347, 1306, 1043, 749, 707 cm^{-1} ;

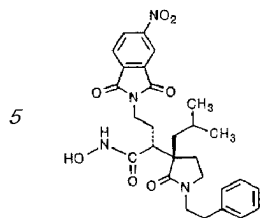
^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.05-8.15, 7.85-7.95, 7.05-7.35, 3.35-3.85, 3.10-3.25, 2.79, 2.35-2.50, 2.10-2.25, 1.75-2.05, 1.35-1.70, 0.85, 0.79;

MS(FAB) m/z 537, 536, 523, 521, 505, 504, 476, 105, 104.

Пример 11

Получение

N-гидрокси-3-(2-метилпропил)- α -[2-(5-нитро-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида



10 Следуя общей методике, изложенной в Примере 4, используя незначительные вариации, исходя из третбутил- α -(2-гидрокси-этил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидин-ацетата и 4-нитрофталимида, получают указанное в заголовке соединение(т. пл. 161 - 162°C).

ИК(минеральное масло) 3158, 3106, 3060, 3027, 1707, 1664, 1543, 1496, 1434, 1411, 1344, 1132, 725, 719, 700 cm^{-1} ;

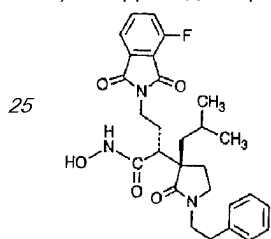
15 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.65, 8.59, 8.04, 7.05-7.35, 3.35-3.90, 3.10-3.25, 2.79, 2.35-2.50, 2.10-2.30, 1.75-2.05, 1.35-1.75, 0.84, 0.79;

MS(FAB) m/z 537, 523, 522, 504, 476, 202, 105.

Пример 12

Получение α

20 -[2-(4-фтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида



30 Следуя общей методике, изложенной в Примере 4, используя незначительные вариации, исходя из третбутил- α -(2-гидрокси-этил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата и 3-фторфталимида, получают указанное в заголовке соединение(т. пл. 145 - 146°C).

ИК(минеральное масло) 3205, 3065, 3028, 1776, 1717, 1657, 1611, 1497, 1483, 1399, 1349, 1303, 1255, 746, 701 cm^{-1} ;

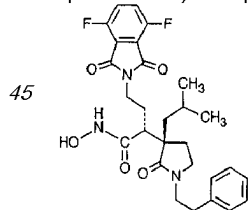
35 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.55-7.80, 7.36, 6.80-7.35, 3.35-3.85, 3.05-3.30, 2.79, 2.30-2.55, 2.05-2.30, 1.70-2.00, 1.35-1.70, 0.83, 0.78;

MS(EI) m/z 509, 477, 453, 449, 345, 262, 261, 178, 105, 104.

Пример 13

Получение α

40 -(2-(4,7-дифтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил)-N-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида



50 Следуя общей методике, изложенной в Примере 4, используя незначительные вариации, исходя из третбутил- α -(2-гидроксиэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата и 3,6-дифторфталимида, получают указанное в заголовке соединение(т. пл. 131 - 132°C).

ИК(минеральное масло) 3196, 3029, 1779, 1721, 1657, 1495, 1421, 1395, 1359, 1263, 1256, 911, 908, 753, 697 cm^{-1} ;

55 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.10-7.45, 6.94, 3.35-3.80, 3.15-3.30, 2.79, 2.30-2.50, 2.00-2.30, 1.75-2.00, 1.35-1.75, 0.85, 0.79

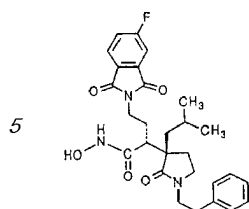
MS(EI) m/z 527, 495, 471, 467, 363, 262, 261, 202, 196, 105, 104.

Пример 14

Получение α

60 -[2-(5-фтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида

65



Следуя общей методике, изложенной в Примере 4, используя незначительные вариации, исходя из третбутил- α -(2-гидрокси-этил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидин-ацетата и 4-фторфталимида, получают указанное в заголовке соединение (т. пл. 143 - 144°C).

ИК(минеральное масло) 3218, 3072, 3006, 1775, 1713, 1660, 1612, 1495, 1483, 1400, 1293, 1264, 1040, 747, 707 cm^{-1} ;

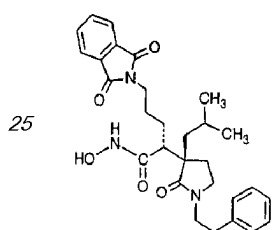
^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.83, 7.50, 6.85-7.45, 3.35-3.80, 3.05-3.25, 2.79, 2.30-2.50, 2.05-2.30, 1.75-2.00, 1.30-1.70, 0.83, 0.77;

MS(EI) m/z 509, 477, 453, 449, 345, 262, 261, 178, 105, 104.

Пример 15

Получение α

-[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)пропил]-N-гидрокси-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида



Следуя общей методике, изложенной в Примере 4, используя незначительные вариации, исходя из третбутил- α -(3-гидрокси-пропил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата (полученного по методике, сходной с таковой, описанной в Примере 4, стадии 2) и фталимида, получают указанное в заголовке соединение (т. пл. 113 - 114°C).

ИК(минеральное масло) 3241, 3087, 3058, 3026, 1773, 1715, 1663, 1498, 1399, 1352, 1320, 1298, 1067, 718, 604 cm^{-1} ;

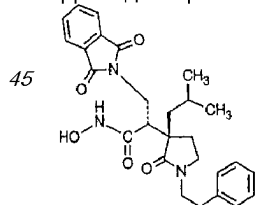
^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 10.66, 7.75-7.85, 7.60-7.55, 6.95-7.45, 3.35-3.80, 3.10-3.25, 2.80, 2.44, 2.10-2.30, 1.85-2.00, 1.30-1.85, 0.85, 0.79;

MS(EI) m/z 505, 473, 445, 261, 245, 244, 202, 160, 105, 104.

Пример 16

Получение α

-[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)метил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида



Стадия 1

Получение

третбутил- α -[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)метил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата

ДАЛ(1,50мл, 3,0ммоль, 2,0М в гептане/ТГФ/этилбензоле) добавляют к раствору третбутил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата (Пример 1, стадия 3; 1,02г, 2,84ммоль), НМРА(0,51мл, 2,9ммоль) и ТГФ(10мл) при -78°C. Раствор перемешивают при -78°C в течение 30 минут и затем добавляют раствор N-(бромметил)фталимида(0,887г, 3,69ммоль) и ТГФ(4,0мл). Раствор перемешивают при -78°C в течение 1 часа и затем раствору позволяют медленно нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Водная обработка(EtOAc , MgSO_4) и очистка методом флэш-хроматографии(3 : 1 гексан : EtOAc) позволяют получить 374мг(25%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (т. пл. 96 - 98°C).

ИК(минеральное масло) 1772, 1753, 1724, 1713, 1668, 1435, 1403, 1309, 1234, 1143, 1094, 737, 725, 714, 697 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.90, 7.15-7.35, 4.07, 3.86, 3.55-3.70, 3.35-3.50, 3.25-3.35, 3.11, 2.84, 2.50-2.65, 1.75-1.90, 1.60-1.75, 1.20, 0.85-0.95;

MS(FAB) m/z 519, 464, 463, 445, 159, 105, 57, 41, 29.

Стадия 2

Получение α

-[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)метил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинуксусной кислоты

К раствору

третбутил- α -[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)метил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(374мг, 0,721ммоль) и CH_2Cl_2 (5,0мл) при 0°C добавляют трифторуксусную кислоту(5,0мл).

Раствор перемешивают в течение 2 часов при 0°C и в течение 2 часов при комнатной температуре. Раствор концентрируют и еще дважды повторно концентрируют из CH_2Cl_2 (2 x 30мл). Водная обработка(CH_2Cl_2 , MgSO_4) позволяет получить 291мг(87%) указанного в заголовке соединения в виде масла, которое использовали без дальнейшей очистки.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.95, 7.05-7.35, 3.90-4.05, 3.64, 3.35-3.55, 3.12, 2.80-3.05, 2.83, 2.10-2.40, 1.50-1.80, 0.90, 0.86.

Стадия 3

Получение α

-[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)метил]-N-гидроксис-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата

ЭДК(129мг, 0,672ммоль) добавляют к раствору α -[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)метил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинуксусной кислоты(270мг, 0,584ммоль), CH_2Cl_2 (5,7мл), ДМФ(1,4мл), ГОБТ(78,9мг, 0,584ммоль) и N-метилморфолина(74мкл, 0,67ммоль) при 0°C. Раствор перемешивают в течение 5 минут при 0°C и в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляют гидросиламингидрохлорид(80,9мг, 1,16ммоль) и N-метилморфолин(0,13мл, 1,2ммоль) и смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Водная обработка(CH_2Cl_2 , MgSO_4) и очистка методом флэш-хроматографии(EtOAc) позволяют получить 160мг гидроксамата в виде белой пены, которую кристаллизуют из эфира/гексана с получением 129мг(46%) указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического вещества, которое представляло собой 4,25 : 1 смесь диастереомеров(т. пл. 170 - 171°C) .

ИК(минеральное масло) 3194, 3105, 3050, 3028, 1773, 1709, 1665, 1644, 1496, 1434, 1409, 1393, 1309, 721, 701 cm^{-1} ;

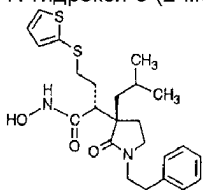
^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 10.97, 7.65-7.90, 7.10-7.35, 3.65-3.90, 3.20-3.55, 2.75-2.95, 2.35-2.50, 2.00-2.15, 1.50-1.85, 0.87;

MS(FAB) m/z 478 477, 445, 261, 202, 160, 105, 43.

Пример 17

Получение

N-гидроксис-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)- α -[2-(2-тиенилтио)этил]-3-пирролидинацетата



Стадия 1

Получение

третбутил- α -[2-(метансульфонилокси)этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата.

Метансульфонилхлорид(0,29мл, 3,7ммоль) добавляют к раствору третбутил- α -(2-гидроксиэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(Пример 4, стадия 2; 1,36г, 3,37ммоль), триэтиламина(0,52мл, 3,7ммоль) и CH_2Cl_2 (8мл) при 0°C. Смесь перемешивают в течение 2 часов, промывают насыщенным NaHCO_3 (2 x 10мл), водой(10мл), сушат(MgSO_4), фильтруют и концентрируют с получением 1,22г(75%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.35, 4.10-4.30, 3.55-3.70, 3.35-3.50, 3.20-3.30, 3.01, 2.82, 2.55, 2.10-2.35, 1.85-2.05, 1.70-2.05, 1.40-1.65, 1.44, 0.87, 0.83.

Стадия 2

Получение

третбутил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)- α -[2-(2-тиенилтио)этил]-3-пирролидинацетата

К раствору тиофентиола(118мг, 1,02ммоль), ТГФ(25мл) и ДМФ(25мл) при 0°C добавляют гидрид натрия(60%, 41мг, 1,0ммоль). Смесь перемешивают в течение 30 минут при 0°C и добавляют раствор третбутил- α -[2-(метансульфонилокси)этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(490 мг, 1,02ммоль) в ТГФ(15мл). Раствору позволяют медленно нагреться и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Концентрирование, водная обработка(EtOAc, MgSO_4) и очистка методом флэш-хроматографии(25% EtOAc : гексан) позволяют получить 361мг(71%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

ИК(жидк.) 2956, 2930, 2868, 1720, 1685, 1497, 1454, 1428, 1367, 1276, 1258, 1217, 1147, 847, 700 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.40, 7.10-7.15, 6.90-7.00, 3.55-3.65, 3.30-3.45, 3.15-3.25, 2.75-2.90, 2.60-2.75, 2.58, 2.25-2.40, 1.80-2.00, 1.65-1.80, 1.35-1.65, 1.39, 0.84, 0.80;

MS(EI) m/z 501, 428, 386, 331, 330, 303, 247, 246, 212, 105, 57.

Стадия 3

Получение 3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)- α -[2-(2-тиенилтио)этил]-3-пирролидинуксусной кислоты.

Раствор

третбутил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)- α -[2-(2-тиенилтио)этил]-3-пирролидинацетата(338мг, 0,674ммоль), трифторуксусной кислоты(3мл) и CH_2Cl_2 (3мл) перемешивают при 0°C в течение 15 минут и при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Концентрирование и водная обработка(CH_2Cl_2 , MgSO_4) позволяют получить 287мг(96%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

ИК(жидк.) 2958, 2931, 2870, 1736, 1683, 1620, 1498, 1480, 1465, 1454, 1444, 1263, 1216, 746, 700 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 13.75, 7.35-7.40, 7.05-7.35, 6.95-7.05, 3.70-3.85, 3.35-3.50, 3.15-3.35, 2.80-2.95, 2.55-2.80, 2.00-2.15, 1.35-1.90, 0.91, 0.84;

MS(EI) m/z 445, 331, 330, 258, 247, 246, 228, 212, 156, 105, 55.

Стадия 4

Получение

N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)- α -[2-(2-тиенилтио)этил]-3-пирролидинацетамида

Раствор ГОБТ(83мг, 0,62ммоль) в ДМФ(1,3мл) добавляют к раствору 3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)- α -[2-(2-тиенилтио)этил]-3-пирролидинуксусной кислоты(259мг, 0,581ммоль) в CH_2Cl_2 (6мл) при комнатной температуре. Раствор охлаждают до 0°C . К нему добавляют 4-метилморфолин(77мкл, 0,70ммоль) и ЭДК(134мг, 0,697ммоль). Раствор перемешивают при 0°C в течение 1 часа и затем добавляют смесь гидроксиламингидрохлорида(57мг, 0,87ммоль), 4-метилморфолина(96мкл, 7,4ммоль) и ДМФ(0,8мл). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и концентрируют. Очистка остатка методом флэш-хроматографии(50% EtOAc/гексан) и кристаллизация(эфир/гексан) позволяют получить 95мг(36%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества(т. пл. $109 - 110^\circ\text{C}$).

ИК(минеральное масло) 3202, 3096, 3081, 3023, 1652, 1496, 1441, 1432, 1314, 1294, 1280, 1222, 751, 717, 702 cm^{-1} ;

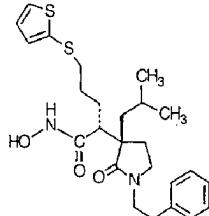
^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 10.55, 7.05-7.40, 6.90-7.00, 3.50-3.65, 3.05-3.25, 2.70-2.95, 2.50-2.70, 1.95-2.25, 1.35-1.95, 0.85, 0.80;

MS(EI) m/z 460 345, 284, 262, 261, 228, 105, 81, 79, 55.

Пример 18

Получение

N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)- α -[2-(2-тиенилтио)пропил]-3-пирролидинацетамида



Следуя общей методике, изложенной в Примере 17, используя незначительные вариации, исходя из третбутил- α -(3-гидроксипропил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата, получают указанное в заголовке соединения(т. пл. $104 - 105^\circ\text{C}$).

ИК(минеральное масло) 3211, 3101, 3069, 3028, 1667, 1653, 1497, 1428, 1399, 1310, 1298, 1293, 1249, 760, 710 cm^{-1} ;

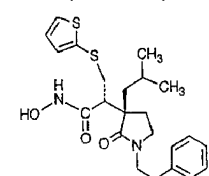
^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 6.70-7.75, 3.05-3.95, 2.50-3.05, 1.15-2.50, 0.87, 0.82;

MS(EI) m/z 474, 442, 386, 359, 326, 298, 244, 202, 105, 55.

Пример 19

Получение

N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)- α -[2-(2-тиенилтио)метил]-3-пирролидинацетамида



Следуя общей методике, изложенной в Примере 17, используя незначительные вариации, исходя из третбутил- α -(1-гидроксиметил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата, получают указанное в заголовке соединения(т. пл. $145 - 146^\circ\text{C}$).

ИК(минеральное масло) 3177, 3085, 3027, 1664, 1641, 1496, 1408, 1297, 1274, 1218, 1029, 1000, 845, 746, 702 cm^{-1} ;

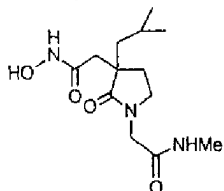
^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.68, 7.15-7.40, 6.90-7.15, 3.35-3.70, 2.55-3.30, 2.05-2.25, 1.65-1.70, 1.25-1.60, Major diastereomer peaks. 0.80, 0.71, Minor diastereomer peaks. 0.75, 0.61;

MS(EI) m/z 446, 246, 245, 203, 202, 154, 105.

где major diastereomer peaks - пики основного диастереомера, а minor diastereomer peaks - пики диастереомера в незначительном количестве

Пример 20

Получение N^3 -гидрокси- N^1 -метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Стадия 1

Получение 1-триметилсилил-2-пирролидона

К раствору 2-пирролидона(30,4мл, 400ммоль), триэтиламина(70,0мл, 502ммоль) и толуола(400мл) при комнатной температуре по каплям добавляют хлортриметилсилан(ХТМС, 56,0мл, 441ммоль). После перемешивания при комнатной температуре с помощью механической мешалки в течение 20 минут смесь нагревают до 50°C в течение 4 часов. После охлаждения смесь разбавляют гексаном(300мл) и перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют. Перегонка остатка(1мм, $68 - 74^\circ\text{C}$) позволяет получить 50,0г(94%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

^1H NMR(300MHz, d_5 -pyridine) δ 3.17, 2.26, 1.70-1.85, 0.32.

где pyridine - пиридин

Стадия 2

Получение 3-(2-метилпропил)-2-пирролидинона

ДАЛ(2,0М, 111мл, 222ммоль) и ТГФ(300мл) охлаждают до -78°C и добавляют раствор 1-триметилсилил-2-пирролидона(29,4г, 221ммоль) в ТГФ(145мл). После перемешивания в течение 45 минут при -78°C раствор енолята добавляют через канюлю в течение 1 часа к раствору 1-йод-2-метилпропана(42,7г, 232ммоль) в ТГФ(200мл) при -78°C . Раствору позволяют медленно нагреться и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию останавливают добавлением 50мл уксусной кислоты. Водная обработка(EtOAc , MgSO_4) и очистка методом колоночной хроматографии(30 $\rightarrow$ 100% EtOAc /гексан) позволяют получить 12,8г(25%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 6.30, 3.10-3.30, 2.05-2.35, 1.45-1.80, 1.00-1.20, 0.81, 0.76.

Стадия 3

Получение 3-(2-метилпропил)-1-триметилсилил-2-пирролидинона

К раствору 3-(2-метилпропил)-2-пирролидинона(2,25г, 15,9ммоль), триэтиламина(2,7мл, 19ммоль) и толуола(16мл) при комнатной температуре по каплям добавляют ХТМС(2,2мл, 18ммоль). Смесь нагревают до 40°C в течение 3 часов и разбавляют гексаном(50мл). После перемешивания в течение 10 минут при 0°C смесь фильтруют и фильтрат концентрируют. Перегонка(1мм, $62 - 68^\circ\text{C}$) остатка позволяет получить 2,40г(71%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 3.05-3.30, 2.20-2.35, 2.05-2.20, 1.45-1.70, 1.05-1.15, 0.82, 0.78, 0.15.

Стадия 4

Получение 3-(2-метилпропил)-3-(пропен-2-ил)-2-пирролидинона

Раствор 3-(2-метилпропил)-1-триметилсилил-2-пирролидинона(10,2г, 47,8ммоль) и ТГФ(153мл) охлаждают до -78°C и добавляют ДАЛ(2,0М, 26,3мл, 52,6ммоль). Раствор перемешивают при -78°C в течение 30 минут и затем добавляют аллилбромид(5,0мл, 57ммоль). Раствору позволяют нагреться до 5°C в течение 2,5 часов и затем перемешивают при 5°C в течение 1 часа. После остановки реакции насыщенным водным хлоридом аммония(25мл), водной обработки(EtOAc , MgSO_4) и очистки методом колоночной хроматографии(1 : 9 : 10(по объему) CH_2Cl_2 : EtOAc : гексан) с получением 7,76г(90%) указанного в заголовке соединения в виде масла. ИК(жидк.) 3241, 3077, 2957, 2929, 2902, 2873, 1708, 1693, 1640, 1440, 1284, 1277, 1264, 1251, 842 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 6.43, 5.65-5.85, 5.00-5.15, 3.15-3.35, 2.00-2.40, 1.65-1.85, 1.40-1.60, 0.92;

MS(EI) m/z 138, 125, 124, 98, 73, 60, 55, 45, 43, 41.

Стадия 5

Получение этил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-(пропен-2-ил)-1-пирролидинацетата

Раствор бис(триметилсилил)амида калия(0,5М в толуоле, 16,4мл, 8,19ммоль) охлаждают до 0°C и по каплям в течение 2 минут добавляют раствор 3-(2-метилпропил)-3-(пропен-2-ил)-2-пирролидинона(1,24г, 6,82ммоль) в ТГФ(10мл). После перемешивания при 0°C в течение 40 минут добавляют этилбромацетат(0,91мл, 8,2ммоль). Реакционную массу перемешивают при 0°C в течение 3 часов и в течение 1 часа при комнатной температуре. После остановки реакции насыщенным водным хлоридом аммония(10мл), водной обработки(EtOAc , MgSO_4) и очистки методом колоночной хроматографии(1 : 9 : 10(по объему) CH_2Cl_2 : EtOAc : гексан) получают 1,66г(91%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

ИК(жидк.) 2957, 2930, 2906, 2872, 1750, 1692, 1462, 1440, 1375, 1296, 1281, 1252, 1196, 1028, 916 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 5.50-5.75, 4.90-5.05, 4.00-4.15, 3.93, 3.15-3.30, 2.15-2.30, 2.00-2.15, 1.80-2.00, 1.55-1.75, 1.30-1.50, 1.16, 0.82, 0.77;

MS(EI) m/z 212, 211, 210, 194, 152, 138, 137, 110.

Стадия 6

Получение N-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-(пропен-2-ил)-1-пирролидинацетамида

Этил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-(пропен-2-ил)-1-пирролидинацетат(500мг, 1,87ммоль) перемешивают в насыщенном растворе метиламина в EtOH(50мл) при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрируют и очищают методом колоночной хроматографии(1 : 12 : 8(по объему) CH_2Cl_2 : EtOAc : гексан) с получением 401мг(85%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

ИК(жидк.) 3308, 2955, 2928, 2872, 1662, 1560, 1495, 1464, 1443, 1413, 1279, 1263, 1252, 915, 842 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 6.32, 5.50-5.75, 4.90-5.10, 3.79, 3.28, 2.67, 2.17, 1.85-2.10, 1.55-1.75, 1.30-1.55, 0.84, 0.77;

MS(EI) m/z 252, 221, 210, 209, 196, 194, 166, 165, 152, 138, 124, 110, 95, 73.

Стадия 7

Получение 1-(N-метилацетамид)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-пирролидинуксусной кислоты

К смеси периодата натрия(944мг, 4,41ммоль) в ацетонитриле(1,9мл), четыреххлористого углерода(0,9мл) и воды(2,0мл) при комнатной температуре добавляют гидрат оксида рутения(IV)(15мг, 0,11ммоль). После перемешивания в течение 10 минут добавляют бикарбонат натрия(2,32г, 27,6ммоль) с последующим добавлением раствора N-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-(пропен-2-ил)-1-пирролидинацетамида(139мг, 0,552ммоль) в ацетонитриле(2,0мл). Периодат натрия(приблизительно 150мг) добавляют до тех пор, пока черная смесь не становится светло-зеленой. Через 5 минут смесь выливают в 100мл воды. Значение pH смеси доводят до 2(по индикаторной бумаге) концентрированной HCl. Кислый раствор экстрагируют добавлением CH_2Cl_2 и EtOAc. Объединенные органические слои сушат(MgSO_4), фильтруют и концентрируют с получением 157мг(100%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.09, 4.30-4.45, 3.20-3.50, 2.67, 2.63, 1.95-2.25, 1.55-1.70, 1.30-1.45, 0.84, 0.78.

Стадия 8

Получение N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида

ЭДК(1,14г, 5,95ммоль) добавляют к раствору 1-(N-метилацетамид)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-пирролидинуксусной кислоты(1,34г, 4,96ммоль), ГОБТ(710мг, 5,26ммоль) и 4-метилморфолина(0,65мл, 5,9ммоль) в CH_2Cl_2 (51мл) и ДМФ(10мл) при 0°C. Раствор перемешивают при 0°C в течение 1 часа и затем добавляют смесь гидроксилламингидрохлорида(517мг, 7,44ммоль) в ДМФ(7мл) с последующим добавлением 4-метилморфолина(0,82мл, 7,4ммоль). После перемешивания в течение 7 суток при комнатной температуре смесь концентрируют в глубоком вакууме и очищают методом колоночной хроматографии(3% MeOH/ CH_2Cl_2). Кристаллизация из Et₂O/гексана позволяет получить 211мг(15%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества(т. пл. 145 - 147°C).

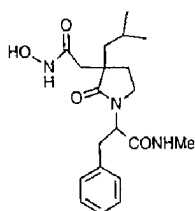
ИК(минеральное масло) 3259, 3199, 3097, 3017, 1662, 1564, 1522, 1501, 1412, 1405, 1313, 1297, 1275, 750, 724 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 4.25-4.45, 3.05-3.50, 2.74, 2.32, 1.90-2.20, 1.55-1.75, 1.30-1.50, 0.87, 0.79;

MS(EI) m/z 285, 254, 229, 226, 194, 180, 169, 166, 152, 138, 124, 110, 55.

Пример 21

Получение N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α ¹-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Стадия 1

Получение этил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α -(фенилметил)-3-(пропен-2-ил)-1-пирролидинацетата

Раствор этил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-(пропен-2-ил)-1-пирролидинацетата(Пример 20, стадия 5; 1,63г, 6,10ммоль) и ТГФ(15мл) охлаждают до -78°C и добавляют ДАЛ(2,0м, 3,2мл, 6,4ммоль). Раствор перемешивают при -78°C в течение 30 минут и затем добавляют бензилбромид(0,80мл, 6,7ммоль). Раствору позволяют нагреться до 0°C в течение 2 часов и затем перемешивают при 0°C в течение 1 часа. После остановки реакции насыщенным водным хлоридом аммония(10мл), водной обработки(EtOAc, MgSO_4) и очистки методом колоночной хроматографии(10% EtOAc:гексан) получали 1,94 г(89%) указанного в заголовке соединения в виде масла, представлявшего собой 1:1 смесь диастереомеров.

ИК(жидк.) 2975, 2956, 2930, 2906, 1739, 1689, 1499, 1455, 1425, 1266, 1207, 1192, 1032, 915, 698 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.05-7.30, 5.55-5.75, 4.85-5.20, 4.65-4.85, 4.00-4.20, 3.00-3.40, 2.80-2.95, 2.12, 1.50-1.95, 1.30-1.45, 1.15-1.30, 1.00-1.15, 0.83, 0.79, 0.66, 0.54;

MS(EI) m/z 357, 301, 238, 228, 284, 282, 267, 266, 210, 200, 176, 164, 125, 102, 91.

Стадия 2

Получение N-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α -(фенилметил)-3-(пропен-2-ил)-1-пирролидинацетамида

Газообразный метиламин пропускают через раствор этил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α -(фенилметил)-3-(пропен-2-ил)-1-пирролидинацетата(3,40г, 9,51ммоль) в EtOH(120мл) в течение 30 минут при комнатной температуре и раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрируют и очищают методом флэшхроматографии(1:6:11 $\rightarrow$ 1:10:9(по объему) CH₂Cl₂:EtOAc:гексан) с получением 3,01г(92%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества(т.пл. 91-92°C), которое представляет собой приблизительно 1:1 смесь диастереомеров.

ИК(минеральное масло) . 3315, 1684, 1654, 1584, 1562, 1499, 1442, 1414, 1296, 1278, 1264, 1225, 913, 744, 708 cm⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.10-7.30, 6.15-6.40, 5.50-5.70, 5.10-5.30, 4.95-5.10, 4.75-4.95, 3.15-3.35, 2.90-3.10, 2.72, 2.71, 1.95-2.20, 1.50-1.95, 1.15-1.50, 0.86, 0.78, 0.74, 0.64;

MS(EI) m/z 342, 300, 284, 267, 251, 242, 200, 162, 132, 105, 91, 81, 73, 67.

Стадия 3

Получение N¹-метилацетамид-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α ¹-(фенилметил)-3-пирролидинуксусной кислоты К смеси периодата натрия(1,85 г, 8,65ммоль) в ацетонитриле(3,8мл), четыреххлористого углерода(1,8мл) и воды(3,9мл) при комнатной температуре добавляют гидрат оксида рутения(IV)(29мг, 0,22ммоль). После перемешивания в течение 10 минут добавляют бикарбонат натрия(4,55г, 54,2ммоль) с последующим добавлением раствора

N-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α -(фенилметил)-3-(пропен-2-ил)-1-пирролидинацетамида(371мг, 1,08ммоль) в ацетонитриле(4,0мл). Периодат натрия(приблизительно 300мг) добавляют до тех пор, пока черная смесь не становится светло-зеленой. Через 5 минут смесь выливают в 100мл воды. Смесь экстрагируют добавлением EtOAc(2x50мл). Значение pH водной смеси доводят до 2(по индикаторной бумаге) концентрированной HCl. Кислую смесь экстрагируют добавлением CH₂Cl₂ и EtOAc и данные слои объединяют с исходными EtOAc экстрактами, сушат(MgSO₄), фильтруют и концентрируют с получением 300мг сырой кислоты в виде темно-коричневого масла. Данный продукт растворяют в 15% NaOH(10мл) и экстрагируют добавлением Et₂O(3x20мл). Данные Et₂O слои отбрасывают. Значение pH водного слоя доводят до 2(по индикаторной бумаге) концентрированной HCl. Кислый слой экстрагируют добавлением EtOAc(3x30мл), объединенные EtOAc слои сушат(MgSO₄), фильтруют и концентрируют с получением 230мг(59%) указанного в заголовке соединения в виде масла, представляющего собой 1:1 смесь диастереомеров.

ИК(минеральное масло) 3358, 3087, 3064, 3029, 1721, 1649, 1550, 1498, 1441, 1413, 1297, 1272, 1233, 1192, 700 cm⁻¹

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.05-7.40, 6.55-6.70, 5.10, 4.56, 3.64, 3.20-3.55, 2.70-3.05, 2.30-2.70, 1.75-2.20, 1.55-1.75, 1.49, 1.05-1.40, 0.80-1.00, 0.90, 0.83, 0.69, 0.66;

MS(EI) m/z 360, 336, 303, 302, 284, 269, 256, 246, 228, 200, 162, 161, 132, 105, 91.

Стадия 4

Получение N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α ¹-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамида ЭДК(1,08г, 5,66ммоль) добавляют к раствору

N¹-метил-ацетамид-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α ¹-(фенилметил)-3-пирролидинуксусной кислоты(1,70г, 4,72ммоль), ГОБТ(676мг, 5,00ммоль) и 4-метилморфолина(0,52мл, 4,7ммоль) в CH₂Cl₂(49мл) и ДМФ(10мл) при 0°C. Раствор перемешивают при 0°C в течение 1 часа и затем добавляют смесь гидроксиламингидрохлорида(491мг, 7,08ммоль) в ДМФ(7мл) с последующим добавлением 4-метилморфолина(0,79мл, 7,1ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и концентрируют в глубоком вакууме. Остаток растворяют в 15% NaOH(13мл) и экстрагируют добавлением EtOAc(3x20мл). Данные EtOAc слои отбрасывают. Значение pH водного слоя доводят до 2(по индикаторной бумаге) 6н HCl. Кислый слой экстрагируют добавлением CH₂Cl₂(3x30мл), объединенные CH₂Cl₂ слои сушат(MgSO₄), фильтруют и концентрируют. Очистка методом колоночной хроматографии(5% MeOH/CH₂Cl₂) и кристаллизация из Et₂O/гексана позволяет получить 255мг(14%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества(т.пл. 166-168°C) в виде смеси диастереомеров.

ИК(минеральное масло) 3373, 3199, 3087, 3064, 3027, 1686, 1667, 1634, 1546, 1498, 1404, 1356, 1303, 742, 697 cm⁻¹;

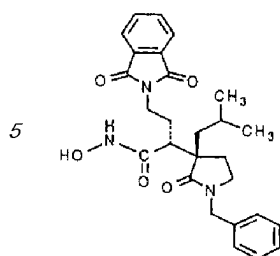
¹H NMR(300MHz, CDCl₃/CD₃OD) major diastereomer, key peaks: δ 4.48, 2.76, 0.89, 0.81. Minor diastereomer, key peaks: 5.05, 2.82, 0.69, 0.62;

MS(EI) m/z 375, 344, 317, 316, 285, 284, 256, 132, 91.

