



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110054** (13) **C2**
(51) МПК
C07C 233/55 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 13123	(72) Винахідник(и):	Хан Міхаель (DE),
(22) Дата подання заявки:	28.03.2012		Лампе Томас (DE),
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.11.2015		Шташ Йоханнес-Петер (DE),
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10 2011 007 272.1		Шлеммер Карл-Хайнц (DE),
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	13.04.2011		Вундер Франк (DE),
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	DE		Лі Фолькхарт Мінь-Цзянь (DE),
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.02.2014, Бюл.№ 4	(73) Власник(и):	БАЙЄР ІНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТІ ГМБХ,
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.11.2015, Бюл.№ 21		Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim am Rhein, Germany (DE)
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2012/055474, 28.03.2012	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
		(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2009/127338 A1, 22.10.2009 WO 2011/051165 A1, 05.05.2011

(54) РОЗГАЛУЖЕНІ ПОХІДНІ 3-ФЕНІЛПРОПІОНОВОЇ КИСЛОТИ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

Дана заявка стосується нових похідних 3-фенілпропіонової кислоти, які несуть розгалужений або циклічний алкільний замісник в 3-положенні, способів їх одержання, їх застосування для лікування і/або запобігання захворюванням і їх застосування для виготовлення лікарських засобів для лікування і/або запобігання захворюванням, зокрема для лікування і/або запобігання серцево-судинним захворюванням.

UA 110054 C2

Дана заявка відноситься до нових похідних 3-фенілпропіонової кислоти, які несуть розгалужений або циклічний алкільний замісник в 3-му положенні, до способів їх одержання, до їх застосування для лікування і/або запобігання захворювань і до їх застосування для виготовлення лікарських засобів для лікування і/або запобігання захворювань, зокрема для лікування і/або запобігання серцево-судинних захворювань.

Одна із найважливіших клітинних систем передачі сигналів в клітинах ссавців представлена циклічним гуанозинмонофосфатом (цГМФ). Разом з монооксидом азоту (NO), який вивільняється із ендотелію і передає гормональні та механічні сигнали, він утворює NO/цГМФ систему. Гуанілатциклази каталізують біосинтез цГМФ із гуанозинтрифосфату (ГТФ). Розкриті до нашого часу представники цієї родини можуть бути розділені на дві групи, виходячи як із структурних ознак, так і типу лігандів: специфічні гуанілатциклази, які можуть стимулюватися натрійуретичними пептидами, і розчинні гуанілатциклази, які можуть стимулюватися за допомогою NO. Розчинні гуанілатциклази складаються із двох субодиниць і наймовірніше містять на гетеродимер один гем, який являє собою частину регуляторної ділянки. Остання має центральне значення в механізмі активації. NO може зв'язуватися з атомом заліза гема і таким чином значно підвищувати активність ферменту. На відміну від цього гем-вільні препарати не можуть стимулюватися за допомогою NO. Монооксид вуглецю (CO) також може приєднуватися до центрального атому заліза в гемі, але стимуляція за допомогою CO помітно слабкіша, ніж стимуляція за допомогою NO.

Завдяки виробленню цГМФ і викликуваної ним регуляції фосфодієстераз, іонних каналів і протеїназ, гуанілатциклаза відіграє ключову роль в різних фізіологічних процесах, зокрема в розслабленні та в проліферації клітин гладкої мускулатури, в агрегації і адгезії тромбоцитів та в нейрональній передачі сигналів, і в захворюваннях, викликаних порушенням представлених вище процесів. В патофізіологічних умовах, NO/цГМФ система може бути пригнічена, що може привести, наприклад, до високого кров'яного тиску, активації тромбоцитів, посиленню проліферації клітин, ендотеліальної дисфункції, атеросклерозу, стенокардії, серцевої недостатності, тромбозів, удару і інфаркту міокарда.

Можливий шлях лікування таких порушень, який є незалежним від NO і націлений на вплив на цГМФ сигнальний шлях в організмах, являє собою перспективний підхід, через його очікувану високу ефективність і незначні побічні дії.

До нашого часу для терапевтичної стимуляції розчинної гуанілатциклази застосовувалися винятково сполуки, такі як органічні нітрати, чия дія заснована на NO. NO виробляється шляхом біоконверсії і активує розчинну гуанілатциклазу шляхом приєднання до центрального атому заліза в гемі. Разом з побічними ефектами, розвиток переносимості є однією із ключових незручностей цього способу лікування [O.V. Evgenov і ін., *Nature Rev. Drug Disc.* 5 (2006), 755].

В останні роки були виявлені речовини, які безпосередньо стимулюють розчинну гуанілатциклазу, тобто за відсутності попереднього вивільнення NO. Похідна індазолу YC-1 була першим описаним NO-незалежним, але гем-залежним рГЦ стимулятором [Evgenov і ін., *ibid.*]. На основі YC-1, були виявлені подальші речовини, які є більш потужними, ніж YC-1, і не показують значимого інгібування фосфодієстерази (ФДЕ). Це привело до ідентифікації піразолопіридинових похідних BAY 41-2272, BAY 41-8543 і BAY 63-2521. Разом з нещодавно опублікованими структурно різними речовинами CMF-1571 і A-350619, ці сполуки утворюють новий клас рГЦ стимуляторів [Evgenov і ін., *ibid.*]. Загальною особливістю цього класу речовин є NO-незалежна і селективна активація гем-вмісної рГЦ. Крім того, рГЦ стимулятори в комбінації з NO проявляють синергічну дію на рГЦ активацію на основі стабілізації комплексу нітрозил-гем. Точний сайт зв'язування рГЦ стимуляторів на рГЦ все ще обговорюється. Якщо із розчинної гуанілатциклази видаляють групу гема, фермент все ще має каталітичну базальну активність, яку можна виявити, тобто цГМФ все ще утворюється. Залишкова каталітична базальна активність гем-вільного ферменту не може стимулюватися за допомогою жодного із стимуляторів, згаданих вище [Evgenov і ін., *ibid.*].

Крім того, були виявлені NO- і гем-незалежні активатори рГЦ, з BAY 58-2667 як прототипи цього класу. Загальною характеристикою цих речовин є те, що в комбінації з NO вони проявляють тільки адитивну дію на активацію ферменту, і що активація окисленого або гем-вільного ферменту значно вища, ніж у випадку гем-вмісного ферменту [Evgenov і ін., *ibid.*; J.P. Stasch і ін., *Br. J. Pharmacol.* 136 (2002), 773; J.P. Stasch і ін., *J. Clin. Invest.* 116 (2006), 2552]. Спектроскопічні дослідження показують, що BAY 58-2667 зміщує окислену групу гема, яка, в результаті ослаблення зв'язку залізо-гістидин, приєднана до рГЦ дуже слабо. Крім того, було показано, що типовий, зв'язуючий гем рГЦ мотив Tyr-x-Ser-x-Arg, є абсолютно необхідним як для взаємодії негативно заряджених пропіонової кислоти групи гема, так і для дії BAY 58-2667. З урахуванням цього, передбачається, що сайт зв'язування BAY 58-2667 на рГЦ є ідентичним

сайтом зв'язування групи гема [J.P. Stasch і ін., J. Clin. Invest. 116 (2006), 2552].

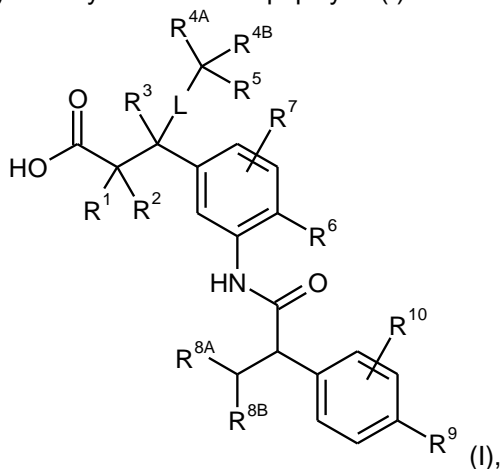
Сполуки, описані в даному винаході, подібним чином здатні активувати гем-вільну форму розчинної гуанілатциклази. Це також підтверджується фактом, що ці нові активатори по-перше не проявляють синергетичну дію з NO на гем-вмісний фермент і, по-друге, їх дія не може бути

5 заблокована гем-залежним інгібітором розчинної гуанілатциклази, 1H-1,2,4-оксадіазоло[4,3-а]-хіноксалін-1-оном (ODQ), навпроти, вона навіть посилюється цим інгібітором [порівн. O.V. Evgenov і ін., Nature Rev. Drug Disc. 5 (2006), 755; J.P. Stasch і ін., J. Clin. Invest. 116 (2006), 2552].

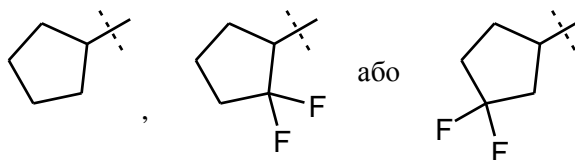
Таким чином, метою даного винаходу є забезпечення нових сполук, які діють як активатори розчинної гуанілатциклази способом, описаним вище, і можуть використовуватися як такі, зокрема, для лікування і запобігання серцево-судинних порушень.

WO 00/64888-A1, EP 1 216 980-A1, EP 1 285 908-A1, EP 1 348 698-A1, EP 1 375 472-A1, EP 1 452 521-A1, US 2005/0187266-A1 і US 2005/0234066-A1 описують різні похідні арил-алканкарбонових кислот як агоністів PPAR для лікування діабету, дисліпідемії, артеріосклерозу, ожиріння і інших порушень. EP 1 312 601-A1 і EP 1 431 267-A1 розкривають заміщені арил-алканкарбонові кислоти як антагоністи рецептора PGE₂ для лікування, наприклад, болювих станів, урологічних порушень, хвороби Альцгеймера і раку. Крім того, в WO 2005/ 086661-A2 заявлені арилалканкарбонові кислоти як модулятори GPR40 для лікування діабету і дисліпідемій, а WO 2004/099170-A2, WO 2006/050097-A1 і WO 2006/055625-A2 описують феніл-заміщені карбонові кислоти як інгібітори PTP-1B для лікування діабету, раку і нейродегенеративних порушень. Крім того, окремі фенілацетамідо-заміщені фенілалканкарбонові кислоти, які, у вигляді нековалентних сумішей покращують доставку активних пептидних сполук в організмі, відомі із WO 96/12473-A1 і WO 96/30036-A1. В WO 2009/067493-A2 заявлені похідні 3,5-дизаміщеної фенілоцтової кислоти для лікування хвороби Альцгеймера. WO 2009/127338-A1 і WO 2010/ 102717-A1 розкривають похідні оксогетероциклічно заміщеної карбонової кислоти, які діють як активатори розчинної гуанілатциклази.

Даний винахід забезпечує сполуки загальної формули (I)



у якій
 R¹, R² і R³ незалежно один від одного означають водень або метил,
 L означає зв'язок або означає -CH₂-,
 R^{4A} і R^{4B} незалежно один від одного означають метил, трифторметил або етил,
 або
 R^{4A} і R^{4B} приєднані один до одного, і разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані,
 35 утворюють циклопропільне або циклобутильне кільце, яке може бути заміщене до двох разів за допомогою фтору,
 R⁵ означає водень, фтор, метил або метокси,
 R⁶ означає водень, фтор, хлор, бром, ціано, метил, трифторметил, етил, метокси або
 40 трифторметокси,
 R⁷ означає водень, фтор, хлор або метил,
 R^{8A} означає метил або етил,
 R^{8B} означає трифторметил,
 або
 45 R^{8A} і R^{8B} приєднані один до одного, і разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково дифторзаміщене циклопентильне кільце формули



R^9 означає фтор, хлор, бром, ціано, (C_1-C_4) -алкіл, (C_2-C_4) -алкеніл, циклопропіл або цикло-

бутил, де (C_1-C_4) -алкіл і (C_2-C_4) -алкеніл можуть бути заміщені до трьох разів за допомогою фтору

і циклопропіл і циклобутил можуть бути заміщені до двох разів за допомогою фтору,

R^{10} означає водень, фтор, хлор, метил, трифторметил, етил або метокси, і їх солі, сольвати і сольвати солей.

Сполуки відповідно до винаходу являють собою сполуки формули (I) і їх солі, сольвати і сольвати солей, сполуки, включені у формулу (I), описувані формулами, що згадуються далі, і їх солі, сольвати і сольвати солей, і сполуки, включені у формулу (I) і описувані далі як приклади варіантів здійснення і їх солі, сольвати і сольвати солей, якщо тільки сполуки, включені у формулу (I) і описувані далі вже не є солями, сольватами і сольватами солей.

Кращими солями в контексті даного винаходу є фізіологічно прийнятні солі сполук відповідно до винаходу. Також включені солі, які самі не є придатними для фармацевтичних застосувань, але можуть застосовуватися, наприклад, для виділення, очистки або зберігання сполук відповідно до винаходу.

Фізіологічно прийнятні солі сполук відповідно до винаходу включають, зокрема, солі звичайних основ, такі як, з метою прикладу та переважно, солі лужних металів (наприклад, солі натрію і калію), солі лужноземельних металів (наприклад, солі кальцію і магнію) і солі амонію, одержані із аміаку або органічних амінів, що містять від 1 до 16 атомів C, таких, як, з метою прикладу та переважно, етиламін, діетиламін, триетиламін, N,N-діізопропілетиламін, моноетаноламін, діетаноламін, триетаноламін, диметиламіноетанол, діетиламіноетанол, прокаїн, дициклогексиламін, дибензиламін, N-метилпіперидин, N-метилморфолін, аргінін, лізин і 1,2-етилендіамін.

Сольватами в рамках винаходу називають ті форми сполук відповідно до винаходу, які утворюють комплекс в твердому або рідкому стані шляхом координації з молекулами розчинника. Гідрати є особливою формою сольватів, в яких координація відбувається з водою. Як сольвати в рамках даного винаходу кращими є гідрати.

Сполуки відповідно до винаходу, залежно від їх структури, можуть існувати в різних стереоізомерних формах, тобто у вигляді конфігураційних ізомерів або, якщо доречно, також у вигляді конформаційних ізомерів (енантіомерів і/або діастереомерів, включаючи такі у випадку атропоізомерів). Внаслідок цього, даний винахід охоплює енантіомери або діастереомери і їх відповідні суміші. Стереоізомерно однорідні компоненти можуть бути виділені із таких сумішей енантіомерів і/або діастереомерів відомим шляхом; для цього переважно використовують хроматографічні способи, зокрема ВЕРХ хроматографію на ахіральній або хіральній фазі.

Коли сполуки відповідно до винаходу можуть зустрічатися в таутомерних формах, даний винахід охоплює всі таутомерні форми.

Даний винахід також охоплює всі придатні ізотопні варіанти сполук відповідно до винаходу. Ізотопний варіант сполуки відповідно до винаходу в даному документі розуміють у значенні сполуки, у якій принаймні один атом в рамках сполуки відповідно до винаходу замінений на інший атом того ж атомного номера, але з атомною масою, іншою, ніж атомна маса, яка звичайно або переважно зустрічається в природі. Прикладами ізотопів, які можуть бути включені в сполуку відповідно до винаходу, є ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, хлору, бромі і йоду, такі як 2H (дейтерій), 3H (третій), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I і ^{131}I . Окремі ізотопні варіанти сполуки відповідно до винаходу, особливо варіанти, в які включені один або декілька радіоактивних ізотопів, можуть бути корисними, наприклад, для дослідження механізму дії або поширення активної сполуки в організмі; завдяки порівнянній легкості одержання і виявлення, для цієї мети є особливо придатними сполуки, мічені ізотопами 3H або ^{14}C . Крім того, введення ізотопів, наприклад, дейтерію, може приводити до особливих терапевтичних переваг в результаті більшої метаболічної стабільності сполуки, наприклад подовження періоду напіврозпаду в організмі або зниження необхідної активної дози; такі модифікації сполук відповідно до винаходу можуть внаслідок цього в деяких випадках також складати кращий варіант здійснення даного винаходу.

Ізотопні варіанти сполук відповідно до винаходу можуть бути одержані звичайно використовуваними способами, відомими спеціалістам в даній галузі техніки, наприклад за допомогою методів, описаних нижче, і методів, описаних в робочих прикладах, при використанні в них відповідних ізотопних модифікацій окремих реагентів і/або вихідних сполук.

Крім того, даний винахід також включає проліки сполук відповідно до винаходу. Термін "проліки" в даному випадку означає сполуки, які самі можуть бути біологічно активними або неактивними, але які перетворюються (наприклад, метаболічно або гідролітично) на сполуки відповідно до винаходу під час їх перебування в організмі.

Як проліки, даний винахід, зокрема, включає здатні гідролізуватися складноефірні похідні карбонових кислот формули (I) відповідно до винаходу. Такі похідні слід розуміти в значенні складних ефірів, які можуть бути гідролізовані до вільних карбонових кислот, як сполук, які переважно є активними біологічно, в фізіологічних середовищах, в умовах біологічних досліджень, описаних далі, і, зокрема, *in vivo* ферментативними або хімічними шляхами. (C₁-C₄)-алкілові складні ефіри, в яких алкільні групи можуть містити нормальний або розгалужений ланцюг, є кращими представниками таких складних ефірів. Особливу перевагу віддають метиловим, етиловим або трет-бутиловим складним ефірам.

В рамках даного винаходу, замісники мають наступне значення, якщо не зазначено інше:

(C₁-C₄)-Алкіл в рамках винаходу означає алкільний радикал з нормальним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Наступні радикали можуть бути наведені як приклади і з метою переваги: метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил і трет-бутил.

(C₂-C₄)-Алкеніл і (C₂-C₃)-алкеніл в рамках винаходу означають алкенільний радикал з нормальним або розгалуженим ланцюгом, що містить подвійний зв'язок і від 2 до 4 і 2 або 3 атомів вуглецю, відповідно. Алкенільний радикал з нормальним або розгалуженим ланцюгом, що містить 2 або 3 атома вуглецю, є кращим. Наступні радикали можуть бути наведені як приклади і з метою переваги: вініл, аліл, н-проп-1-ен-1-іл, ізопропеніл, н-бут-1-ен-1-іл, н-бут-2-ен-1-іл, н-бут-3-ен-1-іл, 2-метилпроп-1-ен-1-іл і 2-метилпроп-2-ен-1-іл.

В рамках даного винаходу, всі радикали, які зустрічаються більше ніж один раз, визначаються незалежно один від одного. Якщо радикали в сполуках відповідно до винаходу є заміщеними, такі радикали, якщо не зазначено інше, можуть бути моно- або полізаміщеними. Заміщення одним, двома або трьома однаковими або різними замісниками є кращим. Особливу перевагу віддають заміщенню одним або двома однаковими або різними замісниками.

У рамках даного винаходу, перевагу віддають сполукам формули (I), у якій

R¹ означає водень або метил,

R² означає водень,

R³ означає водень або метил,

L означає зв'язок або означає -CH₂-,

R^{4A} і R^{4B} обидва означають метил або приєднані один до одного, і разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне або циклобутильне кільце, яке може бути заміщене до двох разів за допомогою фтору,

R⁵ означає водень, фтор, метил або метокси,

R⁶ означає фтор, хлор, метил або етил,

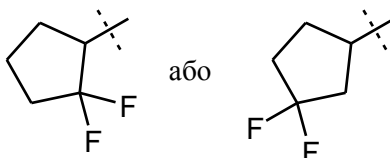
R⁷ означає водень або фтор,

R^{8A} означає метил,

R^{8B} означає трифторметил,

або

R^{8A} і R^{8B} приєднані один до одного, і разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють дифторзаміщене циклопентильне кільце формули



R⁹ означає фтор, хлор, (C₁-C₄)-алкіл, (C₂-C₃)-алкеніл, циклопропіл або циклобутил, де (C₁-C₄)-алкіл і (C₂-C₃)-алкеніл можуть бути заміщені до трьох разів за допомогою фтору

і

циклопропіл і циклобутил можуть бути заміщені до двох разів за допомогою фтору,

і

R¹⁰ означає водень, фтор, хлор, метил або метокси,

і їх солям, сольватам і сольватам солей.

Окремий варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у якій

R^1 і R^2 обидва означають водень,

і їх солі, сольвати і сольвати солей.

5 Додатковий окремий варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у якій

R^3 означає водень або метил,

і

L означає зв'язок,

10 і їх солі, сольвати і сольвати солей.

Додатковий окремий варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у

якій

R^3 означає водень

і

15 L означає $-CH_2-$,

і їх солі, сольвати і сольвати солей.

Додатковий окремий варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у

якій

R^{4A} і R^{4B} обидва означають метил,

20 і

R^5 означає водень,

і їх солі, сольвати і сольвати солей.

Додатковий окремий варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у

якій

25 R^{4A} і R^{4B} приєднані один до одного, і разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне або циклобутильне кільце, яке може бути заміщене до двох разів за допомогою фтору,

і

R^5 означає водень, фтор або метил,

30 і їх солі, сольвати і сольвати солей.

Додатковий окремий варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у

якій

R^6 означає хлор

і

35 R^7 означає водень,

і їх солі, сольвати і сольвати солей.

Додатковий окремий варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у

якій

R^{8A} означає метил,

40 і

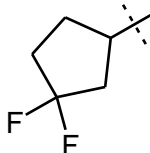
R^{8B} означає трифторметил,

і їх солі, сольвати і сольвати солей.

Додатковий окремий варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у

якій

45 R^{8A} і R^{8B} приєднані один до одного, і разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють дифторзаміщене циклопентильне кільце формули



і їх солі, сольвати і сольвати солей.

50 Додатковий окремий варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у якій

R^9 означає фтор, хлор, (C_1-C_4) -алкіл або циклопропіл, де (C_1-C_4) -алкіл може бути заміщений до трьох разів за допомогою фтору, і циклопропіл може бути заміщений до двох разів за допомогою фтору,

і їх солі, сольвати і сольвати солей.

55 Додатковий окремий варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (I), у

якій

R^{10} означає водень, фтор, хлор, метил або метокси,
і їх солі, сольвати і сольвати солей.

Особливу перевагу в рамках даного винаходу віддають сполукам формули (I), у якій

R^1 і R^2 обидва означають водень,

R^3 означає водень або метил,

L означає зв'язок або означає $-CH_2-$,

R^{4A} і R^{4B} обидва означають метил або приєднані один до одного, і разом з атомом вуглецю,
до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне або циклобутильне кільце, яке може бути

заміщене до двох разів за допомогою фтору,

R^5 означає водень, фтор або метил,

R^6 означає хлор,

R^7 означає водень,

R^{8A} означає метил,

R^{8B} означає трифторметил,

R^9 означає фтор, хлор, метил, трифторметил, етил, 2,2,2-трифторетил, ізопропіл, трет-

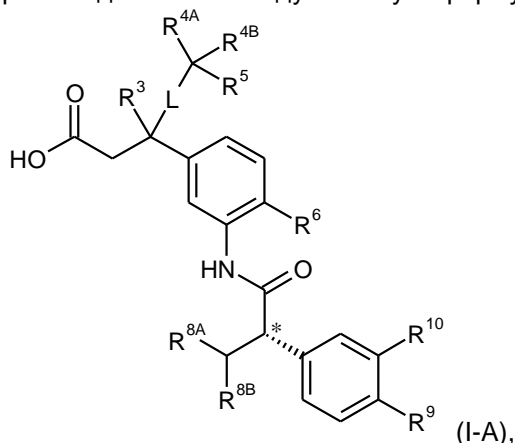
бутил,

циклопропіл або 2,2-дифторциклопропіл,

і R^{10} означає водень, фтор, метил або метокси,

і їх солям, сольватам і сольватам солей.

Особливо важливими в рамках даного винаходу є сполуки формули (I-A)



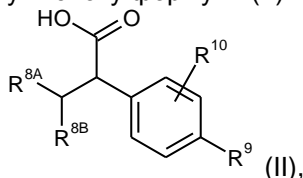
у якій атом вуглецю, позначений *, фенілацетамідної групи має показану S-конфігурацію

і

кожний із радикалів R^3 , R^{4A} , R^{4B} , R^5 , R^6 , R^{8A} , R^{8B} , R^9 і R^{10} і L має значення, наведені вище,
і їх солі, сольвати і сольвати солей.

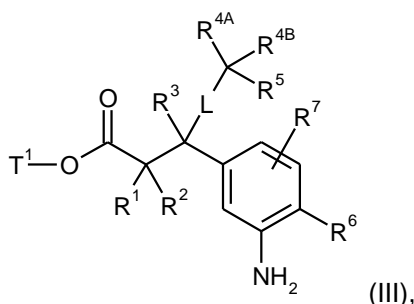
Визначення радикалів, зазначені особливим чином у відповідних комбінаціях або кращих
комбінаціях радикалів, замінюють при бажанні, незалежно від конкретних комбінацій,
зазначених для радикалів, також визначеннями радикалів інших комбінацій. Комбінації із двох
або декількох зазначених вище кращих діапазонів, є особливо кращими.

Крім того, винахід забезпечує спосіб одержання сполук формули (I) відповідно до винаходу,
який відрізняється тим, що карбонову кислоту формули (II)



у якій R^{8A} , R^{8B} , R^9 і R^{10} мають значення, наведені вище,

сполучають в інертному розчиннику за допомогою конденсуючого агента, або через
проміжне утворення відповідного карбонілхлориду, за присутності основи з аміном формули (III)



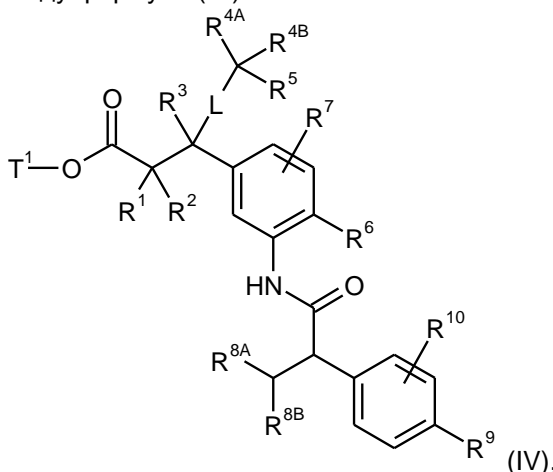
(III),

у якій L, R¹, R², R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶ і R⁷ мають значення, наведені вище

і

T¹ означає (C₁-C₄)-алкіл або бензил,

з одержанням карбоксаміду формули (IV)



(IV),

у якій L, R¹, R², R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷, R^{8A}, R^{8B}, R⁹, R¹⁰ і T¹ мають значення, наведені вище,

і складноефірний радикал T¹ потім видаляють шляхом основного або кислотного сольволізу або, у випадку, якщо T¹ означає бензил, також шляхом гідрогенолізу з одержанням карбонової кислоти формули (I)

і сполуки формули (I) необов'язково розділяють методами, відомими спеціалісту в даній галузі техніки, на їх енантіомери і/або діастереомери і/або піддають реакції з придатними (i) розчинниками і/або (ii) основами з одержанням їх сольватів, солей і/або сольватів солей.

Інертними розчинниками для стадії способу (II) + (III) → (IV) [амідне сполучення] є, наприклад, ефіри, такі як діетиловий ефір, трет-бутил-метиловий ефір, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, диметиловий ефір гліколю або диметиловий ефір діетиленгліколю, вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан або фракції мінерального масла, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, трихлорметан, чотирихлористий вуглець, 1,2-дихлоретан, трихлоретилен або хлорбензол, або інші розчинники, такі як ацетон, ацетонітрил, етилацетат, піридин, диметилсульфоксид (ДМСО), N,N'-диметилформамід (ДМФА), N,N'-диметилпропіленсечовина (DMPU) або N-метилпіролідінон (NMP). Також можливе використання сумішей згаданих розчинників. Перевагу віддають використанню дихлорметану, тетрагідрофурану, диметилформаміду або сумішей цих розчинників.

Придатними конденсуючими агентами для цих реакцій сполучення є, наприклад, карбодііміди, такі як N,N'-діетил-, N,N'-дипропіл-, N,N'-діізопропіл-, N,N'-дициклогексилкарбодіімід (DCC) або N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид (EDC), похідні фосгену, такі як N,N'-карбонілдіімідазол (CDI) або ізобутил хлорформіат, сполуки 1,2-оксазолію, такі як 3-сульфат 2-етил-5-феніл-1,2-оксазолію або перхлорат 2-трет-бутил 5-метилізоксазолію, ациламіносполуки, такі як 2-етоксі-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін, α-хлоренаміни, такі як 1-хлор-2-метил-1-диметиламіно-1-пропен, сполуки фосфору, такі як ангідрид пропанфосфонові кислоти, діетилціанофосфонат, біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфорил хлорид, гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокси-трис(диметиламіно)фосфонію або гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокси-трис(піролідіно)-фосфонію (PyBOP), або сполуки уронію, такі як тетрафторборат O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (TBTU), гексафторфосфат O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (HBTU), тетрафторборат 2-(2-оксо-1-(2H)-піридил)-1,1,3,3-тетраметилуронію (TPTU), гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (HATU) або

тетрафторборат O-(1H-6-хлорбензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію (TCTU), якщо доречно, в комбінації з додатковими допоміжними засобами, такими як 1-гідроксибензотриазол (HOBt) або N-гідроксисукцинімід (HOSu), і, як основами, карбонатами лужних металів, наприклад, карбонатом натрію або карбонатом калію, або основами-третинними амінами, такими як триетиламін, N-метилморфолін, N-метилпіперидин, N,N-діізопропілетиламін, піридин або 4-N,N-диметиламінопіридин. Перевагу віддають використанню гексафторфосфату O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (HATU) в комбінації з піридином або N,N-діізопропілетиламіном, або гідрохлориду N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду (EDC) в комбінації з 1-гідроксибензотриазолом (HOBt) і триетиламіном, або 1-хлор-2-метил-1-диметил-аміно-1-пропену разом з піридином.

Реакцію (II) + (III) \rightarrow (IV) звичайно проводять в температурному діапазоні від 0 °C до +60 °C, переважно від +10 °C до +40 °C.

Якщо використовують карбонілхлорид, що відповідає сполуці (II), сполучення з аміним компонентом (III) проводять за присутності звичайної органічної допоміжної основи, такої як триетиламін, N-метилморфолін, N-метилпіперидин, N,N-діізопропілетиламін, піридин, 4-N,N-диметиламінопіридин, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) або 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN). Перевагу віддають використанню триетиламіну або N,N-діізопропілетиламіну.

Реакцію аміну (III) з карбонілхлоридом звичайно проводять в температурному діапазоні від -20 °C до +60 °C, переважно в діапазоні від -10 °C до +30 °C.

У свою чергу, одержання карбонілхлоридів проводять звичайним чином шляхом обробки карбонової кислоти (II) тіонілхлоридом або оксалілхлоридом.

Видалення складноефірної групи T¹ на стадії способу (IV) \rightarrow (I) проводять звичайними методами шляхом обробки складного ефіру в інертних розчинниках кислотами або основами, причому в останньому варіанті сіль, що спочатку утворилася, перетворюють шляхом обробки кислотою на вільну карбонову кислоту. У випадку трет-бутилових ефірів, розщеплення складного ефіру переважно проводять з використанням кислот. Складні бензилові ефіри переважно розщеплюють шляхом гідрогенолізу (гідрування) за присутності придатного каталізатора, такого як, наприклад, паладій на активованому вугіллі.

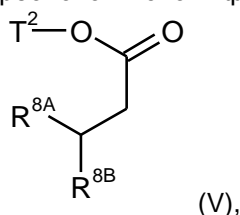
Придатними інертними розчинниками для цих реакцій є вода або органічні розчинники, звичайні для реакцій розщеплення складного ефіру. Такі розчинники переважно включають спирти, такі як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол або трет-бутанол, або ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан або диметилловий ефір гліколю, або інші розчинники, такі як ацетон, дихлорметан, диметилформамід або диметилсульфоксид. Також можливе використання сумішей згаданих вище розчинників. У випадку гідролізу складного ефіру основою, перевагу віддають використанню сумішей води з діоксаном, тетрагідрофураном, метанолом і/або етанолом. У випадку реакції з трифтороцтовою кислотою, перевагу віддають використанню дихлорметану, а у випадку реакції з хлороводнем, перевагу віддають використанню тетрагідрофурану, діетилового ефіру, діоксану або води.

Придатними основами є звичайні неорганічні основи. Такі основи включають, зокрема, гідроксиди лужних або лужноземельних металів, такі як, наприклад, гідроксид літію, гідроксид натрію, гідроксид калію або гідроксид барію, або карбонати лужних або лужноземельних металів, такі як, карбонат натрію, карбонат калію або карбонат кальцію. Перевагу віддають гідроксиду літію, гідроксиду натрію або гідроксиду калію.

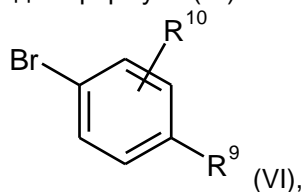
Придатними кислотами для розщеплення складного ефіру є, загалом, сірчана кислота, хлороводень/соляна кислота, бромоводень/бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота або трифторметансульфонова кислота або їх суміші, якщо доречно, з додаванням води. Перевагу віддають хлороводню або трифтороцтовій кислоті у випадку трет-бутилових ефірів, і соляній кислоті у випадку складних метилових ефірів.

Розщеплення складного ефіру звичайно проводять в температурному діапазоні від -20 °C до +100 °C, переважно від 0 °C до +60 °C.

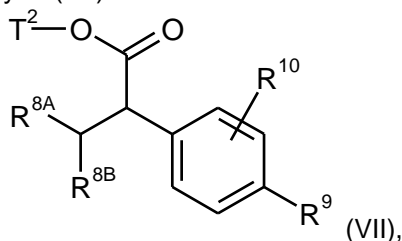
Проміжні сполуки формули (II) можуть бути одержані, наприклад, шляхом [A] початкового депротонування карбонової кислоти формули (V)



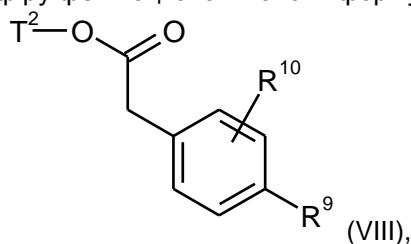
- у якій R^{8A} і R^{8B} мають значення, наведені вище
і
 T^2 означає (C_1-C_4) -алкіл або бензил,
в інертному розчиннику за допомогою основи, і потім арилювання за присутності придатного
5 паладієвого каталізатора фенолбромідом формули (VI)



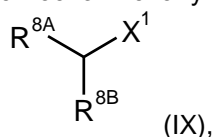
- у якій R^9 і R^{10} мають значення, наведені вище,
з одержанням сполуки формули (VII)



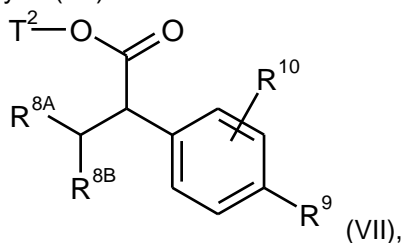
- 10 у якій R^{8A} , R^{8B} , R^9 , R^{10} і T^2 мають значення, наведені вище,
або
[Б] алкілювання складного ефіру фенолоцтової кислоти формули (VIII)



- 15 у якій R^9 і R^{10} мають значення, наведені вище
і
 T^2 означає (C_1-C_4) -алкіл або бензил,
в інертному розчиннику за присутності основи сполукою формули (IX)



- 20 у якій R^{8A} і R^{8B} мають значення, наведені вище
і
 X^1 означає придатну відхідну групу, таку як, наприклад, бром або йод,
з одержанням сполуки формули (VII)



- 25 у якій R^{8A} , R^{8B} , R^9 , R^{10} і T^2 мають значення, наведені вище,
і потім, в кожному випадку, видалення складноефірного радикала T^2 шляхом основного або
кислотного сольволізу або, у випадку, якщо T^2 означає бензил, також шляхом гідрогенолізу, з
одержанням карбонової кислоти (II).

- 30 Реакцію арилювання на стадії способу (V) + (VI) \rightarrow (VII) переважно проводять в толуолі або
сумішах толуол/тетрагідрофуран в температурному діапазоні від +20 °C до +100 °C. У даному
випадку основа, що використовується для депротонування складного ефіру (V), переважно
являє собою біс(триметилсиліл)амід літію. Придатними паладієвими каталізаторами є,

наприклад, ацетат паладію(II) або трис(дибензиліденацетон)дипаладій, в кожному випадку в комбінації з багатим електронами фосфіновим лігандом, що накладає стеричні обмеження на структуру рецептора, таким як 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфеніл або 2-трет-бутилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфеніл [порівн., наприклад, W.A. Moradi, S.L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 123, 7996-8002 (2001)].

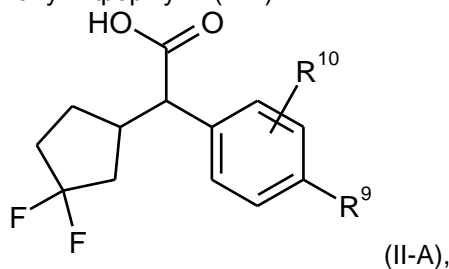
Інертними розчинниками для реакції алкілювання (VIII) + (IX) → (VII) є, наприклад, ефіри, такі як діетиловий ефір, метил-трет-бутиловий ефір, діоксан, тетрагідрофуран, диметиловий ефір гліколю або диметиловий ефір діетиленгліколю, вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан або фракції мінерального масла, або диполярні апротонні розчинники, такі як N,N-диметилформамід (ДМФА), диметилсульфоксид (ДМСО), N,N'-диметилпропіленсечовина (DMPU) або N-метилпіролідіон (NMP). Також можливе використання сумішей згаданих розчинників. Перевагу віддають використанню тетрагідрофурану, диметилформаміду або їх сумішей.

Придатними основами для стадії способу (VIII) + (IX) → (VII) є звичайні сильні неорганічні або органічні основи. Такі основи включають, зокрема, алкоголяти лужних металів, такі як метилат натрію або метилат калію, етилат натрію або етилат калію або трет-бутилат натрію або трет-бутилат калію, гідриди лужних металів, такі як гідрид натрію або гідрид калію, або аміді, такі як біс(триметилсиліл)амід літію, біс(триметилсиліл)амід натрію або біс(триметилсиліл)амід калію або діізопропіламід літію. Перевагу віддають використанню трет-бутилату калію, гідриду натрію або діізопропіламіду літію.

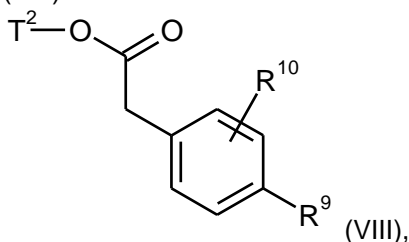
Реакцію (VIII) + (IX) → (VII) звичайно проводять в температурному діапазоні від -80 °C до +40 °C, переважно від -20 °C до +20 °C.

Видалення складноефірної групи T² на стадії способу (VII) → (II) проводять шляхом, аналогічним описаному вище для складноефірного радикала T¹.

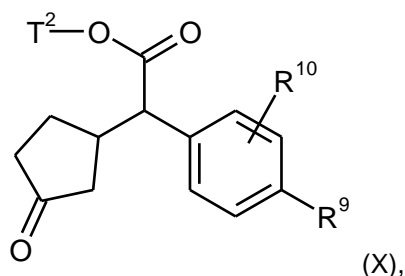
Альтернативно, проміжні сполуки формули (II-A)



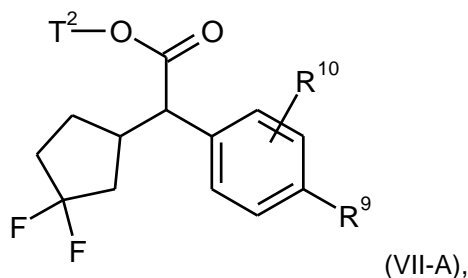
у якій R⁹ і R¹⁰ мають значення, наведені вище, також можуть бути одержані шляхом початкового перетворення складного ефіру фенілоцтової кислоти формули (VIII)



у якій R⁹, R¹⁰ і T² мають значення, наведені вище, за допомогою індукованого основою приєднання до 2-циклопентен-1-ону на сполуку формули (X)



у якій R⁹, R¹⁰ і T² мають значення, наведені вище, потім фторування цієї сполуки 1,1'-[(трифтор-λ⁴-сульфаніл)іміно]біс(2-метоксіетаном) при каталізі трифторидом бору з одержанням сполуки формули (VII-A)

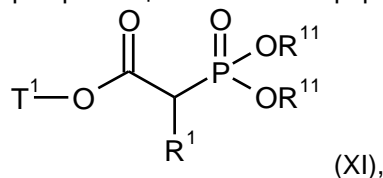


у якій R^9 , R^{10} і T^2 мають значення, наведені вище,
і згодом видалення складноефірної групи T^2 , знову з одержанням карбонової кислоти (II-A).

На стадії способу (VIII) \rightarrow (X), для депротонування складного ефіру (VIII), перевагу віддають використанню амідної основи, такої як діізопропіламід літію або біс(триметилсиліл)амід літію. Для деоксифторування у перетворенні (X) \rightarrow (VII-A), замість 1,1'-[(трифтор- λ^4 -сульфаніл)-іміно]біс(2-метоксіетану) ("дезоксофтор"), згаданого вище, також можливо, якщо доречно, використовувати інші відомі агенти фторування, такі як трифторид діетиламіносірки (DAST) або трифторид морфоліносірки (морфо-DAST) [для послідовності реакцій (VIII) \rightarrow (X) \rightarrow (VII-A), порівн., наприклад, T. Mase і ін., J. Org. Chem. 66 (20), 6775-6786 (2001)].

Проміжні сполуки формули (III), залежно від їх схеми заміщення, можуть бути одержані, наприклад, шляхом або

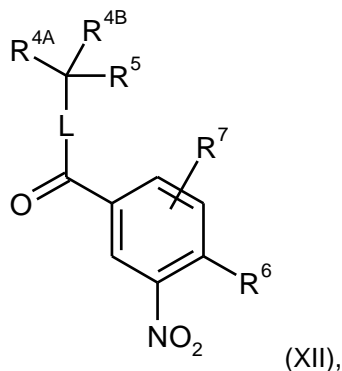
[B-1] реакції складного ефіру фосфонооцтової кислоти формули (XI)



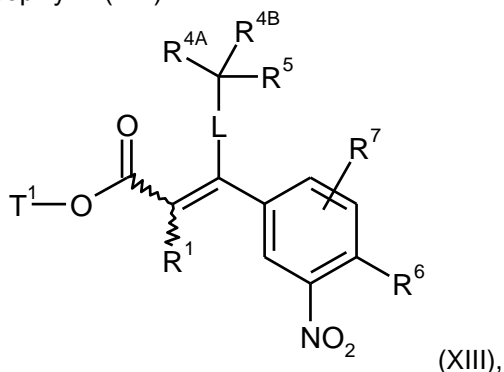
у якій R^1 і T^1 мають значення, наведені вище
і

R^{11} означає (C_1 - C_4)-алкіл,

в інертному розчиннику, в індукованій основною реакції олефінування, з 3-нітробензоїльною сполукою формули (XII)



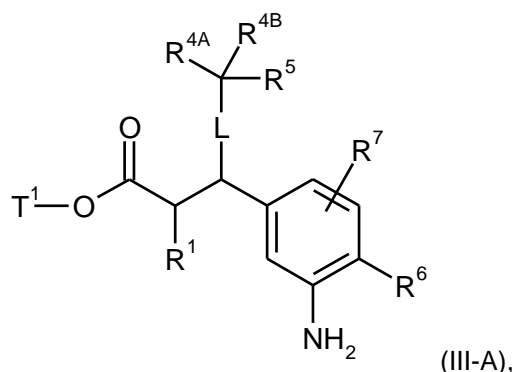
у якій L, R^{4A} , R^{4B} , R^5 , R^6 і R^7 мають значення, наведені вище,
з одержанням сполуки формули (XIII)



у якій L, R^1 , R^{4A} , R^{4B} , R^5 , R^6 , R^7 і T^1 мають значення, наведені вище,

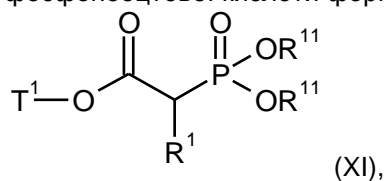
і потім гідрогенізування цієї сполуки за присутності придатного паладієвого або платинового каталізатора з одержанням складного ефіру 3-(3-амінофеніл) пропіонової кислоти формули (III-

A)



у якій L, R¹, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ і T¹ мають значення, наведені вище,
або

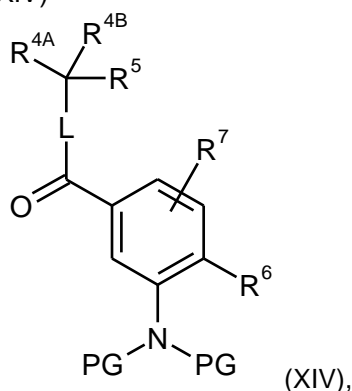
5 [B-2] реакції складного ефіру фосфонооцтової кислоти формули (XI)



у якій R¹ і T¹ мають значення, наведені вище
і

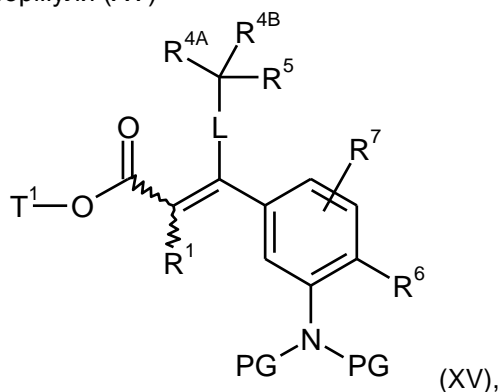
R¹¹ означає (C₁-C₄)-алкіл

10 в інертному розчиннику, в індукованій основою реакції олефінування, із захищеною 3-аміно-бензоїльною сполукою формули (XIV)



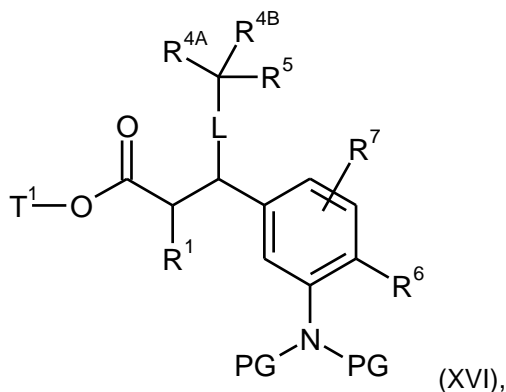
у якій L, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶ і R⁷ мають значення, наведені вище
і

15 PG означає бензил або 4-метоксибензил як інертну амінозахисну групу,
з одержанням сполуки формули (XV)

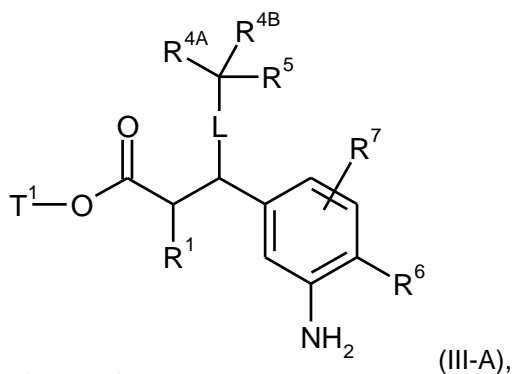


у якій L, PG, R¹, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ і T¹ мають значення, наведені вище,
і потім або (i) відновлення цієї сполуки магнієм в метанолі з одержанням сполуки формули

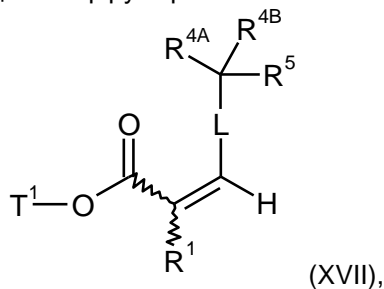
20 (XVI)



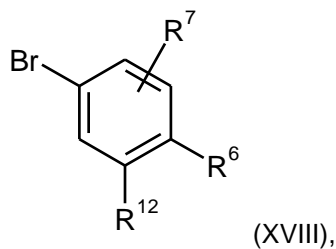
у якій L, PG, R¹, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ і T¹ мають значення, наведені вище,
з одержанням після видалення амінозахисних груп PG згідно з звичайними методами,
шляхом гідрогенолізу або окиснення, складного ефіру 3-(3-амінофеніл)пропіонової кислоти
формули (III-A)



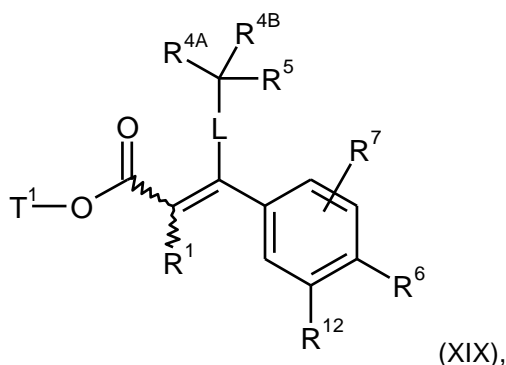
у якій L, R¹, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ і T¹ мають значення, наведені вище,
або (ii) перетворення сполуки формули (XV) в одностадійному способі шляхом гідрування за
присутності придатного паладієвого або платинового каталізатора на складний ефір 3-(3-аміно-
феніл) пропіонової кислоти формули (III-A),
або
[Г] сполучення похідної складного ефіру акрилової кислоти формули (XVII)



