



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110089** (13) **C2**
(51) МПК
C07F 5/02 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2010 05512	(72) Винахідник(и):	Скотт Іан Л. (US), Кукса Владімір А. (US), Орме Марк В. (US), Літл Томас (US), Галл Анна (US), Хонг Фенг (US)
(22) Дата подання заявки:	03.10.2008	(73) Власник(и):	АК'ЮСЕЛА ІНК., 21720 23rd Drive SE, Suite 120, Bothell, WA 98021, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.11.2015	(74) Представник:	Федорова Ірина Олександрівна, реєстр. №11
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	60/977,957, 61/066,353, 61/043,127, 61/051,657, 61/060,083	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2003/0032078 A1 (TRAVIS), 13.02.2003 US 2002/0058685 A1 (HAMILTON), 16.05.2002 US 6,162, 943 A (LUI et al.), 19.12.2000 US 5,049,587 A (OKAMOTO et al.), 17.09.1991 WO 99/016783 A1 (BLANER et al.), 08.04.1999 US 6,713,458 B1 (YERXA et al.), 30.03.2004 WO 95/19952 A1 (BRON et al.), 27.07.1995 WO 2004/013082 A2 (LOBER et al.), 12.02.2004 US 4,214,001 A (ENGELHARDT et al.), 22.07.1980 US 2003/0186961 A1 (HAMILTON et al.), 02.10.2003 WO 2007/120528 A2 (JOLLA PHARMA [US]; WANG ERIC Y [US]; JONES DAVID S [US]; O'ROURKE ANNE), 25.12.2007 EP 1661 881 A2 (ONO PHARMACEUTICAL CO [JP]), 31.05.2006 EP 0706 994 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]), 17.04.1996 WO 93/15045 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]), 05.08.1993 WO 2007/038372 A1 (ALCON INC [CH]; HELLBERG MARK R [US]; NAMIL ABDELMOULA [US]; FENG ZIXI), 05.04.2007 PRASAD P. S. ET AL.: "Age-related macular degeneration: Current and novel therapies", MATURITAS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS IRELAND LTD, IR, vol. 66, no. 1, 1 May 2010 (2010- 05-01), pages 46-50 MAEDA A. ET AL.: "Effects of potent inhibitors of the retinoid cycle on visual function and photoreceptor protection from light damage in mice", MOLECULAR PHARMACOLOGY, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, US, vol. 70, no. 4, 1 October 2006 (2006-10-01), pages 1220-1229
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	05.10.2007, 19.02.2008, 07.04.2008, 08.05.2008, 09.06.2008		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US, US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	26.07.2010, Бюл.№ 14		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.11.2015, Бюл.№ 22		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2008/011421, 03.10.2008		

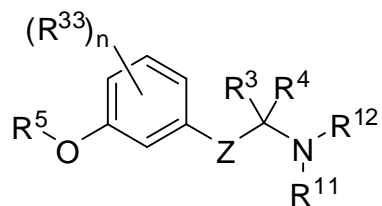
(54) АЛКОКСИСПОЛУКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ХВОРОБ

(57) Реферат:

UA 110089 C2

Даний винахід загалом стосується композицій і методів для лікування нейродегенеративних хвороб і розладів, зокрема очних хвороб і розладів.

Запропоновані алкоксильні похідні сполук і фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки. Відповідні композиції можуть бути використані для лікування і попередження очних хвороб і розладів, включаючи вікову макулярну дегенерацію (ВМД) і хворобу Старгардта.



Перехресне посилання

Ця заявка претендує на пріоритет попередньої заявки США № 60/977,957, поданої 5 жовтня 2007 р., попередньої заявки США № 61/066,353, поданої 19 лютого 2008 р., попередньої заявки США № 61/043,127, поданої 7 квітня 2008 р., попередньої заявки США № 61/051,657, поданої 8 травня 2008 р., і попередньої заявки США № 61/060,083, поданої 9 червня 2008 р., кожну з яких включено в цей опис за посиланням у всій їх повноті.

Рівень знань

Нейродегенеративні хвороби, такі як глаукома, макулярна дегенерація і хвороба Альцгеймера, вражають мільйони пацієнтів по всьому світі. Оскільки втрата якості життя, асоційована з цими хворобами є значною, розробка і дослідження лікарських препаратів в цій галузі мають велике значення.

Вікова макулярна дегенерація (ВМД) вражає від 10 до 15 мільйонів пацієнтів в США і є провідною причиною сліпоти серед населення похилого віку у всьому світі. ВМД вражає центральний зір і викликає втрату фоторецепторних клітин в центральній частині сітківки, що називається макулою або жовтою плямою. Макулярну дегенерацію можна класифікувати на два типи: суху форму і вологу форму. Суха форма є більш поширеною, ніж волога; приблизно у 90 % пацієнтів з віковою макулярною дегенерацією діагностується суха форма. Волога форма цієї хвороби і географічна дистрофія, яка є фенотипом кінцевої стадії сухої форми ВМД, викликають найбільш серйозні втрати зору. Вважається, що всі пацієнти, у яких розвинулась волога форма ВМД, попередньо впродовж тривалого часу мали суху форму ВМД. Точні причини ВМД досі є невідомими. Суха форма ВМД може бути результатом старіння і стоншення макулярних тканин, які пов'язують з відкладенням пігменту в макулярному ретинальному пігментному епітелії. При мокрій формі ВМД нові кровоносні судини виростають під сітківкою, утворюють рубцеву тканину, кровоточать і підтікають. Сітківка, що залягає вище цієї ділянки, може сильно вражатись, створюючи "сліпі" зони в центральному зорі.

Для переважної більшості пацієнтів з сухою формою ВМД ефективного лікування досі не знайдено. Оскільки суха форма ВМД передує розвитку вологої форми ВМД, терапевтичне втручання, спрямоване на попередження або відстрочення прогресування хвороби при сухій формі ВМД, принесло б користь пацієнтам з сухою формою ВМД і могло б знизити частоту вологої форми ВМД.

Погіршення зору, відмічене пацієнтом, або характерні ознаки, виявлені офтальмологом під час рутинного обстеження очей, можуть бути першим індикатором ВМД. Формування "друзи" або мембранозного дебрису під ретинальним пігментним епітелієм макули часто є першою фізичною ознакою того, що розвивається ВМД. Пізні симптоми включають відчуття викривлення прямих ліній і, в просунутих випадках, темна, розпливчаста зона або зона з відсутнім зором, що з'являється в центрі зору; та/або можуть спостерігатись зміни у сприйнятті кольорів.

Різні форми пов'язаних з генетикою макулярних дегенерацій можуть траплятись також у пацієнтів молодого віку. При інших макулопатіях чинниками розвитку хвороби є спадковість, харчування, травма, інфекція або інші екологічні чинники.

Глаукома – це широкий термін, який описує групу захворювань, що викликають повільно прогресуючу втрату поля зору, звичайно без симптомів. Відсутність симптомів може призвести до пізньої постановки діагнозу глаукоми, аж до термінальних стадій цієї хвороби. Поширеність глаукоми оцінюється як 2,2 мільйонів випадків в США, і приблизно 120000 випадків сліпоти приписуються саме цьому стану. Ця хвороба особливо поширена в Японії, де зареєстровано 4 мільйони випадків глаукоми.

В багатьох частинах світу лікування є менш доступним, ніж в США і Японії, внаслідок чого глаукома є провідною причиною сліпоти у світі. Навіть коли суб'єкти, вражені глаукомою, не стають сліпими, їх зір часто сильно порушується.

Прогресуюча втрата периферичного поля зору при глаукомі викликається смертю гангліонарних клітин в сітківці. Гангліонарні клітини є специфічним типом проєкційних нейронів, які з'єднують око з головним мозком. Глаукома звичайно супроводжується підвищенням внутрішньоочного тиску. Сучасне лікування включає використання препаратів, які знижують внутрішньоочний тиск; однак наявних методів зниження внутрішньоочного тиску часто недостатньо, щоб повністю зупинити прогресування хвороби. Вважається, що гангліонарні клітини є чутливими до тиску і можуть піддаватись перманентній дегенерації раніше, ніж буде досягнуто зниження внутрішньоочного тиску. Спостерігається збільшення кількості випадків глаукоми з нормальним тиском, коли гангліонарні клітини дегенерують без відчутного підвищення внутрішньоочного тиску. Сучасні препарати лікують тільки внутрішньоочний тиск і є неефективними в попередженні або реверсуванні дегенерації гангліонарних клітин.

Останні дані дозволяють припустити, що глаукома є нейродегенеративним захворюванням,

подібним до хвороби Альцгеймера і хвороби Паркінсона в головному мозку, за виключенням того, що вона специфічно вражає нейрони сітківки. Нейрони сітківки ока беруть свій початок від нейронів проміжного головного мозку. Хоча часто помилково вважають, що ретинальні нейрони не є частиною головного мозку, ретинальні нейрони є ключовими компонентами центральної нервової системи, які інтерпретують сигнали від чутливих до світла клітин.

Хвороба Альцгеймера (ХА) є найпоширенішою формою деменції у людей похилого віку. Деменція є розладом головного мозку, який серйозно вражає здатність особи здійснювати повсякденну діяльність. Хворобою Альцгеймера вражені 4 мільйони людей тільки в США. Ця хвороба характеризується втратою нервових клітин в ділянках головного мозку, що є життєво важливими для пам'яті та інших ментальних функцій. Наразі, наявні препарати можуть пом'якшити симптоми ХА на відносно короткий період часу, але немає препаратів, які лікували б цю хворобу або повністю зупиняли прогресуючий спад ментальної функції. Останні дослідження дозволяють припустити, що гліальні клітини, які підтримують нейрони або нервові клітини, можуть мати дефекти у тих, хто страждає на ХА, але причина ХА залишається нез'ясованою. Індівіди з ХА очевидно мають підвищену частоту глаукоми і вікової макулярної дегенерації, що вказує на те, що схожий патогенез може лежати в основі цих нейродегенеративних захворювань ока і головного мозку (дивись Giasson et al., *Free Radic. Biol. Med.* 32:1264-75 (2002); Johnson et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:11830-35 (2002); Dentchev et al., *Mol. Vis.* 9:184-90 (2003)).

В основі цієї патології лежить смерть нервових клітин. На жаль, розроблено дуже мало композицій і методів, здатних посилити виживання нейронів, зокрема виживання фоторецепторних клітин. Існує гостра потреба у винайденні і розробці композицій, які могли б бути використані для профілактики і лікування низки хвороб і розладів сітківки, первинним або асоційованим елементом патогенезу яких є смерть нервових клітин.

В фоторецепторних клітинах хребетних щільність енергії фотону викликає ізомеризацію 11-cis-ретиніліденового хромофору до повністю trans-ретинілідену і від'єднання від зорових опсинових рецепторів. Ця фотоізомеризація запускає конформаційні зміни опсинів, які, в свою чергу, ініціюють біохімічний ланцюг реакцій, які називаються фототрансдукцією (Filipek et al., *Annu. Rev. Physiol.* 65:851-79 (2003)). Регенерація зорових пігментів вимагає того, щоб хромофор повернувся до своєї 11-cis-конфігурації через низку процесів, які об'єднують під назвою ретиноїдний (зоровий) цикл (дивись, наприклад, McBee et al., *Prog. Retin. Eye Res.* 20:469-52 (2001)). Спочатку хромофор вивільнюється з опсину і відновлюється у фоторецепторі ретинол дегідрогеназами. Продукт цього, повністю trans-ретинол, захоплюється суміжним ретинальним пігментним епітелієм (РПЕ) у формі нерозчинних ефірів жирних кислот в підклітинній структурі, відомі як ретиносоми (Imanishi et al., *J. Cell Biol.* 164:373-87 (2004)).

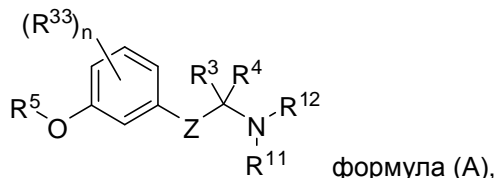
При хворобі Старгардта (Allikmets et al., *Nat. Genet.* 15:236-46 (1997)), асоційованій з мутаціями в ABCR транспортері, який діє як фліпаза, накопичення повністю trans-ретинолу може відповідати за утворення ліпофусцинового пігменту A2E, що є токсичним по відношенню до клітин ретинального пігментного епітелію і викликає прогресуючу дегенерацію сітківки і, відповідно, втрату зору (Mata et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:7154-59 (2000); Weng et al., *Cell* 98:13-23 (1999)). Лікування пацієнтів інгібітором ретинол дегідрогеназ 13-cis-RA (Isotretinoin, Accutane®, Roche) вважалось терапією, яка може попередити або уповільнити утворення A2E і володіє захисними властивостями для підтримання нормального зору (Radu et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:4742-47 (2003)). Препарат 13-cis-RA використовувався для уповільнення синтезу 11-cis-ретинолу за рахунок пригнічення 11-cis-RDH (Law et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 161:825-9 (1989)), але його застосування може асоціюватись також з суттєвою втратою нічного зору. Інші припускали, що дія препарату 13-cis-RA спрямована на попередження регенерації хромофору через зв'язування RPE65 – білку, що є суттєво важливим для процесу ізомеризації в оці (Gollapalli et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101:10030-35 (2004)). Gollapalli et al. повідомляли, що препарат 13-cis-RA блокує утворення A2E, і припустили, що таке лікування є здатним пригнічувати накопичення ліпофусцину, а отже і відстрочувати початок втрати зору при хворобі Старгардта або вікову макулярну дегенерацію, які асоціюються з накопиченням ліпофусцину, пов'язаним з пігментом сітківки. Однак блокування ретиноїдного циклу і утворення незв'язаного лігандом опсину можуть мати своїм наслідком більш тяжкі наслідки і погіршення прогнозу для пацієнта (дивись, наприклад, Van Hooser et al., *J. Biol. Chem.* 277:19173-82 (2002); Woodruff et al., *Nat. Genet.* 35:158-164 (2003)). Перешкоджання утворенню хромофору може призвести до прогресуючої дегенерації сітківки і може дати фенотип, подібний до вродженого амаврозу Лебера (ВАЛ), що є дуже рідкісним генетичним станом, який вражає дітей незабаром після народження.

Суть винаходу

Отже, існує потреба в ефективному лікуванні очних хвороб або розладів, що призводять до офтальмічної дисфункції, включаючи ті, що описані вище. Зокрема, відчувається нагальна потреба в композиціях і способах для лікування хвороби Старгардта і вікової макулярної дегенерації (ВМД) без спричинення до подальших небажаних побічних ефектів, таких як

прогресуюча дегенерація сітківки, ВАЛ-подібні стани, нічна сліпота або системний дефіцит вітаміну А. Існує потреба також в ефективному лікуванні інших офтальмічних хвороб і розладів, які несприятливо впливають на сітківку.

В одному варіанті здійснення пропонується сполука формули (A) або її таутомер, стереоізомер, геометричний ізомер або її фармацевтично прийнятні сольват, гідрат, сіль, N-оксид або попередник лікарського засобу:



де:

Z – це $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$ або $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$;

R^1 і R^2 , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 , фторалкілу, $-OR^6$ або $-NR^7R^8$; або R^1 і R^2 разом утворюють оксо;

R^{31} і R^{32} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу C_1-C_5 або фторалкілу;

R^{36} і R^{37} , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 , фторалкілу, $-OR^6$ або $-NR^7R^8$; або R^{36} і R^{37} разом утворюють оксо; або необов'язково, R^{36} і R^1 разом утворюють прямий зв'язок, щоб забезпечити подвійний зв'язок; або необов'язково, R^{36} і R^1 разом утворюють прямий зв'язок, а R^{37} і R^2 разом утворюють подвійний зв'язок, щоб забезпечити потрійний зв'язок;

R^3 і R^4 , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, алкенілу, фторалкілу, арилу, гетероарилу, карбоциклілу або C-приєднаного гетероциклілу; або R^3 і R^4 , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл або гетероцикліл; або R^3 і R^4 разом утворюють іміно;

R^5 є алкілом C_5-C_{15} або карбоциклоалкілом;

R^7 і R^8 , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, гетероциклілу, $-C(=O)R^{13}$, SO_2R^{13} , CO_2R^{13} або $SO_2NR^{24}R^{25}$; або R^7 і R^8 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл;

X – це $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=N-NR^{35})-$ або $-C(=N-OR^{35})-$;

R^9 і R^{10} , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу, фторалкілу, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ або карбоциклілу; або R^9 і R^{10} утворюють оксо; або необов'язково, R^9 і R^1 разом утворюють прямий зв'язок, щоб забезпечити подвійний зв'язок; або необов'язково, R^9 і R^1 разом утворюють прямий зв'язок, і R^{10} і R^2 разом утворюють прямий зв'язок, щоб забезпечити потрійний зв'язок;

R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, $-C(=O)R^{23}$, $-C(NH)NH_2$, SO_2R^{23} , CO_2R^{23} або $SO_2NR^{28}R^{29}$; або R^{11} і R^{12} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл;

кожний з R^{13} , R^{22} і R^{23} незалежно вибираються з алкілу, гетероалкілу, алкенілу, арилу, аралкілу, карбоциклілу, гетероарилу або гетероциклілу;

R^6 , R^{19} , R^{30} , R^{34} і R^{35} , кожний незалежно, є воднем або алкілом;

R^{20} і R^{21} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, гетероциклілу, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22} , CO_2R^{22} або $SO_2NR^{26}R^{27}$; або R^{20} і R^{21} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл; і

кожний з R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} і R^{29} незалежно вибираються з водню, алкілу, алкенілу, фторалкілу, арилу, гетероарилу, карбоциклілу або гетероциклілу;

кожний R^{33} незалежно вибирається з галогену, OR^{34} , алкілу або фторалкілу; а n є 0, 1, 2, 3 або 4; за тієї умови, що R^5 не є 2-(циклопропил)-1-етилом або незаміщеним нормальним алкілом.

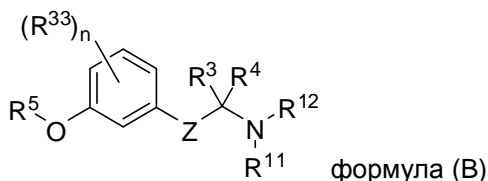
В іншому варіанті здійснення пропонується сполука формули (A), де:

Z – це $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$ або $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$;

R^1 і R^2 , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 , фторалкілу, $-OR^6$ або $-NR^7R^8$; або R^1 і R^2 разом утворюють оксо;

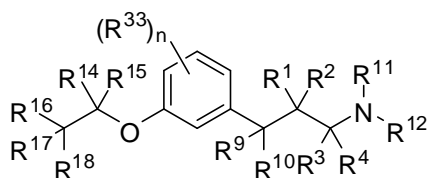
- R^{31} і R^{32} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу C_1-C_5 або фторалкілу;
 R^{36} і R^{37} , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 , фторалкілу, $-OR^6$ або $-NR^7R^8$; або R^{36} і R^{37} разом утворюють оксо;
 R^3 і R^4 , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, алкенілу, фторалкілу, арилу, гетероарилу, карбоциклілу або C-приєднаного гетероциклілу; або R^3 і R^4 , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл або гетероцикліл; або R^3 і R^4 разом утворюють іміно;
 R^5 є алкілом C_5-C_{15} або карбоциклілалкілом;
 R^7 і R^8 , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, гетероциклілу, $-C(=O)R^{13}$, SO_2R^{13} , CO_2R^{13} або $SO_2NR^{24}R^{25}$; або R^7 і R^8 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл;
 X is $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=N-NR^{35})-$ або $-C(=N-OR^{35})-$;
 R^9 і R^{10} , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу, фторалкілу, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ або карбоциклілу; або R^9 і R^{10} утворюють оксо;
 R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, $-C(=O)R^{23}$, SO_2R^{23} , CO_2R^{23} або $SO_2NR^{28}R^{29}$; або R^{11} і R^{12} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл;
кожний з R^{13} , R^{22} і R^{23} незалежно вибираються з алкілу, гетероалкілу, алкенілу, арилу, аралкілу, карбоциклілу, гетероарилу або гетероциклілу;
 R^6 , R^{19} , R^{30} , R^{34} і R^{35} , кожний незалежно, є воднем або алкілом;
 R^{20} і R^{21} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, гетероциклілу, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22} , CO_2R^{22} або $SO_2NR^{26}R^{27}$; або R^{20} і R^{21} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл; і
кожний з R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} і R^{29} незалежно вибираються з водню, алкілу, алкенілу, фторалкілу, арилу, гетероарилу, карбоциклілу або гетероциклілу;
кожний R^{33} незалежно вибирається з водню, OR^{34} , алкілу або фторалкілу; а $n \in 0, 1, 2, 3$ або 4.

В іншому варіанті здійснення пропонується сполука, що має структуру формули (B):



- де:
 Z – це $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$ або $-O-C(R^{31})(R^{32})-$;
 R^1 і R^2 , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 , фторалкілу, $-OR^6$ або $-NR^7R^8$; або R^1 і R^2 разом утворюють оксо;
 R^{31} і R^{32} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу C_1-C_5 або фторалкілу;
 R^3 і R^4 , кожний незалежно, вибираються з водню або алкілу; або R^3 і R^4 разом утворюють іміно;
 R^5 є алкілом C_5-C_{15} або карбоциклілалкілом;
 R^7 і R^8 , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу або $-C(=O)R^{13}$; або R^7 і R^8 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл;
 R^9 і R^{10} , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу, фторалкілу, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ або карбоциклілу; або R^9 і R^{10} разом утворюють оксо;
 R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу або $-C(=O)R^{23}$; або R^{11} і R^{12} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл; і
кожний R^{13} , R^{22} і R^{23} незалежно вибирається з алкілу, алкенілу, арилу, аралкілу, карбоциклілу, гетероарилу або гетероциклілу;
 R^6 , R^{19} і R^{34} , кожний незалежно, вибираються з водню або алкілу;
кожний R^{33} незалежно вибирається з галогену, OR^{34} , алкілу або фторалкілу; а $n \in 0, 1, 2, 3$ або 4;
 R^{20} і R^{21} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, $-C(=O)R^{22}$; або R^{20} і R^{21} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл; і
кожний R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} і R^{29} незалежно вибираються з водню, алкілу, алкенілу, фторалкілу, арилу, гетероарилу, карбоциклілу або гетероциклілу.