Пример 22

Получение α

-[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(фенилметил)-3-пирролидинацетамида



Стадия 1

Получение N-третбутилоксикарбонил-2-пирролидинона Раствор дитретбутилдикарбоната(28,2г, 129ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (80мл) добавляют в перемешиваемый раствор 2-пирролидинона(10,0г, 117ммоль) и ДМАП(200мг, каталитическое количество) в сухом CH_2Cl_2 (230мл) в течение 10 минут. Через 16 часов раствор разбавляют H_2O (150мл) и экстрагируют добавлением EtOAc (4x100мл). Органические слои объединяют, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в условиях пониженного давления с получением красного масла. Масло очищают методом хроматографии на силикагеле(200г силикагеля, 40% EtOAc /гексан) с получением 20,1г(93%) указанного в заголовке соединения в виде золотистого масла.

ИК(жидк.) 2980, 1786, 1752, 1714, 1459, 1394, 1368, 1315, 1256, 1228, 1154, 1045, 1018, 858, 778 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 3.74, 2.50, 1.90-2.05, 1.52;

MS(FAB) m/z 186, 131, 130, 112, 86, 57, 41.

Стадия 2

Получение N-третбутилоксикарбонил-3-(2-метилпропен-2-ил)-2-пирролидинона

Раствор N-третбутилоксикарбонил-2-пирролидинона(10,0г, 54,0ммоль) и HMPA(9,40мл, 54,0ммоль) в сухом ТГФ(200мл) охлаждают до -78°C и в течение 6,5 минут по каплям обрабатывают диизопропиламидом лития(ДАЛ, 29,7мл, 59,4ммоль, 2М в гептане/ТГФ/этилбензоле). По прошествии 30 минут при -78°C добавляют 3-бром-2-метилпропен(6,53мл, 64,8ммоль).

Раствор выдерживают при -78°C в атмосфере N_2 в течение 6 часов и затем реакцию останавливают насыщенным NH_4Cl (100мл). Раствор нагревают до 0°C и разбавляют H_2O (300мл). Сырой олефин экстрагируют добавлением EtOAc (3x200мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением масла. Масло очищают методом хроматографии на силикагеле(350г силикагеля, 20% EtOAc /гексан) с получением 7,75г(60%) указанного в заголовке соединения в виде золотистого масла.

ИК(жидк.) 2980, 2934, 2909, 1785, 1749, 1716, 1457, 1394, 1368, 1322, 1295, 1251, 1227, 1155, 779 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 4.79, 4.71, 3.70-3.80, 3.50-3.65, 2.60-2.75, 1.95-2.20, 1.72, 1.55-1.75, 1.52;

MS(EI) m/z 239, 183, 166, 165, 139, 57.

Стадия 3

Получение третбутил-N-третбутилоксикарбонил-3-(2-метилпропен-2-ил)-2-оксо-3-пирролидинацетата

Раствор N-третбутилоксикарбонил-3-(2-метилпропен-2-ил)-2-пирролидинона(7,39г, 30,8ммоль) в сухом ТГФ(125мл) охлаждают до -78°C и по каплям обрабатывают ДАЛ(17,0мл, 33,9ммоль). Раствор выдерживают при -78°C в течение 6 часов и затем реакцию останавливают насыщенным NH_4Cl (50мл). Раствор нагревают до 0°C и разбавляют H_2O (50мл). Сырой сложный эфир экстрагируют добавлением EtOAc (3x100мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением оранжевого масла. Продукт очищают методом хроматографии на силикагеле(2 колонки: 250г, 100г силикагеля, 10% EtOAc /гексан) с получением 7,69г(71%) указанного в заголовке соединения в виде золотистого масла.

ИК(жидк.) 2980, 2934, 2918, 1786, 1748, 1718, 1457, 1394, 1369, 1315, 1258, 1208, 1155, 965, 853 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 4.90, 4.78, 3.50-3.75, 2.53, 2.30, 2.05-2.20, 1.72, 1.51, 1.42;

MS(EI) m/z 353, 297, 280, 241, 224, 223, 196, 180, 57.

Стадия 4

Получение третбутил-N-третбутилоксикарбонил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-пирролидинацетата

Раствор третбутил-N-третбутилоксикарбонил-3-(2-метилпропен-2-ил)-2-оксо-3-пирролидинацетата(7,90г, 22,4ммоль) в EtOH (150мл) обрабатывают 10% палладием на угле(1,98г, 25% по массе) и гидрируют в аппарате Парра при давлении 45 фунтов/кв. дюйм($\sim 3165\text{г/см}^2$) в течение 16 часов при комнатной температуре. Смесь фильтруют через целит; оставшийся на фильтре осадок промывают EtOH (2 x 100мл), MeOH (2 x 100мл) и CH_2Cl_2 (100мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 7,86г(99%) указанного в заголовке соединения в виде густого мутного масла.

ИК(жидк.) 2978, 2934, 1786, 1749, 1717, 1476, 1458, 1393, 1369, 1317, 1258, 1207, 1155, 1117, 969 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 3.55-3.80, 2.53, 2.05-2.20, 1.90-2.05, 1.60-1.80, 1.40-1.60, 1.52, 1.42, 0.91, 0.90;

MS(FAB) m/z 356, 300, 244, 226, 200, 182, 154, 57.

Стадия 5

Получение

третбутил-N-третбутилоксикарбонил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α -(пропен-2-ил)-3-пирролидинацетата

Раствор третбутил-N-третбутилоксикарбонил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-пирролидинацетата(3,65г, 10,3ммоль) в сухом ТГФ(45мл) охлаждают до -78°C и по каплям обрабатывают ДАЛ(5,70мл, 11,3ммоль). Через 30 минут при -78°C добавляют аллилбромид(1,10мл, 12,4ммоль). Раствор выдерживают при -78°C в течение 3 часов и затем ему позволяют медленно нагреться до комнатной температуры в атмосфере N_2 . Через 12 часов

реакцию останавливают насыщенным NH_4Cl (10мл) и разбавляют H_2O (50мл). Сырой лактам экстрагируют добавлением EtOAc (3 x 100мл). Органические экстракты объединяют, промывают солевым раствором (50мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 4,72г золотистого масла. Масло подвергают очистке методом хроматографии на силикагеле (300г силикагеля, 5% EtOAc /гексан) с получением 2,98г (73%) указанного в заголовке соединения в виде прозрачного бледно-золотистого масла, представляющего собой смесь диастереомеров.

ИК(жидк.) 2979, 2961, 2934, 1785, 1748, 1719, 1457, 1393, 1369, 1315, 1257, 1207, 1156, 1125, 851 cm^{-1} .

2.20-2.50, 1.35-1.90, 1.52, 1.42, 0.91, 0.88;

MS(FAB) m/z 396, 340, 285, 284, 266, 222, 57, 41, 29.

Стадия 6

Раствор

третбутил-N-третбутилоксикарбонил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α -(пропен-2-ил)-3-пирролидинацетата(5,40г, 13,7ммоль) в MeOH(70мл) обрабатывают метоксидом натрия(74,7мл, 68,5ммоль, 10,3 мас.% в MeOH). Полученный раствор перемешивают в атмосфере N₂ при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию останавливают 1 : 1 ледяной AcOH/H₂O(100мл). Раствор упаривают до минимального объема при пониженном давлении и незащищенный лактам экстрагируют добавлением CH₂Cl₂(3 x 100мл). Органические слои объединяют, промывают насыщенным NH₄Cl(100мл), соевым раствором(100мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 4,75г золотистого масла. Масло очищают методом хроматографии на силикагеле(100 г силикагеля, 25% EtOAc/рексан) с получением 3,85г(96%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества с низкой точкой плавления.

ИК(минеральное масло) 3206, 3105, 1720, 1701, 1352, 1299, 1268, 1255, 1231, 1162, 1153, 1125, 923 cm^{-1} ;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 6.28, 5.65-5.85, 4.90-5.15, 3.20-3.40, 2.60, 2.20-2.60, 1.85-2.00, 1.65-1.80, 1.35-1.65, 1.41, 0.93, 0.91;

Стадия 7

Получение третбутил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(фенилметил)- α -(пропен-2-ил)-3-пирролидинацетата

ИК(жидк.) 2977, 2957, 2930, 2870, 1721, 1687, 1496, 1454, 1440, 1367, 1287, 1260, 1238, 1153, 701 cm^{-1} ;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.35, 5.65-5.85, 4.95-5.15, 4.41, 3.05-3.30, 2.62, 2.20-2.55, 1.50-1.85, 1.41, 0.89, 0.87;

Стадия 8

Получение третбутил- α -(2-гидроксиэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(фенилметил)-3-пирролидинацетата

третбутил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(фенилметил)- α -(пропен-2-ил)-3-пирролидинацетата(1,32г, 3,42ммоль) в EtOH(30мл) пропускают озон. После пропускания через раствор N₂ одной порцией(при -78°C) добавляют боргидрид натрия(195мг, 5,14ммоль). Раствору позволяют медленно нагреться до комнатной температуры в атмосфере N₂ в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют до белого твердого вещества, разбавляют H₂O(10мл) и экстрагируют добавлением EtOAc(3 x 25мл). Органические экстракты объединяют, промывают солевым раствором(25мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 1,37г прозрачного бесцветного масла. Масло очищают методом хроматографии на силикагеле(50г силикагеля, 20% EtOAc/гексан) с получением 850мг(64%) указанного в заголовке соединения в виде прозрачного бесцветного масла, которое представляет собой единственный диастереомер.

ИК(жидк.) 2956, 2930, 2870, 1771, 1720, 1684, 1497, 1464, 1454, 1441, 1367, 1286, 1261, 1154, 701 cm^{-1} .

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.40 4.42, 3.55-3.80, 3.10-3.30, 2.70, 2.35-2.50, 1.90-2.05, 1.50-1.90, 1.44, 0.88, 0.87;

MS(EI) m/z 389, 333, 287, 259, 258, 232, 230, 140, 119, 91.

Получение

олидинацетата

Раствор

третбутил- α -(2-гидроксиэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(фенилметил)-3-пирролидинацетата(435мг, 1,12ммоль) в сухом ТГФ(10мл) обрабатывают трифенилфосфином(323мг, 1,23ммоль), диэтилазодикарбоксилатом(194мкл, 1,23ммоль) и фталимидом(181мг, 1,23ммоль). Раствор оставляют перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрируют и очищают методом хроматографии на силикагеле(25г силикагеля, 20% EtOAc/гексан) с получением 518мг(89%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого аморфного вещества.

ИК(минеральное масло) 1773, 1754, 1744, 1722, 1713, 1671, 1433, 1398, 1309, 1264, 1164, 1116, 706 cm⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.90, 7.65-7.80, 7.20-7.35, 4.41, 3.60-3.85, 3.05-3.25, 2.59, 2.30-2.50, 2.00-2.20, 1.75-1.95, 1.40-1.75, 1.48, 0.87;

MS(FAB) m/z 519, 464, 463, 445, 417, 230, 91, 57.

Стадия 10

Получение α

-[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(фенилметил)-3-пирролидинацетамида

Холодный(0°C) раствор

третбутил- α -[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(фенилметил)-3-пирролидинацетата(500мг, 0,964ммоль) в CH₂Cl₂(2мл) обрабатывают ТФУ(2мл) и выдерживают при 0°C в течение 1 часа, а затем при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляют в вакууме с получением количественного

выхода α -[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(фенилметил)-3-пирролидинуксусной кислоты в виде студенистого твердого вещества.

ИК(жидк.) 2962, 1775, 1755, 1716, 1617, 1469, 1455, 1441, 1402, 1377, 1309, 721, 702 cm⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.90, 7.70-7.80, 7.10-7.30, 4.44, 3.60-3.90, 3.32, 2.68, 1.80-2.25, 1.55-1.75, 0.91, 0.84;

MS(EI) m/z 462, 406, 302, 244, 232, 230, 188, 160, 91.

Холодный(0°C)

раствор α -[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(фенилметил)-3-пирролидинуксусной кислоты(559мг) в CH₂Cl₂/ДФМ(8мл/2мл) обрабатывают 1-гидроксибензотриазолом(158мг, 1,17ммоль), 4-метилморфолином(129мкл, 1,17ммоль) и ЭДК(224мг, 1,17ммоль). Через 1 час добавляют еще 4-метилморфолина(159мкл, 1,45ммоль) и гидроксиламин HCl(101мг, 1,45ммоль). Раствору позволяют медленно нагреться до комнатной температуры при перемешивании в атмосфере N₂ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют H₂O(25мл) и экстрагируют добавлением CH₂Cl₂(3 x 50мл). Органические экстракты сушат над безводным Na₂SO₄ фильтруют, концентрируют при пониженном давлении и вновь растворяют в EtOAc(50мл), EtOAc слой промывают H₂O(3 x 25мл) и соевым раствором(25мл). Органический слой сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 416мг белой пены. Пену очищают методом хроматографии на силикагеле(50г силикагеля, 2% MeOH/CHCl₃) с получением 220мг белой пены, которую растирают с Et₂O с получением 181мг(39%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества(т. пл. 162 - 164°C).

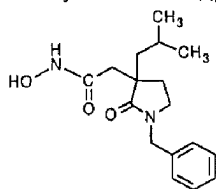
ИК(минеральное масло) 3167, 3059, 3033, 3022, 1776, 1710, 1666, 1653, 1498, 1396, 1265, 706, 696 cm⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.90, 7.65-7.80, 7.05-7.40, 4.20-4.60, 3.60-4.00, 3.05-3.35, 1.40-2.75, 0.75-0.95;

MS(EI) m/z 477, 445, 421, 417, 248, 247, 188, 160, 91.

Пример 23

Получение N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(фенилметил)-3-пирролидинацетамида



Следуя общей методике, изложенной в Примере 22, используя незначительные вариации, исходя из третбутил-N-третбутилоксикарбонил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-пирролидинацетата(Пример 22, стадия 4), получают указанное в заголовке соединение(т. пл. 119 - 120°C).

ИК(минеральное масло) 3265, 3164, 3065, 3029, 3016, 1658, 1519, 1494, 1305, 1291, 1260, 1063, 701, 651, 617 cm⁻¹;

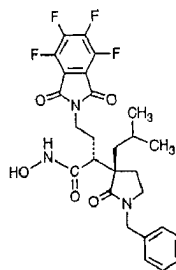
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 10.13, 7.60-8.30, 7.10-7.40, 4.44, 3.10-3.30, 2.48, 2.15-2.30, 1.95-2.10, 1.35-1.85, 0.88, 0.87;

MS(EI) m/z 304, 272, 248, 215, 188, 187, 186, 92, 91, 65.

Пример 24

Получение

N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(фенилметил)- α -[2-(4,5,6,7-тетрафтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-пирролидинацетамида



Следуя общей методике, изложенной в Примере 22, используя незначительные вариации, исходя из третбутил- α -(2-гидроксиэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(фенилметил)-3-пирролидинацетата (Пример 22, стадия 8), получают указанное в заголовке соединение (т. пл. 183 - 185°C).

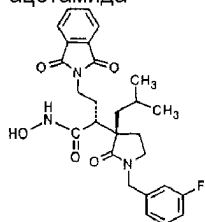
ИК (минеральное масло) 3221, 1724, 1713, 1694, 1672, 1629, 1513, 1503, 1418, 1262, 1155, 1033, 954, 941, 754 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.10-7.40, 4.25-4.55, 3.60-4.00, 3.10-3.35, 2.40-2.55, 1.40-1.35, 1.80-1.95;

MS (FAB) m/z 550, 534, 517, 489, 230, 91.

Пример 25

Получение 1-(3-фторфенил) метил- α -[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-пирролидин ацетамида



Следуя общей методике, изложенной в Примере 22, используя незначительные вариации, исходя из третбутил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α -(пропен-2-ил)-3-пирролидинацетата (Пример 22, стадия 6), получают указанное в заголовке соединение (т. пл. 162 - 163°C).

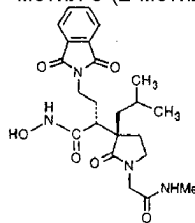
ИК (минеральное масло) 3169, 3058, 3048, 1776, 1709, 1667, 1653, 1614, 1590, 1487, 1397, 1292, 1267 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75-7.90, 7.65-7.75, 7.15-7.35, 6.80-7.00, 4.40, 3.60-3.85, 3.10-3.30, 2.30-2.65, 1.40-2.25, 0.85, 0.79;

MS (EI) m/z 495, 463, 435, 379, 322, 288, 248, 206, 160, 138, 109.

Пример 26

Получение α^3 -[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Следуя общей методике, изложенной в Примере 22, используя незначительные вариации, исходя из третбутил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α -(пропен-2-ил)-3-пирролидинацетата (Пример 22, стадия 6), получают указанное в заголовке соединение (т. пл. 120°C, с разлож.).

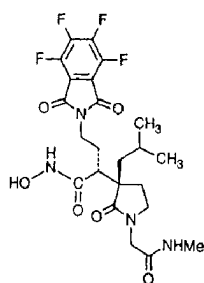
ИК (минеральное масло) 3296, 3100, 3060, 1773, 1714, 1668, 1547, 1496, 1400, 1340, 1299, 1272, 1171, 1038 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80-7.90, 7.65-7.80, 6.85, 4.33, 3.60-3.95, 3.25-3.55, 2.81, 2.65-2.85, 2.20-2.40, 1.70-2.20, 1.15-1.70, 0.75-0.95, 0.81, 0.68;

MS (EI) m/z 458, 402, 340, 339, 229, 212, 185, 169, 160, 138.

Пример 27

Получение N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^3 -[2-(4,5,6,7-тетрафтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-1,3-пирролидиндиацетамида



Следуя общей методике, изложенной в Примере 22, используя незначительные вариации, исходя из трет-бутил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-А-(пропен-2-ил)-3-пирролидинацетата (Пример 22, стадия 6), получают указанное в заголовке соединение (т. пл. 130°C, с разлож.).

ИК (минеральное масло) 3293, 1785, 1723, 1668, 1550, 1514, 1500, 1410, 1314, 1273, 1158, 1035, 944, 754 cm^{-1} ;

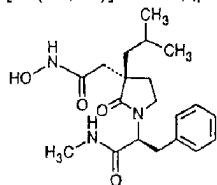
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.55, 4.30, 3.60-4.00, 3.20-3.55, 2.55-2.90, 1.30-1.40, 1.10-1.30, 0.89, 0.78;

MS (EI) m/z 530, 498, 474, 411, 232, 212, 180, 169, 154, 152, 138.

Пример 28

Получение

[S-(R*,R*)]-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-А¹-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Стадия 1

Разделение третбутил-N-третбутилоксикарбонил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-пирролидинацетата. Готовят 20 мг/мл раствор третбутил-N-третбутилоксикарбонил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-пирролидинацетата (Пример 22, стадия 4) в подвижной фазе, 2% изопропанола в гексане (по объему). Аликвоты 53 мл (1,06 г) вводят в колонку Chiralcel OD 5,1 x 50 см [Chiral Technologies, Inc., Exton, PA 19341], применяя прибор для ЖХБП SepTech 140 (EM Separations, Inc., Wakefield, RI 02880) в режиме автоматического сдвига пиков и рециркуляции. Скорость элюирования составляет 60 мл/мин, а регистрирующее устройство устанавливается на 213 нм. После четырех пропусков через колонку с соответствующим сдвигом пиков оба пика получают почти со 100% выходом при > 99% эи для энантиомера, вымываемого первым (энантиомера 1) и 96,4% эи для энантиомера, вымываемого вторым (энантиомера 2). Энантиомерный избыток определяют на колонке Chiralcel OD-H 0,46 x 25 см (Chiral Technologies, Inc.), применяя 5% изопропанол в гексане (по объему) при скорости элюирования 0,5 мл/мин при режиме работы регистрирующего устройства на 210 нм. Энантиомер 1 вымывается через 8,8 минуты, а энантиомер 2 вымывается через 10,2 минуты ($\alpha = 1,42$).

Стадия 2

Получение (S)-третбутил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-пирролидинацетата

Раствор (S)-третбутил-N-третбутилоксикарбонил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-пирролидинацетата (193 мг, 0,543 ммоль), метоксида магния (3,0 мл, 6 - 10 мас.% в MeOH) и MeOH (2,7 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов. Раствор выливают в воду (15 мл) и смесь подкисляют уксусной кислотой. Смесь экстрагируют несколько раз добавлением CH_2Cl_2 , объединенные фильтраты сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют с получением 124 мг (89%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

ИК (минеральное масло) 3209, 3100, 3001, 1728, 1691, 1496, 1318, 1302, 1281, 1261, 1208, 1163, 1132, 1079, 969 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.77, 3.25-3.40, 2.49, 2.20-2.40, 2.05-2.20, 1.65-1.85, 1.35-1.60, 1.44, 1.42, 0.85-1.00;

MS (FAB) m/z 256, 201, 200, 182, 154, 57, 41.

Стадия 3

Получение метил-D-фениллактата

Смесь D-фенилмолочной кислоты (4,79 г, 28,8 ммоль), йод-метана (1,80 мл, 28,9 ммоль), K_2CO_3 (4,07 г, ммоль) и ДМФ (80 мл) перемешивают в течение 16 часов при комнатной температуре. Раствор разбавляют 500 мл эфира. Смесь промывают водой (3 x 150 мл) и соевым раствором (150 мл). Органический слой сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют с получением 3,89 г (75%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.40, 4.40-4.55, 3.78, 3.13, 2.97, 2.68.

Стадия 4

Получение трифлата метил-D-фениллактата

К раствору метил-D-фениллактата (1,20 г, 6,66 ммоль), CCl_4 (8,6 мл) и пиридина (0,70 мл, 8,7 ммоль) при 0°C добавляют трифторметилсульфоновый ангидрид (1,37 мл, 8,14 ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 часа при 0°C и затем разбавляют пентаном (35 мл). Смеси позволяют нагреться до комнатной температуры и фильтруют. Твердые вещества промывают пентаном (35 мл) и объединенные фильтраты концентрируют.

Очистка методом флэш-хроматографии(4 : 1 гексан : EtOAc) позволяет получить 1,39г(55%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.40, 5.25, 3.84, 3.35, 3.21.

Стадия 5

Получение

[S-(R*,R*)]-N³-третбутил-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетата.

К раствору(S)-третбутил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-пирролидинацетата(124мг, 0,486ммоль) и ТГФ(1,65мл) при 0°C добавляют гидрид натрия(21,4мг, 0,535ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Раствор перемешивают в течение 15 минут при 0°C и затем добавляют раствор трифлата(166мг, 0,532ммоль) в 0,5мл пентана. Раствор перемешивают в течение 2 часов при 0°C и в течение 1 часа при комнатной температуре. Водная обработка(EtOAc, MgSO_4) и очистка(4 : 1 гексан : EtOAc) позволяют получить 88,3мг(44%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

ИК(жидк.) IR(liq.) 2956, 2933, 1744, 1731, 1693, 1455, 1435, 1393, 1368, 1352, 1269, 1209, 1156, 1155, 700 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.35, 5.14, 3.70, 3.20-3.45, 3.00, 1.95-2.10, 2.08, 1.60-1.80, 1.45-1.55, 1.35-1.45, 1.40, 0.89, 0.86;

MS(EI) m/z 417, 361, 344, 305, 302, 271, 270, 214, 162, 132, 57.

Стадия 6

Получение

[S-(R*,R*)]-3-(третбутилацетокси)-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1-пирролидинуксусной кислоты

Смесь

[S-(R*,R*)]-N³-третбутил-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетата(254мг, 0,608ммоль), MeOH(12мл), воды(3,0мл) и гидроксида натрия(98,4мг, 2,46ммоль) перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов и затем концентрируют. Остаток разбавляют водой, подкисляют(10% HCl) и водный слой экстрагируют несколько раз добавлением CH_2Cl_2 . Органические слои сушат(MgSO_4), фильтруют и концентрируют с получением 233мг(95%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

ИК(жидк.) 2958, 2933, 2872, 1730, 1693, 1651, 1456, 1443, 1393, 1368, 1273, 1258, 1207, 1155, 699 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.35, 4.67, 3.40, 3.20-3.35, 3.00-3.10, 2.29, 1.95-2.10, 1.80-1.95, 1.60-1.75, 1.52, 1.41, 1.31, 0.91, 0.87;

MS(EI) m/z 403, 347, 330, 303, 302, 291, 256, 200, 132, 57, 55.

Стадия 7

Получение

[S-(R*,R*)]-третбутил-N¹-метилацетамид-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-3-пирролидинацетата.

К раствору

[S-(R*,R*)]-3-(третбутилацетокси)-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1-пирролидинуксусной кислоты(224мг, 0,555ммоль) и ТГФ(2,5мл) добавляют CDI(94,3мг, 0,582ммоль). Раствор перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре и затем добавляют 0,27мл 40% вод. метиламина. Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов. Водная обработка(промывки EtOAc, 3% HCl, 10% NaOH и соевым раствором, MgSO_4) позволяет получить 259мг сырого продукта, который очищают методом флэш-хроматографии(1 : 1 гексан : EtOAc), что позволяет получить 198мг(86%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

ИК(минеральное масло) 3395, 1719, 1682, 1656, 1545, 1442, 1351, 1306, 1274, 1248, 1210, 1150, 1117, 747, 703 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.30, 6.90-7.05, 4.25, 3.41, 3.20-3.35, 2.95-3.10, 2.82, 2.43, 1.95-2.10, 1.75-1.90, 1.50-1.70, 1.43, 1.08, 0.88, 0.81;

MS(EI) m/z 416(M^+) 360, 358, 343, 303, 302, 284, 269, 161, 132, 57.

Стадия 8

Получение [S-(R*,R*)]-N¹-метилацетамид-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-3-пирролидинуксусной кислоты ТФУ(3,0мл) добавляют к раствору

[S-(R*,R*)]-третбутил-N¹-метилацетамид-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-3-пирролидинацетата(192мг, 0,461ммоль) и CH_2Cl_2 (3,0мл) при 0°C. Раствор перемешивают в течение 1 часа при 0°C и 3 часов при комнатной температуре. Раствор концентрируют из CH_2Cl_2 (2 x 30мл), что повторяют еще дважды. Водная обработка(CH_2Cl_2 , MgSO_4) позволяет получить 158мг(95%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.35, 6.10-6.25, 4.66, 3.25-3.50, 3.17, 2.76, 3.35, 2.38, 2.00-2.10, 1.60-1.85, 1.53, 1.25-1.40, 0.90, 0.84;

MS(EI) m/z 360, 303, 302, 284, 269, 161, 149, 132, 69, 57, 55.

Стадия 9

Получение

[S-(R*,R*)]-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамида.

ЭДК(92,2мг, 0,481ммоль) добавляют к раствору

[S-(R*,R*)]-N¹-метилацетамид-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-3-пирролидинуксусной кислоты(151мг,

диастереомерами. Повторная очистка методом флэш-хроматографии(2 колонки; 1 : 1 гексан : EtOAc) позволяет получить дополнительно 174мг диастереомера А(суммарно 300мг, 36%) в виде масла.

ИК(минеральное масло) 3376, 1702, 1685, 1667, 1538, 1501, 1443, 1433, 1277, 1267, 1249, 1232, 1156, 742, 697 cm^{-1} ;

MS(EI) m/z 456, 400, 399, 398, 343, 342, 324, 309, 200, 132, 57.

Дальнейшее элюирование позволяет получить 209мг(25%) неочищенного диастереомера В:

ИК(жидк.) 3328, 2975, 2957, 2934, 1724, 1663, 1554, 1498, 1455, 1438, 1368, 1292, 1266, 1152, 699 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.10-7.30, 6.25-6.35, 5.50-5.70, 4.90-5.10, 4.64, 3.30-3.45, 3.08, 2.80, 2.71, 2.10-2.40, 1.70-1.90, 1.30-1.65, 0.86, 0.79;

MS(EI) m/z 456, 400, 398, 343, 342, 324, 309, 259, 200, 132, 57.

Стадия 4

Получение

[R,R-(R*,R*)]-третбутил- α^3 -(2-гидроксиэтил)-N¹-метилацетамид-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -1-(фенилметил)-3-пирролидинацетата

Через раствор

[R,R-(R*,R*)]-третбутил-N¹-метилацетамид-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -1-(фенилметил)- α^3 -(пропен-2-ил)-3-пирролидинацетата(Пример 29, стадия 3, диастереомер В; 203мг, 0,445ммоль) и EtOH(4,4мл) в течение 4 минут при -78°C пропускают озон. После пропускания кислорода добавляют боргидрид натрия(27мг, 0,71ммоль). Смесь перемешивают при -78°C в течение 1 часа, а затем ей позволяют медленно нагреться до комнатной температуры в течение 1 часа. По прошествии 1 часа при комнатной температуре добавляют боргидрид натрия(14мг, 0,37ммоль) и смесь перемешивают в течение еще 2 часов при комнатной температуре. Концентрирование и водная обработка(EtOAc, MgSO_4) позволяют получить 198мг(97%) указанного в заголовке соединения в виде масла, которое применяют без дальнейшей очистки.

ИК(жидк.); 3320, 2957, 2934, 1722, 1659, 1455, 1437, 1414, 1392, 1368, 1260, 1152, 1057, 734, 699 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.10-7.35, 6.15-6.25, 4.64, 2.70, 1.44, 0.86, 0.79;

MS(EI) m/z 460, 346, 328, 132, 105, 91, 81, 69, 58, 57, 55.

Стадия 5

Получение

[R,R-(R*,R*)]-третбутил- α^3 -[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N¹-метилацетамид-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -1-(фенилметил)-3-пирролидиндиацетата

К раствору

[R,R-(R*,R*)]-третбутил- α^3 -(2-гидроксиэтил)-N¹-метилацетамид-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -1-(фенилметил)-3-пирролидинацетата(195мг, 0,423ммоль), трифенилфосфина(122мг, 0,465ммоль), фталимида(68,1мг, 0,463ммоль) и ТГФ(5,0мл) добавляют ДЭАД(73,4мкл, 0,446ммоль). Раствор перемешивают в течение 16 часов при комнатной температуре. Концентрирование и очистка методом флэш-хроматографии(2 колонки; 1 : 1 гексан : EtOAc) позволяют получить 144мг(58%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) major peaks δ 7.78-7.90, 7.65-7.75, 7.10-7.35, 6.30-6.40, 4.59, 2.71, 1.49, 0.83, 0.78.

где major peaks - главные пики

Стадия 6

Получение

[R,R-(R*,R*)]- α^3 -[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -1-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетата ТФУ(2,0мл) добавляют к раствору

[R,R-(R*,R*)]-третбутил- α^3 -[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N¹

-метилацетамид-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -1-(фенилметил)-3-пирролидиндиацетата(144мг, 0,244ммоль) и CH_2Cl_2 (2,0мл) при 0°C. Раствор перемешивают в течение 0,5 часа при 0°C и в течение 1,5 часов при комнатной температуре. Раствор концентрируют из CH_2Cl_2 (2 x 40мл), что повторяют еще дважды. Водная обработка(CH_2Cl_2 , MgSO_4) позволяет получить 127мг(97%) кислого промежуточного продукта в виде масла.

ЭДК(52,7мг, 0,275ммоль) добавляют к раствору сырой кислоты(127мг, 0,238ммоль), CH_2Cl_2 (2,4мл), ДМФ(0,6мл), ГОБТ(32,2мг, 0,238ммоль) и N-метилморфолина(28,5мкл, 0,259ммоль) при 0°C. Раствор перемешивают в течение 5 минут при 0°C и 1 часа при комнатной температуре. Добавляют гидроксиламингидрохлорид(33,2мг, 0,478ммоль) и N-метилморфолин(51мкл, 0,46ммоль) и смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Водная обработка(CH_2Cl_2 , MgSO_4) и очистка методом флэш-хроматографии(40 : 1 EtOAc : MeOH) позволяет получить 65,9мг указанного в заголовке соединения в виде масла, которое кристаллизуют из эфира/гексана с получением 45мг(34%) продукта в виде белого порошкообразного вещества(т. пл. 176 - 180°C).

ИК(минеральное масло) 1714, 1672, 1634, 1401 cm^{-1} ;

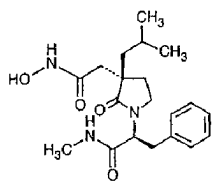
^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.90, 7.05-7.35, 6.85-7.00, 6.10-6.20, 4.68, 3.35-3.75, 3.41, 3.23, 2.90-3.10, 2.70, 2.32, 2.10-2.35, 1.30-1.95, 0.82, 0.73;

MS(EI) m/z 548, 430, 429, 302, 259, 244, 200, 185, 160, 130, 56.