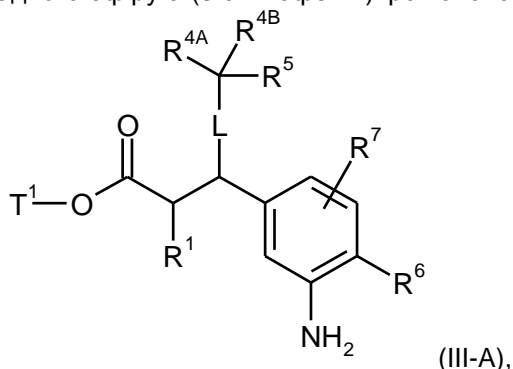
у якій L, R¹, R^{4A}, R^{4B}, R⁵ і T¹ мають значення, наведені вище,
в інертному розчиннику при каталізі паладієм з 3-аміно- або 3-нітрофенілбромідом формули
(XVIII)



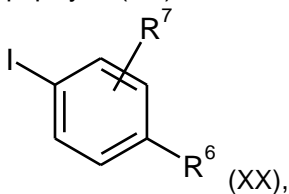
у якій R⁶ і R⁷ мають значення, наведені вище
і
R¹² означає аміно або нітро,
з одержанням сполуки формули (XIX)



у якій L, R¹, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷, R¹² і T¹ мають значення, наведені вище,
і потім відновлення цієї сполуки воднем за присутності придатного паладієвого або
платинового каталізатора або, у випадку, якщо R¹² означає аміно, альтернативно, магнієм в
5 метанолі з одержанням складного ефіру 3-(3-амінофеніл)пропіонової кислоти формули (III-A)

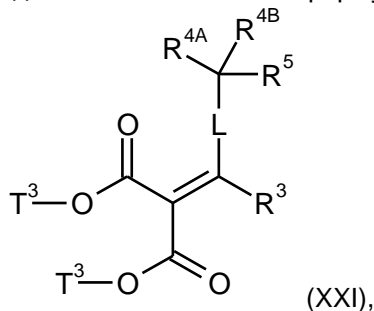


у якій L, R¹, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ і T¹ мають значення, наведені вище,
або
[Д-1] перетворення фенілідиду формули (XX)



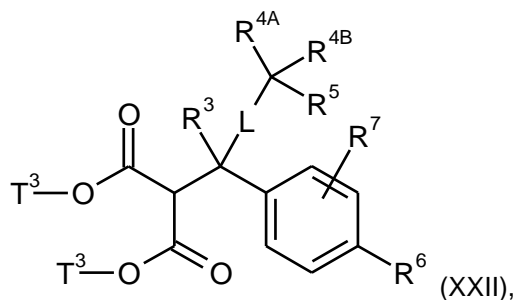
10

у якій R⁶ і R⁷ мають значення, наведені вище,
в інертному розчиннику реакцією з ізопропілмагнійхлоридом за присутності хлориду літію з
одержанням відповідної сполуки фенілмагнію, потім сполучення цієї сполуки in situ при каталізі
міддю(I) зі складним ефіром алкіліденмалонової кислоти формули (XXI)

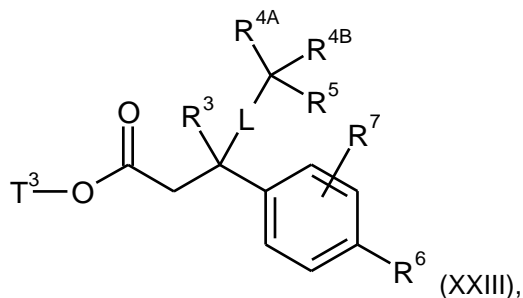


15

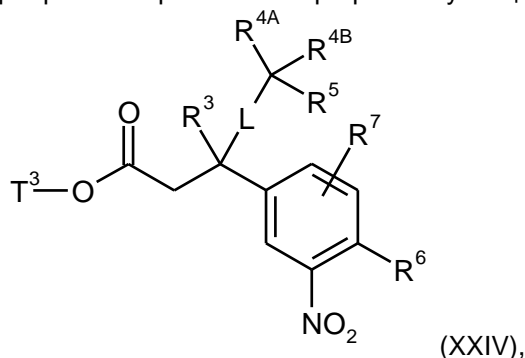
у якій L, R³, R^{4A}, R^{4B} і R⁵ мають значення, наведені вище
і
T³ означає метил або етил,
з одержанням сполуки формули (XXII)



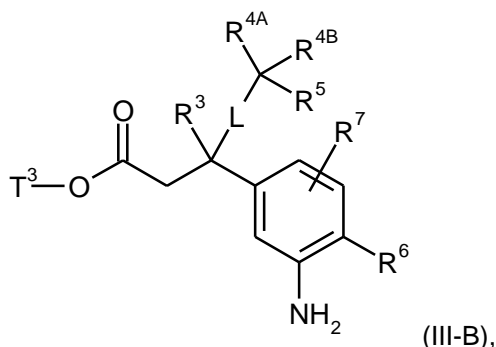
- у якій L, R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ і T³ мають значення, наведені вище,
 потім видалення однієї із двох складноєфірних груп шляхом нагрівання з хлоридом літію в
 суміші ДМСО/вода, потім перетворення одержуваного складного ефіру 3-фенілпропіонової
 5 кислоти формули (XXIII)



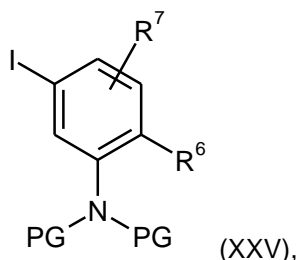
- у якій L, R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ і T³ мають значення, наведені вище,
 за реакцією з тетрафторборатом нітронію в 3-нітрофенільну похідну формули (XXIV)



- 10 у якій L, R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ і T³ мають значення, наведені вище,
 і, на закінчення, гідрогенізування за присутності придатного паладієвого або платинового
 каталізатора з одержанням складного ефіру 3-(3-амінофеніл) пропіонової кислоти формули (III-
 B)



- 15 у якій L, R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ і T³ мають значення, наведені вище,
 або
 [Д-2] перетворення захищеного 3-амінофенілюдиду формули (XXV)

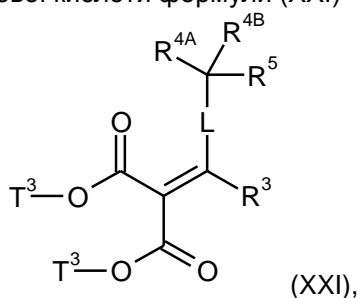


у якій R^6 і R^7 мають значення, наведені вище

і

PG означає бензил або 4-метоксибензил як інертної амінозахисної групи,

- 5 в інертному розчиннику, реакцією з ізопропілмагнійхлоридом за присутності хлориду літію у відповідну фенілмагнієву сполуку, потім сполучення цієї сполуки *in situ* при каталізі міддю(I) зі складним ефіром алкіліденмалонової кислоти формули (XXI)

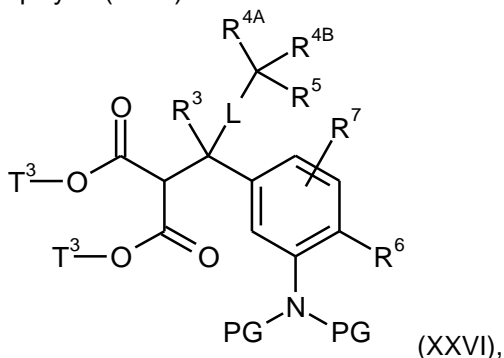


у якій L, R^3 , R^{4A} , R^{4B} і R^5 мають значення, наведені вище

і

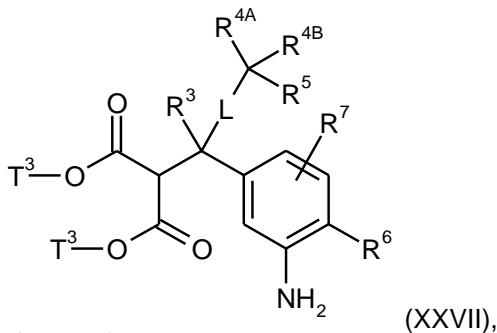
T^3 означає метил або етил,

з одержанням сполуки формули (XXVI)



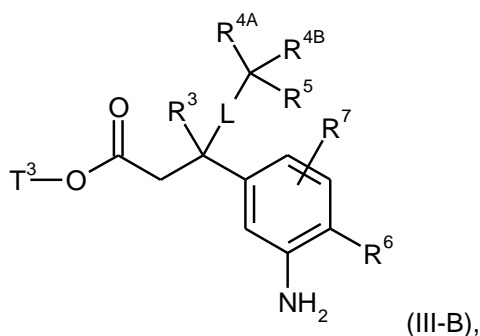
у якій L, PG, R^3 , R^{4A} , R^{4B} , R^5 , R^6 , R^7 і T^3 мають значення, наведені вище,

- 15 потім зняття захисту з цієї сполуки шляхом гідрогенолізу або шляхом обробки придатним окисником, таким як, наприклад, 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон (DDQ), з одержанням сполуки формули (XXVII)

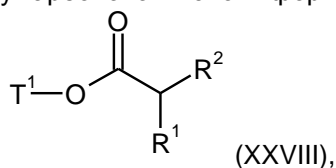


у якій L, R^3 , R^{4A} , R^{4B} , R^5 , R^6 , R^7 і T^3 мають значення, наведені вище,

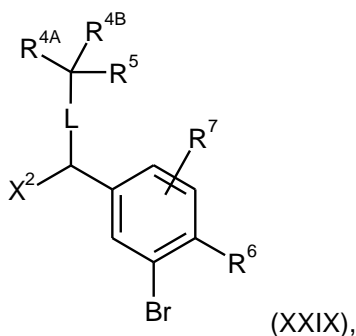
- 20 і, потім, видалення однієї із двох складноефірних груп шляхом нагрівання з хлоридом літію в суміші ДМСО/вода, з одержанням 3-(3-амінофеніл)пропіонової кислоти формули (III-B)



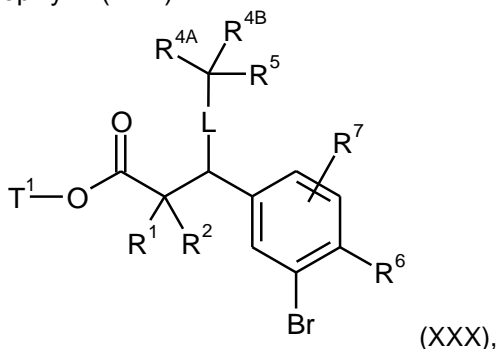
у якій L, R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ і T³ мають значення, наведені вище,
або
[E] алкілювання складного ефіру карбонової кислоти формули (XXVIII)



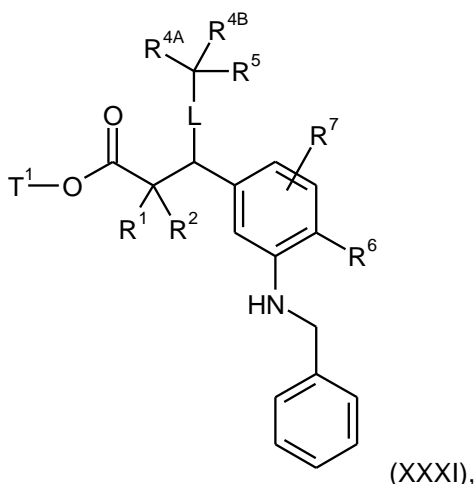
у якій R¹, R² і T¹ мають значення, наведені вище,
в інертному розчиннику, після α-депротонування, за допомогою 3-бромбензильної сполуки
формули (XXIX)



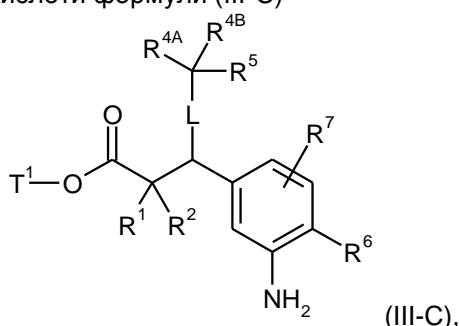
у якій L, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶ і R⁷ мають значення, наведені вище
і
X² означає придатну відхідну групу, таку як хлор, бром, йод, мезилат, трифлат або тозилат,
з одержанням сполуки формули (XXX)



у якій L, R¹, R², R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ і T¹ мають значення, наведені вище,
потім реакції з бензиламіном за присутності основи і паладієвого каталізатора з одержанням
сполуки формули (XXXI)



у якій L, R¹, R², R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ і T¹ мають значення, наведені вище,
і потім видалення N-бензильної групи шляхом гідрогенолізу, з одержанням складного ефіру
3-(3-амінофеніл)пропіонової кислоти формули (III-C)



у якій L, R¹, R², R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ і T¹ мають значення, наведені вище.

Придатними для депротонування складного фосфонефіру (XI) в реакціях олефінування
(XI) + (XII) → (XIII) і (XI) + (XIV) → (XV) є, зокрема, ненуклеофільні сильні основи, такі як,
наприклад, гідрид натрію або гідрид калію, біс(триметилсиліл)амід літію, біс(триметилсиліл)амід
натрію або біс(триметилсиліл)амід калію або діізопропіламід літію; перевагу віддають
використанню гідриду натрію.

Гідрування в стадіях способу (XIII) → (III-A), (XV) → (III-A), (XIX) → (III-A) і (XXIV) → (III-B)
звичайно проводять в стаціонарній атмосфері водню при атмосферному або підвищеному
тиску. Переважно використовуваний каталізатор являє собою паладій або платину на
активованому вугіллі (як підкладки каталізатора). Видалення амінозахисної групи(груп) в
перетвореннях (XVI) → (III-A), (XXVI) → (XXVII) і (XXXI) → (III-C) звичайно проводять шляхом
гідрогенолізу згідно з такою ж методикою; якщо PG в (XVI) або (XXVI) означає п-метоксибензил,
зняття захисту альтернативно також можна провести шляхом окиснення, наприклад за
допомогою 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінону (DDQ) або нітрату амонію-церію(IV).

Кращим для застосування як паладієвого каталізатора для реакції (XVII) + (XVIII) → (XIX)
[реакція Хека] є ацетат паладію(II) або трис(добензиліденацетон)дипаладій(0), в кожному
випадку в комбінації з фосфіновим лігандом, таким як, наприклад, три-трет-бутилфосфін,
трифенілфосфін або три-2-толілфосфін.

Перетворення фенілйодиду (XX) на відповідну фенілмагнієву сполуку та її опосередковане
міддю(I) 1,4-приєднання до алкіліденмалонату (XXI) з одержанням продукту формули (XXII)
проводять звичайним методом, відомим із літератури [див., наприклад, P. Knochel і ін.,
Tetrahedron 56, 2727-2731 (2000), і літературу, цитовану там]; це також відноситься і до
аналогічної реакції (XXV) + (XXI) → (XXVI).

Особливо придатними для α-депротонування складних ефірів карбонових кислот (XXVIII) в
реакціях алкілювання (XXVIII) + (XXIX) → (XXX) є ненуклеофільні сильні основи, такі як,
наприклад, трет-бутилат натрію або трет-бутилат калію, гідрид натрію або гідрид калію,
діізопропіламід літію або біс(триметилсиліл)амід літію; біс(триметилсиліл)амід натрію або
біс(триметилсиліл)амід калію; перевагу віддають використанню діізопропіламіду літію. Кращими
інертними розчинниками для цієї реакції є ефіри, такі як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір,
метил трет-бутиловий ефір, тетрагідрофуран, диметилловий ефір гліколю або диметилловий ефір
діетиленгліколю. Реакцію звичайно проводять в температурному діапазоні від -80 °C до +25 °C.

Для перетворення (XXX) \rightarrow (XXXI) [сполучення Бухвальда-Хартвіга з бензиламіном], переважним каталізатором є трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) в комбінації з (\pm)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилом як фосфіновим лігандом, і кращою основою є трет-бутилат натрію або трет-бутилат калію [порівн., наприклад, J. P. Wolfe і S. L. Buchwald, *Organic Syntheses*, Coll. т. 10, 423 (2004), т. 78, 23 (2002)].

Реакції, описані вище, можна проводити при атмосферному тиску, при підвищеному тиску або при зниженому тиску (наприклад, в діапазоні від 0.5 до 5 бар); як правило, зазначені реакції в кожному випадку проводять при атмосферному тиску.

Розділення сполук відповідно до винаходу на відповідні енантіомери і/або діастереомери може здійснюватися у випадку необхідності, залежно від доцільності, вже на стадії сполук (II), (III), (IV), (VII), (XVI), (XXII), (XXIII), (XXIV), (XXVI), (XXVII), (XXX) або (XXXI), які потім вводять в подальшу реакцію в розділеному вигляді відповідно до описаних вище послідовностей способу. Таке розділення ізомерів можна проводити звичайними методами, відомими спеціалісту в даній галузі техніки. У рамках даного винаходу, перевагу віддають використанню хроматографічних методів на ахіральних або хіральних розділових фазах; у випадку карбонових кислот як проміжних сполук або кінцевих продуктів, розділення альтернативно також можна здійснювати через діастереомерні солі.

Сполуки формул (V), (VI), (VIII), (IX), (XI), (XII), (XIV), (XVII), (XVIII), (XX), (XXI), (XXV), (XXVIII) і (XXIX) є або доступними для придбання, або описані як такі в літературі, або вони можуть бути одержані способом, очевидним для спеціаліста в даній галузі техніки, аналогічно методам, опублікованим в літературі. Численні докладні методики і посилання на літературу, що описують одержання вихідних речовин, також можна знайти в експериментальній частині в розділі, що стосується одержання вихідних речовин і проміжних сполук.

Одержання сполук відповідно до винаходу може бути проілюстровано за допомогою схем реакцій, наведених як приклади нижче:

Схема 1

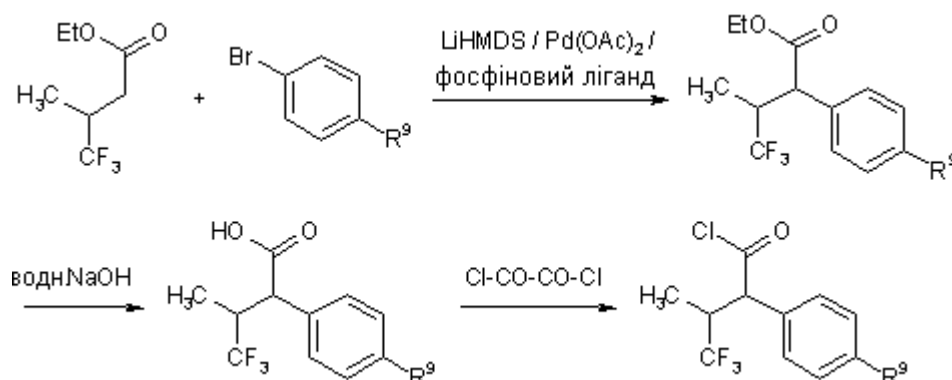


Схема 2

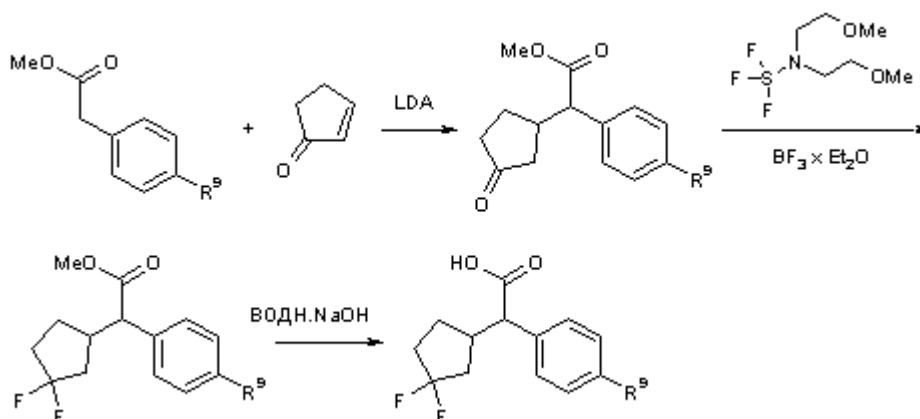
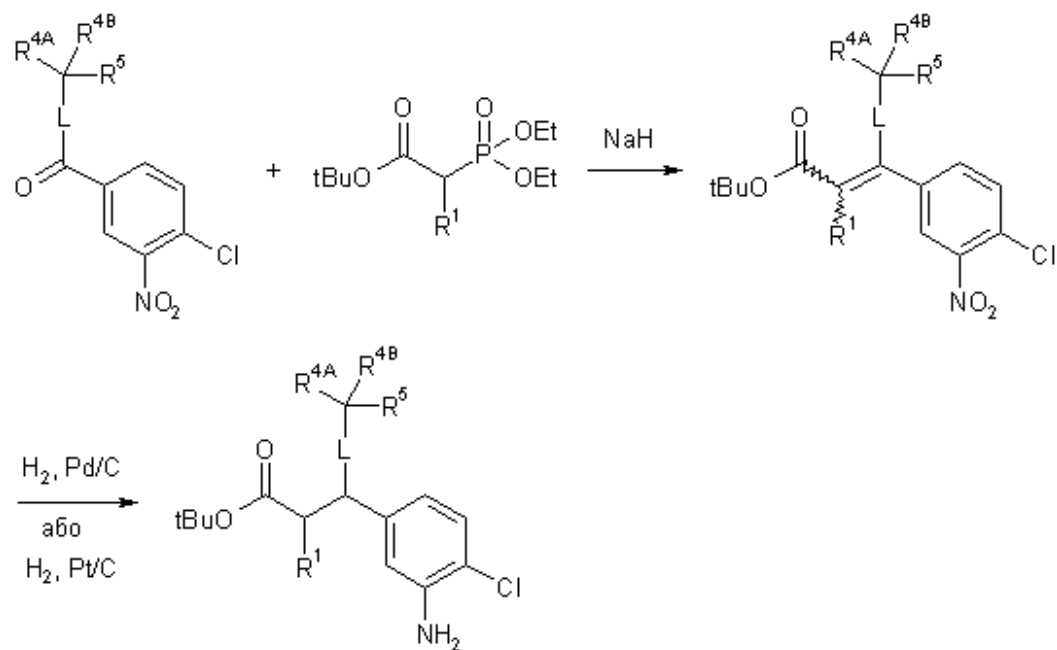


Схема 3a



5

Схема 3b

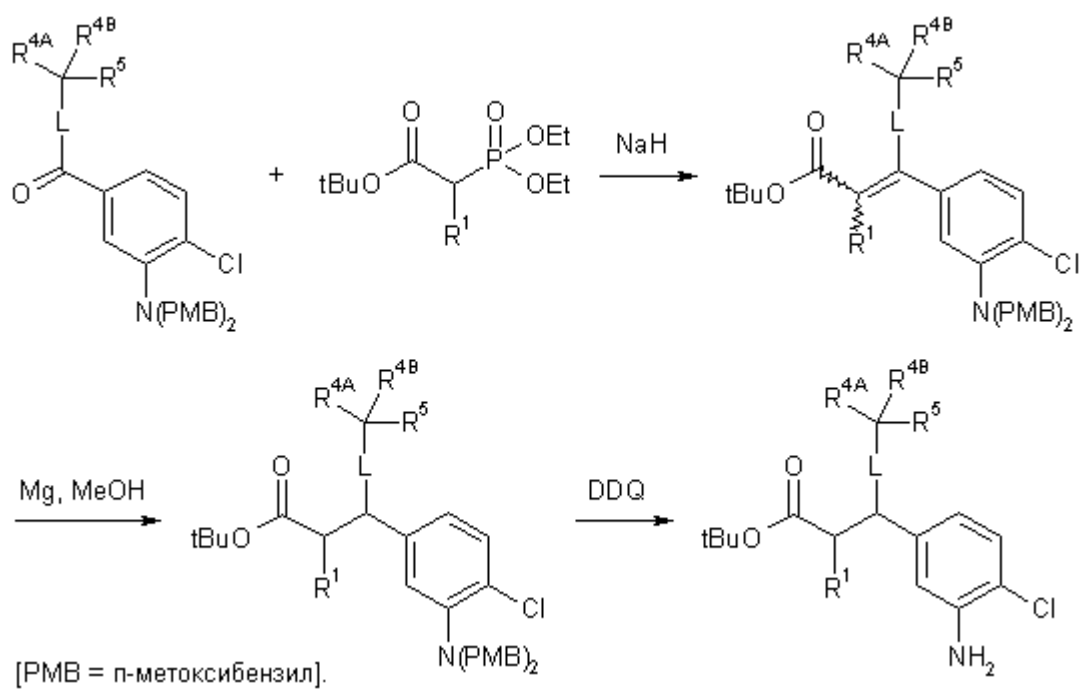


Схема 4

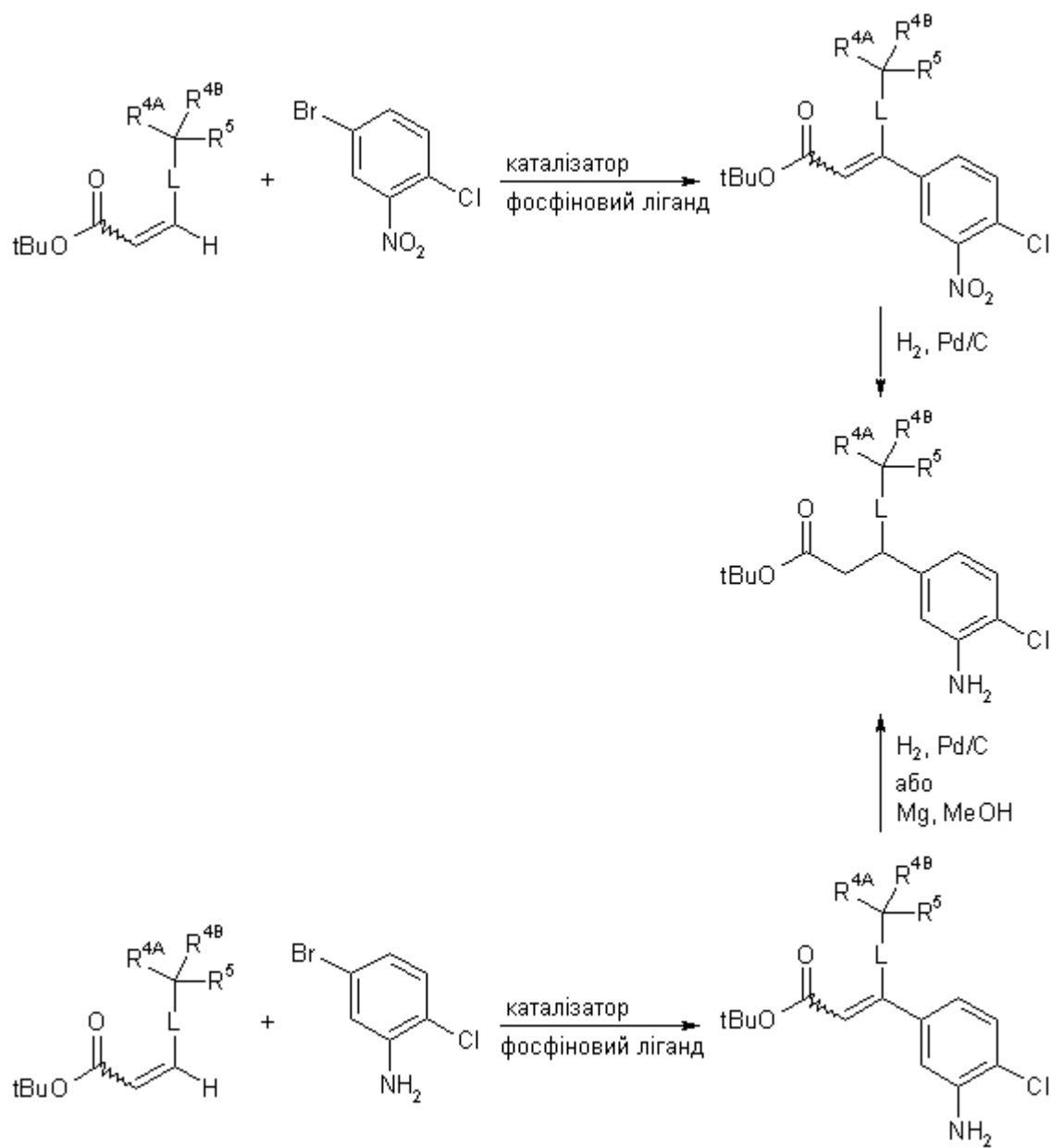
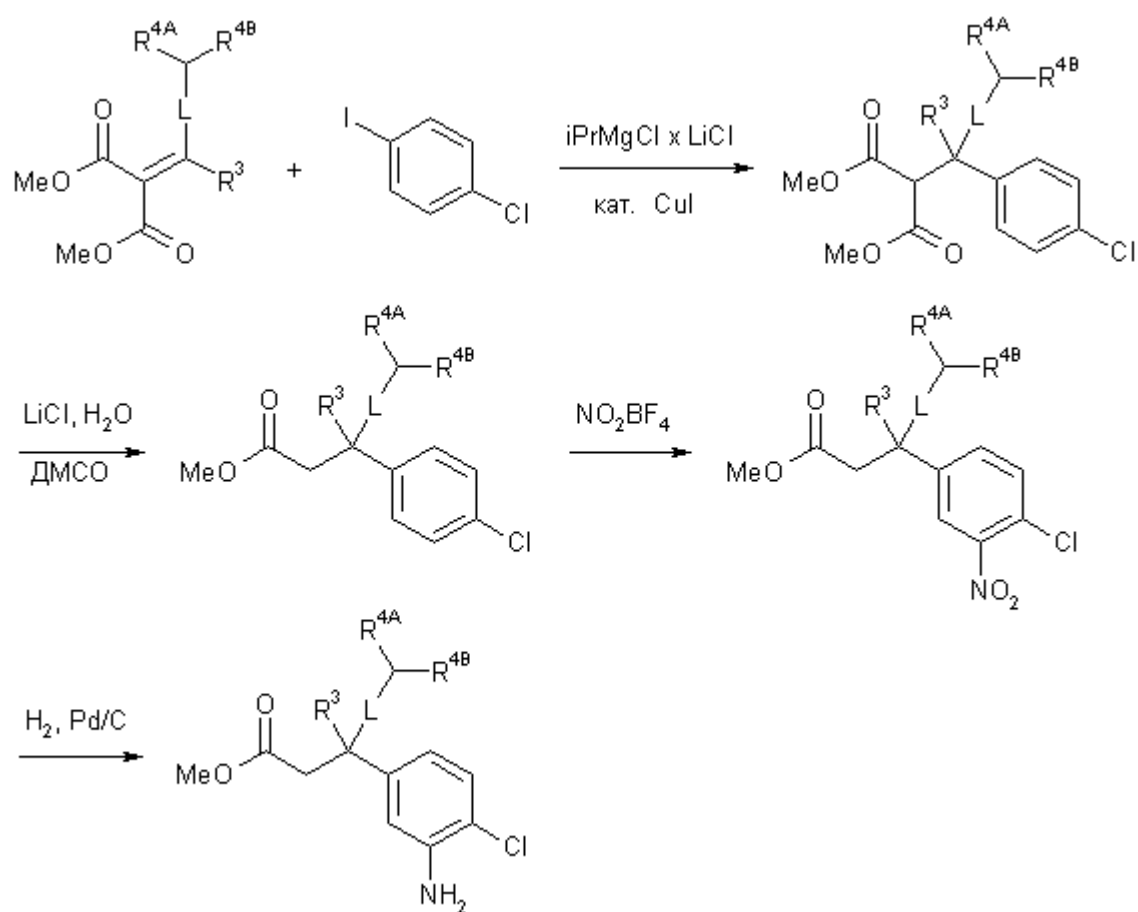


Схема 5a



5 Схема 5b

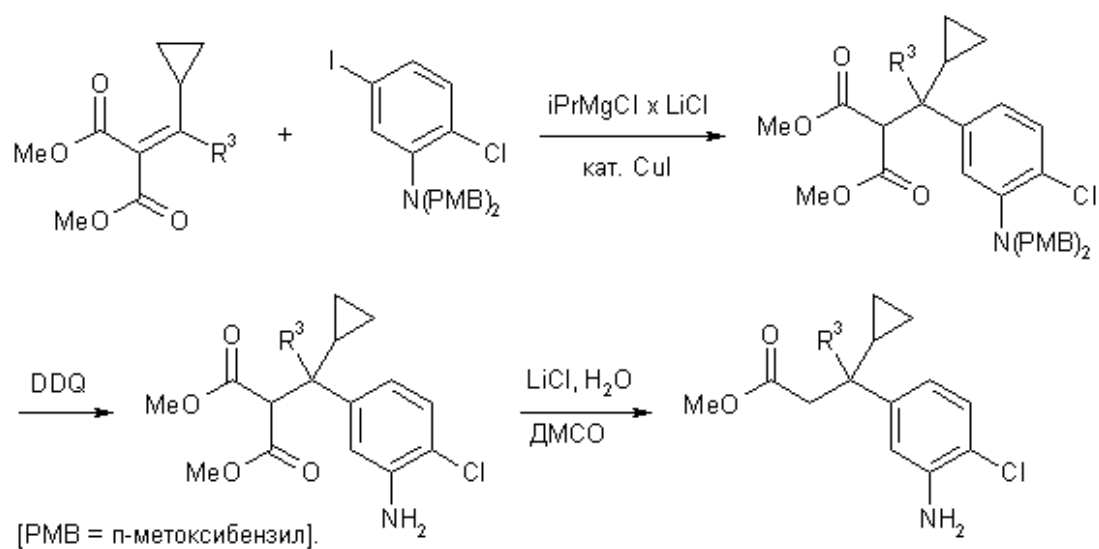
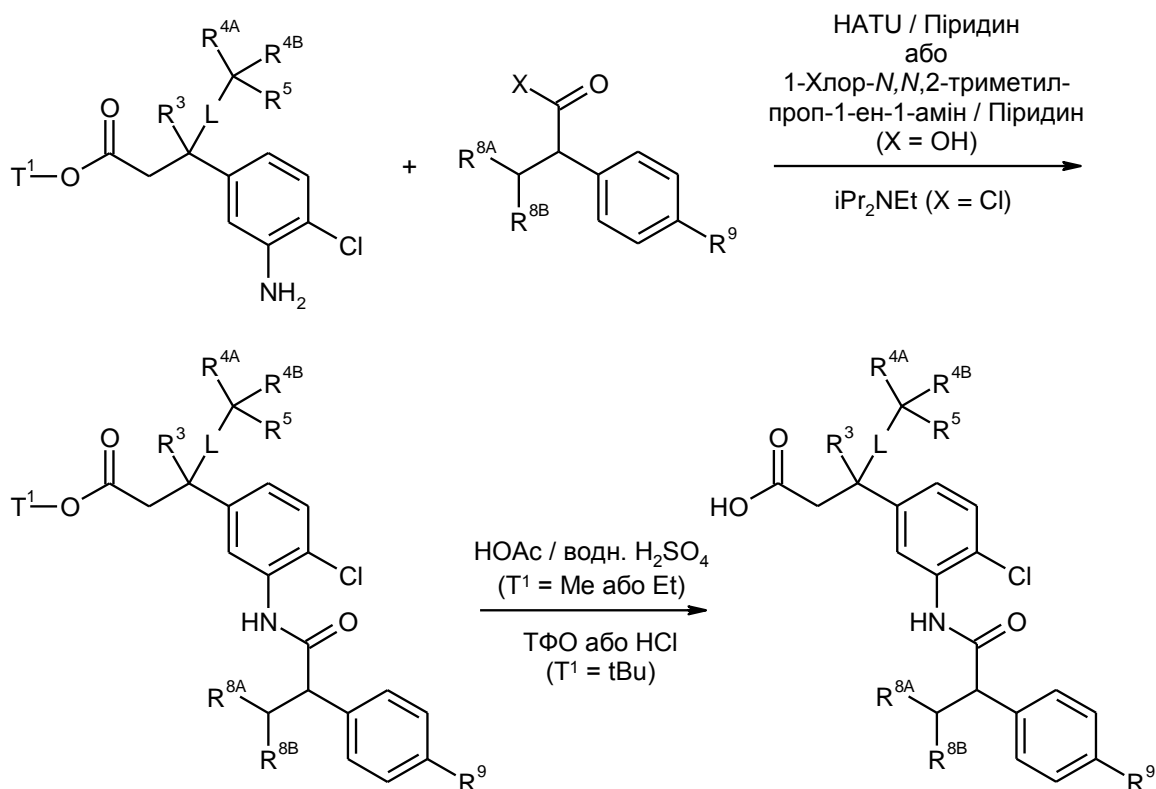


Схема 6



5

Сполуки відповідно до винаходу мають цінні фармакологічні властивості і можуть застосовуватися для запобігання і лікування порушень у людей і тварин.

Сполуки відповідно до винаходу є сильними активаторами розчинної гуанілатциклази. Вони приводять до розширення судин, інгібування агрегації тромбоцитів і зниження кров'яного тиску та збільшення коронарного кровотоку. Ці ефекти опосередковуються через пряму гем-незалежну активацію розчинної гуанілатциклази і збільшення внутрішньоклітинного цГМФ.

Крім того, сполуки відповідно до винаходу мають вигідні фармакокінетичні властивості, зокрема, що стосується їх біодоступності і/або тривалості дії після внутрішньовенного або перорального введення.

Сполуки відповідно до винаходу є особливо придатними для лікування і/або запобігання серцево-судинних, легеневих, тромбоемболічних і фіброзних порушень.

Відповідно, сполуки згідно з винаходом можуть застосовуватися в лікарських засобах для лікування і/або запобігання серцево-судинних порушень, таких як, наприклад, високий кров'яний тиск (гіпертензія), серцева недостатність, коронарна хвороба серця, стабільна і нестабільна стенокардія, легенева артеріальна гіпертензія (РАН) і інші форми легеневої гіпертензії (РН), ниркова гіпертензія, периферійні і серцево-судинні порушення, аритмії, передсердні і шлуночкові аритмії і порушення провідності, такі як, наприклад, передсердно-шлуночкова блокада I-III ступеня, надшлуночкова тахіаритмія, фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, фібриляція шлуночків, тріпотіння шлуночків, шлуночкова тахіаритмія, двонаправлена шлуночкова тахікардія, передсердна і шлуночкова екстрасистолії, ПШ-вузлова екстрасистолія, синдром слабкості синусного вузла, непритомність, ПШ-вузлова реципрокна тахікардія, синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта, гострий коронарний синдром (ACS), аутоімунні порушення з боку серця (перикардит, ендокардит, вальвуліт, аортит, кардіоміопатії), кардіоміопатія боксерів, аневризми, шок, такий як кардіогенний шок, септичний шок і анафілактичний шок, крім того для лікування і/або запобігання тромбоемболічних ускладнень і ішемій, таких як міокардіальна ішемія, інфаркт міокарда, удар, гіпертрофія серця, транзиторні і ішемічні атаки, прееклампсія, запальні серцево-судинні порушення, спазми коронарних артерій і периферичних артерій, утворення набряків, таких як, наприклад, набряк легенів, набряк головного мозку, набряк нирок або набряк, викликаний серцевою недостатністю, периферичними порушеннями кровообігу, реперфузійними ушкодженнями, артеріальним і венозним тромбозом, мікроальбумінурією, міокардіальною недостатністю, ендотеліальною

дисфункцією, мікросудинним і макросудинним ушкодженням (васкуліт), а також для запобігання рестенозів, наприклад, після тромболітичної терапії, черезшкірної транскатетерної коронарної ангіопластики (РТА), черезшкірної транскатетерної коронарної ангіопластики (РТСА), пересадок серця і операцій з його відключенням.

У рамках даного винаходу, термін серцева недостатність включає як гострий, так і хронічний прояв серцевої недостатності, а також більш специфічні або зв'язані типи захворювань, такі як гостра декомпенсована серцева недостатність, правостороння серцева недостатність, лівостороння серцева недостатність, глобальна серцева недостатність, ішемічна кардіоміопатія, дилатаційна кардіоміопатія, гіпертрофічна кардіоміопатія, ідіопатична кардіоміопатія, уроджені пороки серця, пороки клапана серця, серцева недостатність, пов'язана з пороками клапана серця, стеноз мітральних клапанів, мітральна недостатність, аортальний стеноз, аортальна недостатність, трикуспідальний стеноз, трикуспідальна недостатність, стеноз легеневого стовбура, недостатність легеневого стовбура, комбіновані пороки клапана серця, запалення міокарда (міокардит), хронічний міокардит, гострий міокардит, вірусний міокардит, серцева недостатність при цукровому діабеті, алкогольна кардіоміопатія, "хвороби накопичення" серця, і діастолічна і систолічна серцева недостатність.

Крім того, сполуки відповідно до винаходу також можна застосовувати для лікування і/або запобігання артеріосклерозу, порушення ліпідного обміну, гіполіпопротеїнемії, дисліпідемії, гіпертригліцеридемії, гіперліпідемії, комбінованих гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, абеталіпопротеїнемії, ситостеролемії, ксантоматозу, танжерської хвороби, тучності, ожиріння і метаболічного синдрому.

Крім того, сполуки відповідно до винаходу можна застосовувати для лікування і/або запобігання первинного і вторинного феномена Рейно, порушень мікроциркуляції, переможеної хромоти, шуму в вухах, периферичної і вегетативної невропатії, діабетичної мікроангіопатії, діабетичної ретинопатії, діабетичних язв на кінцівках, гангрени, CREST-синдрому, еритематозу, оніхомікозу і ревматичних порушень.

Крім того, сполуки відповідно до винаходу можна застосовувати для запобігання пов'язаних з ішемією і/або реперфузією ушкоджень органів або тканин, а також як добавки в розчини для перфузії і консервування органів, частин органів, тканин або частин тканин людини або тварин, зокрема при оперативному втручанні або в галузі трансплантаційної медицини.

Сполуки відповідно до винаходу, крім того, є придатними для лікування і/або запобігання порушень нирок, зокрема ниркової недостатності і відмови нирок. В рамках даного винаходу, терміни ниркова недостатність і відмова нирки включають і гострий і хронічний прояв таких, а також первопричинні або зв'язані захворювання нирок, такі як ниркова гіперперфузія, інтрадіалізна гіпотензія, обструктивна уропатія, гломерулопатія, гломерулонефрит, гострий гломерулонефрит, гломерулосклероз, тубулоінтерстиціальні захворювання, нефропатичні захворювання, такі як первинне і уроджене захворювання нирок, нефрит, імуннологічні захворювання нирок, такі як відторгнення трансплантата нирки і викликані імунним комплексом захворювання нирок, нефропатія, викликана токсичними речовинами, нефропатія, викликана контрастними речовинами, діабетична і не-діабетична нефропатія, пієлонефрит, кісти нирки, нефросклероз, гіпертонічний нефросклероз і нефротичний синдром, який можна охарактеризувати діагностично, наприклад, аномально зниженим(-ою) креатиніном і/або екскрецією води, аномально підвищеними концентраціями в крові сечовини, азоту, калію і/або креатиніну, зміненою активністю ниркових ферментів, таких як, наприклад, глутамілсинтетаза, зміненою(-им) осмолярністю сечі або об'ємом сечі, підвищеним вмістом мікроальбуміну, макроальбуміну в сечі, ушкодженням клубочків і артеріол, тубулярною дилатацією гіперфосфатемією і/або потребою в діалізі. Даний винахід також включає застосування сполук відповідно до винаходу для лікування і/або запобігання ускладнень ниркової недостатності, таких як, наприклад, гіпертензія, набряк легенів, серцева недостатність, уремія, анемія, електролітні порушення (наприклад, гіперкаліємія, гіпонатріємія) і порушення обміну речовин в кістковій тканині і вуглеводного обміну.

Крім того, сполуки відповідно до винаходу придатні для лікування і/або запобігання порушень сечостатевої системи, таких як, наприклад, доброякісний синдром передміхурової залози (BPS), доброякісна гіперплазія передміхурової залози (BPH), доброякісне збільшення передміхурової залози (BPE), обструкція вихідного отвору сечового міхура (BOO), синдром нижніх сечовивідних шляхів (LUTS), нейрогенний гіперактивний сечовий міхур (OAB), нетримання, таке як, наприклад, змішане, ургентне, нетримання при напруженні або внаслідок переповнення сечового міхура (MUI, UII, SUI, OUI), тазовий біль, і також еректильна дисфункція і жіноча сексуальна дисфункція.

Сполуки відповідно до винаходу також є придатними для лікування і/або запобігання

астматичних порушень, хронічного обструктивного захворювання легенів (ХОЗЛ), гострого респіраторного дистрес-синдрому (ARDS) і гострого ушкодження легенів (ALI), альфа-1-антитрипсिनкової недостатності (AATD), фіброзу легенів, емфіземи легенів (наприклад, емфіземи легенів, викликані сигаретним димом) і фіброзно-кістозної дегенерації (CF), а також легеневої артеріальної гіпертензії (ПАН) і інших форм легеневої гіпертензії (PH), в тому числі хвороб лівого відділу серця, ВІЛ, серповидно-клітинної анемії, тромбоемболії, саркоїдозу, ХОЗЛ або асоційованої з фіброзом легенів легеневої гіпертензії.

Сполуки, описані в даному винаході, також є активними сполуками для боротьби з захворюваннями центральної нервової системи, що характеризуються порушеннями НО/цГМФ системи. Вони є придатними, зокрема, для покращання сприйняття, концентрації уваги, навчання або пам'яті після когнітивних порушень, подібних тим, які зустрічаються, зокрема, у зв'язку з станами/захворюваннями/синдромами, такими як помірні когнітивні порушення, пов'язані з віком порушення навчання і пам'яті, пов'язана з віком втрата пам'яті, судинна деменція, черепно-мозкова травма, удар, деменція, виникаюча після ударів (післяударна деменція), післятравматичний стан, пов'язаний з черепно-мозковою травмою, загальні порушення концентрації уваги, порушення концентрації уваги у дітей з проблемами навчання і пам'яті, хвороба Альцгеймера, деменція з тільцями Леві, деменція з дегенерацією лобових долей, включаючи синдром Піка, хвороба Паркінсона, прогресуючий ядерний параліч, деменція з кортикобазальною дегенерацією, аміолатеральний склероз (ALS), хвороба Хантінгтона, демієлінізація, розсіяний склероз, таламічна дегенерація, деменція Крейтцфельда-Якоба, деменція при ВІЛ, шизофренія з деменцією або психоз Корсакова. Такі сполуки також є придатними для лікування і/або запобігання порушень центральної нервової системи, таких як стани страху, напруги і депресії, пов'язані з ЦНС сексуальні дисфункції і порушення сну, а також для боротьби з патологічними порушеннями приймання їжі, стимуляторів і речовин, що викликають звикання.

Сполуки відповідно до винаходу, крім того, також є придатними для контролювання церебрального кровотоку і, таким чином, являть ефективні засоби для боротьби з мігренню. Вони також є придатними для профілактики і боротьби з ускладненнями церебрального інфаркту (Aporlexia cerebri), наприклад, удару, церебральної ішемії і черепно-мозкової травми. Сполуки відповідно до винаходу також можуть застосовуватися для боротьби з больовими станами.

Крім того, сполуки відповідно до винаходу мають протизапальну дію і внаслідок цього можуть застосовуватися як протизапальні засоби для лікування і/або запобігання сепсису (SIRS), поліорганної недостатності (MODS, MOF), запальних захворювань нирок, хронічного запалення кишечника (IBS, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт), панкреатиту, перитоніту, ревматоїдних порушень, запальних шкірних захворювань і запальних хвороб очей.

Сполуки відповідно до винаходу, крім того, є придатними для лікування і/або запобігання фіброзних порушень внутрішніх органів, таких як, наприклад, легена, серце, нирка, кістковий мозок і, зокрема, печінка, а також фіброзів шкіри і фіброзних хвороб очей. У рамках даного винаходу, термін фіброзні порушення включає, зокрема, наступні порушення: фіброз печінки, цироз печінки, фіброз легенів, ендоміокардіальний фіброз, нефропатія, гломерулонефрит, інтерстиціальний фіброз нирок, фіброзні ушкодження, викликані діабетом, фіброз кісткового мозку і подібні фіброзні порушення, склеродермія, кільцеподібна склеродермія, келоїди, гіпертрофовані рубці, невуси, діабетична ретинопатія, проліферативна вітреоретинопатія і порушення сполучної тканини (наприклад, саркоїдоз). Сполуки відповідно до винаходу також можна застосовувати для стимулювання загоєння ран, для боротьби з післяопераційними рубцями, наприклад в результаті операцій з приводу глаукоми, і косметично для старіючої і кератинізованої шкіри.

Завдяки своєму профілю активності, сполуки відповідно до винаходу є особливо придатними для лікування і/або запобігання серцево-судинних порушень, таких як серцева недостатність, стенокардія, гіпертензія і легенева гіпертензія, а також тромбоемболічних ускладнень і ішемій, судинних порушень, порушень мікроциркуляції, ниркової недостатності, фіброзних порушень і артеріосклерозу.

Даний винахід крім того, відноситься до застосування сполук відповідно до винаходу для лікування і/або запобігання порушень, особливо зазначених вище порушень.

Даний винахід крім того, відноситься до застосування сполук відповідно до винаходу для виготовлення лікарського засобу для лікування і/або запобігання порушень, особливо зазначених вище порушень.

Даний винахід крім того, відноситься до застосування сполук відповідно до винаходу в способі лікування і/або запобігання порушень, особливо зазначених вище порушень.