В іншому варіанті здійснення пропонується сполука, що має структуру формули (C):



формула (C),

- де:
 R^1 і R^2 , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 , фторалкілу, $-OR^6$ або $-NR^7R^8$, або R^1 і R^2 разом утворюють оксо;
 R^3 і R^4 , кожний незалежно, вибираються з водню або алкілу; або R^3 і R^4 разом утворюють іміно;
 R^7 і R^8 кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу або $-C(=O)R^{13}$, або R^7 і R^8 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл;
 R^9 і R^{10} , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу, фторалкілу, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ або карбоциклілу; або R^9 і R^{10} разом утворюють оксо;
 R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу або $-C(=O)R^{23}$, або R^{11} і R^{12} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл;
кожний R^{13} , R^{22} і R^{23} незалежно вибирається з алкілу, алкенілу, арилу, аралкілу, карбоциклілу, гетероарилу або гетероциклілу;
 R^6 , R^{19} і R^{34} , кожний незалежно є воднем або алкілом;
 R^{20} і R^{21} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, $-C(=O)R^{22}$, або R^{20} і R^{21} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл; і
кожний R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} і R^{29} незалежно вибирається з водню, алкілу, алкенілу, фторалкілу, арилу, гетероарилу, карбоциклілу або гетероциклілу;
 R^{14} і R^{15} , кожний незалежно, вибираються з водню або алкілу;
 R^{16} і R^{17} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу C_1-C_{13} , гало або фторалкілу; або R^{16} і R^{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл;
кожний R^{33} незалежно вибирається з галогену, OR^{34} , алкілу або фторалкілу; а $n \in 0, 1, 2, 3$ або 4; і
 R^{18} вибирається з водню, алкілу, алкокси, гідрокси, гало або фторалкілу.
В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (C), в якій $n \in 0$ і кожний з R^{11} і R^{12} є воднем.
В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (C), в якій кожний з R^3 , R^4 , R^{14} і R^{15} є воднем.
В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (C), в якій
 R^1 і R^2 , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 або $-OR^6$;
 R^9 і R^{10} , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу або $-OR^{19}$; або R^9 і R^{10} разом утворюють оксо;
 R^6 і R^{19} , кожний незалежно, є воднем або алкілом;
 R^{16} і R^{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл; і
 R^{18} вибирається з водню, алкокси або гідрокси.
В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (C), в якій R^{16} і R^{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклогексил або циклогептил і R^{18} є воднем або гідрокси;
В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (C), в якій R^{16} і R^{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил або циклооктил і R^{18} є воднем або гідрокси;
В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (C), в якій R^{11} є воднем і R^{12} є $-C(=O)R^{23}$, де R^{23} є алкілом.
В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (C), в якій
 R^1 і R^2 , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 або $-OR^6$;
 R^9 і R^{10} кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу або $-OR^{19}$; або R^9 і R^{10} разом утворюють оксо;
 R^6 і R^{19} , кожний незалежно, вибираються з водню або алкілу;
 R^{16} і R^{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл; і
 R^{18} є воднем, гідрокси або алкокси.
В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (C), в якій
 $n \in 0$;
 R^{16} і R^{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють цикlopентил або циклогексил; і

R^{18} є воднем або гідрокси.

В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (C), в якій

R^1 і R^2 , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 або $-OR^6$;

R^9 і R^{10} кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу або $-OR^{19}$; або R^9 і R^{10}

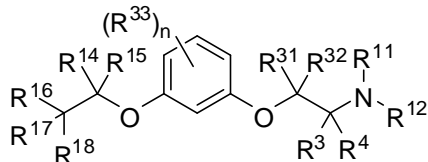
5 разом утворюють оксо;

R^6 і R^{19} , кожний незалежно, є воднем або алкілом;

R^{16} і R^{17} незалежно вибираються з алкілу C_1-C_{13} ; і

R^{18} є воднем, гідрокси або алкокси.

В додатковому варіанті здійснення пропонується сполука, що має структуру формули (D):



формула (D),

де:

R^{31} і R^{32} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу C_1-C_5 або фторалкілу;

R^3 і R^4 , кожний незалежно, вибираються з водню або алкілу; або R^3 і R^4 разом утворюють

іміно;

R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу або $-C(=O)R^{23}$; або

R^{11} і R^{12} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані,

утворюють N-гетероцикліл;

R^{23} вибирається з алкілу, алкенілу, арилу, карбоциклілу, гетероарилу або гетероциклілу;

R^{14} і R^{15} , кожний незалежно, вибираються з водню або алкілу;

R^{16} і R^{17} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу C_1-C_{13} , гало або фторалкілу; або

R^{16} і R^{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл;

R^{18} вибирається з водню, алкілу, алкокси, гідрокси, гало або фторалкілу;

R^{34} є воднем або алкілом; і

кожний R^{33} незалежно вибирається з водню, OR^{34} , алкілу або фторалкілу; а $n \in 0, 1, 2, 3$ або

4.

В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (D), в якій $n \in 0$, а кожний з R^{11} і R^{12} є воднем.

В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (D), в якій кожний R^3 , R^4 , R^{14} і R^{15} є воднем.

В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (D), в якій R^{31} і R^{32} , кожний незалежно, є воднем або алкілом C_1-C_5 ;

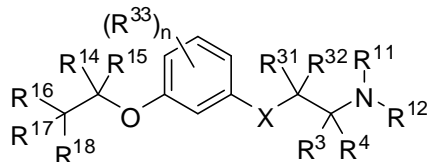
R^{16} і R^{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл; і

R^{18} є воднем, гідрокси або алкокси.

В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (D), в якій R^{16} і R^{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють цикlopентил, циклогексил або циклогептил і R^{18} є воднем або гідрокси.

В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (D), в якій R^{31} і R^{32} , кожний незалежно, вибираються з водню або алкілу C_1-C_5 ; і R^{18} є воднем, гідрокси або алкокси.

В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (E):



формула (E),

де:

$X \in -S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=N-NR^{35})-$ або $-C(=N-OR^{35})-$;

R^{31} і R^{32} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу C_1-C_5 або фторалкілу;

R^3 і R^4 , кожний незалежно, вибираються з водню або алкілу; або R^3 і R^4 разом утворюють

іміно;

R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу або $-C(=O)R^{23}$; або

R^{11} і R^{12} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл;

R^{23} вибирається з алкілу, алкенілу, арилу, карбоциклілу, гетероарилу або гетероциклілу;

R^{14} і R^{15} , кожний незалежно, вибираються з водню або алкілу;

R^{16} і R^{17} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу C_1-C_{13} , гало або фторалкілу; або

R^{16} і R^{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл;

R^{30} , R^{34} і R^{35} , кожний незалежно, є воднем або алкілом;
 R^{18} вибирається з водню, алкілу, алкокси, гідрокси, гало або фторалкілу;
кожний R^{33} незалежно вибирається з галогену, OR^{34} , алкілу або фторалкілу; а $n \in 0, 1, 2, 3$ або 4.

5 В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (E), в якій $n \in 0$ і кожний R^{11} і R^{12} є воднем.

В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (E), в якій кожний R^3 , R^4 , R^{14} і R^{15} є воднем.

10 В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (E), в якій

R^{31} і R^{32} , кожний незалежно, є воднем або алкілом C_1-C_5 ;

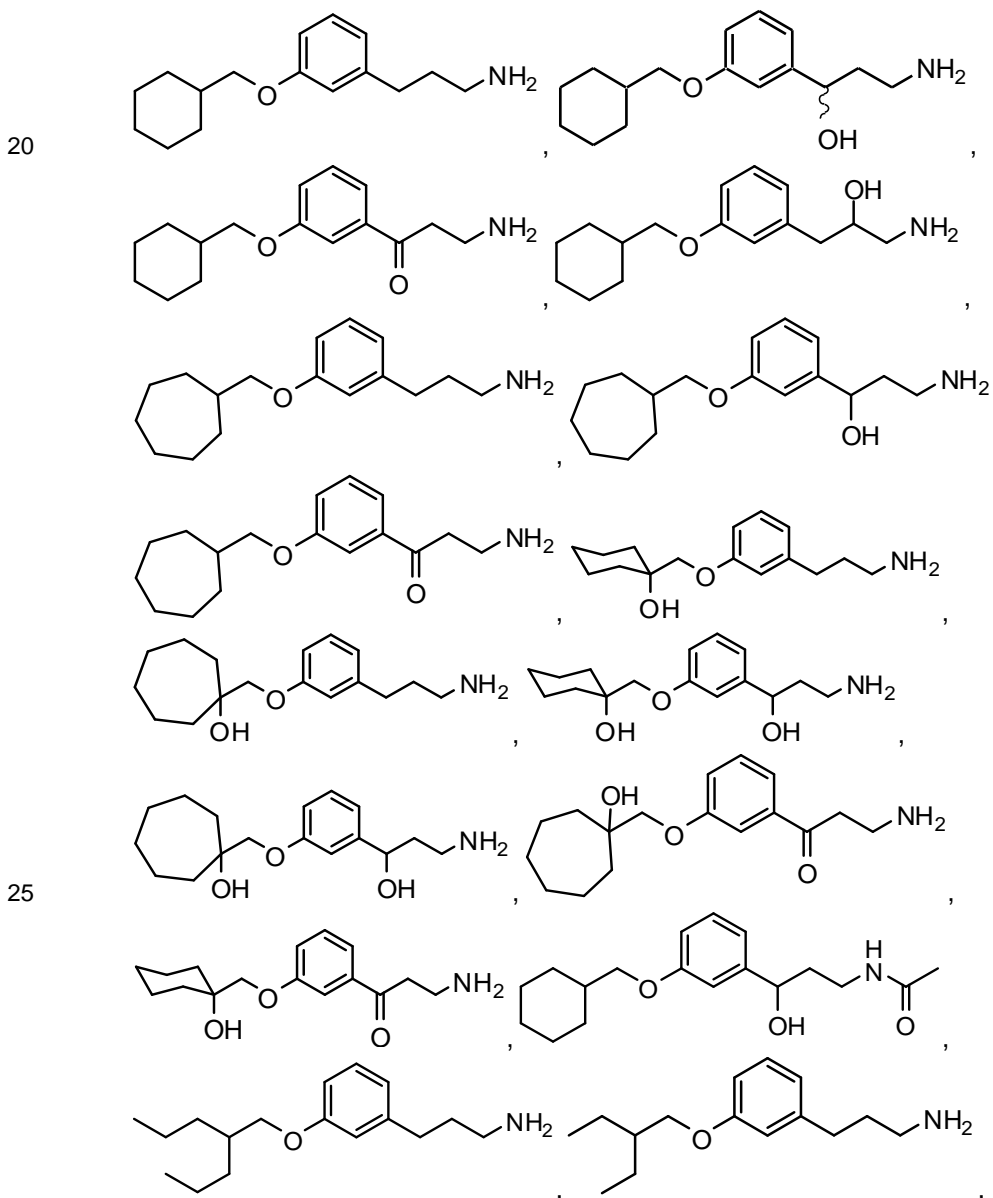
R^{16} і R^{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл; і

R^{18} є воднем, гідрокси або алкокси.

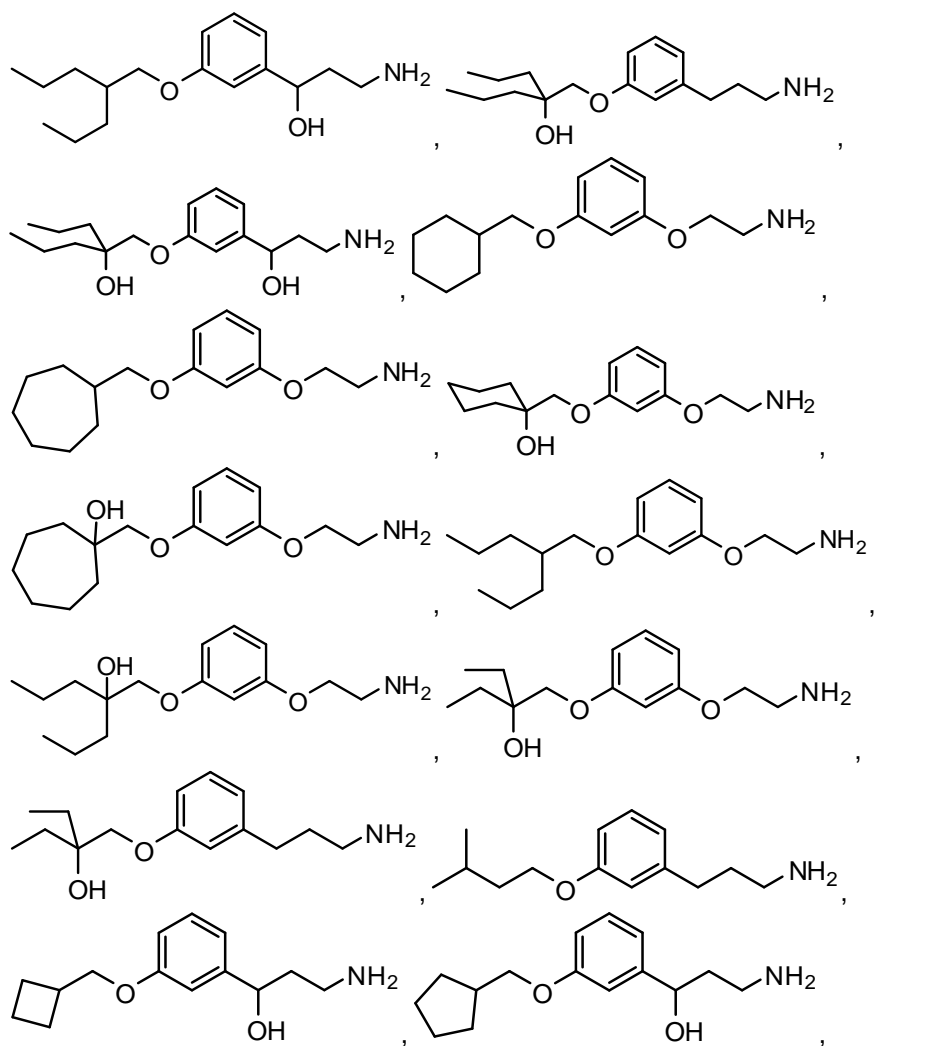
15 В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (E), в якій R^{16} і R^{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють цикlopентил, циклогексил або циклогептил і R^{18} є воднем або гідрокси.

В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (E), в якій R^{31} і R^{32} , кожний незалежно, вибираються з водню або алкілу C_1-C_5 ; і R^{18} є воднем, гідрокси або алкокси.

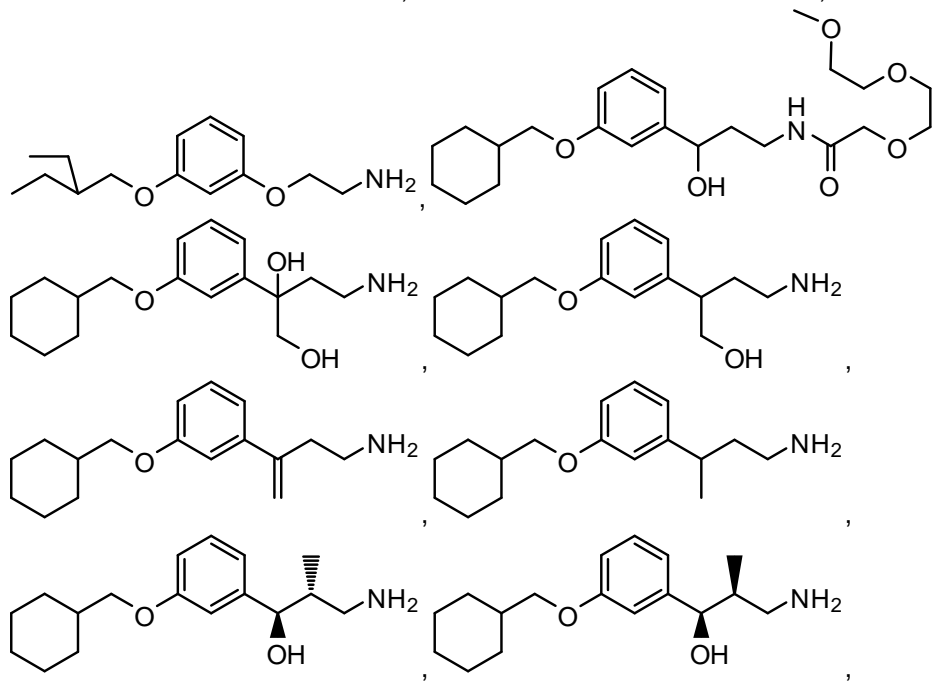
В додатковому варіанті здійснення пропонується сполука формули (A), вибрана з групи, яка включає:



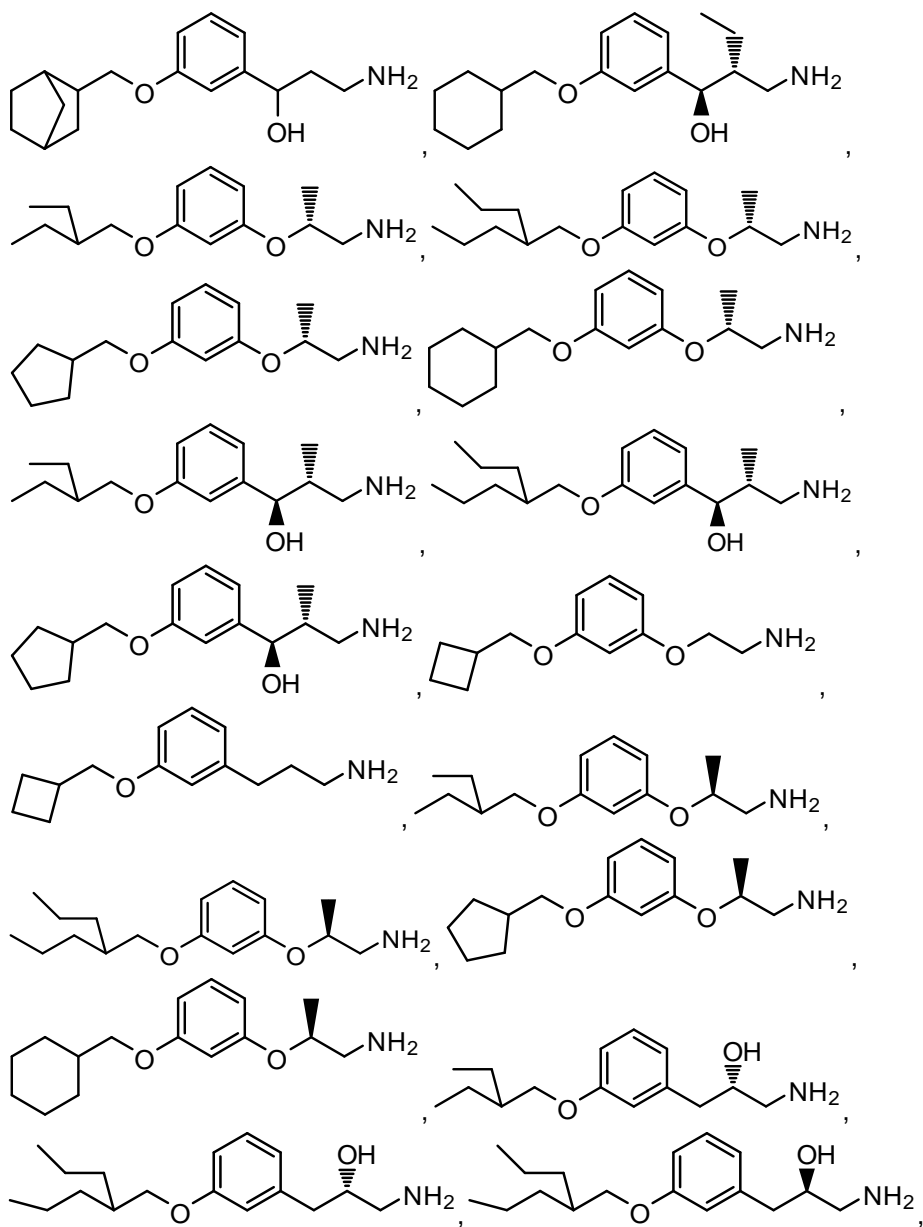
5



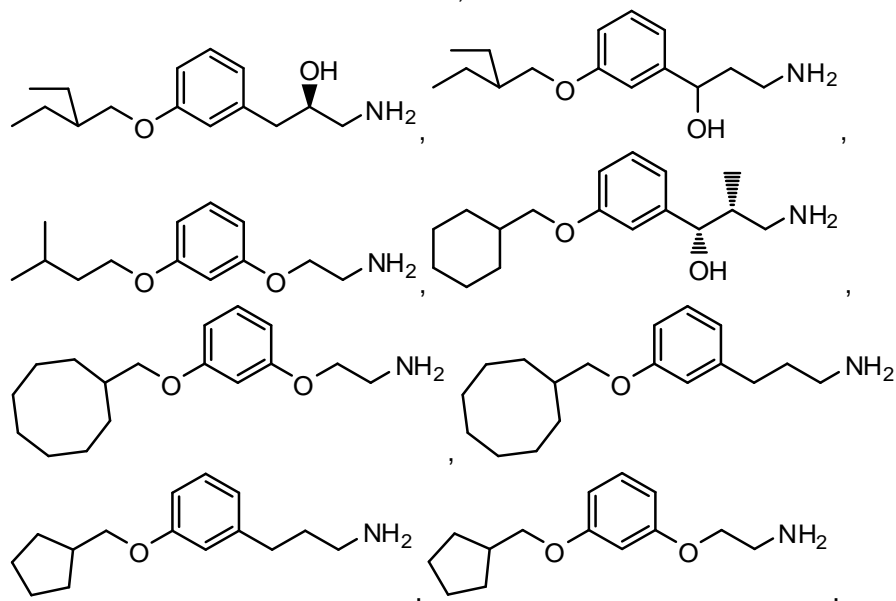
10



5



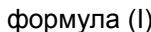
10





як таутомер або суміш таутомерів, або як фармацевтично прийнятна сіль, гідрат, сольват, N-оксид або попередник лікарського засобу, де:

15



фторалкілом, $-OR_6$, $-NR_7R_8$ або карбоцикліл; або

R_1 і R_2 утворюють оксо;

R_3 і R_4 є однаковими або різними і незалежно один від одного воднем або алкілом;

R_5 є алкілом C_5 - C_{15} або карбоцикліалкілом;

5 R_6 є воднем або алкілом;

R_7 і R_8 є однаковими або різними і незалежно один від одного воднем, алкілом, карбоциклілом або $-C(=O)R_{13}$; або

R_7 і R_8 , разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють N-гетероцикліл;

X є $-C(R_9)(R_{10})-$ або $-O-$;

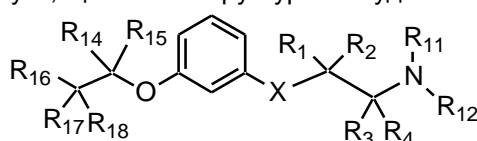
10 R_9 і R_{10} є однаковими або різними і незалежно один від одного воднем, галогеном, алкілом, фторалкілом, $-OR_6$, $-NR_7R_8$ або карбоциклілом; або R_9 і R_{10} утворюють оксо;

R_{11} і R_{12} є однаковими або різними і незалежно один від одного воднем, алкілом, або $-C(=O)R_{13}$; або

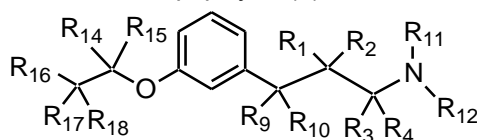
R_{11} і R_{12} , разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють N-гетероцикліл; і

15 R_{13} є алкілом, алкенілом, арилом, аралкілом, карбоциклілом, гетероарилом або гетероциклілом.

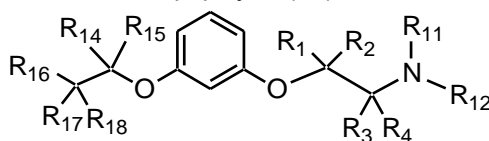
Також пропонуються сполуки, що мають структури за будь-якою з формул (II), (IIa) або (IIb):



формула (II)



формула (IIa)



формула (IIb)

25 де R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} і R_{18} є такими, як визначено вище і тут (дивись Докладний опис).

В додатковому варіанті здійснення пропонується фармацевтична композиція, що включає фармацевтично прийнятний носій і сполуку, описану тут, включаючи без обмеження сполуку за будь-якою з формул (A)-(E), (I), (IIa), (IIb) або їх відповідні структурні похідні.