Пример 30

Получение

[S-(R*,R*)3-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -1-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Стадия 1

Получение (γS)-α-(2-метилпропен-2-ил)-γ-третилоксиметил-γ-бутиролактона

К раствору S-(+)-γ-третилоксиметил-γ-бутиролактона(6,36г, 17,6ммоль), ТГФ(51мл) и НМРА(3,8мл) при -78°C добавляют диизопропиламид лития(10,6мл, 21,2ммоль, 2,0М, гептан/ТГФ/этилбензол). После перемешивания в течение 30 минут при -78°C добавляют раствор 3-бром-2-метилпропена(1,96мл, 19,4ммоль) и ТГФ(10,0мл). Раствор оставляют перемешиваться в течение 4 часов при -78°C и затем реакцию останавливают водным хлоридом аммония(50мл). После нагревания до комнатной температуры водная обработка(EtOAc, MgSO₄) позволяет получить масло, которое кристаллизуют из гексана/EtOAc(4 : 1) с получением 3,89г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества(т. пл. 134 - 135,5°C). Фильтрат концентрируют и очищают методом флэш-хроматографии(4 : 1 гексан : EtOAc) с получением дополнительного количества указанного в заголовке соединения(суммарно 6,11г, 84%).

ИК(минеральное масло) 1764, 1489, 1216, 1179, 1151, 1102, 1041, 1029, 962, 902, 771, 749, 707, 694, 636 см⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.50, 4.81, 4.72, 4.50-4.65, 3.45, 3.13, 2.95-3.15, 2.60-2.70, 1.85-2.25, 1.73;

MS(EI) m/z 412, 335, 259, 258, 244, 243, 165, 105, 93, 77, 55.

Стадия 2

Получение(γS)-α-(2-метилпропил)-γ-третилоксиметил-γ-бутиролактона

Смесь(γS)-α-(2-метилпропен-2-ил)-γ-третилоксиметил-γ-бутиролактона(6,10г, 14,8ммоль), 10% Pd/C(800мг) и EtOAc(250мл) гидрируют в колбе Парра(42фунт/кв. дюйм(~2,954кг/см²)) при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь фильтруют и остаток промывают EtOAc, CH₂Cl₂ и EtOAc. Фильтрат сушат(MgSO₄), фильтруют и концентрируют с получением 5,67г(92%) указанного в заголовке соединения в виде масла, которое представляет собой смесь диастереомеров.

ИК(жидк.) 2956, 2930, 2871, 1773, 1490, 1449, 1227, 1172, 1093, 1033, 974, 767, 747, 706, 633 см⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.50, 4.50-4.65, 3.44, 3.12, 2.80-2.95, 2.15-2.30, 1.85-2.00, 1.60-1.85, 1.20-1.40, 0.95, 0.91;

MS(EI) m/z 414, 337, 259, 258, 244, 243, 165, 109, 105, 77, 69.

Стадия 3

Получение [S-(R*,R*)]-α-(2-метилпропил)-α-(пропен-2-ил)-γ-третилоксиметил-γ-бутиролактона

К раствору(γS)-α-(2-метилпропил)-γ-третилоксиметил-γ-бутиролактона(5,67г, 13,7ммоль), ТГФ(50мл) и НМРА(2,9мл) при -78°C добавляют диизопропиламид лития(8,3мл, 16,6ммоль, 2,0М, гептан/ТГФ/этилбензол). После перемешивания в течение 30 минут при -78°C добавляют раствор аллилбромид(1,46мл, 16,9ммоль) и ТГФ(8,0мл). Раствор оставляют перемешиваться в течение 4 часов при -78°C и затем реакцию останавливают водным хлоридом аммония(50мл). После нагревания до комнатной температуры водная обработка(EtOAc, MgSO₄) и очистка методом флэш-хроматографии(6 : 1 гексан:EtOAc) позволяет получить 5,12г указанного в заголовке соединения(82%) в виде белого порошка(т. пл. 84 - 85°C).

ИК(минеральное масло) 1770, 1489, 1184, 1119, 1089, 1070, 1034, 1027, 1002, 991, 775, 754, 704, 632 см⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.50, 5.65-5.85, 5.10-5.20, 4.40-4.55, 3.15-3.35, 2.20-2.40, 1.90-2.15, 1.45-1.80, 0.92, 0.85;

MS(EI) m/z 454, 377, 259, 258, 244, 243, 165, 109, 105, 77, 55.

Стадия 4

Получение [S-(R*,R*)]-α-(2-метилпропил)-α-(пропен-2-ил)-γ-гидроксиметил-γ-бутиролактона

К раствору [S-(R*,R*)]-α-(2-метилпропил)-α-(пропен-2-ил)-γ-третилоксиметил-γ-бутиролактона(2,09г, 4,60ммоль) и CH₂Cl₂(30,0мл) при 0°C добавляют ТФУ(15,0мл). Раствор перемешивают в течение 75 минут при 0°C и концентрируют. Водная обработка(CH₂Cl₂, MgSO₄) и очистка методом флэш-хроматографии(1 : 1 гексан : EtOAc) позволяет получить 684мг(70%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

ИК(жидк.) 3434, 2958, 2932, 2872, 1767, 1368, 1191, 1140, 1101, 1075, 1058, 1034, 998, 923, 622 см⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 5.70-5.90, 5.10-5.25, 4.45-4.55, 3.89, 3.60, 2.00-2.50, 1.60-1.90, 1.52, 0.96, 0.89;

MS(EI) m/z 212, 156, 111, 109, 93, 81, 69, 67, 55, 43, 41.

Стадия 5

Получение(R*,R*)-α-(2-метилпропил)-α-(пропен-2-ил)-γ-гидрокси-γ-бутиролактона

Смесь [S-(R*,R*)]-α-(2-метилпропил)-α-(пропен-2-ил)-γ-гидроксиметил-γ-бутиролактона(682мг, 3,21ммоль), NaOH(350мг, 8,75ммоль), ТГФ(40мл) и H₂O(10мл) перемешивают в течение 19 часов при комнатной температуре. Через 16 часов добавляют дополнительное количество NaOH(114мг, 2,85ммоль). Смесь концентрируют и остаток вносят в MeOH(43мл). Добавляют раствор периодата натрия(862мг, 4,03ммоль) и H₂O(4,3мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. После концентрирования

водный остаток подкисляют(HCl) и экстрагируют добавлением CH_2Cl_2 (3 х 40мл). Органические слои сушат(MgSO_4), фильтруют и концентрируют с получением 625мг(98%) указанного в заголовке соединения в виде полутвердого вещества.

ИК(жидк.) 3389, 2959, 2933, 2873, 1769, 1747, 1746, 1369, 1186, 1170, 1129, 988, 963, 944, 926 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 5.60-5.90, 5.10-5.25, 3.30-3.50, 1.45-2.55, 0.85-1.00;

MS(EI) m/z 142, 113, 97, 95, 67, 57, 55, 43, 41, 39.

Стадия 6

Получение L-фенилаланинметиламида

К раствору CBZ-L-фенилаланина(1,00г, 3,34ммоль) и ТГФ(12,5мл) добавляют CDI(545мг, 3,36ммоль). Раствор перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре и затем добавляют 40% вод. метиламин(1,5мл). Раствор перемешивают в течение 16 часов при комнатной температуре. Раствор разбавляют EtOAc и промывают NaHCO_3 , 10% HCl, NaHCO_3 и соевым раствором. Органический слой сушат(MgSO_4), фильтруют и концентрируют с получением 983мг(94%) карбаматного промежуточного продукта в виде белого твердого вещества.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.10-7.40, 5.50-5.65, 5.25-5.40, 5.07, 4.33, 2.95-3.20, 2.70.

К смеси карбамата(980мг, 3,14ммоль), MeOH(21мл) и 10% Pd/C(104мг) добавляют формиат аммония(644мг, 10,2ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре и фильтруют. Остаток промывают MeOH, CH_2Cl_2 и концентрируют. Остаток разбавляют 30 : 1 CH_2Cl_2 : MeOH(30мл), сушат(MgSO_4), фильтруют и концентрируют с получением 504мг(90%) указанного в заголовке соединения в виде пены, которое используют без дальнейшей очистки.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.12, 7.15-7.40, 4.07, 3.72, 3.26, 2.65-2.85, 2.78.

Стадия 7

Получение

[S-(R*,R*)]-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α -(фенилметил)-3-(пропен-2-ил)-1-пирролидинацетамида.

Раствор L-фенилаланинметиламида(Пример 30, стадия 6; 210мг, 1,18ммоль) и MeOH(8,5мл) добавляют к (R*,R*)- α -(2-метилпропил)- α -(пропен-2-ил)- γ -гидрокси- γ -бутиролактону(Пример 30, стадия 5; 200мг, 1,01ммоль). Добавляют цианоборгидрид натрия(85,0мг, 1,35ммоль) и раствор перемешивают в течение 16 часов при комнатной температуре. Концентрирование и водная обработка(20 : 1 CHCl_3 :MeOH, MgSO_4) позволяют получить 397мг нециклизованного промежуточного продукта в виде масла. Смесь сырого остатка, толуола(24мл), MeOH(8,0мл) и силикагеля(800мг) медленно нагревают до температуры перегонки, давая MeOH выпариться. Смесь затем выдерживают при температуре кипения в течение 3 часов и позволяют охладиться до комнатной температуры. Смесь фильтруют, твердые вещества промывают 20 : 1 CH_2Cl_2 : MeOH(3 х 40мл) и фильтрат концентрируют. Очистка методом флэш-хроматографии(EtOAc) позволяет получить 218мг(63%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

ИК(жидк.) 3314, 2955, 2929, 2871, 1661, 1660, 1558, 1498, 1455, 1439, 1413, 1296, 1267, 741, 698 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.35, 6.15-6.30, 5.10-5.35, 4.75-5.00, 3.15-3.40, 3.07, 2.74, 2.00-2.15, 1.55-2.00, 1.35-1.55, 0.90, 0.81;

MS(EI) m/z 342, 311, 299, 285, 284, 162, 132, 105, 91, 81, 67, 58, 55.

Стадия 8

Получение [S-(R*,R*)]-N¹-метилацетамид-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α ¹-(фенилметил)-3-пирролидинуксусной кислоты.

К смеси периодата натрия(1,07 г, 5,00ммоль), H_2O (14,0мл), CH_3CN (14,0мл) и CCl_4 (14,0мл) добавляют гидрат оксида рутения(IV) (17,3мг, 0,130ммоль). Смесь перемешивают в течение 20 минут при комнатной температуре, а затем добавляют NaHCO_3 (1,32г, 15,7ммоль) и H_2O (7,0мл). После перемешивания в течение еще 5 минут добавляют

раствор [S-(R*,R*)]-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α -(фенилметил)-3-(пропен-2-ил)-1-пирролидинацетамида(215мг, 0,628ммоль) и CH_3CN (6,0мл). После перемешивания в течение 8 минут при комнатной температуре остаток выливают в смесь H_2O (40мл) и EtOAc(100мл). Водный слой удаляют и органический слой экстрагируют добавлением 10% NaOH(2 х 15мл). Объединенные основные слои подкисляют(4н HCl) и экстрагируют добавлением CH_2Cl_2 (3 х 50мл). CH_2Cl_2 слои сушат(MgSO_4), фильтруют и концентрируют с получением 109мг(48%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

ИК(жидк.) 3347, 3029, 2957, 2872, 1724, 1657, 1552, 1498, 1455, 1440, 1413, 1296, 1271, 1193, 700 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.10-7.40, 6.81, 4.54, 3.15-3.50, 2.73, 2.45, 1.80-2.05, 1.55-1.75, 1.40-1.55, 1.24, 0.89, 0.82;

MS(EI) m/z 360, 303, 302, 284, 269, 244, 200, 161, 132, 91, 55.

Стадия 9

Получение

[S-(R*,R*)]-N³-бензилокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α ¹-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамида

К раствору [S-(R*,R*)]-N¹-метилацетамид-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α ¹-(фенилметил)-3-пирролидинуксусной кислоты(109 мг, 0,302ммоль) и CH_2Cl_2 (2,3мл) добавляют CDI(59,0мг, 0,364ммоль). Раствор перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре и затем добавляют O-бензилгидроксиламингидрохлорид(70,0 мг, 0,439ммоль) и N-метилморфолин(0,06мл, 5,5ммоль). Раствор перемешивают в течение 16 часов при комнатной

температуре. Водная обработка(CH_2Cl_2 , MgSO_4) и очистка методом флэш-хроматографии(EtOAc) позволяет получить 82,4мг(59%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

ИК(жидк.) 3213, 3031, 2957, 2872, 1662, 1545, 1498, 1455, 1441, 1412, 1368, 1295, 1280, 750, 699 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.85-9.00, 7.10-7.50, 6.40-6.55, 4.75-5.00, 4.40-4.55, 3.10-3.45, 2.75, 2.15-2.30, 1.80-2.15, 1.40-1.65, 1.10-1.30, 0.87, 0.79;

MS(EI) m/z 465, 407, 284, 132, 105, 92, 91, 77, 69, 58, 55.

Стадия 10

Получение [S-(R*,

R*)]-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамида

Смесь [S-(R*,

R*)]-N³-бензилокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамида(79,2мг, 0,170ммоль), MeOH(4,0мл) и 10% Pd/C(15мг) помещают в атмосферу водорода. После перемешивания в течение 4 часов при комнатной температуре смесь фильтруют, твердые вещества промывают MeOH(4x5мл) и CH_2Cl_2 (5мл) и объединенный фильтрат концентрируют с получением 41мг желаемого продукта в виде масла. Растирание(эфир/гексан) позволяет получить 39,4мг(62%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка(т. пл. 162-165°C): $[\alpha]_D^{25}$ -96°(с 0,26 CHCl_3).

ИК(минеральное масло) 3372, 3195, 3028, 1687, 1669, 1636, 1605, 1542, 1441, 1405, 1355, 1302, 1287, 747, 704 cm^{-1} ;

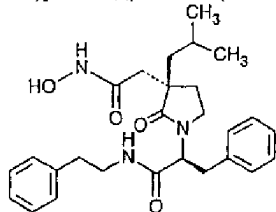
^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.40, 6.50-6.65, 4.50-4.65, 3.10-3.50, 2.78, 2.32, 1.90-2.15, 1.45-1.80, 1.20-1.35, 0.90, 0.83;

MS(EI) m/z 375, 317, 302, 301, 299, 284, 244, 200, 132, 91, 55.

Пример 31

Получение [S-(R*,

R*)]-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-(2-фенэтил)- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Следуя общей методике, изложенной в Примере 30, используя незначительные вариации, исходя из(R*,R*)- α -(2-метилпропил)- α -(пропен-2-ил)- γ -гидрокси- γ -бутиролактона(Пример 30, стадия 5) и L-фенилаланинфенэтиламида(полученного в соответствии с методикой, сходной с описанной в Примере 30, стадии б), получают указанное в заголовке соединение(т. пл.158-159°C).

$[\alpha]_D^{25}$ -83°(с 0,35, CHCl_3)

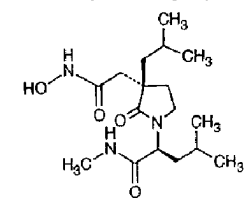
ИК(минеральное масло) 3219, 3087, 3063, 3029, 1668, 1644, 1558, 1498, 1354, 1311, 1297, 1283, 749, 743, 701 cm^{-1} ;

^2H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 9.63, 7.00-7.40, 6.31, 4.59, 3.30-3.60, 3.00-3.20, 2.65-2.85, 2.14, 1.85-2.10, 1.40-1.75, 1.25, 0.87, 0.80;

MS(EI) m/z 465, 318, 317, 316, 284, 200, 132, 105, 91, 55.

Пример 32

Получение [S-(R*,R*)]-N³-гидрокси-N¹-метил- α^1 ,3-бис-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Следуя общей методике, изложенной в Примере 30, используя незначительные вариации, исходя из(R*,R*)- α -(2-метилпропил)- α -(пропен-2-ил)- γ -гидрокси- γ -бутиролактона(Пример 30, стадия 5) и L-лейцинметиламида(полученного в соответствии с методикой, сходной с описанной в Примере 30, стадии 6), получают указанное в заголовке соединение(т. пл. 138-139°C).

$[\alpha]_D^{25}$ +117°(с 0,28, CHCl_3)

ИК(минеральное масло)

$[\alpha]_D^{25}$ +117°(с 0,28, CHCl_3);

IR(mineral oil) 3376, 3198, 3023, 1689, 1676, 1639, 1543, 1493, 1406, 1355, 1304, 1281, 1195, 1166 cm^{-1} ;

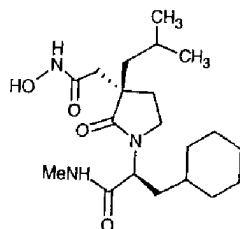
^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 9.91, 6.31, 4.35-4.50, 3.30-3.55, 2.76, 2.44, 2.20-2.40, 2.00-2.15, 1.35-1.90, 0.75-1.00;

MS(EI) m/z 341, 310, 284, 283, 282, 251, 250, 222, 98, 86, 55.

Пример 33

Получение

[S-(R*,R*)]- α ¹-(Циклогексилметил)-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Следуя общей методике, изложенной в Примере 30, используя незначительные вариации, исходя из(R*,R*)- α -(2-метилпропил)- α -(пропен-2-ил)- γ -гидрокси- γ -бутиролактона(Пример 30, стадия 5)

и β -Циклогексил-L-аланинметиламида(полученного в соответствии с методикой, сходной с описанной в Примере 30, стадии 6), получают указанное в заголовке соединение(т. пл. 150-152°C).

ИК(минеральное масло) 3253, 3194, 3058, 1678, 1643, 1544, 1502, 1409, 1285, 1268, 1259, 1228, 1048, 738, 647 cm⁻¹;

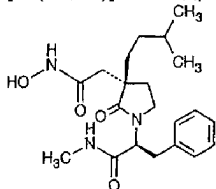
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 6.52, 4.42, 3.30-3.55, 2.77, 2.44, 2.20-2.35, 1.95-2.15, 1.98, 1.35-1.90, 0.75-1.35, 0.92, 0.86;

MS(EI) m/z 381, 324, 323, 322, 290, 208, 86, 67.

Пример 34

Получение

[S-(R*,R*)]-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(3-метилбутил)-2-оксо- α ¹-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Следуя общей методике, изложенной в Примере 30, используя незначительные вариации, исходя из(R*,R*)- α -(2-метилпропил)- α -(пропен-2-ил)- γ -гидрокси- γ -бутиролактона(Пример 30, стадии 1 - 5) и

L-Фенилаланинметиламида(Пример 30, стадия 6), получают указанное в заголовке соединение(т. пл. 167-168°C).

[α]_D²⁵ -104°(с 0,43, CHCl₃)

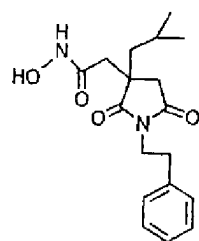
ИК(минеральное масло) 3372, 3195, 3064, 3029, 1687, 1670, 1635, 1545, 1497, 1443, 1405, 1297, 1287, 745, 701 cm⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 9.50-9.80, 7.10-7.40, 6.92, 4.40-4.50, 3.10-3.45, 2.79, 2.23, 1.90-2.20, 1.70-1.90, 1.05-1.55, 0.75-1.00;

MS(FAB) m/z 390, 389, 374, 357, 331, 298, 132.

Пример 35

Получение N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2,5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида



Стадия 1

Получение этил-3-(2-метилпропил)-2,5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата

К смеси этил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(полученного в соответствии с методикой, сходной с описанной в Примере 1, стадиях 1-3% 900мг, 2,71ммоль), периодата натрия(2,71г, 12,7ммоль), воды(27мл) и CCl₄(27мл) при комнатной температуре добавляют гидрат оксида рутения(IV)(27мг, 0,20ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре водная обработка(CH₂Cl₂, MgSO₄) и очистка по методу колоночной хроматографии(20% EtOAc/гексан) позволяют получить 611мг указанного в заголовке соединения(65%) в виде бесцветного масла.

ИК(жидк.) 2959, 1775, 1733, 1704, 1455, 1438, 1403, 1368, 1346, 1255, 1218, 1193, 1165, 1030, 699 cm⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.35, 4.09, 3.65-3.85, 2.50-3.00, 1.35-1.80, 1.22, 0.91, 0.85;

MS(EI) m/z 345, 300, 289, 259, 203, 105, 104.

Стадия 2

Получение 3-(2-метилпропил)-2, 5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинуксусной кислоты

К смеси этил-3-(2-метилпропил)-2,5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(611мг, 1,77ммоль), метанола(10мл) и воды(5мл) добавляют гидроксид натрия(283мг, 7,08ммоль) и смесь оставляют перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Смесь делят 10мл воды и 10мл Et₂O. Слои разделяют и значение pH водного слоя доводят до 2(по показаниям pH-метра) 1,2н HCl. Водный слой экстрагируют добавлением EtOAc(2x10мл) и CH₂Cl₂(2x10мл) и объединенные органические, слои сушат(MgSO₄), фильтруют и концентрируют с получением 500мг(89%) указанного в заголовке соединения в виде белой пены, которое используют без дальнейшей очистки.

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.10-7.40, 3.30-3.85, 2.50-2.95, 1.10-1.85, 0.75-1.00.

Стадия 3

Получение N-бензилокси-3-(2-метилпропил)-2,5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида

К раствору 3-(2-метилпропил)-2,5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинуксусной кислоты(300мг, 0,945ммоль) и CH₂Cl₂(7,5мл) при комнатной температуре добавляют CDI(153мг, 0,945ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа к раствору добавляют O-бензилгидроксиламингидрохлорид(181мг, 1,13ммоль) и 4-метилморфолин(124мкл, 1,13ммоль). Смесь оставляют перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Обработка основанием(CH₂Cl₂, NaHCO₃, MgSO₄) и очистка методом колоночной хроматографии(1,5% MeOH/CHCl₃) позволяют получить 70мг(18%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества(т. пл. 115-117°C).

ИК(минеральное масло) 3195, 1705, 1677, 1659, 1409, 1357, 1182, 1169, 1018, 773, 752, 707, 700, 693, 627 см⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.53, 8.10-8.30, 7.10-7.45, 4.70-4.90, 3.60-3.80, 2.65-2.95, 2.10-2.65, 1.25-1.60, 0.86, 0.79;

MS(EI) m/z 422, 389, 366, 300, 260, 229, 194, 179, 125, 105, 104, 91.

Стадия 4

Получение N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2,5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида

Смесь N-бензилокси-3-(2-метилпропил)-2,5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида(80мг, 0,19ммоль), Pd/C(10%, 5мг), формиата аммония(59мг, 0,95ммоль) и EtOH(2,5мл) перемешивают при комнатной температуре. Через 2 часа добавляют вторую порцию формиата аммония(35мг, 0,56ммоль) и смесь оставляют перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтруют, а осадок на фильтре промывают MeOH(3x15мл) и CHCl₃(3x15мл). Фильтрат концентрируют, вновь растворяют в 100мл 5% MeOH/CHCl₃, сушат(MgSO₄), фильтруют и концентрируют до масла. Кристаллизация из CH₂Cl₂/Et₂O/гексана позволяет получить 19мг(31%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (т.пл. 136-137°C).

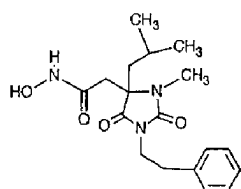
ИК(минеральное масло) 3316, 3087, 3065, 3027, 1702, 1634, 1563, 1498, 1420, 1229, 1213, 1164, 1083, 1048, 698 см⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.10-7.40, 5.63, 3.50, 2.65-2.90, 2.71, 2.54, 1.45-1.90, 0.92, 0.87;

MS(EI) m/z 332, 300, 276, 259, 241, 212, 196, 184, 142, 109, 105, 104, 103, 91.

Пример 36

Получение N-гидрокси-3-метил-4-(2-метилпропил)-2,5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-4-имидазолидинацетамида



Стадия 1

Получение 3-метил-1-(2-фенилэтил)гидантоина

К раствору 1-метилгидантоина(2,19г, 19,2ммоль) и ДМФ(40мл) при 0°C добавляют гидрид натрия(921мг, 23,0ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Смесь перемешивают в течение 1 часа и затем добавляют (2-бромэтил)бензол(3,14мл, 23,0ммоль). Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа и в течение 16 часов при комнатной температуре. Водная обработка(EtOAc, MgSO₄) и растирание с эфиром позволяют получить 2,21г(53%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества(т.пл. 113-114°C).

ИК(минеральное масло) 1768, 1758, 1748, 1713, 1488, 1441, 1403, 1340, 1290, 1243, 1134, 995, 989, 748, 704 см⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.35, 3.82, 3.70-3.80, 2.99, 2.85-3.00; MS(EI) m/z 218, 105, 104, 99, 91, 78, 65, 57, 56, 51.

Стадия 2

Получение 3-метил-4-(2-метилпропил)-1-(2-фенилэтил)гидантоина

К смеси 3-метил-1-(2-фенилэтил)гидантоина(1,50г, 6,87ммоль) и ТГФ(27мл) при -78°C добавляют диизопропиламид лития(3,45мл, 6,90ммоль, 2,0М гептан/ТГФ/этилбензол). После перемешивания в течение 30 минут при -78°C добавляют 1-йод-2-метилпропан(0,93мл, 8,08ммоль). Смесь перемешивают при -78°C в течение 30 минут и ей дают постепенно нагреться до комнатной температуры. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа водная обработка(EtOAc, MgSO₄) и очистка методом флэшхроматографии(1:1 гексан:EtOAc) позволяет получить 467мг(25%) указанного в заголовке соединения в

виде масла. Дальнейшее элюирование позволяет получить 704мг регенерированного исходного соединения(47% продукта на основе регенерированного исходного соединения). Спектральные данные для указанного в заголовке соединения.

ИК(жидк.) 2958, 2936, 2871, 1771, 1712, 1498, 1454, 1429, 1412, 1389, 1368, 1142, 1030, 753, 701 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.35, 3.65-3.85, 2.85-3.00, 2.93, 1.50-1.90, 0.91;

MS(EI) m/z 274, 218, 127, 114, 105, 104, 91, 43, 41.

Стадия 3

Получение 3-метил-4-(2-метилпропил)-2,5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-4-имидазолидинуксусной кислоты

К смеси 3-метил-4-(2-метилпропил)-1-(2-фенилэтил)гидантоина(464мг, 1,69ммоль) и ТГФ(7,0мл) при -78°C добавляют диизопропиламид лития(0,84мл, 1,7ммоль, 2,0М, гептан/ТГФ/этилбензол). После перемешивания части раствора в течение 30 минут при -78°C добавляют этилбромацетат(0,23мл, 2,1ммоль). Смесь перемешивают в течение 1 часа при -78°C и затем дают ей нагреться до комнатной температуры. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа водная обработка(EtOAc , MgSO_4) и очистка методом флэшхроматографии(3:1 гексан: EtOAc) позволяет получить 407мг 1,25:1 смеси исходного соединения и сложноэфирного промежуточного продукта. Смесь не может быть очищена методом хроматографии и используется без дальнейшей очистки. Ключевые спектральные характеристики сложноэфирного промежуточного продукта.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 4.00-4.15, 2.84, 1.19, 0.81.

Смесь сырого сложного эфира(407мг), MeOH (12мл), H_2O (2,5мл) и NaOH (213мг, 5,33ммоль) перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов и концентрируют. Остаток делят между EtOAc и 10% NaOH . Органический слой сушат(MgSO_4), фильтруют и концентрируют с получением 250мг исходного соединения. Основной слой подкисляют(10% HCl) и экстрагируют несколько раз добавлением CH_2Cl_2 . CH_2Cl_2 сушат(MgSO_4), фильтруют и концентрируют с получением 117мг (21%, 45% на основе регенерированного исходного соединения) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (т. пл. $64-67^\circ\text{C}$).

ИК(минеральное масло) 3505, 3374, 1761, 1699, 1499, 1414, 1404, 1336, 1325, 1230, 1136, 1036, 1031, 736, 697 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.35, 3.70-3.80, 2.80-3.00, 2.85, 2.78, 1.73, 1.55, 1.20-1.40, 0.84, 0.78;

MS(EI) m/z 332, 276, 275, 273, 241, 231, 105, 104, 91, 56.

Стадия 4

Получение N-бензилокси-3-метил-4-(2-метилпропил)-2,5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-4-имидазолидинацетамида

К раствору 3-метил-4-(2-метилпропил)-2,5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-4-имидазолидинуксусной кислоты(113мг, 0,340ммоль) и CH_2Cl_2 (2,5мл) добавляют CDI (57,0мг, 0,352ммоль). Раствор перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре и затем добавляют O-бензилгидроксиамингидрохлорид(67,0мг, 0,420ммоль) и N-метилморфолин(46мкл, 0,42ммоль). Раствор перемешивают в течение 60 часов при комнатной температуре. Основная обработка(CH_2Cl_2 , NaHCO_3 , MgSO_4) и очистка методом флэшхроматографии(1:1 гексан: EtOAc) позволяют получить 94,8мг(64%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

ИК(минеральное масло) 3198, 3012, 1771, 1713, 1681, 1653, 1522, 1498, 1432, 1414, 1394, 1359, 758, 738, 696 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.35-8.55, 7.15-7.50, 4.70-4.90, 3.74, 2.96, 2.84, 2.60-2.90, 2.38, 1.69, 1.45-1.65, 1.20-1.40, 0.80, 0.65-0.85;

MS(EI) m/z 437, 363, 273, 231, 169, 105, 104, 92, 91, 56.

Стадия 5

Получение N-гидрокси-3-метил-4-(2-метилпропил)-2,5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-4-имидазолидинацетамида

К смеси

N-бензилокси-3-метил-4-(2-метилпропил)-2,5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-4-имидазолидинацетамида(91,0мг, 0,208ммоль), EtOH (2,5мл) и 10% Pd/C (15мг) добавляют формиат аммония(59,0мг, 0,936ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5,5 часов. Через 2,5 часа добавляют дополнительное количество формиата аммония(35,0мг, 0,555ммоль). Смесь фильтруют, а твердые вещества промывают MeOH (3x15мл) и CHCl_3 (3x15мл) и фильтрат концентрируют. Остаток вносят в CHCl_3 (40мл), сушат(MgSO_4), фильтруют и концентрируют с получением 64,7мг(90%) указанного в заголовке соединения в виде масла. Кристаллизация из эфира/ гексана позволяет получить 46,4мг(64%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка(т. пл. $127-129^\circ\text{C}$).

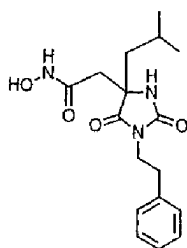
ИК(минеральное масло) 3223, 3025, 1771, 1701, 1690, 1661, 1497, 1416, 1394, 1359, 1136, 1027, 742, 737, 698 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 9.55, 7.10-7.30, 3.60-3.85, 2.92, 2.81, 2.55, 1.45-1.75, 1.15-1.35, 0.76, 0.73;

MS(EI) m/z 347, 274, 273, 231, 169, 105, 104, 56.

Пример 37

Получение N-гидрокси-4-(2-метилпропил)-2,5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-4-имидазолидинацетамида



Стадия 1

Получение 4-(2-метилпропил)-2,5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-4-имидазолидинуксусной кислоты

К раствору 2-(2-метилпропил)-2-(пропен-2-ил)глицинтрифторуксусной кислоты (856 мг, 3,00 ммоль), которую получают в соответствии с методикой, описанной в J. Org. Chem., 1988, Vol. 53, p. 5607, и H_2O (10 мл) добавляют гидроксид натрия (300 мг, 7,50 ммоль). Через 5 минут добавляют фенэтилизотиоцианат (541 мг, 3,00 ммоль) и смесь перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Раствор разбавляют дополнительным количеством H_2O (5 мл) и подкисляют 6н HCl. Полученный раствор нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры желаемый продукт экстрагируют добавлением CH_2Cl_2 (3x50 мл) и EtOAc (2x50 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 619 мг золотистого масла. Масло очищают методом хроматографии на силикагеле (50 г силикагеля, уравнивая и элюируя градиентом 0-40% EtOAc/гексан) с получением 162 мг (18%) гидантоинового промежуточного продукта в виде масла. Продукт является достаточно чистым, чтобы использовать его без дальнейшей очистки:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90-8.60, 7.20-7.40, 5.75-5.95, 5.25-5.40, 3.15-3.30, 3.05-3.15, 2.60-2.90, 1.80-2.00, 0.90-1.05.

К смеси $H_2O/CH_3CN/CCl_4$ (соответственно 3/3/2 мл) добавляют периодат натрия ($NaIO_4$ 883 мг, 4,13 ммоль) и обрабатывают моногидратом оксида рутения (14 мг, 20 мол.%). Когда черный раствор становится зеленым, добавляют $NaHCO_3$ (2,17 г, 25,8 ммоль) с последующим добавлением $NaIO_4$ до тех пор, пока раствор вновь не станет зеленым. Раствор гидантоинового промежуточного продукта (155 мг, 0,516 ммоль) в 3 мл CH_3CN добавляют к зеленой смеси. Через 5 минут реакцию останавливают H_2O и несколько раз экстрагируют добавлением EtOAc. Водный слой подкисляют 6н HCl и затем дважды экстрагируют добавлением CH_2Cl_2 (2x) и EtOAc (2x). Органические слои объединяют, вновь промывают солевым раствором, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 79 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. Дополнительное количество указанного в заголовке соединения выделяют промыванием исходных EtOAc экстрактов 10% NaOH, подкисления водного слоя 6н HCl и повторной экстракцией добавлением CH_2Cl_2 (3x). Данные экстракты также объединяют, вновь промывают солевым раствором, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением дополнительных 64 мг указанного в заголовке соединения. Оба выхода растворяют в CH_2Cl_2 , объединяют, фильтруют через тонкую fritту и концентрируют при пониженном давлении с получением суммарного количества 143 мг (87%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10-7.35, 3.70-3.80, 2.95, 2.66, 1.65-1.80, 1.40-1.55, 0.88, 0.80.