Даний винахід крім того, відноситься до способу лікування і/або запобігання порушень, особливо зазначених вище порушень, шляхом застосування ефективної кількості принаймні однієї сполуки відповідно до винаходу.

Сполуки відповідно до винаходу можуть використовуватися окремо або, за необхідності, в комбінації з іншими активними сполуками. Даний винахід додатково забезпечує лікарські засоби, що містять принаймні одну із сполук відповідно до винаходу і одну або декілька додаткових активних сполук, особливо для лікування і/або запобігання зазначених вище порушень. Кращі приклади придатних комбінацій активних сполук включають:

- органічні нітрати і донори NO, наприклад, нітропрусид натрію, нітрогліцерин, ізосорбід мононітрат, ізосорбід динітрат, молсидомін або SIN-1, і NO для інгаляції;

- сполуки, які інгібують руйнування циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), такі як, наприклад, інгібітори фосфодіестераз (ФДЕ) 1, 2 і/або 5, зокрема інгібітори ФДЕ 5, такі як силденафіл, варденафіл і тадалафіл;

- NO-незалежні, але гем-залежні стимулятори гуанілатциклази, такі як, зокрема, ріоцигуат і сполуки, описані в WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 і WO 03/095451;

- засоби, що мають антитромботичну дію, наприклад, і переважно, із групи інгібіторів агрегації тромбоцитів, антикоагулянтів або профібринолітичних речовин;

- активні сполуки, які знижують кров'яний тиск, наприклад і переважно із групи антагоністів кальцію, антагоністів ангіотензину All, інгібіторів ACE, антагоністів ендотеліну, інгібіторів реніну, блокаторів альфа-рецепторів, блокаторів бета-рецепторів, антагоністів рецептора до мінералокортикоїдів, і діуретиків; і/або

- активні сполуки, які змінюють ліпідний обмін, наприклад, і переважно, із групи агоністів рецептора щитовидної залози, інгібіторів синтезу холестерину, таких як, як приклад, і переважно, HMG-CoA, інгібітори редуктази або інгібітори синтезу сквалену, інгібіторів ACAT, інгібіторів CETP, інгібіторів MTP, PPAR-альфа, PPAR-гамма і/або PPAR-дельта агоністів, інгібіторів абсорбції холестерину, інгібіторів ліпази, полімерних адсорбентів жовчної кислоти, інгібіторів реабсорбції жовчної кислоти і антагоністів ліпопротеїну(а).

Засоби, що мають антитромботичну активність, переважно являють собою сполуки із групи інгібіторів агрегації тромбоцитів, антикоагулянтів або профібринолітичних речовин.

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з інгібітором агрегації тромбоцитів, таким як, як приклад і переважно, аспірин, клопідогрель, тиклопідин або дипіридамомол.

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з інгібітором тромбіну, таким як, як приклад і переважно, ксимелагатран, мелагатран, дабігатран, бівалірудин або клексан.

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з GPIIb/IIIa антагоністом, таким як, як приклад і переважно, тирофібан або абциксимаб.

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з інгібітором фактору Ха, таким як, як приклад і переважно, ривароксабан, апіксабан, фідексабан, разаксабан, фондапарінукс, ідрапарінукс, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 або SSR-128428.

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з гепарином або похідних низькомолекулярного (НММ) гепарину.

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з антагоністом вітаміну К, таким як, як приклад і переважно, кумарин.

Під засобами, які знижують кров'яний тиск, переважно мають на увазі сполуки із групи антагоністів кальцію, антагоністів ангіотензину All, інгібіторів ACE, антагоністів ендотеліну, інгібіторів реніну, блокаторів альфа-рецепторів, блокаторів бета-рецепторів, антагоністів рецептора до мінералокортикоїдів, і діуретиків.

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з антагоністом кальцію, таким як, як приклад і переважно, ніфедипін, амлодипін, верапаміл або дилтіазем.

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з блокатором альфа-1 рецептора, таким як, як приклад і переважно, празозин.

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з блокатором бета-рецептора, таким як, як приклад і переважно, пропранолол, атенолол, тимолол, піндолол, алпренолол, окспренолол, пенбутолол, бупранолол, метипранолол, надолол, мепіндолол, каразолол, соталол, метопролол, бетаксолол,

целіпролол, бізопролол, картеолол, есмолол, лабеталол, карведілол, адапролол, ландіолол, небіволол, епанолол або буциндоолол.

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з антагоністом ангіотензину All таким як, як приклад і переважно, лозартан, кандесартан, валсартан, телмісартан або ембусартан.

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з інгібітором ACE, таким як, як приклад і переважно, еналаприл, каптоприл, лізиноприл, раміприл, делаприл, фозиноприл, хіноприл, периндоприл або трандоприл.

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з антагоністом ендотеліну, таким як, як приклад і переважно, бозентан, дарусентан, амбрисентан або ситаксентан.

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з інгібітором реніну, таким як, наприклад і переважно, аліскірен, SPP-600 або SPP-800.

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з антагоністом рецептора до мінералокортикоїдів, таким як, наприклад і переважно, спіронолактон або еплеренон.

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з діуретиком, таким як, наприклад і переважно, фуросемід, буметанід, торсемід, бендрофлуметіазид, хлортіазид, гідрохлортіазид, гідрофлуметіазид, метиклотіазид, політіазид, трихлорметіазид, хлорталідон, індапамід, метолазон, хінетазон, ацетазоламід, дихлорфенамід, метазоламід, гліцерин, ізосорбід, маніт, амілорид або тріамтерен.

Під засобами, які змінюють ліпідний обмін, переважно мають на увазі сполуки із групи інгібіторів CETP, агоністів рецептора щитовидної залози, інгібіторів синтезу холестерину, таких як інгібітори HMG-CoA редуктази або інгібітори синтезу сквалену, інгібіторів ACAT, інгібіторів MTP, PPAR-альфа, PPAR-гамма і/або PPAR-дельта агоністів, інгібіторів абсорбції холестерину, полімерних адсорбентів жовчної кислоти, інгібіторів реабсорбції жовчної кислоти, інгібіторів ліпази і антагоністів ліпопротеїну(a).

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з інгібітором CETP таким як, як приклад і переважно, торцетрапіб (CP-529 414), JJT-705 або CETP вакцина (Avant).

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з агоністом рецепторів щитовидної залози, таким як, як приклад і переважно, D-тироксин, 3,5,3'-трийодтиронін (T3), CGS 23425 або акситиром (CGS 26214).

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з інгібітором HMG-CoA редуктази із класу статинів, таким як, як приклад і переважно, ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин або пітавастатин.

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з інгібітором синтезу сквалену, таким як, як приклад і переважно, BMS-188494 або TAK-475.

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з інгібітором ACAT таким як, як приклад і переважно, авазиміб, мелінамід, пактиміб, ефлуциміб або SMP-797.

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з інгібітором MTP, таким як, як приклад і переважно, імплітапід, BMS-201038, R-103757 або JTT-130.

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з PPAR-гамма агоністом, таким як, як приклад і переважно, піоглітазон або росиглітазон.

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з PPAR-дельта агоністом, таким як, наприклад і переважно, GW 501516 або BAY 68-5042.

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з інгібітором абсорбції холестерину, таким як, як приклад і переважно, езетиміб, тиквесид або памаквесид.

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з інгібітором ліпази, таким як, як приклад і переважно, орлістат.

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з полімерним адсорбентом жовчної кислоти, таким як, як приклад і переважно, холестирамін, колестипол, колесолвам, ХолестаГель або колестимід.

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з інгібітором реабсорбції жовчної кислоти, таким як, як приклад і переважно, інгібітори ASBT (= IBAT), наприклад AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 або SC-635.

В кращому варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводять в комбінації з антагоністом ліпопротеїну(а) таким як, як приклад і переважно, гемкабен кальцій (CI-1027) або нікотинава кислота.

Даний винахід додатково забезпечує лікарські засоби, які включають принаймні одну із сполук відповідно до винаходу, типово разом з одним або декількома інертними, нетоксичними, фармацевтично придатними допоміжними речовинами, і їх застосування для вищезазначених цілей.

Сполуки відповідно до винаходу можуть діяти системно і/або місцево. Для цієї цілі, вони можуть бути введені відповідним чином, наприклад пероральним, парентеральним, пульмональним, назальним, сублінгвальним, лінгвальним, букальним, ректальним, дермальним, трансдермальним, кон'юнктивальним, вушним шляхом або у вигляді імплантату або стента.

Сполуки відповідно до винаходу можна вводити в лікарських формах, придатних для цих шляхів введення.

Придатними лікарськими формами для перорального введення є форми, які використовуються відповідно до відомого рівня техніки, які вивільняють сполуки відповідно до винаходу швидко і/або модифікованим чином і які містять сполуки відповідно до винаходу в кристалічній і/або аморфізованій і/або розчиненій формі, наприклад, таблетки (непокриті або покриті оболонкою таблетки, наприклад зі стійким до шлункового соку або таким, що забезпечує уповільнене розчинення, або нерозчинними покриттями, які контролюють вивільнення сполук відповідно до винаходу), таблетки або плівки/облатки, які швидко розпадаються в ротовій порожнині, плівки/ліофілізати або капсули (наприклад, тверді або м'які желатинові капсули), таблетки з цукровим покриттям, гранули, пелети, порошки, емульсії, суспензії, аерозолі або розчини.

Парентеральне введення може дозволити обійти стадію абсорбції (наприклад, внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, внутрішньосерцеве, інтраспінальне або інтралюмбальне введення) або включає абсорбцію (наприклад, внутрішньом'язове, підшкірне, внутрішньошкірне, черезшкірне або внутрішньочеревне введення). Лікарські форми, придатні для парентерального введення, включають препарати для ін'єкції та інфузії в формі розчинів, суспензій, емульсій, ліофілізатів або стерильних порошків.

Для інших шляхів введення, придатними прикладами є лікарські форми, призначені для інгаляції (включаючи застосування порошкових інгаляторів, аерозольних інгаляторів), краплі в ніс, розчини або рідини для розпилення, таблетки, плівки/облатки або капсули для лінгвального, сублінгвального або букального введення, супозиторії, препарати для введення в вухо або в очі, вагінальні капсули, водні суспензії (суміші, що потребують струшування), ліпофільні суспензії, мазі, креми, трансдермальні терапевтичні системи (наприклад, пластири), молочко, пасти, піни, порошки для опудрювання, імплантати або стенти.

Пероральне або парентеральне введення є кращим, особливо пероральне і внутрішньовенне введення.

Сполуки відповідно до винаходу можуть бути переведені в згадані лікарські форми. Це може бути виконано способом, відомим per se, шляхом змішування з інертними, нетоксичними, фармацевтично придатними наповнювачами. Ці наповнювачі включають носії (наприклад, мікрокристалічну целюлозу, лактозу, маніт), розчинники (наприклад, рідкі поліетиленгліколи), емульгатори і диспергатори або змочувальні речовини (наприклад, додецилсульфат натрію, поліоксисорбітанолеат), зв'язуючі речовини (наприклад, полівінілпіролідон), синтетичні і природні полімери (наприклад, альбумін), стабілізатори (наприклад, антиоксиданти, наприклад аскорбінову кислоту), барвники (наприклад, неорганічні пігменти, наприклад, оксиди заліза) і добавки для корекції смаку і/або запаху.

Загалом, було виявлено, що у випадку парентерального введення для досягнення ефективних результатів вигідно вводити сполуки в кількостях приблизно від 0.001 до 1 мг/кг, переважно приблизно від 0.01 до 0.5 мг/кг маси тіла. У випадку перорального введення, дозування становить приблизно від 0.01 до 100 мг/кг, переважно приблизно від 0.01 до 20 мг/кг і найбільш переважно від 0.1 до 10 мг/кг маси тіла.

Однак, коли це доцільно, може існувати необхідність у відхиленні від зазначених кількостей, а саме залежно від маси тіла, шляху введення, індивідуальної відповіді на активну сполуку, природи препарату і часу або інтервалу, впродовж якого здійснюють введення. Наприклад, в деяких випадках, може бути достатньо кількості, меншої, ніж вищезгадана мінімальна кількість, у той час як в інших випадках згадана верхня межа повинна бути перевищена. При введенні відносно великих кількостей, може бути доцільним розділяти їх на декілька окремих доз, що вводяться впродовж дня.

Робочі приклади, які йдуть нижче, ілюструють винахід. Винахід не обмежується прикладами.

Процентні відношення, зазначені в дослідженнях і прикладах, які йдуть нижче, якщо не зазначено інше, є процентними відношеннями за масою; частини є частинами за масою. Відношення розчинників, ступеня розведення і дані концентрацій для розчинів рідина/рідина в кожному випадку стосуються об'ємів.

А. Приклади

Скорочення і аббревіатури:

абс.	абсолютний
Ac	ацетил
AIBN	2,2'-азобіс-(2-метилпропіонітрил)
водн.	водний, водний розчин
АТФ	аденозин 5'-трифосфат
Bn	бензил
Brij®	додециловий ефір поліетиленгліколю
BSA	альбумін бичачої сироватки
Прикл.	приклад
Bu	бутил
с	концентрація
кат.	каталітичний
CI	хімічна іонізація (в МС)
д	день(дні)
DAST	трифторид діетиламіносірки
ТШХ	тонкошарова хроматографія
DCI	пряма хімічна іонізація (в МС)
DDQ	2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон
de	діастереомерний надлишок
ДМФА	диметилформамід
DMCO	диметилсульфоксид
DTT	дитіотреїтол
EDC	гідрохлорид N'-(3-диметиламінопропіл)-N-етилкарбодііміду
ee	енантіомерний надлишок
EI	іонізація електронним ударом (в МС)
енант.	енантіомерно чистий, енантіомер
екв.	еквівалент(-и)
ESI	іонізація електророзпиленням (в МС)
Et	етил
ГХ	газова хроматографія
насих.	насичений
ГТФ	гуанозин 5'-трифосфат
год.	година(-и)
HATU	гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію
HOBT	1-гідрокси-1H-бензотриазол
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія (рідинна хроматографія високого тиску)
iPr	ізопропіл
конц.	концентрований
PX-MC	рідинна хроматографія, сполучена з мас-спектрометрією
LDA	діізопропіламід літію
LiHMDS	гексаметилдисилазид літію [біс(триметилсиліл)амід літію]
Me	метил
хв.	хвилина(-и)
MC	мас-спектроскопія

NBS	N-бромсукцинімід
NMP	N-метилпіролідін-2-он
ЯМР	ядерна магнітно-резонансна спектроскопія
п	пара
Pd/C	паладій на активованому вугіллі
Ph	феніл
PMB	п-метоксибензил
Pr	пропіл
Pt/c	платина на активованому вугіллі
рац.	рацемічний, рацемат
R _f	індекс утримання (в ТШХ)
ОФ	обернена фаза (в ВЕРХ)
к.т.	кімнатна температура
R _t	час утримання (в ВЕРХ або ГХ)
tBu	трет-бутил
TEA	триетаноламін
ТФО	трифтороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
УФ	ультрафіолетова спектроскопія
об./об.	співвідношення за об'ємом (розчину)

Методи ГХ-МС і РХ-МС:

Метод 1 (ГХ-МС):

Прилад: Micromass GCT, GC 6890; колонка: Restek RTX-35, 15 м x 200 мкм x 0.33 мкм;
 5 постійний потік гелію: 0.88 мл/хв; піч: 70 °C; вхід: 250 °C; градієнт: 70 °C, 30 °C/хв → 310 °C (підтримуваний впродовж 3 хв.).

Метод 2 (РХ-МС):

Тип МС приладу: Waters Micromass Quattro Micro; тип ВЕРХ приладу: Agilent 1100 Series;
 колонка: Thermo Hypersil GOLD 3 мк 20 мм x 4 мм; рухома фаза А: 1 л води + 0.5 мл мурашиної
 10 кислоти 50%-вої концентрації, рухома фаза Б: 1 л ацетонітрилу + 0.5 мл мурашиної кислоти 50%-вої концентрації; градієнт: 0.0 хв. 100% А → 3.0 хв. 10% А → 4.0 хв. 10% А → 4.01 хв. 100% А (швидкість потоку 2.5 мл/хв) → 5.00 хв. 100% А; піч: 50 °C; швидкість потоку: 2 мл/хв; УФ-детектування: 210 нм.

Метод 3 (РХ-МС):

Тип МС приладу: Micromass ZQ; тип ВЕРХ приладу: HP 1100 Series; УФ ДДМ; колонка:
 15 Phenomenex Gemini 3 мк 30 мм x 3.00 мм; рухома фаза А: 1 л води + 0.5 мл мурашиної кислоти 50%-вої концентрації, рухома фаза Б: 1 л ацетонітрилу + 0.5 мл мурашиної кислоти 50%-вої концентрації; градієнт: 0.0 хв. 90% А → 2.5 хв. 30% А → 3.0 хв. 5% А → 4.5 хв. 5% А; швидкість потоку: 0.0 хв. 1 мл/мин → 2.5 хв./3.0 хв./4.5 хв. 2 мл/хв; піч: 50 °C; УФ-детектування: 210 нм.

Метод 4 (РХ-МС):

Прилад: Micromass Quattro Premier з Waters UPLC Acquity; колонка: Thermo Hypersil GOLD
 20 1.9 мк 50 мм x 1 мм; рухома фаза А: 1 л води + 0.5 мл мурашиної кислоти 50%-вої концентрації, рухома фаза Б: 1 л ацетонітрилу + 0.5 мл мурашиної кислоти 50%-вої концентрації; градієнт: 0.0 хв. 90% А → 0.1 хв. 90% А → 1.5 хв. 10% А → 2.2 хв. 10% А; швидкість потоку: 0.33 мл/хв; піч: 50 °C; УФ-детектування: 210 нм.

Метод 5 (РХ-МС):

Прилад: Waters Acquity SQD UPLC System; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мк, 50
 мм x 1 мм; рухома фаза А: 1 л води + 0.25 мл мурашиної кислоти 99%-вої концентрації, рухома
 30 фаза Б: 1 л ацетонітрилу + 0.25 мл мурашиної кислоти 99%-вої концентрації; градієнт: 0.0 хв. 90% А → 1.2 хв. 5% А → 2.0 хв. 5% А; швидкість потоку: 0.40 мл/хв; піч: 50 °C; УФ-детектування: 210-400 нм.

Метод 6 (ГХ-МС):

Прилад: Thermo DFS, Trace GC Ultra; колонка: Restek RTX-35, 15 м x 200 мкм x 0.33 мкм;
 35 постійний потік гелію: 1.20 мл/хв; піч: 60 °C; вхід: 220 °C; градієнт: 60 °C, 30 °C/хв → 300 °C (підтримуваний впродовж 3.33 хв.).

Метод 7 (РХ-МС):

Прилад: Waters Acquity SQD UPLC System; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мк, 30
 мм x 2 мм; рухома фаза А: 1 л води + 0.25 мл мурашиної кислоти 99%-вої концентрації, рухома
 40 фаза Б: 1 л ацетонітрилу + 0.25 мл мурашиної кислоти 99%-вої концентрації; градієнт: 0.0 хв. 90% А → 1.2 хв. 5% А → 2.0 хв. 5% А; швидкість потоку: 0.60 мл/хв; піч: 50 °C; УФ-детектування:

208-400 нм.

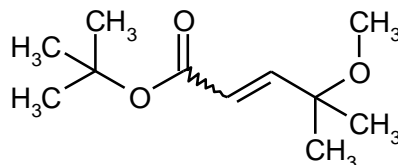
Метод 8 (PX-MC):

Прилад: Micromass Quattro Premier with Waters UPLC Acquity; колонка: Thermo Hypersil GOLD 1.9 мк 50 мм x 1 мм; рухома фаза А: 1 л води + 0.5 мл мурашиної кислоти 50%-вої концентрації, рухома фаза Б: 1 л ацетонітрилу + 0.5 мл мурашиної кислоти 50%-вої концентрації; градієнт: 0.0 хв. 97% А → 0.5 хв. 97% А → 3.2 хв. 5% А → 4.0 хв. 5% А; швидкість потоку: 0.3 мл/хв; піч: 50 °С; УФ-детектування: 210 нм.

Вихідні речовини і проміжні сполуки:

Приклад 1А

трет-Бутил (2Е/З)-4-метокси-4-метилпент-2-еноат



При -70 °С і в атмосфері аргону, 6.8 мл (96 ммоль) ДМСО в 10 мл дихлорметану по краплях додавали до суміші 24 мл (48 ммоль) 2 М розчину оксалілхлориду в дихлорметані і додаткових 100 мл дихлорметану, і суміш перемішували впродовж 15 хвилин. Потім по краплях додавали 5.2 мл (48 ммоль) 2-метокси-2-метилпропан-1-олу [Н. Garcia і ін., Chem. Eur. J. 16 (28), 8530-8536 (2010)], розчиненого в 15 мл дихлорметану, і суміш перемішували при -70 °С впродовж інших 15 хв. Повільно додавали 22.1 мл (158 ммоль) триетиламіну, і реакційну суміш потім перемішували впродовж інших 15 хв., і потім повільно нагрівали до кімнатної температури. Потім додавали 22 г (58 ммоль) трет-бутил (трифеніл-λ⁵-фосфаніліден)ацетату, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Потім реакційний розчин повільно додавали до 100 мл води з льодом, і одержані фази розділяли. Органічну фазу два рази промивали, в кожному випадку, 100 мл води, сушили над сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску на роторному випарнику (температура водяної бані 40 °С, тиск не нижче 150 мбар). Одержаний залишок переносили в приблизно 100 мл діетилового ефіру і залишали стояти в холодильнику при +3 °С впродовж 2 днів. Осаджений трифенілфосфіноксид відфільтровували, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 100:1 → 50:1). Це давало 7.06 г (73% від теорії) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини.

ГХ-МС (метод 6): R_t = 3.32 хв., m/z = 218 (M+NH₄)⁺.

Дві сполуки, наведені нижче, одержували аналогічно прикладу синтезу 1А:

Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
2А	трет-бутил (2Е)-3-(3,3-дифторциклобутил)акрилат із трет-бутил (трифеніл-λ ⁵ -фосфаніліден) ацетату і (3,3-дифторциклобутил)метанолу [CAS Reg. No. 681128-39-2]	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.ч.] = 1.42 (s, 9H), 2.48-2.64 (m, 2H, частково прихований сигналом ДМСО), 2.70-2.84 (m, 2H), 2.90-3.04 (m, 1H), 5.84 (d, 1H, ³ J = 16.38 Гц), 6.88 (dd, 1H).
3А	трет-бутил (2Е)-4-циклопропілбут-2-еноат із трет-бутил (трифеніл-λ ⁵ -фосфаніліден) ацетату і 2-циклопропілетанолу	ГХ-МС (метод 6): R _t = 3.42 хв., m/z = 200 (M+NH ₄) ⁺ . ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.ч.] = -0.04-0.02 (m, 2H), 0.33-0.40 (m, 2H), 0.63-0.75 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.94-2.00 (m, 2H), 5.69-5.76 (m, 1H), 6.69-6.79 (m, 1H).

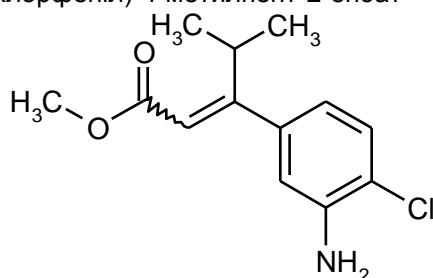
Приклад 4А і приклад 5А

Метил (2Е/З)-3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпент-2-еноат і метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпент-3-еноат

В атмосфері аргону, суміш 3.22 г (15.6 ммоль) 5-бром-2-хлораніліну, 3.0 г (23.4 ммоль) метил-(2E)-4-метилпент-2-еноату, 143 мг (0.16 ммоль) трис(добензиліденацетон)дипаладію, 63 мг (0.31 ммоль) три-трет-бутилфосфіну і 3.64 мл (17.2 ммоль) N,N-дициклогексилметиламіну в 30 мл діоксану нагрівали до 120 °C і перемішували при цій температурі впродовж трьох днів. Як і після першого, так і після другого дня реакції, до реакційної суміші додавали таку саму кількість паладієвого каталізатора і фосфінового ліганду. Реакційну суміш потім фільтрували через целіт, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розділяли на його компоненти за допомогою хроматографії на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 50:1). Це давало 1.52 г метил (2E/Z)-3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпент-2-еноату (38% від теорії) і 906 мг метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпент-3-еноату (22% від теорії).

Приклад 4A

Метил (2E/Z)-3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпент-2-еноат

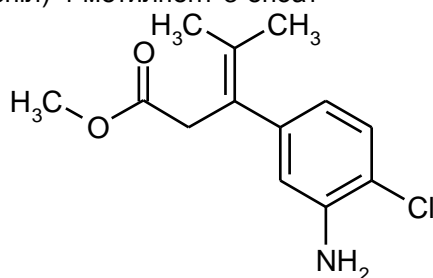


PX-MC (метод 2): $R_t = 2.46$ хв., $m/z = 254$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1.03 (d, 6H), 3.65 (s, 3H), 3.90-4.03 (m, 1H), 5.42 (br. s, 2H), 5.63 (s, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.16 (d, 1H).

Приклад 5A

Метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпент-3-еноат



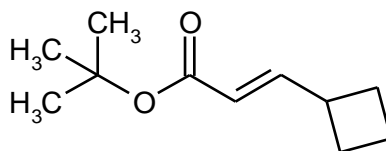
PX-MC (метод 2): $R_t = 2.28$ хв., $m/z = 254$ ($M+H$)⁺.

Наступну сполуку одержували аналогічно прикладу синтезу 4A/5A:

Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
6A	трет-бутил (2E/Z)-3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метокси-4-метилпент-2-еноат із трет-бутил (2E/Z)-4-метокси-4-метилпент-2-еноату і 5-бром-2-хлораніліну	PX-MC (метод 5): $R_t = 1.25$ хв., $m/z = 326/328$ ($M+H$) ⁺ .

Приклад 7A

трет-Бутил (2E)-3-циклобутилакрилат



Стадія 1:

Розчин 11.1 мл (116.1 ммоль) оксалілхлориду в 50 мл абс. дихлорметану охолоджували до -78 °С, і по краплях додавали розчин 16.5 мл (232.2 ммоль) ДМСО в 50 мл абс. дихлорметану, підтримуючи температуру нижче -50 °С. Через 5 хв. по краплях додавали розчин 10.0 г (116.1 ммоль) циклобутанметанолу в 20 мл абс. дихлорметану. Через додаткові 15 хв. перемішування при -78 °С, додавали 80.9 мл (580.5 ммоль) триетиламіну. Через 5 хв., охолодження видаляли, і суміш повільно нагрівали до к.т., і реакційну суміш потім додавали до води. Суміш насичували хлоридом натрію, і відділену органічну фазу два рази промивали насиченим розчином хлориду натрію, три рази 1 н. соляною кислотою і три рази рН буферним розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску (500 мбар). Це давало 6.28 г циклобутанкарбальдегіду у вигляді сирого продукту, який безпосередньо вводили в реакцію далі.

Стадія 2:

6.4 мл (27.3 ммоль) трет-бутил (діетоксифосфорил)ацетату по краплях додавали до охолодженої до 0 °С суспензії 1.05 г (60% в мінеральному маслі, 26.2 ммоль) гідриду натрію в суміші 22 мл ТГФ і 22 мл ДМФА. Через 30 хв., суміш охолоджували до -10 °С, і декількома порціями додавали 2.0 г (сирого, приблизно 23.8 ммоль) циклобутанкарбальдегіду. Реакційну суміш перемішували при 0 °С впродовж 5 год., і потім повільно нагрівали до к.т. впродовж ночі, потім додавали до води і екстрагували три рази етилацетатом. Органічні фази об'єднували, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 50:1). Це давало 1.21 г цільового продукту (приблизно 28% від теорії).

ГХ-МС (метод 1): $R_t = 3.26$ хв.; $m/z = 126$ ($M-C_4H_8$)⁺.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.ч.] = 1.42 (s, 9H), 1.74-1.96 (m, 4H), 2.05-2.17 (m, 2H), 3.03-3.16 (m, 1H), 5.66 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H).

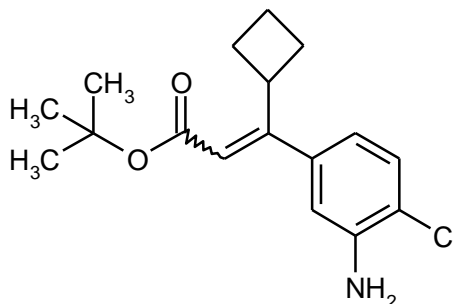
Приклад 8А і приклад 9А

трет-Бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклобутилакрилат і трет-бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклобутиліденпропаноат

0.78 мл (5.60 ммоль) триетиламіну додавали до суміші 385.2 мг (1.87 ммоль) 5-бром-2-хлораніліну і 510 мг (2.80 ммоль) трет-бутил (2Е)-3-циклобутилакрилату в 2.8 мл ДМФА. Суміш три рази вакуумували і в кожному випадку вентильовали аргоном. Після додавання 41.9 мг (0.187 ммоль) ацетату паладію(II) і 113.6 мг (0.373 ммоль) три-2-толілфосфіну, реакційну суміш вакуумували ще два рази, і в кожному випадку вентильовали аргоном і потім перемішували при 150 °С впродовж 3 год. Потім додавали додаткові 193 мг 5-бром-2-хлораніліну, і реакційну суміш перемішували при 150 °С впродовж іншої 1 год. Після охолодження, реакційну суміш фільтрували через целіт, і залишок на фільтрі два рази промивали за допомогою ДМФА. Об'єднаний фільтрат концентрували у високому вакуумі, і за допомогою хроматографії на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 60:1) із залишку виділяли два ізомерних цільових продукти. Це давало 203 мг трет-бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклобутилакрилату (35.4% від теорії) і 137 мг трет-бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклобутиліденпропаноату (23.8% від теорії).

Приклад 8А

трет-Бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклобутилакрилат



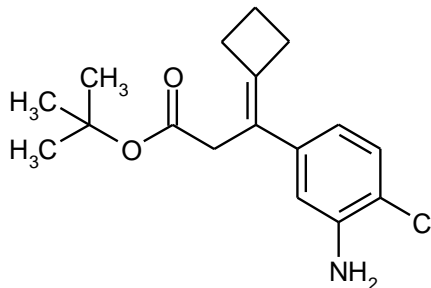
РХ-МС (метод 5): $R_t = 1.36$ хв., $m/z = 308$ ($M+H$)⁺.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.ч.] = 1.45 (s, 9H), 1.52-1.63 (m, 1H), 1.74-1.85 (m, 3H), 2.09-

2.18 (m, 2H), 4.10 (quin, 1H), 5.35-5.41 (m, 2H), 5.55 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.16 (d, 1H).

Приклад 9А

трет-Бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклобутиліденпропаноат



5

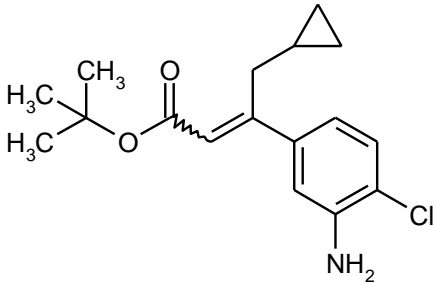
PX-MC (метод 5): $R_t = 1.27$ хв., $m/z = 252$ ($M+H-C_4H_8$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1.31 (s, 9H), 1.93 (quin, 2H), 2.72-2.86 (m, 4H), 3.12 (s, 2H), 5.18-5.24 (m, 2H), 6.42 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H).

Наступні сполуки одержували аналогічно прикладу синтезу 8А/9А:

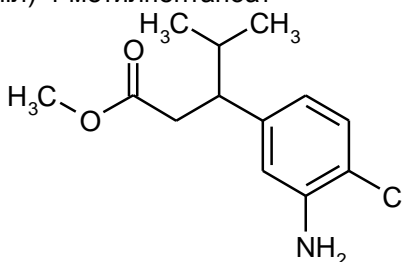
10

Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
10А	трет-бутил (2Е/З)-3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-(3,3-дифторциклобутил)акрилат із трет-бутил (2Е)-3-(3,3-дифторциклобутил)-акрилату і 5-бром-2-хлораніліну	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.ч.] = 1.46 (s, 9H), 2.23-2.41 (m, 2H), 2.77-2.90 (m, 2H), 3.88-4.01 (m, 1H), 5.45 (br. s, 2H), 5.73 (d, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.19 (d, 1H). PX-MC (метод 7): $R_t = 1.37$ хв., $m/z = 344$ ($M+H$) ⁺ .
11А	трет-бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-(3,3-дифторциклобутиліден)пропаноат із трет-бутил (2Е)-3-(3,3-дифторциклобутил)-акрилату і 5-бром-2-хлораніліну	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.ч.] = 1.31 (s, 9H), 3.24 (s, 2H), 3.32-3.47 (m, 4H, частково прихований сигналом H ₂ O), 5.30 (br. s, 2H), 6.46 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.13 (d, 1H). PX-MC (метод 7): $R_t = 1.28$ хв., $m/z = 344$ ($M+H$) ⁺ .

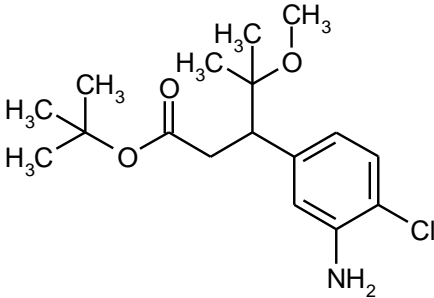
Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
12A	<p>трет-бутил (2E/Z)-3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-циклопропілбут-2-еноат</p>  <p>із трет-бутил (2E)-4-циклопропілбут-2-еноату і 5-бром-2-хлораніліну</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.05-0.11 (m, 2H), 0.27-0.34 (m, 2H), 0.64-0.75 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 2.91 (d, 2H), 5.42 (br. s, 2H), 5.84 (s, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.19 (d, 1H). PX-МС (метод 5): R_t = 1.35 хв., m/z = 308 (M+H)⁺.</p>

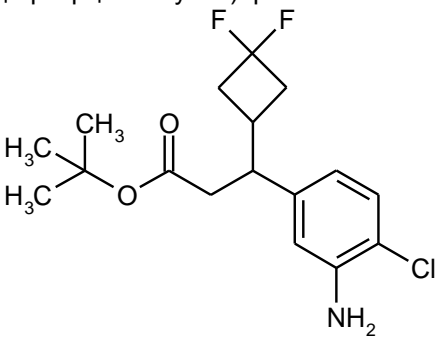
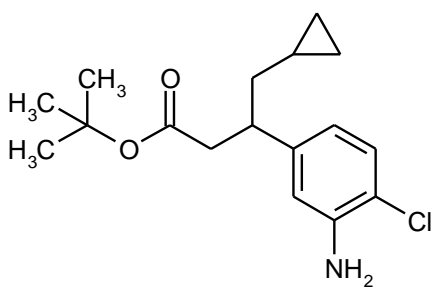
Приклад 13A

Метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпентаноат



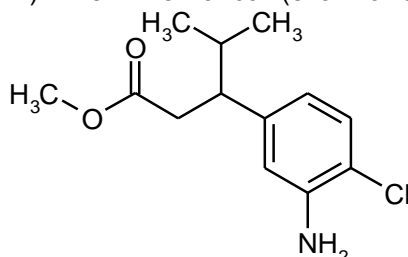
- 5 При к.т., розчин 6.77 г (26.7 ммоль) метил 2E/Z)-3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпент-2-еноату в 130 мл метанолу додавали до 2.2 г (90.7 ммоль) магнієвих стружок і декількох гранул йоду. Через приблизно 30 хв., внутрішня температура підвищувалася приблизно до 60 °С. Потім реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури, і перемішування при кімнатній температурі продовжували впродовж інших 2 год. Потім до темної реакційної суміші повільно
- 10 додавали 50 мл насиченого водного розчину хлориду амонію, і суміш багаторазово екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 10:1). Це давало 2.95 г (40% від теорії) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді масла.
- 15 PX-МС (метод 5): R_t = 1.06 хв.; m/z = 256 (M+H)⁺.
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.69 (d, 3H), 0.87 (d, 3H), 1.67-1.80 (m, 1H), 2.44-2.56 (m, 1H, прихований сигналом ДМСО), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 5.15-5.26 (br. s, 2H), 6.35 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.05 (d, 1H).
- 20 Наступні сполуки одержували аналогічно прикладу синтезу 13A:

Приклад	Назва/Структура/Вихідна речовина	Аналітичні дані
14A	<p>трет-бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метокси-4-метилпентаноат</p>  <p>із трет-бутил (2E/Z)-3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метокси-4-метилпент-2-еноату</p>	<p>PX-МС (метод 7): R_t = 1.26 хв., m/z = 328/330 (M+H)⁺.</p>

Приклад	Назва/Структура/Вихідна речовина	Аналітичні дані
15A	трет-бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-(3,3-дифторциклобутил)пропаноат 	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.ч.] = 1.24 (s, 9H), 1.99-2.17 (m, 1H), 2.19-2.40 (m, 4H), 2.46-2.57 (m, 1H, частково прихований сигналом ДМСО), 2.59-2.72 (m, 1H), 2.72-2.83 (m, 1H), 5.24 (br. s, 2H), 6.42 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.07 (d, 1H). PX-МС (метод 7): R_t = 1.28 хв., m/z = 346 (M+H) $^+$.
16A	із трет-бутил (2E/Z)-3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-(3,3-дифторциклобутил)акрилату трет-бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-циклопропілбутаноат 	PX-МС (метод 5): R_t = 1.32 хв., m/z = 310 (M+H) $^+$.
	із трет-бутил (2E/Z)-3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-циклопропілбут-2-еноату	

Приклад 17A і приклад 18A

Метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпентаноат (енантиомери 1 і 2)



5 За допомогою препаративної ВЕРХ на хіральній фазі, 960 мг (3.75 ммоль) рацемата метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпентаноату (приклад 13A) розділяли на енантіомери [колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; рухома фаза: ізогексан/ізопропанол 90:10 (об./об.); швидкість потоку: 20 мл/хв; УФ-детектування: 230 нм; температура: 25 °C]:

Приклад 17A (енантиомер 1):

10 Вихід: 315 мг

R_t = 6.90 хв.; хімічна чистота >99%; >99% ee [Колонка: Daicel AD-H, 5 мкм, 250 мм x 4 мм; рухома фаза: ізогексан/(ізопропанол + 0.2% діетиламіну) 90:10 (об./об.); швидкість потоку: 1 мл/хв; УФ-детектування: 220 нм; температура: 25 °C].

PX-МС (метод 8): R_t = 2.34 хв.; m/z = 256 (M+H) $^+$.

15 ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.ч.] = 0.69 (d, 3H), 0.87 (d, 3H), 1.67-1.80 (m, 1H), 2.44-2.56 (m, 1H, прихований сигналом ДМСО), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 5.15-5.26 (br. s, 2H), 6.35 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.05 (d, 1H).

Приклад 18A (енантиомер 2):

20 Вихід: 247 мг

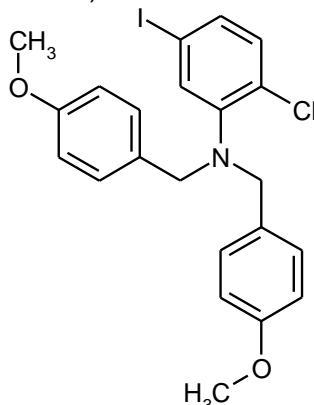
R_t = 7.76 хв.; хімічна чистота >99%; >99% ee [Колонка: Daicel AD-H, 5 мкм, 250 мм x 4 мм; рухома фаза: ізогексан/(ізопропанол + 0.2% діетиламіну) 90:10 (об./об.); швидкість потоку: 1 мл/хв; УФ-детектування: 220 нм; температура: 25 °C].

PX-МС (метод 8): R_t = 2.34 хв.; m/z = 256 (M+H) $^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 0.69 (d, 3H), 0.87 (d, 3H), 1.67-1.80 (m, 1H), 2.44-2.56 (m, 1H, прихований сигналом DMSO), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 5.15-5.26 (br. s, 2H), 6.35 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.05 (d, 1H).

Приклад 19А

5 2-Хлор-5-йод-N,N-біс(4-метоксибензил)анілін



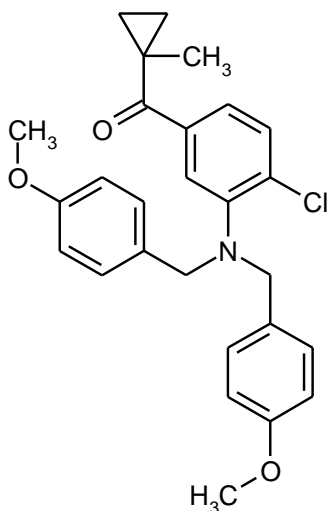
В атмосфері аргону, 12.62 г (316.16 ммоль, 60% в мінеральному маслі) гідриду натрію суспендували в 250 мл абс. ДМФА, і охолоджували до 0 °С. Потім повільно по краплях додавали 32 г (126.3 ммоль) 2-хлор-5-йоданіліну, розчиненого в 80 мл абс. ДМФА, і суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хв. Потім до реакційної суміші повільно додавали 41 мл (303 ммоль) 1-(хлорметил)-4-метоксибензолу, і суміш потім нагрівали до кімнатної температури. Суміш перемішували при к.т. впродовж ночі, і потім обережно виливали в 150 мл води з льодом. Органічну фазу відокремлювали, а водну фазу потім екстрагували діетиловим ефіром ще три рази. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію. Після фільтрування, розчинник видаляли при зниженому тиску. Одержаний сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 40:1). Це давало 59 г зазначеної в заголовку сполуки (94% від теорії).

PX-МС (метод 4): R_t = 1.77 хв.; m/z = 494/496 ($M+H$) $^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 3.71 (s, 6H), 4.08 (s, 4H), 6.86 (d, 4H), 7.22 (d, 5H), 7.29-7.35 (m, 2H).

Приклад 20А

{3-[Біс(4-метоксибензил)аміно]-4-хлорфеніл}(1-метилциклопропіл)метанон



В атмосфері аргону, 7.587 г (15.37 ммоль) 2-хлор-5-йод-N,N-біс(4-метоксибензил)аніліну розчиняли в 100 мл ТГФ, і охолоджували до -78 °С. Потім повільно по краплях додавали 7.65 мл (15.27 ммоль) 2 М розчину ізопропілмагнійхлориду в діетиловому ефірі. Потім реакційний розчин повільно нагрівали до -40 °С і перемішували при цій температурі впродовж 30 хв. Потім до реакційного розчину повільно по краплях додавали 2 г (13.97 ммоль) N-метокси-N,1-диметилциклопропанкарбоксаміду [R. Shintani і ін., Chem. Eur. J., 15 (35), 8692-8694 (2009)], розчиненого в 20 мл ТГФ. Потім одержану реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури, і перемішували при цій температурі впродовж ночі. Потім до реакційної суміші додавали 50 мл льодяного насиченого водного розчину хлориду амонію. Після розділення фаз,

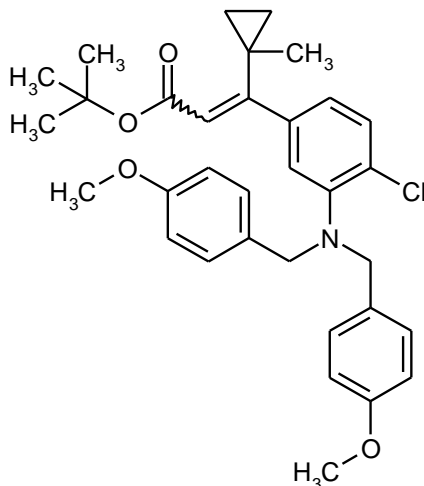
водну фазу екстрагували ще три рази етилацетатом, і об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і упарювали насухо. Одержаний сирий продукт очищали хроматографічно на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 10:1). Це давало 3.977 г (63% від теорії) зазначеної в заголовку сполуки.

5 PX-МС (метод 5): $R_t = 1.50$ хв.; $m/z = 450/452$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.72-0.76 (m, 2H), 0.93-0.98 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 4.15 (s, 4H), 6.85 (d, 4H), 7.23 (d, 4H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 1H).

Приклад 21А

10 трет-Бутил (2E/Z)-3-{3-[біс(4-метоксибензил)аміно]-4-хлорфеніл}-3-(1-метилциклопропіл)-акрилат

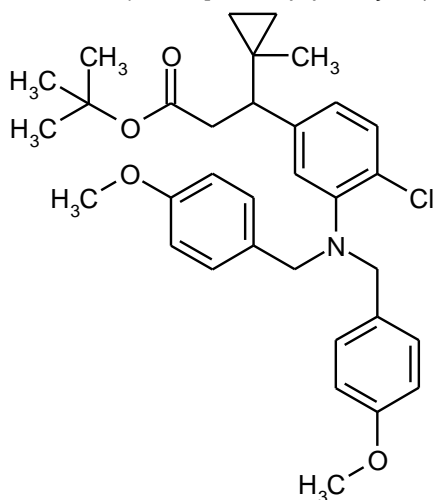


15 0.84 мл (3.57 ммоль) трет-бутил (діетоксифосфорил)ацетату по краплях додавали до охолодженої до 0 °С суспензії 143 мг (60% в мінеральному маслі, 3.57 ммоль) гідриду натрію в 15 мл ТГФ. Через 30 хв. додавали 1070 мг (2.38 ммоль) {3-[біс(4-метоксибензил)аміно]-4-хлорфеніл}(1-метилциклопропіл)метанону, розчиненого в 10 мл ТГФ. Охолодну баню видаляли, і реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж ночі. Потім до реакційної суміші додавали 50 мл льодяного насиченого водного розчину хлориду амонію. Після розділення фаз, водну фазу екстрагували ще три рази етилацетатом, і об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і упарювали насухо. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 50:1). Це давало 960 мг цільового продукту у вигляді суміші E/Z ізомерів (74% від теорії).

20 PX-МС (метод 7): $R_t = 1.67$ хв. (ізомер 1), $m/z = 548/550$ ($M+H$)⁺; $R_t = 1.70$ хв. (ізомер 2), $m/z = 548/550$ ($M+H$)⁺.

Приклад 22А

25 трет-Бутил 3-{3-[біс(4-метоксибензил)аміно]-4-хлорфеніл}-3-(1-метилциклопропіл)пропаноат



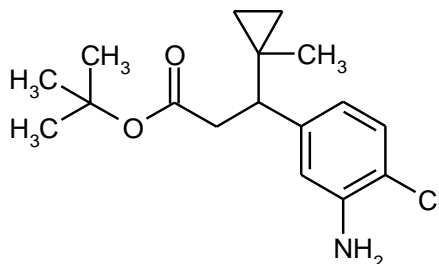
Спочатку завантажували 130 мг (1.58 ммоль) магнієвих стружок і декілька гранул йоду, додавали 865 мг (1.58 ммоль) трет-бутил (2E/Z)-3-{3-[біс(4-метоксибензил)аміно]-4-хлорфеніл}-3-(1-метилциклопропіл)акрилату в 10 мл метанолу, і суміш перемішували при кімнатній

температурі. Через приблизно 10 хв., відбувалося слабе виділення газу разом з підвищенням температури. Використовуючи льодяну баню, температуру підтримували на значеннях 35°-40 °С. Після того, як реакція завершилася, до реакційної суміші додавали 10 мл насиченого водного розчину хлориду амонію і 20 мл дихлорметану. Органічну фазу потім відокремлювали, а водну фазу екстрагували ще три рази, в кожному випадку, приблизно 10 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Продукт виділяли із залишку за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ (рухома фаза метанол/вода 9:1, ізократичний режим). Це давало 159 мг цільового продукту (18% від теорії).

РХ-МС (метод 4): $R_t = 1.91$ хв.; $m/z = 550/552$ ($M+H$)⁺.

Приклад 23А

трет-Бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-(1-метилциклопропіл)пропаноат

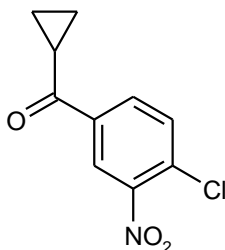


159 мг (0.29 ммоль) трет-бутил 3-{3-[біс(4-метоксибензил)аміно]-4-хлорфеніл}-3-(1-метилциклопропіл)пропаноату вносили в 7 мл дихлорметану і 1.2 мл води. Потім додавали 145 мг (0.64 ммоль) 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінону (DDQ), і реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Реакційну суміш потім додавали до 10 мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Фази розділяли, і водну фазу потім екстрагували ще три рази, в кожному випадку, приблизно 10 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Продукт виділяли із залишку за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ (рухома фаза метанол/вода). Це давало 31 мг цільового продукту (34% від теорії).

РХ-МС (метод 7): $R_t = 1.35$ хв.; $m/z = 310$ ($M+H$)⁺.

Приклад 24А

(4-Хлор-3-нітрофеніл)(циклопропіл)метанон

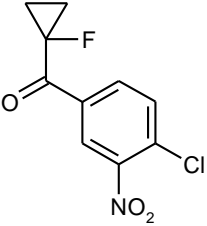


В атмосфері аргону і при -10 °С, 20 г (110.7 ммоль) (4-хлорфеніл)(циклопропіл)метанону повільно додавали до 60 мл концентрованої азотної кислоти. Реакційну суміш потім повільно нагрівали до 5 °С і перемішували при цій температурі впродовж 6 год. Обережно, при перемішуванні реакційний розчин потім додавали до приблизно 100 мл води з льодом. Це приводило до випадання білої твердої речовини, яку відфільтровували з відсмоктуванням і багаторазово промивали водою. Тверду речовину, одержану таким чином, потім сушили у високому вакуумі. Це давало 24.3 г (97% від теорії) цільового продукту.