30 В ще іншому варіанті здійснення пропонується сполука, яка пригнічує вироблення 11-cis-ретинолу з IC_{50} біля 1 мкМ або менше при тестуванні *in vitro* з використанням екстракту клітин, які експресують RPE65 і LRAT, причому цей екстракт додатково містить CRALBP, а сполука є стабільною в розчині щонайменше біля 1 тижня при кімнатній температурі. В одному спеціальному варіанті здійснення така сполука пригнічує вироблення 11-cis-ретинолу з IC_{50} біля 100 нМ або менше при тестуванні *in vitro* з використанням екстракту клітин, які експресують RPE65 і LRAT, причому цей екстракт додатково містить CRALBP, а сполука є стабільною в розчині щонайменше біля 1 тижня при кімнатній температурі. В подальшому варіанті здійснення сполука за цим винаходом пригнічує вироблення 11-cis-ретинолу з IC_{50} біля 10 нМ або менше при тестуванні *in vitro* з використанням екстракту клітин, які експресують RPE65 і LRAT, причому цей екстракт додатково містить CRALBP, а сполука є стабільною в розчині щонайменше біля 1 тижня, 1 місяця, 2 місяців, 4 місяців, 6 місяців, 8 місяців, 10 місяців, 1 року, 2 років, 5 років або довше при кімнатній температурі.

45 В додатковому варіанті здійснення пропонується не ретиноїдна сполука, яка пригнічує реакцію ізомерази, що приводить до продукції 11-cis-ретинолу, де вказана реакція ізомерази здійснюється в ретиальному пігментному епітелії (РПЕ) і де вказана сполука має величину ED_{50} 1 мг/кг або менше при введенні суб'єкту. В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука, що не є ретиноїдом, а величина ED_{50} вимірюється після введення однієї дози сполуки вказаному суб'єкту впродовж приблизно 2 годин або довше. В одному додатковому варіанті здійснення така сполука є аміном, зв'язаним алкоксифенілом. В подальшому варіанті здійснення така сполука не є ретиноїдом.

В подальшому варіанті здійснення пропонується фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку, яка пригнічує вироблення 11-cis-ретинолу з IC_{50} біля 1 мкМ або менше при тестуванні *in vitro* з використанням екстракту клітин, які експресують RPE65 і LRAT, причому цей екстракт додатково містить CRALBP, а сполука є стабільною в розчині щонайменше біля 1 тижня при кімнатній температурі. В додатковому варіанті здійснення пропонується фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку, що не є ретиноїдом, яка пригнічує реакцію ізомерази, що приводить до продукції 11-cis-ретинолу, де вказана реакція ізомерази здійснюється в ретинальному пігментному епітелії (РПЕ) і де вказана сполука має величину ED_{50} 1 мг/кг або менше при введенні суб'єкту.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу пропонується спосіб модулювання потоку хромофору в ретиноїдному циклі, який включає введення суб'єкту сполуки, описаної тут, включаючи сполуку за будь-якою з формул (A)-(E), (I), (IIa), (IIb) та їх відповідні структурні похідні. В подальшому варіанті здійснення такий спосіб забезпечує зменшення пігменту ліпофусцину, накопичуваного в оці суб'єкта. В ще іншому варіанті здійснення пігментом ліпофусцин є N-ретиніліден-N-ретиніл-етаноламін (A2E).

В ще іншому варіанті здійснення пропонується спосіб лікування офтальмічної хвороби або розладу у суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту сполук або фармацевтичної композиції, описаних тут. В подальшому варіанті здійснення офтальмічною хворобою або розладом є вікова макулярна дегенерація або макулярна дистрофія Старгардта. В подальшому варіанті здійснення такий спосіб забезпечує зменшення пігменту ліпофусцину, накопичуваного в оці суб'єкта. В ще іншому варіанті здійснення пігментом ліпофусцин є N-ретиніліден-N-ретиніл-етаноламін (A2E).

В додаткових варіантах здійснення офтальмічна хвороба або розлад вибираються з відшарування сітківки, геморагічної ретинопатії, retinitis pigmentosa, дистрофії колбочок-паличок, дистрофії очного дна Сорсбі, невротії зорового нерва, запальної хвороби сітківки, діабетичної ретинопатії, діабетичної макулопатії, оклюзії кровоносних судин сітківки, ретинопатії недоношеності або пов'язаного з реперфузією ураження сітківки при ішемії, проліферативної вітреоретинопатії, дистрофії сітківки, спадкової невротії зорового нерва, увеїту, травми сітківки, ретинального розладу, асоційованого з хворобою Альцгеймера, ретинального розладу, асоційованого з множинним склерозом, ретинального розладу, асоційованого з хворобою Паркінсона, ретинального розладу, асоційованого з вірусною інфекцією, ретинального розладу, пов'язаного з надмірним піддаванням дії світла, міопії і ретинального розладу, пов'язаного зі СНІДом.

В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення адаптації до темряви клітини паличкового фоторецептору сітківки, який включає контактування сітківки зі сполукою, описаною тут, включаючи сполуку за будь-якою з формул (A)-(E), (I), (IIa), (IIb) та їх відповідні структурні похідні.

В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення регенерації родопсину в клітині паличкового фоторецептору сітківки, який включає контактування сітківки зі сполукою, описаною тут, включаючи сполуку за будь-якою з формул (A)-(E), (I), (IIa), (IIb) та їх відповідні структурні похідні, сполукою, яка пригнічує продукцію 11-cis-ретинолу з IC_{50} біля 1 мкМ або менше при тестуванні *in vitro* з використанням екстракту клітин, які експресують RPE65 і LRAT, причому цей екстракт додатково містить CRALBP, а сполука є стабільною в розчині щонайменше біля 1 тижня при кімнатній температурі, або сполукою, що не є ретиноїдом, яка пригнічує реакцію ізомерази, що приводить до продукції 11-cis-ретинолу, де вказана реакція ізомерази здійснюється в ретинальному пігментному епітелії (РПЕ) і де вказана сполука має величину ED_{50} 1 мг/кг або менше при введенні суб'єкту.

В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб зменшення ішемії в оці суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить сполуку за будь-якою з формул (A)-(E), (I), (IIa), (IIb) та їх відповідні структурні похідні, сполуку, яка пригнічує продукцію 11-cis-ретинолу з IC_{50} біля 1 мкМ або менше при тестуванні *in vitro* з використанням екстракту клітин, які експресують RPE65 і LRAT, причому цей екстракт додатково містить CRALBP, а сполука є стабільною в розчині щонайменше біля 1 тижня при кімнатній температурі, або сполуку, що не є ретиноїдом, яка пригнічує реакцію ізомерази, що приводить до продукції 11-cis-ретинолу, де вказана реакція ізомерази здійснюється в ретинальному пігментному епітелії (РПЕ) і де вказана сполука має величину ED_{50} 1 мг/кг або менше при введенні суб'єкту. В подальшому варіанті здійснення ця фармацевтична композиція вводиться в таких умовах і в такий момент часу, які є достатніми, щоб пригнітити адаптацію до темряви клітини паличкового фоторецептору, тим самим зменшуючи ішемію в оці.

В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення неоваскуляризації в

сітківці ока суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить сполуку за будь-якою з формул (A)-(E), (I), (IIa), (IIb) та їх відповідні структурні похідні. В одному конкретному варіанті здійснення ця фармацевтична композиція вводиться в таких умовах і в такий момент часу, які є достатніми, щоб пригнітити адаптацію до темряви клітини паличкового фоторецептору, тим самим пригнічуючи неоваскуляризацію в сітківці.

В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення дегенерації ретиальної клітини в сітківці, що включає контактування сітківки з фармацевтичною композицією, що містить сполуку формули (A), або сполуку, яка пригнічує продукцію 11-cis-ретинолу з IC_{50} біля 1 мкМ або менше при тестуванні *in vitro* з використанням екстракту клітин, які експресують RPE65 і LRAT, причому цей екстракт додатково містить CRALBP, а сполука є стабільною в розчині щонайменше біля 1 тижня при кімнатній температурі, або сполуку, що не є ретиноїдом, яка пригнічує реакцію ізомерази, що приводить до продукції 11-cis-ретинолу, де вказана реакція ізомерази здійснюється в ретиальному пігментному епітелії (РПЕ) і де вказана сполука має величину ED_{50} 1 мг/кг або менше при введенні суб'єкту. В подальшому варіанті здійснення ця фармацевтична композиція вводиться в таких умовах і в такий момент часу, які є достатніми, щоб пригнітити адаптацію до темряви клітини паличкового фоторецептору, тим самим зменшуючи ішемію в оці. В одному конкретному варіанті здійснення пропонується спосіб, в якому ретиальна клітина є ретиальною нейрональною клітиною. В певному варіанті здійснення ретиальна нейрональна клітина є клітиною фоторецептору.

В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб лікування офтальмічної хвороби або розладу у суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку, що має структуру за будь-якою з формул (A)-(E), (I), (IIa), (IIb), як описано вище і тут. В одному варіанті здійснення офтальмічною хворобою або розладом є хвороба або розлад сітківки. В конкретних варіантах здійснення хворобою або розладом сітківки є вікова макулярна дегенерація або макулярна дистрофія Старгардта. В іншому варіанті здійснення офтальмічна хвороба або розлад вибираються з відшарування сітківки, геморагічної ретинопатії, retinitis pigmentosa, дистрофії колбочок-паличок, дистрофії очного дна Сорсбі, невротії зорового нерва, запальної хвороби сітківки, проліферативної вітреоретинопатії, дистрофії сітківки, спадкової невротії зорового нерва, увеїту, травми сітківки, ретиального розладу, асоційованого з хворобою Альцгеймера, ретиального розладу, асоційованого з множинним склерозом, ретиального розладу, асоційованого з хворобою Паркінсона, ретиального розладу, асоційованого з вірусною інфекцією, ретиального розладу, пов'язаного з надмірним піддаванням дії світла, міопії і ретиального розладу, пов'язаного зі СНІДом. В ще іншому варіанті здійснення офтальмічна хвороба або розлад вибираються з діабетичної ретинопатії, діабетичної макулопатії, оклюзії кровоносних судин сітківки, ретинопатії недоношеності або пов'язаного з реперфузією ураження сітківки при ішемії.

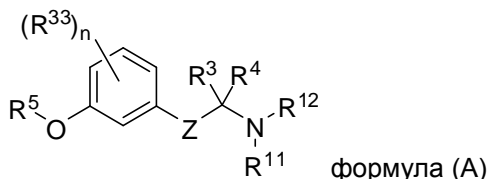
Також пропонується спосіб зменшення ліпофусцинового пігменту, накопичуваного в сітківці суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту описаної тут фармацевтичної композиції. В одному варіанті здійснення ліпофусциновим пігментом є N-ретиніліден-N-ретиніл-етаноламін (A2E).

В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення *trans-cis* ізомерази щонайменше в одному циклі перетворень родопсину в клітині, який включає контактування цієї клітини зі сполукою, що має структуру за будь-якою з формул (A)-(E), (I), (IIa), (IIb), як описано тут, тим самим пригнічуючи *trans-cis* ізомеразу щонайменше один циклі перетворень родопсину. В певному варіанті здійснення ця клітина є клітиною ретиального пігментного епітелію (РПЕ).

Також пропонується, в іншому варіанті здійснення, спосіб пригнічення *trans-cis* ізомерази щонайменше в одному циклі перетворень родопсину у суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку, що має структуру за будь-якою з формул (A)-(E), (I), (IIa), (IIb), як описано тут. В певних варіантах здійснення суб'єктом є людина або тварина, що не є людиною.

В конкретних варіантах здійснення способів, описаних вище і тут, пригнічується накопичення ліпофусцинового пігменту в оці суб'єкта і в певних конкретних варіантах здійснення цим ліпофусциновим пігментом є N-ретиніліден-N-ретиніл-етаноламін (A2E). В певних інших варіантах здійснення пригнічується дегенерація ретиальної клітини. В спеціальному варіанті здійснення цією ретиальною клітиною є ретиальна нейрональна клітина, де ретиальною нейрональною клітиною є клітина фоторецептору, амакринова клітина (клітина сітківки, позбавлена аксону), горизонтальна клітина, гангліонарна клітина або біполярна клітина. В певному конкретному варіанті здійснення ретиальна клітина є клітиною ретиального пігментного епітелію (РПЕ).

В додатковому варіанті здійснення пропонується фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку формули (A) або її таутомер, стереоізомер, геометричний ізомер або фармацевтично прийнятний сольват, гідрат, сіль, N-оксид або попередник лікарського засобу:



5

де:

Z – це $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$ або $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$;

10 R^1 і R^2 , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 , фторалкілу, $-OR^6$ або $-NR^7R^8$; або R^1 і R^2 разом утворюють оксо;

R^{31} і R^{32} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу C_1-C_5 або фторалкілу;

15 R^{36} і R^{37} , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 , фторалкілу, $-OR^6$ або $-NR^7R^8$; або R^{36} і R^{37} разом утворюють оксо; або необов'язково, R^{36} і R^1 разом утворюють прямий зв'язок, щоб забезпечити подвійний зв'язок; або необов'язково, R^{36} і R^1 разом утворюють прямий зв'язок, щоб забезпечити подвійний зв'язок; і R^{37} з R^2 разом утворюють прямий зв'язок, щоб забезпечити потрійний зв'язок;

20 R^3 і R^4 , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, алкенілу, фторалкілу, арилу, гетероарилу, карбоциклілу або C-приєднаного гетероциклілу; або R^3 і R^4 , разом з атомом вуглецю, до якого вони прикріплені, утворюють карбоцикліл або гетероцикліл; або R^3 і R^4 разом утворюють іміно;

R^5 є алкілом C_5-C_{15} або карбоциклілалкілом;

25 R^7 і R^8 , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, гетероциклілу, $-C(=O)R^{13}$, SO_2R^{13} , CO_2R^{13} або $SO_2NR^{24}R^{25}$; або R^7 і R^8 , разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють N-гетероцикліл;

X є $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=N-NR^{35})-$ або $-C(=N-OR^{35})-$;

30 R^9 і R^{10} , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу, фторалкілу, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ або карбоциклілу; або R^9 і R^{10} утворюють оксо; або необов'язково, R^9 і R^1 разом утворюють прямий зв'язок, щоб забезпечити подвійний зв'язок; або необов'язково, R^9 і R^1 разом утворюють прямий зв'язок, і R^{10} з R^2 разом утворюють прямий зв'язок, щоб забезпечити потрійний зв'язок;

35 R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, $-C(=O)R^{23}$, $-C(NH)NH_2$, SO_2R^{23} , CO_2R^{23} або $SO_2NR^{28}R^{29}$; або R^{11} і R^{12} , разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють N-гетероцикліл;

кожний R^{13} , R^{22} і R^{23} незалежно вибирається з алкілу, гетероалкілу, алкенілу, арилу, аралкілу, карбоциклілу, гетероарилу або гетероциклілу;

R^6 , R^{19} , R^{30} , R^{34} і R^{35} , кожний незалежно, є воднем або алкілом;

40 R^{20} і R^{21} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, гетероциклілу, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22} , CO_2R^{22} або $SO_2NR^{26}R^{27}$; або R^{20} і R^{21} , разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють N-гетероцикліл;

кожний R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} і R^{29} незалежно вибирається з водню, алкілу, алкенілу, фторалкілу, арилу, гетероарилу, карбоциклілу або гетероциклілу;

кожний R^{33} незалежно вибирається з галогену, OR^{34} , алкілу або фторалкілу; а n є 0, 1, 2, 3 або 4; за тієї умови, що R^5 не є 2-(циклопропил)-1-етилом або незаміщеним нормальним алкілом.

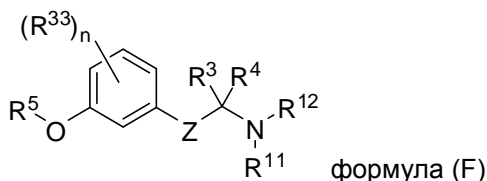
45 В додатковому варіанті здійснення пропонується сполука, що не є ретиноїдом, яка пригнічує реакцію ізомерази, що приводить до продукції 11-cis-ретинолу, де вказана реакція ізомерази здійснюється в ретинальному пігментному епітелії (РПЕ) і де вказана сполука має величину ED_{50} 1 мг/кг або менше при введенні суб'єкту. В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука, що не є ретиноїдом, величина ED_{50} якої вимірюється після введення однієї дози сполуки вказаному суб'єкту впродовж приблизно 2 годин або довше. В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука, що не є ретиноїдом, де ця неретиноїдна сполука є алкоксильною сполукою. В додатковому варіанті здійснення пропонується фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку, що не є ретиноїдом, як тут описано. В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб лікування офтальмічної хвороби або розладу у суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту фармацевтичної

55

композиції, яка містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку, що не є ретиноїдом, як тут описано.

В додатковому варіанті здійснення пропонується сполука, яка пригнічує вироблення 11-cis-ретинолу з IC_{50} біля 1 мкМ або менше при тестуванні *in vitro* з використанням екстракту клітин, які експресують RPE65 і LRAT, причому цей екстракт додатково містить CRALBP, а сполука є стабільною в розчині щонайменше біля 1 тижня при кімнатній температурі. В подальшому варіанті здійснення ця сполука пригнічує вироблення 11-cis-ретинолу з IC_{50} біля 0,1 мкМ або менше. В подальшому варіанті здійснення ця сполука пригнічує вироблення 11-cis-ретинолу з IC_{50} біля 0,01 мкМ або менше. В подальшому варіанті здійснення сполука, яка пригнічує вироблення 11-cis-ретинолу, не є ретиноїдною сполукою. В додатковому варіанті здійснення пропонується фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку, яка пригнічує вироблення 11-cis-ретинолу, як тут описано. В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб лікування офтальмічної хвороби або розладу у суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту фармацевтичної композиції, яка містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку, яка пригнічує вироблення 11-cis-ретинолу, як тут описано.

В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб лікування офтальмічної хвороби або розладу у суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту сполуки формули (F) або її таутомеру, стереоізомеру, геометричного ізомеру або фармацевтично прийнятного сольвату, гідрату, солі, N-оксиду або попередника лікарського засобу:



де:
Z – це зв'язок, $-C(R^1)(R^2)-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$ або $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$;

R^1 і R^2 , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 , фторалкілу, $-OR^6$ або $-NR^7R^8$; або R^1 і R^2 разом утворюють оксо;

R^{31} і R^{32} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу C_1-C_5 або фторалкілу;

R^{36} і R^{37} , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 , фторалкілу, $-OR^6$ або $-NR^7R^8$; або R^{36} і R^{37} разом утворюють оксо; або необов'язково, R^{36} і R^1 разом утворюють прямий зв'язок, щоб забезпечити подвійний зв'язок; або необов'язково, R^{36} і R^1 разом утворюють прямий зв'язок, і R^{37} з R^2 разом утворюють прямий зв'язок, щоб забезпечити потрійний зв'язок;

R^3 і R^4 , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, алкенілу, фторалкілу, арилу, гетероарилу, карбоциклілу або C-приєднаного гетероциклілу; або R^3 і R^4 разом з атомом вуглецю, до якого вони прикріплені, утворюють карбоцикліл або гетероцикліл; або R^3 і R^4 разом утворюють іміно;

R^5 є алкілом C_1-C_{15} , карбоциклілалкілом, арилалкілом, гетероарилалкілом або гетероциклілалкілом;

R^7 і R^8 , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, гетероциклілу, $-C(=O)R^{13}$, SO_2R^{13} , CO_2R^{13} або $SO_2NR^{24}R^{25}$; або R^7 і R^8 , разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють N-гетероцикліл;

X є $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=N-NR^{35})-$ або $-C(=N-OR^{35})-$;

R^9 і R^{10} , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу, фторалкілу, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ або карбоциклілу; або R^9 і R^{10} утворюють оксо; або необов'язково, R^9 і R^1 разом утворюють прямий зв'язок, щоб забезпечити подвійний зв'язок; або необов'язково, R^9 і R^1 разом утворюють прямий зв'язок, а R^{10} і R^2 разом утворюють прямий зв'язок, щоб забезпечити потрійний зв'язок;

R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, $-C(=O)R^{23}$, $C(NH)NH_2$, SO_2R^{23} , CO_2R^{23} або $SO_2NR^{28}R^{29}$; або R^{11} і R^{12} , разом з

атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють N-гетероцикліл;

кожний R^{13} , R^{22} і R^{23} незалежно вибираються з алкілу, гетероалкілу, алкенілу, арилу, аралкілу, карбоциклілу, гетероарилу або гетероциклілу;

R^6 , R^{19} , R^{30} , R^{34} і R^{35} , кожний незалежно, є воднем або алкілом;

R^{20} і R^{21} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, гетероциклілу, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22} , CO_2R^{22} або $SO_2NR^{26}R^{27}$; або R^{20} і R^{21} , разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють N-гетероцикліл; і

кожний R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} і R^{29} , незалежно один від одного, вибираються з водню, алкілу, алкенілу, фторалкілу, арилу, гетероарилу, карбоциклілу або гетероциклілу;

кожний R^{33} незалежно вибирається з галогену, OR^{34} , алкілу або фторалкілу; а $n \in 0, 1, 2, 3$ або 4.

5 В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб модулювання потоку хромофору в ретиноїдному циклі, який включає введення суб'єкту сполуки формули (F). В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб, який забезпечує зменшення ліпофусцинового пігменту, накопичуваного в оці суб'єкта. В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб, який забезпечує зменшення ліпофусцинового пігменту, накопичуваного в оці суб'єкта, де цим ліпофусциновим пігментом є N-ретиніліден-N-ретиніл-етаноламін (A2E).

10 В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб лікування офтальмічної хвороби або розладу у суб'єкта, як тут описано, який забезпечує зменшення ліпофусцинового пігменту, накопичуваного в оці суб'єкта. В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб лікування офтальмічної хвороби або розладу у суб'єкта, як тут описано, який забезпечує зменшення ліпофусцинового пігменту, накопичуваного в оці суб'єкта, де цим ліпофусциновим пігментом є N-ретиніліден-N-ретиніл-етаноламін (A2E).

15 В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб лікування офтальмічної хвороби або розладу у суб'єкта, як тут описано, де офтальмічною хворобою або розладом є вікова макулярна дегенерація або макулярна дистрофія Старгардта. В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб лікування офтальмічної хвороби або розладу у суб'єкта, як тут описано, де офтальмічна хвороба або розлад вибираються з відшарування сітківки, геморагічної ретинопатії, retinitis pigmentosa, дистрофії колбочок-паличок, дистрофії очного дна Сорсбі, невропатії зорового нерва, запальної хвороби сітківки, діабетичної ретинопатії, діабетичної макулопатії, оклюзії кровоносних судин сітківки, ретинопатії недоношеності або пов'язаного з реперфузією ураження сітківки при ішемії, проліферативної вітреоретинопатії, дистрофії сітківки, спадкової невропатії зорового нерва, увеїту, травми сітківки, ретинального розладу, асоційованого з хворобою Альцгеймера, ретинального розладу, асоційованого з

20 множинним склерозом, ретинального розладу, асоційованого з хворобою Паркінсона, ретинального розладу, асоційованого з вірусною інфекцією, ретинального розладу, пов'язаного з надмірним піддаванням дії світла, міопії і ретинального розладу, пов'язаного зі СНІДом. В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб лікування офтальмічної хвороби або розладу у суб'єкта, як тут описано, який забезпечує зменшення ліпофусцинового пігменту, накопичуваного в оці суб'єкта. В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб лікування офтальмічної хвороби або розладу у суб'єкта, як тут описано, який забезпечує зменшення ліпофусцинового пігменту, накопичуваного в оці суб'єкта, де цим ліпофусциновим пігментом є N-ретиніліден-N-ретиніл-етаноламін (A2E).