Стадия 2

Получение N-бензилокси-4-(2-метилпропил)-2,5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-4-имидазолидинацетамида

Раствор 4-(2-метилпропил)-2,5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-4-имидазолидинуксусной кислоты (126 мг, 0,379 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) обрабатывают CDI (74,0 мг, 0,455 ммоль). Через 1 час добавляют 4-метилморфолин (417 мкл, 3,79 ммоль) и O-бензилгидроксиламингидрохлорид (91,0 мг, 0,569 ммоль). Смесь перемешивают в течение 12 часов при комнатной температуре и разбавляют EtOAc. Раствор промывают насыщенным $NaHCO_3$, 1н HCl, насыщенным $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 156 мг черного масла. Масло очищают методом хроматографии на силикагеле (25 г силикагеля, уравнивая гексаном, элюируя градиентом 50% EtOAc/гексан) с получением 47 мг (28%) указанного в заголовке соединения в виде аморфного белого твердого вещества.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89, 7.15-7.45, 6.67, 4.70-5.00, 3.60-3.90, 2.95, 2.15-2.40, 1.50-1.70, 1.35-1.50, 0.84, 0.75;

MS (FAB) m/z 424, 334, 318, 259, 105, 91.

Стадия 3

Получение N-гидрокси-4-(2-метилпропил)-2,5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-4-имидазолидинацетамида

Через раствор

N-бензилокси-4-(2-метилпропил)-2,5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-4-имидазолидинацетамида (85,0 мг, 0,201 ммоль) в 25% MeOH/EtOAc пропускают N_2 , обрабатывают гидроксидом палладия на угле (17 мг, 20% по массе) и помещают в атмосферу H_2 (баллон). Через 2,5 часа реакционную смесь фильтруют через целлит и концентрируют при пониженном давлении с получением 70 мг не совсем белой пены. Продукт перекристаллизовывают из горячего EtOAc/гексана с получением 36 мг (54%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошкообразного твердого вещества (т. пл. 145-147°C).

ИК (минеральное масло) 3284, 3227, 1762, 1719, 1707, 1662, 1655, 1424, 1365, 699 cm^{-1}

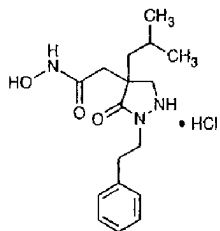
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84, 7.15-7.40, 3.60-3.85, 2.65-3.10, 2.35-2.55, 1.45-1.75, 0.90, 0.83;

MS(EI) m/z 333, 277, 259, 243, 229, 217, 155, 105, 104, 91.

Пример 38

Получение

N-гидроксил-4-(2-метилпропил)-5-оксо-1-(2-фенилэтил)-4-пиразолидинацетамидмоногидрохлорида



Стадия 1

Получение 1-(бензилоксикарбонил)-2-(2-фенилэтил)пиразолидин-3-она

К раствору 1-(бензилоксикарбонил)пиразолидин-3-она (2,81 г, 12,8 ммоль, полученного в соответствии с методикой, сходной с описанной в J. Org. Chem., 1990, 55, 6037) и ДМФ (37 мл) при 0°C добавляют гидрид натрия (562 мг, 14,1 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Раствор перемешивают в течение 30 минут и затем добавляют (2-бромэтил)бензол (1,90 мл, 13,9 ммоль). Раствор перемешивают при 0°C в течение 1 часа и в течение 16 часов при комнатной температуре. Водная обработка (EtOAc, солевой раствор, MgSO₄) и очистка методом флэш-хроматографии (2:1 → 1:1 гексан:EtOAc) позволяет получить 1,58 г (38%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

ИК(жидк.) 3029, 2954, 1709, 1498, 1455, 1412, 1378, 1314, 1214, 1184, 1110, 1086, 1027, 748, 699 cm⁻¹;

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.38, 7.10-7.30, 5.23, 4.02, 3.80, 2.87, 2.44; MS(EI) m/z 324, 190, 189, 106, 105, 104, 92, 91, 79, 77, 65.

Стадия 2

Получение 1-(бензилоксикарбонил)-4-(2-метилпропен-2-ил)-2-(2-фенилэтил)пиразолидин-3-она

К смеси 1-(бензилоксикарбонил)-2-(2-фенилэтил)пиразолидин-3-она (1,58 г, 4,87 ммоль), ТГФ (15 мл) и NMPA (1,04 мл) при -78°C добавляют диизопропиламид лития (2,92 мл, 5,84 ммоль, 2,0 М, гептан/ТГФ/этилбензол). После перемешивания в течение 35 минут при -78°C добавляют раствор 3-бром-2-метилпропена (0,54 мл, 5,4 ммоль) и ТГФ (2,6 мл). Смесь оставляют перемешиваться в течение 6 часов при -78°C и затем реакцию останавливают водным хлоридом аммония (25 мл). После нагревания до комнатной температуры водная обработка (EtOAc, MgSO₄) и очистка методом флэш-хроматографии (3:1 гексан:EtOAc) позволяет получить 1,21 г указанного в заголовке соединения (66%) в виде масла. Дальнейшее элюирование позволяет получить 201 мг регенерированного исходного соединения (75% продукта на основе регенерированного исходного соединения). Спектральные данные для указанного в заголовке соединения:

ИК(жидк.) 2945, 1710, 1498, 1455, 1416, 1377, 1318, 1232, 1206, 1172, 1121, 1028, 897, 748, 698 cm⁻¹;

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.38, 7.10-7.40, 5.23, 4.71, 4.53, 4.10-4.30, 4.01, 3.80-3.95, 3.09, 2.75-2.95, 2.60-2.80, 2.35-2.45, 1.63, 1.53;

MS(EI) m/z 378, 244, 243, 105, 104, 92, 91, 79, 77, 65.

Стадия 3

Получение

третбутил-2-(бензилоксикарбонил)-4-(2-метилпропен-2-ил)-5-оксо-1-(2-фенилэтил)-4-пиразолидинацетата К смеси 1-(бензилоксикарбонил)-4-(2-метилпропен-2-ил)-2-(2-фенилэтил)пиразолидин-3-она (1,20 г, 3,17 ммоль), ТГФ (15,6 мл) и NMPA (0,69 мл) при -78°C добавляют диизопропиламид лития (1,70 мл, 3,40 ммоль, 2,0 М, гептан/ТГФ/этилбензол). После перемешивания в течение 30 минут при -78°C добавляют раствор третбутилбромацетата (0,57 мл, 3,5 ммоль) и ТГФ (1,5 мл). Смесь оставляют перемешиваться в течение 6 часов при -78°C и затем реакцию останавливают водным хлоридом аммония (25 мл). После нагревания до комнатной температуры водная обработка (EtOAc, MgSO₄) и очистка по методу флэш-хроматографии (4:1 → 3:1 гексан:EtOAc) позволяет получить 410 мг указанного в заголовке соединения (26%) в виде масла. Дальнейшее элюирование позволяет получить 624 мг регенерированного исходного соединения (55% продукта на основе регенерированного исходного соединения). Спектральные данные для указанного в заголовке соединения:

ИК(чистый) 1723, 1696, 1320, 1286, 1263, 1242, 1201, 1186, 1165, 1123, 906, 764, 749, 697, 604 cm⁻¹;

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.45, 7.10-7.30, 5.19, 4.74, 4.68, 4.15-4.30, 3.88, 3.75-3.95, 2.80-2.95, 2.19, 2.17, 1.62, 1.41;

MS(EI) m/z 492, 302, 301, 283, 255, 105, 92, 91, 57.

Стадия 4

Получение 2-(бензилоксикарбонил)-4-(2-метилпропен-2-ил)-5-оксо-1-(2-фенилэтил)-4-пиразолидинуксусной кислоты.

К раствору

третбутил-2-(бензилоксикарбонил)-4-(2-метилпропен-2-ил)-5-оксо-1-(2-фенилэтил)-4-пиразолидинацетата (546 мг, 1,11 ммоль) и CH₂Cl₂ (20 мл) при 0°C добавляют ТФУ (8,0 мл). Раствор перемешивают в течение 1,5 часов при 0°C и концентрируют. Водная обработка (CH₂Cl₂, MgSO₄) позволяет получить 456 мг (94%) указанного в заголовке соединения, которое выделяют в виде масла.

ИК(минеральное масло) 3069, 3061, 3031, 1719, 1651, 1422, 1405, 1329, 1238, 1207, 1134, 1027, 905, 755, 699, cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.39, 7.10-7.30, 5.19, 4.75, 4.68, 4.20-4.35, 3.80-3.95, 3.77, 2.75-3.00, 2.10-2.40, 1.61; MS(EI) m/z 436, 301, 255, 105, 104, 92, 91, 79, 77, 65, 57.

Стадия 5

Получение N-бензилокси-2-(бензилоксикарбонил)-4-(2-метилпропен-2-ил)-5-оксо-1-(2-фенилэтил)-4-пиразолидинацетамида

К раствору 2-(бензилоксикарбонил)-4-(2-метилпропен-2-ил)-5-оксо-1-(2-фенилэтил)-4-пиразолидинуксусной кислоты(453мг, 1,04ммоль) и CH_2Cl_2 (10мл) добавляют CDI(204мг, 1,26ммоль). Раствор перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре и затем добавляют О-бензилгидроксиламингидрохлорид(293мг, 1,84ммоль) и N-метилморфолин(0,23мл, 2,1ммоль). Раствор перемешивают в течение 60 часов при комнатной температуре. Водная обработка(CH_2Cl_2 , MgSO_4) и очистка методом флэш-хроматографии(1 : 1 гексан : EtOAc) позволяют получить 468мг(64%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

ИК(жидк) 3031, 1724, 1701, 1498, 1455, 1379, 1320, 1217, 1182, 1134, 1044, 1028, 749, 698, cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.72, 7.05-7.45, 5.18, 4.88, 4.73, 4.66, 4.05-4.30, 3.80-3.95, 3.57, 2.75-2.95, 1.95-2.20, 1.78, 1.57;

MS(EI) m/z 541, 407, 406, 106, 105, 104, 92, 91, 79, 77, 65.

Стадия 6

Получение

N-гидроксил-4-(2-метилпропил)-5-оксо-1-(2-фенилэтил)-4-пиразолидинацетамидмоногидрохлорида

Смесь

N-бензилокси-2-(бензилоксикарбонил)-4-(2-метилпропен-2-ил)-5-оксо-1-(2-фенилэтил)-4-пиразолидинацетамида (462мг, 0,853ммоль), MeOH(34мл) и катализатора Pearlman(85мг) помещают в атмосферу водорода. Смесь перемешивают в течение 8 часов при комнатной температуре. Смесь фильтруют, твердые вещества промывают MeOH(3 x 10мл), CH_2Cl_2 (10мл) и фильтраты концентрируют с получением 220мг(81%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 10.3-10.5, 7.10-7.40, 3.45-3.80, 3.37, 2.80-3.00, 2.35, 1.45-1.90, 1.10-1.30, 0.88, 0.82.

Образуется гидрохлорид(EtOAc/MeOH) и его растирают с эфиром с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества(т. пл. 51 - 54°C).

ИК(минеральное масло) 3172, 3061, 3028, 2724, 1714, 1655, 1604, 1585, 1556, 1498, 1414, 1282, 1227, 750, 701 cm^{-1} ;

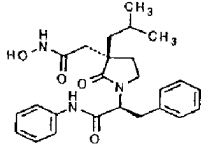
MS(EI) m/z 319, 263, 245, 228, 172, 105, 104, 91, 57, 55.

Следуя общим методикам, изложенным в Примерах 28, 29, используя незначительные вариации, получают следующие соединения.

Пример 39

Получение

[S-(R*,R*)]-N³-гидроксис-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-фенил- α ¹-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамида



(т. пл. 169 - 172°C).

$[\alpha]_D^{25}$ -43°(с 0.54, MeOH);

IR(mull) 3246, 3193, 3135, 3059, 3029, 1658, 1600, 1547, 1493, 1444, 1358, 1322, 1311, 759, 698 cm^{-1} ;

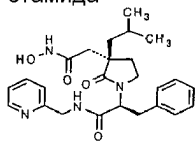
^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.48, 7.10-7.35, 7.06, 4.74, 3.30-3.55, 3.05-3.25, 1.90-2.40, 1.40-1.65, 1.20-1.35, 0.83, 0.75;

MS(EI) m/z 364, 321, 273, 244, 228, 200, 132.

Пример 40

Получение

[S-(R*,R*)]-N³-гидроксис-3-(2-Метилпропил)-2-оксо- α ¹-(фенилметил)-N¹-(2-пиридинилметил)-1,3-пирролидиндиацетамида



(т. пл. 68 - 71°C).

IR(mull) 3244, 3062, 3027, 1658, 1598, 1572, 1540, 1497, 1439, 1354, 1296, 1271, 751, 701, 620 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.40-8.55, 7.90-8.00, 7.75, 7.50, 7.05-7.35, 4.35-4.70, 4.10-4.25, 3.25-3.50, 2.75-2.90, 2.15-2.40, 1.75-1.90, 1.40-1.65, 1.00-1.15, 0.86, 0.81;

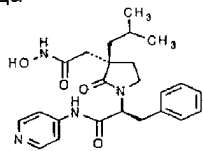
MS(EI) m/z 436, 379, 336, 301, 244, 200, 147, 135, 92.

Пример 41

Получение

[S-(R*,R*)]-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамиды

да



mp 121 - 123°C;

IR(mull) 3240, 3178, 3086, 3064, 3028, 1664, 1593, 1512, 1498, 1422, 1331, 1294, 1210, 749, 701 cm⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 9.98, 8.25, 7.65-7.85, 7.15-7.35, 4.15-4.25, 3.25-3.65, 2.65-2.85, 2.37, 1.70-1.85, 1.45-1.70, 1.10-1.20, 0.90, 0.84;

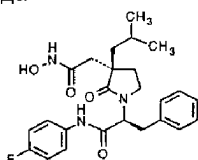
MS(EI) m/z 438(M⁺) 317, 316, 301, 284, 200, 132, 105, 95, 91, 55.

Пример 42

Получение

[S-(R*,R*)]-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамиды

да



mp 181 - 182.5°C;

IR(mull) 3254, 3154, 3066, 1658, 1614, 1552, 1511, 1499, 1409, 1309, 1299, 1230, 1213, 836, 699 cm⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.20-8.50, 7.46, 7.15-7.40, 6.90-7.05, 4.65-4.80, 3.15-3.50, 1.90-2.45, 1.40-1.70, 1.20-1.35, 0.87, 0.79;

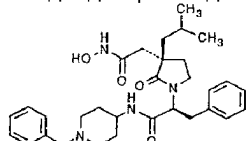
MS(EI) m/z 455(M⁺) 345, 344, 317, 316, 284, 200, 132, 131, 91, 55.

Пример 43

Получение

[S-(R*,R*)]-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-N¹-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1,3-пирролидиндиацетамиды

да



mp 108 - 110°C;

IR(mull) 3276, 3107, 3085, 3062, 3027, 2764, 1658, 1540, 1496, 1296, 1271, 744, 721, 700 cm⁻¹;

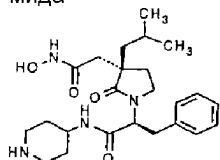
MS(FAB) m/z 535(MH⁺), 534, 533, 519, 172, 91, 82.

Пример 44

Получение

[S-(R*,R*)]-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-N¹-(4-пиперидинил)-1,3-пирролидиндиацетамиды

да



mp 160 - 165°C;

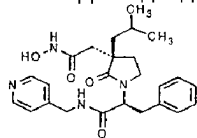
IR(mull) 3283, 3085, 3062, 3028, 1661, 1584, 1544, 1497, 1311, 1297, 1271, 1213, 1154, 748, 700 cm⁻¹;

MS(EI) m/z 444(M⁺), 302, 301, 284, 132, 91, 84, 83, 82, 56, 55.

Пример 45

Получение [S-(R*,R*)]-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-N¹-(4-пиридинилметил)-1,3-пирролидиндиацетамиды

да



mp 140.5 - 142°C

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.49, 8.35, 7.95-8.10, 7.10-7.35, 4.50-4.60, 4.20-4.45, 3.25-3.55, 2.80-3.10,

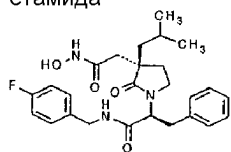
2.15-2.60, 1.95-2.10, 1.75-1.90, 1.40-1.70, 1.05-1.35, 0.89, 0.83;

MS(FAB) m/z 453(MH⁺), 452, 437, 284, 132, 105, 93, 91.

Пример 46

Получение

[S-(R*,R*)]-N¹-(4-фторфенилметил)-N¹-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамида



mp 64 - 66°C

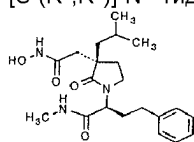
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.05-7.35, 6.90-7.05, 4.50-4.70, 4.20-4.45, 3.10-3.45, 2.29, 1.80-2.10,

1.40-1.70, 1.10-1.30, 0.86, 0.80.

Пример 47

Получение

[S-(R*,R*)]-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилэтил)-1,3-пирролидиндиацетамида



mp 148 - 148.5°C;

[α]_D²⁵ -31° (с 0.68, MeOH);

IR(mull) 3227, 3092, 3084, 3024, 1678, 1667, 1658, 1644, 1569, 1503, 1496, 1297, 1282, 1206, 703 cm⁻¹;

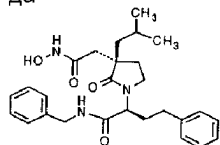
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.10-7.35, 6.29, 4.30, 3.35-3.50, 2.75, 2.45-2.65, 2.35, 2.00-2.30, 1.60-1.80, 1.35-1.60, 0.91, 0.86;

MS(EI) m/e 316, 273, 258, 91, 44.

Пример 48

Получение

[S-(R*,R*)]-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(2-фенилэтил)-N¹-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамида



mp 59 - 61°C;

[α]_D²⁵ -57° (с 0.39, CHCl₃);

IR(mull) 3234, 3086, 3062, 3027, 1652, 1605, 1585, 1540, 1497, 1295, 1269, 1213, 1030, 739, 699 cm⁻¹;

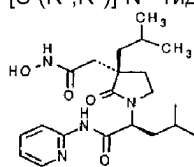
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.10-7.40, 6.40-6.55, 4.25-4.50, 3.25-3.50, 2.00-2.70, 1.25-1.75, 0.87, 0.83;

MS(EI) m/z 465(M⁺) 361, 332, 331, 330, 316, 298, 182 117 91.

Пример 49

Получение

[S-(R*,R*)]-N³-гидрокси- α^1 ,3-бис-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-2-пиридинил-1,3-пирролидиндиацетамида



mp 73 - 75°C;

IR(mull) 3203, 2728, 1663, 1600, 1579, 1532, 1494, 1435, 1298, 1279, 1181, 1152, 780, 741 cm⁻¹;

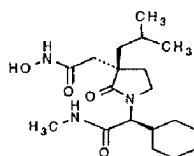
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.10-8.35, 7.72, 7.05, 4.25-4.40, 3.30-3.65, 2.35-2.60, 2.00-2.20, 1.35-1.95, 1.20-1.35, 0.75-1.10;

MS(EI) m/z 404(M⁺), 284, 283, 267, 250, 208, 149, 98, 56, 55.

Пример 50

Получение

[S-(R*,R*)]- α^1 -циклогексил-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



mp 199 - 200°C;

IR(mull) 3310, 3232, 3105, 1647, 1565, 1536, 1498, 1415, 1297, 1277, 1258, 1236, 1223, 1047, 722 cm⁻¹;

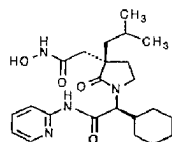
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 6.15-6.35, 4.01, 3.30-3.60, 2.76, 2.44, 2.20-2.40, 1.90-2.15, 1.10-1.80, 0.90, 0.83;

MS(EI) m/z 367(M⁺) 336, 310, 309, 308, 277, 276, 154, 95, 58, 55.

Пример 51

Получение

[S-(R*,R*)]-α¹-циклогексил-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-2-пиридинил-1,3-пирролидиндиацетамида



mp 119 - 121°C;

IR(mull) 3254, 1665, 1596, 1579, 1532, 1497, 1434, 1301, 1279, 1270, 1186, 1172, 1151, 779, 740 cm⁻¹;

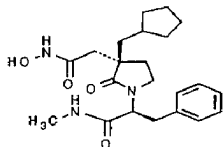
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.25-8.35, 8.17, 7.65-7.80, 7.00-7.15, 4.20-4.35, 3.35-3.60, 2.00-2.75, 0.70-1.85;

MS(EI) m/z 430(M⁺), 309, 294, 293, 276, 218, 154, 95, 78, 67, 55.

Пример 52

Получение

[S-(R*,R*)]-3-(циклопентилметил)-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-α¹-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамида



mp 180 - 181.5°C;

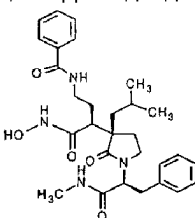
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.10-7.40, 4.41, 3.10-3.45, 2.75, 2.70-3.05, 2.00-2.35, 1.85-2.00, 1.30-1.85, 0.85-1.15;

MS(EI) m/z 401, 343, 342, 328, 310, 200, 132, 91, 58.

Пример 53

Получение

[3S-[1(R*),3R*(R*)]]-α³-[2-(бензоиламино)этил]-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-α¹-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамида



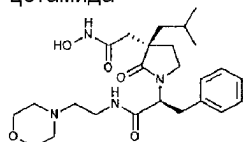
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.85, 7.35-7.55, 7.05-7.35, 6.40, 4.80-5.00, 3.10-3.50, 2.76, 2.20-2.40, 1.20-2.00, 0.70-1.00, 0.30-0.45;

MS(FAB) m/z 523(MH⁺), 522, 391, 371, 129, 105, 71, 57, 43.

Пример 54

Получение

[S-(R*,R*)]-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-N¹-[2-(4морфолинил)этил]-2-оксо-α¹-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамида



mp 66°C;

[α]_D = -56°(c, 0.58; CHCl₃);

IR(mull) 3223, 3086, 3063, 3027, 1653, 1547, 1497, 1297, 1271, 1239, 1146, 1118, 1071, 748, 700 cm⁻¹;

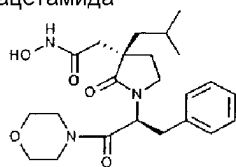
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.15, 3.80-3.60, 3.50-3.00, 2.70-2.00, 1.95-1.80, 1.75-1.45, 1.35-1.15, 0.88;

MS(EI) m/z Alt(M⁺), 418, 358, 345, 244, 200, 113, 100.

Пример 55

Получение

[S-(R*,R*)]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-1-[2-(4-морфолинил)-2-оксо-1-(фенилметил)этил]-2-оксо-3-пирролидин ацетамида



mp 52-56°C;

[α]_D = -82°(c, 0.70; CHCl₃);

IR(mull) 3237, 3085, 3061, 3025, 1648, 1494, 1299, 1268, 1239, 1213, 1115, 1039, 1029, 751, 702 cm⁻¹;

MS(EI) m/z 431(M⁺), 399, 375, 357, 344, 340, 317, 284, 114, 91;

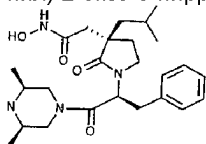
¹H NMR(CDCl₃) δ 7.35-7.15, 5.30, 3.70-3.10, 3.10-2.90, 2.40-1.95, 1.85-1.15, 0.86;

HRMS(EI) 431.2436.

Пример 56

Получение

[1(1S)-[1[R*(R*)],3α,5α]]-1-[2-(3,5-диметил-1-пиперазинил)-2-оксо-1-(фенилметил)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-пирролидинацетамида



mp 106°C;

[α]_D = -77°(c, 0.6082; CHCl₃);

IR(mull) 3252, 3087, 3062, 3027, 1649, 1493, 1323, 1263, 1193, 1157, 1110, 1084, 1033, 751, 702 cm⁻¹;

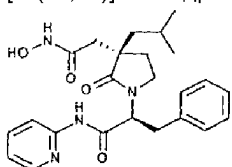
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.10, 5.40-5.25, 4.50-4.35, 3.95-3.65, 3.55-3.30, 3.30-2.95, 2.75-0.75;

MS(EI) m/z 458(M⁺), 402, 317, 113, 84.

Пример 57

Получение

[S-(R*,R*)]-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-α¹-(фенилметил)-N¹-2-пиридинил-1,3-пирролидиндиацетамида



mp 171-174°C;

[α]_D = -14°(c, 0.67; CHCl₃);

IR(mull) 3057, 3030, 3010, 1706, 1661, 1642, 1614, 1586, 1558, 1315, 1282, 1205, 786, 753, 704 cm⁻¹;

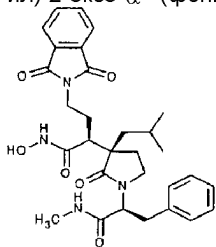
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.40-8.30, 8.25-8.15, 7.85-7.75, 7.40-7.20, 7.20-7.05, 4.26, 3.60-3.35, 2.80-2.65, 2.55-2.25, 1.90-1.40, 1.10-1.95, 0.87;

MS(EI) m/z 438(M⁺), 406, 382, 364, 347, 317, 284, 226, 200, 132, 91.

Пример 58

Получение

[3S-[1(R*),3R*(R*)3]-α³]-2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-α¹-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамида



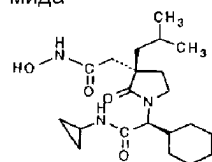
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.65-7.95, 7.10-7.40, 6.20, 4.55-4.70, 3.05-3.75, 2.67, 1.15-2.30, 0.77, 0.68;

MS(FAB) m/z 549(MH⁺), 550, 549, 517, 516, 429, 160, 69, 57, 55, 43.

Пример 59

Получение

[S-(R*,R*)]- α ¹-циклогексил-N¹-циклопропилметил-n³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



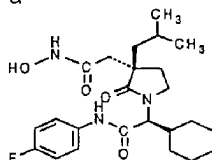
mp 140-144°C;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 6.40, 3.97, 3.50-3.65, 3.30-3.45, 2.50-2.70, 2.20-2.40, 1.90-2.15, 1.10-1.90, 0.65-1.00, 0.40-0.60.

Пример 60

Получение

[S-(R*,R*)]- α ¹-циклогексил-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



mp 132-135°C;

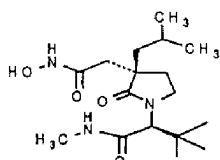
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.47, 7.40-7.50, 6.99, 4.15, 3.35-3.65, 2.57, 2.30-2.45, 2.00-2.20, 0.95-1.85, 0.86, 0.77.

Следуя общим методикам, изложенным в Примерах 30 - 34, используя незначительные вариации, получают следующие соединения.

Пример 61

Получение

[S-(R*,R*)]- α ¹-третбутил-n³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



mp 108-110°C;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 5.80-6.00, 4.23, 4.15-4.35, 2.70-2.80, 2.45-2.70, 2.30-2.45, 1.85-2.30, 1.35-1.85, 1.05, 0.75-1.00;

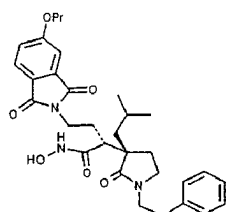
MS(ESI) 340(MH⁺).

Следуя общим методикам, изложенным в Примерах 4 - 14, используя незначительные вариации, получают следующие соединения.

Пример 62

Получение

N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)- α -[2-(5-пропилокси-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-3-пирролидинацетамида



mp 137-138°C;

IR(mineral oil) 3211, 3085, 3028, 1772, 1712, 1660, 1620, 1491, 1400, 1346, 1292, 1249, 1234, 749, 705 cm⁻¹;

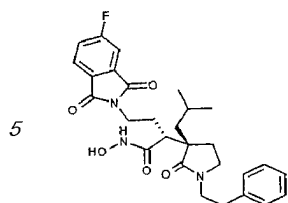
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.72, 7.05-7.40, 4.02, 3.35-3.80, 3.10-3.25, 2.78, 2.30-2.45, 2.05-2.30, 1.75-2.00, 1.35-1.70, 1.06, 0.83, 0.76;

MS(EI) m/z 549(M⁺), 493, 489, 262, 261, 245, 244, 218, 202, 176, 105.

Пример 63

Получение

[R-(R*,S*)]-5-фтор-1,3-дигидро-N-гидрокси- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-бутанамида



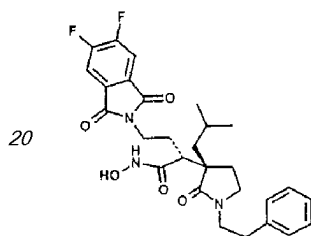
IR(mull) 3205, 3063, 3027, 1775, 1717, 1664, 1616, 1497, 1481, 1399, 1302, 1263, 1229, 747, 701 cm^{-1} ;

10 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.92, 7.83, 7.50, 7.00-7.45, 3.35-3.80, 3.25-3.35, 3.10-3.25, 2.79, 2.55-2.70, 2.30-2.50, 2.10-2.30, 1.70-2.00, 1.35-1.65, 0.70-1.00;

MS(EI) m/z 509(M^+), 477, 453, 449, 345, 262, 261, 178, 105, 104.

Пример 64

15 Получение α -[2-(5,6-дифтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида



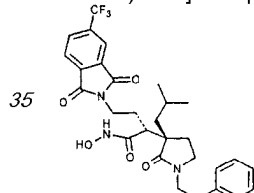
IR(mull) 3340, 3187, 3062, 3028, 1777, 1720, 1678, 1654, 1505, 1406, 1354, 1277, 1261, 746, 704 cm^{-1} ;

25 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.55-7.70, 7.40-7.55, 7.05-7.40, 3.35-3.80, 3.10-3.35, 2.70-2.85, 2.55-2.70, 2.30-2.55, 2.05-2.30, 1.70-2.05, 1.35-1.70, 0.85, 0.79;

MS(EI) m/z 527(M^+), 471, 467, 363, 262, 261, 202, 196, 105, 104.

Пример 65

30 Получение N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)- α -[2-(5-трифторметил-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-3-пирролидинацетамида



mp 137-138°C;

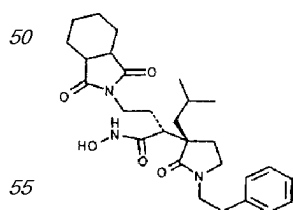
40 IR(mull) 1715, 1659, 1494, 1444, 1398, 1348, 1323, 1307, 1295, 1266, 1184, 1140, 1101, 750, 694 cm^{-1} ;

^1H NMR(CDCl_3) δ 8.91, 8.05-8.15, 7.90-8.05, 7.37, 7.05-7.35, 3.35-3.85, 3.25-3.35, 3.10-3.25, 2.79, 2.55-2.70, 2.35-2.55, 2.10-2.35, 1.75-2.05, 1.30-1.70, 0.84, 0.78;

MS(EI) m/z 559(M^+), 527, 503, 499, 395, 262, 261, 228, 105, 104.

Пример 66

45 Получение α -[2-(1,3,4,5,6,7-гексагидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида



mp 118-119°C;

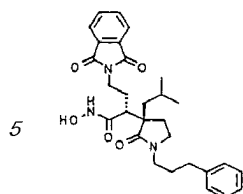
IR(mull) 3167, 3088, 3065, 3028, 1703, 1668, 1497, 1443, 1393, 1346, 1331, 1306, 1296, 1279, 701 cm^{-1} ;

55 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.80, 7.45, 7.10-7.40, 3.35-3.65, 3.10-3.35, 2.70-2.95, 2.50-2.70, 2.10-2.50, 1.25-2.10, 0.85, 0.79;

MS(EI) m/z 497(M^+), 465, 441, 437, 262, 261, 244, 105, 104, 81.

Пример 67

60 Получение α -[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(3-фенилпропил)-3-пирролидинацетамида



mp 163-165°C;

IR(mineral oil) 3231, 3107, 3088, 3051, 3034, 1771, 1712, 1683, 1663, 1499, 1442, 1400, 1298 cm⁻¹

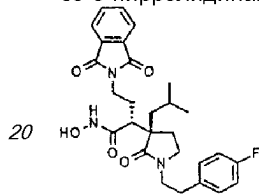
10 ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.75-7.90, 7.65-7.75, 7.10-7.30, 3.60-3.85, 3.10-3.40, 2.56, 1.35-2.45, 0.87, 0.80;

MS(EI) m/z 505(M⁺), 387, 386, 276, 259, 258, 216, 185, 130, 91, 56.