РХ-МС (метод 7): $R_t = 1.06$ хв.; $m/z = 224/226$ ($M-H$)⁻.

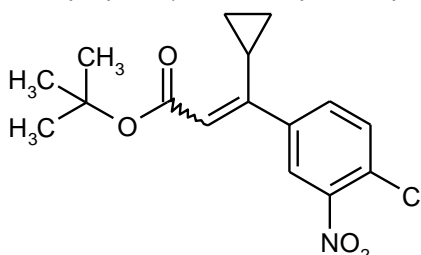
¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1.05-1.18 (m, 4H), 2.92-3.02 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.66 (d, 1H).

Наступну сполуку одержували аналогічно прикладу синтезу 24А:

Приклад	Назва/Структура/Вихідна речовина	Аналітичні дані
25A	<p>(4-хлор-3-нітрофеніл)(1-фторциклопропіл)-метанон</p>  <p>із (4-хлорфеніл)(1-фторциклопропіл)метанону [одержання відповідно до DE 3704262-A1, приклад (II-1)]</p>	PX-MC (метод 7): $R_t = 1.11$ хв., $m/z = 242$ ($M-H$) ⁻ .

Приклад 26A

трет-Бутил (2E/Z)-3-(4-хлор-3-нітрофеніл)-3-циклопропілакрилат



5

13.5 мл (57.6 ммоль) трет-бутил (діетоксифосфорил)ацетату по краплях додавали до охолодженої до 0 °C суспензії 2.3 г (60% в мінеральному маслі, 57.6 ммоль) гідриду натрію в 50 мл ТГФ і 50 мл ДМФА. Через 30 хв. невеликими порціями додавали 10 г (44.3 ммоль) (4-хлор-3-нітрофеніл)(циклопропіл)метанону, охолодну баню видаляли, і реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж ночі. Потім до реакційної суміші додавали 50 мл охолодженого льодом насиченого водного розчину хлориду амонію. Після розділення фаз, водну фазу екстрагували ще три рази етилацетатом, і об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували насухо. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (рухома фаза циклогексан → циклогексан/етилацетат 40:1). Це давало 13.4 г

10

15

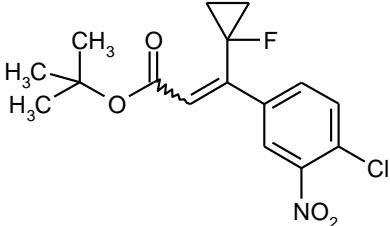
цільового продукту у вигляді суміші E/Z ізомерів (93% від теорії).

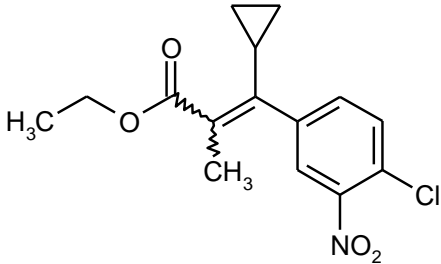
МС (DCI): $m/z = 324$ ($M+H$)⁺, 341 ($M+NH_4$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.32-0.39 (m, 0.5H), 0.51-0.58 (m, 1.5H), 0.79-0.87 (m, 1.5H), 0.88-0.96 (m, 0.5H), 1.17 (s, 6.75H), 1.47 (s, 2.25H), 1.73-1.82 (m, 0.75H), 2.81-2.90 (m, 0.25H), 5.84 (s, 0.25H), 5.88 (s, 0.75H), 7.43 (dd, 0.75H), 7.59 (dd, 0.25H), 7.72-7.78 (m, 1H), 7.81 (d, 0.75H), 7.95 (d, 0.25H).

20

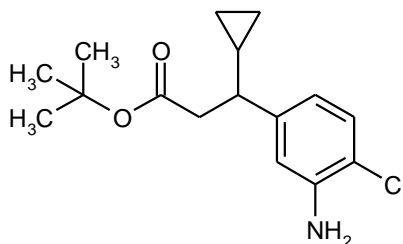
Наступні сполуки одержували аналогічно прикладу синтезу 26A:

Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
27A	<p>трет-бутил (2E/Z)-3-(4-хлор-3-нітрофеніл)-3-(1-фторциклопропіл)акрилат</p>  <p>із (4-хлор-3-нітрофеніл)(1-фторциклопропіл)-метанону і трет-бутил (діетоксифосфорил)ацетату</p>	<p>МС (DCI): $m/z = 359$ ($M+NH_4$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1.01-1.10 (m, 2H), 1.19 (s, 7.74H), 1.31-1.41 (m, 2H), 1.51 (s, 1.26H), 6.13 (s, 0.86H), 6.77 (s, 0.14H), 7.55 (dd, 1H), 7.81 (d, 0.86H), 7.84 (d, 0.14H), 7.95 (d, 0.86H), 8.29 (d, 0.14H).</p>

Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
28A	<p>етил (2E/Z)-3-(4-хлор-3-нітрофеніл)-3-циклопропіл-2-метилакрилат</p>  <p>із (4-хлор-3-нітрофеніл)(циклопропіл)метанону і етил 2-(діетоксифосфорил)пропаноату</p>	<p>МС (DCI): $m/z = 327 (M+NH_4)^+$. PX-МС (метод 7): $R_t = 1.26$ хв.; $m/z = 310 (M+H)^+$.</p>

Приклад 29A

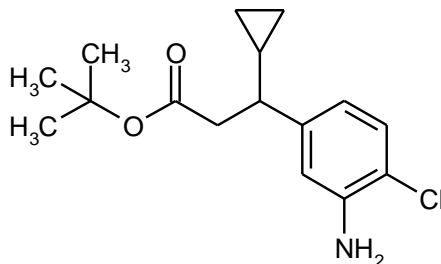
трет-Бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклопропілпропаноат



- 5 200 мг (0.62 ммоль) трет-бутил (2E/Z)-3-(4-хлор-3-нітрофеніл)-3-циклопропілакрилату розчиняли в 12 мл етилацетату, і додавали 20 мг (0.06 ммоль) платини (10% на вугіллі). Реакційну суміш перемішували при к.т. в атмосфері водню при атмосферному тиску впродовж 12 годин. Реакційну суміш потім фільтрували з відсмоктуванням через кізельгур, і фільтрат концентрували. Сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 40:1). Це давало 96 мг (52.1% від теорії) цільової сполуки.
- 10 PX-МС (метод 5): $R_t = 1.24$ хв.; $m/z = 296 (M+H)^+$.

Приклад 30A і приклад 31A

трет-Бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклопропілпропаноат (енантіомери 1 і 2)



- 15 За допомогою препаративної ВЕРХ на хіральній фазі, 500 мг (1.69 ммоль) рацемата трет-бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклопропілпропаноату (приклад 29A) розділяли на енантиомери [колонка: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; рухома фаза: ізогексан/етанол 90:10 (об./об.); швидкість потоку: 15 мл/хв; УФ-детектування: 220 нм; температура: 30 °C]:
- 20 Приклад 30A (енантіомер 1):
 Вихід: 237 мг
 $R_t = 4.91$ хв.; хімічна чистота >99%; >99% ee [Колонка: Daicel AZ-H, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; рухома фаза: ізогексан/етанол 90:10 (об./об.); швидкість потоку: 1 мл/хв; УФ-детектування: 220 нм; температура: 30 °C].
- 25 PX-МС (метод 5): $R_t = 1.23$ хв.; $m/z = 296 (M+H)^+$.
 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ [м.ч.] = 0.02-0.10 (m, 1H), 0.16-0.25 (m, 1H), 0.27-0.36 (m, 1H), 0.45-0.54 (m, 1H), 0.85-0.98 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 2.02-2.11 (m, 1H), 2.43-2.62 (m, 2H, частково прихований сигналом $DMCO$), 5.21 (br. s, 2H), 6.43 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.06 (d, 1H).
 $[\alpha]_D^{20} = -22.3^\circ$, $c = 0.465$, Метанол.
- 30 Приклад 31A (енантіомер 2):
 Вихід: 207 мг

$R_t = 5.25$ хв.; хімічна чистота >99%; >99% ee [Колонка: Daicel AZ-H, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; рухома фаза: ізогексан/етанол 90:10 (об./об.); швидкість потоку: 1 мл/хв; УФ-детектування: 220 нм; температура: 30 °C].

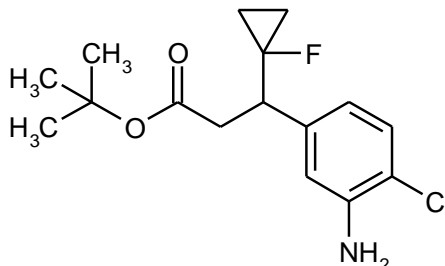
PX-МС (метод 5): $R_t = 1.23$ хв.; $m/z = 296$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.02-0.10 (m, 1H), 0.16-0.25 (m, 1H), 0.27-0.36 (m, 1H), 0.45-0.54 (m, 1H), 0.85-0.98 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 2.02-2.11 (m, 1H), 2.43-2.62 (m, 2H, частково прихований сигналом ДМСО), 5.21 (br. s, 2H), 6.43 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.06 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +24.1^\circ$, $c = 0.330$, метанол.

Приклад 32А

трет-Бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-(1-фторциклопропіл)пропаноат

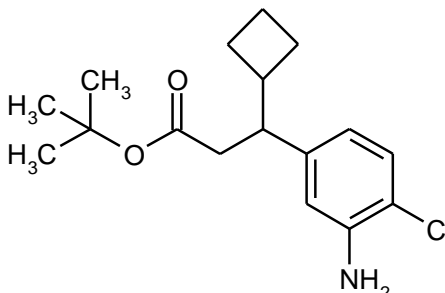


384 мг (1.12 ммоль) трет-бутил (2E/Z)-3-(4-хлор-3-нітрофеніл)-3-(1-фторциклопропіл)-акрилату розчиняли в 12 мл етилацетату, і додавали 38 мг (0.17 ммоль) оксиду платини(IV). Реакційну суміш перемішували при к.т. в атмосфері водню при атмосферному тиску впродовж ночі. Реакційну суміш потім фільтрували з відсмоктуванням через кізельгур, і фільтрат концентрували. Продукт виділяли із залишку за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ (рухома фаза метанол/вода). Це давало 68 мг (19% від теорії) цільової сполуки.

PX-МС (метод 7): $R_t = 1.24$ хв.; $m/z = 314$ (M+H)⁺.

Приклад 33А

(+/-)-трет-Бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклобутилпропаноат



Метод А:

133 мг (9.432 ммоль) трет-бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклобутиліденпропаноату розчиняли в 20 мл етилацетату. Розчин знекиснювали аргоном, і додавали 30 мг 10% паладію на вугіллі. При к.т. реакційну суміш перемішували в атмосфері водню при атмосферному тиску впродовж ночі. Суміш потім фільтрували через целіт, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Продукт виділяли із залишку за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ (рухома фаза ацетонітрил/вода). Це давало 67 мг цільової сполуки (50% від теорії).

PX-МС (метод 5): $R_t = 1.31$ хв.; $m/z = 310$ (M+H)⁺.

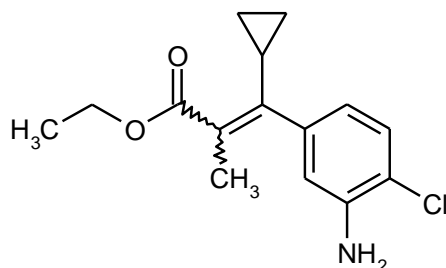
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1.24 (s, 9H), 1.47-1.57 (m, 1H), 1.57-1.77 (m, 4H), 1.94-2.05 (m, 1H), 2.19 (dd, 1H), 2.31-2.40 (m, 1H), 2.43 (dd, 1H), 2.71 (td, 1H), 5.13-5.22 (m, 2H), 6.36 (dd, 1H), 6.59 (d, 1H), 7.04 (d, 1H).

Метод Б:

При к.т., розчин 189 мг (0.614 ммоль) трет-бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклобутилакрилату в 0.9 мл метанолу додавали до 39 мг (1.60 ммоль) магнієвих стружок і декількох гранул йоду. Темну реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж ночі, і потім додавали до води і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Продукт виділяли із залишку за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ. Це давало 57.7 мг цільової сполуки (30.3% від теорії).

Приклад 34А

Етил (2E/Z)-3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклопропіл-2-метилакрилат

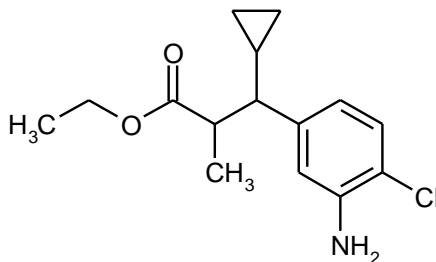


В атмосфері аргону, 2.53 г (8.17 ммоль) етил (2E/Z)-3-(4-хлор-3-нітрофеніл)-3-циклопропіл-2-метилакрилату розчиняли в 10 мл діоксану, і додавали 9.22 г (40.84 ммоль) дигідрату хлориду олова(II). Реакційну суміш потім нагрівали до 70 °С і перемішували при цій температурі впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури, додавали приблизно 20 мл етилацетату, і реакційну суміш потім додавали до приблизно 20 мл водного розчину фториду калію 10%-вої концентрації. Одержану суміш енергійно перемішували впродовж 10 хв. Фази розділяли, і водну фазу потім екстрагували ще два рази, в кожному випадку, 10 мл етилацетату. Об'єднані органічні фази промивали приблизно 50 мл насиченого розчину хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Це давало 2.2 г (96% від теорії) цільової сполуки, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

PX-МС (метод 7): $R_f = 1.19$ хв.; $m/z = 280/282$ ($M+H$)⁺.

Приклад 35A

Етил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклопропіл-2-метилпропаноат (діастереомерна суміш)

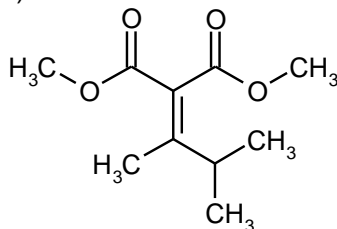


В атмосфері аргону і при к.т. розчин 2.2 г (7.86 ммоль) етил (2E/Z)-3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклопропіл-2-метилакрилату в 20 мл метанолу додавали до 497 мг (20.45 ммоль) магнієвих стружок і декількох гранул йоду. Темну реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж ночі, і потім залишали стояти в атмосфері аргону впродовж двох днів. Потім реакційний розчин розбавляли етилацетатом, і додавали 1 М соляну кислоту. Суміш перемішували впродовж 5 хв., і потім значення рН встановлювали на 8-9, використовуючи насичений розчин бікарбонату натрію. Органічну фазу відокремлювали, а водну фазу екстрагували етилацетатом ще два рази. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 100:1 → 50:1 → 20:1). Це давало 1.38 г (62% від теорії) цільової сполуки.

PX-МС (метод 5): $R_f = 1.13$ хв.; $m/z = 282/284$ ($M+H$)⁺.

Приклад 36A

Диметил (3-метилбутан-2-іліден)малонат



В атмосфері аргону і при 0 °С, 10 г (75.7 ммоль) диметилмалонату в 20 мл хлороформу повільно по краплях додавали до розчину 16.6 мл (151.4 ммоль) тетрахлориду титану в 60 мл хлороформу. Після того, як додавання завершували, реакційний розчин перемішували при 0 °С впродовж інших 30 хв. Потім при 0 °С по краплях додавали 6.52 г (75.7 ммоль) 3-метил-2-бутанону в 20 мл хлороформу. Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури, і перемішували при цій температурі впродовж 4 год. Потім реакційний розчин ще раз охолоджували до 0 °С, і додавали 30.6 мл (378.5 ммоль) піридину в 20 мл хлороформу. Після

того, як додавання завершували, розчин нагрівали до кімнатної температури, і перемішували при цій температурі впродовж ночі. Потім реакційний розчин ще раз охолоджували до 0 °С, і повільно додавали 50 мл води. Одержані фази розділяли, і водну фазу екстрагували ще два рази, в кожному випадку, приблизно 50 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази промивали

насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином хлориду натрію, сушили над

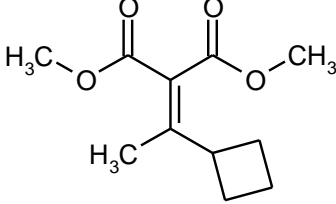
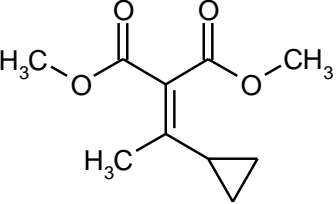
сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 20:1). Це давало

9.4 г (62% від теорії) цільової сполуки.

ГХ-МС (метод 1): $R_t = 3.57$ хв.; $m/z = 185$ ($M-CH_3$)⁺.

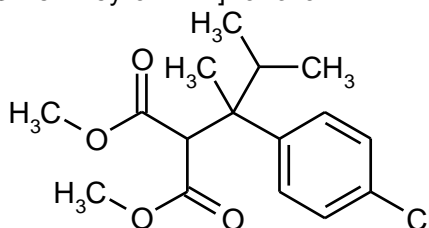
¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1.00 (d, 6H), 1.92 (s, 3H), 2.86-2.98 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

Наступні сполуки одержували аналогічно прикладу синтезу 36A:

Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
37A	диметил (1-циклобутилетиленіден)малонат 	МС (DCI): $m/z = 213$ ($M+H$) ⁺ . ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.ч.] = 1.64-1.77 (m, 1H), 1.79-1.93 (m, 1H), 1.94-2.09 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 3.43-3.55 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).
38A	диметил (1-циклопропілетиленіден)малонат 	ГХ-МС (метод 1): $R_t = 4.36$ хв.; $m/z = 198$ (M) ⁺ . ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.ч.] = 0.83-0.89 (m, 4H), 1.62 (s, 3H), 2.10-2.20 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

Приклад 39A

Диметил [2-(4-хлорфеніл)-3-метилбутан-2-іл]малонат

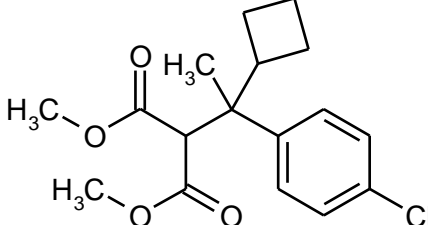
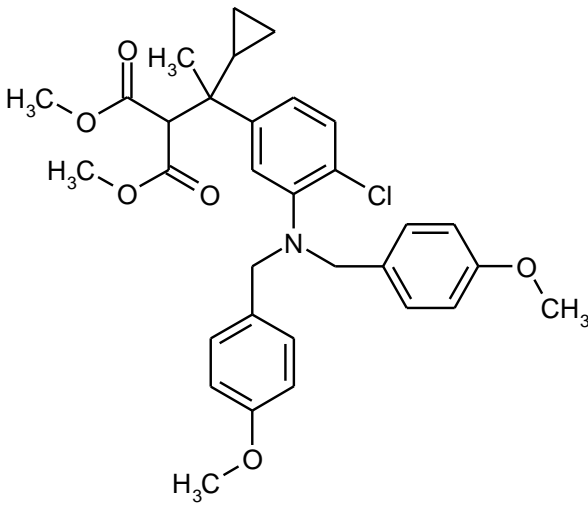


В атмосфері аргону, 6.2 г (26 ммоль) 1-хлор-4-йодбензолу розчиняли в 50 мл ТГФ і охолоджували до -78 °С. Потім повільно по краплях додавали 24 мл (31.2 ммоль) 1.3 М розчину ізопропілмагнійхлориду × хлориду літію в ТГФ. Потім реакційний розчин повільно нагрівали до -40 °С, і перемішували при цій температурі впродовж 2 год. Реакційний розчин потім нагрівали до -10 °С, і додавали 495 мг (2.6 ммоль) йодиду міді(І). Потім до реакційного розчину повільно по краплях додавали 5 г (24.97 ммоль) диметил (3-метилбутан-2-іліден)малонату, розчиненого в 30 мл ТГФ. Одержану реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури, і перемішували при цій температурі впродовж 1 год. Суміш потім охолоджували до 0 °С, і обережно додавали льодяну 1 М соляну кислоту (рН ~ 2). Фази розділяли, водну фазу потім екстрагували ще три рази етилацетатом, і об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували насухо. Одержаний сирий продукт спочатку попередньо очищали хроматографічно на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 20:1). Продукт потім повторно очищали за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ (рухома фаза метанол/вода). Це давало 3.38 г (42% від теорії) цільової сполуки.

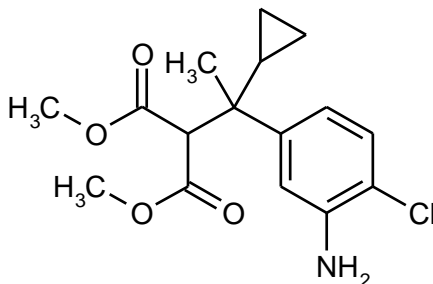
¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.63-0.71 (m, 6H), 1.52 (s, 3H), 2.11-2.24 (m, 1H), 3.43

(s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.31 (s, 1H), 7.29-7.38 (m, 4H).

Наступні сполуки одержували аналогічно прикладу синтезу 39A:

Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
40A	<p>диметил [1-(4-хлорфеніл)-1-циклобутил-етил]малонат</p>  <p>із 1-хлор-4-йодбензолу і диметил (1-циклобутилетиліден)малонату</p>	<p>^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 1.34-1.49 (m, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 1H), 2.79-2.91 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.07 (s, 1H), 7.35 (q, 4H).</p>
41A	<p>диметил (1-{3-[біс(4-метоксибензил)аміно]-4-хлорфеніл}-1-циклопропілетил)малонат</p>  <p>із 2-хлор-5-йод-N,N-біс(4-метоксибензил)аніліну і диметил (1-циклопропілетиліден)малонату</p>	<p>PX-МС (метод 5): R_t = 1.53 хв.; m/z = 566/568 ($M+H$)$^+$. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = -0.16--0.07 (m, 1H), 0.01-0.09 (m, 1H), 0.16-0.24 (m, 1H), 0.24-0.32 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.35-1.44 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 4.06 (s, 4H), 4.15 (s, 1H), 6.83 (d, 4H), 7.05 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.21 (d, 4H), 7.28 (d, 1H).</p>

- 5 Приклад 42A
Диметил [1-(3-аміно-4-хлорфеніл)-1-циклопропілетил]малонат



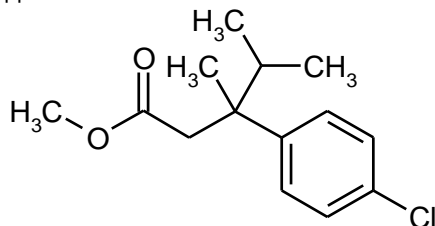
- 627 мг (1.11 ммоль) диметил (1-{3-[біс(4-метоксибензил)аміно]-4-хлорфеніл}-1-циклопропілетил)малонату вносили в 60 мл дихлорметану і 15 мл води. Потім додавали 553 мг (2.44 ммоль) 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінону (DDQ), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакційну суміш потім додавали до приблизно 50 мл насиченого розчину водного бікарбонату натрію. Фази розділяли, і водну фазу екстрагували ще три рази, в кожному випадку, приблизно 10 мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Продукт виділяли із залишку за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ (рухома фаза метанол/вода). Це давало 283 мг цільового продукту (78% від теорії).

PX-МС (метод 5): R_t = 1.03 хв.; m/z = 326/328 ($M+H$) $^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 0.11-0.18 (m, 2H), 0.31-0.39 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.40-1.49 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.10 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.61 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.05 (d, 1H).

Приклад 43А

5 Метил 3-(4-хлорфеніл)-3,4-диметилпентаноат

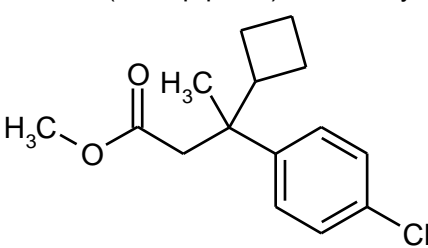
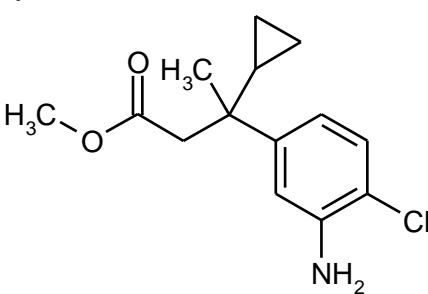


10 3.38 г (10.81 ммоль) диметил [2-(4-хлорфеніл)-3-метилбутан-2-іл]малонату, 0.92 г (21.61 ммоль) хлориду літію і 0.2 мл води в 10 мл DMSO нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 4 год. Після охолодження, до реакційного розчину додавали приблизно 50 мл діетилового ефіру, і фази розділяли. Органічну фазу два рази промивали водою, сушили над сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 10:1). Це давало 2.3 г (84% від теорії) цільової сполуки.

ГХ-МС (метод 1): $R_t = 5.43$ хв.; $m/z = 254$ (M^+).

15 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 0.54 (d, 3H), 0.83 (d, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.86-1.98 (m, 1H), 2.62 (d, 1H), 2.87 (d, 1H), 3.35 (s, 3H), 7.32 (s, 4H).

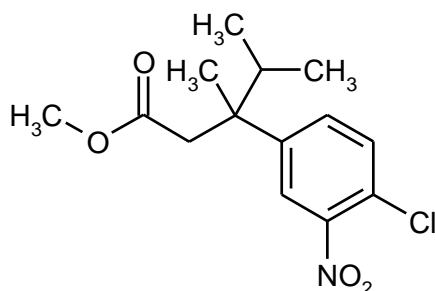
Наступні сполуки одержували аналогічно прикладу синтезу 43А:

Приклад	Назва/Структура/Вихідна речовина	Аналітичні дані
44А	метил 3-(4-хлорфеніл)-3-циклобутилбутаноат  із диметил [1-(4-хлорфеніл)-1-циклобутилетил]-малонату	МС (DCI): $m/z = 284$ ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.ч.] = 1.36 (s, 3H), 1.46-1.58 (m, 2H), 1.58-1.67 (m, 2H), 1.67-1.78 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 1H, частково прихований сигналом DMSO), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.81 (d, 1H), 3.41 (s, 3H), 7.28-7.35 (m, 4H).
45А	метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклопропіл-бутаноат  із диметил [1-(3-аміно-4-хлорфеніл)-1-циклопропілетил]малонату	РХ-МС (метод 7): $R_t = 1.12$ хв.; $m/z = 268/270$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

Приклад 46А

Метил 3-(4-хлор-3-нітрофеніл)-3,4-диметилпентаноат



2.3 г (9.03 ммоль) метил 3-(4-хлорфеніл)-3,4-диметилпентаноату розчиняли в 50 мл дихлорметану, і охолоджували до 0 °С. Потім невеликими порціями додавали 1.44 г (10.8 ммоль) тетрафторборату нітронію. Після того, як додавання завершували, реакційний розчин спочатку перемішували при 0°–10 °С впродовж 1 год. Потім суміш повільно нагрівали до кімнатної температури, і перемішували при цій температурі впродовж інших 2 год. Реакційну суміш потім додавали до приблизно 50 мл води, фази розділяли, і органічну фазу сушили над сульфатом магнію. Розчин концентрували шляхом упарювання, і одержаний залишок потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 20:1). Це давало 2.3 г (85% від теорії) цільової сполуки.

МС (DCI): $m/z = 317$ ($M+NH_4$)⁺.

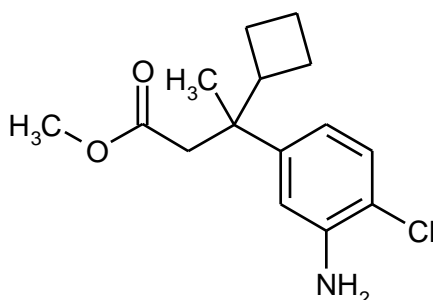
¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.ч.] = 0.56 (d, 3H), 0.84 (d, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.89-2.02 (m, 1H), 2.66 (d, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.39 (s, 3H), 7.63-7.71 (m, 2H), 7.96 (s, 1H).

Наступну сполуку одержували аналогічно прикладу синтезу 46A:

Приклад	Назва/Структура/Вихідна речовина	Аналітичні дані
47A	метил 3-(4-хлор-3-нітрофеніл)-3-циклобутил- бутаноат із метил 3-(4-хлорфеніл)-3-циклобутилбутаноату	ГХ-МС (метод 6): $R_t = 7.62$ хв.; $m/z = 329$ ($M+NH_4$) ⁺ . ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.ч.] = 1.38 (s, 3H), 1.50-1.58 (m, 2H), 1.58-1.70 (m, 2H), 1.70-1.81 (m, 2H), 2.54 (d, 1H, частково прихований сигналом ДМСО), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.95 (d, 1H), 3.44 (s, 3H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.94 (d, 1H).

Приклад 48A

Метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклобутилбутаноат



1.79 г (5.74 ммоль) метил 3-(4-хлор-3-нітрофеніл)-3-циклобутилбутаноату розчиняли в 50 мл етилацетату, і додавали приблизно 150 мг 10% паладію на вугіллі. При к.т., реакційну суміш енергійно перемішували в атмосфері водню при атмосферному тиску впродовж ночі. Суміш потім фільтрували через целіт, і одержаний фільтрат упарювали насухо. Сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 20:1). Це давало 1.36 г цільового продукту (84% від теорії).

РХ-МС (метод 7): $R_t = 1.22$ хв.; $m/z = 282$ ($M+H$)⁺.

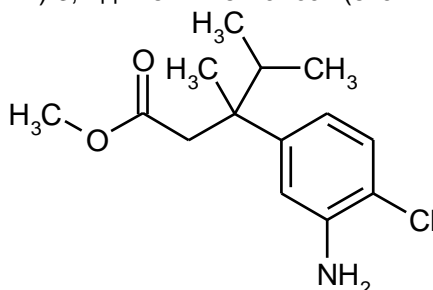
¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.ч.] = 1.31 (s, 3H), 1.45-1.67 (m, 4H), 1.68-1.77 (m, 2H), 2.43 (d, 1H), 2.48-2.60 (m, 1H, частково прихований сигналом ДМСО), 2.66 (d, 1H), 3.43 (s, 3H), 5.16

(br. s, 2H), 6.47 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.04 (d, 1H).

Наступну сполуку одержували аналогічно прикладу синтезу 48A:

Приклад	Назва/Структура/Вихідна речовина	Аналітичні дані
49A	метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3,4-диметилпентаноат 	PX-МС (метод 5): $R_t = 1.11$ хв.; $m/z = 270/272$ $(M+H)^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ [м.ч.] = 0.56 (d, 3H), 0.83 (d, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.80-1.92 (m, 1H), 2.57 (d, 1H), 2.72 (d, 1H), 3.38 (s, 3H), 5.15 (br. s, 2H), 6.48 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.04 (d, 1H).
	із метил 3-(4-хлор-3-нітрофеніл)-3,4-диметилпентаноату	

- 5 Приклад 50A і приклад 51A
 Метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3,4-диметилпентаноат (енантіомери 1 і 2)



- 10 1700 мг (6.30 ммоль) рацемата метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3,4-диметилпентаноату (приклад 49A) розділяли на енантіомери за допомогою препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [колонка: Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; рухома фаза: ізогексан/ізопропанол 95:5 (об./об.); швидкість потоку: 20 мл/хв; УФ-детектування: 230 нм; температура: 25 °C]. Одержану в кожному випадку речовину повторно очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 10:1).

Приклад 50A (енантіомер 1):

Вихід: 588 мг

- 15 $R_t = 7.21$ хв.; хімічна чистота >99%; >99% ee [Колонка: Daicel AY-H, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; рухома фаза: ізогексан/(ізопропанол + 0.2% діетиламіну) 95:5 (об./об.); швидкість потоку: 1 мл/хв; УФ-детектування: 230 нм; температура: 30 °C].

PX-МС (метод 5): $R_t = 1.15$ хв.; $m/z = 270$ $(M+H)^+$.

- 20 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ [м.ч.] = 0.56 (d, 3H), 0.83 (d, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.80-1.92 (m, 1H), 2.57 (d, 1H), 2.72 (d, 1H), 3.38 (s, 3H), 5.15 (br. s, 2H), 6.48 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.04 (d, 1H).
 $[\alpha]_D^{20} = -30^\circ$, $c = 0.275$, метанол.

Приклад 51A (енантіомер 2):

Вихід: 499 мг

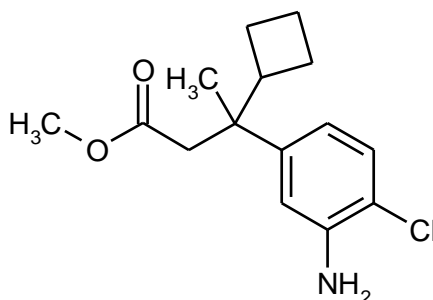
- 25 $R_t = 8.59$ хв.; хімічна чистота >99%; >96.7% ee [Колонка: Daicel AY-H, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; рухома фаза: ізогексан/(ізопропанол + 0.2% діетиламіну) 95:5 (об./об.); швидкість потоку: 1 мл/хв; УФ-детектування: 230 нм; температура: 30 °C].

PX-МС (метод 5): $R_t = 1.15$ хв.; $m/z = 270$ $(M+H)^+$.

- 30 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ [м.ч.] = 0.56 (d, 3H), 0.83 (d, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.80-1.92 (m, 1H), 2.57 (d, 1H), 2.72 (d, 1H), 3.38 (s, 3H), 5.15 (br. s, 2H), 6.48 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.04 (d, 1H).
 $[\alpha]_D^{20} = +29^\circ$, $c = 0.270$, метанол.

Приклад 52A і приклад 53A

Метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклобутилбутаноат (енантіомери 1 і 2)



1075 мг (3.82 ммоль) рацемата метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклобутилбутаноату (приклад 48А) розділяли на енантіомери за допомогою препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [колонка: Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; рухома фаза: ізогексан/етанол 95:5 (об./об.); швидкість потоку: 15 мл/хв; УФ-детектування: 220 нм; температура: 25 °C]:

Приклад 52А (енантіомер 1):

Вихід: 472 мг

R_t = 6.40 хв.; хімічна чистота >99%; >99% ee [Колонка: Daicel AY-H, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; рухома фаза: ізогексан/(етанол + 0.2% діетиламіну) 95:5 (об./об.); швидкість потоку: 1 мл/хв; УФ-детектування: 220 нм; температура: 40 °C].

РХ-МС (метод 5): R_t = 1.15 хв.; m/z = 282/284 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 1.31 (s, 3H), 1.45-1.67 (m, 4H), 1.68-1.78 (m, 2H), 2.43 (d, 1H), 2.48-2.60 (m, 1H, частково прихований сигналом DMSO), 2.66 (d, 1H), 3.43 (s, 3H), 5.16 (br. s, 2H), 6.47 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.04 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = -2.3°, c = 0.450, метанол.

Приклад 53А (енантіомер 2):

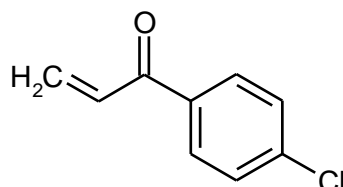
Вихід: 489 мг

R_t = 7.85 хв.; хімічна чистота >99%; >99% ee [Колонка: Daicel AY-H, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; рухома фаза: ізогексан/(етанол + 0.2% діетиламіну) 95:5 (об./об.); швидкість потоку: 1 мл/хв; УФ-детектування: 220 нм; температура: 40 °C].

$[\alpha]_D^{20}$ = +2.5°, c = 0.330, метанол.

Приклад 54А

1-(4-Хлорфеніл)проп-2-ен-1-он

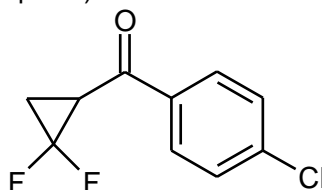


60 г (295.5 ммоль) 3-хлор-1-(4-хлорфеніл)пропан-1-ону розчиняли в 900 мл ацетонітрилу. Потім, при охолодженні на льодяній бані, повільно краплями до розчину додавали 41.2 мл (295.5 ммоль) триетиламіну (екзотермічна реакція). Після того, як додавання завершували, реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год. Потім до реакційної суміші додавали приблизно один літр води, один літр етилацетату і приблизно 250 мл насиченого розчину хлориду натрію. Фази розділяли, органічну фазу потім сушили над сульфатом магнію і фільтрували, і фільтрат концентрували насухо. Одержаний сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (приблизно 1.3 кг) (рухома фаза циклогексан/етилацетат 6:1). Це давало 45 г цільового продукту (91% від теорії).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 6.02 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 7.34-7.44 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.03 (d, 2H).

Приклад 55А

(4-Хлорфеніл)(2,2-дифторциклопропіл)метанон



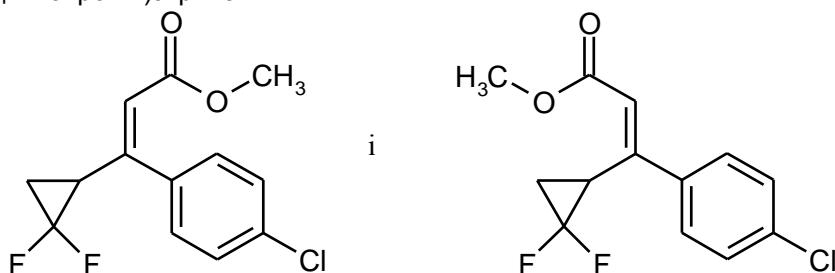
В атмосфері аргону, 91 г (546 ммоль) 1-(4-хлорфеніл)проп-2-ен-1-ону, 2.293 г (54.6 ммоль) фториду натрію і 2.41 г (10.92 ммоль) 2,6-ди-трет-бутил 4-метилфенолу нагрівали в 3 літровій

тригорлій колбі до 110 °С, і перемішували при цій температурі впродовж 5 хв. Потім, при внутрішній температурі 110°-125 °С, до розчину повільно по краплях додавали 183 мл (928.5 ммоль) триметилсиліл 2,2-дифтор-2-(фторсульфоніл)ацетату впродовж періоду 30-35 хв. (обережно: виділення газу). Після завершення додавання і виділення газу, реакційний розчин перемішували впродовж інших 20 хв. Після охолодження, реакційну суміш переносили в декілька літрів етилацетату і екстрагували насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Фази розділяли, органічну фазу потім сушили над сульфатом магнію і фільтрували, і фільтрат концентрували насуху. Одержаний сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (приблизно 2 кг) (рухома фаза циклогексан/етилацетат 10:1). Це давало 63 г цільового продукту (53% від теорії).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 2.04-2.14 (m, 1H), 2.21-2.31 (m, 1H), 3.98-4.09 (m, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 8.06-8.11 (m, 2H).

Приклад 56A

Метил (2Z)-3-(4-хлорфеніл)-3-(2,2-дифторциклопропіл)акрилат метил (2E)-3-(4-хлорфеніл)-3-(2,2-дифторциклопропіл)акрилат



2.2 г (60% в мінеральному маслі, 55 ммоль) гідриду натрію перемішували з 20 мл ТГФ, і потім відфільтровували з відсмоктуванням, і осад на фільтрі промивали 20 мл ТГФ. В атмосфері аргону, гідрид натрію, очищений таким чином, вводили в 200 мл ТГФ. Суміш потім охолоджували до 0 °С, і додавали 10.1 г (55 ммоль) метил (діетоксифосфорил)ацетату, розчиненого в 10 мл ТГФ. Після нагрівання до кімнатної температури, розчин перемішували впродовж іншої 1 год. Потім по краплях додавали 5.15 г (19.73 ммоль) (4-хлорфеніл)(2,2-дифторциклопропіл)метанону в 50 мл ТГФ. Після того, як додавання завершували, розчин нагрівали зі зворотним холодильником і перемішували впродовж 2 год. Розчин потім охолоджували до 5 °С, і суміш виливали в 400 мл води з льодом. Фази розділяли, і водну фазу потім екстрагували ще три рази трет-бутил-метиловим ефіром. Об'єднані органічні фази промивали послідовно 1 М соляною кислотою і насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували насуху. Одержаний сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 20:1 → 8:1). E/Z ізомери виділяли в розділеному вигляді. Це давало 2.23 г (37% від теорії) метил (2E)-3-(4-хлорфеніл)-3-(2,2-дифторциклопропіл)акрилату і 1.6 г (24.4% від теорії) метил (2Z)-3-(4-хлорфеніл)-3-(2,2-дифторциклопропіл)акрилату.

Метил (2E)-3-(4-хлорфеніл)-3-(2,2-дифторциклопропіл)акрилат:

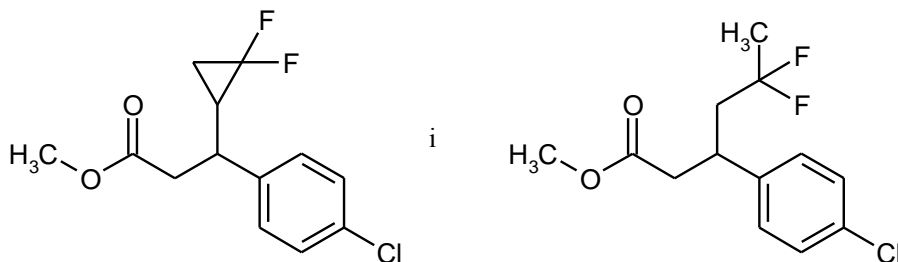
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1.00-1.12 (m, 1H), 1.92-2.06 (m, 1H), 3.21-3.37 (m, 1H), частково прихований сигналом H₂O), 3.71 (s, 3H), 6.42 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.55 (d, 2H).

Метил (2Z)-3-(4-хлорфеніл)-3-(2,2-дифторциклопропіл)акрилат:

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1.83-1.96 (m, 1H), 1.97-2.09 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 6.10 (s, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.46 (d, 2H).

Приклад 57A

Метил 3-(4-хлорфеніл)-3-(2,2-дифторциклопропіл)пропаноат і метил 3-(4-хлорфеніл)-5,5-дифторгексаноат



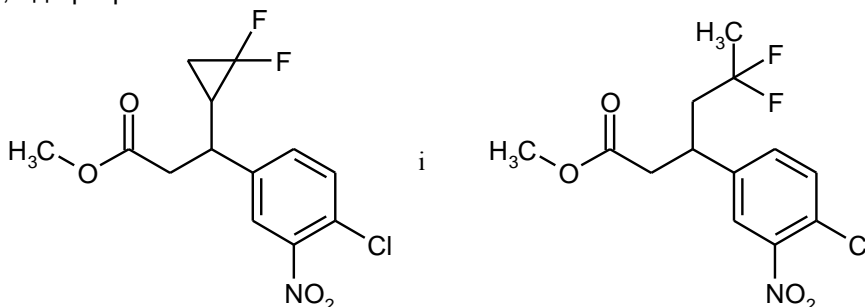
1000 мг (3.67 ммоль) метил (2Z)-3-(4-хлорфеніл)-3-(2,2-дифторциклопропіл)акрилату розчиняли в 75 мл етилацетату і гідрували в апараті для гідрування в безперервному потоці (H-

Cube, від Thales Nano, Будапешт), оснащеному картриджем з каталізатором (10% паладій на вугіллі) при швидкості потоку 1 мл/хв, і при кімнатній температурі і атмосферному тиску з використанням водню. Після завершення реакції, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Це давало 980 мг суміші продуктів, що складається із метил 3-(4-хлорфеніл)-3-(2,2-дифторциклопропіл)пропаноату і метил 3-(4-хлорфеніл)-5,5-дифторгексаноату у вигляді безбарвного масла.

ГХ-МС (метод 6): $R_t = 5.38$ хв.; $m/z = 292/294/296$ ($M+NH_4$)⁺.

Приклад 58А

Метил 3-(4-хлор-3-нітрофеніл)-3-(2,2-дифторциклопропіл)пропаноат і метил 3-(4-хлор-3-нітрофеніл)-5,5-дифторгексаноат

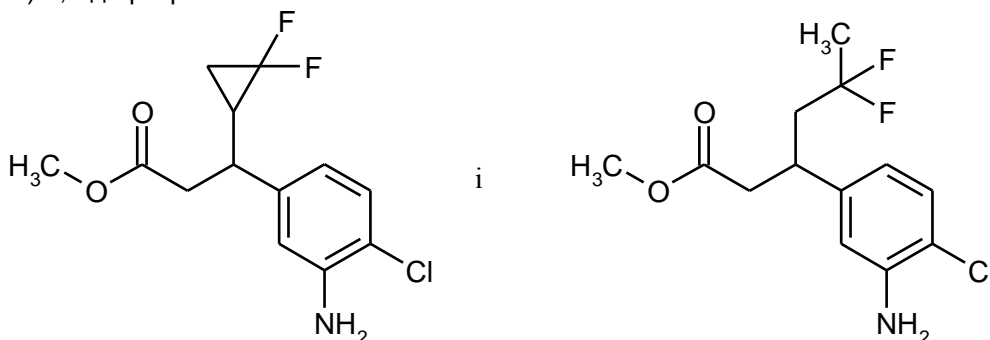


610 мг суміші, що складається із метил 3-(4-хлорфеніл)-3-(2,2-дифторциклопропіл)пропаноату і метил 3-(4-хлорфеніл)-5,5-дифторгексаноату (приклад 57А) розчиняли в 12 мл дихлорметану, і охолоджували до 0 °С. Потім невеликими порціями додавали 351 мг (2.65 ммоль) тетрафторборату нітронію. Після того, як додавання завершували, реакційний розчин перемішували при 0°-10 °С впродовж 1 год. Потім суміш повільно нагрівали до кімнатної температури, і перемішували при цій температурі впродовж додаткових 2 год. Реакційну суміш потім додавали до приблизно 20 мл води, фази розділяли, і органічну фазу сушили над сульфатом магнію. Розчин концентрували шляхом упарювання, і одержаний залишок потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 20:1). Це давало 637 мг суміші двох цільових сполук.

ГХ-МС (метод 6): $R_t = 6.74$ хв.; $m/z = 337/339/341$ ($M+NH_4$)⁺.

Приклад 59А

Метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-(2,2-дифторциклопропіл)пропаноат і метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-5,5-дифторгексаноат

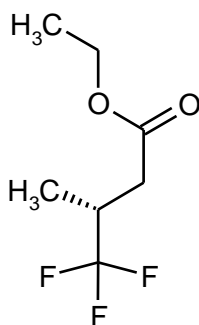


640 мг суміші, що складається із метил 3-(4-хлор-3-нітрофеніл)-3-(2,2-дифторциклопропіл)пропаноату і метил 3-(4-хлор-3-нітрофеніл)-5,5-дифторгексаноату (приклад 58А) розчиняли в 40 мл етилацетату, і додавали 106 мг паладію на вугіллі (10%). Реакційну суміш енергійно перемішували в атмосфері водню при атмосферному тиску впродовж ночі. Суміш потім фільтрували через целіт, і одержаний фільтрат упарювали насухо. Сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 4:1). Це давало 361 мг суміші двох цільових сполук.

РХ-МС (метод 5): $R_t = 0.98$ хв.; $m/z = 290/292$ ($M+H$)⁺.

Приклад 60А

(+)-Етил (3R)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноат



При кімнатній температурі, 133 мл (1.82 моль) тіонілхлориду повільно додавали до 287 г (1.65 моль) (3R)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанової кислоти [A. Gerlach i U. Schulz, Speciality Chemicals Magazine 24 (4), 37-38 (2004); CAS Acc.-No. 142:179196] в 580 мл етанолу. Потім реакційний розчин нагрівали до 80 °С і перемішували при цій температурі впродовж 2 год. Суміш потім охолоджували до кімнатної температури, повільно додавали 250 мл води, і суміш три рази екстрагували, в кожному випадку, 150 мл трет-бутил-метилового ефіру. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування розчинник видаляли при зниженому тиску при 30 °С і тиску 300 мбар. Сирий продукт потім дистильовали при 100 мбар і температурі головки 65 °С. Це давало 225.8 г (113 моль, 74% від теорії) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини.

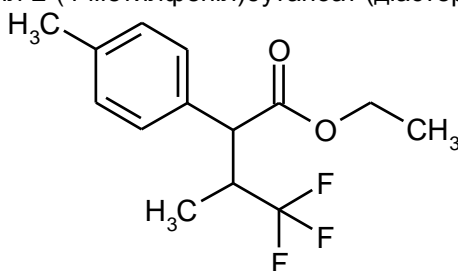
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ/м.ч.): 4.10 (2H, q), 2.88-2.72 (1H, m), 2.66-2.57 (1H, m), 2.46-2.36 (1H, m), 1.19 (3H, t), 1.11 (3H, d).

ГХ-МС (метод 1): R_t = 1.19 хв.; m/z = 184 (M)⁺.

[α]_D²⁰ = +16.1°, c = 0.41, метанол.