30 В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення адаптації до темряви клітини паличкового фоторецептору сітківки, який включає контактування сітківки зі сполукою формули (F). В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення адаптації до темряви клітини паличкового фоторецептору сітківки, який включає контактування сітківки зі сполукою, що не є ретиноїдом, як тут описано. В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення адаптації до темряви клітини паличкового фоторецептору сітківки, який включає контактування сітківки зі сполукою, яка пригнічує вироблення 11-cis-ретинолу, як тут описано.

45 В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення регенерації родопсину в клітині паличкового фоторецептору сітківки, який включає контактування сітківки зі сполукою формули (F). В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення регенерації родопсину в клітині паличкового фоторецептору сітківки, який включає контактування сітківки зі сполукою, що не є ретиноїдом, як тут описано. В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення регенерації родопсину в клітині паличкового фоторецептору сітківки, який включає контактування сітківки зі сполукою, яка пригнічує вироблення 11-cis-ретинолу, як тут описано.

В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб зменшення ішемії в оці суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку формули (F).

55 В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб зменшення ішемії в оці суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку, що не є ретиноїдом, як тут описано. В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб зменшення ішемії в оці суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку, яка пригнічує вироблення 11-cis-ретинолу, як тут описано. В подальшому варіанті здійснення

пропонується спосіб зменшення ішемії в оці суб'єкта, в якому фармацевтична композиція вводиться в таких умовах і в такий момент часу, які є достатніми для пригнічення адаптації до темряви клітини паличкового фоторецептору, тим самим зменшуючи ішемію в оці.

В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення неоваскуляризації в сітківці ока суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку, що не є ретиноїдом, як тут описано. В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення неоваскуляризації в сітківці ока суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку, яка пригнічує вироблення 11-cis-ретинолу, як тут описано. В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення неоваскуляризації в сітківці ока суб'єкта, в якому фармацевтична композиція вводиться в таких умовах і в такий момент часу, які є достатніми для пригнічення адаптації до темряви клітини паличкового фоторецептору, тим самим пригнічуючи неоваскуляризацію в сітківці.

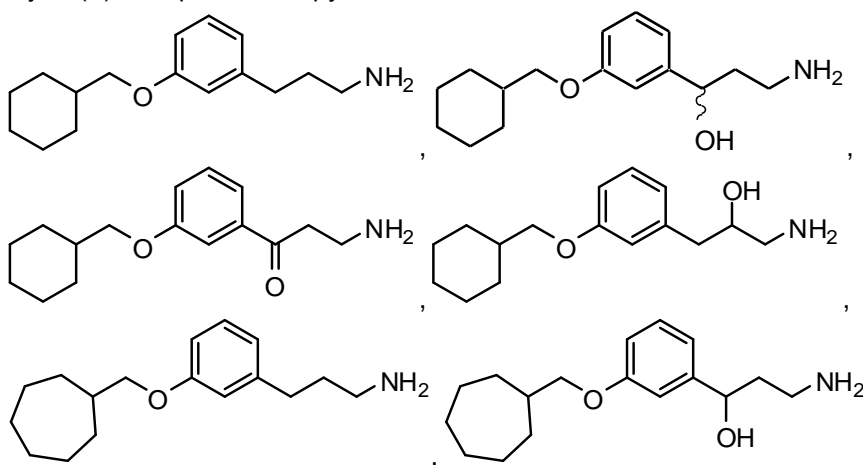
В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення дегенерації ретиальної клітини в сітківці, який включає контактування сітківки зі сполукою формули (F). В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення дегенерації ретиальної клітини в сітківці, який включає контактування сітківки зі сполукою, що не є ретиноїдом, як тут описано. В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення дегенерації ретиальної клітини в сітківці, який включає контактування сітківки зі сполукою, що пригнічує вироблення 11-cis-ретинолу, як тут описано.

В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення дегенерації ретиальної клітини в сітківці, де ретиальна клітина є ретиальною нейрональною клітиною. В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення дегенерації ретиальної клітини в сітківці, де ретиальна нейрональна клітина є клітиною фоторецептору.

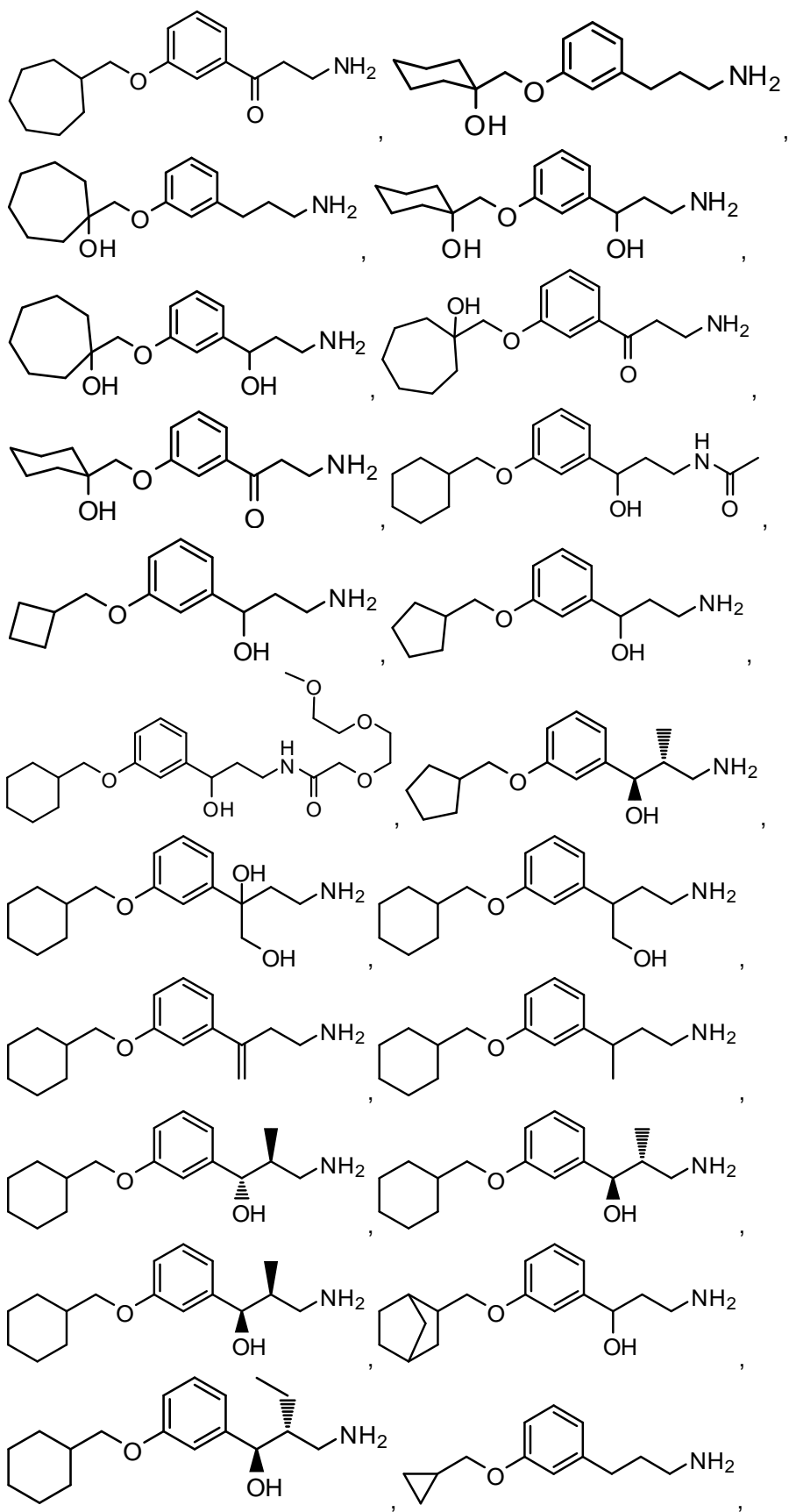
В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб зменшення ліпофусцинового пігменту, накопичуваного в сітківці суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку формули (F). В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб зменшення ліпофусцинового пігменту, накопичуваного в сітківці суб'єкта, де ліпофусцином є N-ретиніліден-N-ретиніл-етаноламін (A2E).

В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб зменшення ліпофусцинового пігменту, накопичуваного в сітківці суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку, що не є ретиноїдом, як тут описано. В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб зменшення ліпофусцинового пігменту, накопичуваного в сітківці суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку, що що пригнічує вироблення 11-cis-ретинолу, як тут описано. В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб зменшення ліпофусцинового пігменту, накопичуваного в сітківці суб'єкта, де ліпофусцином є N-ретиніліден-N-ретиніл-етаноламін (A2E).

В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб для лікування офтальмічної хвороби або розладу у суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту сполуки формули (F), де сполука формули (F) вибирається з групи, яка містить:

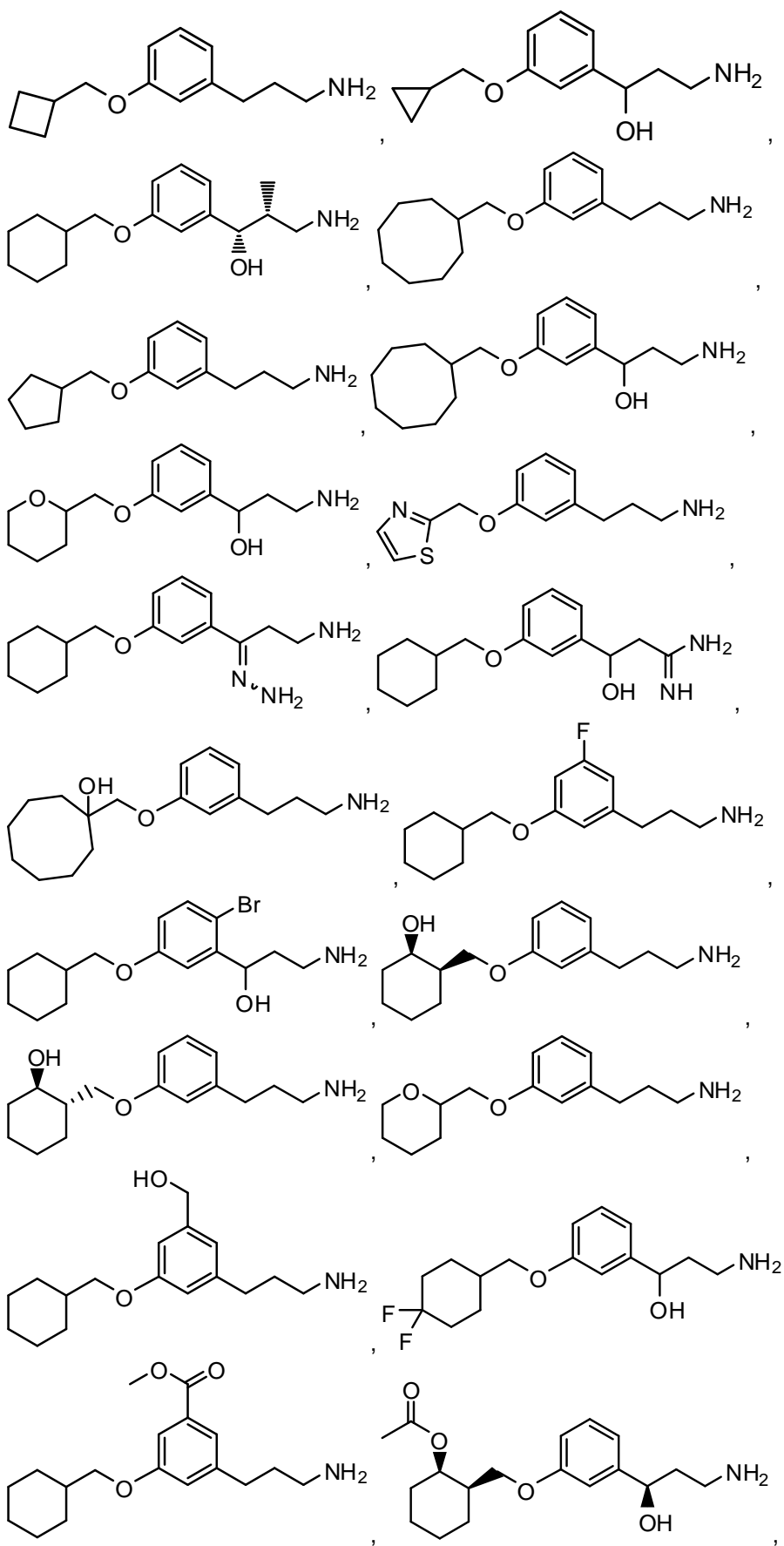


5



10

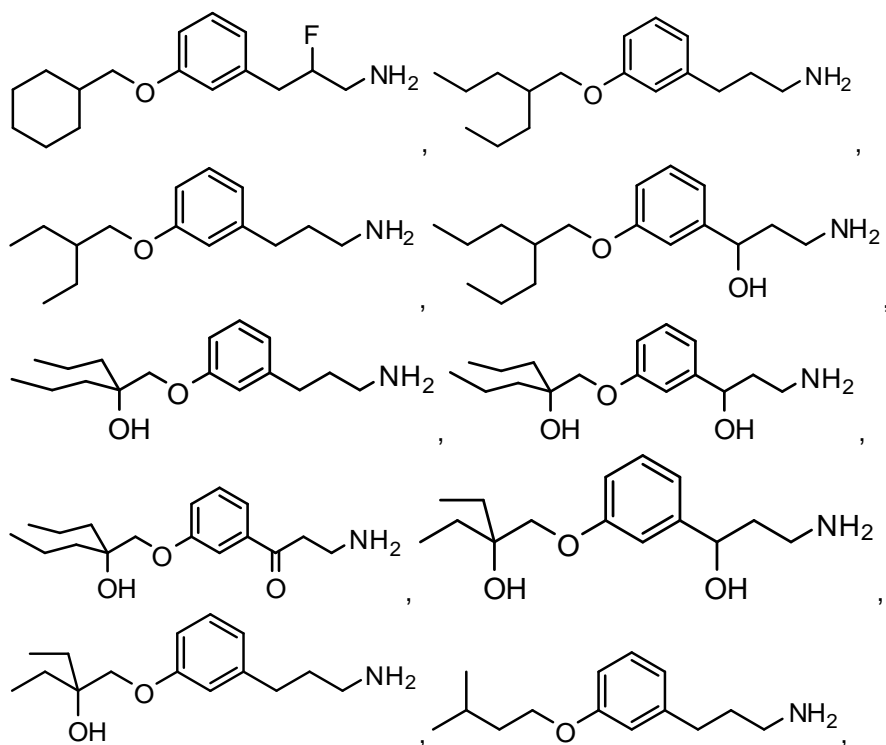
5



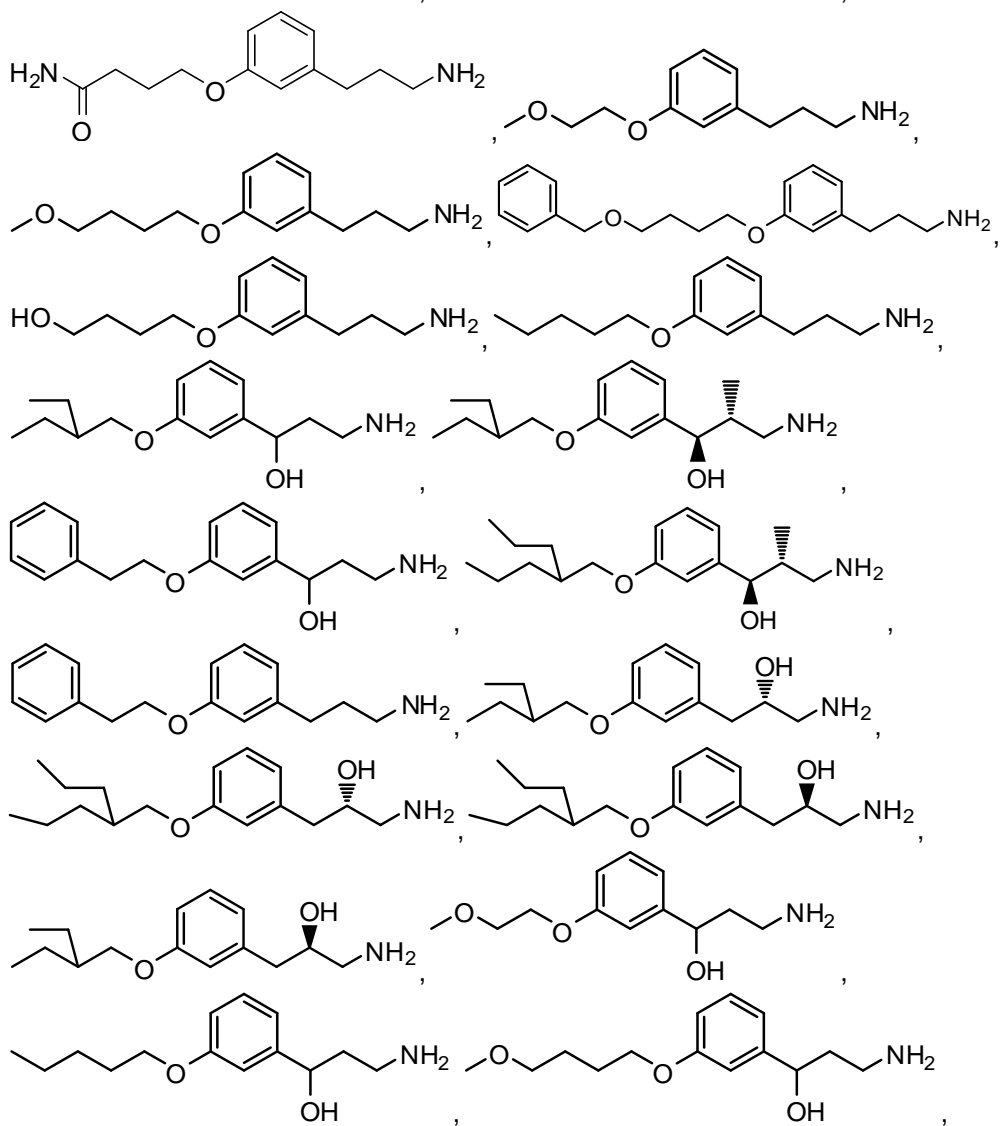
10



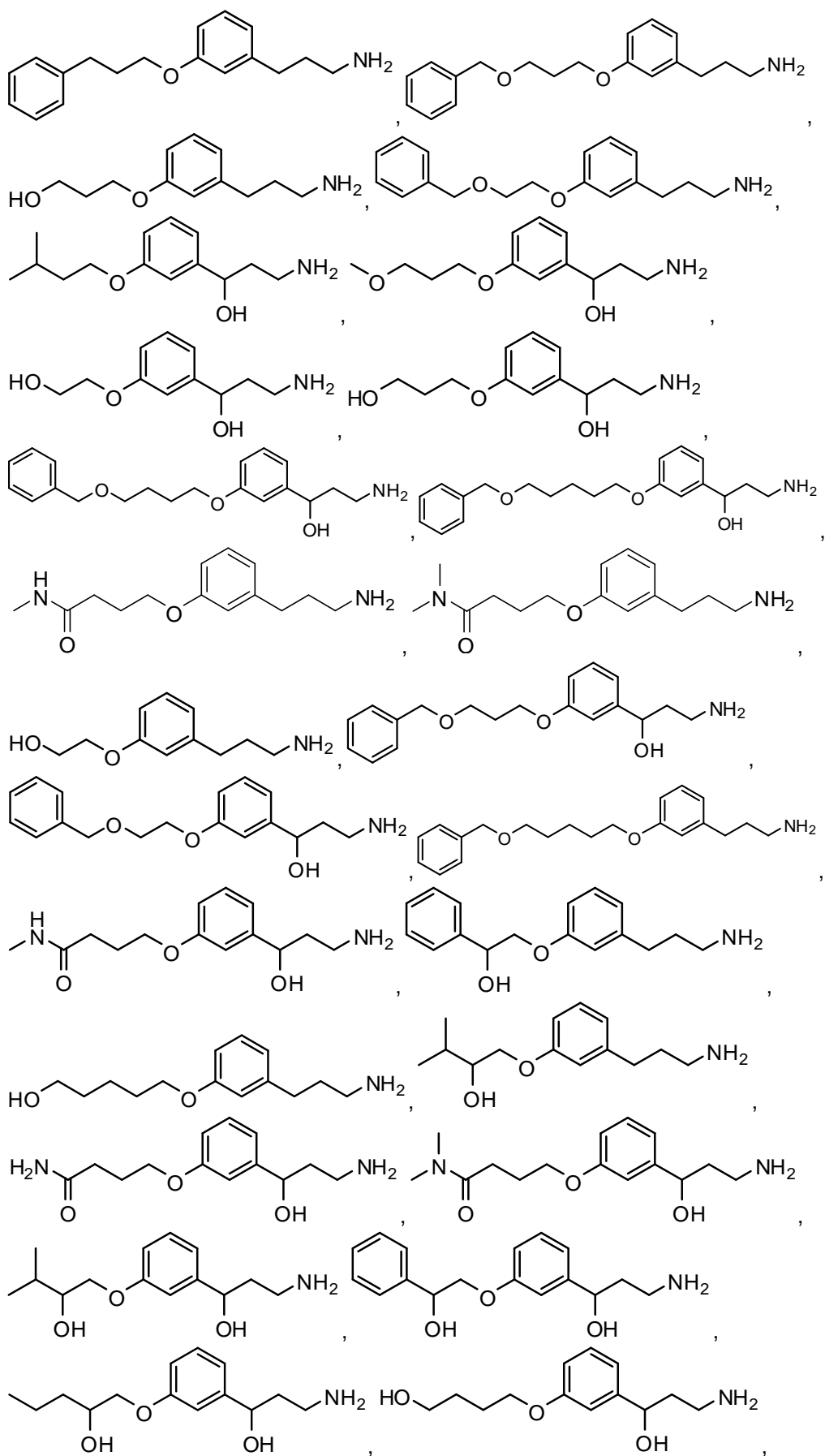
5



10



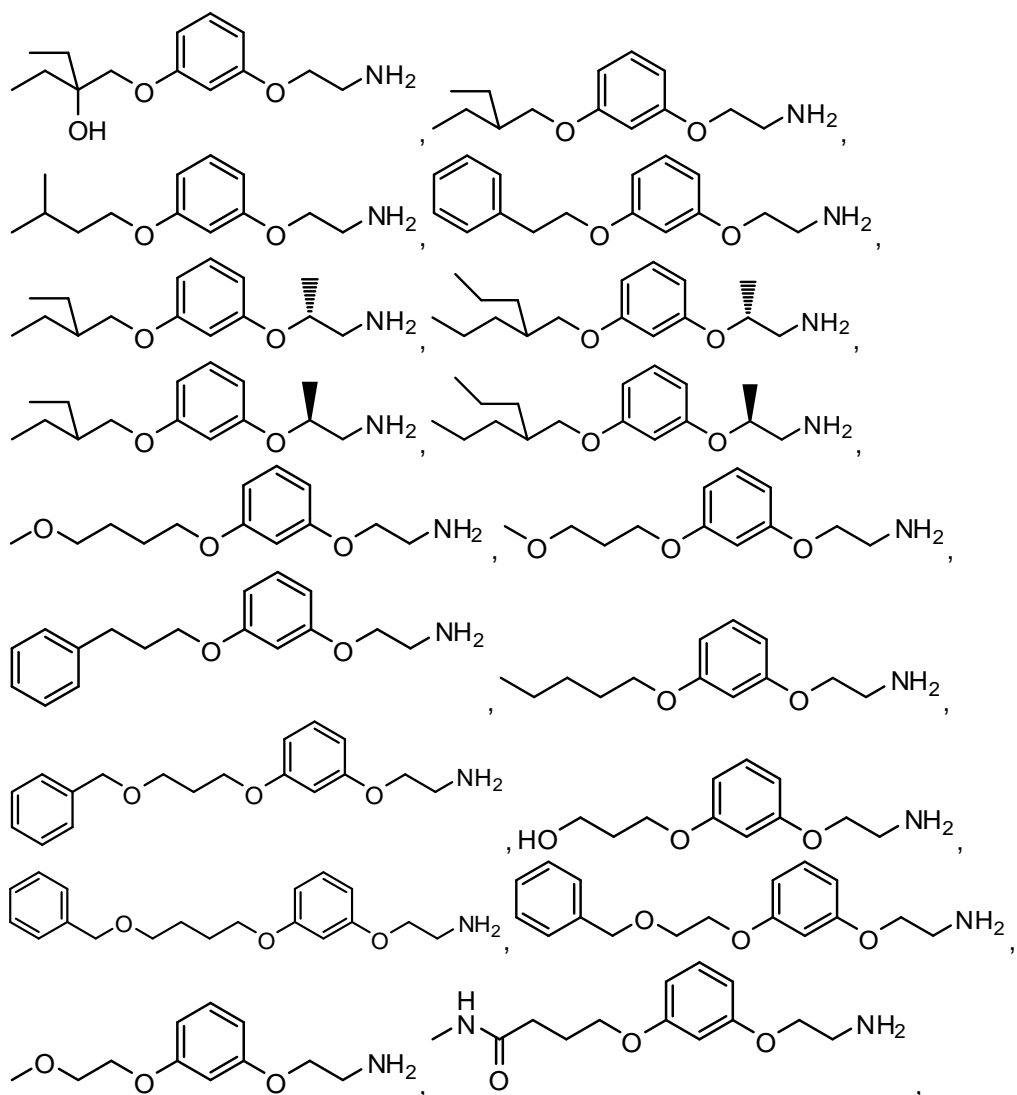
5



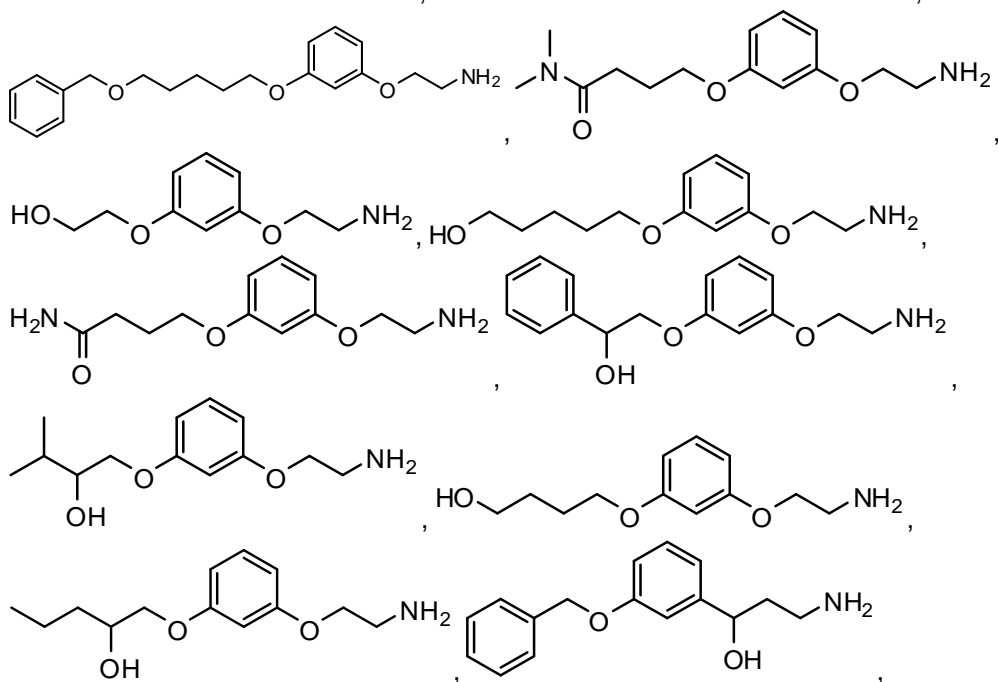
10



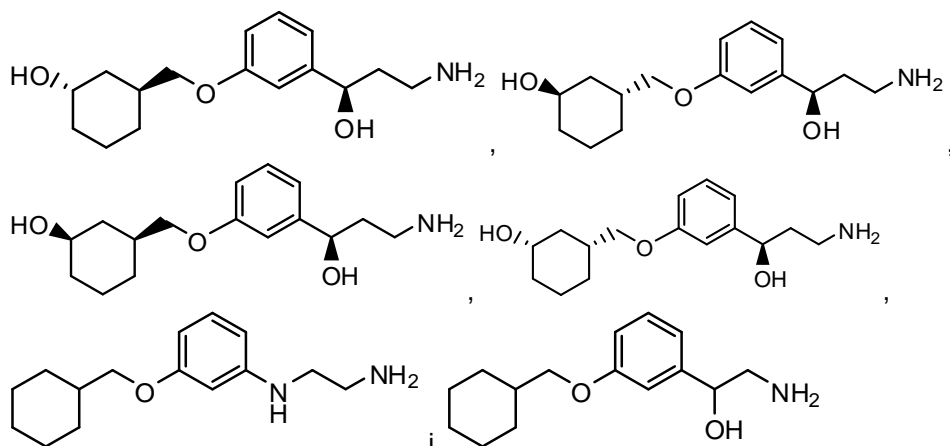
5



10

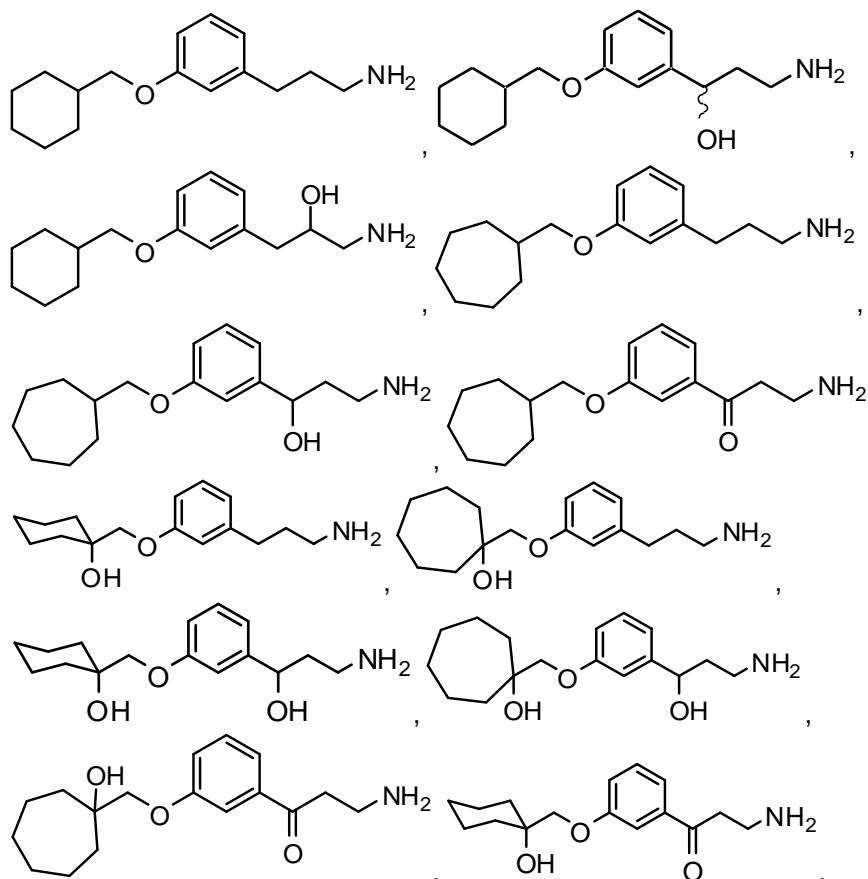




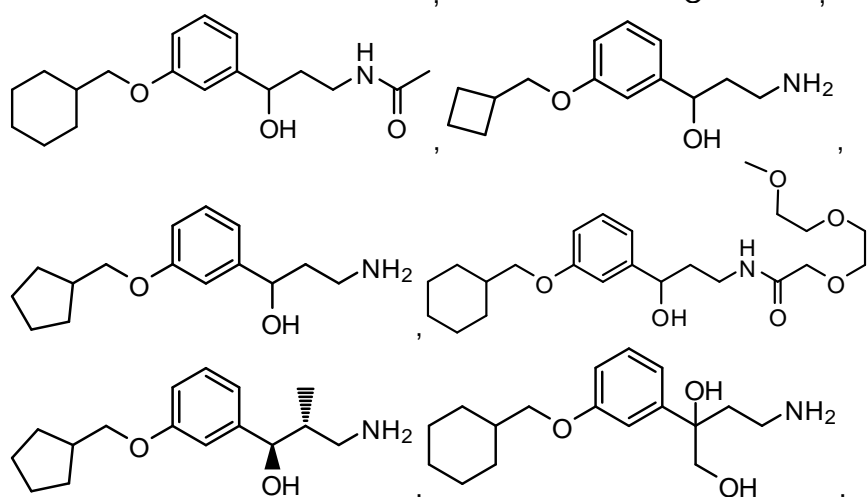


В одному варіанті здійснення пропонується сполука, вибрана з групи, яка включає:

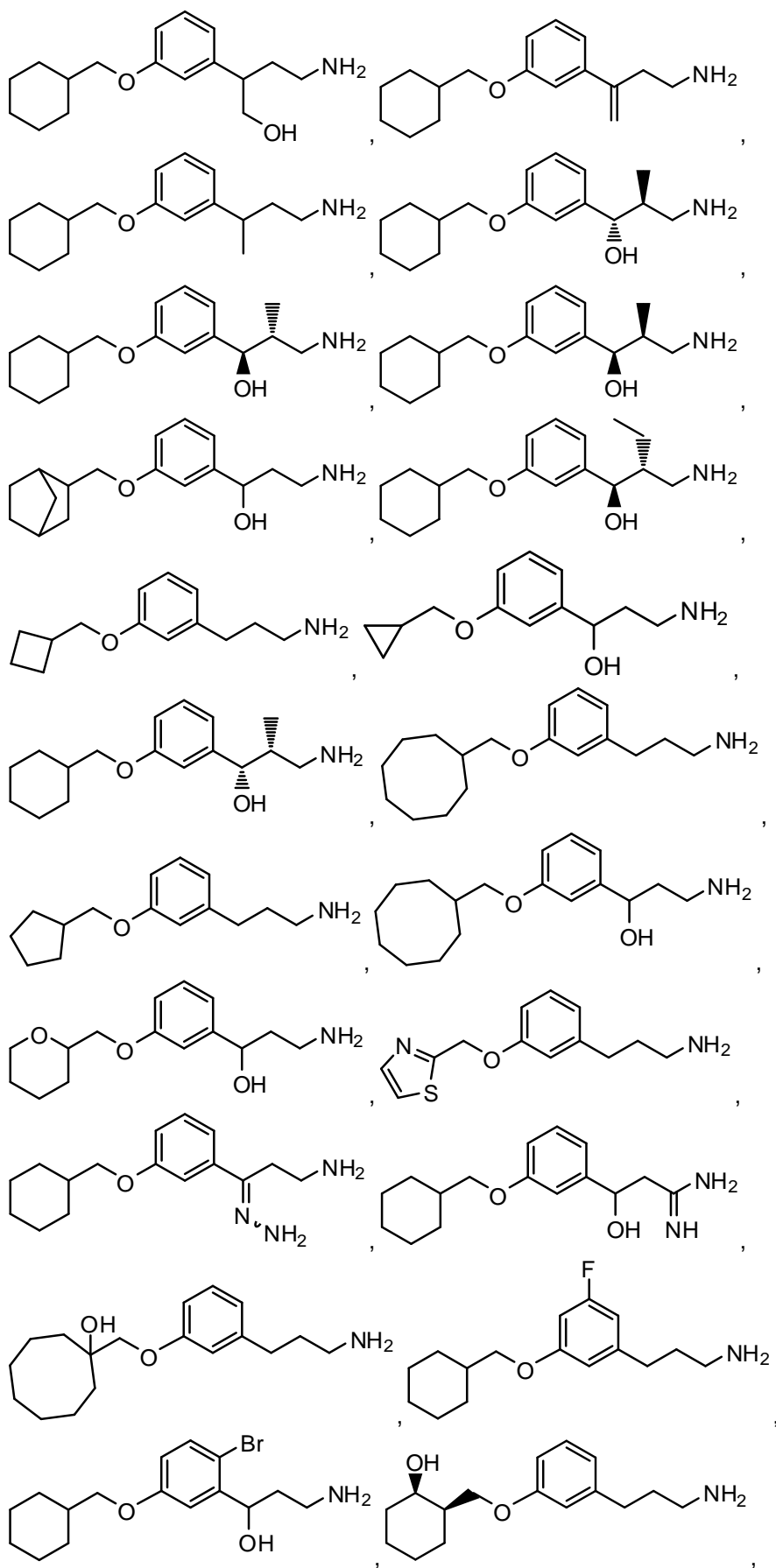
5



10

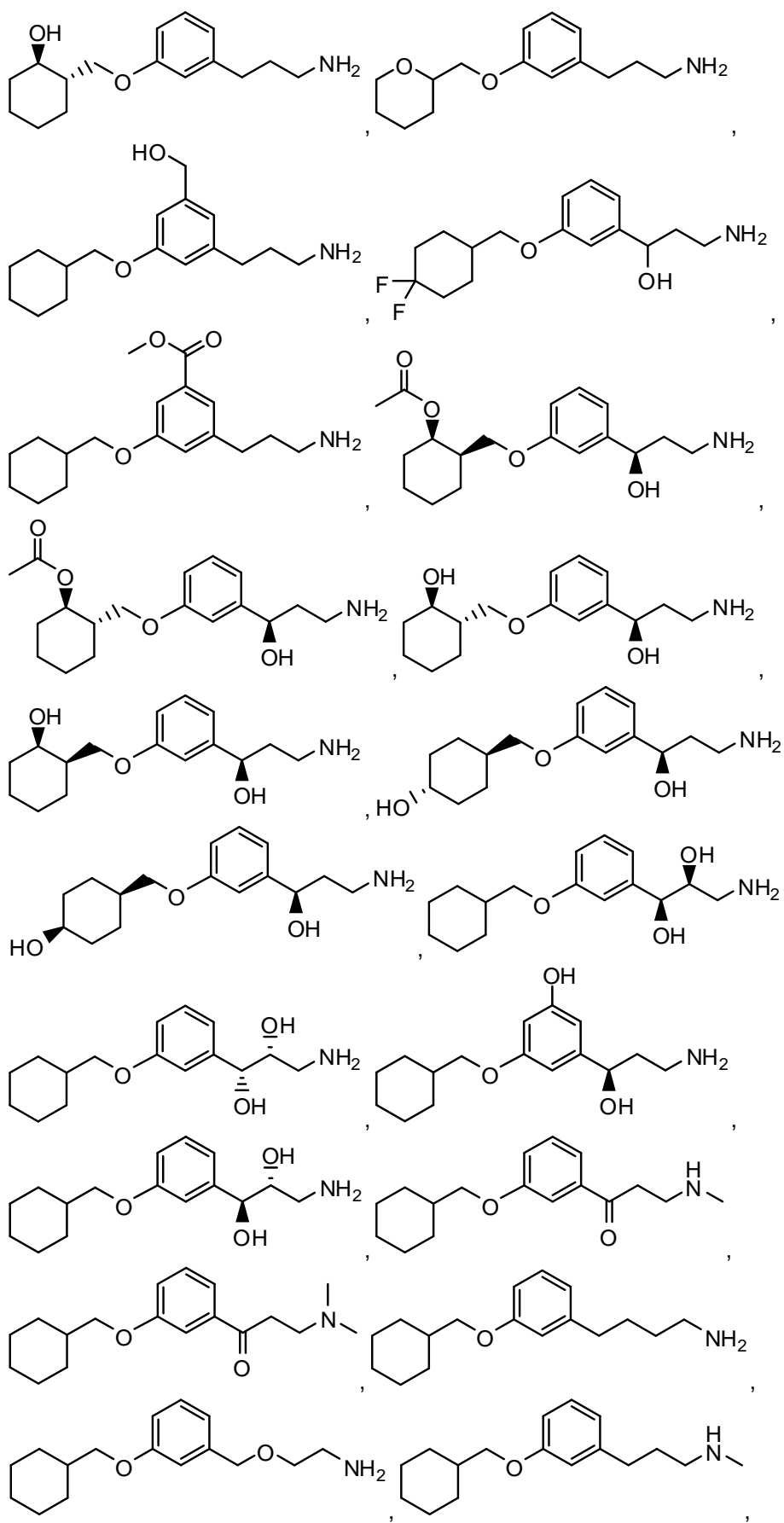


5



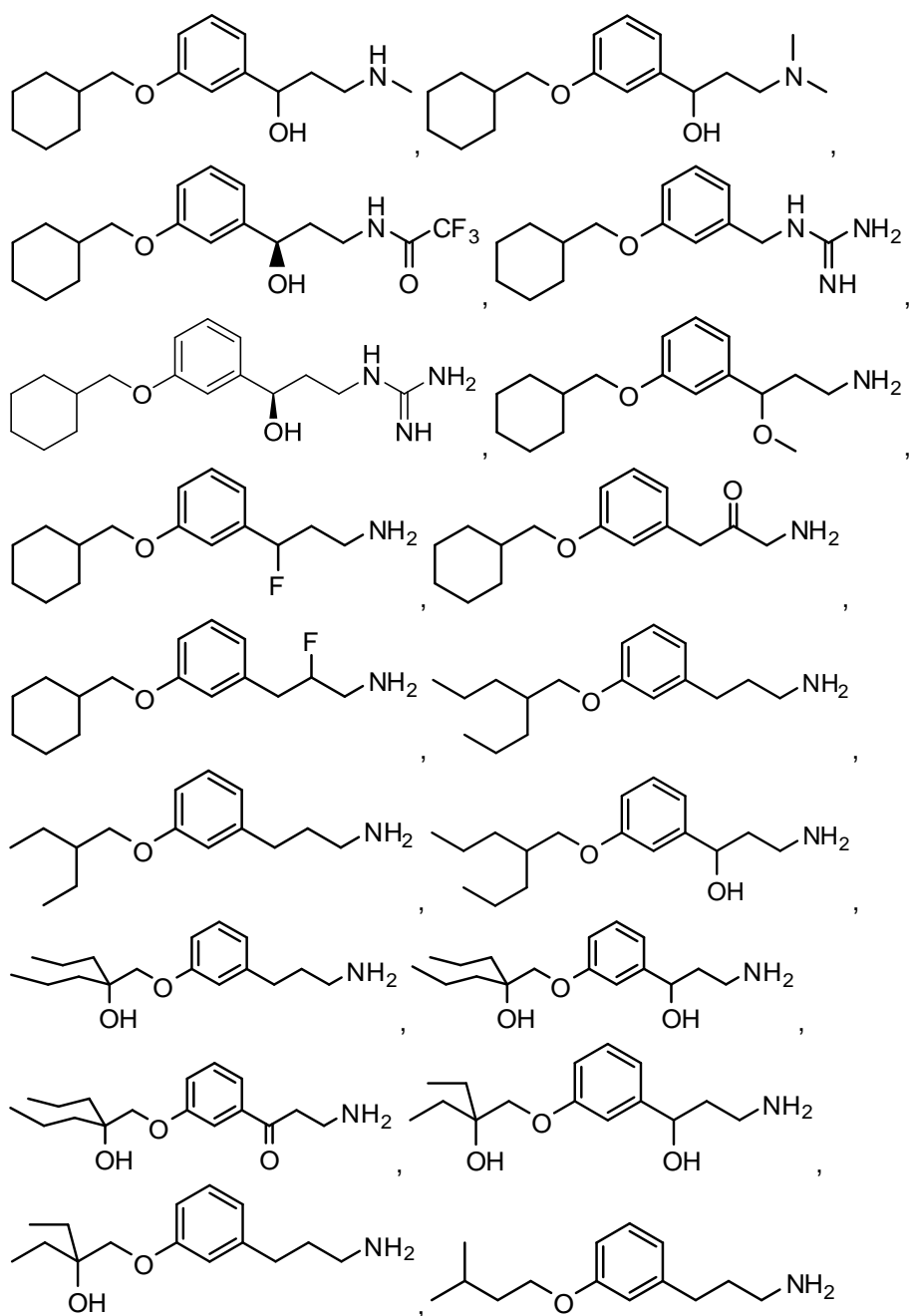
10

5

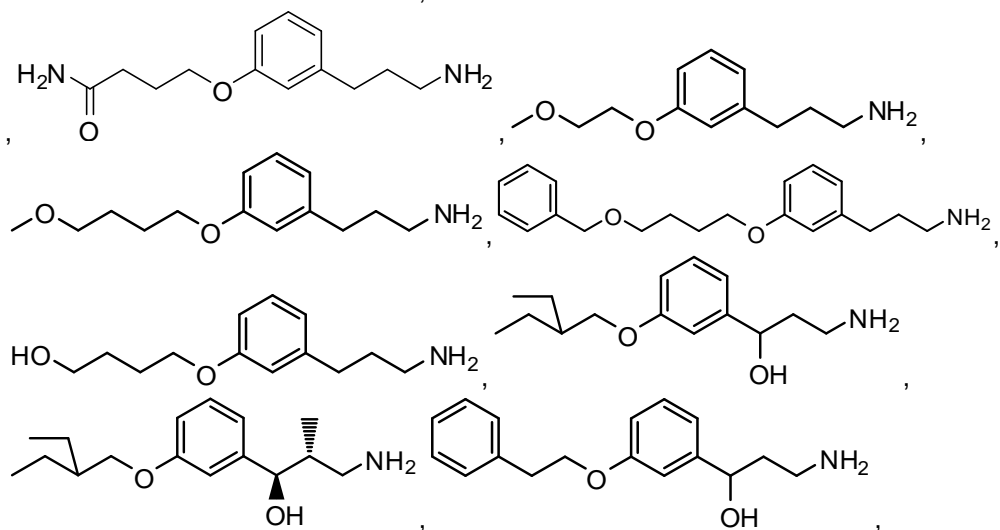


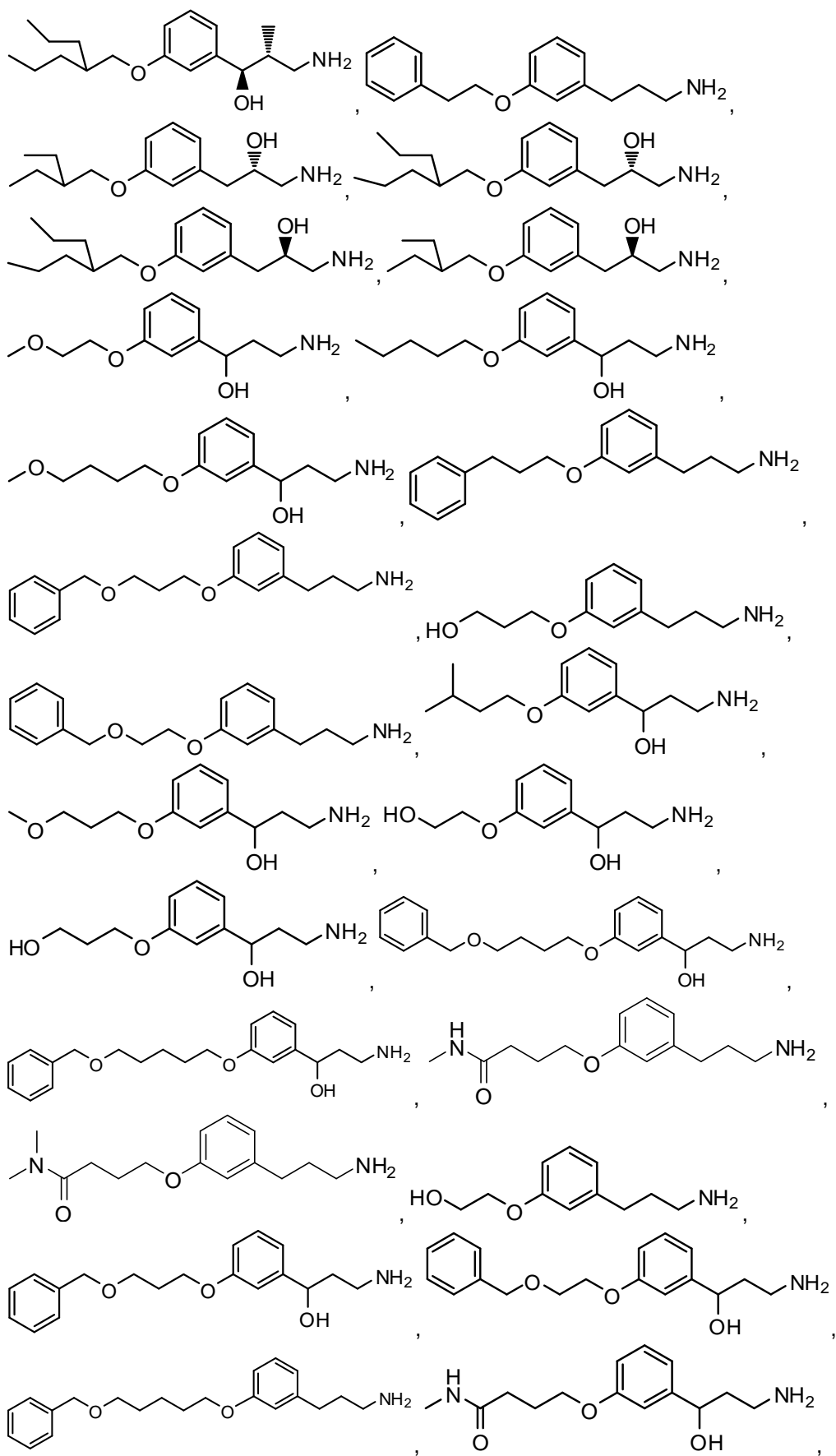
10

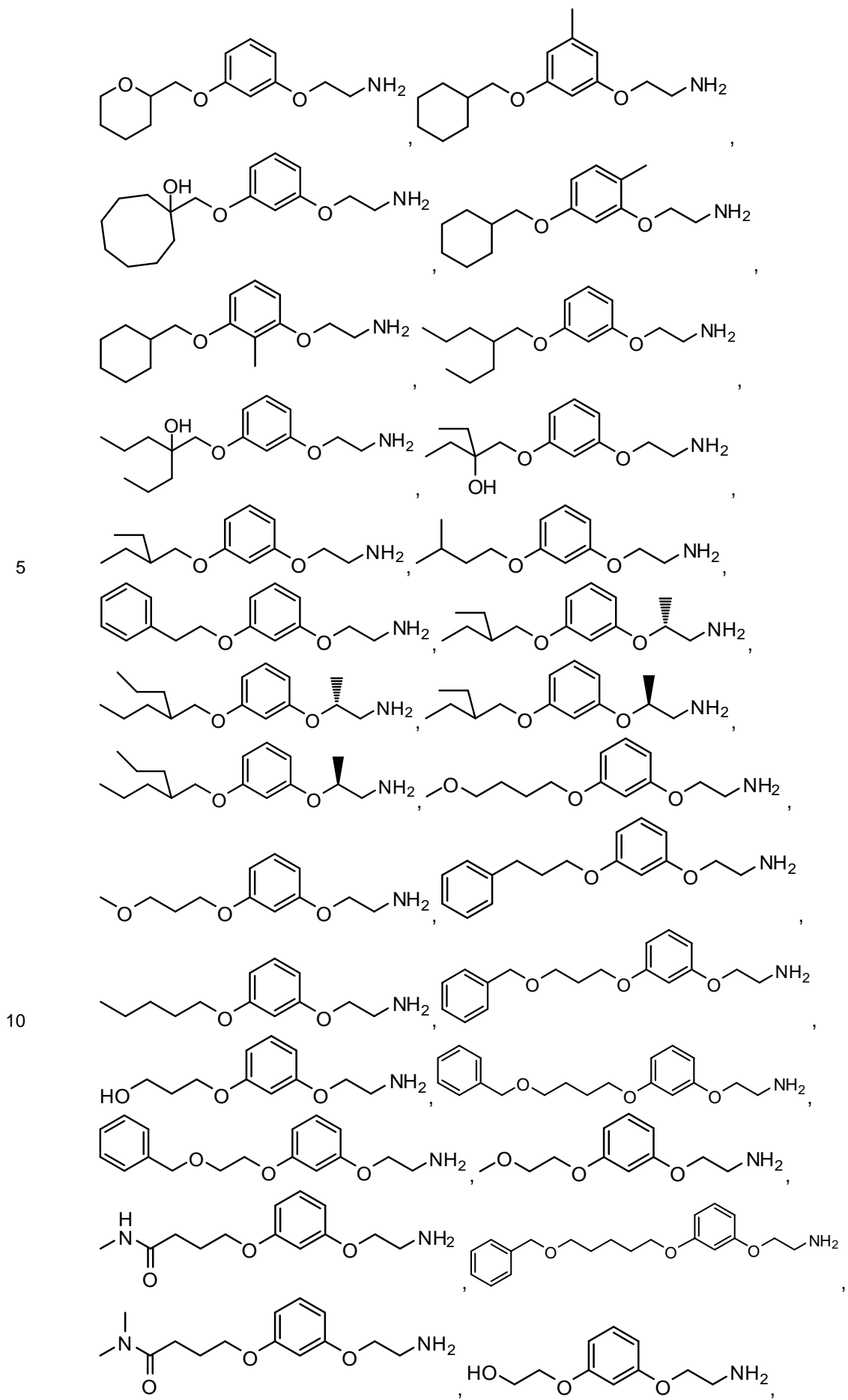
5



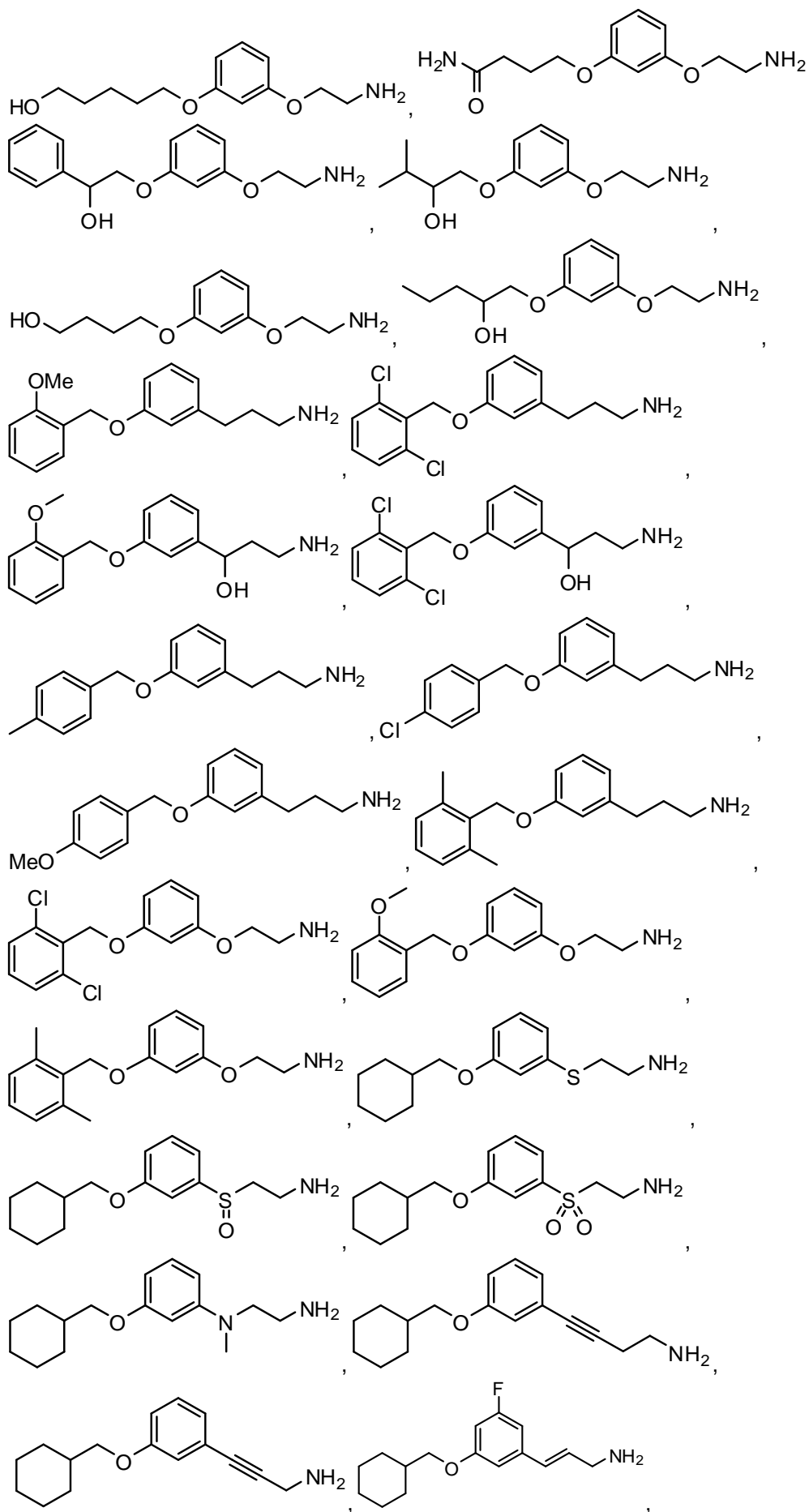
10



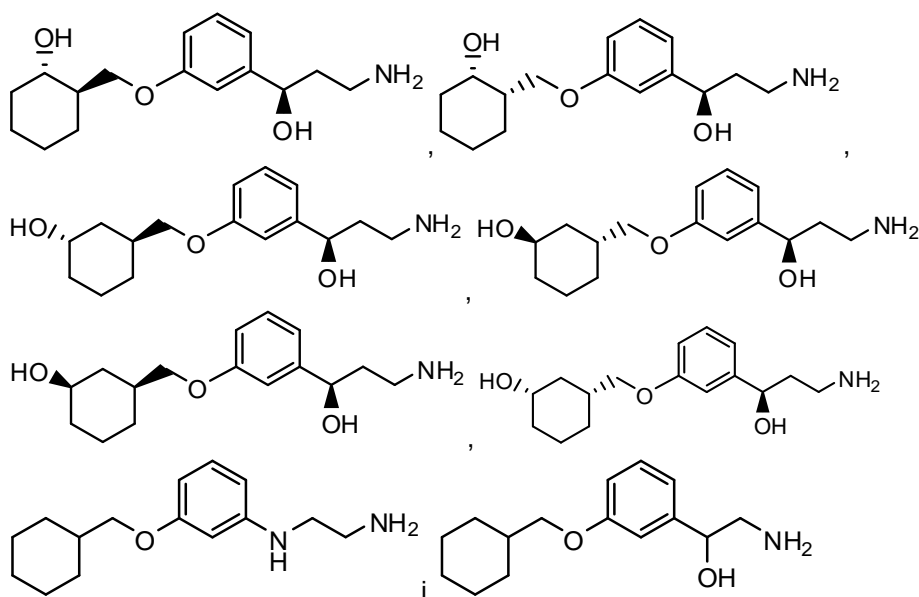




5



10



Як вони використовуються тут і у формулі винаходу, що додається, форми однини включають і множину, коли контекст чітко не визначає інше. Отже, наприклад, посилання на "агент" включає певну кількість таких агентів, а посилання на "клітину" означає посилання на одну або більше клітин (чи на певну кількість клітин) та їх еквівалентів, відомих спеціалістам в цій галузі, і т.п. Коли для фізичних властивостей, таких як молекулярна вага, або хімічних властивостей, таких як хімічні формули, встановлюються межі, включеними вважаються всі комбінації і під-комбінації цих меж і конкретні варіанти здійснення. Термін "біля", коли він стосується числового значення або межі числових значень, означає, що дане числове значення або межа числових значень є апроксимацією в межах експериментальної варіабельності (або в межах статистичної експериментальної похибки). Отже, числове значення або межа числових значень можуть коливатись в межах від 1 до 15 % від вказаного числового значення або межі числових значень. Термін "включає" або "має" не виключає того, що в певних варіантах здійснення, наприклад у варіанті суміші хімічно зв'язаних речовин, композиції, способу, процесу і т.п., описаному тут, він може означати "складається з" або "складається в основному з" описаних ознак.

ВКЛЮЧЕННЯ ЗА ПОСИЛАННЯМ

Всі публікації, патенти і патентні заявки, згадані в цьому описі, вважаються включеними в нього в тій самій мірі, в якій включеною є кожна та окрема публікація, патент або патентна заявка, про яку спеціально і індивідуально було вказано, що вона включена за посиланням.

КОРОТКИЙ ОПИС МАЛЮНКІВ

Відмінні особливості даного винаходу встановлюються з повною визначеністю у формулі винаходу, що додається. Краще розуміння характерних особливостей і переваг даного винаходу буде досягнуте наступним докладним описом з наведеними показовими варіантами здійснення винаходу, в яких закладені принципи винаходу, і супроводжуваними малюнками, на яких представлено:

На Фіг. 1 – залежне від часу пригнічення активності ізомерази сполукою з Прикладу 4 (Сполука 4) в моделі на мишах. В кожну дослідну групу включено 5 тварин. Відрізки похибки відповідають стандартній похибці.

На Фіг. 2 – залежне від концентрації пригнічення активності ізомерази Сполукою 4 в моделі in vivo на мишах.

На Фіг. 3 – залежне від концентрації пригнічення активності ізомерази Сполукою 4, коли ця сполука вводилась щодня впродовж тижня.

На Фіг. 4 – залежне від концентрації пригнічення активності ізомерази сполукою з Прикладу 28 (Сполукою 28) в пробі на ізомеразу.

На Фіг. 5 – залежне від концентрації пригнічення активності ізомерази Сполукою 28 в моделі на мишах. В кожну дослідну групу включено 4 тварин. Відрізки похибки відповідають стандартній похибці.

На Фіг. 6 – залежне від концентрації пригнічення активності ізомерази Сполукою 28 в моделі in vivo на мишах. В кожну дослідну групу включено 8 тварин. Відрізки похибки відповідають стандартній похибці.

На Фіг. 7 – залежне від концентрації пригнічення пошкодженні сітківки світлом у мишей (в

кожну дослідну групу включено 10 тварин), оброблених Сполукою 4 перед піддаванням дії світла (8000 люксів білого світла впродовж 1 години). Відрізки похибки відповідають стандартній похибці.

На Фіг. 8 – залежне від концентрації пригнічення амплітуди скотопічної b-хвилі у дорослих мишей лінії BALB/c (4 миші/групу), які отримували Сполуку 4.

На Фіг. 9 – вплив Сполуки 4 на V_{\max} денного зору. Суцільна лінія представляє середнє значення, а пунктирна – верхню і нижню межу цього параметру (3 миші/групу). Відрізок похибки відповідає стандартній похибці.

На Фіг. 10 – вміст A2E в очах мишей, яких обробляли Сполукою 4 впродовж 3 місяців. (n=10; 5 самців і 5 самок).

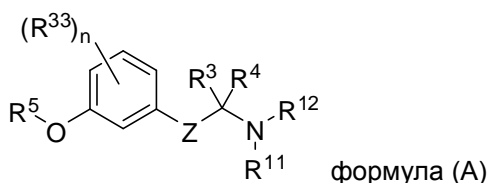
На Фіг. 11 – вплив Сполуки 4 на зниження рівня A2E у старих мишей лінії BALB/c (10-місячного віку).

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Тут описуються сполуки, похідні від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, які пригнічують етап ізомеризації ретиноїдного циклу. Ці сполуки і композиції, що містять ці сполуки, можуть бути використані для пригнічення дегенерації ретинальних клітин або для посилення виживання ретинальних клітин. Відповідно, описані тут сполуки можуть застосовуватись для лікування очних хвороб і розладів, включаючи хвороби і розлади сітківки, такі як вікова макулярна дегенерація і хвороба Старгардта.

Сполуки, похідні від зв'язаного з алкоксифенілом аміну

В одному варіанті здійснення цього винаходу пропонується сполука формули (A) або її таутомер, стереоізомер, геометричний ізомер або її фармацевтично прийнятні сольват, гідрат, сіль, N-оксид або попередник лікарського засобу:



де:

Z – це $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$ або $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$;

R^1 і R^2 , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 , фторалкілу, $-OR^6$ або $-NR^7R^8$, або R^1 і R^2 разом утворюють оксо;

R^{31} і R^{32} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкіл C_1-C_5 або фторалкіл;

R^{36} і R^{37} , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 , фторалкілу, $-OR^6$ або $-NR^7R^8$; або R^{36} і R^{37} разом утворюють оксо; або необов'язково, R^{36} і R^1 разом утворюють прямий зв'язок, щоб забезпечити подвійний зв'язок; або необов'язково, R^{36} і R^1 разом утворюють прямий зв'язок, і R^{37} з R^2 разом утворюють прямий зв'язок, щоб забезпечити

потрійний зв'язок;

R^3 і R^4 , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, алкенілу, фторалкілу, арилу, гетероарилу, карбоциклілу або C-приєднаного гетероциклілу; або R^3 і R^4 , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл або гетероцикліл; або R^3 і R^4 разом утворюють іміно;

R^5 є алкіл C_5-C_{15} або карбоциклілалкіл;

R^7 і R^8 , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, гетероциклілу, $-C(=O)R^{13}$, SO_2R^{13} , CO_2R^{13} або $SO_2NR^{24}R^{25}$; або R^7 і R^8 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл;

X є $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=N-NR^{35})-$ або $-C(=N-OR^{35})-$;

R^9 і R^{10} , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу, фторалкілу, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ або карбоциклілу; або R^9 і R^{10} утворюють оксо; або необов'язково, R^9 і R^1 разом утворюють прямий зв'язок, щоб забезпечити подвійний зв'язок; або необов'язково, R^9 і R^1 разом утворюють прямий зв'язок, і R^{10} з R^2 разом утворюють прямий зв'язок, щоб забезпечити

потрійний зв'язок;

R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, $-C(=O)R^{23}$, $-C(NH)NH_2$, SO_2R^{23} , CO_2R^{23} або $SO_2NR^{28}R^{29}$; або R^{11} і R^{12} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл;

кожний R^{13} , R^{22} і R^{23} незалежно вибирається з алкілу, гетероалкілу, алкенілу, арилу, аралкілу, карбоциклілу, гетероарилу або гетероциклілу;

R^6 , R^{19} , R^{30} , R^{34} і R^{35} , кожний незалежно, є воднем або алкілом;

R^{20} і R^{21} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, гетероциклілу, -
C(=O) R^{22} , SO_2R^{22} , CO_2R^{22} або $SO_2NR^{26}R^{27}$; або R^{20} і R^{21} , разом з атомом азоту, до якого вони
приєднані, утворюють N-гетероцикліл; і

кожний R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} і R^{29} незалежно вибираються з водню, алкілу, алкенілу,
5 фторалкілу, арилу, гетероарилу, карбоциклілу або гетероциклілу;

кожний R^{33} незалежно вибирається з галогену, OR^{34} , алкілу або фторалкілу; а $n \in 0, 1, 2, 3$
або 4; за тієї умови, що R^5 не є 2-(циклопропил)-1-етилом або незаміщеним нормальним
алкілом.

В іншому варіанті здійснення пропонується сполука формули (A), де:

10 Z – це $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$ або $-X-$
 $C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$;

R^1 і R^2 , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 , фторалкілу, $-OR^6$
або $-NR^7R^8$; або R^1 і R^2 разом утворюють оксо;

R^{31} і R^{32} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу C_1-C_5 або фторалкілу;

15 R^{36} і R^{37} , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 , фторалкілу, $-OR^6$
або $-NR^7R^8$; або R^{36} і R^{37} разом утворюють оксо;

R^3 і R^4 , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, алкенілу, фторалкілу, арилу,
гетероарилу, карбоциклілу або C-приєданого гетероциклілу; або R^3 і R^4 , разом з атомом
вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл або гетероцикліл; або R^3 і R^4 разом
20 утворюють іміно;

R^5 є алкілом C_5-C_{15} або карбоциклілалкілом;

R^7 і R^8 , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, гетероциклілу, -
C(=O) R^{13} , SO_2R^{13} , CO_2R^{13} або $SO_2NR^{24}R^{25}$; або R^7 і R^8 , разом з атомом азоту, до якого вони
приєднані, утворюють N-гетероцикліл;

25 X є $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=N-NR^{35})-$ або $-C(=N-$
 $OR^{35})-$;

R^9 і R^{10} , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу, фторалкілу, $-OR^{19}$, -
 $NR^{20}R^{21}$ або карбоциклілу; або R^9 і R^{10} утворюють оксо;

30 R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, $-C(=O)R^{23}$, SO_2R^{23} ,
 CO_2R^{23} або $SO_2NR^{28}R^{29}$; або R^{11} і R^{12} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють
N-гетероцикліл;

кожний R^{13} , R^{22} і R^{23} незалежно вибирається з алкілу, гетероалкілу, алкенілу, арилу,
аралкілу, карбоциклілу, гетероарилу або гетероциклілу;

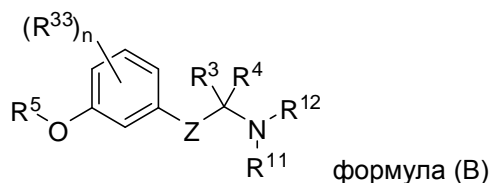
R^6 , R^{19} , R^{30} , R^{34} і R^{35} , кожний незалежно, є воднем або алкілом;

35 R^{20} і R^{21} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, гетероциклілу, -
C(=O) R^{22} , SO_2R^{22} , CO_2R^{22} або $SO_2NR^{26}R^{27}$; або R^{20} і R^{21} , разом з атомом азоту, до якого вони
приєднані, утворюють N-гетероцикліл; і

кожний R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} і R^{29} незалежно вибирається з водню, алкілу, алкенілу,
фторалкілу, арилу, гетероарилу, карбоциклілу або гетероциклілу;

40 кожний R^{33} незалежно вибирається з водню, OR^{34} , алкілу або фторалкілу; а $n \in 0, 1, 2, 3$ або
4.