Пример 68

Получение

15 1-[2-(4-фторфенил)этил]-α-[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-пирролидинацетамида



mp 142.5-144°C;

ИК(мин.масло) 3212, 3067, 1773, 1712, 1673, 1657, 1510, 1495, 1438, 1398, 1341, 1301, 1219, 1034 cm⁻¹;

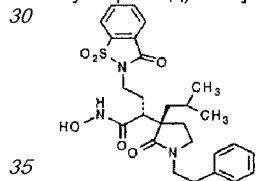
25 ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.95, 7.05-7.25, 6.85-7.05, 3.20-3.85, 3.10-3.25, 2.76, 1.30-2.50, 1.21, 0.82, 0.75;

MS(EI) m/z 509(M⁺), 477, 453, 449, 400, 220, 160, 123.

Пример 69

Получение α-[2-(о-бензойный

30 сульфимид)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида



mp 144-144.5°C;

IR(mull) 3257, 1739, 1656, 1492, 1334, 1326, 1298, 1279, 1264, 1181, 1178, 1163, 1126, 752, 674 cm⁻¹;

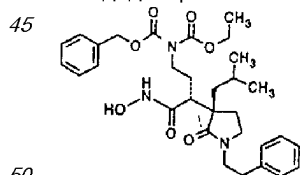
40 ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.75-8.15, 7.00-7.40, 3.35-4.05, 3.10-3.30, 2.70-2.90, 2.40-2.60, 1.20-2.35, 0.65-1.00;

MS(EI) m/z 527(M⁺) 495, 471, 261, 245, 244, 202, 105, 104, 81, 56.

Пример 70

Получение

45 этилфенилметил-[4-(гидроксиамино)-3-[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-4-оксобутил] имидодикарбоната



MS(EI) m/e 568

Следуя общим методикам, изложенным в Примерах 4 - 14, используя незначительные вариации, исходя из диастереомера

55 третбутил-α-(2-гидроксиэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(Пример 4, стадия 2), получают следующие соединения.

Пример 71.

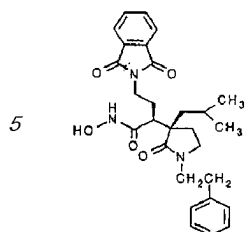
Получение

[S-R*,R*])-1,3-дигидро-N-гидрокси-α-[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1,3-диоксо-2Н-и

зоиндол-2-бутанамида

60

65

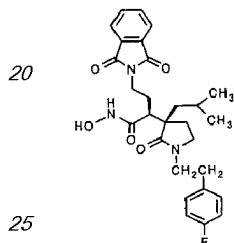


10 IR(mull) 1716, 1660, 1644, 1401 cm^{-1} ;
 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 9.84, 7.80-7.90, 7.65-7.80, 7.15-7.35, 3.70-3.80, 3.35-3.70, 3.05-3.25, 2.80, 2.40-2.55, 2.34, 1.85-2.10, 1.30-1.65, 0.79, 0.71;
MS(EI) m/e 491, 459, 373, 245, 202, 185, 105.

Пример 72

15 Получение

1,3-дигидро-N-гидрокси- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-[2-(4-фторфенил)этил]-3-пирролидинил]-1,3-диоксо-2H-изиндол-2-бутанамида

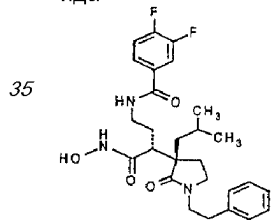


25 IR(mull) 3223, 1716, 1675, 1648, 1510, 1444, 1397, 1367, 1218, 722 cm^{-1} ;
MS(EI) m/e 509, 477, 453, 449, 400, 262, 220, 160, 123.

Пример 73

30 Получение α

-[2-[(3,4-дифторбензоил)амино]этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетатида



40 Стадия 1

Получение третбутил- α -(2-аминоэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата

К раствору

третбутил- α -(2-гидроксиэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(Пример 4, стадия 2; 2,74г, 6,79ммоль), дибензилиминодикарбоксилата(2,14г), трифенилфосфина(1,96г) и ТГФ(43мл) добавляют ДЭАД(1,18мл). Смесь перемешивают в течение 16 часов при комнатной температуре. Раствор концентрируют и очищают методом флэшхроматографии(3:1 гексан:EtOAc) с получением 3,09г(68%) имида в виде масла.

ИК(чистый) 2957, 1799, 1751, 1723, 1686, 1498, 1455, 1387, 1367, 1335, 1331, 1287, 1213, 1188, 1153, 1108, 1092, 698 cm^{-1} ;

50 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.40, 5.23, 3.55-3.90, 3.25-3.40, 3.19, 2.79, 2.47, 2.30-2.45, 1.75-1.95, 1.50-1.70, 1.39, 0.82, 0.79;

MS(FAB) m/z 671(MH^+), 616, 572, 420, 419, 105, 92, 91, 57.

Смесь имида(1,01г, 1,51ммоль), EtOH(100мл) и 10% Pd/C(250мг) гидрируют при давлении 32фунт/дюйм($\sim 2,251\text{кг/см}^2$) в течение 16 часов. Смесь фильтруют, твердые вещества промывают EtOH(20мл), CH_2Cl_2 (20мл) и EtOAc(20мл). Объединенные фильтраты концентрируют с получением 549мг(91%) указанного в заголовке соединения в виде масла:

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.35, 3.55-3.70, 3.30-3.45, 3.15-3.30, 2.30-2.90, 1.92, 1.35-1.85, 0.87, 0.83.

Стадия 2

Получение

60 третбутил- α -[2-[3,4-дифторбензоил)амино]этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата

К раствору

третбутил- α -(2-аминоэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(549мг, 1,36ммоль), CH_2Cl_2 (8,4мл) и диизопропилэтиламина(0,29мл, 1,6ммоль) при 0°C добавляют 3,4-дифторбензоилхлорид(0,21мл, 1,6ммоль). Раствор перемешивают при 0°C в течение 1 часа и в течение 16

65

часов при комнатной температуре. Обработка основанием(CH_2Cl_2 , NaHCO_3 , MgSO_4) и очистка методом флэшхроматографии(1:1 гексан:EtOAc) позволяют получить 477мг(64%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества(т.пл. 147-148°C).

IR(mull) 3365, 1717, 1657, 1606, 1549, 1509, 1497, 1319, 1295, 1282, 1229, 1199, 1152, 832, 774 cm^{-1} ;
 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.80, 7.50-7.60, 7.15-7.40, 6.55-6.70, 3.55-3.70, 3.20-3.50, 2.81, 2.50-2.60, 2.10-2.40, 1.75-1.90, 1.40-1.65, 1.43, 0.85, 0.79;
MS(EI) m/z 542(M^+) 486, 396, 395, 260, 245, 202, 141, 105, 104, 57.

Стадия 3

Получение α

-[2-[3,4-дифторбензоил)амино]этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинуксусной кислоты
Раствор

третбутил- α -[2-[3,4-дифторбензоил)амино]этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетат
а(473мг, 0,872ммоль), CH_2Cl_2 (5,0мл) и ТФУ(5,0мл) перемешивают в течение 1 часа при 0°C и 2 часов при комнатной температуре. Раствор концентрируют и остаток ресуспендируют в CH_2Cl_2 и концентрируют еще дважды(2x20мл). Водная обработка(CH_2Cl_2 , MgSO_4) позволяет получить 420мг(99%) указанного в заголовке соединения в виде масла:

ИК(жидк.)

IR(liq.) 2959, 1728, 1661, 1618, 1607, 1553, 1510, 1467, 1454, 1443, 1442, 1314, 1297, 1283, 1203 cm^{-1} ;
 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.65-7.75, 7.50-7.60, 7.15-7.40, 6.75-6.90, 3.70-3.90, 3.60-3.70, 3.40-3.55, 3.20-3.40, 2.80-3.00, 2.52, 1.95-2.10, 1.50-1.90, 1.15-1.35, 0.91, 0.83;
MS(EI) m/z 486(M^+), 395, 272, 259, 258, 247, 141, 113, 105, 104.

Стадия 4

Получение α

-[2-[3,4-дифторбензоил)амино]этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетам
ида ЭДК(193мг) добавляют к
раствору α -[2-[3,4-дифторбензоил)амино]этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинуксусной
кислоты(411мг, 0,865ммоль), CH_2Cl_2 (8,7мл), ДМФ(2,1мл), ГОБТ(118мг) и 4-метилморфолина(0,11мл) при 0°C.
30 Раствор перемешивали в течение 5 минут при 0°C и в течение 50 минут при комнатной температуре. Добавляют
гидроксиламингидрохлорид(121мг) и 4-метилморфолин(0,19мл) и раствор перемешивают в течение 16 часов
при комнатной температуре. Раствор разбавляют 20мл воды и смесь подкисляют до значения pH 5 1н HCl.
Смесь экстрагируют несколько раз добавлением CH_2Cl_2 (3x20мл), объединенные органические слои
сушат(MgSO_4), фильтруют и концентрируют. Остаток подвергают очистке методом флэш-хроматографии(10:1
35 CH_2Cl_2 :MeOH) с получением 273мг масла, которое кристаллизуют из EtOAc/гексана с получением 164мг(38%)
указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (т.пл. 132,5-134°C):

IR(mull) 3264, 1674, 1666, 1649, 1512, 1497 cm^{-1}

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.80, 7.50-7.60, 7.05-7.35, 3.15-3.65, 2.81, 2.48, 1.85-2.20, 1.40-1.75, 0.85, 0.79;

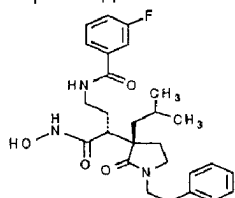
MS(EI) m/e 501, 469, 262, 245, 202, 141, 105.

40 Следуя общим методикам, изложенным в Примере 73, используя незначительные вариации, получают
следующие соединения.

Пример 74

Получение

45 [R-(R*, S*)]- α -[2-[(3-фторбензоил)амино]этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролиди
нацетамида



mp 144-145°C;

55 $[\alpha]_D^{25} +13^\circ$ (с 0.76, CHCl_3);

IR(mull) 3290, 3216, 3062, 3029, 1673, 1662, 1643, 1585, 1555, 1496, 1486, 1323, 1301, 1227, 698 cm^{-1} ;

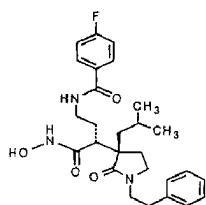
^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.60, 7.10-7.45, 6.97, 3.35-3.70, 3.15-3.30, 2.83, 2.40-2.55, 1.80-2.05, 1.40-1.70, 0.87, 0.80; MS(EI) m/z 483(M^+), 451, 262, 245, 202, 154, 123, 105, 104, 95, 56.

Пример 75

60 Получение α

-[2-[(4-фторбензоил)амино]этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида

65

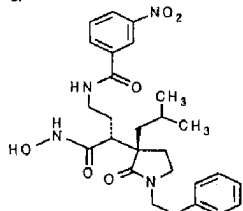


IR(mull) 2950, 2932, 1718, 1661, 1604, 1547, 1504, 1466, 1454, 1234 cm^{-1} .

Пример 76

Получение

N-гидрокси-3-(2-метилпропил)- α -[2-[(3-нитробензоил)амино]этил]-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид



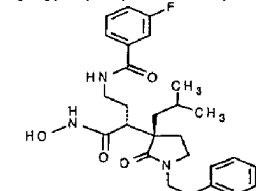
IR(mull) 3270, 1664, 1633, 1556, 1532, 1454, 1447, 1351, 1310, 698 cm^{-1} ;

MS(EI) m/e 510.

Пример 77

Получение α

-[2-[(3-фторбензоил)амино]этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида



mp 157-159°C;

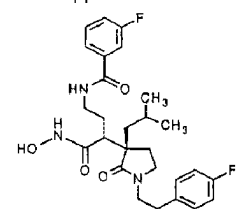
IR(mull) 2954, 2925, 2868, 2855, 1645, 1624, 1586, 1552, 1465, 1455 cm^{-1} ;

MS(EI) m/e 403.

Пример 78

Получение α

-[2-[(3-фторбензоил)амино]этил]-1-[2-(4-фторфенил)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-пирролидинацетамида

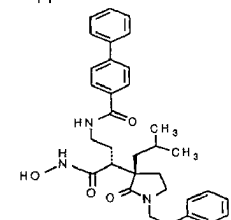


IR(mull) 2954, 2924, 2855, 1662, 1586, 1544, 1510, 1484, 1462, 1224 cm^{-1} .

Пример 79

Получение α

-[2-[(4-бифенилкарбонил)амино]этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида

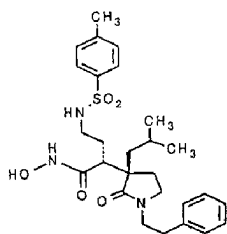


MS(EI)m/e MH^+ 542.

Пример 80

Получение

N-гидрокси- α -[2-[[[4-метилфенил]сульфонил]амино]этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида



Стадия 1 Получение

третбутил- α -[2-[[[4-метилфенил]сульфонил]амино]этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидин-ацетата
К раствору

третбутил- α -(2-аминоэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата (Пример 73, стадия 1; 654 мг, 1,62 ммоль), CH_2Cl_2 (10,0 мл) и диизопропилэтиламина (0,34 мл) при 0°C добавляют толуолсульфонилхлорид (372 мг). Раствор перемешивают при 0°C и при комнатной температуре в течение 16 часов. Обработка основанием (CH_2Cl_2 , NaHCO_3 , MgSO_4) и очистка методом флэшхроматографии позволяют получить 634 мг (70%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (т.пл. 136-138°C).

ИК (минеральное масло)

IR (mineral oil) 1710, 1674, 1366, 1329, 1303, 1156, 1101 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73, 7.15-7.35, 4.45-4.55, 3.50-3.70, 3.30-3.45, 3.15-3.30, 2.75-3.10, 2.42, 2.20-2.35, 1.80-1.95, 1.60-1.80, 1.30-1.60, 1.38, 0.84, 0.79;

MS (FAB) m/z 557 (MH^+), 503, 502, 501, 484, 483, 105, 91, 57.

Стадия 2

Получение α

-[2-[[[4-метилфенил]сульфонил]амино]этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинуксусной кислоты

ТФУ (7,0 мл)

добавляют

к

раствору

третбутил- α -[2-[[[4-метилфенил]сульфонил]амино]этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидин-ацетата (616 мг, 1,11 ммоль) и CH_2Cl_2 (7,0 мл) при 0°C. Раствор перемешивают в течение 1 часа при 0°C и в течение 2 часов при комнатной температуре. Раствор концентрируют из CH_2Cl_2 (2x20 мл), что повторяют еще дважды. Водная обработка (CH_2Cl_2 , MgSO_4) позволяет получить 463 мг (84%) указанного в заголовке соединения в виде белой пены.

ИК (минеральное масло)

IR (mineral oil) 1733, 1615, 1503, 1498, 1481, 1330, 1305, 1288, 1160, 1094, 701 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.80, 7.15-7.40, 4.80-5.00, 3.70-3.90, 3.20-3.50, 2.65-3.10, 2.50-2.65, 2.42, 1.95-2.10, 1.80-1.95, 1.50-1.80, 1.00-1.20, 0.92, 0.85;

MS (EI) m/z 500 (M^+), 426, 392, 391, 334, 327, 244, 155, 105, 104, 91.

Стадия 3

Получение

N-бензилокси- α -[2-[[[4-метилфенил]сульфонил]амино]этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидин-ацетамида

К

раствору α -[2-[[[4-метилфенил]сульфонил]амино]этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинуксусной кислоты (453 мг) и CH_2Cl_2 (5,0 мл) добавляют CDI (162 мг). Раствор перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре и затем добавляют O-бензилгидроксиламингидрохлорид (192 мг) и 4-метилморфолин (0,13 мл). Смесь перемешивают в течение 16 часов при комнатной температуре. Раствор разбавляют 60 мл EtOAc, который промывают 10% HCl, соевым раствором, сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют. Очистка методом флэшхроматографии (1:1 гексан:EtOAc) позволяет получить лактамный промежуточный продукт, в котором не определялось наличие O-бензилгидроксиламина:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86, 7.15-7.45, 3.85-4.00, 3.45-3.70, 3.18, 2.85, 2.60-2.80, 2.43, 1.80-2.15, 1.35-1.55, 0.70-0.95.

Раствор бис-лактаманного промежуточного продукта (317 мг, 0,657 ммоль), O-бензилгидроксиламина (500 мг) и ТГФ (4,0 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 72 часов и затем оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Остаток разбавляют EtOAc, который промывают 10% HCl (2x10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический слой сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют. Очистка методом флэшхроматографии (1:1 гексан:EtOAc) и кристаллизации из эфира позволяют получить 139 мг (35%) указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического вещества (т.пл. 155-157°C).

IR (null) 3162, 1664, 1650, 1332, 1154, 704 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71, 7.15-7.40, 4.97, 4.81, 3.35-3.65, 3.17, 2.75-3.00, 2.55-2.75, 2.30-2.45, 2.39, 1.80-2.05, 1.35-1.70, 0.84, 0.77;

MS (EI) m/e 605, 483, 433, 327, 245, 202.

Стадия 4

Получение

N-гидрокси-N-гидрокси- α -[2-[[[4-метилфенил]сульфонил]амино]этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида

Смесь

N-бензилокси- α -[2-[[[4-метилфенил]сульфонил]амино]этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида(133мг, 0,220ммоль), MeOH(500мг) и катализатора Pearlman(25мг) гидрируют(1 атм) в течение 8 часов при комнатной температуре. Смесь фильтруют, твердые вещества промывают MeOH(2x5мл), CH₂Cl₂(5мл) и MeOH(5мл). Органические фильтраты концентрируют и остаток кристаллизуют из EtOAc/гексана с получением 84мг(74%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (т.пл. 166,5-167°C).

IR(mull) 3278, 3202, 3028, 1659, 1636, 1496, 1329, 1298, 1291, 1160, 1093, 1061, 816, 702, 656 cm⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.72, 7.30-7.60, 7.15-7.35, 5.82, 3.40-3.70, 3.15-3.35, 2.95-3.10, 2.70-2.95, 2.81, 2.57, 2.40, 2.10-2.25, 1.80-2.00, 1.30-1.75, 0.86, 0.80;

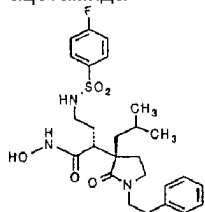
MS(EI) m/z 515(M⁺), 483, 391, 343, 245, 244, 202, 155, 105, 104, 91.

Следуя общим методикам, изложенным в Примере 80, используя незначительные вариации, получают следующие соединения.

Пример 81

Получение α

-[2-[[[4-фторфенил]-сульфонил]амино]этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидин ацетамида



IR(mull) 3195, 3026, 1661, 1634, 1593, 1496, 1333, 1259, 1238, 1166, 1157, 1095, 1060, 844, 702 cm⁻¹;

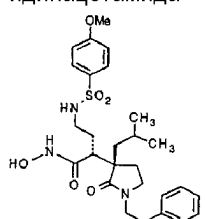
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.79, 7.75-7.90, 7.50-7.70, 7.43, 7.10-7.30, 3.10-3.50, 2.68, 2.40-2.75, 2.05-2.20, 1.85-2.00, 1.50-1.70, 1.30-1.50, 1.15-1.30, 0.75, 0.66;

MS(EI) m/z 519(M⁺), 395, 245, 202, 159, 154, 110, 105, 104, 95, 56.

Пример 82

Получение

N-гидрокси- α -[2-[[[4-метоксифенил]-сульфонил]амино]этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида

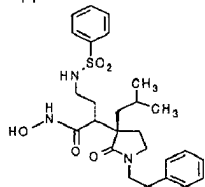


MS(EI) m/e 532(MH⁺).

Пример 83

Получение

N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)- α -[2-((фенилсульфонил)амино)этил]-3-пирролидинацетамида



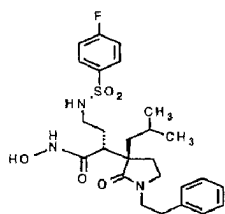
IR(mull) 2954, 2924, 2862, 2855, 1663, 1610, 1569, 1453, 1446, 1429 cm⁻¹;

MS(EI) m/e 502(MH⁺).

Пример 84

Получение

[R-(R*,S*)]- α -[2-[[[4-фторфенил]сульфонил]амино]этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида



mp 67-70°C;

IR(mull) 3196, 3107, 3065, 3027, 1662, 1592, 1495, 1332, 1292, 1237, 1166, 1154, 1093, 839, 701cm⁻¹;

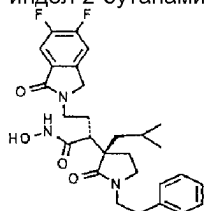
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.95, 7.40-7.70, 7.10-7.40, 5.90, 3.10-3.70, 3.00-3.15, 2.70-3.00, 2.55, 2.05-2.20, 1.80-2.00, 1.20-1.80, 0.85, 0.80;

MS(FAB) m/z 520(MH⁺), 519, 504, 488, 487, 343, 202, 105.

Пример 85

Получение

5,6-дифтор-1,3-дигидро-N-гидрокси-α-[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1-оксо-2Н-изоиндол-2-бутанамида



Стадия 1

Получение

третбутил-α-[2-(3-ацетокси-5,6-дифтор-1,3-дигидро-1-оксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата

К

раствору α-[2-(5,6-дифтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида (Пример 64; 384мг, 0,675ммоль) и метанола(2,4мл) добавляют боргидрид натрия(26мг, 0,68ммоль) при комнатной температуре, Раствор перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Водная обработка(EtOAc, MgSO₄) позволяют получить 386мг(100%) диастереомерной смеси в виде белой пены, к раствору сырого спирта(336мг, 0,590ммоль), триэтиламина(0,49мл, 3,5ммоль), уксусного ангидрида(0,28мл, 3,0ммоль) и CH₂Cl₂(6,0мл) добавляют твердый 4-диметиламинопиридин(14мг, 0,12ммоль). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляют эфиром и эфир промывают 10% HCl, насыщенным NaHCO₃, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Колоночная хроматография(20 →50% EtOAc/рексан) позволяет получить 273мг(76%) указанного в заголовке соединения в виде диастереомерной смеси в виде масла:

M⁺) 497, 496, 440, 406, 405, 245, 236, 202, 105, 57.

Стадия 2

Получение

третбутил-5,6-дифтор-1,3-дигидро-α-[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1-оксо-2Н-изоиндол-2-бутирата

Смесь

третбутил-α-[2-(3-ацетокси-5,6-дифтор-1,3-дигидро-1-оксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(236мг, 0,386ммоль), палладия на угле(10%, 60мг) и ацетонитрила(30мл) гидрируют при давлении 35фунт/кв.дюйм(~2,058кг/см²) в течение 2 часов. Смесь фильтровали и концентрировали. Водная обработка(EtOAc, MgSO₄) позволяет получить 200мг(93%) указанного в заголовке соединения в виде масла:

MS(EI) m/z 554(M⁺) 499, 498, 481, 408, 407, 247, 202, 182, 105, 57.

Стадия 3

Следуя общим методикам, изложенным в Примере 1, стадии 4 и 5 и используя незначительные вариации, начиная с третбутил

5,6-дифтор-1,3-дигидро-α-[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1-оксо-2Н-изоиндол-2-бутират, с получением указанного в заголовке(т.пл. 175-176°C):

IR(mull) 3186, 3060, 3022, 1702, 1659, 1511, 1436, 1307, 1290, 1265, 1219, 762, 757, 707, 699 cm⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.80, 7.45-7.60, 7.05-7.35, 4.30-4.60, 3.05-3.75, 2.60-2.80, 1.30-2.60, 0.87, 0.78;

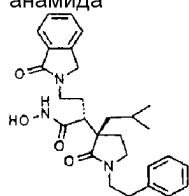
MS(EI) m/z 513(M⁺) 514, 513, 480, 423, 262, 244, 236, 202, 182, 105.

Следуя общим методикам, изложенным в Примере 85, используя незначительные вариации, получают следующие соединения.

Пример 86

Получение

1,3-дигидро-N-гидрокси- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1-оксо-2H-изоиндол-2-бутанамида



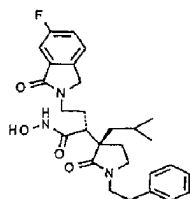
mp 140-144°C;
IR(mull) 3166, 3085, 3058, 3020, 1683, 1669, 1653, 1616, 1487, 1424, 1349, 1335, 1295, 738, 699 cm⁻¹;
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.80, 7.35-7.55, 7.00-7.35, 4.30-4.55, 3.10-3.85, 2.60-2.80, 1.90-2.40, 1.45-1.85, 0.87, 0.76;

MS(EI) m/z 477(M⁺), 202, 200, 189, 146, 134, 105, 104, 91, 56.

Пример 87

Получение

[R-(R*,S*)]-6-фтор-1,3-дигидро-N-гидрокси- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1-оксо-2H-изоиндол-2-бутанамида



mp 167-170°C;

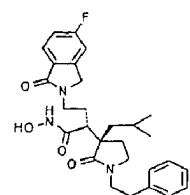
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.48, 7.35-7.45, 7.05-7.35, 4.30-4.50, 3.10-3.80, 2.55-2.95, 1.15-2.55, 0.87, 0.77;

MS(ESI) 496(MH⁺).

Пример 88

Получение

[R-(R*,S*)]-5-фтор-1,3-дигидро-N-гидрокси- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1-оксо-2H-изоиндол-2-бутанамида



mp 135-136°C;

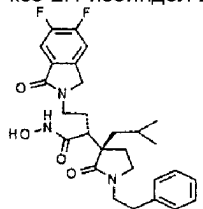
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.85, 7.44, 7.00-7.35, 4.30-4.55, 3.05-3.80; 2.55-2.80, 2.35-2.55, 1.85-2.35, 0.87, 0.76;

MS(ESI) 496(MH⁺).

Пример 89

Получение

[R-(R*,S*)]-5,6-дифтор-1,3-дигидро-N-гидрокси- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1-оксо-2H-изоиндол-2-бутанамида



mp 153.5-155°C;

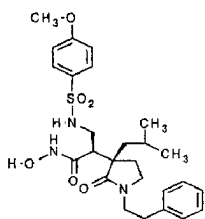
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.98, 7.50-7.65, 7.43, 7.00-7.35, 4.50, 3.10-3.75, 2.60-2.80, 2.45-2.60, 2.25-2.45, 1.85-2.25, 1.40-1.85, 0.87, 0.79;

MS(ESI) 514(MH⁺).

Пример 90

Получение N-гидрокси- α -[[[(4-метоксифенил)сульфонил]амино]метил]

3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида(α R-диастереомера)



Стадия 1

Получение

третбутил-α-(1-гидроксиметил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(α S-диастереомера

Холодный(-78°C) раствор

третбутил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(Пример 1, стадия 3; 2,00г, 5,56ммоль) в сухом ТГФ(20мл) обрабатывают добавлением по каплям ДАЛ(3,20мл, 6,40ммоль, 2,0н). Раствор выдерживают при -78°C в течение 30 минут и затем нагревают до -30°C. Через раствор енолята пропускают газообразный формальдегид(полученный нагреванием 834мг параформальдегида до 160°C с получением приблизительно 28ммоль). Раствор выдерживают при -30°C в течение 1 часа и затем реакцию останавливают насыщенным водным NH₄Cl(5мл) и разбавляют H₂O(20мл). Продукт экстрагируют добавлением EtOAc(3x50мл), сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 2,52г желтого твердого вещества, которое подвергают очистке методом хроматографии на силикагеле(100г силикагеля, 25% EtOAc/гексан) с получением 1,43г(83%) указанного в заголовке соединения в виде золотистого масла. Выделяют также другую фракцию, содержащую 375мг смеси обоих диастереомеров. Спектральные данные для указанного в заголовке соединения:

ИК(жидк.) 3417, 2957, 2931, 2869, 1722, 1669, 1497, 1465, 1455, 1392, 1368, 1274, 1252, 1155, 701 cm⁻¹; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.40, 3.90-4.05, 3.70-3.80, 3.55-3.70, 3.40-3.55, 3.20-3.30, 2.85, 2.75, 2.69, 2.00-2.20, 1.90-2.00, 1.65-1.70, 1.50-1.60, 1.44, 0.90, 0.84; MS(EI) m/z 389(M⁺), 333, 316, 298, 277, 243, 242, 202, 105, 104, 57.

Стадия 2

Получение

третбутил-α-(1-гидроксиметил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(α R-диастереомера)

Холодный(-78°C) раствор оксалилхлорида(1,02мл, 11,7ммоль) в сухом CH₂Cl₂(30мл) обрабатывают ДМСО(1,66мл, 23,4ммоль в 5мл CH₂Cl₂). Через 5мин. добавляют третбутил-α-(1-гидроксиметил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетат(S-изомер)(3,80г, 9,76ммоль). Раствор перемешивают в течение еще 15 минут и затем реакцию останавливают триэтиламино(6,8мл, 48,8мл). Раствор выдерживают при -78°C в течение 30 минут и затем позволяют нагреться до комнатной температуры в атмосфере N₂. Через 2,5 часа раствор разбавляют H₂O(50мл) и экстрагируют добавлением EtOAc(3x100мл). Экстракты объединяют, сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением количественного выхода желаемого альдегида в виде приблизительно 1:2 смеси с большим содержанием R-диастереомера. Ключевые пики ЯМР сырой смеси:

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 9.75, 9.48.

Холодный(0°C) раствор смеси альдегидов(1,68г, 4,34ммоль) в MeOH(30мл) обрабатывают боргидридом натрия(246мг, 6,51ммоль). Раствор выдерживают при 0°C в течение 1 часа и затем позволяют нагреться до комнатной температуры. Через 3 часа раствор концентрируют до желтой пены. Пену разбавляют H₂O(25мл) и экстрагируют добавлением EtOAc(3x50мл). Экстракты объединяют, сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Продукт, 1,69г, подвергают очистке методом хроматографии на силикагеле(100г силикагеля, 20% EtOAc/гексан) с получением 562мг(33%) указанного в заголовке соединения, 467мг(28%) S-диастереомера и 331мг невосстановленного альдегида. Спектральные данные для указанного в заголовке соединения:

ИК(минеральное масло) 3542, 3006, 1704, 1672, 1499, 1396, 1313, 1265, 1160, 1124, 1066, 1059, 1036, 738, 697 cm⁻¹

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.35, 3.95, 3.75, 3.60-3.75, 3.40-3.65, 3.24, 2.87, 2.69, 1.80-2.15, 1.40-1.70, 1.45, 0.89, 0.87;

MS(FAB) m/z 390(MH⁺), 335, 334, 332, 316, 298, 242, 105, 57.

Стадия 3

Получение третбутил-α-(1-азидометил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата

Метансульфонилхлорид(0,058мл, 0,751ммоль) по каплям добавляют к раствору третбутил-α-(1-гидроксиметил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(αR-диастереомера) (225мг, 0,578ммоль) и триэтиламина(105мл, 0,751ммоль) в сухом CH₂Cl₂(3мл). Раствор перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере N₂. После разбавления CH₂Cl₂(20мл) раствор промывают насыщенным NaHCO₃(5мл), водой(5мл) и соевым раствором(5мл). Органический слой сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 289мг золотистого масла. Масло подвергают очистке методом хроматографии на силикагеле(10г силикагеля, 20%

EtOAc/гексан) с получением 243мг(90%) мезилата в виде масла:

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.10-7.40, 4.47, 4.17, 3.35-3.70, 3.05-3.30, 2.90-3.05, 2.97, 2.84, 2.10-2.30, 1.75-1.95, 1.30-1.70, 1.46, 0.88, 0.86.

5 Раствор мезилата(795мг, 1,70ммоль) и азида натрия(166мг, 2,55ммоль) в ДМСО(6мл) нагревают до 60°C в течение 24 часов и затем позволяют охладиться до комнатной температуры в атмосфере N_2 . Раствор разбавляют Et_2O (40мл) и промывают H_2O (3x15мл) и соевым раствором(15мл). Органический слой сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 679мг(96%) указанного в заголовке соединения в виде прозрачного бесцветного масла:

10 ИК(жидк.) 2958, 2932, 2870, 2101, 1725, 1682, 1498, 1455, 1393, 1368, 1276, 1152, 1122, 748, 700 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.35, 3.10-3.80, 3.00, 2.70-2.95, 2.15-2.30, 1.30-1.90, 1.47, 0.85;

MS(EI) m/z 414(M^+), 358, 268, 267, 246, 224, 212, 105, 104, 57.