Приклад 61A

Етил 4,4,4-трифтор-3-метил-2-(4-метилфеніл)бутаноат (діастереомерна суміш)



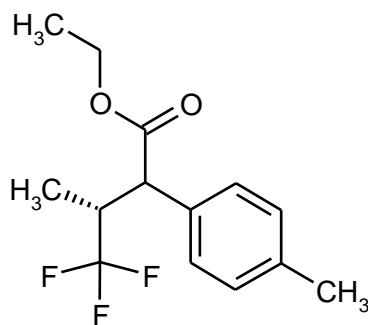
В атмосфері аргону 196.9 мг (0.88 ммоль) ацетату паладію(II) і 724.8 мг (1.84 ммоль) 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфенілу спочатку завантажували в 50 мл безводного толуолу. Повільно додавали 43.8 мл (43.8 ммоль) 1 М розчину гексаметилдисилазиду літію в ТГФ, і потім реакційний розчин перемішували при к.т. впродовж 10 хв. Реакційний розчин потім охолоджували до -10 °С, повільно додавали 7 г (38.0 ммоль) (+/-)-етил 4,4,4-трифтор-3-метилбутаноату, і суміш перемішували при -10 °С впродовж 10 хв. Потім по краплях додавали 5 г (29.2 ммоль) 4-бромтолуолу, розчиненого в 50 мл толуолу, і реакційний розчин нагрівали спочатку до к.т. і потім нагрівали до 80 °С. Суміш перемішували при цій температурі впродовж 2 год., і потім охолоджували до к.т. і перемішували впродовж ночі. Після того, як реакція завершилася (контрольована за допомогою ТШХ; рухома фаза циклогексан/дихлорметан 2:1), реакційну суміш фільтрували через кізельгур, залишок багаторазово промивали етилацетатом і дихлорметаном і об'єднані фільтрати концентрували при зниженому тиску. Одержаний сирий продукт очищали хроматографічно на силікагелі (рухома фаза петролейний ефір/дихлорметан 4:1 → 3:1). Це давало 3.91 г (14.3 ммоль, 48.8% від теорії) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної рідини.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ/м.ч.): 7.26 (2H, d), 7.20-7.12 (2H, m), 4.17-3.95 (2H, m), 3.74 (0.25H, d), 3.66 (0.75H, d), 3.35-3.07 (1H, m), 2.29 (2.25H, s), 2.28 (0.75H, s), 1.17 (0.75H, d), 1.11 (3H, t), 0.76 (2.25H, d).

ГХ-МС (метод 1): R_t = 4.20 хв., m/z = 275 (M+H)⁺ (діастереомер 1); R_t = 4.23 хв., m/z = 275 (M+H)⁺ (діастереомер 2).

Приклад 62A

Етил (3R)-4,4,4-трифтор-3-метил-2-(4-метилфеніл)бутаноат (діастереомерна суміш)



Одержання розчину А: В атмосфері аргону, 16.3 мл 1 М розчину гексаметилдисилазиду літію в толуолі охолоджували до температури в діапазоні від -10 °С до -20 °С (охолодження сумішшю ацетон/сухий лід), і повільно додавали 2 г (10.86 ммоль) (+)-етил (3R)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноату, розчиненого в 10 мл толуолу; під час додавання забезпечували, щоб температура -10 °С не перевищувалася. Розчин потім перемішували впродовж інших 10 хв. при щонайбільше -10 °С.

Одержання розчину Б: В атмосфері аргону, 2.415 г (14.12 ммоль) 4-бромтолуолу розчиняли при к.т. в 10 мл толуолу, і додавали 73 мг (0.33 ммоль) ацетату паладію(II) і 269 мг (0.68 ммоль) 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфенілу. Розчин перемішували при к.т. впродовж 10 хв.

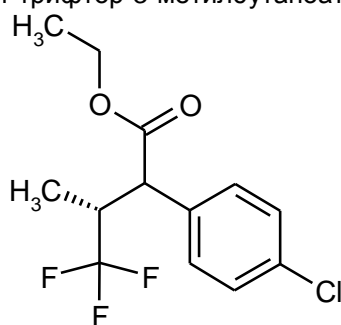
Спочатку, охолодну баню видаляли із-під розчину А. Розчин Б потім повільно додавали краплями до розчину А, який був все ще холодним. Об'єднані розчини потім повільно нагрівали до к.т., і перемішували при цій температурі впродовж 1 год. Потім реакційний розчин нагрівали до 80 °С (внутрішня температура) і перемішували при цій температурі впродовж 3 год. Реакційний розчин потім повільно охолоджували до к.т. і перемішували впродовж інших 12 год. На закінчення, реакційну суміш фільтрували через кізельгур, залишок багаторазово промивали толуолом і об'єднані фільтрати концентрували при зниженому тиску. Одержаний сирий продукт очищали хроматографічно на силікагелі (рухома фаза циклогексан/дихлорметан 10:1 → 4:1). Це давало 2.35 г (79% від теорії) зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ/м.ч.): 0.76 (d, 2.13H), 1.11 (t, 3H), 1.17 (d, 0.87H), 3.07-3.30 (m, 1H), 3.66 (d, 0.7H), 3.75 (d, 0.3H), 3.94-4.15 (m, 2H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H).

ГХ-МС (метод 1): R_t = 3.88 хв., m/z = 275 (M+H)⁺ (діастереомер 1); R_t = 3.90 хв., m/z = 275 (M+H)⁺ (діастереомер 2).

Приклад 63А

Етил (3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноат (діастереомерна суміш)



Одержання розчину А: В атмосфері аргону, 163.9 мл 1 М розчину гексаметилдисилазиду літію в толуолі охолоджували до температури в діапазоні від -10 °С до -20 °С (охолодження з використанням суміші ацетон/сухий лід), і повільно додавали 20 г (108.6 ммоль) (+)-етил (3R)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноату, розчиненого в 150 мл толуолу; під час додавання забезпечували, щоб температура -10 °С не перевищувалася. Розчин потім перемішували впродовж інших 10 хв. при щонайбільше -10 °С.

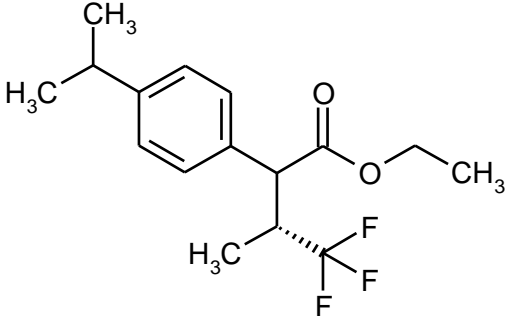
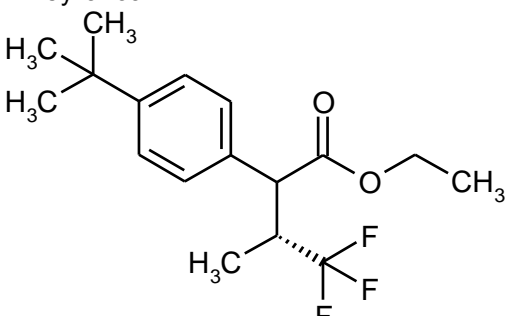
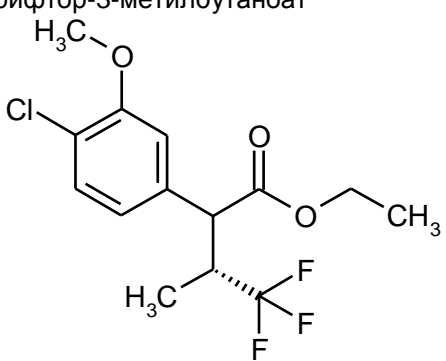
Одержання розчину Б: В атмосфері аргону, 27.03 г (141.2 ммоль) 1-бром-4-хлорбензолу розчиняли при к.т. в 100 мл толуолу, і додавали 731 мг (3.26 ммоль) ацетату паладію(II) і 2.693 г (6.84 ммоль) 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфенілу. Розчин перемішували при к.т. впродовж 10 хв.

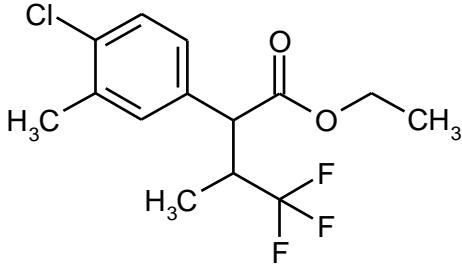
Спочатку, охолодну баню видаляли із-під розчину А. Розчин Б потім повільно додавали краплями до розчину А, який був все ще холодним. Об'єднані розчини потім повільно нагрівали до к.т., і перемішували при цій температурі впродовж 1 год. Потім реакційний розчин нагрівали до 80 °С (внутрішня температура) і перемішували при цій температурі впродовж 3 год.

Реакційний розчин потім повільно охолоджували до к.т. і перемішували впродовж інших 12 год. Реакційну суміш на закінчення фільтрували через кізельгур, залишок багаторазово промивали толуолом, і об'єднані фільтрати концентрували при зниженому тиску. Одержаний сирий продукт очищали хроматографічно на силікагелі (рухома фаза циклогексан/дихлорметан 4:1). Це давало 27.4 г (92.98 ммоль, 86% від теорії) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла із співвідношенням діастереомерів 3:1.

ГХ-МС (метод 1): $R_t = 4.45$ хв., $m/z = 294$ (M)⁺ (діастереомер 1); $R_t = 4.48$ хв., $m/z = 294$ (M)⁺ (діастереомер 2).

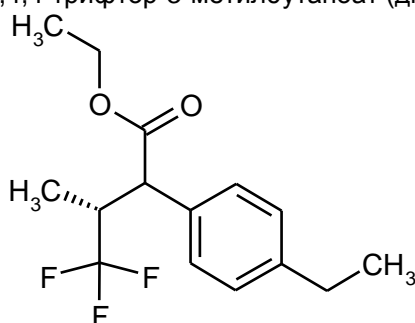
Наступні сполуки одержували аналогічно синтезу прикладів 61A і 63A:

Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
64A	<p>етил (3R)-4,4,4-трифтор-2-(4-ізопропілфеніл)-3-метилбутаноат</p>  <p>із 1-бром-4-ізопропілбензолу і етил (3R)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноату</p>	<p>ГХ-МС (метод 1): $R_t = 4.61$ хв., $m/z = 302$ (M)⁺ (діастереомер 1); $R_t = 4.64$ хв., $m/z = 302$ (M)⁺ (діастереомер 2).</p>
65A	<p>етил (3R)-2-(4-трет-бутилфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноат</p>  <p>із 1-бром-4-трет-бутилбензолу і етил (3R)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноату</p>	<p>ГХ-МС (метод 1): $R_t = 4.83$ хв., $m/z = 317$ (M+H)⁺ (діастереомер 1); $R_t = 4.85$ хв., $m/z = 317$ (M+H)⁺ (діастереомер 2). МС (DCl): $m/z = 334$ (M+NH₄)⁺.</p>
66A	<p>етил (3R)-2-(4-хлор-3-метоксифеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноат</p>  <p>із 4-бром-1-хлор-2-метоксибензолу і етил (3R)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноату</p>	<p>ГХ-МС (метод 1): $R_t = 5.34$ хв.; $m/z = 324/326$ (M)⁺.</p>

Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
67A	<p>етил 2-(4-хлор-3-метилфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноат</p>  <p>із 4-бром-1-хлор-2-метилбензолу і етил 4,4,4-трифтор-3-метилбутаноату</p>	<p>ГХ-МС (метод 1): $R_t = 4.81$ хв., $m/z = 308/310$ (M)⁺ (діастереомер 1); $R_t = 4.84$ хв., $m/z = 308/310$ (M)⁺ (діастереомер 2).</p>

Приклад 68A

Етил (3R)-2-(4-етилфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноат (діастереомерна суміш)



- 5 24.4 мл (24.4 ммоль) 1 М розчину гексаметилдисилазиду літію в толуолі охолоджували до -10 °С, і по краплях додавали розчин 3.0 г (16.29 ммоль) (+)-етил (3R)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноату в 15 мл абс. толуолу. Суміш перемішували впродовж 10 хв. Потім при температурі -10 °С додавали по краплях приготовлений заздалегідь розчин 3.92 г (21.18 ммоль) 1-бром-4-етилбензолу, 110 мг (0.49 ммоль) ацетату паладію(II) і 404 мг (1.03 ммоль) 2'-дициклогексилфосфіно-2-(N,N-диметиламіно)біфенілу в 20 мл абс. толуолу. Одержану реакційну суміш потім перемішували спочатку при к.т. впродовж 1 год. і потім при 80 °С впродовж 3 год. Суміш потім концентрували при зниженому тиску, і залишок переносили в етилацетат і додавали до води. Водну фазу повторно екстрагували етилацетатом, і об'єднані органічні фази промивали
- 15 насиченим розчином хлориду амонію і насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Залишок давав, після хроматографії на силікагелі (рухома фаза спочатку циклогексан, потім градієнт циклогексан/етилацетат 200:1 → 50:1), 3.051 г зазначеної в заголовку сполуки (64.9% від теорії, співвідношення діастереомерів приблизно 3:1).

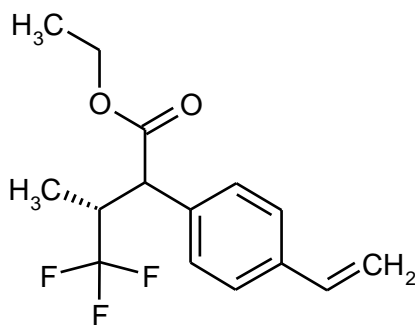
- 20 РХ-МС (метод 4): $R_t = 1.52$ хв., $m/z = 289$ (M+H)⁺ (другорядний діастереомер); $R_t = 1.54$ хв., $m/z = 289$ (M+H)⁺ (головний діастереомер).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): головний діастереомер: δ [м.ч.] = 0.76 (d, 3H), 1.13 (t, 3H), 1.17 (t, 3H), 2.55-2.63 (m, 2H), 3.21-3.31 (m, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.95-4.16 (m, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H).

- 25 Наступні сполуки одержували аналогічним чином із (+)-етил (3R)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноату і придатних фенілбромідів:

Приклад 69A

Етил (3R)-4,4,4-трифтор-3-метил-2-(4-вінілфеніл)бутаноат (діастереомерна суміш)



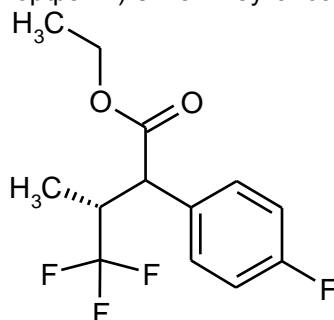
ГХ-МС (метод 1): $R_t = 4.64$ хв. і 4.66 хв.; в кожному випадку $m/z = 286$ (M)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): головний діастереомер: δ [м.ч.] = 0.79 (d, 3H), 1.12 (t, 3H), 3.22-3.32 (m, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.99-4.17 (m, 2H), 5.28 (d, 1H), 5.84 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 2H).

5

Приклад 70А

Етил (3R)-4,4,4-трифтор-2-(4-фторфеніл)-3-метилбутаноат (діастереомерна суміш)



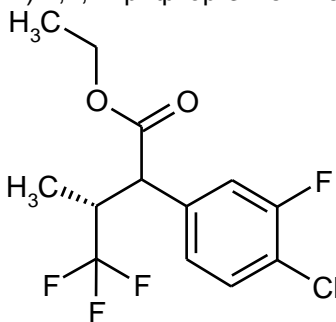
ГХ-МС (метод 1): $R_t = 3.63$ хв., $m/z = 278$ (M)⁺ (другорядний діастереомер); $R_t = 3.66$ хв., $m/z = 278$ (M)⁺ (головний діастереомер).

10

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): головний діастереомер: δ [м.ч.] = 0.77 (d, 3H), 1.12 (t, 3H), 3.23-3.30 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 4.01-4.14 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.43-7.47 (m, 2H).

Приклад 71А

Етил (3R)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноат (діастереомерна суміш)



15

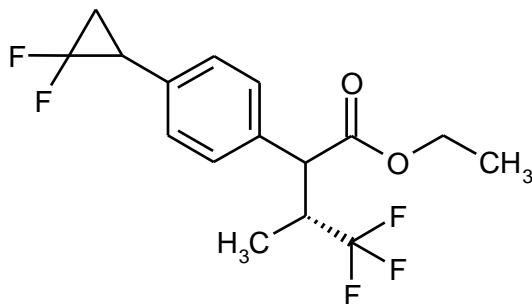
ГХ-МС (метод 1): $R_t = 4.33$ хв. і 4.36 хв.; в кожному випадку $m/z = 312$ (M)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): головний діастереомер: δ [м.ч.] = 0.80 (d, 3H), 1.08-1.19 (m, 3H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.88 (d, 1H), 4.01-4.18 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.51-7.64 (m, 2H).

Приклад 72А

Етил (3R)-2-[4-(2,2-дифторциклопропіл)феніл]-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноат

20



1.58 г (5.52 ммоль) етил (3R)-4,4,4-трифтор-3-метил-2-(4-вінілфеніл)бутаноату, 23 мг (0.55

ммоль) фториду натрію і 24 мг (0.11 ммоль) 2,6-ди-трет-бутил 4-метилфенолу нагрівали до 110 °C і перемішували впродовж 5 хвилин. Потім повільно по краплях додавали 1.9 мл (9.38 ммоль) триметилсиліл 2,2-дифтор-2-(фторсульфоніл)ацетату, і суміш перемішували при 110 °C впродовж 60 хв. (обережно: виділення газу через приблизно 30 хв.). Після охолодження до

кімнатної температури і додавання етилацетату і насиченого водного розчину бікарбонату натрію, органічну фазу відокремлювали, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували насухо. Сирий продукт очищали хроматографічно на силікагелі (рухома фаза циклогексан/дихлорметан 4:1). Це давало 1.5 г зазначеної в заголовку сполуки (81% від теорії).

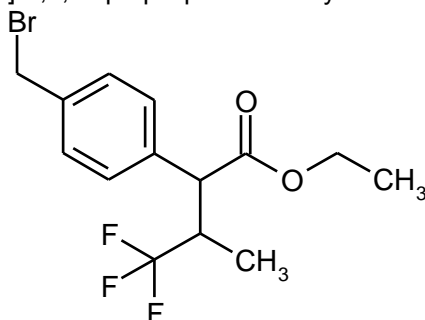
ГХ-МС (метод 1): $R_t = 4.99$ хв., $m/z = 336$ (M)⁺ (діастереомер 1); $R_t = 5.01$ хв., $m/z = 336$ (M)⁺

(діастереомер 2).

МС (DCI): $m/z = 354$ ($M+NH_4$)⁺.

Приклад 73A

Етил 2-[4-(бромметил)феніл]-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноат

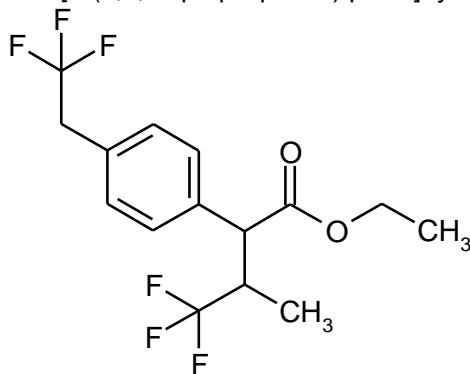


2.25 г (8.2 ммоль) етил 4,4,4-трифтор-3-метил-2-(4-метилфеніл)бутаноату, 1.53 г (8.6 ммоль) N-бромсукциніміду і 67 мг (0.41 ммоль) 2,2'-азобіс-(2-метилпропаннітрилу) в 36 мл трихлорметану перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником впродовж ночі. Після завершення реакції, сукцинімід відфільтровували, залишок на фільтрі промивали дихлорметаном, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали хроматографічно на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 40:1). Це давало 2.667 г (7.5 ммоль, 92% від теорії) продукту у вигляді жовтуватого масла.

ГХ-МС (метод 1): $R_t = 5.72$ хв., $m/z = 373$ ($M-Br$)⁺ (діастереомер 1); $R_t = 5.74$ хв., $m/z = 373$ ($M-Br$)⁺ (діастереомер 2).

Приклад 74A

Етил 4,4,4-трифтор-3-метил-2-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]бутаноат



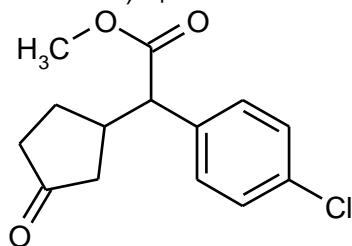
529 мг (2.78 ммоль) йодиду міді(I) і 4 г (20.82 ммоль) метил 2,2-дифтор-2-(фторсульфоніл)ацетату додавали до 3.77 г (10.67 ммоль) етил 2-[4-(бромметил)феніл]-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноату в 40 мл 1-метилпіролідін-2-ону, і суміш перемішували при 80 °C впродовж ночі. Після того, як реакція завершилася, реакційний розчин повільно виливали в 100 мл води з льодом. Одержану суміш потім три рази екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію. Після фільтрування, розчинник видаляли при зниженому тиску. Одержаний сирий продукт очищали хроматографічно на силікагелі (рухома фаза циклогексан/дихлорметан 4:1). Це давало 1.48 г (4.32 ммоль, 41% від теорії) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтуватого масла.

ГХ-МС (метод 1): $R_t = 4.06$ хв., $m/z = 342$ (M)⁺ (діастереомер 1); $R_t = 4.09$ хв., $m/z = 342$ (M)⁺ (діастереомер 2).

МС (DCI): $m/z = 360$ ($M+NH_4$)⁺.

Приклад 75A

Метил (4-хлорфеніл)(3-оксоциклопентил)ацетат



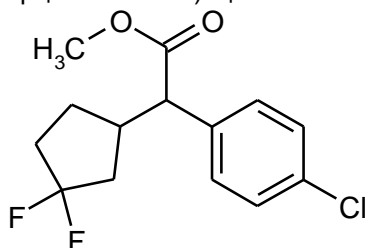
В атмосфері аргону, 14.8 мл (105.6 ммоль) діізопропіламіну спочатку завантажували в 150 мл ТГФ, суміш охолоджували до -30°C , і повільно додавали 42.3 мл (105.75 ммоль) 2.5 М розчину н-бутиллітію в гексані. Реакційний розчин потім нагрівали до -20°C , повільно додавали 15 г (81.25 ммоль) метил (4-хлорфеніл)ацетату, розчиненого в 90 мл ТГФ, і суміш перемішували при цій температурі впродовж 2 год. Потім реакційний розчин охолоджували до -78°C , і повільно додавали 7.2 мл (86.1 ммоль) 2-циклопентен-1-ону, розчиненого в 60 мл ТГФ. Після того, як додавання завершували, розчин перемішували при -78°C впродовж іншої години. Після ТШХ (рухома фаза циклогексан/етилацетат 9:1), додавали насичений водний розчин хлориду амонію, і продукт переносили в етилацетат. Водну фазу екстрагували два рази етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію. Після фільтрування, розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищали хроматографічно на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 4:1). Це давало 15.65 г (58.67 ммоль, 72% від теорії) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтуватого масла.

ГХ-МС (метод 1): $R_t = 7.02$ хв., $m/z = 266$ (M)⁺ (діастереомер 1); $R_t = 7.04$ хв., $m/z = 266$ (M)⁺ (діастереомер 2).

МС (DCI): $m/z = 284$ (M+NH₄)⁺.

Приклад 76A

Метил (4-хлорфеніл)(3,3-дифторциклопентил)ацетат



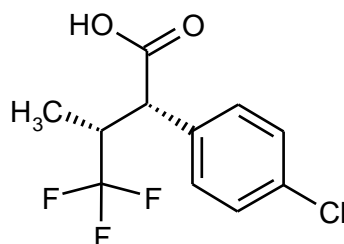
В атмосфері аргону, спочатку завантажували 82.5 мл (82.14 ммоль) розчину 50%-вої концентрації 1,1'-[(трифтор-λ⁴-сульфаніл)іміно]біс(2-метоксіетану) (дезоксофтор) в ТГФ, розведеного 200 мл толуолу, охолоджували до 5°C , і повільно додавали 744 мкл (5.87 ммоль) 1 М розчину комплексу трифторид бору/діетиловий ефір. Суміш перемішували при 5°C впродовж 2 год. Потім повільно додавали 15.65 г (58.67 ммоль) метил (4-хлорфеніл)(3-оксоциклопентил)ацетату, розчиненого в 200 мл толуолу, і реакційний розчин потім нагрівали до 55°C і перемішували при цій температурі впродовж 60 год. Реакційну суміш потім додавали до охолодженої до 0°C суміші, що складається із 100 мл толуолу і 100 мл 2 М водного розчину гідроксиду натрію. Органічну фазу відокремлювали, а водну фазу екстрагували ще три рази етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування, розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищали хроматографічно на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 7:1). Це давало 13.24 г (45.86 ммоль, 78% від теорії) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

МС (DCI): $m/z = 306$ (M+NH₄)⁺.

ГХ-МС (метод 1): $R_t = 5.83$ хв., $m/z = 288$ (M)⁺ (діастереомер 1); $R_t = 5.86$ хв., $m/z = 288$ (M)⁺ (діастереомер 2).

Приклад 77A

(±)-(2S,3R)-2-(4-Хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанова кислота



Метод А:

5.086 г (17.26 ммоль) етил (3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноату розчиняли в 68 мл діоксану, і додавали 34 мл 1 н. водного розчину гідроксиду натрію. Реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж 2 год. Реакційну суміш потім підкисляли 1 н. соляною кислотою до рН 1, і багаторазово екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, і концентрували при зниженому тиску. Це давало 3.9 г (14.63 ммоль, 85% від теорії, 83% de) цільової сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ/м.ч.): 12.95-12.73 (1H, br. s), 7.49-7.34 (4H, m), 3.68 (1H, d), 3.31-3.18 (1H, m), 1.20 (0.25H, d), 0.78 (2.75H, d).

ГХ-МС (метод 1): R_t = 4.85 хв.; m/z = 266 (M)⁺.

[α]_D²⁰ = +57.2°, c = 0.41, метанол.

Метод Б:

16.28 г (55.24 ммоль) етил (3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноату розчиняли в 220 мл діоксану, і додавали 110.5 мл 1 н. водного розчину гідроксиду натрію. Реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж 3 год. Потім на роторному випарнику видаляли діоксан, і водний розчин, який залишався, при охолодженні льодом нейтралізували 1 н. соляною кислотою (~ рН 7). Осаджену тверду речовину відфільтровували з відсмоктуванням і сушили у високому вакуумі при 40 °С впродовж ночі. Це давало 9.2 г цільової сполуки у вигляді злегка бежевої твердої речовини (фракція 1; 62.5% від теорії, 94% de). Фільтрат підкисляли шляхом подальшого додавання 1 н. соляної кислоти (~ рН 1), і перемішували впродовж ночі. Осаджену тверду речовину ще раз відфільтровували з відсмоктуванням і сушили у високому вакуумі при 40 °С впродовж ночі. Це давало ще 3.46 г цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (фракція 2; забруднена 10% другого діастереомера). Водний фільтрат, який залишався, багаторазово екстрагували дихлорметаном, і об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Це давало інші 2.44 г цільової сполуки у вигляді безбарвного масла (фракція 3; забруднена 15% другого діастереомера). Фракції 2 і 3 на закінчення об'єднували і повторно очищали хроматографічно на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 10:1). Це давало 3.7 г цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (фракція 4; 25% від теорії, >95% de).

Фракція 1 (= натрієва сіль зазначеної в заголовку сполуки):

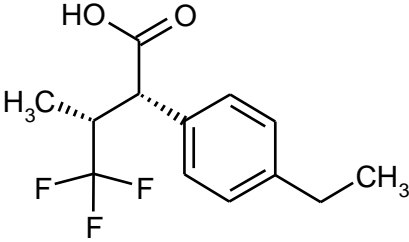
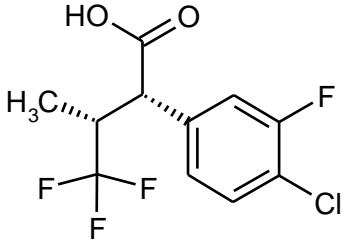
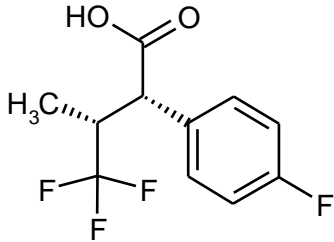
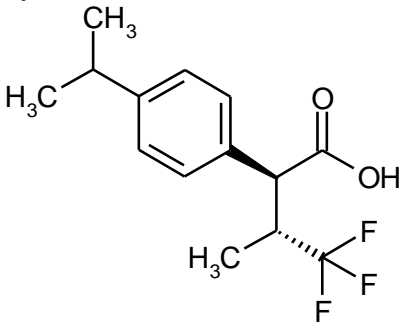
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ/м.ч.): 7.44-7.33 (4H, m), 3.61 (1H, d), 3.30-3.15 (1H, m), 1.17 (0.09H, d, другорядний діастереомер), 0.76 (2.91H, d, головний діастереомер).

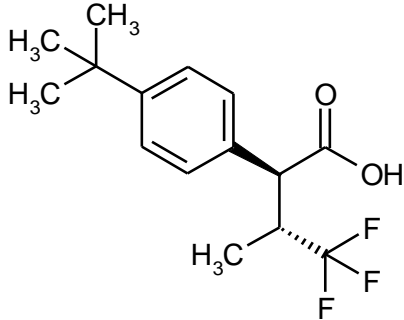
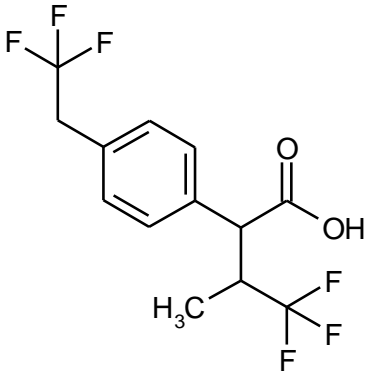
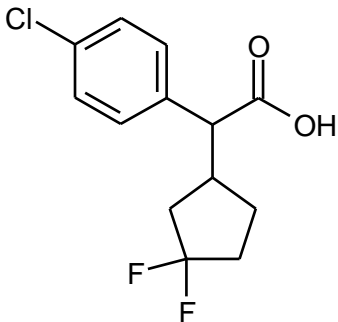
Фракція 4:

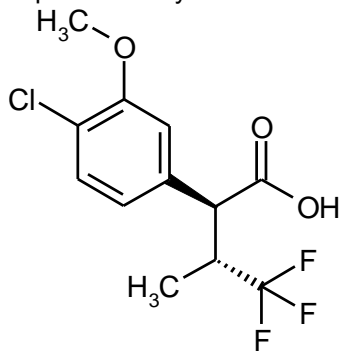
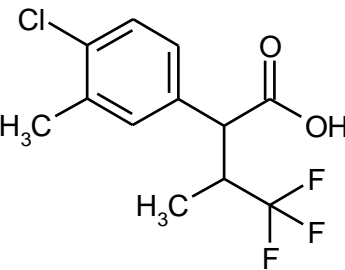
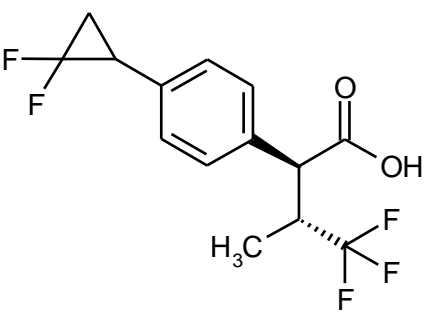
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ/м.ч.): 13.03-12.69 (br. s, 1H), 7.47-7.39 (4H, m), 3.68 (1H, d), 3.39-3.17 (1H, m, частково прихований сигналом H₂O), 0.77 (3H, d).

Сполуки, перераховані в таблиці нижче, одержували аналогічним чином:

Приклад	Назва/Структура/Вихідна речовина	Аналітичні дані
78A	<p>(2S,3R)-4,4,4-трифтор-3-метил-2-(4-метилфеніл)бутанова кислота</p> <p>із етил (3R)-4,4,4-трифтор-3-метил-2-(4-метилфеніл)бутаноату</p>	<p>ГХ-МС (метод 1): R_t = 4.17 хв.; m/z = 246 (M)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ/м.ч.): 0.75 (d, 2.75H, головний діастереомер), 1.19 (d, 0.25H, другорядний діастереомер), 2.29 (s, 3H), 3.15-3.28 (m, 1H), 3.55 (d, 0.915H, головний діастереомер), 3.60 (d, 0.085H, другорядний діастереомер), 7.17 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 12.68 (br. s. 1H) (83% de).</p>

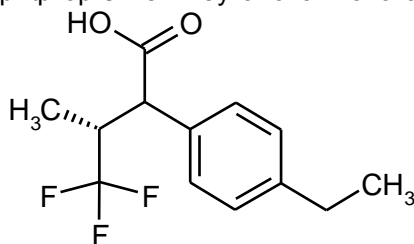
Приклад	Назва/Структура/Вихідна речовина	Аналітичні дані
79A	<p>(2S,3R)-2-(4-етилфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанова кислота</p>  <p>із етил (3R)-2-(4-етилфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноату</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t = 1.06$ хв.; $m/z = 259$ (M-H)⁻. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ/м.ч.): 0.75 (d, 3H), 1.17 (t, 3H), 2.59 (q, 2H), 3.14-3.29 (m, 1H), 3.56 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 12.53-12.86 (br. s, 1H).</p>
80A	<p>(2S,3R)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанова кислота</p>  <p>із етил (3R)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноату</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t = 1.06$ хв.; $m/z = 259$ (M-H)⁻. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ/м.ч.): 0.80 (d, 2.75H, головний діастереомер), 1.19 (d, 0.25H, другорядний діастереомер), 3.21-3.37 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 3.75 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.60 (t, 1H), 12.97 (br. s, 1H) (83% de).</p>
81A	<p>(2S,3R)-4,4,4-трифтор-2-(4-фторфеніл)-3-метилбутанова кислота</p>  <p>із етил (3R)-4,4,4-трифтор-2-(4-фторфеніл)-3-метилбутаноату</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t = 0.97$ хв.; $m/z = 249$ (M-H)⁻. ¹H-ЯМР (із натрієвої солі; 400 МГц, ДМСО-d₆, δ/м.ч.): 0.76 (d, 2.73H, головний діастереомер), 1.19 (d, 0.27H, другорядний діастереомер), 3.16-3.31 (m, 1H), 3.66 (d, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 2H) (82% de).</p>
82A	<p>(2S,3R)-4,4,4-трифтор-2-(4-ізопропілфеніл)-3-метилбутанова кислота</p>  <p>із етил (3R)-4,4,4-трифтор-2-(4-ізопропілфеніл)-3-метилбутаноату</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ/м.ч.): 12.56 (1H, br. s), 7.25 (4H, q), 3.56 (1H, d), 3.28-3.16 (1H, m), 2.94-2.81 (1H, m), 1.19 (6H, d), 0.75 (3H, d). ГХ-МС (метод 1): $R_t = 4.93$ хв.; $m/z = 274$ (M)⁺.</p>

Приклад	Назва/Структура/Вихідна речовина	Аналітичні дані
83A	<p>(2S,3R)-2-(4-трет-бутилфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанова кислота</p>  <p>із етил (2S,3R)-2-(4-трет-бутилфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноату</p>	<p>ГХ-МС (метод 1): $R_t = 5.15$ хв.; $m/z = 288$ (M)⁺.</p>
84A	<p>4,4,4-трифтор-3-метил-2-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]бутанова кислота</p>  <p>із етил 4,4,4-трифтор-3-метил-2-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]бутаноату</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ/м.ч.): 12.95-12.59 (1H, br. s), 7.37 (4H, q), 3.70-3.57 (3H, m), 3.30-3.18 (1H, m), 0.76 (3H, d). ГХ-МС (метод 1): $R_t = 4.45$ хв.; $m/z = 315$ (M+H)⁺.</p>
85A	<p>(4-хлорфеніл)(3,3-дифторциклопентил)оцтова кислота</p>  <p>із метил (4-хлорфеніл)(3,3-дифторциклопентил)ацетату</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ/м.ч.): 12.59 (1H, br. s), 7.38 (4H, q), 3.51 (0.5H, d), 3.48 (0.5H, d), 2.77-2.60 (1H, m), 2.42-2.27 (0.5H, m), 2.26-1.20 (5.5H, m). ГХ-МС (метод 1): $R_t = 6.33$ хв., $m/z = 274$ (M)⁺ (діастереомер 1); $R_t = 6.38$ хв., $m/z = 274$ (M)⁺ (діастереомер 2).</p>

Приклад	Назва/Структура/Вихідна речовина	Аналітичні дані
86A	<p>(2S,3R)-2-(4-хлор-3-метоксифеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанова кислота</p>  <p>із етил (3R)-2-(4-хлор-3-метоксифеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноату</p>	<p>^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6, δ/м.ч.): 12.91-12.71 (1H, br. s), 7.41 (1H, d), 7.18 (1H, d), 6.98 (1H, dd), 3.86 (3H, s), 3.66 (1H, d), 3.40-3.19 (1H, m), 0.79 (3H, d). PX-МС (метод 2): R_t = 2.20 хв.; m/z = 295/297 (M-H)$^-$.</p>
87A	<p>2-(4-хлор-3-метилфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанова кислота</p>  <p>із етил 2-(4-хлор-3-метилфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноату</p>	<p>ГХ-МС (метод 1): R_t = 5.20 хв.; m/z = 280/282 (M)$^+$ (діастереомер 1); R_t = 5.23 хв.; m/z = 280/282 (M)$^+$ (діастереомер 2).</p>
88A	<p>(2S,3R)-2-[4-(2,2-дифторциклопропіл)феніл]-4,4,4-трифтор-3-метилбутанова кислота (діастереомерна суміш)</p>  <p>(із етил (2S,3R)-2-[4-(2,2-дифторциклопропіл)феніл]-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноату)</p>	<p>PX-МС (метод 5): R_t = 1.09 хв.; m/z = 307 (M-H)$^-$. ^1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.76 (d, 3H), 1.86-2.04 (m, 2H), 2.92-3.06 (m, 1H), 3.18-3.29 (m, 1H), 3.61 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 12.72 (br. s, 1H).</p>

Приклад 89A

(3R)-2-(4-Етилфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанова кислота (діастереомерна суміш)



5

3.0 г етил (3R)-2-(4-етилфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноату (чистота приблизно 88%, приблизно 9.16 ммоль; діастереомерна суміш) розчиняли в суміші, в кожному випадку, 12.4 мл метанолу, ТГФ і води, і невеликими порціями додавали 5.49 г (137.35 ммоль) гідроксиду натрію. Реакційну суміш перемішували при 40 °С впродовж 9 год. Після охолодження, більшу частину

летких розчинників видаляли при зниженому тиску, і залишок розбавляли водою. Суміш підкисляли додаванням соляної кислоти, і водну фазу три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, і концентрували при зниженому тиску, і залишок сушили у високому вакуумі. Це давало 2.61 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді сирого продукту, який жодним чином додатково не очищали (співвідношення діастереомерів приблизно 9:1).

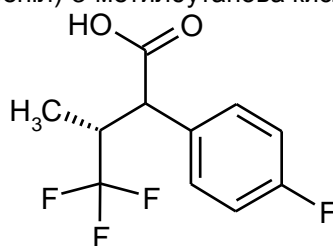
PX-МС (метод 5): $R_t = 1.08$ хв., $m/z = 259$ (M-H)⁻ (другорядний діастереомер); $R_t = 1.11$ хв., $m/z = 259$ (M-H)⁻ (головний діастереомер).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): головний діастереомер: δ [м.ч.] = 0.76 (d, 3H), 1.17 (t, 3H), 2.54-2.66 (m, 4H), 3.10-3.29 (m, 1H), 3.56 (d, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.22-7.32 (m, 2H), 12.58 (br. s, 1H).

Порівняним чином (температура реакції: від к.т. до +40 °C; час реакції: 9–12 год.), із відповідних складних ефірів одержували наступні карбонові кислоти:

Приклад 90A

(3R)-4,4,4-Трифтор-2-(4-фторфеніл)-3-метилбутанова кислота (діастереомерна суміш)

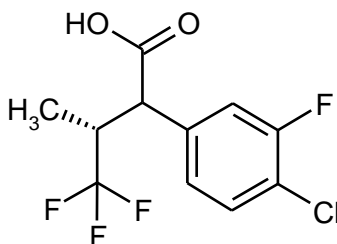


Співвідношення діастереомерів приблизно 9:1.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): головний діастереомер: δ [м.ч.] = 0.77 (d, 3H), 3.18-3.30 (m, 1H), 3.67 (d, 1H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.39-7.47 (m, 2H), 12.78 (br. s, 1H).

Приклад 91A

(3R)-2-(4-Хлор-3-фторфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанова кислота (діастереомерна суміш)



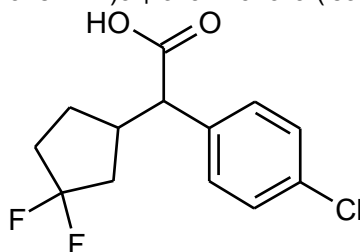
Співвідношення діастереомерів приблизно 1:1.

ГХ-МС (метод 1): $R_t = 4.79$ хв.; $m/z = 284$ (M)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): обидва діастереомера: δ [м.ч.] = 0.80/1.19 (кожний d, 3H), 3.18-3.29 (m, 1H), 3.74/3.77 (кожний dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.43-7.65 (m, 2H), 12.91/13.24 (кожний br. s, 1H).

Приклади 92A – 95A

(4-Хлорфеніл)(3,3-дифторциклопентил)оцтова кислота (ізомери 1 – 4)



За допомогою препаративної ВЕРХ на хіральній фазі, 4 г (14.56 ммоль) діастереомерної суміші (4-хлорфеніл)(3,3-дифторциклопентил)оцтової кислоти (приклад 85A) розділяли на чотири енантіомерно чистих діастереомера [колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; рухома фаза: ізогексан/(етанол + 0.2% трифтороцтової кислоти + 1% води) 95:5 (об./об.); швидкість потоку: 20 мл/хв; УФ-детектування: 230 нм; температура: 25 °C]:

Приклад 92A (ізомер 1):

Вихід: 682 мг

$R_t = 8.12$ хв.; хімічна чистота >94% [Колонка: Daicel AD-H, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; рухома

фаза: ізогексан/(етанол + 0.2% трифтороцтової кислоти + 1% води) 95:5 (об./об.); швидкість потоку: 1.25 мл/хв; УФ-детектування: 230 нм; температура: 30 °C].

РХ-МС (метод 5): $R_t = 1.03$ хв.; $m/z = 273$ (M-H)⁻.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1.46-1.82 (m, 3H), 1.96-2.27 (m, 3H), 2.62-2.77 (m, 1H), 3.50 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 12.60 (br. s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -54.2^\circ$, c = 0.490, метанол.

Приклад 93A (ізомер 2):

Вихід: 543 мг

$R_t = 9.53$ хв.; хімічна чистота >97% [Колонка: Daicel AD-H, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; рухома фаза: ізогексан/(етанол + 0.2% трифтороцтової кислоти + 1% води) 95:5 (об./об.); швидкість потоку: 1.25 мл/хв; УФ-детектування: 230 нм; температура: 30 °C].

РХ-МС (метод 5): $R_t = 1.03$ хв.; $m/z = 273$ (M-H)⁻.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1.46-1.82 (m, 3H), 1.96-2.27 (m, 3H), 2.63-2.77 (m, 1H), 3.50 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 12.61 (br. s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +53.0^\circ$, c = 0.375, метанол.

Приклад 94A (ізомер 3):

Вихід: 530 мг

$R_t = 10.36$ хв.; хімічна чистота >92% [Колонка: Daicel AD-H, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; рухома фаза: ізогексан/(етанол + 0.2% трифтороцтової кислоти + 1% води) 95:5 (об./об.); швидкість потоку: 1.25 мл/хв; УФ-детектування: 230 нм; температура: 30 °C].

РХ-МС (метод 5): $R_t = 1.04$ хв.; $m/z = 273$ (M-H)⁻.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1.21-1.34 (m, 1H), 1.34-1.45 (m, 1H), 1.76-2.17 (m, 3H), 2.27-2.42 (m, 1H), 2.60-2.75 (m, 1H), 3.49 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 12.60 (br. s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -61.0^\circ$, c = 0.340, метанол.

Приклад 95A (ізомер 4):

Вихід: 560 мг

$R_t = 11.35$ хв.; хімічна чистота >91% [Колонка: Daicel AD-H, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; рухома фаза: ізогексан/(етанол + 0.2% трифтороцтової кислоти + 1% води) 95:5 (об./об.); швидкість потоку: 1.25 мл/хв; УФ-детектування: 230 нм; температура: 30 °C].

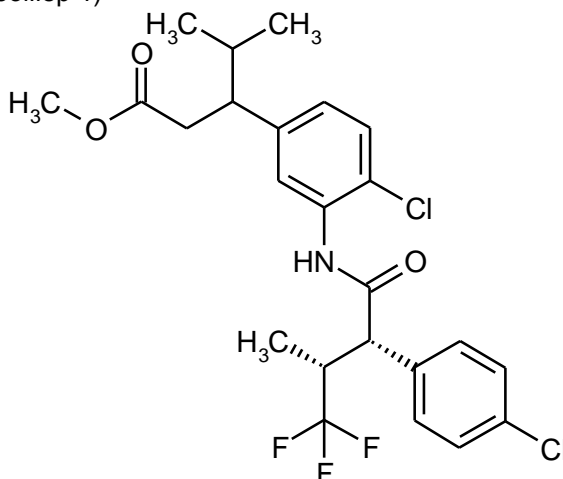
РХ-МС (метод 5): $R_t = 1.04$ хв.; $m/z = 273$ (M-H)⁻.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 1.21-1.34 (m, 1H), 1.34-1.45 (m, 1H), 1.77-2.17 (m, 3H), 2.27-2.42 (m, 1H), 2.60-2.75 (m, 1H), 3.49 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 12.59 (br. s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +56.4^\circ$, c = 0.485, метанол.

Приклад 96A

Метил 3-(4-хлор-3-[[[(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]феніл]-4-метилпентаноат (діастереомер 1)



328 мг (1.23 ммоль) (2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаної кислоти розчиняли в 17.5 мл дихлорметану, додавали 263 мг (1.97 ммоль) 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-аміну, і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хв. Потім додавали 299 мкл (3.7 ммоль) піридину і 315 мг (1.23 ммоль) метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпентаноату (енантіомер 1; приклад 17A), і реакційну суміш перемішували впродовж ночі. Реакційну суміш потім концентрували при зниженому тиску і одержаний сирий продукт безпосередньо очищали за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ (рухома фаза метанол/вода 80:20). Це давало 237 мг цільової сполуки (38% від теорії).

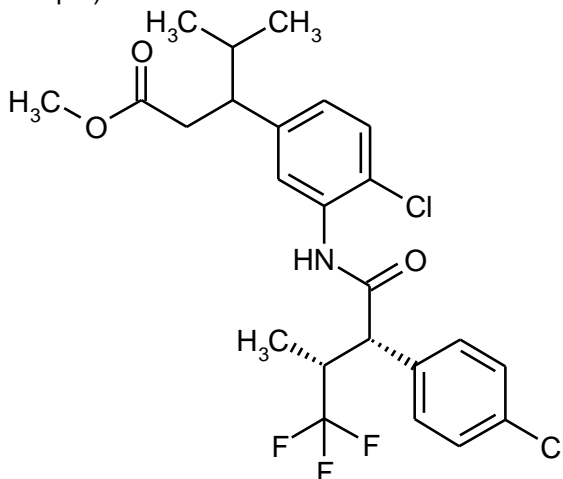
РХ-МС (метод 5): $R_t = 1.43$ хв.; $m/z = 504/506$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.68 (d, 3H), 0.80 (d, 3H), 0.85 (d, 3H), 1.70-1.85 (m, 1H), 2.48-2.58 (m, 1H, частково прихований сигналом ДМСО), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.30-3.41 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 3.42 (s, 3H), 4.12 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 4H), 9.83 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +111^\circ$, $c = 0.25$, метанол.

Приклад 97А

Метил 3-(4-хлор-3-[[*(2S,3R)*-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]феніл)-4-метилпентаноат (діастереомер 2)



255 мг (0.96 ммоль) (*(2S,3R)*)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаної кислоти розчиняли в 14 мл дихлорметану, додавали 205 мг (1.53 ммоль) 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-аміну, і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хв. Потім додавали 232 мкл (2.87 ммоль) піридину і 245 мг (0.96 ммоль) метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпентаноату (енантіомер 2; приклад 18А), і реакційну суміш перемішували впродовж ночі. Реакційну суміш потім концентрували при зниженому тиску, і одержаний сирий продукт безпосередньо очищали за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ (рухома фаза метанол/вода 80:20). Це давало 228 мг цільової сполуки (47% від теорії).

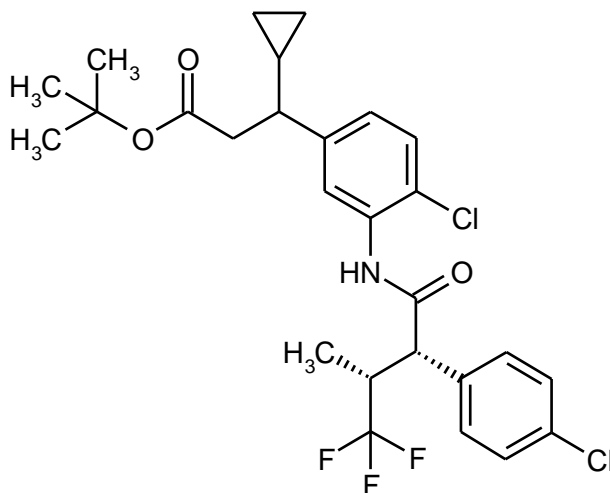
РХ-МС (метод 5): $R_t = 1.43$ хв.; $m/z = 504/506$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.67 (d, 3H), 0.80 (d, 3H), 0.85 (d, 3H), 1.71-1.82 (m, 1H), 2.47-2.58 (m, 1H, частково прихований сигналом ДМСО), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.29-3.41 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 3.43 (s, 3H), 4.12 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.43-7.50 (m, 4H), 9.82 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +84.7^\circ$, $c = 0.325$, метанол.