В іншому варіанті здійснення пропонується сполука, що має структуру формули (B):



де:

45 Z – це $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$ або $-O-C(R^{31})(R^{32})-$;

R^1 і R^2 , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 , фторалкілу, $-OR^6$
або $-NR^7R^8$; або R^1 і R^2 разом утворюють оксо;

R^{31} і R^{32} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу C_1-C_5 або фторалкілу;

50 R^3 і R^4 кожний незалежно, вибираються з водню або алкілу; або R^3 і R^4 разом утворюють
іміно;

R^5 є алкілом C_5-C_{15} або карбоциклілалкілом;

R^7 і R^8 , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу або $-C(=O)R^{13}$; або R^7
і R^8 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл;

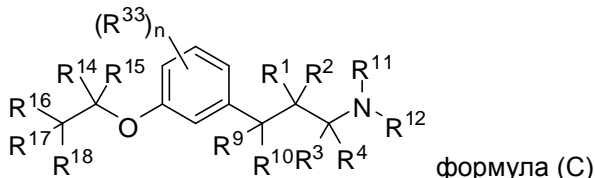
55 R^9 і R^{10} , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу, фторалкілу, $-OR^{19}$, -
 $NR^{20}R^{21}$ або карбоциклілу; або R^9 і R^{10} разом утворюють оксо;

R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу або $-C(=O)R^{23}$; або R^{11} і R^{12} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл; і кожний R^{13} , R^{22} і R^{23} незалежно вибирається з алкілу, алкенілу, арилу, аралкілу, карбоциклілу, гетероарилу або гетероциклілу;

5 R^6 , R^{19} і R^{34} , кожний незалежно, є воднем або алкілом; кожний R^{33} незалежно вибирається з галогену, OR^{34} , алкілу або фторалкілу; а $n \in 0, 1, 2, 3$ або 4;

R^{20} і R^{21} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, $-C(=O)R^{22}$; або R^{20} і R^{21} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл; і 10 кожний R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} і R^{29} незалежно вибирається з водню, алкілу, алкенілу, фторалкілу, арилу, гетероарилу, карбоциклілу або гетероциклілу.

В іншому варіанті здійснення пропонується сполука, що має структуру формули (C):



де:

15 R^1 і R^2 , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 , фторалкілу, $-OR^6$ або $-NR^7R^8$; або R^1 і R^2 разом утворюють оксо;

R^3 і R^4 , кожний незалежно, вибираються з водню або алкілу; або R^3 і R^4 разом утворюють іміно;

20 R^7 і R^8 , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу або $-C(=O)R^{13}$; або R^7 і R^8 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл;

R^9 і R^{10} , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу, фторалкілу, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ або карбоциклілу; або R^9 і R^{10} разом утворюють оксо;

R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу або $-C(=O)R^{23}$; або R^{11} і R^{12} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл;

25 кожний R^{13} , R^{22} і R^{23} незалежно вибирається з алкілу, алкенілу, арилу, аралкілу, карбоциклілу, гетероарилу або гетероциклілу;

R^6 , R^{19} і R^{34} , кожний незалежно, є воднем або алкілом;

R^{20} і R^{21} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, $-C(=O)R^{22}$; або R^{20} і R^{21} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл; і

30 кожний R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} і R^{29} незалежно вибираються з водню, алкілу, алкенілу, фторалкілу, арилу, гетероарилу, карбоциклілу або гетероциклілу;

R^{14} і R^{15} , кожний незалежно, вибираються з водню або алкілу;

R^{16} і R^{17} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу C_1-C_{13} , гало або фторалкілу; або R^{16} і R^{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл;

35 кожний R^{33} незалежно вибирається з галогену, OR^{34} , алкілу або фторалкілу; а $n \in 0, 1, 2, 3$ або 4; і

R^{18} вибирається з водню, алкілу, алкокси, гідрокси, гало або фторалкілу.

В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (C), в якій $n \in 0$ і кожний з R^{11} і R^{12} є воднем.

40 В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (C), в якій кожний з R^3 , R^4 , R^{14} і R^{15} є воднем.

В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (C), в якій

R^1 і R^2 , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 , $-OR^6$;

R^9 і R^{10} , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу, $-OR^{19}$; або R^9 і R^{10} разом

45 утворюють оксо;

R^6 і R^{19} , кожний незалежно, є воднем або алкілом;

R^{16} і R^{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл; і

R^{18} вибирається з водню, алкокси або гідрокси.

В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (C), в якій R^{16} і R^{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклогексил або циклогептил і R^{18} є воднем або гідрокси.

В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (C), в якій R^{16} і R^{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил або циклооктил і R^{18} є воднем або гідрокси.

55 В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (C), в якій R^{11} є воднем і

R^{12} є $-C(=O)R^{23}$, де R^{23} є алкілом.

В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (C), в якій

R^1 і R^2 , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 або $-OR^6$;

R^9 і R^{10} , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу або $-OR^{19}$; або R^9 і R^{10}

5 разом утворюють оксо;

R^6 і R^{19} кожний незалежно, вибираються з водню або алкілу;

R^{16} і R^{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл; і

R^{18} є воднем, гідрокси або алкокси.

В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (C), в якій

10 $n \in 0$;

R^{16} і R^{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють цикlopентил,

циклогексил або циклогексил; і

R^{18} є воднем або гідрокси.

В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (C), в якій

15 R^1 і R^2 , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 або $-OR^6$;

R^9 і R^{10} , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу або $-OR^{19}$; або R^9 і R^{10}

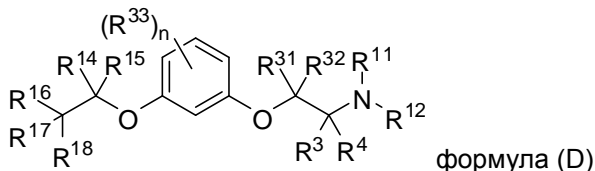
разом утворюють оксо;

R^6 і R^{19} кожний незалежно, є воднем або алкілом;

R^{16} і R^{17} незалежно вибираються з алкілу C_1-C_{13} ; і

20 R^{18} є воднем, гідрокси або алкокси.

В додатковому варіанті здійснення пропонується сполука, що має структуру формули (D):



де:

R^{31} і R^{32} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу C_1-C_5 або фторалкілу;

25 R^3 і R^4 , кожний незалежно, вибираються з водню або алкілу; або R^3 і R^4 разом утворюють

іміно;

R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу або $-C(=O)R^{23}$; або

R^{11} і R^{12} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл;

R^{23} вибирається з алкілу, алкенілу, арилу, карбоциклілу, гетероарилу або гетероциклілу;

30 R^{14} і R^{15} , кожний незалежно, вибираються з водню або алкілу;

R^{16} і R^{17} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу C_1-C_{13} , гало або фторалкілу; або

R^{16} і R^{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл;

R^{18} вибирається з водню, алкілу, алкокси, гідрокси, гало або фторалкілу;

R^{34} є воднем або алкілом; і

35 кожний R^{33} незалежно вибирається з водню, OR^{34} , алкілу або фторалкілу; а $n \in 0, 1, 2, 3$ або

4.

В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (D), в якій $n \in 0$, а кожний з R^{11} і R^{12} є воднем.

В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (D), в якій кожний R^3 , R^4 , R^{14} і R^{15} є воднем.

40 В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (D), в якій R^{31} і R^{32} , кожний незалежно, є воднем або алкілом C_1-C_5 ;

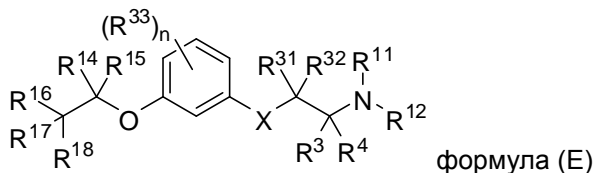
R^{16} і R^{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл; і

R^{18} є воднем, гідрокси або алкокси.

45 В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (C), в якій R^{16} і R^{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють цикlopентил, циклогексил або циклогептил і R^{18} є воднем або гідрокси.

В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (D), в якій R^{31} і R^{32} , кожний незалежно, вибираються з водню або алкілу C_1-C_5 ; і R^{18} є воднем, гідрокси або алкокси.

50 В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (E):



де:

X is-S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -N(R³⁰)-, -C(=O)-, -C(=CH₂)-, -C(=N-NR³⁵)- або -C(=N-OR³⁵)-;R³¹ і R³², кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу C₁-C₅ або фторалкілу;R³ і R⁴, кожний незалежно, вибираються з водню або алкілу; або R³ і R⁴ разом утворюють

5 іміно;

R¹¹ і R¹², кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу або -C(=O)R²³; абоR¹¹ і R¹², разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл;R²³ вибирається з алкілу, алкенілу, арилу, карбоциклілу, гетероарилу або гетероциклілу;R¹⁴ і R¹⁵, кожний незалежно, вибираються з водню або алкілу;10 R¹⁶ і R¹⁷, кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу C₁-C₁₃, гало або фторалкілу; абоR¹⁶ і R¹⁷, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл;R³⁰, R³⁴ і R³⁵ кожний незалежно, є воднем або алкілом;R¹⁸ вибирається з водню, алкілу, алкокси, гідрокси, гало або фторалкілу;кожний R³³ незалежно вибирається з галогену, OR³⁴, алкілу або фторалкілу; а n є 0, 1, 2, 3

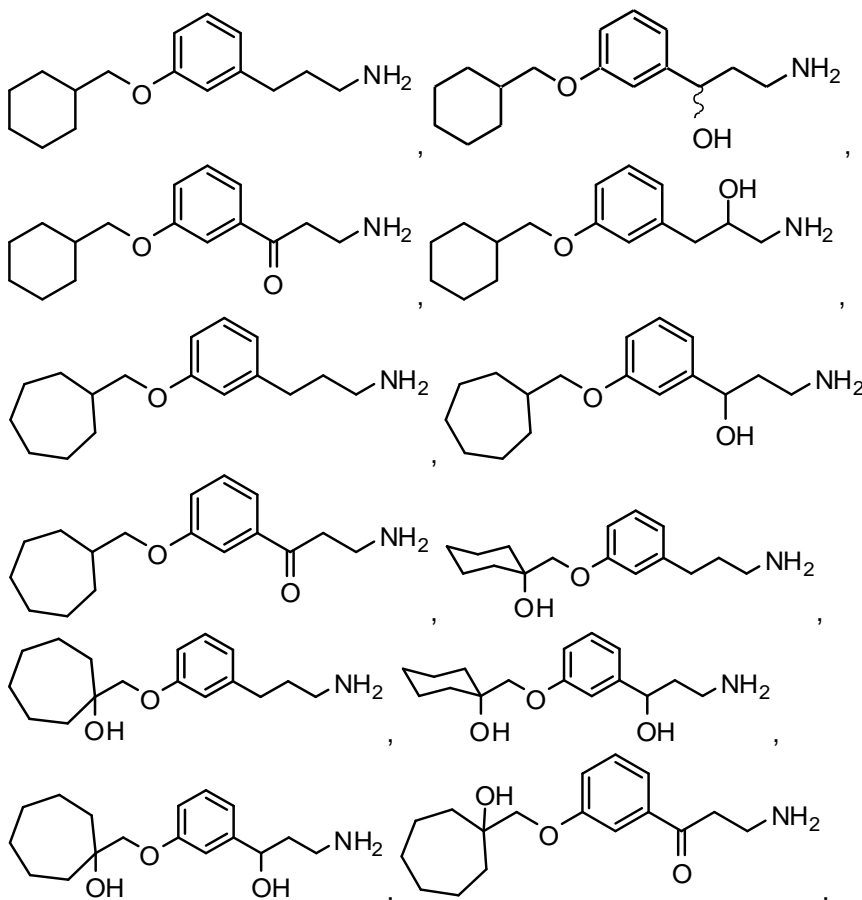
15 або 4...

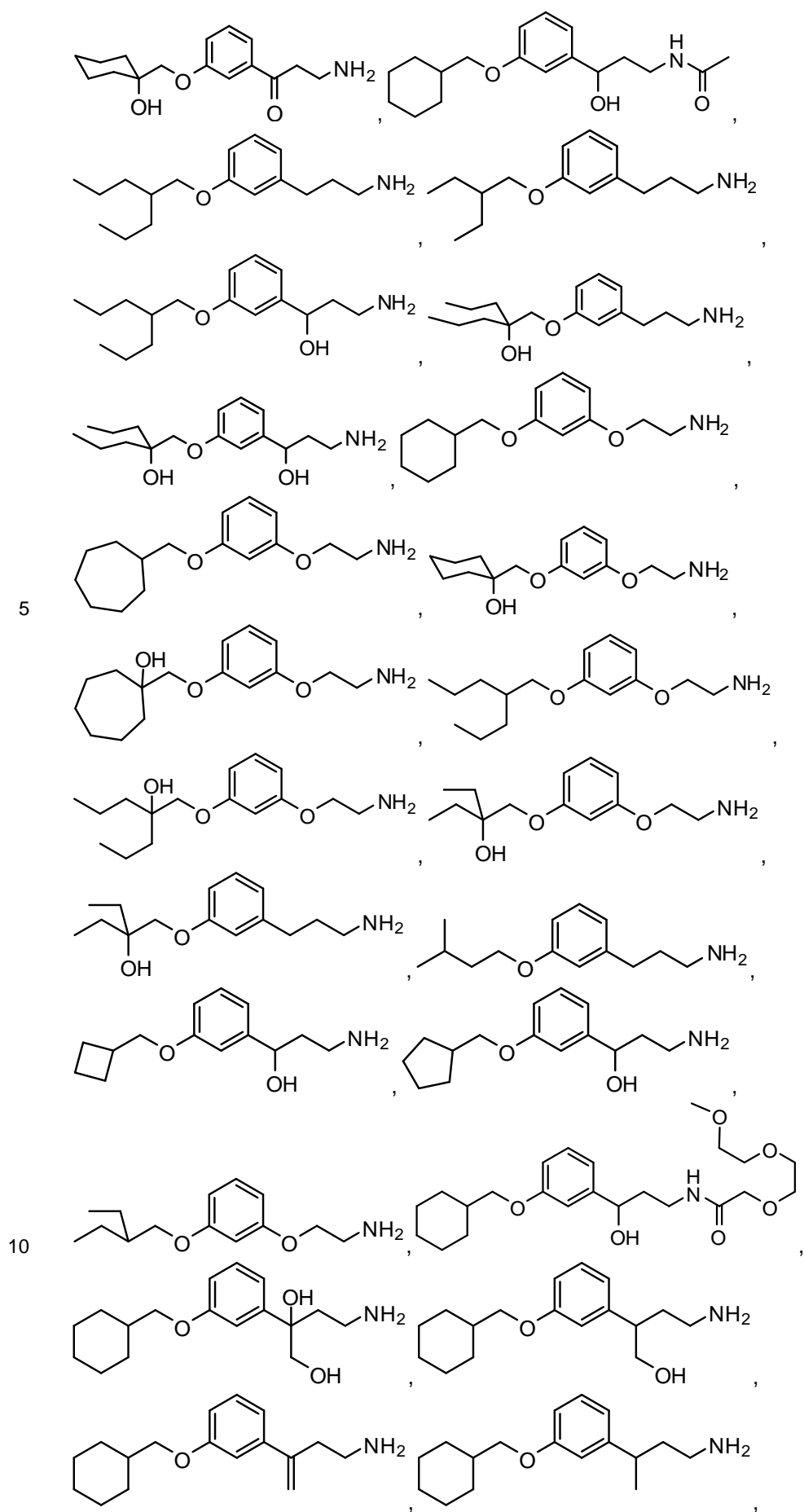
В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (E), в якій n є 0 і кожний R¹¹ і R¹² є воднем.В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (E), в якій кожний R³, R⁴, R¹⁴ і R¹⁵ є воднем.

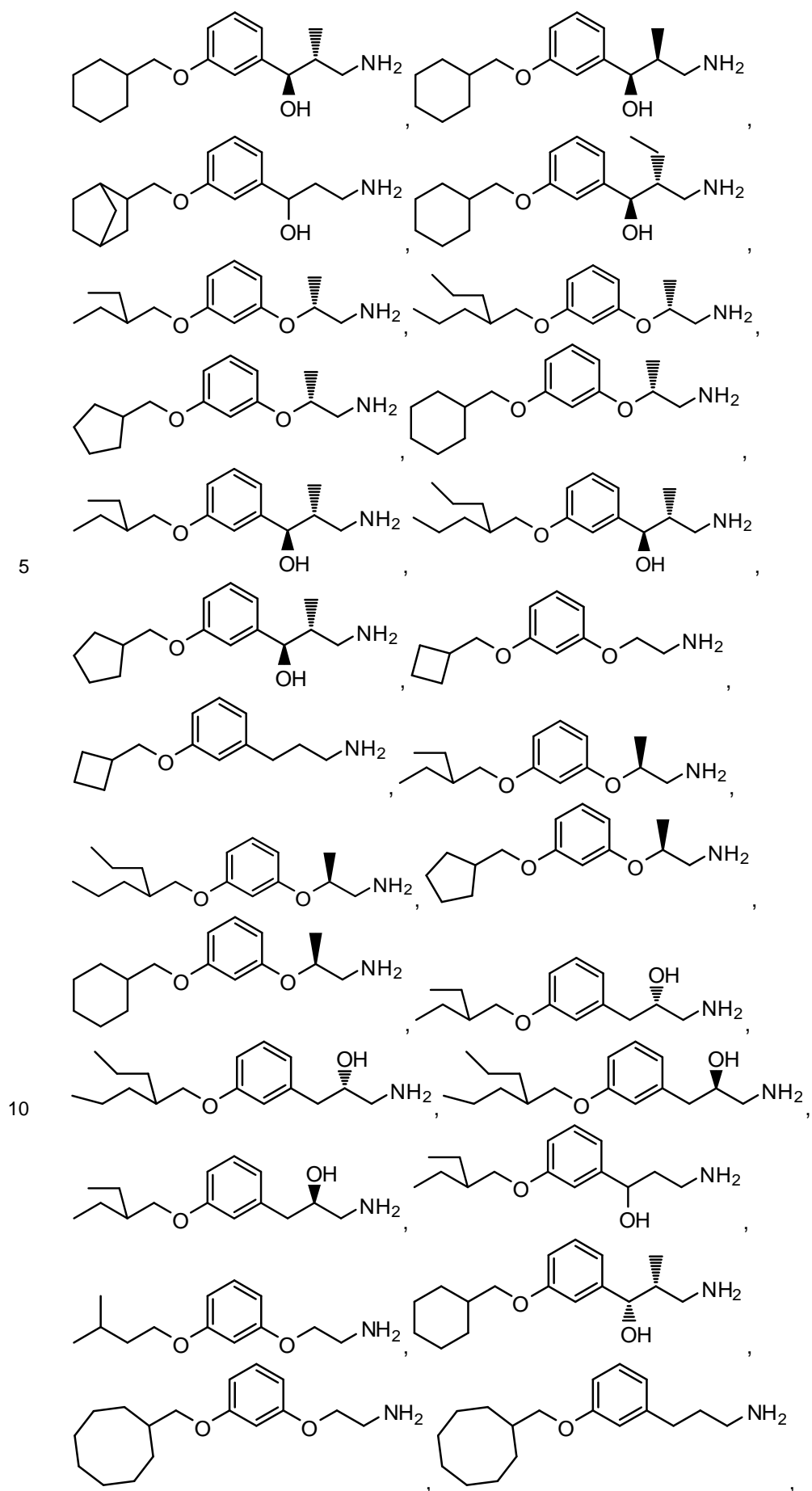
20 В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (E), в якій

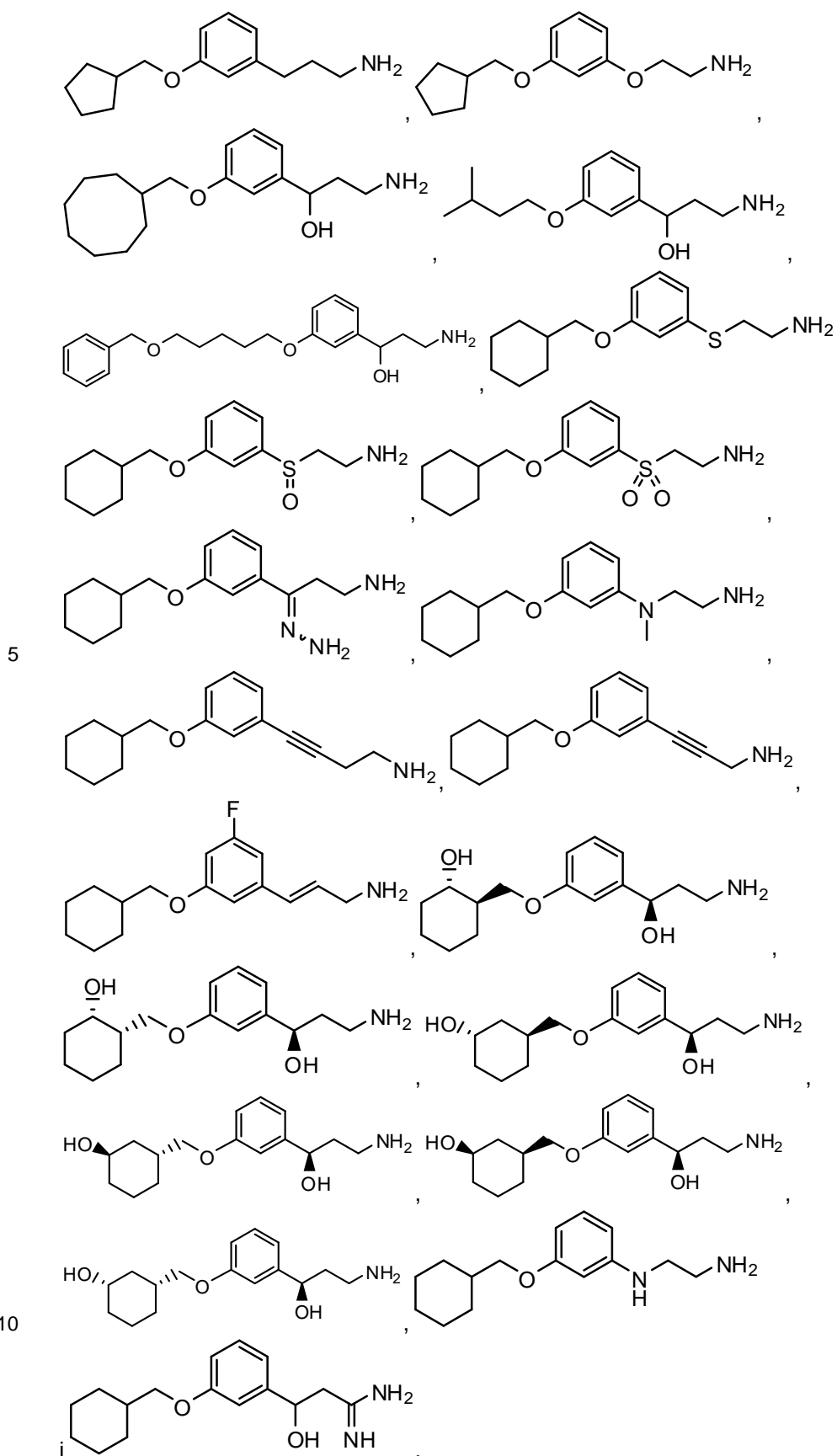
R³¹ і R³², кожний незалежно, є воднем або алкілом C₁-C₅;R¹⁶ і R¹⁷, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл; іR¹⁸ є воднем, гідрокси або алкокси.25 В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (E), в якій R¹⁶ і R¹⁷, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопентил, циклогексил або циклогептил і R¹⁸ є воднем або гідрокси.В подальшому варіанті здійснення пропонується сполука формули (E), в якій R³¹ і R³², кожний незалежно, вибираються з водню або алкілу C₁-C₅; і R¹⁸ є воднем, гідрокси або алкокси.