Стадия 4

Получение третбутил-а-(1-аминометил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата

15 Смесь третбутил- α -(1-азидометил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(648мг, 1,56ммоль), 10% палладия на угле(163мг) в EtOH(25мл) гидрируют при давлении 30фунт/кв. дюйм(~2,110кг/см²) в колбе Парра в течение 16 часов. Смесь фильтруют, промывая остающиеся твердые вещества MeOH и CH_2Cl_2 . Фильтрат концентрируют и очищают методом хроматографии на силикагеле(15г силикагеля, EtOAc, 15% MeOH/EtOAc) с получением 356мг(57%) указанного в заголовке соединения в виде частично кристаллического твердого вещества:

20 IR(mull) 3004, 1718, 1672, 1498, 1394, 1311, 1296, 1263, 1223, 1156, 1149, 852, 738, 697, 620 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.35, 3.35-3.70, 3.05-3.30, 2.70-2.95, 2.60-2.70, 2.45-2.60, 2.20-2.40, 1.25-2.00, 1.46, 0.85 MS(FAB) m/z 389(MH^+), 359, 334, 333, 316, 202, 105, 57.

25 Стадия 5

Получение

третбутил- α -[[[(4-метоксифенил)сульфонил]амино]метил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата

Холодный(0°C) раствор

30 третбутил-а-(1-аминометил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(337мг, 0,867ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (3мл) обрабатывают диизопропилэтиламино(240мкл, 1,30ммоль) и 4-метокси-бензолсульфонилхлоридом(215мг, 1,30ммоль). Раствору позволяют медленно нагреться до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи в атмосфере N_2 . После разбавления CH_2Cl_2 (25мл) раствор промывают разбавленным NaHCO_3 (10мл), водой(10мл) и соевым раствором(10мл). Органический слой сушили над безводным MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 460мг желтого масла. Масло очищают методом хроматографии на силикагеле(20г силикагеля, 25% EtOAc/гексан) с получением 383мг(79%) желаемого продукта в виде аморфного твердого вещества:

35 ИК(жидк.) 2958, 2932, 1725, 1668, 1598, 1499, 1455, 1444, 1368, 1334, 1304, 1279, 1260, 1160, 1097 cm^{-1} ;

40 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.79, 7.10-7.35, 6.95, 5.45-5.60, 3.81, 3.30-3.65, 2.95-3.30, 2.60-2.90, 2.00-2.20, 1.70-1.90, 1.20-1.70, 1.43, 0.80;

MS(EI) m/z 558(M^+), 411, 387, 287, 246, 245, 202, 171, 107, 105, 57.

Стадия 6

Получение α

45 -[[[(4-метоксифенил)сульфонил]амино]метил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинуксусной кислоты

Холодный(0°C)

раствор

третбутил- α -[[[(4-метоксифенил)

50 сульфониламино]метил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(374мг, 0,669ммоль) в CH_2Cl_2 (2мл) обрабатывают ТФУ(2мл). Раствор выдерживают при 0°C в течение 40мин, а затем позволяют нагреться до комнатной температуры в атмосфере N_2 . Через 1,5 часа раствор разбавляют CH_2Cl_2 и упаривают(5х). Оставшуюся пену разбавляют H_2O (5мл) и экстрагируют добавлением CH_2Cl_2 (3x20мл). Экстракты объединяют, сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 301мг (90%) указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества.

IR(mull) 3062, 3026, 1713, 1647, 1597, 1580, 1498, 1332, 1304, 1261, 1180, 1158, 1096, 834, 701 cm^{-1} ;

55 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.80, 7.15-7.35, 6.90-7.00, 5.45-5.55, 3.86, 3.45-3.75, 3.00-3.40, 2.89, 2.67, 1.95-2.25, 1.35-1.60, 0.84, 0.78;

MS(EI) m/z 502(M^+), 411, 287, 246, 245, 244, 202, 171, 107, 105, 77.

Стадия 7

Получение N-бензилокси- α -[[[(4-метоксифенил)сульфонил]амино]

60 метил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида

Раствор α

65 -[[[(4-метоксифенил)сульфонил]амино]метил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинуксусной кислоты(290мг, 0,577ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (5мл) обрабатывают CDI(112мг, 0,692ммоль). Через 1ч добавляют 4-метилморфолин(0,095мл, 0,866ммоль) и O-бензилгидроксиламин HC1(138мг, 0,866ммоль). Раствор перемешивают при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 65 часов. Растворитель выпаривают, а

оставшийся гель разбавляют EtOAc(25мл). Раствор промывают 1н HCl(10мл), 1н NaOH(10мл) и соевым раствором(10мл). Органический слой сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 380мг масла. Масло подвергают очистке методом хроматографии на силикагеле(30г силикагеля, 50% EtOAc/гексан) с получением 249мг(71%) указанного в заголовке соединения в виде масла:

IR(mull) 3205, 3028, 1658, 1597, 1498, 1331, 1304, 1287, 1261, 1157, 1096, 1027, 834, 749, 699 cm⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.85, 7.10-7.45, 6.85-7.00, 5.70-5.80, 4.86, 3.76, 3.40-3.55, 3.00-3.25, 2.60-3.00, 2.30-2.50, 1.80-2.00, 1.30-1.60, 0.82, 0.75;

MS(FAB) m/z 608(MH⁺), 485, 298, 286, 244, 171, 107, 105, 91.

Стадия 8

Получение

N-гидрокси-α-[[[(4-метоксифенил)сульфонил]амино]метил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида

Раствор

N-бензилокси-α-[[[(4-метоксифенил)сульфонил]амино]метил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида(218мг, 0,359ммоль) в EtOH(7мл) обрабатывают гидроксидом палладия на угле(55мг) и помещают в атмосферу H₂ с помощью баллона. Через 6,5 часов реакционную смесь фильтруют, промывая остающиеся твердые вещества MeOH и CHCl₃. Фильтрат концентрируют с получением 182мг белого твердого вещества. Продукт кристаллизуют из горячего EtOAc со следами MeOH, со временем разбавляемого гексаном, с получением 136мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества(т. пл. 195-196°C).

IR(mull) 3317, 3095, 1658, 1620, 1597, 1496, 1335, 1304, 1257, 1163, 1097, 833, 829, 805, 751 cm⁻¹;

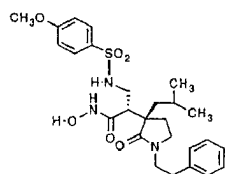
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.78, 7.05-7.35, 6.91, 6.20-6.35, 3.75, 3.35-3.60, 3.05-3.35, 2.60-2.90, 2.25-2.50, 1.80-2.00, 1.15-1.70, 0.83, 0.77;

MS(EI) m/z 517(M⁺), 261, 245, 244, 202, 171, 154, 107, 105.

Пример 91

Получение

N-гидрокси-α-[[[(4-метоксифенил)сульфонил]амино]метил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида(αS-диастереомера)



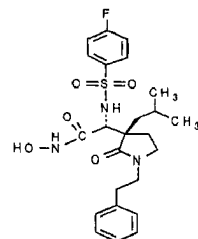
mp 60-64°C);

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.90, 7.10-7.40, 6.85-7.05, 5.40-5.60, 3.86, 3.40-3.60, 2.95-3.30, 2.70-2.85, 2.05-2.25, 1.30-1.90, 0.65-0.90.

Пример 92

Получение

α-[[[(4-Фторфенил)сульфонил]амино]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида(R-диастереомера)



Стадия 1

Получение

трет-бутил-α-азидо-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(R-диастереомера).

Бис(триметилсилил)амид калия(0,5М в толуоле, 19,9мл, 9,93ммоль) добавляют к раствору третбутил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(Пример 1, стадия 3; 1,70г, 4,73ммоль) и ТГФ(57мл) при -78°C. Раствор оставляют перемешиваться при -78°C в течение 25мин. в течение 5мин. по каплям добавляют раствор трисилазида(3,66г, 11,8ммоль) в ТГФ(34,5мл). Раствор перемешивают в течение еще 2мин. и добавляют уксусную кислоту(1,2мл). Раствору позволяют медленно нагреться и оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Водная обработка(EtOAc, промывка NaHCO₃, промывка соевым раствором, MgSO₄) и колоночная хроматография(7,5% EtOAc/гексан) позволяет получить 1,34г(71%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.35, 4.23, 4.12, 3.65-3.80, 3.50-3.65, 3.15-3.40, 2.75-2.90, 2.35-2.50, 2.10-2.30, 1.15-1.85, 0.75-0.95;

MS(ESI) 401(MH⁺).

Стадия 2

Получение

третбутил- α -амино-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата (α R-диастереомера).

Смесь третбутил- α -азидо-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(159мг, 0,397ммоль), палладия на угле(10%, 40мг) в EtOH(2,0мл) гидрируют в течение ночи при давлении 30фунт/кв. дюйм(~2,110кг/см²). Смесь фильтруют и концентрируют с получением 145мг(97%) указанного в заголовке соединения в виде масла:

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.39, 3.55-3.75, 3.15-3.35, 2.84, 2.15-2.30, 1.85-1.95, 1.30-1.80, 1.46, 0.89, 0.84;

MS(ESI) 375(MH⁺).

Следуя методикам, изложенным в Примере 90(стадии 5 - 8), используя незначительные вариации, исходя третбутил- α -амино-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(α R-диастереомера), получают указанное в заголовке соединение(т. пл. 111 - 113°C).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 9.05, 7.80-7.90, 7.05-7.35, 6.85, 5.25-5.50, 4.50-4.60, 3.80-3.90, 3.60-3.75, 3.05-3.60, 2.70-2.85, 2.10-2.35, 1.40-1.90, 1.55, 0.70-0.90;

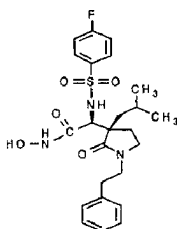
MS(ESI) 492(MH⁺).

Следуя общим методикам, изложенным в Примере 92, используя незначительные вариации, получают следующие соединения.

Пример 93

Получение α

-[[[4-фторфенил]сульфонил]амино]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата (α S-диастереомера)



т. пл.99 - 102°C;

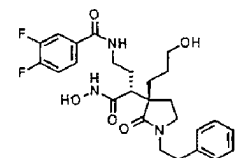
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.75-7.85, 7.10-7.35, 5.06, 3.45-3.60, 3.15-3.35, 2.85, 2.35-2.50, 1.95-2.10, 1.15-1.60, 0.78, 0.74;

MS(ESI) 492(MH⁺).

Пример 94

Получение α

-[2-[[3,4-дифторбензоил]амино]этил]-N-гидрокси-3-(3-гидроксипропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата амида



Стадия 1

Получение трет-бутил- α -(2-хлорэтил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-(пропен-2-ил)-3-пирролидинацетата

Холодный (-78°C) раствор третбутил-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3(пропен-2-ил)-3-пирролидинацетата(Пример 1, стадия 3; 5,52г, 16,1ммоль) в сухом ТГФ(100мл) по каплям обрабатывают ДАЛ(9,66мл, 19,3ммоль, 2,0н). Раствор перемешивают в течение 30мин и затем обрабатывают добавлением по каплям 1-бром-2-хлорэтана(1,61мл, 19,3ммоль). Раствор выдерживают при -78°C в течение 5 часов и затем ему позволяют медленно нагреться до комнатной температуры в атмосфере N₂. Реакцию останавливают насыщенным NH₄Cl(10мл) и разбавляют H₂O(25мл). Продукт экстрагируют добавлением EtOAc(3 x 100мл), сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 6,6г коричневого масла. Масло очищают методом хроматографии на силикагеле(275г силикагеля; 10% EtOAc/гексан) с получением 5,07г(78%) указанного в заголовке соединения в виде прозрачного желтого масла:

ИК(жидк.) 2977, 2931, 1721, 1685, 1496, 1455, 1440, 1393, 1367, 1282, 1257, 1149, 917, 748, 701 cm⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.35, 5.45-5.65, 4.95-5.15, 3.25-3.80, 3.05-3.25, 2.81, 2.71, 1.90-2.45, 1.65-1.85, 1.43;

MS(EI) m/z 405(M⁺), 370, 351, 349, 332, 314, 260, 259, 258, 105, 104, 57.

Стадия 2

Получение трет-бутил- α -(2-азидоэтил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-(пропен-2-ил)-3-пирролидинацетата

Раствор трет-бутил- α -(2-хлорэтил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-(пропен-2-ил)-3-пирролидинацетата(2,10г,

5,17ммоль) в ДМСО(15мл) обрабатывают азидом натрия(504мг, 7,74ммоль). Смесь нагревают до 60°C(масляная баня) в течение 17 часов. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры, разбавляют Et₂O(100мл), промывают H₂O(3 x 50мл) и соевым раствором(50мл). Органический слой сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением количественного выхода указанного в заголовке соединения в виде желтого масла:

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.35, 5.40-5.65, 4.95-5.15, 3.60-3.80, 3.05-3.40, 2.81, 2.60, 2.10-2.40, 1.65-2.05, 1.43.

Стадия 3

Получение третбутил-А-(2-аминоэтил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-(пропен-2-ил)-3-пирролидинацетата
Раствор третбутил-А-(2-азидоэтил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-(пропен-2-ил)-3-пирролидинацетата(2,12г, 5,14ммоль) и трифенилфосфина(1,48г, 5,65ммоль) в ТГФ(15мл) перемешивают в атмосфере N₂ в течение 7 часов. Добавляют воду(1мл) и раствор перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере N₂. Раствор концентрируют и очищают методом хроматографии на силикагеле(75г силикагеля, EtOAc, 20% MeOH/EtOAc) с получением 1,94г(97%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла:

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.35, 5.45-5.65, 4.95-5.15, 3.60-3.80, 3.05-3.40, 2.80, 2.50-2.80, 2.10-2.45, 1.60-1.90, 1.42.

Стадия 4

Получение

третбутил-А-[2-[(3,4-дифторбензоил)амино]этил]-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-(пропен-2-ил)-3-пирролидинацетата.
Холодный (0°C) раствор третбутил-А-(2-аминоэтил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-(пропен-2-ил)-3-пирролидинацетата(1,93мг, 4,99ммоль) в сухом CH₂Cl₂(20мл) обрабатывают диизопропилэтиламино(1,04мл, 5,99ммоль) и 3,4-дифторбензоилхлоридом(691мкл, 5,49ммоль). Раствору позволяют медленно нагреться до комнатной температуры при перемешивании в атмосфере N₂ в течение ночи. Раствор разбавляют EtOAc(100мл) и промывают 1н HCl(25мл), 1н NaOH(25мл) и соевым раствором(25мл). Органический слой сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 3,60г коричневого масла. Масло очищают методом хроматографии на силикагеле(50г силикагеля, 25% EtOAc/гексан) с получением 2,10г(80%) указанного в заголовке соединения в виде желтого аморфного твердого вещества:

ИК(минеральное масло) 3360, 1717, 1660, 1606, 1550, 1509, 1497, 1436, 1315, 1295, 1281, 1199, 1154, 831, 775 cm⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.65-7.75, 7.50-7.60, 7.15-7.35, 6.70, 5.45-5.65, 4.90-5.10, 3.55-3.85, 3.10-3.45, 2.70-2.90, 2.62, 2.10-2.35, 1.65-1.90, 1.43;

MS(ESD) m/z 549(MNa⁺).

Стадия 5

Получение

трет-бутила-А-[2-[(3,4-дифторбензоил)амино]этил]-3-(3-гидроксипропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата.

Холодный(0°C) раствор

трет-бутил-А-[2-[(3,4-дифторбензоил)амино]этил]-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-(пропен-2-ил)-3-пирролидинацетата(1,62г, 3,07ммоль) в сухом ТГФ(10мл) обрабатывают монохлорборанметилсульфидным комплексом(640мкл, 6,14ммоль). Ледяную баню удаляют и через 4,5ч по каплям добавляют 3н NaOH(7,4мл, 22,1ммоль) с последующим добавлением 30% H₂O₂(2,5мл). Раствор перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре и затем в течение 1 часа при 50°C. После охлаждения до комнатной температуры и разбавления насыщенным NH₄Cl(5мл) и H₂O(15мл) продукт экстрагируют добавлением EtOAc(3 x 50мл). Экстракты объединяют, сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 1,6г желтого геля. Продукт очищают методом хроматографии на силикагеле(75г силикагеля; 75% EtOAc/гексан) с получением 713мг(43%) указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества:

ИК(жидк.) 3335, 2934, 1721, 1666, 1606, 1554, 1511, 1455, 1368, 1316, 1296, 1283, 1250, 1204, 1153 cm⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.65-7.75, 7.45-7.60, 7.15-7.35, 6.60-6.75, 3.75-3.95, 3.10-3.70, 2.70-2.90, 2.65, 2.20-2.40, 2.00-2.20, 1.42, 1.05-1.90;

MS(ESI) m/z 567(MNa⁺).

Стадия 6

Получение

А-[2-[(3,4-дифторбензоил)амино]этил]-3-(3-гидроксипропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинуксусной кислоты

Холодный(0°C) раствор

трет-бутил-А-[2-[(3,4-дифторбензоил)амино]этил]-3-(3-гидроксипропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетата(655мг, 1,20ммоль) в CH₂Cl₂(3мл) обрабатывают ТФУ(2мл) и выдерживают при 0°C в течение 30 минут. Ледяную баню удаляют и через 2 часа раствор разбавляют CH₂Cl₂ и концентрируют(3 x). Оставшееся масло разбавляют H₂O(10мл) и экстрагируют добавлением CH₂Cl₂(3 x 50мл). Экстракты объединяют, сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением количественного выхода указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества:

ИК(жидк.) 1785, 1724, 1644, 1619, 1605, 1557, 1511, 1455, 1442, 1322, 1297, 1284, 1207, 1171, 701 cm⁻¹;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.75, 7.50-7.60, 7.15-7.40, 6.85-7.00, 4.10-4.35, 3.50-3.80, 3.20-3.45, 2.80-3.00, 2.54, 1.20-2.00;

MS(EI) m/z 488, 470, 397, 379, 260, 246, 141, 113.

Стадия 7

Получение

A-[2-[(3,4-дифторбензоил)амино]этил]-N-бензилокси-3-(3-гидроксипропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидин ацетамида

Холодный(0°C) раствор

A-[2-[(3,4-дифторбензоил)амино]этил]-3-(3-гидроксипропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинуксусной кислоты(586мг, 1,20ммоль) в 2:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (7,5мл) обрабатывают ГОБТ(195мг, 1,44ммоль), ЭДК(276мг, 1,44ммоль) и 4-метилморфолина(158мкл, 1,44ммоль). Ледяную баню удаляют и через 1 час добавляют О-бензилгидроксиламин HCl (287мг, 1,80ммоль) и вторую порцию 4-метилморфолина(198мкл, 1,80ммоль). Раствор перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Раствор разбавляют H_2O (25мл) и экстрагируют добавлением CH_2Cl_2 (3 x 50мл). Экстракты сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением масла. Оставшееся масло вновь растворяют в EtOAc (50мл) и промывают 1н HCl (10мл), 1н NaOH (10мл), H_2O (10мл) и солевым раствором(10мл). Органический слой сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 603мг белой пены. Продукт очищают методом хроматографии на силикагеле(25г силикагеля, EtOAc) с получением 433мг(62%) указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества:

ИК(жидк.) 3328, 2941, 1664, 1619, 1605, 1554, 1511, 1454, 1438, 1319, 1298, 1283, 1205, 750, 700 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.75, 7.45-7.60, 7.10-7.45, 6.75-6.85, 4.86, 3.35-3.70, 3.10-3.30, 2.75-2.90, 2.30-2.45, 1.10-2.15;

MS(FAB) m/z 594(MH^+), 593, 592, 531, 489, 472, 471, 453, 313, 57.

Стадия 8

Получение

A-[2-[(3,4-дифторбензоил)амино]этил]-N-гидрокси-3-(3-гидроксипропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида

Раствор

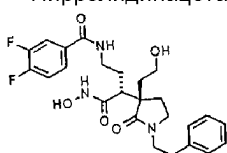
A-[2-[(3,4-дифторбензоил)амино]этил]-N-бензил-окси-3-(3-гидроксипропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидин ацетамида(215мг, 0,368ммоль) растворяют в EtOH (5мл) и через него пропускают N_2 . Добавляют катализатор Pearlman(22мг) и атмосферу меняют на H_2 . Через 7 часов смесь фильтруют через целит, промывая оставшиеся твердые вещества MeOH , EtOH и CH_2Cl_2 . Фильтрат концентрируют с получением 171мг коричневатой пены. Продукт кристаллизуют из горячего EtOAc (разбавленного гексаном). Продукт выделяют и сушат в вакуумной печи(45°C) в течение ночи с получением 117мг(63%) указанного в заголовке соединения в виде кремового порошкообразного твердого вещества(т. пл. 118°C, с разлож.): ИК(минеральное масло) 3274, 3225, 3064, 3027, 1656, 1620, 1606, 1559, 1512, 1359, 1319, 1290, 1282, 1060, 701 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.80, 7.10-7.40, 3.10-3.75, 2.70-2.90, 2.40-2.60, 1.15-2.25;

MS(FAB) m/z 504(MH^+), 503, 502, 488, 471, 313, 246, 141, 105.

Пример 95

Получение A-[2-[(3,4-дифторбензоил)амино]этил]-N-гидрокси-3-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-Пирролидинацетамида



Стадия 1

Получение

A-[2-[(3,4-дифторбензоил)амино]этил]-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-(пропен-2-ил)-3-пирролидинуксусной кислоты

Холодный(0°C) раствор

трет-бутил-A-[2-[(3,4-дифторбензоил)амино]этил]-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-(пропен-2-ил)-3-пирролидинацетата(Пример 94, стадия 4; 505мг, 0,959ммоль) в CH_2Cl_2 (2мл) обрабатывают ТФУ(2мл) и выдерживают при 0°C в течение 30мин. Ледяную баню удаляют и через 1ч раствор разбавляют CH_2Cl_2 и концентрируют(3 x). Оставшееся масло разбавляют H_2O (10мл) и экстрагируют добавлением CH_2Cl_2 (3 x 25мл). Экстракты объединяют, сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 430мг(95%) указанного в заголовке соединения в виде желтоватого аморфного твердого вещества:

ИК(жидк.) 1727, 1662, 1641, 1619, 1606, 1554, 1510, 1454, 1441, 1316, 1298, 1283, 1203, 775, 700 cm^{-1} ;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.75, 7.50-7.60, 7.15-7.40, 6.75-6.90, 5.45-5.65, 5.10-5.20, 3.50-3.75, 3.15-3.35, 2.88, 2.52, 2.34, 1.70-2.05, 1.20-1.45;

MS(ESI) m/z 469(M^+).

Стадия 2

Получение

A-[2-[(3,4-дифторбензоил)амино]этил]-N-бензилокси-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-(пропен-2-ил)-3-пирролидинацета

мида

Холодный(0°C) раствор

А-[2-[(3,4-дифторбензоил)амино]этил]-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-(пропен-2-ил)-3-пирролидинуксусной кислоты(427мг, 0,908ммоль) в 2:1 CH₂Cl₂/ДМФ (6мл) обрабатывают ГОБТ(147мг, 1,09ммоль), ЭДК(209мг, 1,09ммоль) и 4-метилморфолина(120мкл, 1,09ммоль). Ледяную баню удаляют и через 1 час добавляют вторую порцию 4-метилморфолина(150мкл, 1,36ммоль) и О-бензилгидроксиламин HCl(217мг, 1,36ммоль). Раствор перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере N₂. Раствор разбавляют EtOAc(25мл) и промывают 1н HCl(10мл), 1н NaOH(10мл), H₂O(2 x 10мл) и солевым раствором(10мл). Органический слой сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 530мг желтого твердого вещества. Твердое вещество очищают методом хроматографии на силикагеле(30г силикагеля, 50% EtOAc/гексан) с получением 373мг(71%) указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества:

ИК(минеральное масло) 3336, 3193, 1679, 1669, 1641, 1608, 1544, 1509, 1495, 1442, 1311, 1296, 1275, 747, 696 cm⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.05-7.75, 6.65-6.85, 5.40-5.60, 4.80-5.15, 3.35-3.70, 3.05-3.30, 2.81, 1.35-2.45;

MS(ESI) m/z 574(M⁺).

Стадия 3

Получение

А-[2-[(3,4-дифторбензоил)амино]этил]-N-бензилокси-3-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамида

А-[2-[(3,4-Дифторбензоил)амино]этил]-N-бензилокси-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-(пропен-2-ил)-3-пирролидинацетамид(365мг, 0,634ммоль) растворяют в теплом EtOH(10мл) и охлаждают до -78°C. Раствор подвергают действию озона в течение 3,5мин и затем через него пропускают N₂ в течение 15 минут. Озонид гасят NaBH₄(36мг, 0,951ммоль) и позволяют медленно нагреться до комнатной температуры в атмосфере N₂. Через 5 часов добавляют дополнительное количество NaBH₄(36мг, 0,951ммоль) и смесь оставляют перемешиваться в течение ночи. Смесь концентрируют, разбавляют H₂O(20мл) и экстрагируют добавлением EtOAc(3 x 50мл). Экстракты сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 306мг белой пены. Пену очищают методом хроматографии на силикагеле(25г силикагеля; EtOAc) с получением 123мг(34%) указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества:

ИК(минеральное масло) 3321, 1664, 1619, 1605, 1554, 1510, 1318, 1297, 1283, 1205, 1028, 776, 750, 699, 626 cm⁻¹;

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.10-7.75, 6.65-6.75, 4.85, 3.10-3.70, 2.70-2.90, 2.45-2.60, 2.10-2.30, 1.50-1.95;

MS(ESI) m/z 580(M⁺), 578(M⁻).

Стадия 4

Получение

А-[2-[(3,4-дифторбензоил)амино]этил]-N-гидроксид-3-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид.

Раствор

А-[2-[(3,4-дифторбензоил)амино]этил]-N-бензил-окси-3-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид(117мг, 0,202ммоль) растворяют в EtOH(3мл) и через него пропускают N₂. Добавляют катализатор Pearlman(10мг) и атмосферу меняют на H₂. Через 6 часов смесь фильтруют через целит, промывая оставшиеся твердые вещества MeOH, EtOH и CH₂Cl₂. Фильтрат концентрируют и вновь подвергают этой же процедуре. Выделенный продукт очищают методом хроматографии на силикагеле(8г силикагеля; 5, 10% MeOH/CHCl₃) с получением 45мг белого аморфного твердого вещества. Твердое вещество растирают с Et₂O/гексаном, фильтруют и сушат. Это позволяет получить 39мг(40%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошкообразного твердого вещества(т. пл. 135-137°C):

ИК(минеральное масло) 3202, 3089, 3063, 3029, 1670, 1648, 1633, 1601, 1564, 1515, 1499, 1435, 1331, 1320, 1299 cm⁻¹;

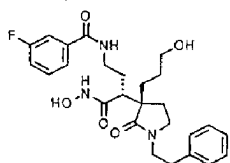
¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.77, 8.40-8.55, 7.80-7.90, 7.65-7.75, 7.45-7.60, 7.10-7.30, 4.30-4.40, 3.00-3.50, 2.60-2.75, 2.10-2.45, 1.50-1.90;

MS(FAB) m/z 490(MH⁺), 489, 474, 457, 439, 299, 246, 141, 105.

Пример 96

Получение

[R-(R*,S*)]-А-[2-[(3-Фторбензоил)амино]этил]-N-гидроксид-3-(3-гидроксипропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид



²⁵
[α]_D²⁵ = +13°(с 0.71, CHCl₃);

ИК(мин.масло) 3233, 3085, 3064, 3026, 1662, 1586, 1547, 1497, 1484, 1319, 1299, 1271, 1225, 751, 701 cm⁻¹;

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.60, 7.05-7.45, 3.10-3.65, 2.70-2.90, 2.45-2.60, 1.15-2.25;

MS(EI) m/z 485(M^+), 248, 247, 202, 178, 156, 123, 105, 104, 95, 56.

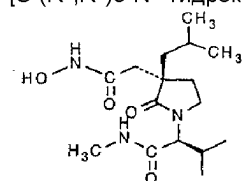
где mineral oil - минеральное масло

Следуя общим методикам, изложенным в Примерах 28 - 29 или 30 - 34, используя незначительные вариации, могут быть получены следующие соединения.