Приклад 98А

трет-Бутил 3-(4-хлор-3-[[*(2S,3R)*-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]феніл)-3-циклопропілпропаноат (діастереомер 1)



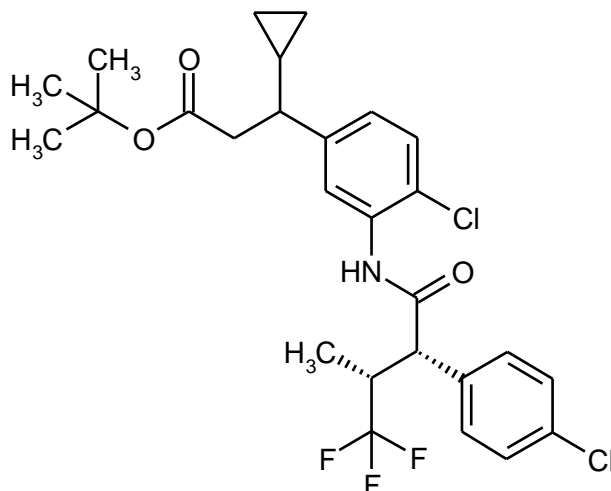
45 мг (0.17 ммоль) (*(2S,3R)*)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаної кислоти розчиняли в 1 мл дихлорметану, додавали 36 мг (0.27 ммоль) 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-

1-аміну, і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хв. Потім додавали 41 мкл (0.51 ммоль) піридину і 50 мг (0.17 ммоль) трет-бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклопропілпропаноату (енантіомер 1; приклад 30A), розчинених в 1 мл дихлорметану, і реакційну суміш перемішували впродовж іншої 1 год. Реакційну суміш потім концентрували при зниженому тиску і одержаний сирий продукт безпосередньо очищали хроматографічно на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 20:1). Це давало 78 мг цільової сполуки (85% від теорії).

PX-МС (метод 7): $R_t = 1.52$ хв.; $m/z = 542/544$ (M-H)⁻.

Приклад 99A

трет-Бутил 3-(4-хлор-3-[[[(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]-феніл]-3-циклопропілпропаноат (діастереомер 2)

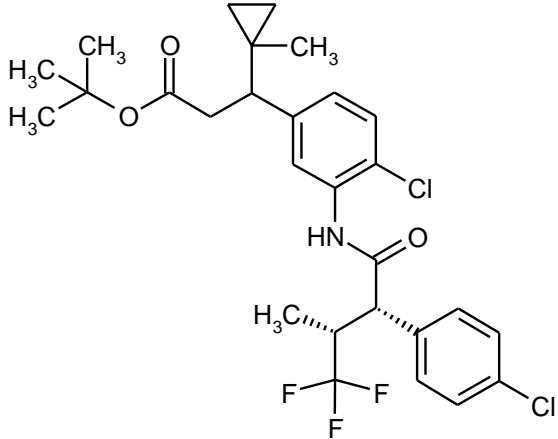
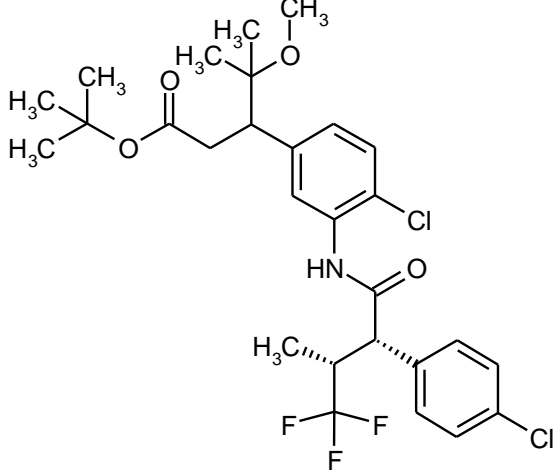


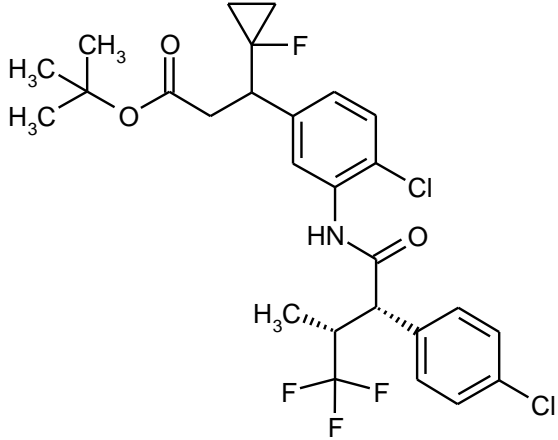
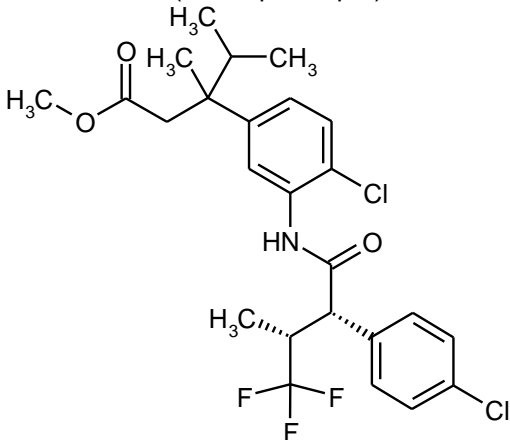
119 мг (0.45 ммоль) (2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанової кислоти розчиняли в 2 мл дихлорметану, додавали 95 мг (0.71 ммоль) 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-аміну, і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хв. Потім додавали 108 мкл (1.34 ммоль) піридину і 132 мг (0.45 ммоль) трет-бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклопропілпропаноату (енантіомер 2; приклад 31A), розчинених в 2 мл дихлорметану, і реакційну суміш перемішували впродовж іншої 1 год. Реакційну суміш потім концентрували при зниженому тиску і одержаний сирий продукт безпосередньо очищали хроматографічно на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 20:1). Це давало 206 мг цільової сполуки у вигляді безбарвного масла (85% від теорії).

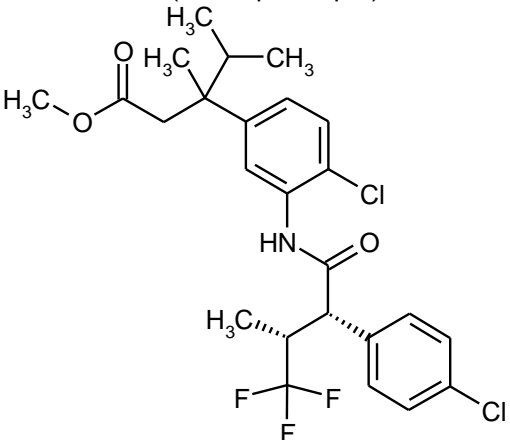
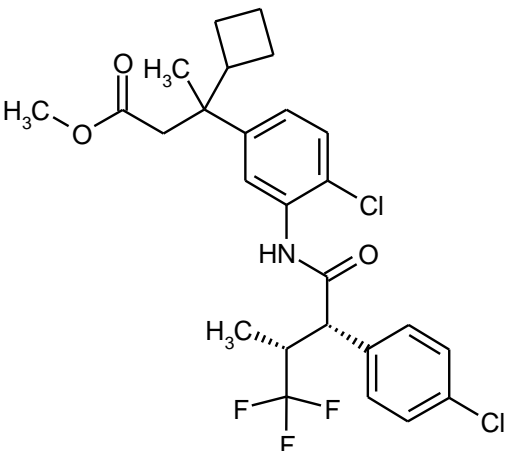
PX-МС (метод 7): $R_t = 1.53$ хв.; $m/z = 542/544$ (M-H)⁻.

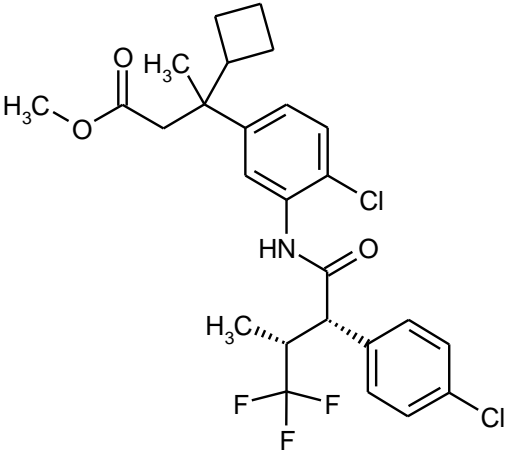
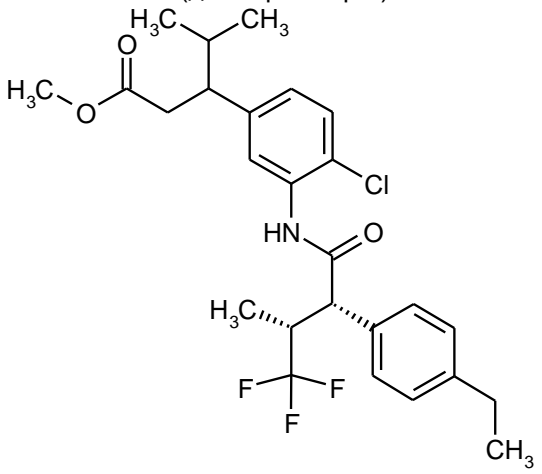
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.03-0.11 (m, 1H), 0.17-0.34 (m, 2H), 0.45-0.55 (m, 1H), 0.80 (d, 3H), 0.88-1.00 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.47-2.57 (m, 1H, прихований сигналом ДМСО), 2.58-2.66 (m, 1H), 3.29-3.44 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 4.14 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.40-7.51 (m, 5H), 9.82 (s, 1H).

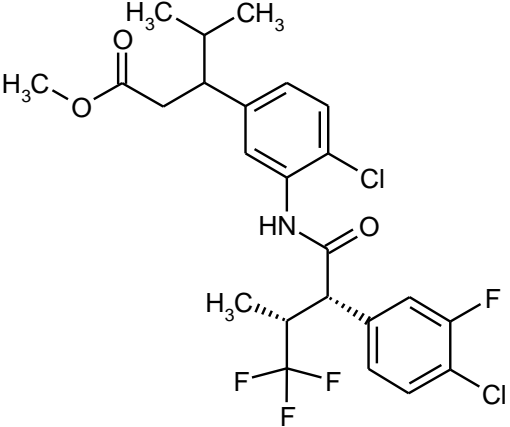
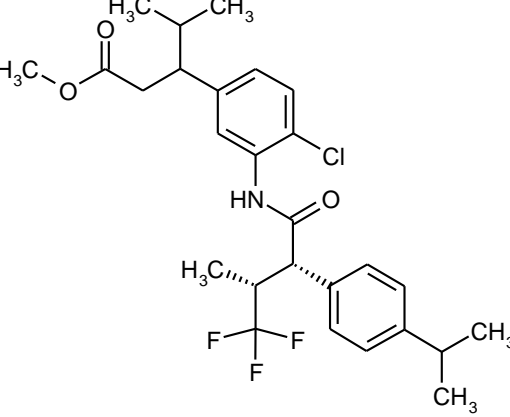
Сполуки, перераховані в таблиці нижче, одержували аналогічним чином:

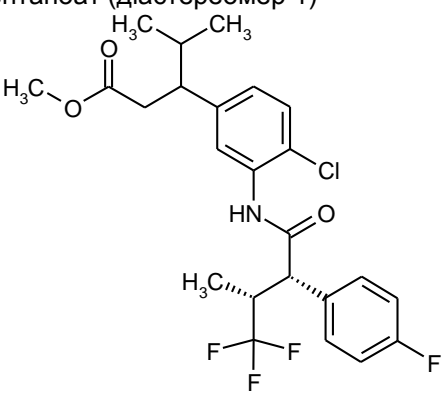
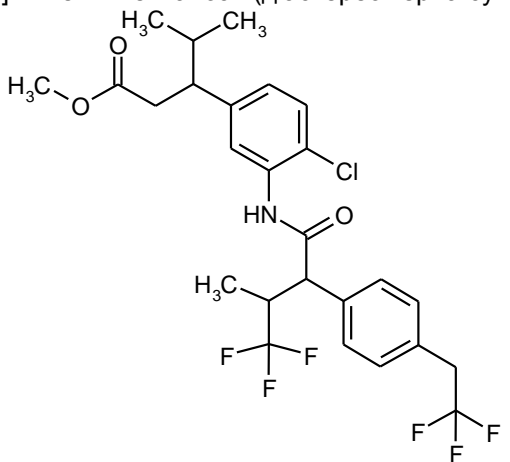
Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
100A	<p>трет-бутил 3-(4-хлор-3-[[[(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл]-3-(1-метилциклопропіл)пропаноат</p>  <p>із трет-бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-(1-метилциклопропіл)пропаноату і (2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанової кислоти</p>	<p>PX-MC (метод 7): $R_t = 1.56$ хв.; $m/z = 556/558$ $(M-H)^-$.</p>
101A	<p>трет-бутил 3-(4-хлор-3-[[[(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл]-4-метокси-4-метилпентаноат</p>  <p>із трет-бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метокси-4-метилпентаноату і (2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанової кислоти</p>	<p>PX-MC (метод 5): $R_t = 1.48$ хв.; $m/z = 574/576$ $(M-H)^-$.</p>

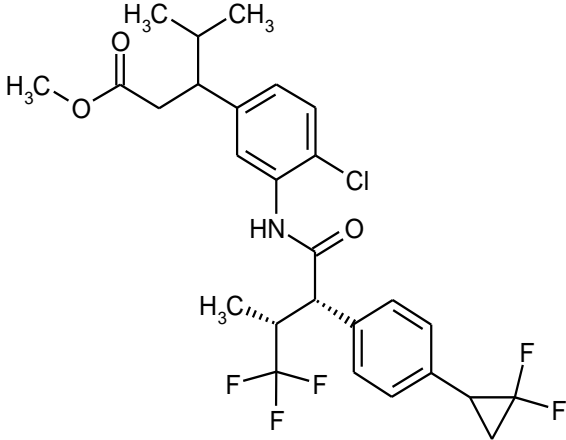
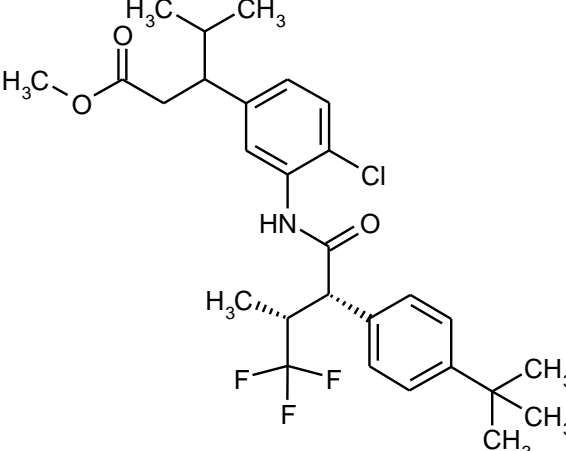
Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
102A	<p>трет-бутил 3-(4-хлор-3-[[[(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл]-3-(1-фторциклопропіл)пропаноат</p>  <p>із трет-бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-(1-фторциклопропіл)пропаноату і (2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанової кислоти</p>	<p>PX-MC (метод 5): $R_t = 1.46$ хв.; $m/z = 560/562$ $(M-H)^-$.</p>
103A	<p>метил 3-(4-хлор-3-[[[(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл]-3,4-диметилпентаноат (діастереомер 1)</p>  <p>із метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3,4-диметилпентаноату (енантіомер 1, приклад 50A) і (+)-(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанової кислоти</p>	<p>PX-MC (метод 7): $R_t = 1.48$ хв.; $m/z = 518/520$ $(M+H)^+$. 1H-ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ [м.ч.] = 0.56 (d, 3H), 0.81 (dd, 6H), 1.29 (s, 3H), 1.82-1.93 (m, 1H), 2.58 (d, 1H), 2.77 (d, 1H), 3.30-3.44 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 4.12 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.43-7.50 (m, 5H), 9.81 (s, 1H).</p>

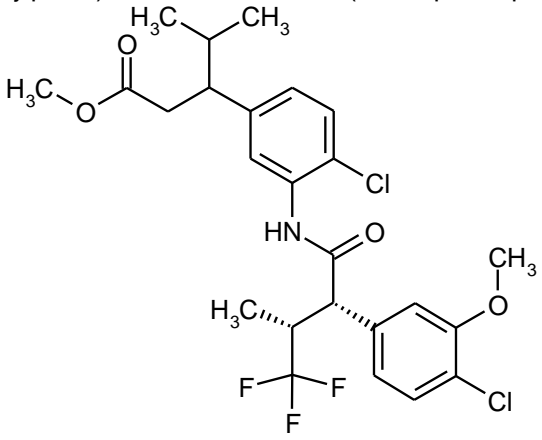
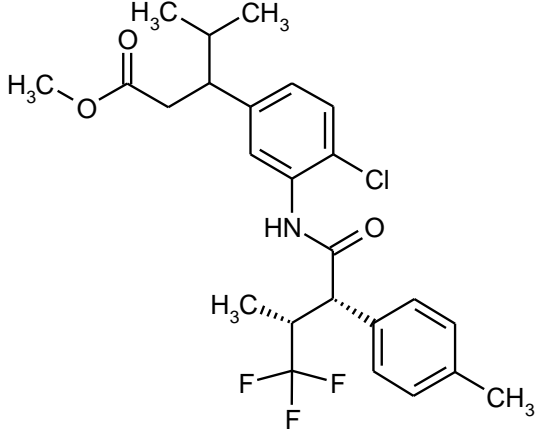
Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
104A	<p>метил 3-(4-хлор-3-[[[(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]феніл]-3,4-диметилпентаноат (діастереомер 2)</p>  <p>із метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3,4-диметилпентаноату (енантіомер 2, приклад 51A) і (+)-(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанової кислоти</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t = 1.48$ хв.; $m/z = 518/520$ $(M+H)^+$. 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.57 (d, 3H), 0.81 (dd, 6H), 1.29 (s, 3H), 1.80-1.92 (m, 1H), 2.58 (d, 1H), 2.77 (d, 1H), 3.29-3.46 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 4.12 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.42-7.50 (m, 5H), 9.81 (s, 1H).</p>
105A	<p>метил 3-(4-хлор-3-[[[(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]феніл]-3-циклобутилбутаноат (діастереомер 1)</p>  <p>із метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклобутилбутаноату (енантіомер 1, приклад 52A) і (+)-(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанової кислоти</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t = 1.51$ хв.; $m/z = 530/532$ $(M+H)^+$. 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.80 (d, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.44-1.53 (m, 1H), 1.53-1.67 (m, 3H), 1.67-1.78 (m, 2H), 2.46 (d, 1H), 2.47-2.60 (m, 1H, частково прихований сигналом ДМСО), 2.70 (d, 1H), 3.36-3.46 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 4.12 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.42-7.51 (m, 5H), 9.81 (s, 1H).</p>

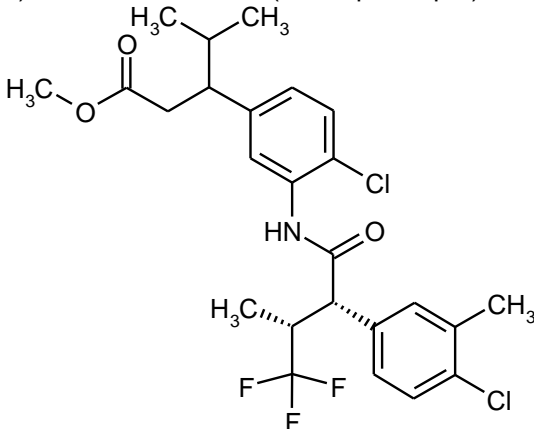
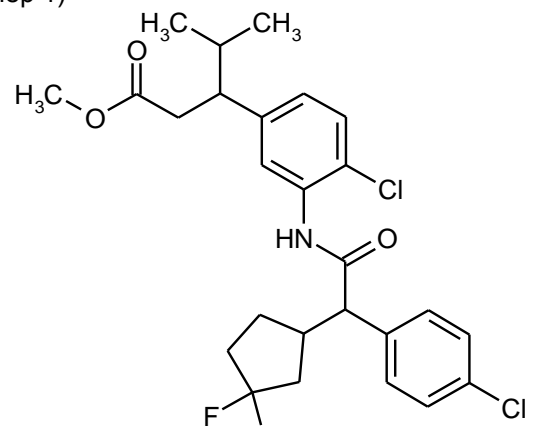
Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
106A	<p>метил 3-(4-хлор-3-[(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно)феніл)-3-циклобутилбутаноат (діастереомер 2)</p>  <p>із метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклобутилбутаноату (енантіомер 2, приклад 53A) і (+)-(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанової кислоти</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t = 1.51$ хв.; $m/z = 530/532$ $(M+H)^+$. 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.81 (d, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.43-1.53 (m, 1H), 1.53-1.67 (m, 3H), 1.67-1.78 (m, 2H), 2.46 (d, 1H), 2.46-2.59 (m, 1H, частково прихований сигналом ДМСО), 2.70 (d, 1H), 3.36-3.46 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 4.12 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.43-7.50 (m, 5H), 9.81 (s, 1H).</p>
107A	<p>метил 3-(4-хлор-3-[(2S,3R)-2-(4-етилфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно)феніл)-4-метилпентаноат (діастереомер 1)</p>  <p>із метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпентаноату (енантіомер 1, приклад 17A) і (2S,3R)-2-(4-етилфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанової кислоти</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t = 1.48$ хв.; $m/z = 498$ $(M+H)^+$. 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.68 (d, 3H), 0.79 (d, 3H), 0.85 (d, 3H), 1.17 (t, 3H), 1.70-1.84 (m, 1H), 2.45-2.64 (m, 3H, частково прихований сигналом ДМСО), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.28-3.39 (m, 1H, частково прихований сигналом H_2O), 3.42 (s, 3H), 4.06 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.30-7.39 (m, 4H), 9.73 (s, 1H).</p>

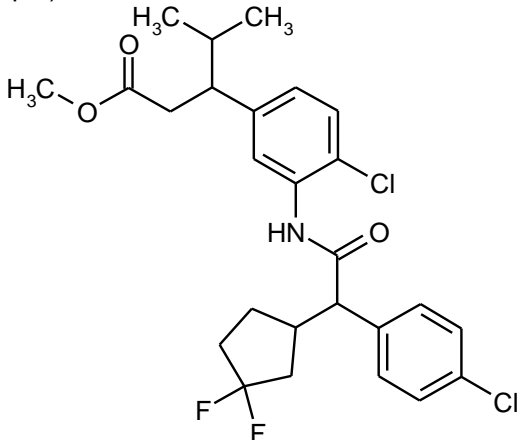
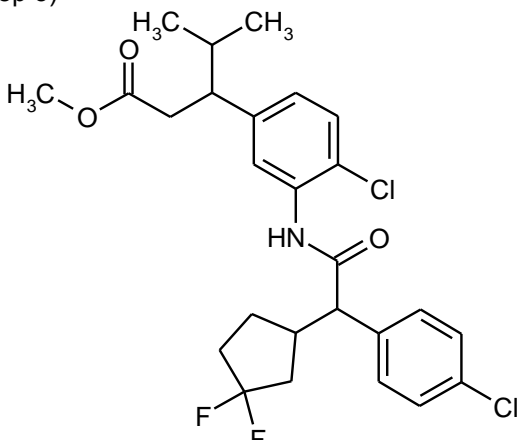
Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
108A	<p>метил 3-(4-хлор-3-[(2S,3R)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-4-метилпентаноат (діастереомер 1)</p>  <p>із метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпентаноату (енантіомер 1, приклад 17A) і (2S,3R)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанової кислоти</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t = 1.43$ хв.; $m/z = 522/524$ $(M+H)^+$. 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.68 (d, 2.77H, головний діастереомер), 0.84 (t, 6H), 1.25 (d, 0.23H, другорядний діастереомер), 1.71-1.84 (m, 1H), 2.46-2.60 (m, 1H, частково прихований сигналом ДМСО), 2.70-2.81 (m, 2H), 3.36-3.49 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 4.15 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.29-7.38 (m, 3H), 7.50 (dd, 1H), 7.63 (t, 1H), 9.87 (s, 0.925H, головний діастереомер), 10.01 (s, 0.075H, другорядний діастереомер) (85% de).</p>
109A	<p>метил 3-(4-хлор-3-[(2S,3R)-4,4,4-трифтор-2-(4-ізопропілфеніл)-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-4-метилпентаноат (діастереомер 1)</p>  <p>із метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпентаноату (енантіомер 1, приклад 17A) і (2S,3R)-4,4,4-трифтор-2-(4-ізопропілфеніл)-3-метилбутанової кислоти</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t = 1.54$ хв.; $m/z = 512/514$ $(M+H)^+$. 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.68 (d, 3H), 0.79 (d, 3H), 0.85 (d, 3H), 1.19 (d, 6H), 1.71-1.83 (m, 1H), 2.45-2.58 (m, 1H, прихований сигналом ДМСО), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.81-2.93 (m, 1H), 3.28-3.39 (m, 1H, частково прихований сигналом H_2O), 3.42 (s, 3H), 4.07 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.31-7.41 (m, 4H), 9.73 (s, 1H).</p>

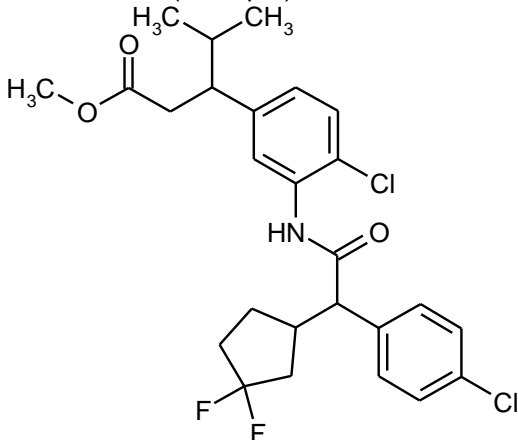
Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
110A	<p>метил 3-(4-хлор-3-((2S,3R)-4,4,4-трифтор-2-(4-фторфеніл)-3-метилбутаноїл)аміно)феніл)-4-метилпентаноат (діастереомер 1)</p>  <p>із метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпентаноату (енантіомер 1, приклад 17A) і (2S,3R)-4,4,4-трифтор-2-(4-фторфеніл)-3-метилбутаної кислоти</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t = 1.36$ хв.; $m/z = 488/490$ (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 0.68 (d, 2.77H, головний діастереомер), 0.80 (d, 3H), 0.85 (d, 3H), 1.25 (d, 0.23H, другорядний діастереомер), 1.71-1.83 (m, 1H), 2.45 (m, 1H, прихований сигналом DMSO), 2.70-2.81 (m, 2H), 3.28-3.40 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 3.42 (s, 3H), 4.11 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.22 (t, 2H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.44-7.54 (m, 2H), 9.80 (s, 0.925H, головний діастереомер), 9.93 (s, 0.075H, другорядний діастереомер) (85% de).</p>
111A	<p>метил 3-[4-хлор-3-((4,4,4-трифтор-3-метил-2-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]бутаноїл)аміно)-феніл]-4-метилпентаноат (діастереомерна суміш)</p>  <p>із метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпентаноату (енантіомер 1, приклад 17A) і 4,4,4-трифтор-3-метил-2-[4-(2,2,2-трифторетил)-феніл]бутаної кислоти (діастереомерна суміш)</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t = 1.40$ хв.; $m/z = 552/554$ (M+H)⁺.</p>

Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
112A	<p>метил 3-[4-хлор-3-((2S,3R)-2-[4-(2,2-дифторциклопропіл)феніл]-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл)аміно]феніл]-4-метилпентаноат (діастереомерна суміш)</p>  <p>із метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпентаноату (енантіомер 1, приклад 17A) і (2S,3R)-2-[4-(2,2-дифторциклопропіл)феніл]-4,4,4-трифтор-3-метилбутанової кислоти (діастереомерна суміш)</p>	<p>PX-MC (метод 5): $R_t = 1.39$ хв.; $m/z = 546/548$ (M+H)⁺.</p>
113A	<p>метил 3-(3-((2S,3R)-2-(4-трет-бутилфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл)аміно)-4-хлорфеніл)-4-метилпентаноат (діастереомер 1)</p>  <p>із метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпентаноату (енантіомер 1, приклад 17A) і (2S,3R)-2-(4-трет-бутилфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанової кислоти</p>	<p>PX-MC (метод 5): $R_t = 1.52$ хв.; $m/z = 526/528$ (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 0.68 (d, 3H), 0.79 (d, 3H), 0.85 (d, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.70-1.84 (m, 1H), 2.46-2.58 (m, 1H, частково прихований сигналом ДМСО), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.28-3.39 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 3.42 (s, 3H), 4.08 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.31-7.43 (m, 6H), 9.72 (s, 0.96H, головний діастереомер), 9.86 (s, 0.04H, другорядний діастереомер) (92% de).</p>

Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
114A	<p>метил 3-(4-хлор-3-[(2S,3R)-2-(4-хлор-3-метоксифеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]-аміно}феніл)-4-метилпентаноат (діастереомер 1)</p>  <p>із метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпентаноату (енантіомер 1, приклад 17A) і (2S,3R)-2-(4-хлор-3-метоксифеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанової кислоти</p>	<p>PX-МС (метод 4): $R_t = 2.91$ хв.; $m/z = 534/536$ (M+H)⁺.</p>
115A	<p>метил 3-(4-хлор-3-[(2S,3R)-4,4,4-трифтор-3-метил-2-(4-метилфеніл)бутаноїл]аміно}феніл)-4-метилпентаноат (діастереомер 1)</p>  <p>із метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпентаноату (енантіомер 1, приклад 17A) і (2S,3R)-4,4,4-трифтор-3-метил-2-(4-метилфеніл)бутанової кислоти</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t = 1.40$ хв.; $m/z = 484/486$ (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.68 (d, 3H), 0.79 (d, 3H), 0.85 (d, 3H), 1.70-1.84 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.48-2.57 (m, 1H, прихований сигналом ДМСО), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.29-3.40 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 3.42 (s, 3H), 4.05 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.29-7.38 (m, 4H), 9.73 (s, 0.94H, головний діастереомер), 9.87 (s, 0.06H, другорядний діастереомер) (88% de).</p>

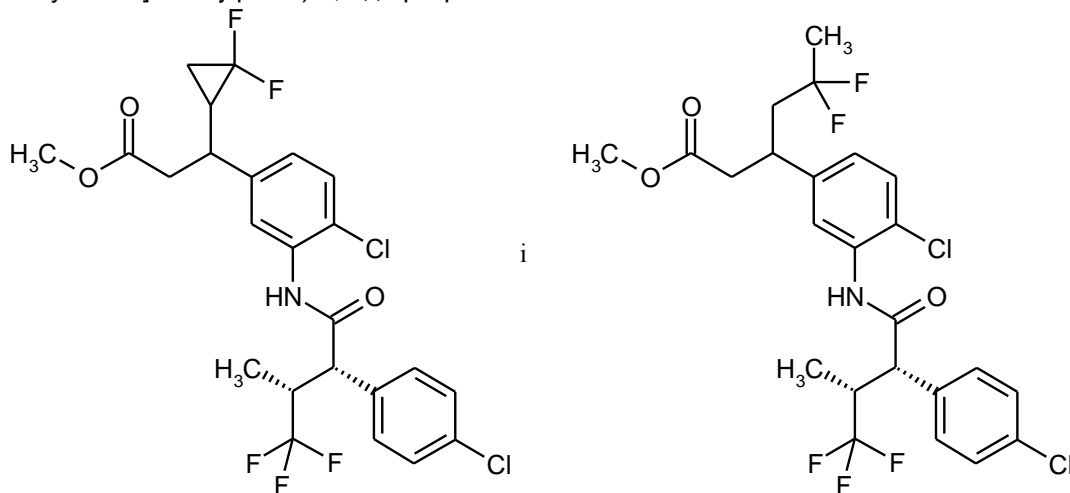
Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
116A	<p>метил 3-(4-хлор-3-[(2S,3R)-2-(4-хлор-3-метилфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-4-метилпентаноат (діастереомер 1)</p>  <p>із метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпентаноату (енантіомер 1, приклад 17A) і (2S,3R)-2-(4-хлор-3-метилфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанової кислоти</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t = 1.51$ хв.; $m/z = 518/520$ (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.68 (d, 3H), 0.81 (d, 3H), 0.85 (d, 3H), 1.70-1.83 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.45-2.59 (m, 1H, частково прихований сигналом ДМСО), 2.70-2.81 (m, 2H), 3.28-3.41 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 3.42 (s, 3H), 4.07 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.27-7.45 (m, 5H), 9.81 (s, 0.94H, головний діастереомер), 9.89 (s, 0.06H, другорядний діастереомер) (88% de).</p>
117A	<p>метил 3-(4-хлор-3-[(4-хлорфеніл)(3,3-дифторциклопентил)ацетил]аміно}феніл)-4-метилпентаноат (ізомер 1)</p>  <p>із метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпентаноату (енантіомер 1, приклад 17A) і (4-хлорфеніл)(3,3-дифторциклопентил)оцтової кислоти (ізомер 1)</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t = 1.41$ хв.; $m/z = 512/514$ (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.67 (d, 3H), 0.85 (d, 3H), 1.52-1.70 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 1H), 1.98-2.30 (m, 3H), 2.46-2.60 (m, 1H, частково прихований сигналом ДМСО), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.80-2.93 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.78 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.44 (q, 4H), 9.78 (s, 1H).</p>

Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
118A	<p>метил 3-(4-хлор-3-[[4-(4-хлорфеніл)(3,3-дифторциклопентил)ацетил]аміно}феніл)-4-метилпентаноат (ізомер 2)</p>  <p>із метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпентаноату (енантіомер 1, приклад 17A) і (4-хлорфеніл)(3,3-дифторциклопентил)оцтової кислоти (ізомер 2)</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t = 1.41$ хв.; $m/z = 512/514$ $(M+H)^+$. 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.67 (d, 3H), 0.85 (d, 3H), 1.52-1.69 (m, 2H), 1.72-1.81 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 1H), 1.98-2.30 (m, 3H), 2.46-2.60 (m, 1H, частково прихований сигналом ДМСО), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.80-2.93 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.78 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.44 (q, 4H), 9.78 (s, 1H).</p>
119A	<p>метил 3-(4-хлор-3-[[4-(4-хлорфеніл)(3,3-дифторциклопентил)ацетил]аміно}феніл)-4-метилпентаноат (ізомер 3)</p>  <p>із метил-3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпентаноату (енантіомер 1, приклад 17A) і (4-хлорфеніл)(3,3-дифторциклопентил)оцтової кислоти (ізомер 3)</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t = 1.42$ хв.; $m/z = 512/514$ $(M+H)^+$. 1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.67 (d, 3H), 0.85 (d, 3H), 1.21-1.35 (m, 1H), 1.45-1.58 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 1H), 1.85-2.20 (m, 3H), 2.28-2.43 (m, 1H), 2.47-2.60 (m, 1H, частково прихований сигналом ДМСО), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.75 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.44 (q, 4H), 9.74 (s, 1H).</p>

Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
120A	<p>метил 3-(4-хлор-3-[[4-хлорфеніл)-(3,3-дифторциклопентил)ацетил]аміно}феніл)-4-метилпентаноат (ізомер 4)</p>  <p>із метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-метилпентаноату (енантіомер 1, приклад 17A) і (4-хлорфеніл)(3,3-дифторциклопентил)оцтової кислоти (ізомер 4)</p>	<p>PX-MC (метод 5): $R_t = 1.42$ хв.; $m/z = 512/514$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.68 (d, 3H), 0.86 (d, 3H), 1.21-1.35 (m, 1H), 1.45-1.58 (m, 1H), 1.71-1.83 (m, 1H), 1.85-2.20 (m, 3H), 2.29-2.44 (m, 1H), 2.46-2.61 (m, 1H, частково прихований сигналом ДМСО), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.75 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.44 (q, 4H), 9.74 (s, 1H).</p>

Приклад 121A

Метил 3-(4-хлор-3-[[2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-3-(2,2-дифторциклопропіл)пропаноат і метил 3-(4-хлор-3-[[2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-5,5-дифторгексаноат



330 мг (1.24 ммоль) (2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаної кислоти розчиняли в 10 мл дихлорметану, додавали 264 мг (1.98 ммоль) 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-аміну, і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хв. Потім додавали 300 мкл (3.71 ммоль) піридину і 360 мг суміші, що складається із метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-(2,2-дифторциклопропіл)пропаноату і метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-5,5-дифторгексаноату (приклад 59A), розчиненої в 1 мл дихлорметану, і реакційну суміш перемішували впродовж додаткової 1 год. Реакційну суміш потім концентрували при зниженому тиску, і одержаний сирий продукт безпосередньо очищали хроматографічно на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 20:1). Це давало 479 мг суміші двох цільових сполук.

PX-MC (метод 5): $R_t = 1.33$ хв.; $m/z = 538/540/542$ ($M+H$)⁺.

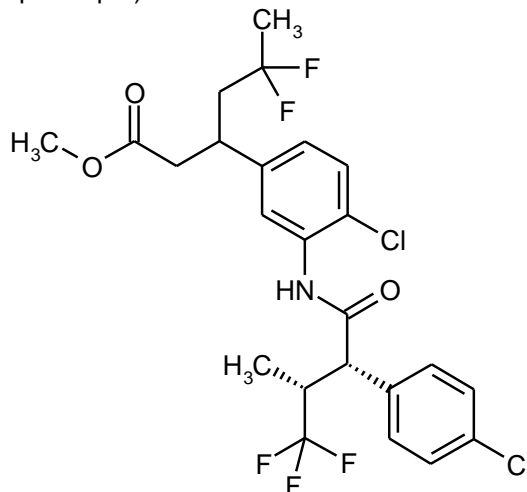
Приклади 122A – 125A

476 мг суміші метил 3-(4-хлор-3-[[2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-3-(2,2-дифторциклопропіл)пропаноату і метил 3-(4-хлор-3-[[2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-5,5-дифторгексаноату (приклад 121A) розділяли додатково за допомогою препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [колонка: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; рухома фаза: ізогексан/ізопропанол 95:5 (об./об.);

швидкість потоку: 15 мл/хв; УФ-детектування: 220 нм; температура: 30 °C]. Речовини піка 2 і піка 3, одержані спочатку, об'єднували, і потім розділяли за допомогою іншої препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; рухома фаза: ізогексан/ізопропанол 95:5 (об./об.); швидкість потоку: 15 мл/хв; УФ-детектування: 220 нм; температура: 30 °C].

Приклад 122А

Метил 3-(4-хлор-3-[(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-5,5-дифторгексаноат (діастереомер 1)



10 Вихід: 100 мг

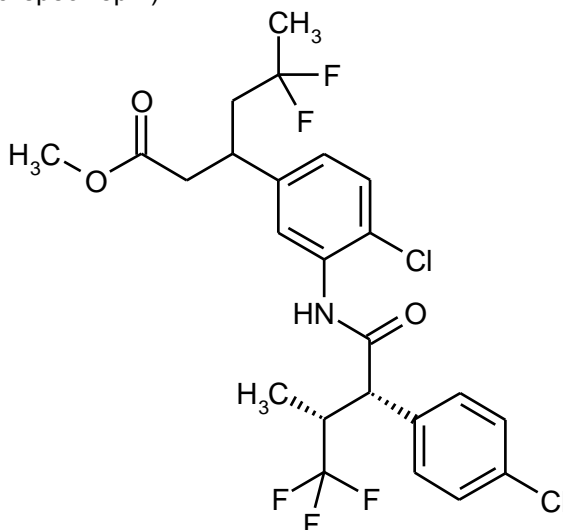
R_t = 8.42 хв.; хімічна чистота >99%, >99% de [Колонка: Daicel AZ-H, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; рухома фаза: ізогексан/(ізопропанол + 0.2% трифтороцтової кислоти + 1% води) 95:5 (об./об.); швидкість потоку: 1 мл/хв; УФ-детектування: 220 нм; температура: 30 °C].

PX-МС (метод 5): R_t = 1.33 хв.; m/z = 540/542 ($M+H$)⁺.

15 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.80 (d, 3H), 1.46 (t, 3H), 2.19-2.32 (m, 2H), 2.46-2.60 (m, 1H, частково прихований сигналом ДМСО), 2.69-2.78 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.30-3.43 (m, 1H, прихований сигналом H₂O), 3.48 (s, 3H), 4.12 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.43-7.50 (m, 4H), 9.84 (s, 1H).

Приклад 123А

20 Метил 3-(4-хлор-3-[(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-5,5-дифторгексаноат (діастереомер 2)



Вихід: 96 мг

25 R_t = 10.14 хв.; хімічна чистота >94%, >99% de [Колонка: Daicel AZ-H, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; рухома фаза: ізогексан/(ізопропанол + 0.2% трифтороцтової кислоти + 1% води) 95:5 (об./об.); швидкість потоку: 1 мл/хв; УФ-детектування: 220 нм; температура: 30 °C].

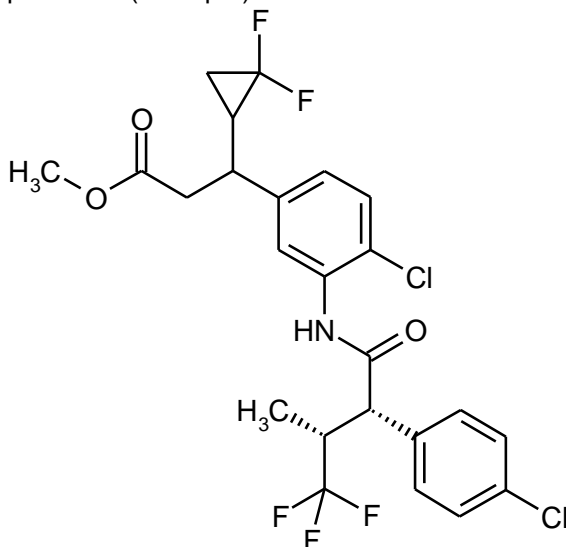
PX-МС (метод 5): R_t = 1.33 хв.; m/z = 540/542 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.80 (d, 3H), 1.47 (t, 3H), 2.19-2.32 (m, 2H), 2.46-2.60

(m, 1H, частково прихований сигналом ДМСО), 2.69-2.78 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.30-3.43 (m, 1H, прихований сигналом H₂O), 3.46 (s, 3H), 4.12 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.43-7.50 (m, 4H), 9.84 (s, 1H).

Приклад 124А

- 5 Метил 3-(4-хлор-3-[[[(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]феніл]-3-(2,2-дифторциклопропіл)пропаноат (ізомер 1)



Вихід: 124 мг

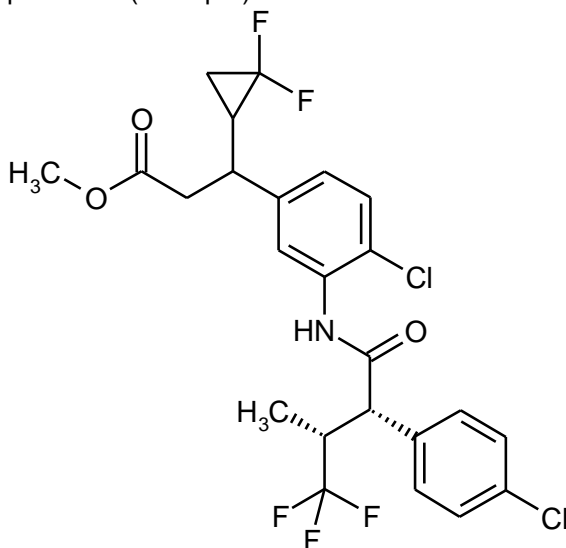
- 10 R_t = 9.00 хв.; хімічна чистота >96% [Колонка: Daicel AZ-H, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; рухома фаза: ізогексан/(ізопропанол + 0.2% трифтороцтової кислоти + 1% води) 95:5 (об./об.); швидкість потоку: 1 мл/хв; УФ-детектування: 220 нм; температура: 30 °C].

PX-МС (метод 5): R_t = 1.34 хв.; m/z = 538/540 (M+H)⁺.

- 15 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.80 (d, 3H), 1.06-1.18 (m, 1H), 1.38-1.51 (m, 1H), 2.01-2.16 (m, 1H), 2.64-2.82 (m, 3H), 3.28-3.54 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 3.50 (s, 3H), 4.12 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.43-7.50 (m, 5H), 9.88 (s, 1H).

Приклад 125А

Метил 3-(4-хлор-3-[[[(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]феніл]-3-(2,2-дифторциклопропіл)пропаноат (ізомер 2)



- 20 Вихід: 118 мг

R_t = 9.47 хв.; хімічна чистота >99% [Колонка: Daicel AZ-H, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; рухома фаза: ізогексан/(ізопропанол + 0.2% трифтороцтової кислоти + 1% води) 95:5 (об./об.); швидкість потоку: 1 мл/хв; УФ-детектування: 220 нм; температура: 30 °C].

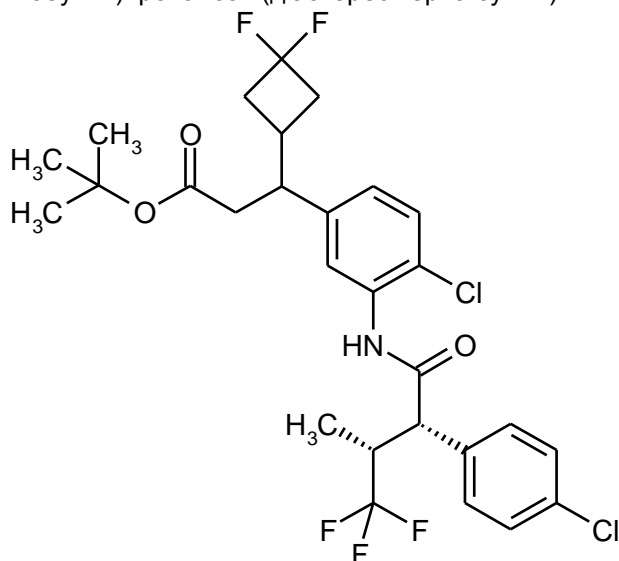
PX-МС (метод 5): R_t = 1.33 хв.; m/z = 538/540 (M+H)⁺.

- 25 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.80 (d, 3H), 1.06-1.18 (m, 1H), 1.38-1.52 (m, 1H), 2.01-2.15 (m, 1H), 2.63-2.83 (m, 3H), 3.28-3.58 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 3.49 (s,

3H), 4.12 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.42-7.50 (m, 5H), 9.87 (s, 1H).

Приклад 126А

трет-Бутил 3-(4-хлор-3-[[2(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]-феніл)-3-(3,3-дифторциклобутил)пропаноат (діастереомерна суміш)



5

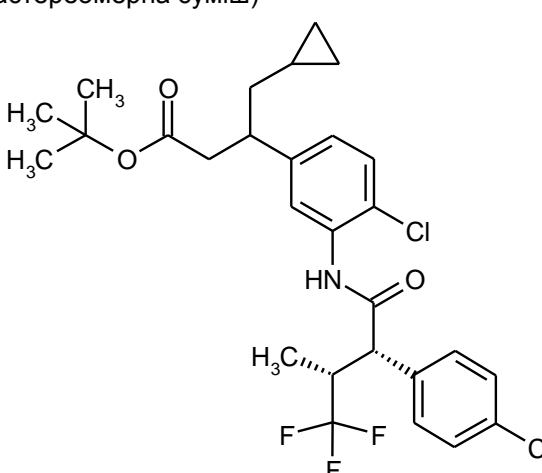
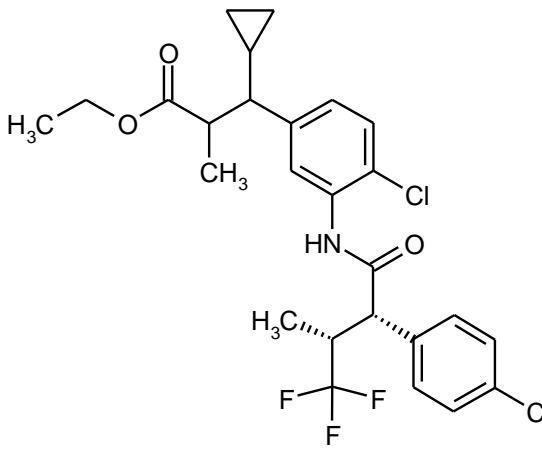
Розчин 76 мг (0.29 ммоль) (2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанової кислоти, 45 мг (0.13 ммоль) трет-бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-(3,3-дифторциклобутил)пропаноату, 119 мг (0.31 ммоль) гексафторфосфату О-(1Н-7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (НАТУ) і 0.51 мл піридину в 1 мл ДМФА перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після того, як реакція завершилася, суміш безпосередньо, без додаткової обробки, розділяли на її компоненти за допомогою препаративної ВЕРХ. Це давало 19 мг (25% від теорії) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

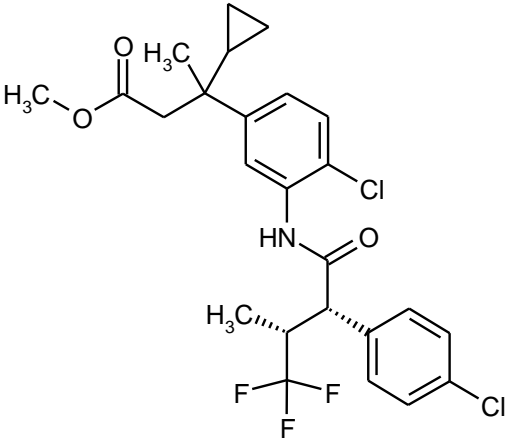
РХ-МС (метод 5): $R_t = 1.47$ хв.; $m/z = 592/594$ (М-Н)⁺.