Пример 97

Получение

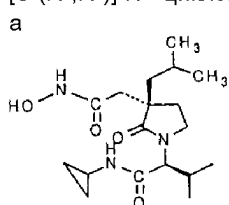
[S-(R*,R*)-3-N³-гидрокси-N¹-метил-A¹-(1-метилэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 98

Получение

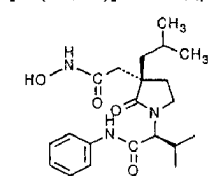
[S-(R*,R*)]-N¹-циклопропил-N³-гидрокси-A¹-(1-метил-этил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид



Пример 99

Получение

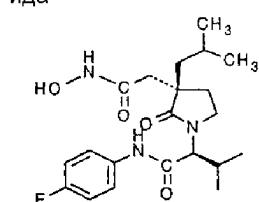
[S-(R*,R*)]-N³-гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 100

Получение

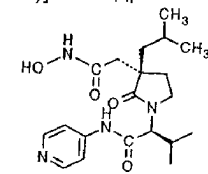
[S-(R*,R*)]-N¹-(4-Фторфенил)-N³-гидрокси-A¹-(1-метил-этил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид



Пример 101

Получение [S-(R*,

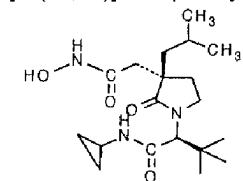
R*)]-N³-гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 102

Получение

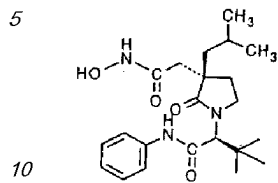
[S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-N¹-циклопропил-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 103

Получение

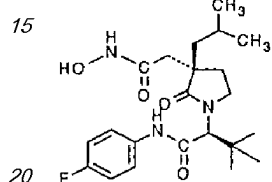
[S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 104

Получение

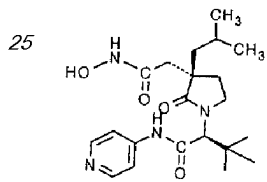
[S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 105

Получение

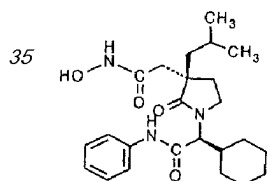
[S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 106

Получение

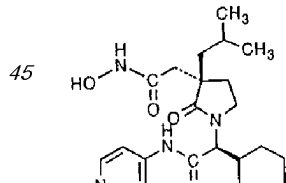
[S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 107

Получение

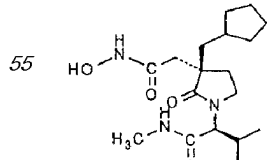
[S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 108

Получение

[S-(R*,R*)]-3-(циклопентилметил)-N³-гидрокси-N¹-метил-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида

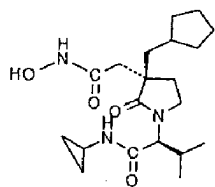


Пример 109

Получение

[S-(R*,R*)]-3-(циклопентилметил)-N¹-циклопропил-N³-гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида

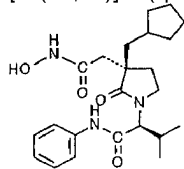
65



Пример 110

Получение

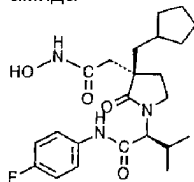
[S-(R*,R*)]-3-(циклопентилметил)-N³-гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 111

Получение

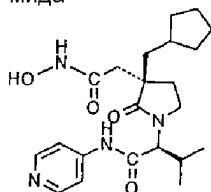
[S-(R*,R*)]-3-(циклопентилметил)-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 112

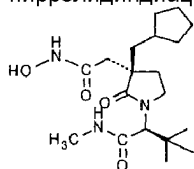
Получение

[S-(R*,R*)]-3-(циклопентилметил)-N³-гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 113

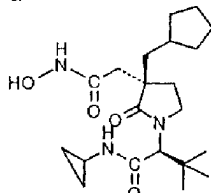
Получение [S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-3-(циклопентилметил)-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 114

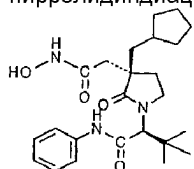
Получение

[S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-3-(циклопентилметил)-N¹-циклопропил-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид



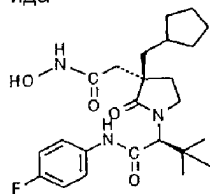
Пример 115

Получение [S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-3-(циклопентилметил)-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамида



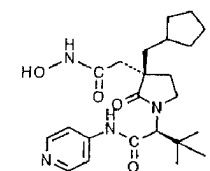
Пример 116

Получение
[S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-3-(циклопентилметил)-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид



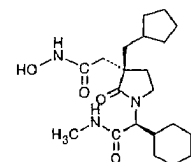
Пример 117

Получение
[S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-3-(циклопентилметил)-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид



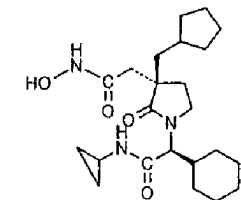
Пример 118

Получение
[S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-3-(циклопентилметил)-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид



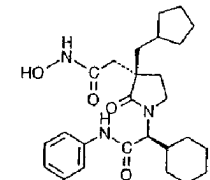
Пример 119

Получение
[S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-3-(циклопентилметил)-N¹-циклопропил-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид



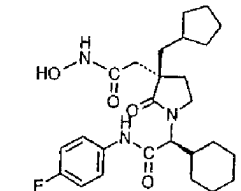
Пример 120

Получение
[S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-3-(циклопентилметил)-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид



Пример 121

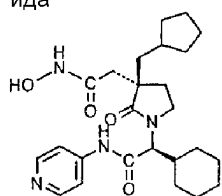
Получение
[S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-3-(циклопентилметил)-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид



Пример 122

Получение

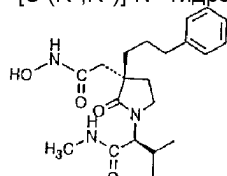
[S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-3-(циклопентилметил)-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид



Пример 123

Получение

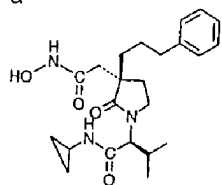
[S-(R*,R*)]-N³-гидрокси-N¹-метил-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 124

Получение

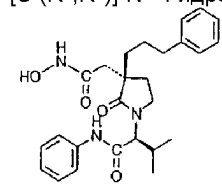
[S-(R*,R*)]-N¹-циклопропил-N³-гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид



Пример 125

Получение

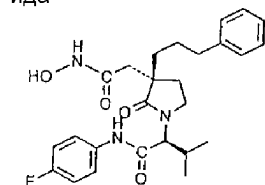
[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-фенил-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 126

Получение

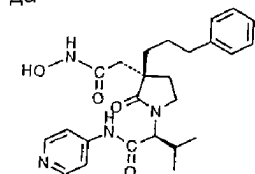
[S-(R*,R*)]-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид



Пример 127

Получение

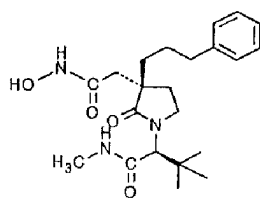
[S-(R*,R*)]-N³-гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 128

Получение

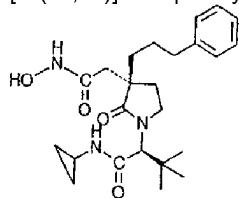
[S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 129

Получение

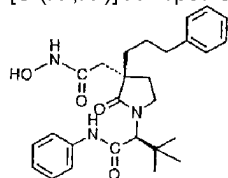
[S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-N¹-циклопропил-N³-гидрокси-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 130

Получение

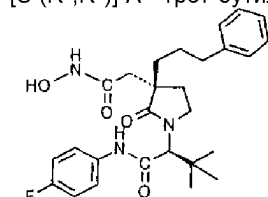
[S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 131

Получение

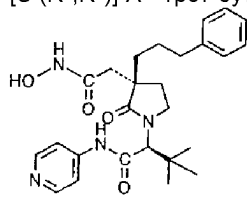
[S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 132

Получение

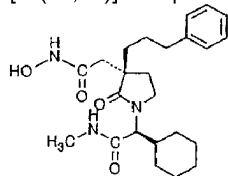
[S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-N³-гидрокси-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 133

Получение

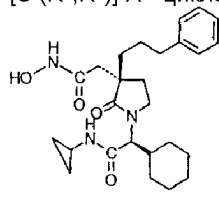
[S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 134

Получение

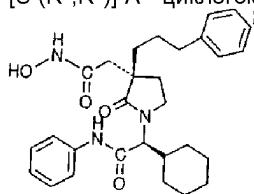
[S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-N¹-циклопропил-N³-гидрокси-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 135

Получение

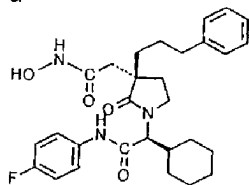
[S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 136

Получение

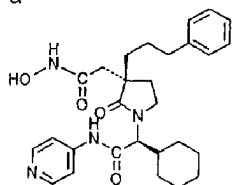
[S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 137

Получение

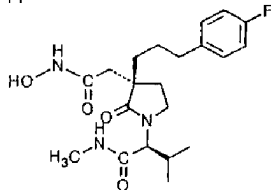
[S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-N³-гидрокси-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 138

Получение

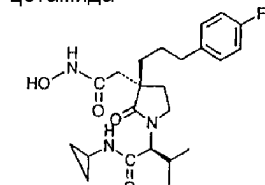
[S-(R*,R*)]-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-N¹-метил-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 139

Получение

[S-(R*,R*)]-N¹-циклопропил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида

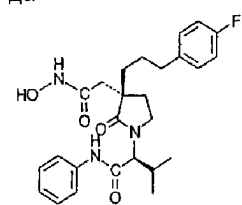


Пример

140

Получение

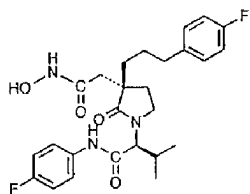
[S-(R*,R*)]-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 141

Получение

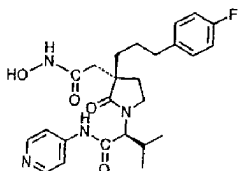
[S-(R*,R*)]-N¹-(4-фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)-пропил]-N³-гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 142

Получение

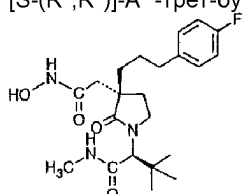
[S-(R*,R*)]-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидинди ацетамида



Пример 143

Получение

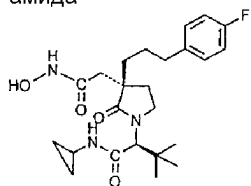
[S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидинди ацетамида



Пример 144

Получение

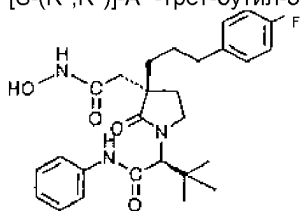
[S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-N¹-циклопропил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидинди ацет амида



Пример 145

Получение

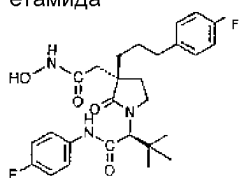
[S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидинди ацетамида



Пример 146

Получение

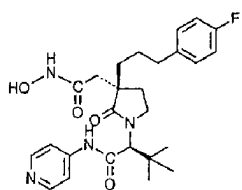
[S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-N¹-(4-фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидинди ац етамида



Пример 147

Получение

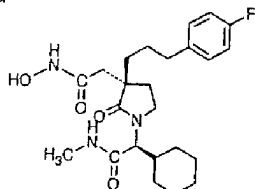
[S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидинди аце тамида



Пример 148

Получение

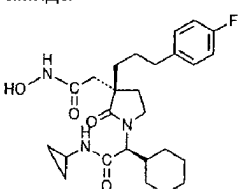
[S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 149

Получение

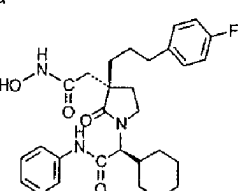
[S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-N¹-циклопропил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 150

Получение

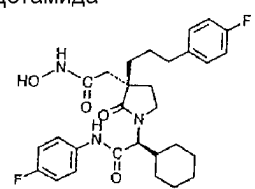
[S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 151

Получение

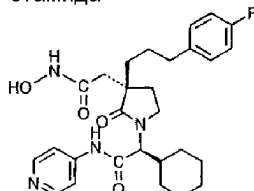
[S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-N¹-(4-фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 152

Получение

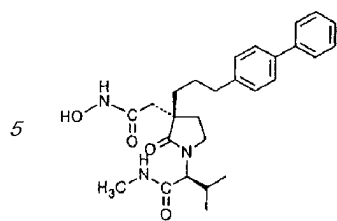
[S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 153

Получение

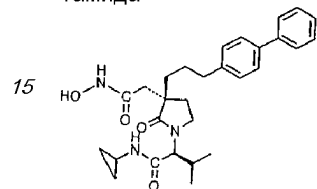
[S-(R*,R*)]-3-[3-(бифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-N¹-метил-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 154

10 Получение

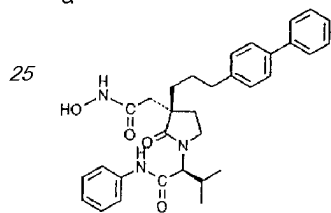
[S-(R*,R*)]-3-[3-(бифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 155

20 Получение

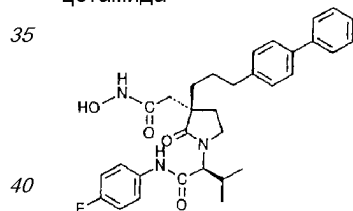
[S-(R*,R*)]-3-[3-(бифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид а



Пример 156

30 Получение

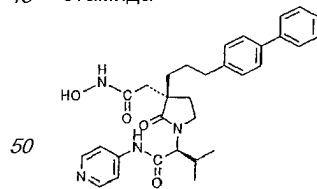
[S-(R*,R*)]-3-[3-(бифен-4-ил)пропил]-N³-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 157

40 Получение

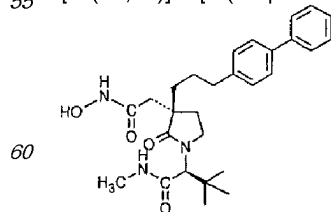
[S-(R*,R*)]-3-[3-(бифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 158

50 Получение

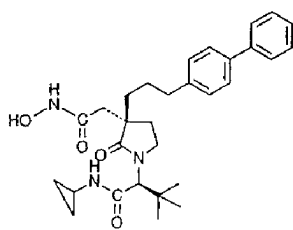
[S-(R*,R*)]-3-[3-(бифен-4-ил)пропил]-A¹-трет-бутил-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид а



Пример 159

60 Получение

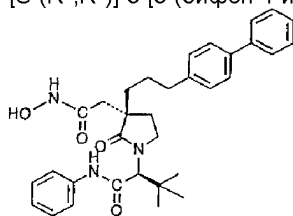
[S-(R*,R*)]-3-[3-(бифен-4-ил)пропил]-A¹-трет-бутил-N¹-циклопропил-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид а



Пример 160

Получение

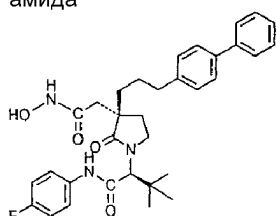
[S-(R*,R*)]-3-[3-(бифен-4-ил)пропил]-A¹-трет-бутил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 161

Получение

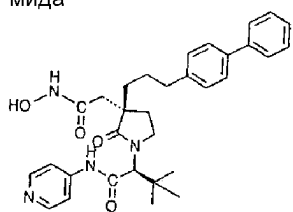
[S-(R*,R*)]-3-[3-(бифен-4-ил)пропил]-A¹-трет-бутил-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 162

Получение

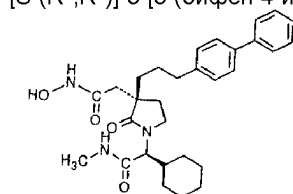
[S-(R*,R*)]-3-[3-(бифен-4-ил)пропил]-A¹-трет-бутил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 163

Получение

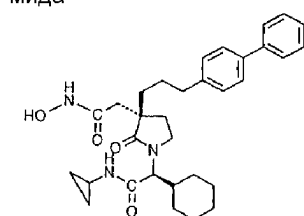
[S-(R*,R*)]-3-[3-(бифен-4-ил)пропил]-A¹-циклогексил-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 164

Получение

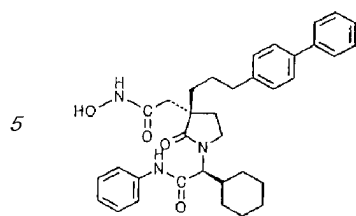
[S-(R*,R*)]-3-[3-(бифен-4-ил)пропил]-A¹-циклогексил-N¹-циклопропил-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 165

Получение

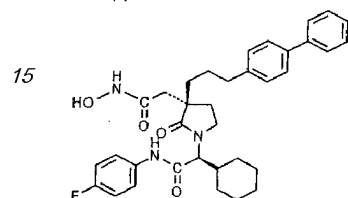
[S-(R*,R*)]-3-[3-(бифен-4-ил)пропил]-A¹-циклогексил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 166

10 Получение

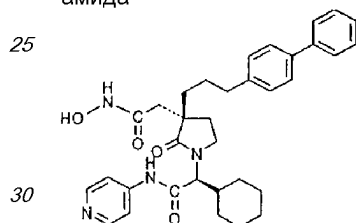
[S-(R*,R*)]-3-[3-(бифен-4-ил)пропил]-A¹-циклогексил-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



20 Пример 167

Получение

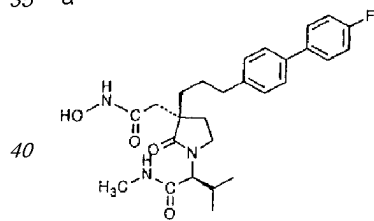
[S-(R*,R*)]-3-[3-(бифен-4-ил)пропил]-A¹-циклогексил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамида



30 Пример 168

Получение [S-(R*,

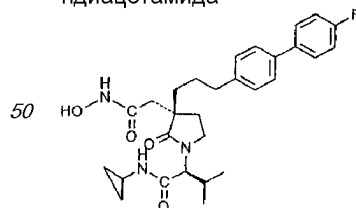
35 R*)]-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-N¹-метил-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 169

Получение

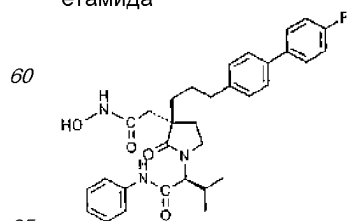
45 [S-(R*,R*)]-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N¹-циклопропил-N³-гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 170

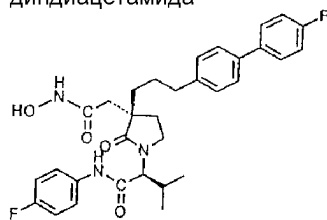
55 Получение

[S-(R*,R*)]-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамида



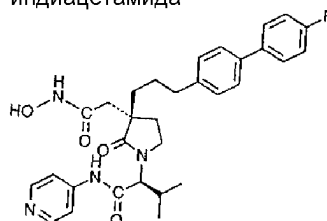
65 Пример 171

Получение
[S-(R*,R*)]-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



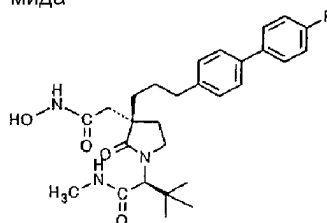
Пример 172

Получение
[S-(R*,R*)]-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамида



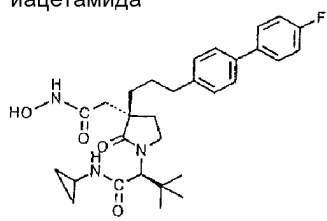
Пример 173

Получение
[S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



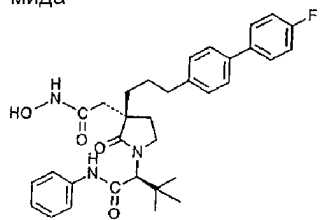
Пример 174

Получение
[S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-N¹-циклопропил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



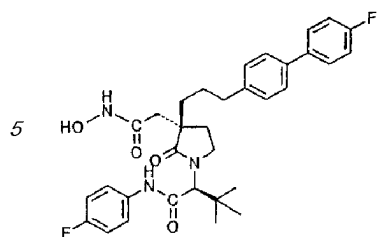
Пример 175

Получение
[S-(R*,R*)]-A¹-третбутил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 176

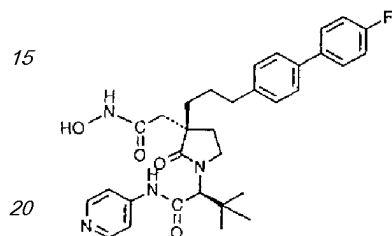
Получение
[S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 177

Получение

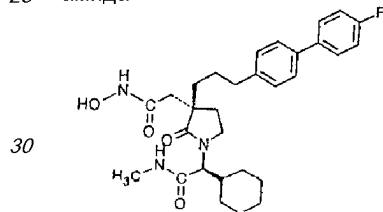
[S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидин диацетамида



Пример 178

Получение

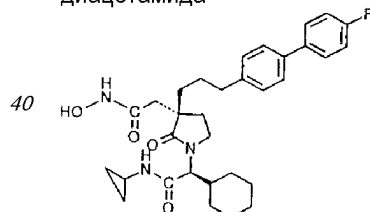
[S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацет амида



ПРИМЕР 179

Получение

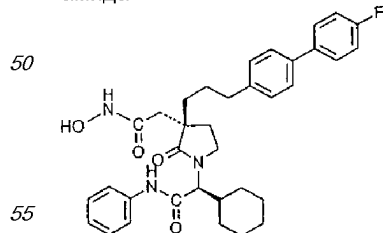
[S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-N¹-циклопропил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидин диацетамида



Пример 180

Получение

[S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацет амида



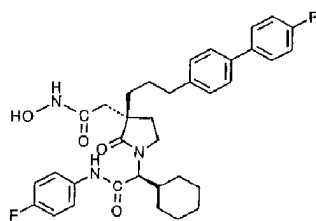
Пример 181

Получение

[S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида

60

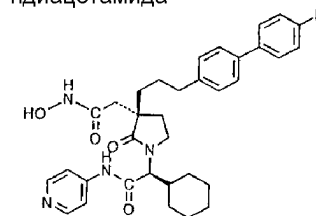
65



Пример 182

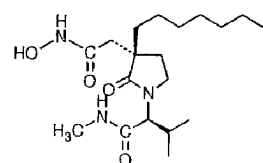
Получение

[S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 183

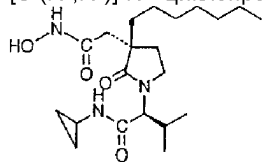
Получение [S-(R*,R*)]-3-гептил-N³-гидрокси-N¹-метил-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 184

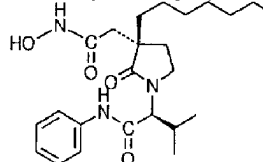
Получение

[S-(R*,R*)]-N¹-циклопропил-3-гептил-N³-гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 185

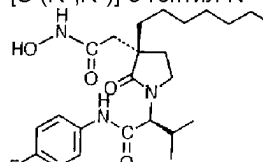
Получение [S-(R*,R*)]-3-гептил-N³-гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 186

Получение

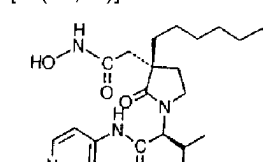
[S-(R*,R*)]-3-гептил-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 187

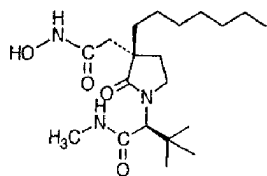
Получение

[S-(R*,R*)]-3-гептил-N³-гидрокси-A¹-(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 188

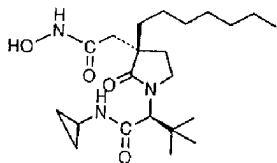
Получение [S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-3-гептил-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 189

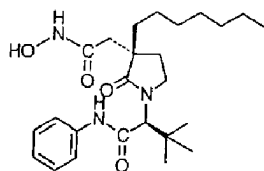
Получение

[S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-N¹-циклопропил-3-гептил-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



ПРИМЕР 190

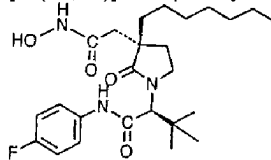
Получение [S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-3-гептил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамида



ПРИМЕР 191

Получение

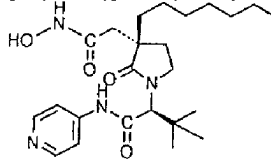
[S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-N¹-(4-фторфенил)-3-гептил-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



ПРИМЕР 192

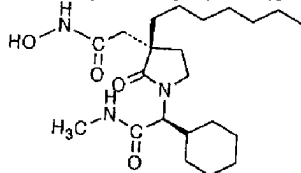
Получение

[S-(R*,R*)]-A¹-трет-бутил-3-гептил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 193

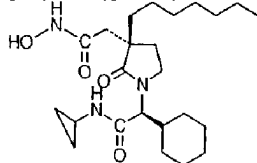
Получение [S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-3-гептил-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 194

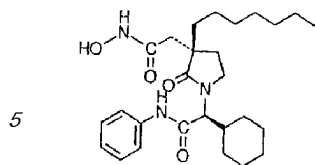
Получение

[S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-N¹-циклопропил-3-гептил-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 195

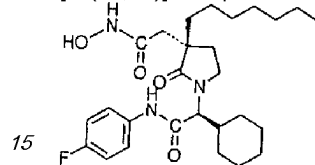
Получение [S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-3-гептил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 196

Получение

10 [S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-3-гептил-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамида



Пример 197

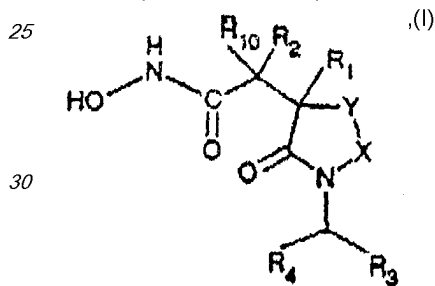
Получение

[S-(R*,R*)]-A¹-циклогексил-3-гептил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамида

20

Формула винаходу

1. Производные гидроксамовой кислоты формулы I



или его фармацевтически приемлемые соли, где

X представляет собой

a) -(CH₂)-,

b) -NR₅- или

c) -C(=O)-;

Y представляет собой

a) -(CH₂)- или

b) -NR₅;

при условии, что если X является -NR₅, то Y является

-(CH₂)-;

R₁ представляет собой

a) H,

b) C₁₋₂₀-алкил,

c) -(CH₂)_i-арил,

d) -(CH₂)_i-O-R₅,

e) -(CH₂)_i-Het,

f) -(CH₂)_i-CO₂R₅;

g) -(CH₂)_i-C(=O)NHR₅,

h) -(CH₂)_i-NR₆R₇,

i) -(CH₂)_i-SO₂-арил,

j) -(CH₂)_j- циклоалкил или

k) -(CH₂)_j-арил-арил;

R₂ представляет собой

a) H,

b) C₁₋₂₀-алкил,

c) -(CH₂)_j-R₈,

d) -(CH₂)_j-OR₅,

e) -CH₂CR₅=CR₅R₅,

f) -NHR₅,

g) -(CH₂)_j-NR₆R₇,

h) -NHSO₂R₅,

i) -(CH₂)_j-C(=O)NR₆R₇,

65

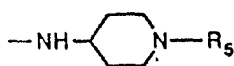
- j) $-(CH_2)_j-NR_5C(=O)R_5$,
 k) $-(CH_2)_j-NR_5SO_2R_5$ или
 l) $-(CH_2)_j-N(CO_2R_5)_2$;

R_3 представляет собой

- a) H,
 b) C_{1-6} -алкил,
 c) $-(CH_2)_j$ -арил,
 d) $-(CH_2)_j$ -Het,
 e) $-(CH_2)_j-C_{3-6}$ -циклоалкил или
 f) $-C(=O)NHR_5$;

R_4 представляет собой

- a) H,
 b) $-C(=O)NHR_5$,
 c) $-C(=O)NR_6R_7$,
 d) $-C(=O)NH(CH_2)_kNR_6R_7$,
 e) $-C(=O)NH(CH_2)_j$ -арил,
 f) $-C(=O)NH(CH_2)_k-O-(CH_2)_kNR_6R_7$,
 g) $-C(=O)NH(CH_2)_k-S-(CH_2)_jNR_6R_7$,
 h) $-C(=O)NH(CH_2)_k-NHSO_2$ -арил,
 i) $-C(=O)NH(CH_2)_k-NHSO_2-NR_6R_7$ или
 j) ;



R_5 представляет собой

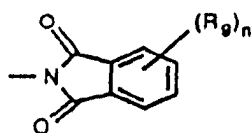
- a) H,
 b) C_{1-6} -алкил,
 c) $-(CH_2)_j$ -арил,
 d) $-(CH_2)_j$ -арил-арил,
 e) $-(CH_2)_j$ -арил- $-(CH_2)_j$ -арил,
 f) $-(CH_2)_j$ -Het или
 g) $-(CH_2)_j$ -циклоалкил;

R_6 и R_7 могут являться одинаковыми или различными

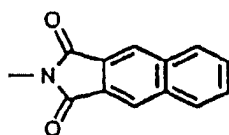
- a) H,
 b) C_{1-6} -алкил,
 c) $-(CH_2)_j$ -арил,
 d) Q или
 e) R_6 и R_7 , взятые вместе со связующим атомом N, образуют азетидинил, пирролидинил, пиперазинил, пиперидинил или морфолинил, необязательно замещенные одним или несколькими C_{1-4} -алкилами;

R_8 представляет собой

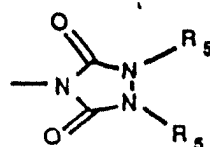
- a) $-S-R_5$,
 b) $-SO-R_5$,
 c) $-SO_2-R_5$,
 d) $-S-(CH_2)_j$ -Het,
 e) $-NHCO_2R_5$,
 f) пиперидинил,
 g)



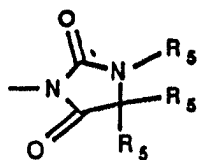
h)



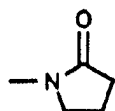
i)



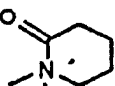
j)



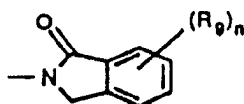
k)



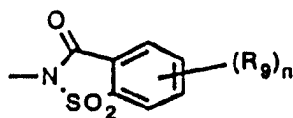
l)



m)



n)



R₉ представляет собой

- a) галоген,
- b) -C₁₋₆-алкил,
- c) -OR₅,
- d) -NR₅R₅,
- e) -CONHR₅,
- f) -SO₂NHR₅,
- g) -NHSO₂R₅,
- h) -NO₂,
- i) -CO₂R₅ или
- j) -CF₃;

R₁₀ представляет собой

- a) H,
- b) OH,
- c) OR₅,
- d) NHR₅ или
- e) -(CH₂)_i-OR₅;

арил является фенилом, необязательно замещенным одним или несколькими следующими радикалами:

- a) галоген,
- b) C₁₋₁₀-алкил,
- c) -OR₅,
- d) -NR₅R₅,
- e) -CONHR₅,
- f) -SO₂NHR₅,
- g) -NHSO₂R₅,
- h) -NO₂,
- i) -CO₂R₅ или
- j) -CF₃;

Het представляет собой

5- или 6-членный гетероароматический радикал, содержащий один или несколько атомов, выбранных из группы, состоящей из N, O или S;

Q представляет собой

насыщенный 5- или 6-членный гетероциклический радикал, содержащий 1-2 атома, выбранных из группы, состоящей из N, O или S;

i равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

j равно 0, 1, 2, 3 или 4;

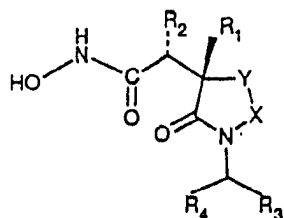
k равно 2, 3 или 4;

п равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый C₁₋₆-алкил, C₁₋₁₀-алкил или C₁₋₂₀-алкил в любом из указанных выше определений может быть независимо замещен от одного до трех галогенами, гидроксигруппой или цианогруппой; и при условии, что когда R₁ представляет собой метилбутил, R₄ является отличным от H.

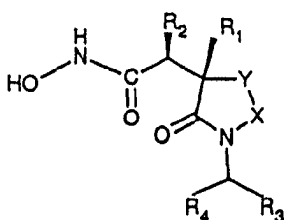
2. Соединение формулы I по п. 1, которое представляет собой оптически чистый энантиомер, имеющий структуру II:

, II.



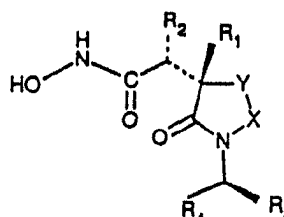
3. Соединение формулы I по п. 1, которое представляет собой оптически чистый энантиомер, имеющий структуру III:

, III.



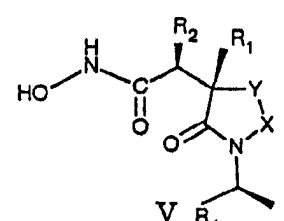
4. Соединение формулы I по п. 1, которое представляет собой оптически чистый энантиомер, имеющий структуру IV:

, IV.



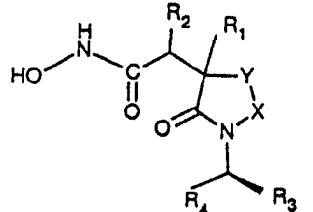
5. Соединение формулы I по п. 1, которое представляет собой оптически чистый энантиомер, имеющий структуру V:

, V.



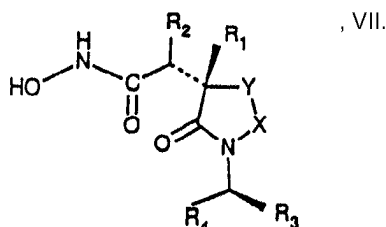
6. Соединение формулы I по п. 1, которое представляет собой оптически чистый энантиомер, имеющий структуру VI:

, VI.