Сполуки, перераховані в таблиці нижче, одержували аналогічним чином:

15

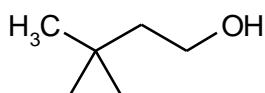
Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
127А	трет-бутил 3-(4-хлор-3-[[2(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]феніл)-3-циклобутилпропаноат (діастереомерна суміш) із (+/-)-трет-бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклобутилпропаноату і (+)-(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанової кислоти	РХ-МС (метод 5): $R_t = 1.57$ хв.; $m/z = 556$ (М-Н) ⁺ . ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): обидва діастереомера: δ [м.ч.] = 0.80 (d, 3H), 1.15/1.18 (2s, разом 9H), 1.46-1.62 (m, 2H), 1.62-1.76 (m, 3H), 1.96-2.06 (m, 1H), 2.16-2.28 (m, 1H), 2.32-2.48 (m, 2H), 2.76-2.87 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 1H), 4.13/4.14 (2d, разом 1H), 7.00 (dt, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.36-7.53 (m, 5H), 9.79/9.80 (2s, разом 1H).

Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
128A	<p>трет-бутил 3-(4-хлор-3-[[[(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-4-циклопропілбутаноат (діастереомерна суміш)</p>  <p>із трет-бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-циклопропілбутаноату і (+)-(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанової кислоти</p>	<p>PX-MC (метод 5): $R_t = 1.62$ хв.; $m/z = 556/558$ (M-H)⁻.</p>
129A	<p>етил 3-(4-хлор-3-[[[(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-3-циклопропіл-2-метилпропаноат (діастереомерна суміш)</p>  <p>із етил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклопропіл-2-метилпропаноату (діастереомерна суміш) і (+)-(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанової кислоти</p>	<p>PX-MC (метод 7): $R_t = 1.49$ хв.; $m/z = 530/532$ (M+H)⁺.</p>

Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
130A	<p>метил 3-(4-хлор-3-[[2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]феніл)-3-циклопропілбутаноат (діастереомерна суміш)</p>  <p>із метил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-3-циклопропілбутаноату (рацемат) і (+)-(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанової кислоти</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t = 1.41$ хв.; $m/z = 516/518$ $(M+H)^+$.</p>

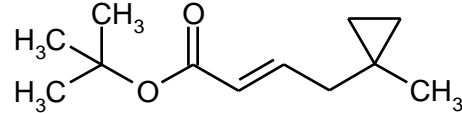
Приклад 131A

2-(1-Метилциклопропіл)етанол



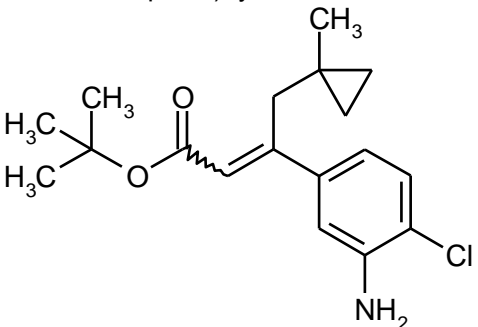
- 5 11.23 г (87.1 ммоль) пари цинк/мідь вносили в 50 мл діетилового ефіру, і при кімнатній температурі додавали 6.76 мл (92.9 ммоль) хлорйодметану. Потім по краплях додавали 5.84 мл (58.1 ммоль) 3-метилбут-3-ен-1-олу, розчиненого в 10 мл діетилового ефіру. Після того, як додавання завершували, реакційну суміш нагрівали до 40 °С, і перемішували при цій температурі впродовж ночі. Після охолодження, реакційну суміш фільтрували з відсмоктуванням через кізельгур, і кізельгур багаторазово промивали діетиловим ефіром.
- 10 Об'єднані фільтрати промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і водою, сушили над сульфатом магнію, і потім концентрували насухо при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (рухома фаза циклогексан/етилацетат 10:1). Це давало 3.58 г (62% від теорії) зазначеної в заголовку сполуки.
- 15 ГХ-МС (метод 1): $R_t = 1.23$ хв.; $m/z = 100$ (M)⁺.
¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.ч.] = 0.24-0.29 (m, 2H), 0.29-0.34 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.37 (t, 1H), 1.53 (t, 2H), 3.74-3.80 (m, 2H).

Наступну сполуку одержували аналогічно прикладу синтезу 1A:

Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
132A	<p>трет-бутил (2E)-4-(1-метилциклопропіл)бут-2-еноат</p>  <p>із трет-бутил (трифеніл-λ^5-фосфаніліден)ацетату і 2-(1-метилциклопропіл)етанолу</p>	<p>ГХ-МС (метод 6): $R_t = 3.86$ хв.; $m/z = 214$ $(M+NH_4)^+$. ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.25-0.31 (m, 2H), 0.31-0.37 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.06-2.11 (m, 2H), 5.76-5.83 (m, 1H), 6.72-6.82 (m, 1H).</p>

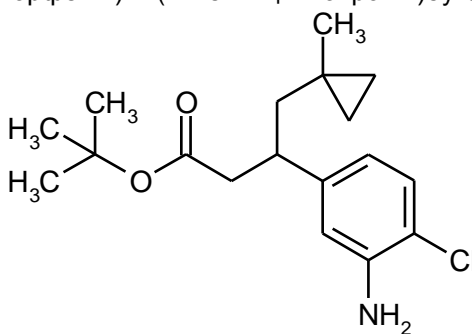
20

Наступну сполуку одержували аналогічно прикладу синтезу 4A/5A:

Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
133A	<p>трет-бутил (2E/Z)-3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-(1-метилциклопропіл)бут-2-еноат</p>  <p>із трет-бутил (2E)-4-(1-метилциклопропіл)бут-2-еноату і 5-бром-2-хлораніліну</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t = 1.42$ хв.; $m/z = 322$ (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.04-0.10 (m, 2H), 0.17-0.24 (m, 2H), 0.85 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 3.02 (s, 2H), 5.40 (br. s, 2H), 5.82 (s, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.17 (d, 1H).</p>

Приклад 134A

трет-Бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-(1-метилциклопропіл)бутаноат



5

187 мг (0.58 ммоль) трет-бутил (2E/Z)-3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-(1-метилциклопропіл)бут-2-еноату розчиняли в 10 мл етилацетату, і додавали 11 мг (0.06 ммоль) оксиду платини(IV). При к.т., реакційну суміш перемішували в атмосфері водню при атмосферному тиску впродовж ночі. Додавали інші 11 мг (0.06 ммоль) оксиду платини(IV), і суміш потім ще раз перемішували при к.т. в атмосфері водню при атмосферному тиску впродовж ночі. Реакційну суміш потім фільтрували з відсмоктуванням через кізельгур, і фільтрат концентрували. Це давало 36 мг (19% від теорії) цільової сполуки.

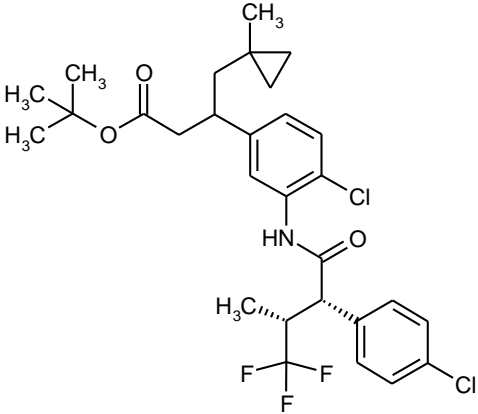
PX-МС (метод 5): $R_t = 1.37$ хв.; $m/z = 324$ (M+H)⁺.

10

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = -0.10--0.03 (m, 1H), -0.03-0.04 (m, 1H), 0.13-0.25 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.40-1.52 (m, 2H), 2.24-2.33 (m, 1H), 2.47-2.58 (m, 1H, частково прихований сигналом ДМСО), 2.95-3.05 (m, 1H), 5.19 (br. s, 2H), 6.41 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.05 (d, 1H).

15

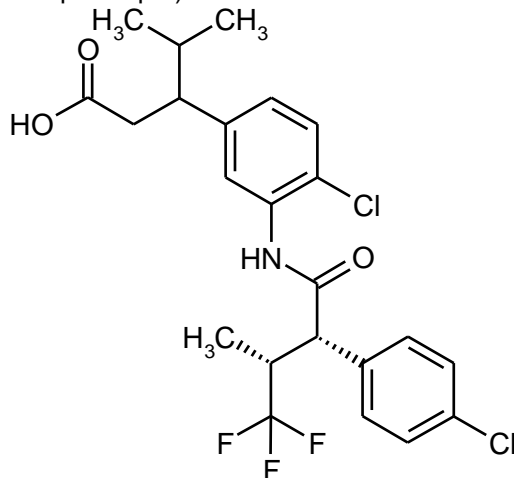
Наступну сполуку одержували аналогічно прикладу синтезу 99A:

Приклад	Назва/Структура/Вихідні речовини	Аналітичні дані
135A	<p>трет-бутил 3-(4-хлор-3-[[2-(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]феніл)-4-(1-метилциклопропіл)бутаноат (діастереомерна суміш)</p>  <p>із трет-бутил 3-(3-аміно-4-хлорфеніл)-4-(1-метилциклопропіл)бутаноату і (2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутанової кислоти</p>	<p>PX-МС (метод 8): $R_t = 3.27$ хв.; $m/z = 570/571$ (M-H)⁻. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = -0.14--0.07 (m, 1H), -0.07-0.02 (m, 1H), 0.12-0.19 (m, 1H), 0.19-0.25 (m, 1H), 0.80 (d, 3H), 0.93 (d, 3H), 1.19 (2s, 9H), 1.39-1.55 (m, 2H), 2.26-2.38 (m, 1H), 2.48-2.63 (m, 1H, частково прихований сигналом ДМСО), 3.05-3.16 (m, 1H), 3.29-3.44 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 4.14 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.39-7.51 (m, 5H), 9.80 (d, 1H).</p>

Демонстраційні приклади:

Приклад 1

- 5 (+)-3-(4-Хлор-3-[[2-(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]феніл)-4-метилпентанова кислота (діастереомер 1)



- 10 4 мл концентрованої оцтової кислоти і 2 мл концентрованої соляної кислоти додавали до 225 мг (0.45 ммоль) метил 3-(4-хлор-3-[[2-(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]феніл)-4-метилпентаноату (діастереомер 1; приклад 96A). Реакційну суміш перемішували при 100 °С впродовж 2 год. Після охолодження, реакційну суміш додавали до води з льодом, і кристали, що утворилися, відфільтровували з відсмоктуванням. Кристали два рази промивали водою і потім сушили в сушильній шафі для сушіння у високому вакуумі при 40 °С впродовж ночі. Це давало 193 мг (88% від теорії) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

PX-МС (метод 7): $R_t = 1.30$ хв.; $m/z = 490/492$ (M+H)⁺.

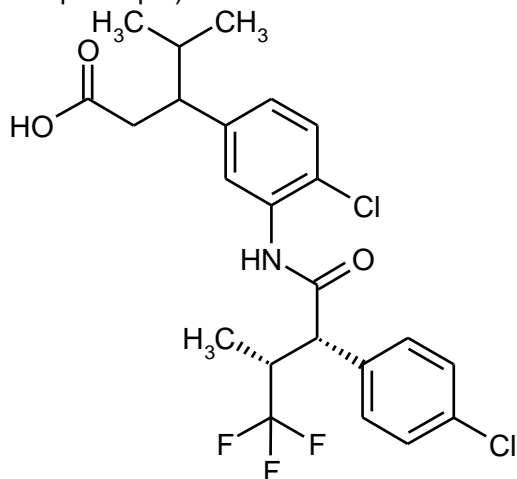
- 20 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.68 (d, 3H), 0.80 (d, 3H), 0.84 (d, 3H), 1.70-1.80 (m, 1H), 2.36-2.48 (m, 1H), 2.61-2.70 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 3.29-3.43 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 4.13 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 4H), 9.82 (s, 1H), 11.95 (br. s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +111^\circ$, $c = 0.285$, метанол.

Приклад 2

(+)-3-(4-Хлор-3-[[2-(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]феніл)-4-

метилпентанова кислота (діастереомер 2)



4 мл концентрованої оцтової кислоти і 2 мл концентрованої соляної кислоти додавали до 218 мг (0.43 ммоль) метил 3-(4-хлор-3-[(2S,3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-4-метилпентаноату (діастереомер 2; приклад 97A). Реакційну суміш перемішували при 100 °С впродовж 2 год. Після охолодження, реакційну суміш додавали до води з льодом, і кристали, що утворилися, відфільтровували з відсмоктуванням. Кристали два рази промивали водою і потім сушили в сушильній шафі для сушіння у високому вакуумі при 40 °С впродовж ночі. Це давало 188 мг (89% від теорії) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

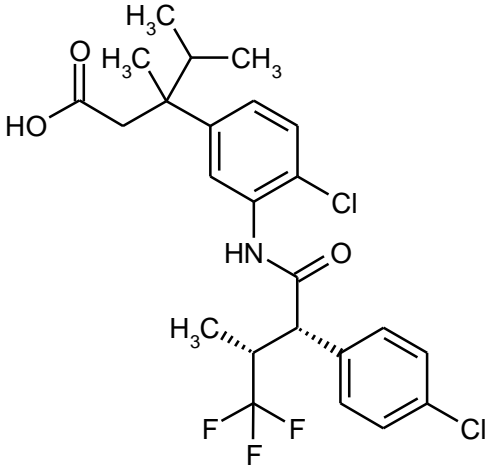
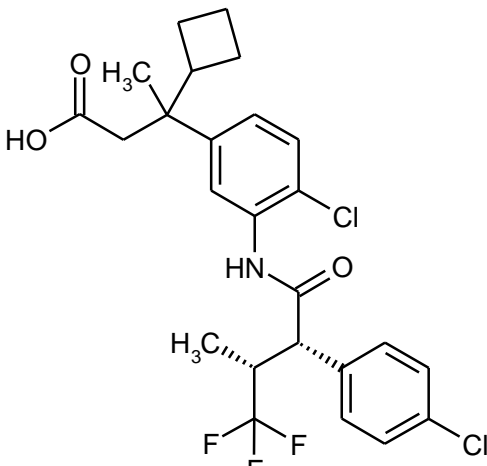
PX-MC (метод 7): $R_t = 1.30$ хв.; $m/z = 490/492$ ($M+H$)⁺.

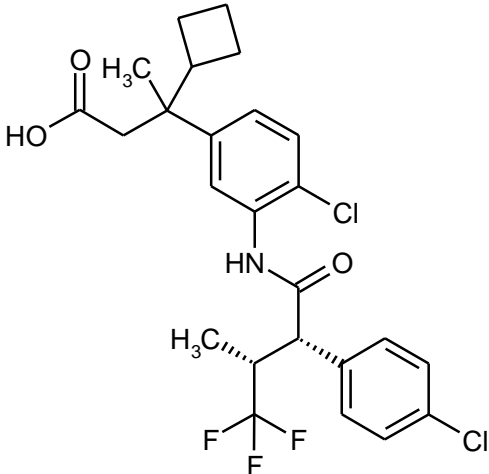
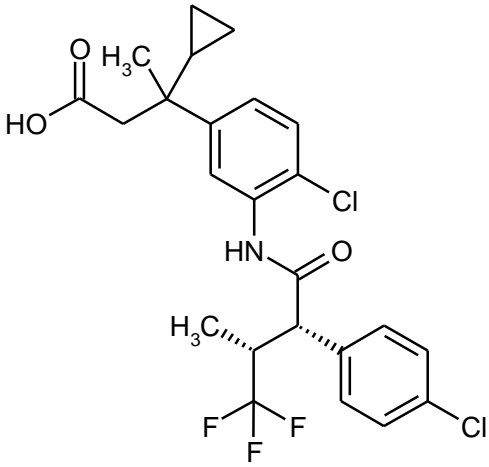
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.ч.] = 0.67 (d, 3H), 0.80 (d, 3H), 0.84 (d, 3H), 1.69-1.80 (m, 1H), 2.39-2.48 (m, 1H), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.71-2.79 (m, 1H), 3.29-3.44 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 4.13 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.41-7.51 (m, 4H), 9.82 (s, 1H), 11.96 (br. s, 1H).

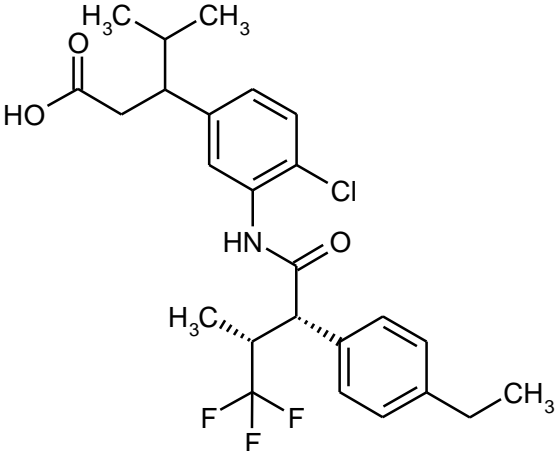
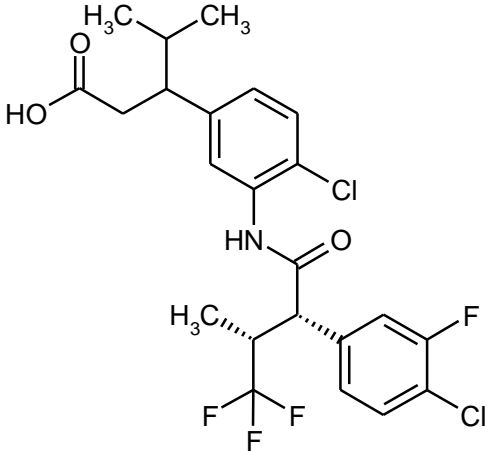
$[\alpha]_D^{20} = +82^\circ$, $c = 0.275$, метанол.

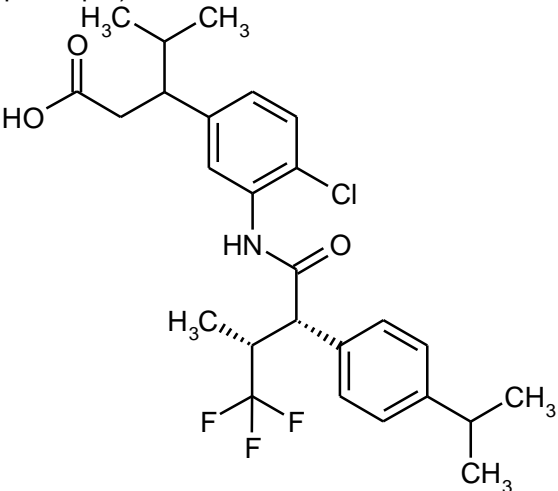
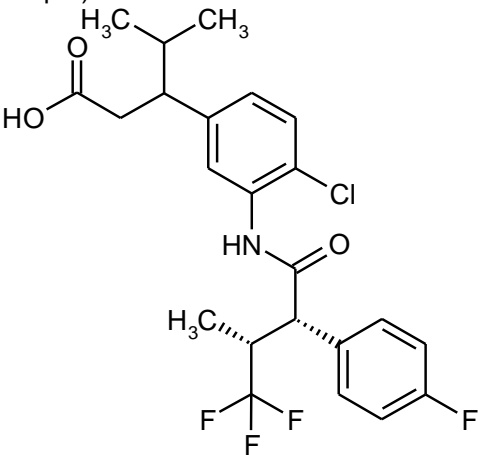
Сполуки, перераховані в таблиці нижче, одержували аналогічним чином:

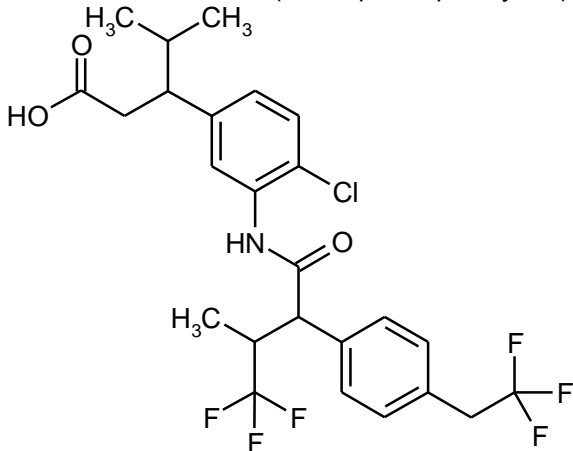
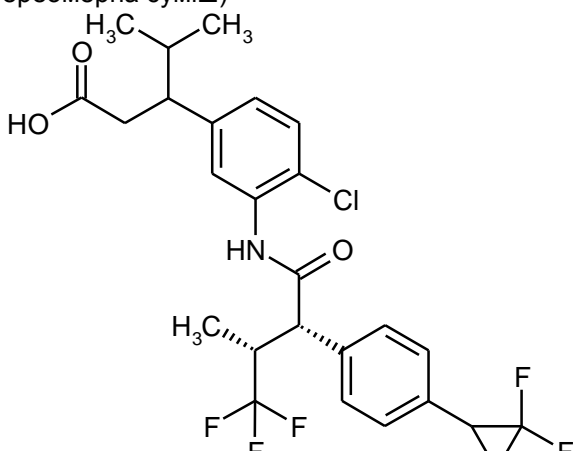
Приклад	Назва/Структура/Вихідна речовина	Аналітичні дані
3	<p>3-(4-хлор-3-[(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-3,4-диметилпентанова кислота (діастереомер 1)</p> <p>із метил 3-(4-хлор-3-[(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-3,4-диметилпентаноату (діастереомер 1)</p>	<p>PX-MC (метод 5): $R_t=1.30$ хв.; $m/z=504/506$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.55 (d, 3H), 0.80 (d, 6H), 1.30 (s, 3H), 1.75-1.88 (m, 1H), 2.46-2.58 (d, 1H, прихований сигналом ДМСО), 2.69 (d, 1H), 3.28-3.45 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 4.13 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.43-7.51 (m, 5H), 9.81 (s, 1H), 11.75 (br. s, 1H). $[\alpha]_D^{20} = +95^\circ$, $c=0.285$, метанол.</p>

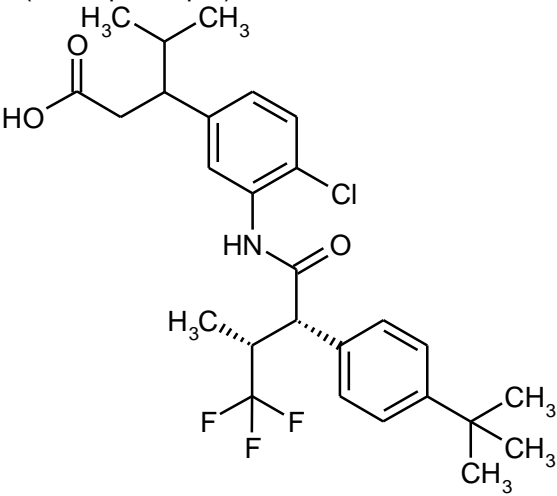
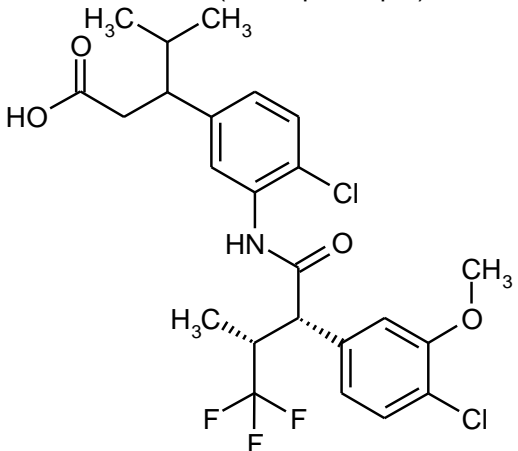
Приклад	Назва/Структура/Вихідна речовина	Аналітичні дані
4	<p>3-(4-хлор-3-[[[(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]феніл]-3,4-диметилпентанова кислота (діастереомер 2)</p>  <p>із метил 3-(4-хлор-3-[[[(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]феніл]-3,4-диметилпентаноату (діастереомер 2)</p>	<p>PX-MC (метод 5): $R_t=1.30$ хв.; $m/z=504/506$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.56 (d, 3H), 0.80 (d, 6H), 1.30 (s, 3H), 1.75-1.89 (m, 1H), 2.46-2.57 (d, 1H, прихований сигналом ДМСО), 2.69 (d, 1H), 3.29-3.45 (m, 1H, частково прихований сигналом H_2O), 4.13 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.42-7.48 (m, 4H), 7.49 (d, 1H), 9.81 (s, 1H), 11.75 (br. s, 1H). $[\alpha]_D^{20} = +105.7^\circ$, $c=0.305$, метанол.</p>
5	<p>3-(4-хлор-3-[[[(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]феніл]-3-циклобутилбутанова кислота (діастереомер 1)</p>  <p>із метил 3-(4-хлор-3-[[[(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]феніл]-3-циклобутилбутаноату (діастереомер 1)</p>	<p>PX-MC (метод 5): $R_t=1.32$ хв.; $m/z=516/518$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.80 (d, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.41-1.52 (m, 1H), 1.52-1.66 (m, 3H), 1.66-1.78 (m, 2H), 2.37 (d, 1H), 2.45-2.58 (m, 1H, прихований сигналом ДМСО), 2.64 (d, 1H), 3.28-3.47 (m, 1H, частково прихований сигналом H_2O), 4.13 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.40-7.52 (m, 5H), 9.81 (s, 1H), 11.83 (br. s, 1H). $[\alpha]_D^{20} = +105^\circ$, $c=0.250$, метанол.</p>

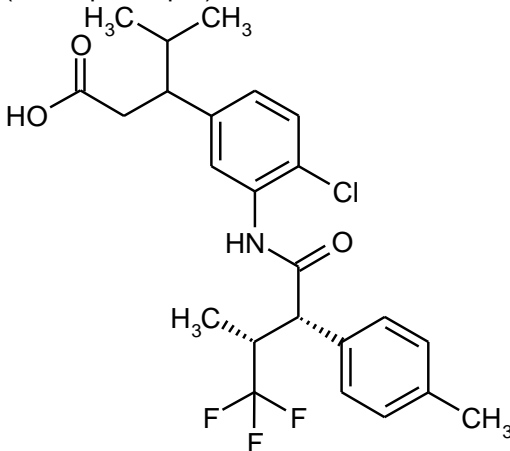
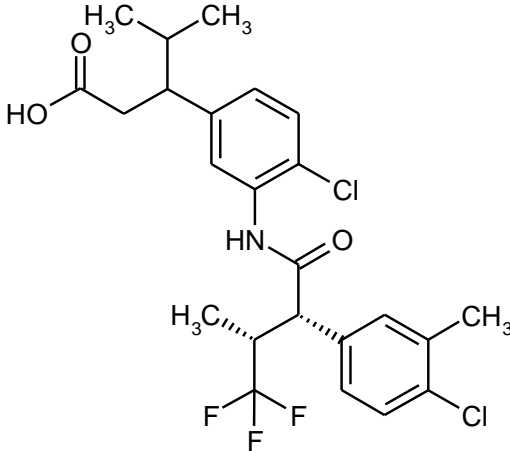
Приклад	Назва/Структура/Вихідна речовина	Аналітичні дані
6	<p>3-(4-хлор-3-[[[(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]феніл]-3-циклобутилбутанова кислота (діастереомер 2)</p>  <p>із метил 3-(4-хлор-3-[[[(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]феніл]-3-циклобутилбутаноату (діастереомер 2)</p>	<p>PX-MC (метод 5): $R_t=1.32$ хв.; $m/z=516/518$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ [м.ч.] = 0.80 (d, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.52-1.67 (m, 3H), 1.67-1.79 (m, 2H), 2.37 (d, 1H), 2.45-2.58 (m, 1H, прихований сигналом ДМСО), 2.64 (d, 1H), 3.30-3.47 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 4.13 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.41-7.52 (m, 5H), 9.81 (s, 1H), 11.84 (br. s, 1H). $[\alpha]_D^{20} = +100^\circ$, $c=0.30$, метанол.</p>
7	<p>3-(4-хлор-3-[[[(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]феніл]-3-циклопропілбутанова кислота (діастереомерна суміш)</p>  <p>із метил 3-(4-хлор-3-[[[(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]феніл]-3-циклопропілбутаноату (діастереомерна суміш)</p>	<p>PX-MC (метод 4): $R_t=1.54$ хв.; $m/z=500/502$ ($M-H$)⁻. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆): δ [м.ч.] = 0.77-0.85 (m, 5H), 0.87-1.02 (m, 1H), 1.15-1.28 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 2.62-2.72 (m, 1H), 3.01 (d, 1H), 3.28-3.43 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 4.09-4.17 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.38-7.53 (m, 6H), 9.92 (d, 1H).</p>

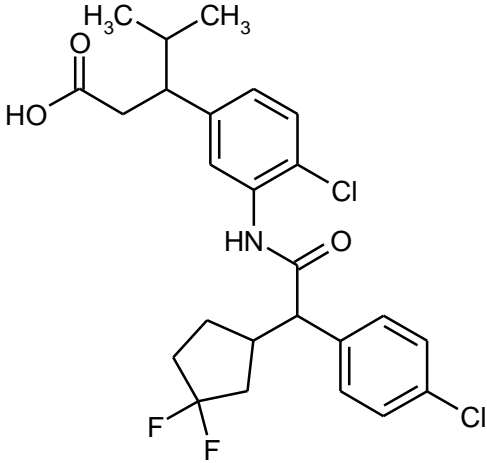
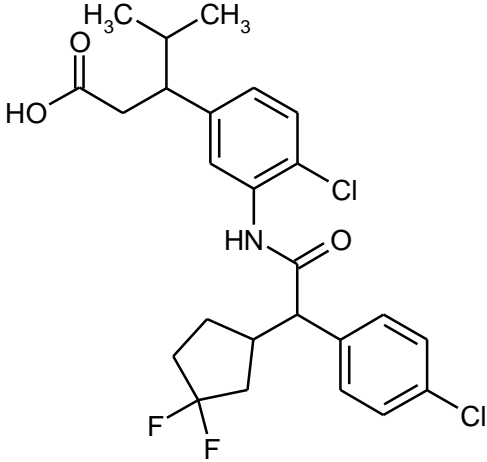
Приклад	Назва/Структура/Вихідна речовина	Аналітичні дані
8	<p>3-(4-хлор-3-[[[(2S, 3R)-2-(4-етилфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]феніл]-4-метилпентанова кислота (діастереомер 1)</p>  <p>із метил 3-(4-хлор-3-[[[(2S, 3R)-2-(4-етилфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]феніл]-4-метилпентаноату (діастереомер 1)</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t=1.32$ хв.; $m/z=484$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.68 (d, 3H), 0.79 (d, 3H), 0.84 (d, 3H), 1.17 (t, 3H), 1.68-1.81 (m, 1H), 2.36-2.47 (m, 1H), 2.56-2.69 (m, 3H), 2.70-2.79 (m, 1H), 3.27-3.40 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 4.07 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.30-7.41 (m, 4H), 9.73 (s, 1H), 11.95 (br. s, 1H).</p>
9	<p>3-(4-хлор-3-[[[(2S, 3R)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]феніл]-4-метилпентанова кислота (діастереомер 1)</p>  <p>із метил 3-(4-хлор-3-[[[(2S, 3R)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно]феніл]-4-метилпентаноату (діастереомер 1)</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t=1.28$ хв.; $m/z=508/510$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.68 (d, 2.79H, головний діастереомер), 0.84 (t, 6H), 1.25 (d, 0.21H, другорядний діастереомер), 1.69-1.81 (m, 1H), 2.39-2.48 (m, 1H), 2.61-2.70 (m, 1H), 2.70-2.81 (m, 1H), 3.37-3.48 (m, 1H), 4.15 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.29-7.38 (m, 3H), 7.50 (dd, 1H), 7.62 (t, 1H), 9.87 (s, 0.93H, головний діастереомер), 10.01 (s, 0.07H, другорядний діастереомер), 11.96 (br. s, 1H) (86 % de).</p>

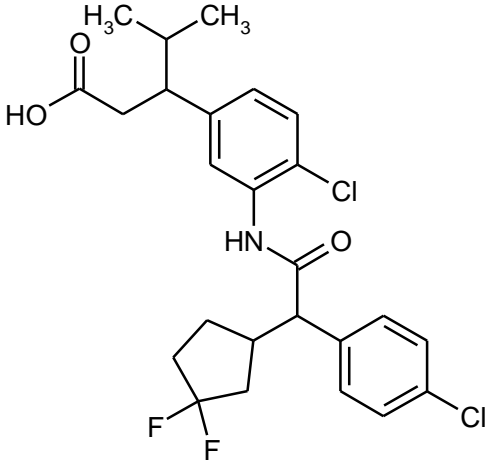
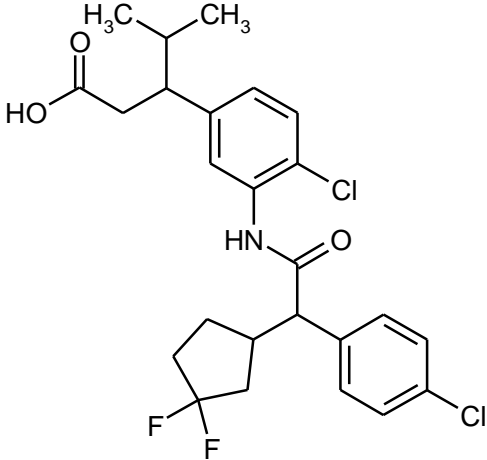
Приклад	Назва/Структура/Вихідна речовина	Аналітичні дані
10	<p>3-(4-хлор-3-[[[(2S, 3R)-4,4,4-трифтор-2-(4-ізопропілфеніл)-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-4-метилпентанова кислота (діастереомер 1)</p>  <p>із метил 3-(4-хлор-3-[[[(2S, 3R)-4,4,4-трифтор-2-(4-ізопропілфеніл)-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-4-метилпентаноату (діастереомер 1)</p>	<p>PX-MC (метод 5): $R_t=1.35$ хв.; $m/z=498/500$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.68 (d, 3H), 0.79 (d, 3H), 0.84 (d, 3H), 1.19 (d, 6H), 1.67-1.80 (m, 1H), 2.36-2.47 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.70-2.79 (m, 1H), 2.81-2.93 (m, 1H), 3.26-3.40 (m, 1H, прихований сигналом H_2O), 4.07 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.30-7.43 (m, 4H), 9.73 (s, 1H), 11.95 (br. s, 1H).</p>
11	<p>3-(4-хлор-3-[[[(2S, 3R)-4,4,4-трифтор-2-(4-фторфеніл)-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-4-метилпентанова кислота (діастереомер 1)</p>  <p>із метил 3-(4-хлор-3-[[[(2S, 3R)-4,4,4-трифтор-2-(4-фторфеніл)-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-4-метилпентаноату (діастереомер 1)</p>	<p>PX-MC (метод 5): $R_t=1.19$ хв.; $m/z=474/476$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.68 (d, 2.76H, головний діастереомер), 0.80 (d, 3H), 0.84 (d, 3H), 1.25 (d, 0.24H, другорядний діастереомер), 1.68-1.80 (m, 1H), 2.36-2.47 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 3.29-3.44 (m, 1H, частково прихований сигналом H_2O), 4.12 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.22 (t, 2H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 2H), 9.80 (s, 0.92H, головний діастереомер), 9.94 (s, 0.08H, другорядний діастереомер), 11.96 (br. s, 1H) (84 % de).</p>

Приклад	Назва/Структура/Вихідна речовина	Аналітичні дані
12	<p>3-[4-хлор-3-({4,4,4-трифтор-3-метил-2-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]бутаноїл}аміно)феніл]-4-метилпентанова кислота (діастереомерна суміш)</p>  <p>із метил 3-[4-хлор-3-({4,4,4-трифтор-3-метил-2-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]бутаноїл}аміно)феніл]-4-метилпентаноату (діастереомерна суміш)</p>	<p>PX-MC (метод 5): $R_t=1.26$ хв.; $m/z=538/540$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.64-0.71 (m, 3H), 0.79 (d, 3H), 0.84 (d, 3H), 1.68-1.81 (m, 1H), 2.38-2.47 (m, 1H), 2.61-2.69 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 3.28-3.44 (m, 1H, частково прихований сигналом H_2O), 3.64 (q, 2H), 4.11 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.30-7.39 (m, 4H), 7.46 (d, 2H), 9.80 (s, 1H), 11.95 (br. s, 1H).</p>
13	<p>3-[4-хлор-3-({(2S, 3R)-2-[4-(2,2-дифторциклопропіл)феніл]-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл}аміно)феніл]-4-метилпентанова кислота (діастереомерна суміш)</p>  <p>із метил 3-[4-хлор-3-({(2S, 3R)-2-[4-(2,2-дифторциклопропіл)феніл]-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл}аміно)феніл]-4-метилпентаноату (діастереомерна суміш)</p>	<p>PX-MC (метод 5): $R_t=1.26$ хв.; $m/z=532/534$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.68 (d, 3H), 0.79 (d, 3H), 0.84 (d, 3H), 1.68-1.80 (m, 1H), 1.87-2.04 (m, 2H), 2.36-2.47 (m, 1H), 2.61-2.69 (m, 1H), 2.70-2.79 (m, 1H), 2.93-3.06 (m, 1H), 3.29-3.44 (m, 1H, частково прихований сигналом H_2O), 4.10 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 9.77 (s, 1H), 11.95 (br. s, 1H).</p>

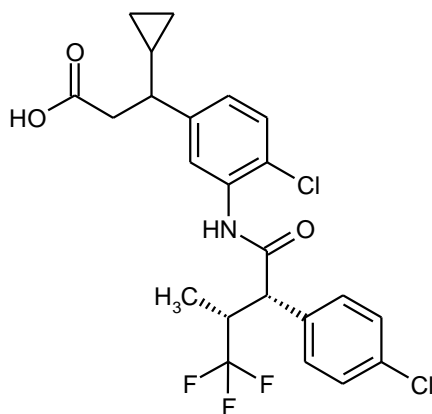
Приклад	Назва/Структура/Вихідна речовина	Аналітичні дані
14	<p>3-(3-([(2S, 3R)-2-(4-трет-бутилфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно)-4-хлорфеніл)-4-метилпентанова кислота (діастереомер 1)</p>  <p>із метил 3-(3-([(2S, 3R)-2-(4-трет-бутилфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно)-4-хлорфеніл)-4-метилпентаноату (діастереомер 1)</p>	<p>PX-MC (метод 5): $R_t=1.39$ хв.; $m/z=512/514$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.68 (d, 3H), 0.79 (d, 3H), 0.84 (d, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.68-1.80 (m, 1H), 2.36-2.47 (m, 1H), 2.60-2.69 (m, 1H), 2.70-2.79 (m, 1H), 3.27-3.43 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 4.08 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.30-7.44 (m, 6H), 9.73 (s, 0.96H, головний діастереомер), 9.86 (s, 0.04H, другорядний діастереомер), 11.95 (br. s, 1H) (92 % de).</p>
15	<p>3-(4-хлор-3-([(2S, 3R)-2-(4-хлор-3-метоксифеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно)феніл)-4-метилпентанова кислота (діастереомер 1)</p>  <p>із метил 3-(4-хлор-3-([(2S, 3R)-2-(4-хлор-3-метоксифеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно)феніл)-4-метилпентаноату (діастереомер 1)</p>	<p>PX-MC (метод 5): $R_t=1.24$ хв.; $m/z=520/522$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.68 (d, 3H), 0.80-0.88 (m, 6H), 1.68-1.81 (m, 1H), 2.35-2.48 (m, 1H), 2.61-2.70 (m, 1H), 2.70-2.81 (m, 1H), 3.36-3.49 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.10 (d, 1H), 7.01 (t, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 9.81 (s, 1H), 11.96 (br. s, 1H).</p>

Приклад	Назва/Структура/Вихідна речовина	Аналітичні дані
16	<p>3-(4-хлор-3-[[[(2S, 3R)-4,4,4-трифтор-3-метил-2-(4-метилфеніл)бутаноїл]аміно}феніл]-4-метилпентанова кислота (діастереомер 1)</p>  <p>із метил 3-(4-хлор-3-[[[(2S, 3R)-4,4,4-трифтор-3-метил-2-(4-метилфеніл)бутаноїл]аміно}феніл]-4-метилпентаноату (діастереомер 1)</p>	<p>PX-MC (метод 8): $R_t=2.70$ хв.; $m/z=470/472$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.68 (d, 3H), 0.79 (d, 3H), 0.84 (d, 3H), 1.68-1.80 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.36-2.47 (m, 1H), 2.61-2.69 (m, 1H), 2.70-2.79 (m, 1H), 3.26-3.40 (m, 1H, частково прихований сигналом H_2O), 4.05 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.29-7.39 (m, 4H), 9.73 (s, 0.96H, головний діастереомер), 9.87 (s, 0.04H, другорядний діастереомер), 11.95 (br. s, 1H) (92 % de).</p>
17	<p>3-(4-хлор-3-[[[(2S, 3R)-2-(4-хлор-3-метилфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл]-4-метилпентанова кислота (діастереомер 1)</p>  <p>із метил 3-(4-хлор-3-[[[(2S, 3R)-2-(4-хлор-3-метилфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл]-4-метилпентаноату (діастереомер 1)</p>	<p>PX-MC (метод 5): $R_t=1.33$ хв.; $m/z=504/506$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.68 (d, 3H), 0.75-0.89 (m, 6H), 1.68-1.81 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.36-2.59 (m, 1H, частково прихований сигналом ДМСО), 2.61-2.70 (m, 1H), 2.70-2.81 (m, 1H), 3.25-3.43 (m, 1H, частково прихований сигналом H_2O), 4.07 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.25-7.39 (m, 3H), 7.39-7.47 (m, 2H), 9.81 (s, 1H), 11.95 (br. s, 1H).</p>

Приклад	Назва/Структура/Вихідна речовина	Аналітичні дані
18	<p>3-(4-хлор-3-[[4-хлорфеніл](3,3-дифторциклопентил)ацетил]аміно}феніл)-4-метилпентанова кислота (ізомер 1)</p>  <p>із метил 3-(4-хлор-3-[[4-хлорфеніл](3,3-дифторциклопентил)ацетил]аміно}феніл)-4-метилпентаноату (ізомер 1)</p>	<p>PX-MC (метод 8): $R_t=2.71$ хв.; $m/z=498/500$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.67 (d, 3H), 0.84 (d, 3H), 1.52-1.69 (m, 2H), 1.70-1.81 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 1H), 1.98-2.31 (m, 3H), 2.36-2.47 (m, 1H), 2.61-2.70 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 2.80-2.93 (m, 1H), 3.78 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.44 (q, 4H), 9.78 (s, 1H), 11.95 (br. s, 1H).</p>
19	<p>3-(4-хлор-3-[[4-хлорфеніл](3,3-дифторциклопентил)ацетил]аміно}феніл)-4-метилпентанова кислота (ізомер 2)</p>  <p>із метил 3-(4-хлор-3-[[4-хлорфеніл](3,3-дифторциклопентил)ацетил]аміно}феніл)-4-метилпентаноату (ізомер 2)</p>	<p>PX-MC (метод 8): $R_t=2.71$ хв.; $m/z=498/500$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.67 (d, 3H), 0.85 (d, 3H), 1.52-1.69 (m, 2H), 1.70-1.81 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 1H), 1.98-2.31 (m, 3H), 2.36-2.48 (m, 1H), 2.61-2.70 (m, 1H), 2.70-2.79 (m, 1H), 2.80-2.93 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.43 (q, 4H), 9.77 (s, 1H), 11.95 (br. s, 1H).</p>

Приклад	Назва/Структура/Вихідна речовина	Аналітичні дані
20	<p>3-(4-хлор-3-[[4-хлорфеніл](3,3-дифторциклопентил)ацетил]аміно}феніл)-4-метилпентанова кислота (ізомер 3)</p>  <p>із метил 3-(4-хлор-3-[[4-хлорфеніл](3,3-дифторциклопентил)ацетил]аміно}феніл)-4-метилпентаноату (ізомер 3)</p>	<p>PX-МС (метод 8): $R_t=2.71$ хв.; $m/z=498/500$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.67 (d, 3H), 0.84 (d, 3H), 1.20-1.34 (m, 1H), 1.45-1.56 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 1H), 1.85-2.19 (m, 3H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.40-2.53 (m, 1H, частково прихований сигналом ДМСО), 2.61-2.70 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 2H), 3.75 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.44 (q, 4H), 9.74 (s, 1H), 11.95 (br. s, 1H).</p>
21	<p>3-(4-хлор-3-[[4-хлорфеніл](3,3-дифторциклопентил)ацетил]аміно}феніл)-4-метилпентанова кислота (ізомер 4)</p>  <p>із метил 3-(4-хлор-3-[[4-хлорфеніл](3,3-дифторциклопентил)ацетил]аміно}феніл)-4-метилпентаноату (ізомер 4)</p>	<p>PX-МС (метод 8): $R_t=2.71$ хв.; $m/z=498/500$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.68 (d, 3H), 0.85 (d, 3H), 1.20-1.34 (m, 1H), 1.45-1.56 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 1H), 1.85-2.20 (m, 3H), 2.29-2.41 (m, 1H), 2.41-2.53 (m, 1H, частково прихований сигналом ДМСО), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 2H), 3.75 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.44 (q, 4H), 9.73 (s, 1H), 11.95 (br. s, 1H).</p>

Приклад 22
 (+)-3-(4-Хлор-3-[[4-хлорфеніл](3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-3-циклопропілпропанова кислота (діастереомер 2)



78 мг (0.14 ммоль) трет-бутил 3-(4-хлор-3-((2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл)аміно}феніл)-3-циклопропілпропаноату (діастереомер 2; приклад 99A) розчиняли в 10 мл дихлорметану, і при к.т. додавали 0.33 мл (4.3 ммоль) трифтороцтової кислоти. Реакційну суміш перемішували при к.т. впродовж 4 год., і потім розбавляли 10 мл води. Фази розділяли, і водну фазу потім екстрагували ще три рази дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Одержаний таким чином сирий продукт очищали за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ (рухома фаза метанол/вода 8:2 ізократичний режим). Це давало 56 мг цільової сполуки (81 % від теорії).

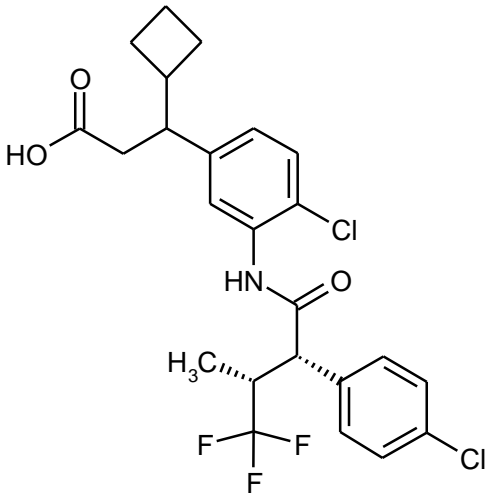
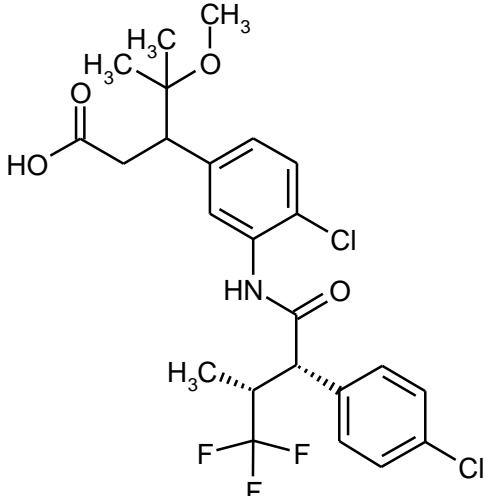
PX-МС (метод 5): $R_t=1.20$ хв.; $m/z=488/490$ ($M+H$)⁺.

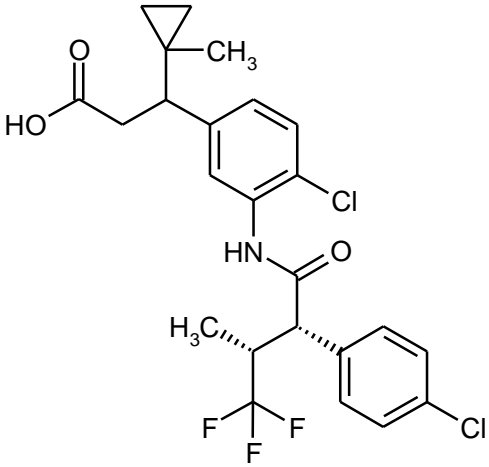
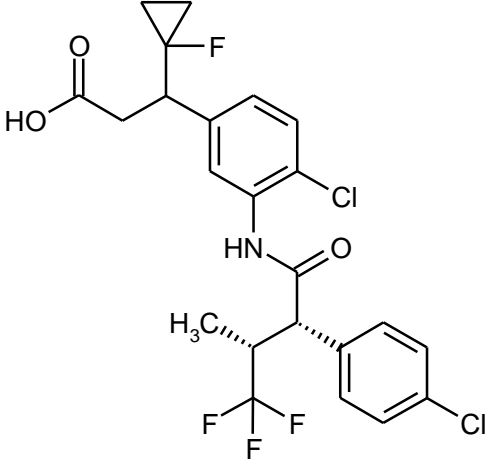
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.ч.] = 0.02-0.10 (m, 1H), 0.19-0.33 (m, 2H), 0.44-0.53 (m, 1H), 0.80 (d, 3H), 0.89-0.99 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.47-2.68 (m, 2H, частково прихований сигналом ДМСО), 3.30-3.43 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 4.13 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.43-7.50 (m, 4H), 9.84 (s, 1H), 12.04 (br. s, 1H).

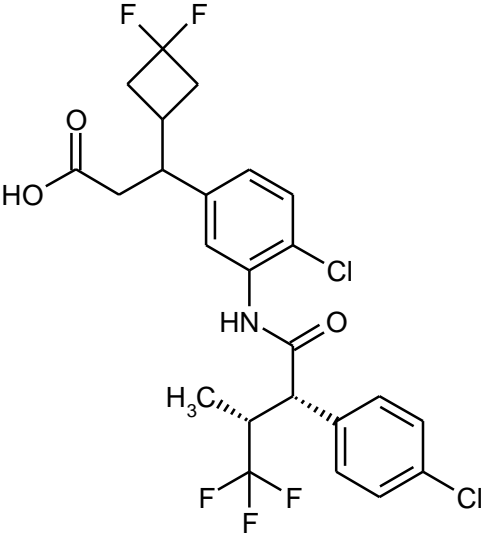
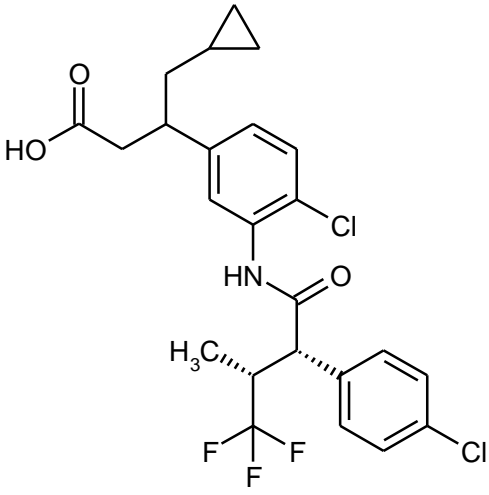
$[\alpha]_D^{20} = +98.8^\circ$, $c=0.325$, хлороформ.

Сполуки, перераховані в таблиці нижче, одержували аналогічним чином:

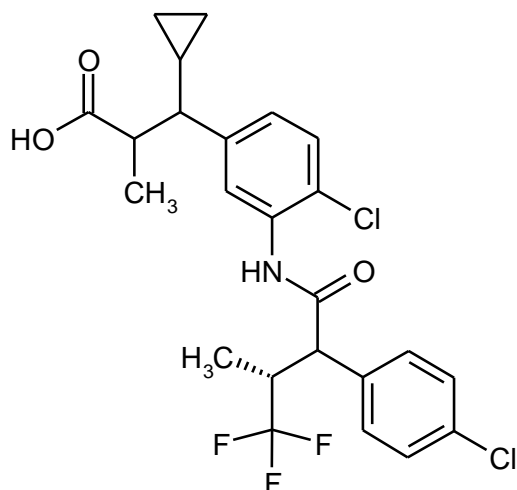
Приклад	Назва/Структура/Вихідна речовина	Аналітичні дані
23	<p>(+)-3-(4-хлор-3-((2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл)аміно}феніл)-3-циклопропілпропанова кислота (діастереомер 1)</p> <p>із трет-бутил 3-(4-хлор-3-((2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл)аміно}феніл)-3-циклопропілпропаноату (діастереомер 1)</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t=1.20$ хв.; $m/z=488/490$ ($M+H$)⁺.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ [м.ч.] = 0.03-0.12 (m, 1H), 0.19-0.35 (m, 2H), 0.44-0.54 (m, 1H), 0.80 (d, 3H), 0.88-0.99 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.47-2.69 (m, 2H, частково прихований сигналом ДМСО), 3.29-3.43 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 4.13 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.43-7.50 (m, 4H), 9.84 (s, 1H), 12.03 (br. s, 1H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +57.3^\circ$, $c=0.355$, хлороформ.</p>

Приклад	Назва/Структура/Вихідна речовина	Аналітичні дані
24	<p>3-(4-хлор-3-{{[(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-3-циклобутилпропанова кислота (діастереомерна суміш)</p>  <p>із трет-бутил 3-(4-хлор-3-{{[(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-3-циклобутилпропаноату (діастереомерна суміш)</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t=1.31$ хв.; $m/z=502$ (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.80 (d, 3H), 1.44-1.62 (m, 2H), 1.62-1.75 (m, 3H), 1.97-2.02 (m, 1H), 2.29 (dd, 1H), 2.33-2.42 (m, 1H), 2.46 (dd, 1H), 2.87 (td, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 4.13 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.43-7.51 (m, 4H), 9.81 (s, 1H), 11.99 (br. s, ca. 1H).</p>
25	<p>3-(4-хлор-3-{{[(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-4-метокси-4-метилпентанова кислота (діастереомерна суміш)</p>  <p>із трет-бутил 3-(4-хлор-3-{{[(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-4-метокси-4-метилпентаноату (діастереомерна суміш)</p>	<p>PX-МС (метод 7): $R_t=1.26$ хв.; $m/z=520/522$ (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.80 (d, 3H), 0.94 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 1.33-1.40 (m, 1H), 2.70-2.78 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.11-3.18 (m, 1H), 3.32-3.44 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 4.12 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.43-7.50 (m, 4H), 9.83 (d, 1H), 11.91 (br. s, ca. 1H).</p>

Приклад	Назва/Структура/Вихідна речовина	Аналітичні дані
26	<p>3-(4-хлор-3-([(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно)феніл)-3-(1-метилциклопропіл)пропанова кислота (діастереомерна суміш)</p>  <p>із трет-бутил 3-(4-хлор-3-([(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно)феніл)-3-(1-метилциклопропіл)пропаноату (діастереомерна суміш)</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t=1.27$ хв. (діастереомер 1), $m/z=502/504$ ($M+H$)⁺; $R_t=1.31$ хв. (діастереомер 2), $m/z=502/504$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.80 (d, 3H), 0.88-0.96 (m, 5H), 1.66-1.78 (m, 2H), 2.76-2.85 (m, 1H), 3.05-3.17 (m, 1H), 3.30-3.45 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 3.57-3.66 (m, 1H), 4.10-4.18 (m, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.40-7.51 (m, 6H), 9.92 (d, 1H).</p>
27	<p>3-(4-хлор-3-([(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно)феніл)-3-(1-фторциклопропіл)пропанова кислота (діастереомерна суміш)</p>  <p>із трет-бутил 3-(4-хлор-3-([(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно)феніл)-3-(1-фторциклопропіл)пропаноату (діастереомерна суміш)</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t=1.18$ хв.; $m/z=506/508$ ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.65-0.90 (m, 2H), 0.80 (d, 3H), 0.90-1.08 (m, 1H), 1.11-1.31 (m, 1H), 1.56-1.73 (m, 1H), 2.69-2.89 (m, 2H), 3.30-3.44 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 4.13 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.42-7.52 (m, 5H), 9.87 (s, 1H), 11.85-12.70 (br. s, 1H).</p>

Приклад	Назва/Структура/Вихідна речовина	Аналітичні дані
28	<p>3-(4-хлор-3-{{(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл}аміно}феніл)-3-(3,3-дифторциклобутил)пропанова кислота (діастереомерна суміш)</p>  <p>із трет-бутил 3-(4-хлор-3-{{(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл}аміно}феніл)-3-(3,3-дифторциклобутил)пропанату (діастереомерна суміш)</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t=1.24$ хв.; $m/z=538/540$ (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.80 (d, 2.29H), 1.21-1.31 (m, 1.71H), 2.02-2.17 (m, 1H), 2.18-2.39 (m, 3H), 2.40-2.75 (m, 2H, частково прихований сигналом ДМСО), 2.91-3.03 (m, 1H), 3.17-3.44 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 4.13 (d, 1H), 7.05-7.16 (m, 1H), 7.33-7.53 (m, 6H), 9.85 (s, 0.7H), 9.98 (s, 0.3H), 11.96-12.18 (br. s, 1H).</p>
29	<p>3-(4-хлор-3-{{(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл}аміно}феніл)-4-циклопропілбутанова кислота (діастереомерна суміш)</p>  <p>із трет-бутил 3-(4-хлор-3-{{(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл}аміно}феніл)-4-циклопропілбутаноату (діастереомерна суміш)</p>	<p>PX-МС (метод 5): $R_t=1.29$ хв.; $m/z=502/504$ (M+H)⁺.</p>

Приклад 30
 3-(4-Хлор-3-{{(3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл}аміно}феніл)-3-циклопропіл-2-метилпропанова кислота (діастереомерна суміш)



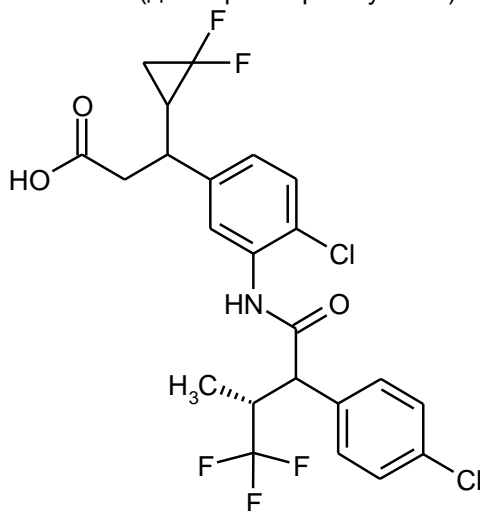
250 мг (0.47 ммоль) етил 3-(4-хлор-3-[(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-3-циклопропіл-2-метилпропаноату (діастереомерна суміш; приклад 129A) розчиняли в суміші 1.0 мл метанолу, 0.5 мл ТГФ і 0.5 мл води, і при 0 °С додавали 40 мг (0.94 ммоль) моногідрату гідроксиду літію. Суміш перемішували спочатку при 0 °С впродовж 1 год. і потім при к.т. впродовж ночі. Потім додавали інші 40 мг (0.94 ммоль) моногідрату гідроксиду літію, і реакційний розчин нагрівали до 50 °С. Після додаткового перемішування при цій температурі впродовж ночі, в реакційну суміш відміряли 1 мл метанолу, і суміш перемішували при 60 °С впродовж додаткових 12 год. Розчин потім розбавляли водою і підкисляли 1 н. соляною кислотою (рН приблизно 2). Водну фазу три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Це давало 204 мг (86 % від теорії) зазначеної в заголовку сполуки в формі діастереомерної суміші.

PX-МС (метод 7): $R_t=1.26$ хв., $m/z=502/504$ ($M+H$)⁺ (діастереомер 1); $R_t=1.27$ хв., $m/z=502/504$ ($M+H$)⁺ (діастереомер 2); $R_t=1.28$ хв., $m/z=502/504$ ($M+H$)⁺ (діастереомер 3); $R_t=1.30$ хв., $m/z=502/504$ ($M+H$)⁺ (діастереомер 4).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.ч.] = -0.20--0.05 (m, 0.85H), 0.13-0.36 (m, 2H), 0.47-0.65 (m, 0.85H), 0.68-0.75 (m, 0.3H), 0.80 (d, 2.63H), 0.93-1.09 (m, 1H), 1.17 (d, 1.5H), 1.21-1.29 (m, 1.87H), 1.84-2.08 (m, 1H), 2.61-2.77 (m, 1H), 3.16-3.27 (m, 0.5H), 3.28-3.43 (m, 0.5H, частково прихований сигналом H₂O), 4.09-4.17 (m, 1H), 6.70-6.78 (m, 0.16H), 7.02-7.13 (m, 1H), 7.30-7.53 (m, 5.84H), 9.80-10.01 (m, 1H), 11.79-12.35 (br. m, 1H).

Приклад 31

3-(4-Хлор-3-[(3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-3-(2,2-дифторциклопропіл)пропанова кислота (діастереомерна суміш 1)



114 мг (0.21 ммоль) метил 3-(4-хлор-3-[(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл)-3-(2,2-дифторциклопропіл)пропаноату (ізомер 1; приклад 124A) розчиняли в суміші 2 мл діоксану і 1 мл води, і додавали 27 мг (0.64 ммоль) моногідрату гідроксиду літію. Суміш перемішували при к.т. впродовж ночі. Розчин потім розбавляли водою і

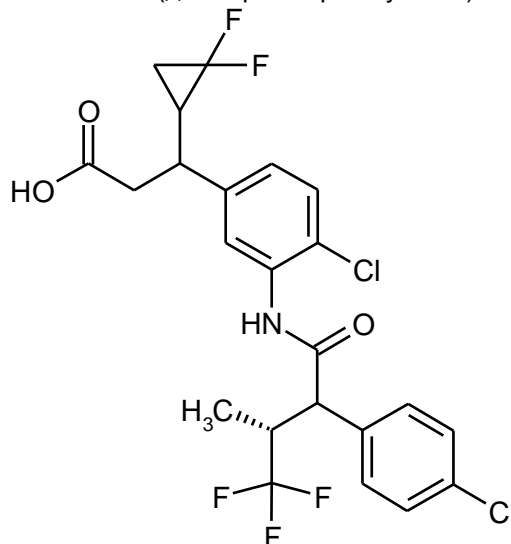
підкисляли 1 н. соляною кислотою (рН приблизно 2). Осаджену тверду речовину відфільтровували з відсмоктуванням і сушили у високому вакуумі впродовж ночі. Це давало 89 мг (80 % від теорії) зазначеної в заголовку сполуки в формі діастереомерної суміші у вигляді білої твердої речовини.

5 РХ-МС (метод 5): $R_t=1.26$ хв.; $m/z=524/526$ ($M+H$)⁺.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.ч.] = 0.80 (d, 1.63H), 1.04-1.19 (m, 1H), 1.26 (d, 1.37H), 1.36-1.50 (m, 1H), 1.97-2.14 (m, 1H), 2.46-2.82 (m, 3H, частково прихований сигналом ДМСО), 3.15-3.43 (m, 1H, частково прихований сигналом H_2O), 4.07-4.17 (m, 1H), 7.17-7.26 (m, 1H), 7.36-7.53 (m, 6H), 9.87 (s, 0.55H), 10.01 (s, 0.45H), 12.16 (br. s, 1H).

10 Приклад 32

3-(4-Хлор-3-[[[(3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл]-3-(2,2-дифторциклопропіл)пропанова кислота (діастереомерна суміш 2)



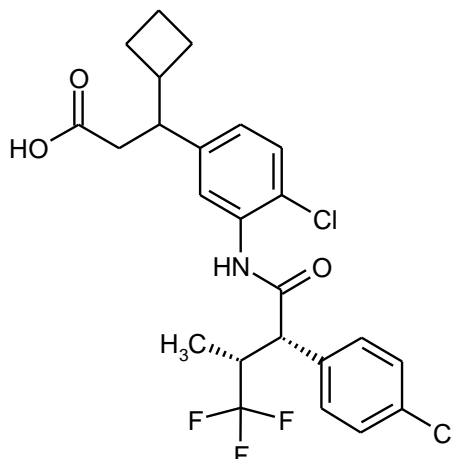
15 115 мг (0.21 ммоль) метил 3-(4-хлор-3-[[[(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл]-3-(2,2-дифторциклопропіл)пропаноату (ізомер 2; приклад 125A) розчиняли в суміші 2 мл діоксану і 1 мл води, і додавали 27 мг (0.64 ммоль) моногідрату гідроксиду літію. Суміш перемішували при к.т. впродовж ночі. Розчин потім розбавляли водою і підкисляли 1 н. соляною кислотою (рН приблизно 2). Водну фазу три рази екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, і концентрували при зниженому тиску. Це давало 101 мг (90 % від теорії) зазначеної в заголовку сполуки в формі діастереомерної суміші у вигляді безбарвного масла.

РХ-МС (метод 5): $R_t=1.26$ хв.; $m/z=524/526$ ($M+H$)⁺.

25 ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.ч.] = 0.80 (d, 1.68H), 1.05-1.18 (m, 1H), 1.26 (d, 1.32H), 1.35-1.50 (m, 1H), 1.96-2.12 (m, 1H), 2.44-2.82 (m, 3H, частково прихований сигналом ДМСО), 3.15-3.42 (m, 1H, частково прихований сигналом H_2O), 4.08-4.16 (m, 1H), 7.17-7.25 (m, 1H), 7.37-7.52 (m, 6H), 9.87 (s, 0.56H), 10.01 (s, 0.44H), 12.16 (br. s, 1H).

Приклад 33 і приклад 34

(+)-3-(4-Хлор-3-[[[(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно}феніл]-3-циклобутилпропанова кислота (діастереомери 1 і 2)



Діастереомерну суміш, одержану вище, 3-(4-хлор-3-((2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл)аміно)феніл)-3-циклобутилпропанової кислоти (приклад 24) розділяли додатково за допомогою препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; об'єм введеної проби: 0.40 мл; рухома фаза: 90 % ізогексан/10 % ізопропанол; швидкість потоку: 15 мл/хв; детектування: 220 нм; температура: 25 °C]. 63 мг діастереомерної суміші давали 29 мг діастереомера 1 (приклад 33) і 32 мг діастереомера 2 (приклад 34).

Приклад 33 (діастереомер 1):

РХ-МС (метод 5): $R_t=1.31$ хв.; $m/z=502$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.80 (d, 3H), 1.45-1.62 (m, 2H), 1.62-1.79 (m, 3H), 1.97-2.03 (m, 1H), 2.24-2.39 (m, 2H), 2.42-2.47 (m, 1H), 2.87 (td, 1H), 3.35-3.40 (m, 1H), 4.13 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.23-7.39 (m, 2H), 7.42-7.54 (m, 4H), 9.81 (s, 1H), 11.98 (br. s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +69^\circ$, c=0.260, хлороформ.

Приклад 34 (діастереомер 2):

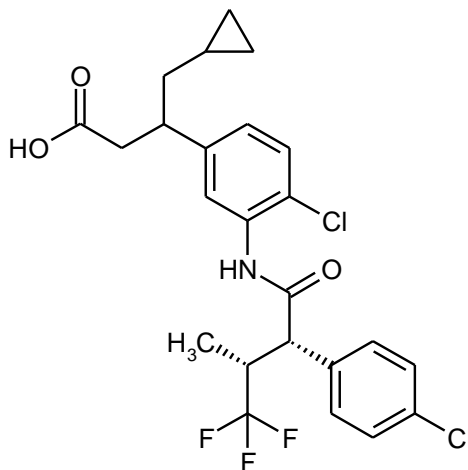
РХ-МС (метод 5): $R_t=1.31$ хв.; $m/z=502$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 0.80 (d, 3H), 1.45-1.63 (m, 2H), 1.63-1.76 (m, 3H), 1.98-2.04 (m, 1H), 2.22-2.42 (m, 2H), 2.44-2.48 (m, 1H), 2.87 (td, 1H), 4.13 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.42-7.51 (m, 4H), 9.81 (s, 1H), 12.00 (br. s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +53^\circ$, c=0.250, хлороформ.

Приклад 35 і приклад 36

3-(4-Хлор-3-((2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл)аміно)феніл)-4-циклопропілбутанова кислота (діастереомери 1 і 2)



55 мг (0.11 ммоль) діастереомерної суміші 3-(4-хлор-3-((2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл)аміно)феніл)-4-циклопропілбутанової кислоти (приклад 29) розділяли додатково за допомогою препаративної ВЕРХ на хіральній фазі [колонка: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; рухома фаза: ізогексан/етанол 90:10 (об./об.); швидкість потоку: 15 мл/хв; УФ-детектування: 220 нм; температура: 30 °C]:

Приклад 35 (діастереомер 1):

Вихід: 28 мг

$R_t=7.47$ хв.; хімічна чистота >99 %; >99 % de [Колонка: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; рухома фаза: ізогексан/(етанол + 0.2 % трифтороцтової кислоти + 1 % води) 90:10 (об./об.); швидкість потоку: 1 мл/хв; УФ-детектування: 220 нм; температура: 30 °C].

PX-МС (метод 5): $R_t=1.26$ хв.; $m/z=502/504$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = -0.14--0.06 (m, 1H), -0.06--0.03 (m, 1H), 0.22-0.37 (m, 2H), 0.39-0.50 (m, 1H), 0.80 (d, 3H), 1.27-1.36 (m, 1H), 1.45-1.56 (m, 1H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.99-3.09 (m, 1H), 3.28-3.43 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 4.13 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.43-7.50 (m, 1H), 9.82 (s, 1H), 12.02 (br. s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +41^\circ$, c=0.260, хлороформ.

Приклад 36 (діастереомер 2):

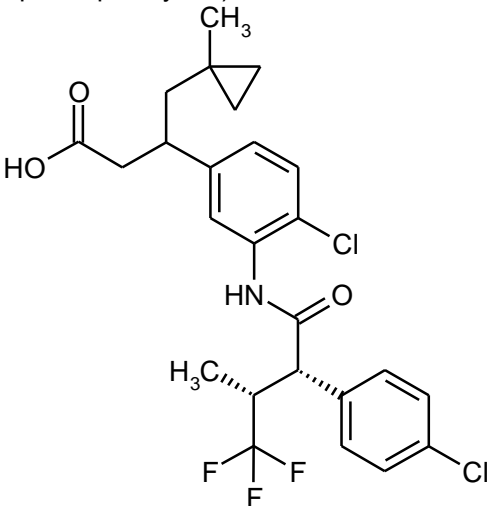
Вихід: 25 мг

$R_t=8.75$ хв.; хімічна чистота >99 %; >98.7 % de [Колонка: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; рухома фаза: ізогексан/(етанол + 0.2 % трифтороцтової кислоти + 1 % води) 90:10 (об./об.); швидкість потоку: 1 мл/хв; УФ-детектування: 220 нм; температура: 30 °C].

PX-МС (метод 5): $R_t=1.26$ хв.; $m/z=502/504$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = -0.14--0.07 (m, 1H), -0.06--0.02 (m, 1H), 0.22-0.36 (m, 2H), 0.38-0.49 (m, 1H), 0.80 (d, 3H), 1.27-1.36 (m, 1H), 1.46-1.55 (m, 1H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.58-2.66 (m, 1H), 2.99-3.09 (m, 1H), 3.28-3.43 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 4.13 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.43-7.50 (m, 4H), 9.82 (s, 1H), 12.02 (br. s, 1H).

Наступну сполуку одержували аналогічно прикладу 22:

Приклад	Назва/Структура/Вихідна речовина	Аналітичні дані
37	<p>3-(4-хлор-3-[(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно)феніл)-4-(1-метилциклопропіл)бутанова кислота (діастереомерна суміш)</p>  <p>із трет-бутил 3-(4-хлор-3-[(2S, 3R)-2-(4-хлорфеніл)-4,4,4-трифтор-3-метилбутаноїл]аміно)феніл)-4-(1-метилциклопропіл)бутаноату (діастереомерна суміш)</p>	<p>PX-МС (метод 7): $R_t=1.34$ хв.; $m/z=516/518$ (M+H)⁺.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = -0.16--0.09 (m, 1H), -0.09--0.02 (m, 1H), 0.11-0.18 (m, 1H), 0.18-0.25 (m, 1H), 0.80 (d, 3H), 0.92 (d, 3H), 1.47-1.55 (m, 2H), 2.31-2.42 (m, 1H), 2.57-2.65 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.28-3.43 (m, 1H, частково прихований сигналом H₂O), 4.12 (d, 1H), 7.01-7.13 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.39-7.51 (m, 5H), 9.81 (d, 1H), 12.03 (br. s, 1H).</p>

Б. Оцінка фармакологічної активності

Фармакологічну дію сполук відповідно до винаходу можна показати в наступних аналізах:

Б-1. Стимуляція рекомбінантної розчинної гуанілатциклази (pGC) in vitro

Дослідження стимуляції рекомбінантної розчинної гуанілатциклази (pGC) за допомогою сполук відповідно до винаходу за присутності і без нітропрусиду натрію, і за присутності і без гем-залежного інгібітору pGC 1H-1,2,4-оксадіазоло[4,3a]хіноксалін-1-ону (ODQ), проводять за допомогою методу, детально описаного в наступному посиланні: M. Hoenicka, E.M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer і J.-P. Stasch, "Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: Stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide", J. Mol. Med. 77 (1999), 14-23. Гем-вільну гуанілатциклазу одержують шляхом додавання Tween 20 в буфер для зразку (0.5 % в кінцевій концентрації).

Активация рГЦ досліджуваною речовиною повідомляється у вигляді х-кратної стимуляції базальної активності. Результат прикладу 22 наведений у таблиці 1:

Таблиця 1: Стимуляція (х-кратна) рекомбінантної розчинної гуанілатциклази (рГЦ) *in vitro* за допомогою сполуки прикладу 22

5

Концентрація приклад 22 [мкМ]	Гем-вмісна рГЦ			Гем-вільна рГЦ
	Базальна (n=5)	+ 0.01 мкМ DEA/NO	+ 10 мкМ ODQ	Базальна (n=5)
0	1.0 ± 0.0	3.6 ± 1.0	5.1 ± 1.5	1.0 ± 0.0
0.01	1.6 ± 0.3	4.4 ± 1.3	5.7 ± 1.6	1.2 ± 0.1
0.1	1.6 ± 0.5	3.4 ± 0.9	6.1 ± 1.7	1.6 ± 0.5
1.0	2.4 ± 1.0	4.4 ± 1.4	8.4 ± 2.2	4.9 ± 1.5
10	4.9 ± 1.2	7.8 ± 2.5	18.3 ± 5.4	14.2 ± 2.0

[DEA/NO=2-оксид 2-(N, N-діетиламіно)діазеноляту; ODQ=1H-1,2,4-оксадіазоло-[4,3a]хіноксалін-1-он].

10 Як видно із таблиці 1, досягається стимуляція і гем-вмісного, і гем-вільного ферменту. Крім того, комбінація прикладу 22 і 2-оксиду 2-(N, N-діетиламіно)діазеноляту (DEA/NO), донора NO, не демонструє синергічного ефекту, тобто дія DEA/NO не підсилюється, як слід було очікувати, рГЦ активатором, що діє через гем-залежний механізм. Крім того, дія рГЦ активатора відповідно до винаходу не блокується 1H-1,2,4-оксадіазоло[4,3a]хіноксалін-1-оном (ODQ), гем-залежним інгібітором розчинної гуанілатциклази, а в дійсності посилюється. Результати, наведені в
15 таблиці 1, таким чином, підтверджують механізм дії сполук відповідно до винаходу як активаторів розчинної гуанілатциклази.

Б-2. Дія на рекомбінантну гуанілатциклазну репортерну лінію клітин

Клітинну дію сполук відповідно до винаходу визначають на рекомбінантній гуанілатциклазній репортерній лінії клітин, як описано в F. Wunder і ін., Anal. Biochem. 339, 104-112 (2005).

20 Репрезентативні результати для сполук відповідно до винаходу перераховані в таблиці 2:

Таблиця 2: рГЦ-активуюча активність в CHO репортерній клітині *in vitro*

Приклад №	MEC [нМ]
1	3
2	6.5
3	0.3
4	3
5	0.3
6	1
7	300
8	1
9	1
10	0.3
11	3
12	1
13	0.3
14	0.3
15	3
16	3
17	1
18	300
19	30
20	1000
21	10
22	1.8
23	3
25	10
26	10
27	3
28	30

Приклад №	МЕС [нМ]
30	10
31	3
32	3
33	1
34	10
35	0.3
36	3

(МЕС = мінімальна ефективна концентрація).

Б-3. Стимуляція рГЦ ферментної активності

Розчинна гуанілатциклаза (рГЦ) перетворює при стимуляції ГТФ в цГМФ і пірофосфат (PPi). PPi виявляють за допомогою аналізу, описаного нижче. Сигнал, що виробляється в аналізі, зростає з протіканням реакції і є мірою ферментної активності рГЦ при даній стимуляції.

Для проведення аналізу, 29 мкл розчину ферменту [0-10 нМ розчинна гуанілатциклаза (приготовлена відповідно до Höpicksa і ін., J. Mol. Med. 77, 14-23 (1999)) в 50 мМ TEA, 2 мМ MgCl₂, 0.1 % BSA (фракція V), 0.005 % Brij[®], pH 7.5] спочатку вводять в мікропланшет, і додають 1 мкл речовини, що підлягає дослідженню (у вигляді серійно розведених розчинів в ДМСО). Суміш інкубують при кімнатній температурі впродовж 10 хв. Потім додають 20 мкл виявляючої суміші [1.2 нМ люцифераза світлячка (Photinus pyralis luciferase, Promega), 29 мкМ дегідролуциферин (одержаний відповідно до Bitler & McElroy, Arch. Biochem. Biophys. 72, 358 (1957)), 122 мкМ люциферин (Promega), 153 мкМ АТФ (Sigma) і 0.4 мМ DTT (Sigma) в 50 мМ TEA, 2 мМ MgCl₂, 0.1 % BSA (фракція V), 0.005 % Brij[®], pH 7.5]. Ферментативну реакцію починають шляхом додавання 20 мкл субстратного розчину [1.25 мМ гуанозин 5'-трифосфат (Sigma) в 50 мМ TEA, 2 мМ MgCl₂, 0.1 % BSA (фракція V), 0.005 % Brij[®], pH 7.5] і безперервно вимірюють в люмінометрі. Ступінь стимуляції речовиною, що досліджується, може бути визначена відносно сигналу нестимульованої реакції.

Активацію гем-вільної гуанілатциклази досліджують шляхом додавання 25 мкМ 1Н-1,2,4-оксадіазоло[4,3-а]хіноксалін-1-ону (ODQ) до розчину ферменту і наступного інкубування впродовж 30 хвилин і порівняння зі стимуляцією нативного ферменту.

Репрезентативні результати для сполук відповідно до винаходу перераховані в таблиці 3:

Таблиця 3: Активуюча дія на рГЦ фермент in vitro

Приклад №	МЕС [нМ]	EC ₅₀ [нМ]
1	1	22
2	4	89
3	1	37
4	2.4	110
5	0.3	5.2
6	1.1	56
10	0.5	10
12	1.1	17
13	0.5	14
14	0.5	8.4
22	2.4	68
25	5.1	220
27	1.7	68
30	17	640
33	0.4	11
35	1	11

(МЕС = мінімальна ефективна концентрація; EC₅₀ = концентрація при 50 % від максимальної ефективності).

Б-4. Судинорозширювальна дія in vitro

Кроликів анестезують і умертвляють шляхом внутрішньовенної ін'єкції тіопенталу натрію (приблизно 50 мг/кг) і знекровлюють. Сафенну артерію видаляють і розділяють на кільця 3 мм шириною. Кільця порізно піднімають, в кожному випадку, на парі трикутних крючків, відкритих на кінці і зроблених із спеціального дроту товщиною 0.3 мм (Remanium[®]). Кожне кільце поміщають під попереднім натягом в 5 мл інкубатори органів з розчином Кребса-Хенселейта, температура

якого дорівнює 37 °C, і насичують карбогеном, причому розчин має наступний склад: NaCl 119 мМ; KCl 4.8 мМ; CaCl₂ × 2 H₂O 1 мМ; MgSO₄ × 7 H₂O 1.4 мМ; KH₂PO₄ 1.2 мМ; NaHCO₃ 25 мМ; глюкоза 10 мМ; альбумін бичачої сироватки 0.001 %. Силу скорочень виявляють за допомогою компірок Statham UC2, підсилюють і оцифровують за допомогою A/D перетворювачів (DAS-1802

НС, Keithley Instruments, Мюнхен), і паралельно записують записуючими пристроями. Скорочення індукують шляхом додавання фенілефрину.

Після декількох (звичайно 4) контрольних циклів, досліджувану речовину додають в кожному наступному досліді в зростаючій дозі, і рівень скорочення, що досягається під дією досліджуваної речовини, порівнюють з рівнем скорочення, що досягається в останньому попередньому досліді. Із цих даних розраховують концентрацію, необхідну для зменшення скорочення, досягнутого в попередньому контролі на 50 % (IC₅₀). Стандартний об'єм, що вводиться, становить 5 мкл. Частка ДМСО в омивній рідині відповідає 0.1 %.

Репрезентативні результати для сполук відповідно до винаходу перераховані в таблиці 4:

Таблиця 4: Судинорозширювальна дія in vitro

Приклад №	IC ₅₀ [нМ]
3	801
10	131
14	269
16	767
22	137

Б-5. Радіотелеметричне вимірювання кров'яного тиску й частоти серцевих скорочень у СГ щурів, що перебувають в свідомості

Доступна для придбання телеметрична система від Data Sciences International DSI, США, використовується для вимірювання параметрів СГ щурів, що перебувають в свідомості, описана нижче.

Система складається із 3 основних компонентів: (1) придатних для імплантації передатчиків, (2) приймачів, які зв'язані через мультиплексор з (3) комп'ютером збирання даних. Телеметрична система дозволяє безперервно реєструвати кров'яний тиск і частоту серцевих скорочень у тварин, що перебувають в свідомості в їх звичайному середовищі перебування.

Дослідження проводять на дорослих самках щурів зі спонтанною гіпертензією (СГ щурів) з масою тіла > 200 г. Після імплантації передавача, піддослідних тварин розміщують порізно в клітки типу 3 із полікарбонату Makrolon. Вони мають вільний доступ до стандартного корму і води. Ритм чергування світлого і темного періодів в експериментальній лабораторії замінювали освітленням приміщень з 6.00 ранку і до 7.00 вечора.

Використовувані телеметричні передавачі (TAM PA-C40, DSI) хірургічним шляхом імплантують в асептичних умовах піддослідним тваринам принаймні за 14 днів до першого експериментального використання. Тварин, оснащених приладом таким чином, можна використовувати багато разів після загоєння рани і закріплення імпланту.

Для імплантації, голодних тварин анестезують пентобарбіталом (нембутал, Sanofi, 50 мг/кг, внутрішньочеревно) і голять і дезінфікують велику ділянку їх черевця. Після того, як черевну порожнину відкривають уздовж білої лінії, заповнений рідиною вимірювальний катетер системи вставляють в спадну аорту в краніальному напрямку вище біфуркації і фіксують клеєм для тканин (VetBond™, 3M). Корпус датчика фіксують внутрішньочеревно до м'язу черевної стінки, і виконують пошарове ушивання рани. Після операції для профілактики інфекції вводять антибіотик (Тардоміоцел COMP, Bayer AG, 1 мл/кг підшкірно).

Схема експерименту:

Досліджувані речовини вводять перорально через шлунковий зонд в кожному випадку групі тварин (n=6). Досліджувані речовини розчиняють в придатній суміші розчинників, або суспендують в розчині Tylose 0.5 %-вої концентрації, придатній(-ому) для введення об'єму 5 мл/кг маси тіла. Тваринам, яким вводили розчинник, використовували як контроль.

Телеметричний вимірювальний елемент конфігурують на 24 тварин. Кожний експеримент реєструють під номером експерименту.

Кожному із щурів, оснащених приладом, що живуть в системі, виділяють окрему приймальну антену (1010 Receiver, DSI). Імплантовані передавачі можуть бути активовані зовні за допомогою вбудованого електромагнітного перемикача і переключені на передачу на передодні експерименту. Випромінювані сигнали можуть реєструватися в режимі онлайн системою збирання даних (Dataquest™ A.R.T. для Windows, DSI) і відповідним чином оброблятися. Дані зберігають в кожному випадку в файлі, що створений для цієї цілі та несе номер експерименту.

У випадку стандартної методики, в кожному випадку вимірювали наступні параметри для 10-секундних періодів: (1) систолічний кров'яний тиск (SBP), (2) діастолічний кров'яний тиск (DBP), (3) середній артеріальний тиск (MAP) і (4) частота серцевих скорочень (HR).

Збирання вимірних значень повторюють під керуванням комп'ютера з 5-хвилинними інтервалами. Вихідні дані, отримані у вигляді абсолютних значень, коректують на діаграмі з поточним вимірним барометричним тиском, і зберігають у вигляді окремих даних. Додаткові технічні подробиці наведені в документації від компанії-виробника (DSI).

Досліджувані речовини вводять в 9.00 ранку в день експерименту. Після введення, описані вище параметри вимірюють впродовж 24 годин. Після закінчення експерименту, зібрані окремі дані сортують з застосуванням програмного забезпечення для аналізу (Dataquest™ A.R.T. Analysis). Під порожнім значенням приймають час впродовж 2 годин перед введенням речовини, так що вибраний масив даних включає період з 7.00 ранку дня експерименту до 9.00 ранку наступного дня.

Дані згладжуються на попередньо заданих інтервалах часу шляхом визначення середнього (середнє за 15 хвилин, середнє за 30 хвилин) і передаються у вигляді текстових файлів на носій даних. Виміряні значення, попередньо сортовані і стиснуті таким чином, передаються в модулі Excel і зводяться в таблицю.

В. Ілюстративні варіанти здійснення фармацевтичних композицій

Сполуки відповідно до винаходу можна перевести в фармацевтичні препарати наступними шляхами:

Таблетка:

Склад:

100 мг сполуки відповідно до винаходу, 50 мг лактози (моногідрат), 50 мг кукурудзяного крохмалю (природного), 10 мг полівінілпіролідону (ПВП 25) (від BASF, Людвігсхафен, Німеччина) і 2 мг стеарату магнію.

Маса таблетки 212 мг, діаметр 8 мм, радіус кривизни 12 мм.

Виготовлення:

Суміш сполуки відповідно до винаходу, лактози і крохмалю гранулюють з розчином ПВП у воді 5 %-вої концентрації (мас./мас.). Гранули сушать і потім змішують з стеаратом магнію впродовж 5 хвилин. Цю суміш пресують в звичайному таблетковому пресі (див. вище форму таблетки). Рекомендована сила пресування для здійснення пресування суміші становить 15 кН.

Суспензія, яка може бути введена перорально:

Склад:

1000 мг сполуки відповідно до винаходу, 1000 мг етанолу (96 %), 400 мг Rhodigel® (ксантанова камедь від FMC, Пенсільванія, США) і 99 г води.

10 мл пероральної суспензії відповідає однократній дозі 100 мг сполуки відповідно до винаходу.

Виготовлення:

Ксантанову камедь Rhodigel суспендують в етанолі, і до суспензії додають сполуку відповідно до винаходу. При перемішуванні додають воду. Суміш перемішують впродовж приблизно 6 год., до тих пір, поки набухання ксантанової камеді Rhodigel не припиниться.

Розчин, який може бути введений перорально:

Склад:

500 мг сполуки відповідно до винаходу, 2.5 г полісорбату і 97 г поліетиленгліколю 400. 20 г перорального розчину відповідає однократній дозі 100 мг сполуки відповідно до винаходу.

Виготовлення:

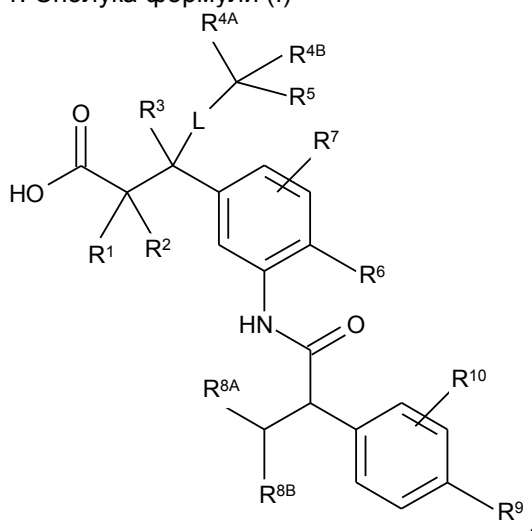
Сполуку відповідно до винаходу суспендують в суміші поліетиленгліколю і полісорбату при перемішуванні. Процес перемішування продовжують до тих пір, поки сполука відповідно до винаходу не розчиниться повністю.

В/в розчин:

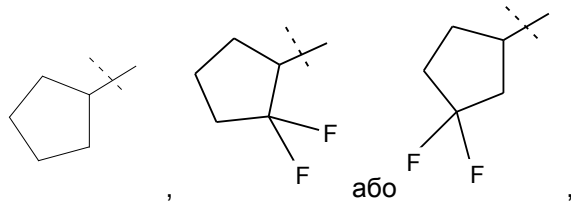
Сполуку відповідно до винаходу розчиняють в концентрації, яка нижче розчинності при насиченні, в фізіологічно переносимому розчиннику (наприклад, в ізотонічному розчині, 5 %-ному розчині глюкози і/або 30 %-ному розчині ПЕГ 400). Розчин стерилізують шляхом фільтрування і використовують для наповнення стерильних і апірогенних ємностей для ін'єкцій.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



- 5 у якій
 R^1 , R^2 і R^3 незалежно один від одного означають водень або метил,
 L означає зв'язок або означає $-CH_2-$,
 R^{4A} і R^{4B} незалежно один від одного означають метил, трифторметил або етил,
 або
 10 R^{4A} і R^{4B} приєднані один до одного і разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані,
 утворюють циклопропільне або циклобутильне кільце, яке може бути заміщене до двох разів за
 допомогою фтору,
 R^5 означає водень, фтор, метил або метокси,
 R^6 означає водень, фтор, хлор, бром, ціано, метил, трифторметил, етил, метокси або
 15 трифторметокси,
 R^7 означає водень, фтор, хлор або метил,
 R^{8A} означає метил або етил,
 R^{8B} означає трифторметил,
 або
 20 R^{8A} і R^{8B} приєднані один до одного і разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані,
 утворюють необов'язково дифторзаміщене циклопентильне кільце формули



- 25 R^9 означає фтор, хлор, бром, ціано, (C_1-C_4) -алкіл, (C_2-C_4) -алкеніл, циклопропіл або циклобутил,
 де
 (C_1-C_4) -алкіл і (C_2-C_4) -алкеніл можуть бути заміщені до трьох разів за допомогою фтору,
 циклопропіл і циклобутил можуть бути заміщені до двох разів за допомогою фтору, і
 R^{10} означає водень, фтор, хлор, метил, трифторметил, етил або метокси, і її солі,
 сольвати і сольвати солей.
 30 2. Сполука формули (I) за пунктом 1, у якій
 R^1 означає водень або метил,
 R^2 означає водень,
 R^3 означає водень або метил,
 L означає зв'язок або означає $-CH_2-$,
 35 R^{4A} і R^{4B} обидва означають метил або приєднані один до одного і разом з атомом вуглецю, до
 якого вони приєднані, утворюють циклопропільне або циклобутильне кільце, яке може бути
 заміщене до двох разів за допомогою фтору,
 R^5 означає водень, фтор, метил або метокси,

R^6 означає фтор, хлор, метил або етил,

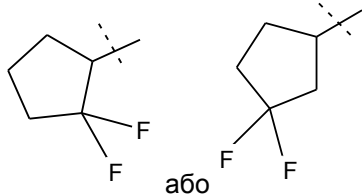
R^7 означає водень або фтор,

R^{8A} означає метил,

R^{8B} означає трифторметил,

5 або

R^{8A} і R^{8B} приєднані один до одного і разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють дифторзаміщене цикlopентильне кільце формули



10 R^9 означає фтор, хлор, (C_1-C_4) -алкіл, (C_2-C_3) -алкеніл, циклопропіл або циклобутил, де (C_1-C_4) -алкіл і (C_2-C_3) -алкеніл можуть бути заміщені до трьох разів за допомогою фтору, і

циклопропіл і циклобутил можуть бути заміщені до двох разів за допомогою фтору, і

R^{10} означає водень, фтор, хлор, метил або метокси, і її солі, сольвати і сольвати солей.

3. Сполука формули (I) за пунктом 1 або 2, у якій

15 R^1 і R^2 обидва означають водень,

R^3 означає водень або метил,

L означає зв'язок або означає $-CH_2-$,

20 R^{4A} і R^{4B} обидва означають метил або приєднані один до одного і разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропильне або циклобутильне кільце, яке може бути заміщене до двох разів за допомогою фтору,

R^5 означає водень, фтор або метил,

R^6 означає хлор,

R^7 означає водень,

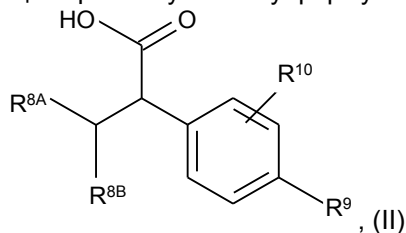
R^{8A} означає метил,

25 R^{8B} означає трифторметил,

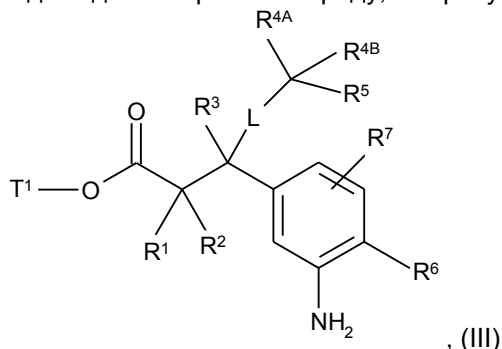
R^9 означає фтор, хлор, метил, трифторметил, етил, 2,2,2-трифторетил, ізопропіл, трет-бутил, циклопропіл або 2,2-дифторциклопропіл, і

R^{10} означає водень, фтор, метил або метокси, і її солі, сольвати і сольвати солей.

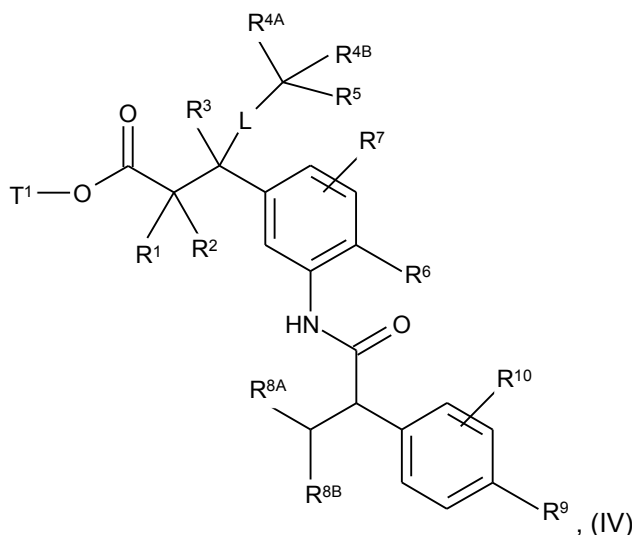
4. Спосіб одержання сполуки формули (I) за будь-яким із пунктів 1-3, який **відрізняється** тим, що карбонову кислоту формули (II)



у якій R^{8A} , R^{8B} , R^9 і R^{10} мають значення, наведені в будь-якому із пунктів 1-3, сполучають в інертному розчиннику за допомогою конденсуючого агента, або через проміжне утворення відповідного карбонілхлориду, за присутності основи з аміном формули (III)



35 у якій L, R^1 , R^2 , R^3 , R^{4A} , R^{4B} , R^5 , R^6 і R^7 мають значення, наведені в пунктах 1-3, і T^1 означає (C_1-C_4) -алкіл або бензил, з одержанням карбоксаміду формули (IV)



у якій L, R¹, R², R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷, R^{8A}, R^{8B}, R⁹, R¹⁰ і T¹ мають значення, наведені вище, і складноефірний радикал T¹ потім видаляють шляхом основного або кислотного сольволізу або, у випадку, якщо T¹ означає бензил, також шляхом гідрогенолізу з одержанням карбонової кислоти формули (I) і сполуки формули (I) необов'язково розділяють методами, відомими спеціалісту в даній галузі техніки, на їх енантіомери і/або діастереомери і/або піддають реакції з придатними (i) розчинниками і/або (ii) основами, з одержанням їх сольватів, солей і/або сольватів солей.

5. Сполука за будь-яким із пунктів 1-3 для лікування і/або запобігання захворюванням.

6. Застосування сполуки за будь-яким із пунктів 1-3 для виготовлення лікарського засобу для лікування і/або запобігання серцевій недостатності, стенокардії, гіпертензії, легеневої гіпертензії, тромбоемболічним порушенням, ішеміям, судинним порушенням, порушенням мікроциркуляції, нирковій недостатності, фіброзним порушенням і артеріосклерозу.

7. Лікарський засіб, що містить сполуку за будь-яким із пунктів 1-3 в комбінації з одним або декількома інертними, нетоксичними, фармацевтично придатними наповнювачами.

8. Лікарський засіб, що містить сполуку за будь-яким із пунктів 1-3 в комбінації з одним або декількома додатковими активними сполуками, вибраними із групи, що складається із органічних нітратів, донорів NO, інгібіторів цГМФ-ФДЕ, стимуляторів гуанілатциклази, засобів, які мають антитромботичну активність, засобів, які знижують кров'яний тиск, і засобів, що змінюють ліпідний обмін.

9. Лікарський засіб за пунктом 7 або 8 для лікування і/або запобігання серцевій недостатності, стенокардії, гіпертензії, легеневої гіпертензії, тромбоемболічним порушенням, ішеміям, судинним порушенням, порушенням мікроциркуляції, нирковій недостатності, фіброзним порушенням і артеріосклерозу.

10. Спосіб лікування і/або запобігання серцевій недостатності, стенокардії, гіпертензії, легеневої гіпертензії, тромбоемболічним порушенням, ішеміям, судинним порушенням, порушенням мікроциркуляції, нирковій недостатності, фіброзним порушенням і артеріосклерозу у людини і тварин, в якому здійснюють введення ефективної кількості принаймні однієї сполуки за будь-яким із пунктів 1-3 або лікарського засобу за будь-яким із пунктів 7-9.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601