7. Соединение формулы I по п. 1, которое представляет собой оптически чистый энантиомер, имеющий структуру VII:

5



8. Соединение по п. 1, где R_1 представляет собой 2-метилпропил или 3-метилбутил.
9. Соединение по п. 1, где R_2 выбирают из группы, включающей Н, метил, 2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил, 2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-нафтоизоиндол-2-ил)этил, 2-(4,5,6,7-тетрафтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил, 2-(5,6-дихлор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил, 2-(5-амино-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил, 2-(4-нитро-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил, 2-(5-нитро-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил, 2-(4-фтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил, 2-(4,7-дифтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил, 2-(5-фтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил, 2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)пропил, 2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)метил, 2-(2-тиенилтио)пропил и 2-(2-тиенилтио)метил.
10. Соединение по п. 1, где R_3 выбирают из группы, включающей Н, 2-метилпропил, циклогексилметил, бензил и фенил.
11. Соединение по п. 1, где R_4 представляет собой Н или ацетамид.
12. Соединение по п. 1, где указанное соединение формулы I представляет собой:
- 1a) N-Гидроксi-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
 1b) (3S)-N-Гидроксi-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
 1c) N-Гидроксi- α -метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
 1d) α
- 1e) -[2-(1,3-Дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидроксi-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
 (3S)- α -[2-(1,3-Дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидроксi-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
 1f) α
- 1g) -[2-(1,3-Дигидро-1,3-диоксо-2Н-нафтоизоиндол-2-ил)этил]-N-гидроксi-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
 N-Гидроксi-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)- α -[2-(4,5,6,7-тетрафтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-пирролидинацетамид,
 1h) α
- 1i) -[2-(5,6-Дихлор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидроксi-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
 1j) α
- 1k) -[2-(5-Амино-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидроксi-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
 N-Гидроксi-3-(2-метилпропил)- α -[2-(4-нитро-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
 1l) α
- 1m) -[2-(4-Фтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидроксi-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
 1n) α
- 1o) -[2-(4,7-Дифтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидроксi-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
 1p) α
- 1q) -[2-(5-Фтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидроксi-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
 1r) α
- 1s) -[2-(1,3-Дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)пропил]-N-гидроксi-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
 1t) α
- 1u) -[2-(1,3-Дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)метил]-N-гидроксi-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
 1v) α

пирролидинацетамид,

- 1q) N-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)- α -[2-(2-тиенилтио)этил]-3-пирролидинацетамид,
 1r) N-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)- α -[2-(2-тиенилтио)пропил]-3-пирролидинацетамид,
 1s) N-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)- α -[2-(2-тиенилтио)метил]-3-пирролидинацетамид,
 1t) N³-Гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
 1u) N³-Гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α ¹-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
 1v) N-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(фенилметил)-3-пирролидинацетамид,
 1w) α

- 10 [2-(1,3-Дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(фенилметил)-3-пирролидинацетамид,
 1x)

N-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(фенилметил)- α -[2-(4,5,6,7-тетрафтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-пирролидинацетамид,

- 15 1y)
 1-(3-фторфенил)метил)- α -[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-пирролидинацетамид,
 1z) α ³ -[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,

- 20 2a)
 N³-Гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α ³-[2-(4,5,6,7-тетрафтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-1,3-пирролидиндиацетамид,

- 2b) [S(R*,R*)]-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α ¹-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
 25 2b')
 [S,S-(R*,R*)]- α ³-[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α ¹-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
 2c)

- 30 [S,R-(R*,R*)]- α ³-[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α ¹-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
 2d)

[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α ¹-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
 2e)

- 35 [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-(2-фенил)- α ¹-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
 2f) [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-N¹-метил- α ¹,3-бис-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
 2g)

[S-(R*,R*)]- α ¹-(Циклогексилметил)-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,

- 40 2h) [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-N¹-метил-3-(3-метилбутил)-2-оксо- α ¹-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
 2i) N-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2,5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
 2j) N-Гидрокси-3-метил-4-(2-метилпропил)-2,5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-4-имидазолидинацетамид,
 2k) N-Гидрокси-4-(2-метилпропил)-2,5-диоксо-1-(2-фенилэтил)-4-имидазолидинацетамид,
 2l) N-Гидрокси-4-(2-метилпропил)-5-оксо-1-(2-фенилэтил)-4-пиразолидинацетамидмоногидрохлорид,

- 45 2m)
 [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-(2-фенил)- α ¹-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
 2n)

- [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α ¹-(фенилметил)-N¹-(2-пиридинилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
 50 2o)

[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α ¹-(фенилметил)-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
 2p)

- 55 [S-(R*,R*)]-N¹-(Фторфенил)-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α ¹-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
 2q)

[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α ¹-(фенилметил)-N¹-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1,3-пирролидиндиацетамид,

- 60 2r)
 [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α ¹-(фенилметил)-N¹-(4-пиперидинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,

2s) [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α ¹-(фенилметил)-N¹-(4-пиридинилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,

- 65 2t)

- [S-(R*,R*)]-N¹-(4-фторфенилметил)-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
2u)
- 5 [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(2-фенилэтил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
2v)
[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(2-фенилэтил)-N¹-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
10 2w) [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси- α^1 ,3-бис-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-2-пиридинил-1,3-пирролидиндиацетамид,
2x) [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
2y)
[S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-2-пиридинил-1,3-пирролидиндиацетамид,
3a)
- 15 [S-(R*,R*)]-3-(Циклопентилметил)-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
3b)
[3S-[1(R*),3R*(R*)]]- α^3 -[2-(Бензоиламино)этил]-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
20 3c)
[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-N¹-[2-(4-морфолинил)этил]-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
3d)
[S-(R*,R*)]-N-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-1-[2-(4-морфолинил)-2-оксо-1-(фенилметил)этил]-2-оксо-3-пирролидин
25 ацетамид,
3e)
(1(1S)-[1(R*(R*)),3^W,5^W])-1-[2-(3,5-Диметил-1-пиперазинил)-2-оксо-1-(фенилметил)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-пирролидиндиацетамид,
3f)
- 30 [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-N¹-2-пиридинил-1,3-пирролидиндиацетамид,
3g)
[3S-[1(R*),3R*(R*)]]- α^3 -[2-(1,3-Дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
35 3h)
[S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N¹-циклопропилметил-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
3i)
40 [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
3j) [(S-(R*,R*))]- α^1 -трет-Бутил-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
3k)
N-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)- α -[2-(5-пропилокси-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-пирролидиндиацетамид,
45 3l)
[R-(R*,S*)]-5-Фтор-1,3-дигидро-N-гидрокси- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-бутанамид,
3m)
50 -[2-(5,6-Дифтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидиндиацетамид,
3n)
N-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)- α -[2-(5-трифторметил-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-3-пирролидиндиацетамид,
3o)
55 -[2-(1,3,4,5,6,7-Гексагидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидиндиацетамид,
3p)
-[2-(1,3-Дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(3-фенилпропил)-3-пирролидиндиацетамид,
60 3q)
1-[2-(4-Фторфенил)этил]- α -[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-пирролидиндиацетамид,
3r)
65 сульфимид)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидиндиацетамид,
3s)

- Этилфенилметил-[4-(гидроксиамино)-3-[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-4-оксобутил]
имидодикарбонат,
3t)
- 5 [S-(R*,R*)]-1,3-Дигидро-N-гидроксид- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1,3-диоксо-2
H-изоиндол-2-бутанамид,
3u)
- 1,3-Дигидро-N-гидроксид- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-[2-(4-фторфенил)этил]-3-пирролидинил]-1,3-диоксо-2H-из
оиндол-2-бутанамид,
3v)
- 10 -[2-[(3,4-Дифторбензоил)амино]этил]-N-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетам
ид,
3w)
- [R-(R*,S*)]- α -[2-[(3-Фторбензоил)амино]этил]-N-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролиди
нацетамид,
3x)
- 15 -[2-[(4-Фторбензоил)амино]этил]-N-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
3y)
- N-Гидроксид-3-(2-метилпропил)- α -[2-[(3-нитробензоил)амино]этил]-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетам
ид,
3z)
- 20 -[2-[(3-Фторбензоил)амино]этил]-N-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
4a)
- (2-[(3-Фторбензоил)амино]этил)-1-[2-(4-фторфенил)этил]-N-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-пирролидинац
етамид,
4b)
- 25 -[2-[(4-Бифенилкарбонил)амино]этил]-N-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацета
мид,
4c)
- 30 N-Гидроксид- α -[2-[(4-метилфенил)сульфонил]амино]этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролид
ин-ацетамид,
4d)
- (2-[(4-Фторфенил)сульфонил]амино]этил)-N-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидина
цетамид,
4e)
- 35 N-Гидроксид- α -[2-[(4-метоксифенил)сульфонил]амино]этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пиррол
идинацетамид,
4f)
- N-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)- α -[2-[(фенилсульфонил)амино]этил]-3-пирролидинацетам
ид,
4g)
- 40 [R-(R*,S*)]- α -[2-[(4-Фторфенил)сульфонил]амино]этил]-N-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-
пирролидинацетамид,
4h)
- 45 5,6-Дифтор-1,3-дигидро-N-гидроксид- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1-оксо-2H-из
оиндол-2-бутанамид,
4i)
- 1,3-Дигидро-N-гидроксид- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1-оксо-2H-изоиндол-2-бу
танамид,
4j)
- 50 [R-(R*,S*)]-6-Фтор-1,3-дигидро-N-гидроксид- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1-оксо
-2H-изоиндол-2-бутанамид,
4k)
- [R-(R*,S*)]-5-Фтор-1,3-дигидро-N-гидроксид- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1-оксо
-2H-изоиндол-2-бутанамид,
4l)
- 55 [R-(R*,S*)]-5,6-Дифтор-1,3-дигидро-N-гидроксид- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1-
оксо-2H-изоиндол-2-бутанамид,
4m)
- 60 N-Гидроксид- α -[[[(4-метоксифенил)сульфонил]амино]метил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пиррол
идинацетамид (α_R -диастереомер),
4n)
- N-Гидроксид- α -[[[(4-метоксифенил)сульфонил]амино]метил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пиррол
идинацетамид (α_S -диастереомер),
4o)
- 65 -[[[(4-Фторфенил)сульфонил]амино]-N-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид

- д (R-диастереомер),
4p) α
-[[[4-Фторфенил]сульфонил]амино]-N-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид
- 5 д (α s -диастереомер),
4q) α
-[2-[[3,4-Дифторбензоил]амино]этил]-N-гидрокс-3-(3-гидроксипропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
4r) α
10 -[2-[[3,4-Дифторбензоил]амино]этил]-N-гидрокс-3-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
4s)
[R-(R*,S*)]- α -[2-[[3-Фторбензоил]амино]этил]-N-гидрокс-3-(3-гидроксипропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
15 4t) [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокс-1-метил- α ¹ -(1-метилэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
4u)
[S-(R*,R*)]-N¹-Циклопропил-N³-гидрокс- α ¹ -(1-метилэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
4v)
20 [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокс- α ¹ -(1-метилэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
4w)
(S-(R*,R*)]-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокс- α ¹ -(1-метилэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
25 Д,
4x)
[S-(R*,R*)]-N²-Гидрокс- α ¹ -(1-метилэтил)-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
Д,
4y)
30 [S-(R*,R*)]- α ¹ -трет-Бутил-N¹-циклопропил-N³-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
4z) [S-(R*,R*)]- α ¹ -трет-Бутил-N³-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
5a)
[S-(R*,R*)]- α ¹ -трет-Бутил-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
35 5b)
[S-(R*,R*)]- α ¹ -трет-Бутил-N³-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
5c) [S-(R*,R*)]- α ¹ -Циклогексил-N³-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
5d)
[S-(R*,R*)]- α ¹ -Циклогексил-N³-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
40 5e)
[S-(R*,R*)]-3-(Циклопентилметил)-N³-гидрокс-N¹-метил- α ¹ -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
5f)
[S-(R*,R*)]-3-(Циклопентилметил)-N¹-циклопропил-N³-метил- α ¹ -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
45 Д,
5g)
[S-(R*,R*)]-3-(Циклопентилметил)-N³-гидрокс- α ¹ -(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
5h)
[S-(R*,R*)]-3-(Циклопентилметил)-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокс- α ¹ -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
50 5i)
[S-(R*,R*)]-3-(Циклопентилметил)-N³-гидрокс- α ¹ -(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
55 5j) [S-(R*,R*)]- α ¹ -трет-Бутил-3-(циклопентилметил)-N³-гидрокс-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
5k)
[S-(R*,R*)]- α ¹ -трет-Бутил-3-(циклопентилметил)-N¹-циклопропил-N³-гидрокс-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
5l)
60 [S-(R*,R*)]- α ¹ -трет-Бутил-3-(циклопентилметил)-N³-гидрокс-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
5m)
[S-(R*,R*)]- α ¹ -трет-Бутил-3-(циклопентилметил)-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокс-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
5n)
65 [S-(R*,R*)]- α ¹ -трет-Бутил-3-(циклопентилметил)-N³-гидрокс-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид

- Д,
5o)
[S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-3-(циклопентилметил)-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
5 5p)
[S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-3-(циклопентилметил)-N¹-циклопропил-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
ид,
5q)
10 [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-3-(циклопентилметил)-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
5r)
[S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-3-(циклопентилметил)-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
ид,
5s)
15 [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-3-(циклопентилметил)-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
ид,
5t)
[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-N¹-метил- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
5u)
20 [S-(R*,R*)]-N¹-Циклопропил-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
,
5v)
[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-фенил-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
25 5w)
[S-(R*,R*)]-N¹-(4-Фторфенил)-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
ид,
5x)
30 [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
Д,
5y) [S-(R*,R*)]- α^1 -трет-Бутил-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
5z)
[S-(R*,R*)]- α^1 -трет-Бутил-N¹-циклопропил-N³-гидрокси-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
35 6a) [S-(R*,R*)]- α^1 -трет-Бутил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
6b)
[S-(R*,R*)]- α^1 -трет-Бутил-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
6c)
40 [S-(R*,R*)]- α^1 -трет-Бутил-N³-гидрокси-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
6d) [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
6e)
[S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N¹-циклопропил-N³-гидрокси-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
6f) [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
45 6g)
[S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
Д,
6h)
50 [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N³-гидрокси-2-оксо-3-(3-фенилпропил)-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
6i)
[S-(R*,R*)]-3-[3-(4-Фторфенил)пропил]-N³-гидрокси-N¹-метил- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
Д,
6j)
55 [S-(R*,R*)]-N¹-Циклопропил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
6k)
[S-(R*,R*)]-3-[3-(4-Фторфенил)пропил]-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
60 ид,
6l)
[S-(R*,R*)]-N¹-(4-Фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
6m)
65 [S-(R*,R*)]-3-[3-(4-Фторфенил)пропил]-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидинди

- ацетамид,
6n)
5 [S-(R*,R*)]- α^1 -трет-Бутил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидроксид-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
6o)
[S-(R*,R*)]- α^1 -трет-Бутил-N¹-циклопропил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидроксид-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
6p)
10 [S-(R*,R*)]- α^1 -трет-Бутил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидроксид-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
6q)
[S-(R*,R*)]- α^1 -трет-Бутил-N¹-(4-фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидроксид-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
6r)
15 [S-(R*,R*)]- α^1 -трет-Бутил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидроксид-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
6s)
[S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидроксид-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
6t)
20 [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N¹-циклопропил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидроксид-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
6u)
25 [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидроксид-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
6v)
[S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N¹-(4-фторфенил)-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидроксид-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
6w)
30 [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-3-[3-(4-фторфенил)пропил]-N³-гидроксид-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
6x)
35 [S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]-N³-гидроксид-N¹-метил- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
6y)
[S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]-N¹-циклопропил-N³-гидроксид- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
6z)
40 [S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]-N³-гидроксид- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
7a)
[S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидроксид- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
7b)
45 [S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]-N³-гидроксид- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
7c)
50 [S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]- α^1 -трет-бутил-N³-гидроксид-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
7d)
[S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]- α^1 -трет-бутил-N¹-циклопропил-N³-гидроксид-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
7e)
55 [S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]- α^1 -трет-бутил-N³-гидроксид-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
7f)
[S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]- α^1 -трет-бутил-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидроксид-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
7g)
60 [S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]- α^1 -трет-бутил-N³-гидроксид-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
7h)
65 [S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]- α^1 -циклогексил-N³-гидроксид-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
7i)

- [S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]- α^1 -циклогексил-N¹-циклопропил-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
7j)
- 5 [S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]- α^1 -циклогексил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
7k)
- [S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]- α^1 -циклогексил-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
7l)
- 10 [S-(R*,R*)]-3-[3-(Бифен-4-ил)пропил]- α^1 -циклогексил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
7m)
- [S-(R*,R*)]-3-[3-(4'-Фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-N¹-метил- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
7n)
- 15 [S-(R*,R*)]-3-[3-(4'-Фторбифен-4-ил)пропил]-N¹-циклопропил-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
7o)
- 20 [S-(R*,R*)]-3-[3-(4'-Фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
7p)
- [S-(R*,R*)]-3-[3-(4'-Фторбифен-4-ил)пропил]-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
7q)
- 25 [S-(R*,R*)]-3-[3-(4'-Фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
7r)
- 30 [S-(R*,R*)]- α^1 -трет-Бутил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
7s)
- [S-(R*,R*)]- α^1 -трет-Бутил-N¹-циклопропил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
7t)
- 35 [S-(R*,R*)]- α^1 -трет-Бутил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
7u)
- 40 [S-(R*,R*)]- α^1 -трет-Бутил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
7v)
- [S-(R*,R*)]- α^1 -трет-Бутил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
7w)
- 45 [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
7x)
- 50 [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N¹-циклопропил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
7y)
- [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
7z)
- 55 [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
8a)
- 60 [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-3-[3-(4'-фторбифен-4-ил)пропил]-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
8b) [S-(R*,R*)]-3-Гептил-N³-гидрокси-N¹-метил- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
8c) [S-(R*,R*)]-N¹-Циклопропил-3-гептил-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
8d) [S-(R*,R*)]-3-Гептил-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
8e) [S-(R*,R*)]-3-Гептил-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
- 65

- 8f) [S-(R*,R*)]-3-Гептил-N³-гидрокси- α^1 -(1-метилэтил)-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
8g) [S-(R*,R*)]- α^1 -трет-Бутил-3-гептил-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
8h) [S-(R*,R*)]- α^1 -трет-Бутил-N¹-циклопропил-3-гептил-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
5 8i) [S-(R*,R*)]- α^1 -трет-Бутил-3-гептил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
8j) [S-(R*,R*)]- α^1 -трет-Бутил-N¹-(4-фторфенил)-3-гептил-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
8k) [S-(R*,R*)]- α^1 -трет-Бутил-3-гептил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
8l) [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-3-гептил-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
10 8m) [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N¹-циклопропил-3-гептил-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
8n) [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-3-гептил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-фенил-1,3-пирролидиндиацетамид,
8o) [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-3-гептил-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидрокси-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
8p) [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-3-гептил-N³-гидрокси-2-оксо-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид.
13. Соединение по п. 12, которое представляет собой
15 1a)
(3S)- ω -[2-(1,3-Дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-
-3-пирролидинацетамид,
1b)
[S,S-(R*,R*)]- α^3 -[2-(1,3-Дигидро-1,3-диоксо-2Н-изоиндол-2-ил)этил]-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-ок-
20 со- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
1c)
[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-(2-фенэтил)- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
1d)
25 [S-(R*,R*)]- α^1 -(Циклогексилметил)-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
1e)
[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
1f)
30 [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-фенил- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
1g)
[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-N¹-(2-пиридинилметил)-1,3-пирролидиндиац-
етамид,
1h)
35 [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-N¹-(4-пиридинил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
1i)
[S-(R*,R*)]-N¹-(Фторфенил)-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
40 1j)
[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-N¹-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1,3-пир-
ролидиндиацетамид,
1k)
45 [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-N¹-(4-пиперидинил)-1,3-пирролидиндиацета-
мид,
1l)
[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-N¹-(4-пиперидинилметил)-1,3-пирролидинди-
ацетамид,
50 1m)
[S-(R*,R*)]-N¹-(4-Фторфенилметил)-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиац-
етамид,
1n)
55 [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(2-фенилэтил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
1o)
[S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(2-фенилэтил)-N¹-(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
Д,
1p) [S-(R*,R*)]-N³-Гидрокси- α^1 ,3-бис-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-2-пиридинил-1,3-пирролидиндиацетамид,
60 1q) [S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N³-гидрокси-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
1r)
[S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N³-гидрокси-3-(2-метилпропил)-2-оксо-N¹-2-пиридинил-1,3-пирролидиндиацетамид,
1s)
65 [S-(R*,R*)]-3-(Циклопентилметил)-N³-гидрокси-N¹-метил-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,

- 1t)
[S-(R*,R*)]-3-(Циклопентилметил)-N³-гидроксид-N¹-метил-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
1u)
5 [3S-[1(R*),3R*(R*)]]- α^3 -[2-(Бензоиламино)этил]-N³-гидроксид-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
1v)
[S-(R*,R*)]-N³-Гидроксид-3-(2-метилпропил)-N¹-[2-(4-морфолинил)этил]-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
10 1w)
[S-(R*,R*)]-N-Гидроксид-3-(2-метилпропил)-1-[2-(4-морфолинил)-2-оксо-1-(фенилметил)этил]-2-оксо-3-пирролидиндиацетамид,
1x)
15 [1(1S)-[1(R*(R*)),3 α ,5 α]]-1-[2-(3,5-Диметил-1-пиперазинил)-2-оксо-1-(фенилметил)этил]-N-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-пирролидиндиацетамид,
ly)
[S-(R*,R*)]-N³-Гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-N¹-пиридинил-1,3-пирролидиндиацетамид,
lz)
20 [3S-[1(R*),3R*(R*)]]- α^3 -[2-(1,3-Дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-N³-гидроксид-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо- α^1 -(фенилметил)-1,3-пирролидиндиацетамид,
2a)
[S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N¹-циклопропилметил-N³-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
25 2b)
[S-(R*,R*)]- α^1 -Циклогексил-N¹-(4-фторфенил)-N³-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
2c) [S-(R*,R*)]- α^1 -трет-Бутил-N³-гидроксид-N¹-метил-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1,3-пирролидиндиацетамид,
30 2d)
N-Гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)- α -[2-(5-пропилокси-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-3-пирролидиндиацетамид,
2e)
[R-(R*,S*)]-5-Фтор-1,3-дигидро-N-гидроксид- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-бутанамид,
35 2f)
-[2-(5,6-Дифтор-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидиндиацетамид,
2g)
40 N-Гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)- α -[2-(5-трифторметил-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-3-пирролидиндиацетамид,
2h)
-[2-(1,3,4,5,6,7-Гексагидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидиндиацетамид,
45 2i)
-[2-(1,3-Дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(3-фенилпропил)-3-пирролидиндиацетамид,
2j)
1-[2-(4-Фторфенил)этил]- α -[2-(1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-ил)этил]-N-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-3-пирролидиндиацетамид,
50 2k)
сульфимид)этил]-N-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидиндиацетамид,
2l)
Этилфенилметил-[4-(гидроксиамино)-3-[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-4-оксобутил]имидодикарбонат,
55 2m)
[S-(R*,R*)]-1,3-Дигидро-N-гидроксид- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-бутанамид,
2n)
60 1,3-Дигидро-N-гидроксид- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-[2-(4-фторфенил)этил]-3-пирролидинил]-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-бутанамид,
2o)
-[2-[(3,4-Дифторбензоил)амино]этил]-N-гидроксид-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидиндиацетамид,
65 2p)

- 5 [R-(R*,S*)]- α -[2-[(3-Фторбензоил)амино]этил]-N-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидин
нацетамид,
2q) α
- 10 -[2-[(4-Фторбензоил)амино]этил]-N-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
2r) α
- 15 N-Гидрокс-3-(2-метилпропил)- α -[2-[(3-нитробензоил)амино]этил]-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
2s) α
- 20 -[2-[(3-Фторбензоил)амино]этил]-N-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
2t) α
- [2-[(3-Фторбензоил)амино]этил]-1-[2-(4-фторфенил)этил]-N-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-3-пирролидинацетамид,
2u) α
- 25 -[2-[(4-Бифенилкарбонил)амино]этил]-N-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
2v) α
- 30 N-Гидрокс- α -[2-[[4-метилфенил]сульфонил]амино]этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидин
инацетамид,
2w) α
- 35 -[2-[[4-Фторфенил]сульфонил]амино]этил]-N-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидина
цетамид,
2x) α
- 40 N-Гидрокс- α -[2-[[4-метоксифенил]сульфонил]амино]этил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пиррол
идинацетамид,
2y) N-Гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)- α -[2- [(фенилсульфонил)амино]
этил]-3-пирролидинацетамид,
2z) α
- 45 [R-(R*,S*)]- α -[2-[[4-Фторфенил]сульфонил]амино]этил]-N-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-
пирролидинацетамид,
3a) α
- 5,6-Дифтор-1,3-дигидро-N-гидрокс- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1-оксо-2H-из
оиндол-2-бутанамид,
3b) α
- 35 1,3-Дигидро-N-гидрокс- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1-оксо-2H-изоиндол-2-бу
танамид,
3c) α
- 40 [R-(R*,S*)]-6-Фтор-1,3-дигидро-N-гидрокс- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1-оксо
-2H-изоиндол-2-бутанамид,
3d) α
- 45 [R-(R*,S*)]-5-Фтор-1,3-дигидро-N-гидрокс- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1-оксо
-2H-изоиндол-2-бутанамид,
3e) α
- 50 [R-(R*,S*)]-5,6-Дифтор-1,3-дигидро-N-гидрокс- α -[3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинил]-1-
оксо-2H-изоиндол-2-бутанамид,
3f) α
- N-Гидрокс- α -[[[4-метоксифенил]сульфонил]амино]метил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пиррол
идинацетамид (α R-диастереомер),
3g) α
- 55 N-Гидрокс- α -[[[4-метоксифенил]сульфонил]амино]метил]-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пиррол
идинацетамид (α S-диастереомер),
3h) α
- [[4-Фторфенил]сульфонил]амино]-N-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид
д (R-диастереомер),
3i) α
- 60 -[[4-Фторфенил]сульфонил]амино]-N-гидрокс-3-(2-метилпропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид
д (α S-диастереомер),
3j) α
- [2-[(3,4-Дифторбензоил)амино]этил]-N-гидрокс-3-(3-гидроксипропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид,
3k) α
- 65 -[2-[(3,4-Дифторбензоил)амино]этил]-N-гидрокс-3-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пирролидинацетамид
или
3l) α
- [R-(R*,S*)]- α -[2-[(3-Фторбензоил)амино]этил]-N-гидрокс-3-(3-гидроксипропил)-2-оксо-1-(2-фенилэтил)-3-пиррол

U. 6190€ C2

U A 6 1 9 0 6 C 2

10

15

20

25

30

35

40

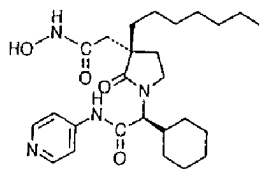
45

50

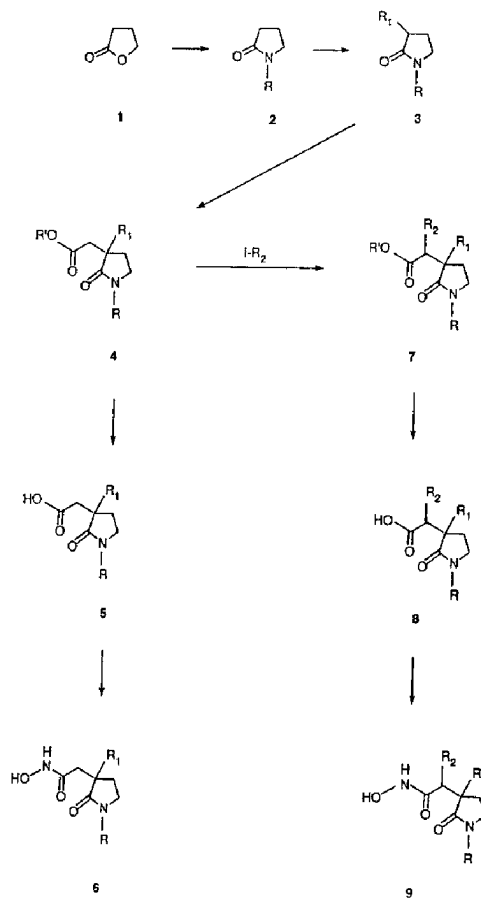
55

60

65

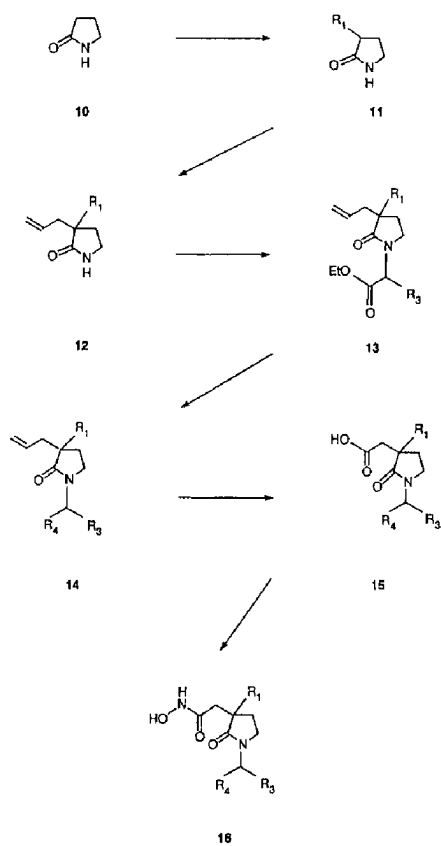


CXEMA A-1

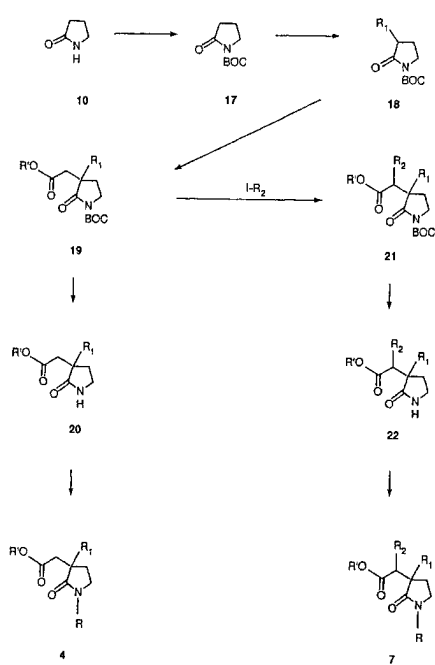


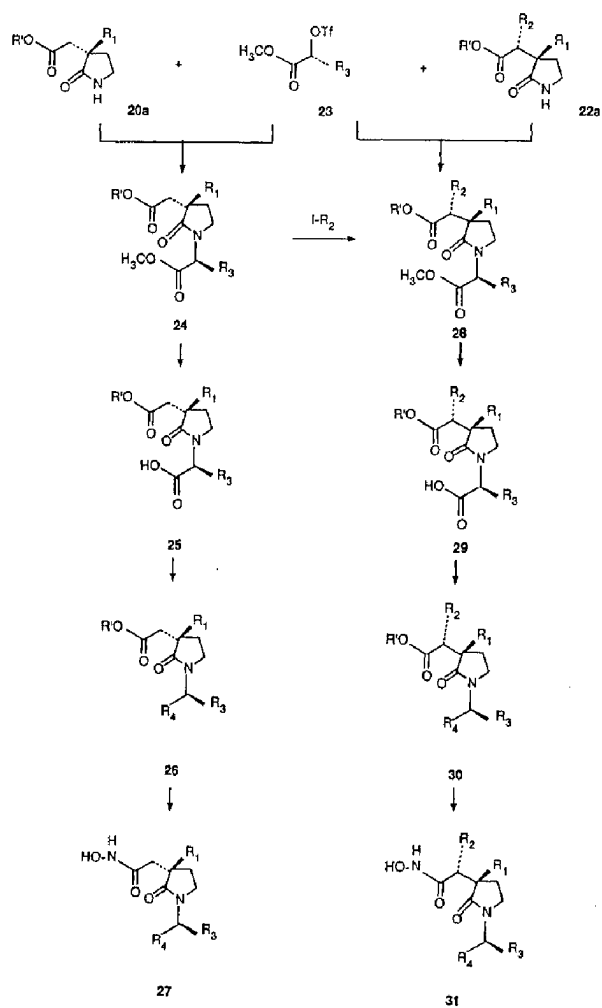
UA 61906 C2

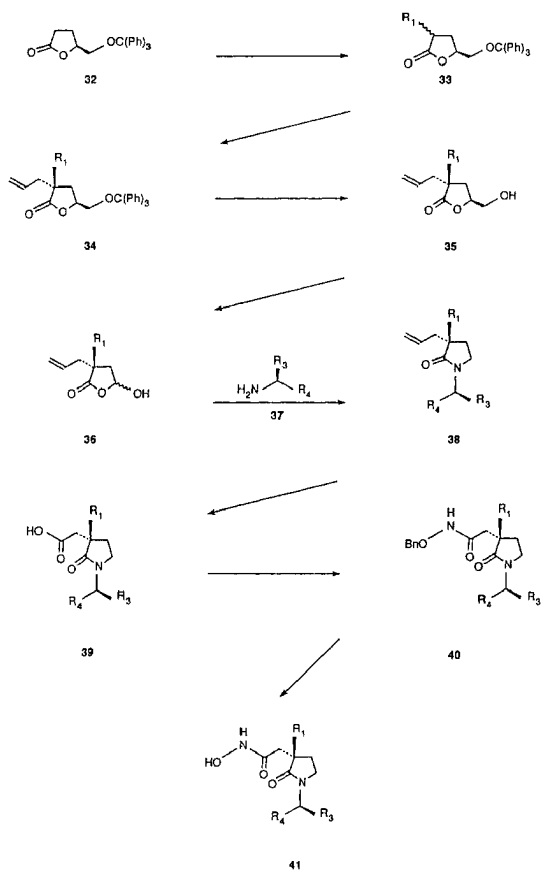
UA 61906 C2

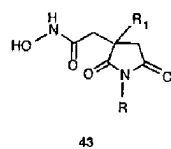
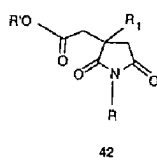
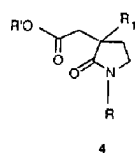


CXEMA A-3



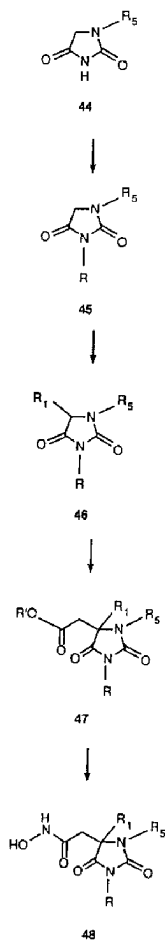


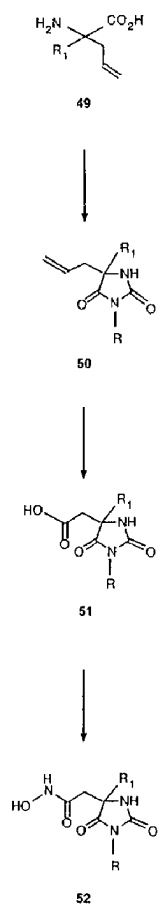


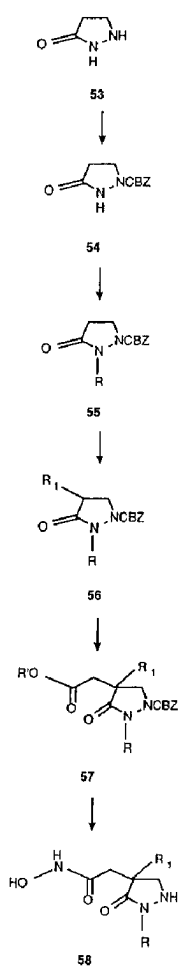


U A 6 1 9 0 6 C 2

U A 6 1 9 0 6 C 2







Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 12, 15.12.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.