30 В додатковому варіанті здійснення пропонується сполука формули (A), вибрана з групи, яка включає:



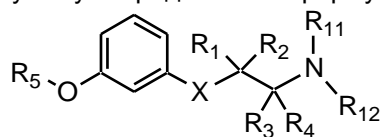






В певних варіантах здійснення сполука, що є похідним зв'язаного з алкоксифенілом аміну, включає мета-заміщений зв'язок, який закінчується в частині, що містить азот. Цей зв'язок містить зв'язувальні атоми, включаючи щонайменше два атоми вуглецю і до одного гетероатому, такого як сірка, кисень або азот. Ці зв'язувальні атоми утворюють комбінацію з

лінійної будови стабільних хімічних зв'язків, включаючи одинарні, подвійні або потрійні зв'язки вуглець-вуглець, зв'язки вуглець-азот, зв'язки азот-азот, зв'язки вуглець-кисень, зв'язки вуглець-сірка і т.п. Отже, такі сполуки можуть бути представлені формулою (I):



формула (I)

як таутомер або суміш таутомерів, або як фармацевтично прийнятна сіль, гідрат, сольват, N-оксид або попередник лікарського засобу з них, де:

R_1 і R_2 є однаковими або різними, незалежно один від одного, воднем, галогеном, алкілом, фторалкілом, $-OR_6$, $-NR_7R_8$ або карбоциклілом; або

R_1 і R_2 утворюють оксо;

R_3 і R_4 є однаковими або різними, незалежно один від одного, воднем або алкілом;

R_5 є алкілом C_5 - C_{15} або карбоциклілалкілом;

R_6 є воднем або алкілом;

R_7 і R_8 є однаковими або різними, незалежно один від одного, воднем, алкілом, карбоциклілом, $or-C(=O)R_{13}$; або

R_7 і R_8 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл;

X є $-C(R_9)(R_{10})-$ або $-O-$;

R_9 і R_{10} є однаковими або різними, незалежно один від одного, воднем, галогеном, алкілом, фторалкілом, $-OR_6$, $-NR_7R_8$ або карбоциклілом; або R_9 і R_{10} утворюють оксо;

R_{11} і R_{12} є однаковими або різними, незалежно один від одного, воднем, алкілом, карбоциклілом або $-C(=O)R_{13}$; або

R_{11} і R_{12} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл; і

R_{13} є алкілом, алкенілом, арилом, карбоциклілом, гетероарилом або гетероциклілом.

В певних варіантах здійснення кожний з R_{11} і R_{12} є воднем.

В інших варіантах здійснення R_{11} є воднем і R_{12} є $-C(=O)R_{13}$, де R_{13} є алкілом.

В певних варіантах здійснення кожний з R_3 і R_4 є воднем.

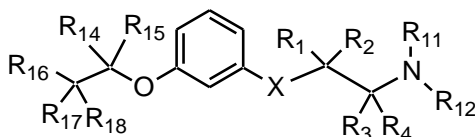
В інших певних варіантах здійснення R_1 , R_2 , R_9 і R_{10} , кожний незалежно, є воднем, галогеном, алкілом або $-OR_6$, де R_6 є воднем або алкілом.

В іншому конкретному варіанті здійснення кожний з R_1 , R_2 , R_9 і R_{10} є незалежно воднем або $-OR_6$, де R_6 є воднем або алкілом.

В конкретному варіанті здійснення R_9 і R_{10} разом утворюють оксо.

В інших варіантах здійснення R_5 є алкілом C_5 - C_8 .

В одному варіанті здійснення R_5 є $-C(R_{14})(R_{15})-C(R_{16})(R_{17})(R_{18})$, і сполука формули (I) може бути представлена структурою формули (II):



формула (II)

як таутомер або суміш таутомерів, або як фармацевтично прийнятна сіль, гідрат, сольват, N-оксид або попередник лікарського засобу з них, де:

R_1 і R_2 є однаковими або різними, незалежно один від одного, воднем, галогеном, алкілом, фторалкілом, $-OR_6$, $-NR_7R_8$ або карбоциклілом; або R_1 і R_2 утворюють оксо;

R_3 і R_4 є однаковими або різними, незалежно один від одного, воднем або алкілом;

R_6 є воднем або алкілом;

R_7 і R_8 є однаковими або різними, незалежно один від одного, воднем, алкілом, карбоциклілом або $-C(=O)R_{13}$; або

R_7 і R_8 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл;

X є $-C(R_9)(R_{10})-$ або $-O-$;

R_9 і R_{10} є однаковими або різними, незалежно один від одного, воднем, галогеном, алкілом, фторалкілом, $-OR_6$, $-NR_7R_8$ або карбоциклілом; або R_9 і R_{10} утворюють оксо;

R_{11} і R_{12} є однаковими або різними, незалежно один від одного, воднем, алкілом, карбоциклілом, або $-C(=O)R_{13}$; або

R_{11} і R_{12} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл;

R_{13} є алкілом, алкенілом, арилом, карбоциклілом, гетероарилом або гетероциклілом;

R_{14} і R_{15} є однаковими або різними, незалежно один від одного, воднем або алкілом;

R_{16} і R_{17} є однаковими або різними, незалежно один від одного, воднем, алкілом C_1-C_{13} , гало або фторалкілом, або

R_{16} і R_{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані утворюють карбоцикліл, гетероцикліл, який має щонайменше один кільцевий атом кисню, або моно циклічний гетероарил; і

R_{18} є воднем, алкілом, алкокси, гідрокси, гало або фторалкілом.

В певних варіантах здійснення в сполуці, що має структуру, представлену формулою (II), кожний з R_{11} і R_{12} є воднем.

В інших варіантах здійснення R_{11} є воднем і R_{12} є $-C(=O)R_{13}$, де R_{13} є алкілом.

В певних варіантах здійснення кожний з R_3 , R_4 , R_{14} і R_{15} є воднем.

В певних варіантах здійснення X є $-C(R_9)(R_{10})-$ і кожний з R_9 і R_{10} є незалежно воднем, галогеном, алкілом або $-OR_6$, де R_6 є воднем або алкілом.

В подальших варіантах здійснення кожний з R_1 , R_2 , R_9 і R_{10} є незалежно воднем або $-OR_6$, де R_6 є воднем або алкілом, R_{16} і R_{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл, і R_{18} є воднем, гідрокси або алкокси.

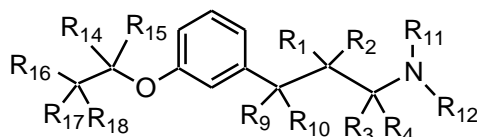
В іншому конкретному варіанті здійснення X є $-C(R_9)(R_{10})-$, а R_9 і R_{10} разом утворюють оксо.

В подальших варіантах здійснення кожний з R_1 і R_2 є незалежно воднем або $-OR_6$, де R_6 є воднем або алкілом, R_9 і R_{10} разом утворюють оксо, R_{16} і R_{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл, і R_{18} є воднем, гідрокси або алкокси.

В подальших варіантах здійснення R_{16} і R_{17} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклогексил або циклогептил, і R_{18} є воднем або гідрокси.

В ще інших варіантах здійснення кожний з R_{16} і R_{17} є незалежно алкілом C_1-C_{13} , і R_{18} є воднем або гідрокси.

В певних варіантах здійснення сполуки формули (II), X є $-C(R_9)(R_{10})-$ і ця сполука має структуру формули (IIa):



формула (IIa)

як таутомер або суміш таутомерів, або як фармацевтично прийнятна сіль, гідрат, сольват, N-оксид або попередник лікарського засобу з них, де:

R_1 і R_2 є однаковими або різними, незалежно один від одного, воднем, галогеном, алкілом, фторалкілом, $-OR_6$, $-NR_7R_8$ або карбоциклілом; або R_1 і R_2 утворюють оксо;

R_3 і R_4 є однаковими або різними, незалежно один від одного, воднем або алкілом;

R_6 є воднем або алкілом; R_7 і R_8 є однаковими або різними, незалежно один від одного, воднем, алкілом, карбоциклілом або $-C(=O)R_{13}$; або R_7 і R_8 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл;

R_9 і R_{10} є однаковими або різними, незалежно один від одного, воднем, галогеном, алкілом, фторалкілом, $-OR_6$, $-NR_7R_8$ або карбоциклілом; або R_9 і R_{10} утворюють оксо;

R_{11} і R_{12} є однаковими або різними, незалежно один від одного, воднем, алкілом, карбоциклілом або $-C(=O)R_{13}$; або

R_{11} і R_{12} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл;

R_{13} є алкілом, алкенілом, арилом, карбоциклілом, гетеро арилом або гетероциклілом;

R_{14} і R_{15} є однаковими або різними, незалежно один від одного, воднем або алкілом;

R_{16} і R_{17} є однаковими або різними, незалежно один від одного, воднем, алкілом C_1-C_{13} , гало або фторалкілом, або

R_{16} і R_{17} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл, гетероцикліл, який має щонайменше один кільцевий атом кисню, або моно циклічний гетероарил; і

R_{18} є воднем, алкілом, алкокси, гідрокси, гало або фторалкілом.

В певних варіантах здійснення ця сполука має структуру, представлену формулою (IIa), де кожний з R_{11} і R_{12} є воднем.

В інших варіантах здійснення R_{11} є воднем і R_{12} є $-C(=O)R_{13}$, де R_{13} є алкілом.

В інших варіантах здійснення кожний з R_3 , R_4 , R_{14} і R_{15} є воднем.

В конкретному варіанті здійснення кожний з R_9 і R_{10} є незалежно воднем, галогеном, алкілом або $-OR_6$, де R_6 є воднем або алкілом.

В подальших варіантах здійснення кожний з R_{11} і R_{12} є воднем, кожний з R_1 , R_2 , R_9 і R_{10} є незалежно воднем або $-OR_6$, де R_6 є воднем або алкілом, R_{16} і R_{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл, і R_{18} є воднем, гідрокси або алкокси.

В подальших варіантах здійснення R_{11} є воднем, R_{12} є $-C(=O)R_{13}$, де R_{13} є алкілом, кожний з R_1 , R_2 , R_9 і R_{10} є незалежно воднем або $-OR_6$, де R_6 є воднем або алкілом, R_{16} і R_{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл, і R_{18} є воднем, гідрокси або алкокси.

5 В іншому конкретному варіанті здійснення R_9 і R_{10} разом утворюють оксо.

В подальших варіантах здійснення кожний з R_{11} і R_{12} є воднем, кожний з R_1 і R_2 є незалежно воднем або $-OR_6$, де R_6 є воднем або алкілом, R_9 і R_{10} разом утворюють оксо, R_{16} і R_{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл, і R_{18} є воднем, гідрокси або алкокси.

10 В подальших варіантах здійснення R_{16} і R_{17} , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклогексил або циклогептил, і R_{18} є воднем або гідрокси.

Певні описані тут сполуки мають структури, показані в Таблиці 1. Номер прикладу стосується конкретного, наведеного тут Прикладу, який описує приготування сполуки, що має показані структуру/назву.

15

ТАБЛИЦЯ 1

Номер прикладу	Структура	Назва
1		3-(3-(циклогексилметокси)феніл) пропан-1-амін
4, 28, 29		(R та/або S) 3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл) пропан-1-ол
5		3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл) пропан-1-он
6		1-аміно-3-(3-(циклогексилметокси)феніл) пропан-2-ол
14		3-(3-(циклогептилметокси)феніл) пропан-1-амін
15		3-аміно-1-(3-(циклогептилметокси)феніл) пропан-1-ол
16		3-аміно-1-(3-(циклогептилметокси)феніл) пропан-1-он
10		1-((3-(3-амінопропил)фенокси)метил) циклогексанол

ТАБЛИЦЯ 1

Номер прикладу	Структура	Назва
11		1-((3-(3-амінопропил)фенокс)метил) циклогептанол
12		1-((3-(3-аміно-1-гідроксипропил) фенокс)метил) циклогексанол
13		1-((3-(3-аміно-1- гідроксипропил) фенокс)метил) циклогептанол
24		3-аміно-1-(3-(циклогептилметокси) феніл) пропан-1-он
22		3-аміно-1-(3-((1-гідроксикіклогексил) метокси)феніл)пропан-1-он
19		N-(3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідроксипропил)ацетамід
34		3-аміно-1-(3-(циклобутилметокси)феніл)пропан-1-ол
35		3-аміно-1-(3-(циклопентилметокси) феніл)пропан-1-ол
77		N-(3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідроксипропил)-2-(2-(2-метоксиетокси)етокси)ацетамід
56		(1R, 2R)-3-аміно-1-(3-(циклопентилметокси)феніл)-2-метилпропан-1-ол
79		4-аміно-2-(3-(циклогексилметокси) феніл)бутан-1,2-діол
80		4-аміно-2-(3-(циклогексилметокси) феніл)бутан-1-ол

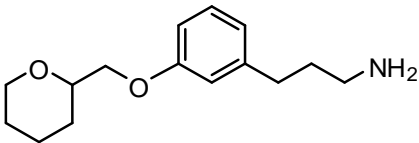
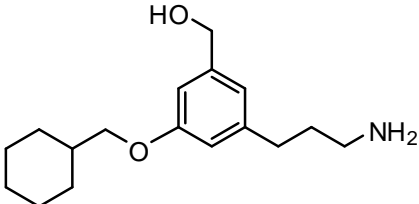
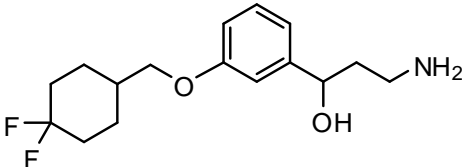
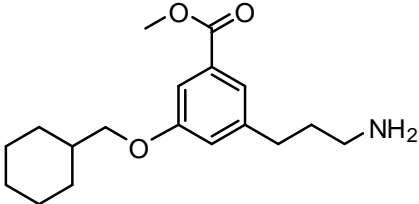
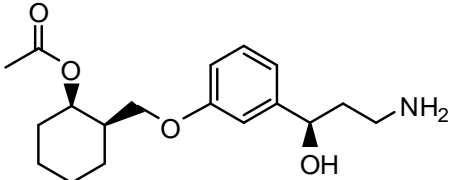
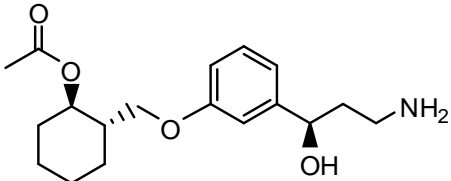
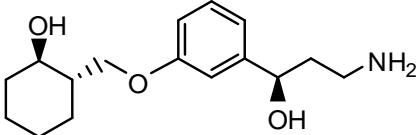
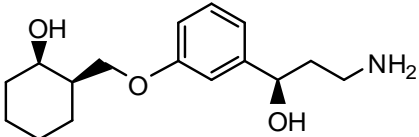
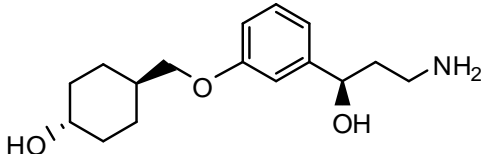
ТАБЛИЦЯ 1

Номер прикладу	Структура	Назва
78		3-(3-(циклогексилметокси)феніл)бут-3-ен-1-амін
81		3-(3-(циклогексилметокси)феніл)бутан-1-амін
73		(1S, 2S)-3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)-2-метилпропан-1-ол
74		(1R, 2R)-3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)-2-метилпропан-1-ол
75		(1R, 2S)-3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)-2-метилпропан-1-ол
48		3-аміно-1-(3-(біцикло[2.2.1]гептан-2-ілметокси)феніл)пропан-1-ол
49		(1R, 2R)-2-(амінометил)-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)бутан-1-ол
60		3-(3-(циклопропилметокси)феніл)пропан-1-амін
61		3-(3-(циклобутилметокси)феніл)пропан-1-амін
71		3-аміно-1-(3-(циклопропилметокси)феніл)пропан-1-ол
76		(1S, 2R)-3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)-2-метилпропан-1-ол
99		3-(3-(циклооктилметокси)феніл)пропан-1-амін

ТАБЛИЦЯ 1

Номер прикладу	Структура	Назва
103		3-(3-(циклопентилметокси)феніл)пропан-1-амін
106		3-аміно-1-(3-(циклооктилметокси)феніл)пропан-1-ол
83		3-аміно-1-(3-((тетрагідро-2Н-пиран-2-іл)метокси)феніл)пропан-1-ол
122		3-(3-(тіазол-2-ілметокси)феніл)пропан-1-амін
126		3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідразонопропан-1-амін
130		3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідроксипропанімідамід
135		1-((3-(3-амінопропил)фенокс)метил)циклооктанол
168		3-(3-(циклогексилметокси)-5-фторфеніл)пропан-1-амін
146		3-аміно-1-(2-бром-5-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1-ол
147		(1,2-cis)-2-((3-(3-амінопропил)фенокс)метил)циклогексанол
148		(1,2-trans)-2-((3-(3-амінопропил)фенокс)метил)циклогексанол

ТАБЛИЦЯ 1

Номер прикладу	Структура	Назва
162		3-((3-((тетрагідро-2Н-піран-2-іл)метокси)феніл)пропан-1-амін
142		(3-((3-амінопропил)-5-(циклогексилметокси)феніл)метанол
169		3-аміно-1-((3-((4,4-дофторциклогексил)метокси)феніл) пропан-1-ол
170		метил 3-((3-амінопропил)-5-(циклогексилметокси)бензоат
174		(1,2-cis)-2-((3-((R)-3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил) циклогексил ацетат
173		(1,2-trans)-2-((3-((R)-3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил) циклогексил ацетат
175		(1,2-trans)-2-((3-((R)-3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил) циклогексанол
176		(1,2-cis)-2-((3-((R)-3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил) циклогексанол
172		(1,4-trans)-4-((3-((R)-3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил) циклогексанол

ТАБЛИЦЯ 1

Номер прикладу	Структура	Назва
171		(1,4-cis)-4-(((3-((R)-3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил)циклогексанол
177		(1S, 2S)-3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1,2-діол
178		(1R, 2R)-3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1,2-діол
179		(R)-3-(3-аміно-1-гідроксипропил)-5-(циклогексилметокси)фенол
180		(1S, 2R)-3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1,2-діол
181		1-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-(метиламіно)пропан-1-он
182		1-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-(диметиламіно)пропан-1-
184		4-(3-(циклогексилметокси)феніл)бутан-1-амін
185		2-(3-(циклогексилметокси)бензилокси)етанамін
186		3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-N-метилпропан-1-амін
187		1-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-(метиламіно)пропан-1-ол

ТАБЛИЦЯ 1

Номер прикладу	Структура	Назва
188		1-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-(диметиламіно)пропан-1-ол
189		(R)-N-(3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідроксипропіл)-2,2,2-трифторацетамід
190		1-(3-(циклогексилметокси)бензил)гуанідин
191		(R)-1-(3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідроксипропіл)гуанідин
192		3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-метоксипропан-1-амін
193		3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-фторпропан-1-амін
194		1-аміно-3-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-2-он
195		3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-2-фторпропан-1-амін

В подальших варіантах здійснення кожний з R_{11} і R_{12} є воднем, кожний з R_1 , R_2 , R_9 і R_{10} є незалежно воднем або $-OR_6$, де R_6 є воднем або алкілом, кожний з R_{16} і R_{17} є незалежно воднем або алкілом C_1-C_{13} , і R_{18} є воднем, гідрокси або алкокси.

5 В подальших варіантах здійснення R_{11} є воднем, R_{12} є $-C(=O)R_{13}$, де R_{13} є алкілом, кожний з R_1 , R_2 , R_9 і R_{10} є незалежно воднем або $-OR_6$, де R_6 є воднем або алкілом, кожний з R_{16} і R_{17} є незалежно воднем або алкілом C_1-C_{13} , і R_{18} є воднем, гідрокси або алкокси.

В іншому конкретному варіанті здійснення R_9 і R_{10} разом утворюють оксо.

10 В подальших варіантах здійснення кожний з R_{11} і R_{12} є воднем, кожний з R_1 і R_2 є незалежно воднем або $-OR_6$, де R_6 є воднем або алкілом, R_9 і R_{10} разом утворюють оксо, кожний з R_{16} і R_{17} є незалежно алкілом C_1-C_{13} , і R_{18} є воднем, гідрокси або алкокси.

В подальших варіантах здійснення R_{11} є воднем, R_{12} є $-C(=O)R_{13}$, кожний з R_1 і R_2 є незалежно воднем або $-OR_6$, де R_6 є воднем або алкілом, R_9 і R_{10} разом утворюють оксо, кожний з R_{16} і R_{17} є незалежно алкілом C_1-C_{13} , і R_{18} є воднем, гідрокси або алкокси.

15 Певні описані тут сполуки мають структури, наведені в Таблиці 2. Номер прикладу стосується конкретного, наведеного тут Прикладу, який описує приготування сполуки, що має показані структуру/назву.

ТАБЛИЦЯ 2

Номер Прикладу	Структура	Назва
2		3-(3-(2-пропилпентилокси)феніл)пропан-1-амін
3		3-(3-(2-етилбутокси)феніл)пропан-1-амін
17		3-аміно-1-(3-(2-пропилпентилокси)феніл)пропан-1-ол
21		4-((3-(3-амінопропил)фенокси)метил)гептан-4-ол
20		4-((3-(3-аміно-1-гідроксипропил)фенікси)метил)гептан-4-ол
23		3-аміно-1-(3-(2-гідрокси-2-пропилпентилокси)феніл)пропан-1-он
30		3-((3-(3-аміно-1-гідроксипропил)фенікси)метил)пентан-3-ол
32		3-((3-(3-амінопропил)фенокси)метил)пентан-3-ол
33		3-(3-(ізопентилокси)феніл)пропан-1-амін
39		4-(3-(3-амінопропил)фенокси)бутанамід
40		3-(3-(2-метоксиетокси)феніл)пропан-1-амін
41		3-(3-(4-метоксибутокси)феніл)пропан-1-амін
42		3-(3-(4-(бензилокси)бутокси)феніл)пропан-1-амін
43		4-(3-(3-амінопропил)фенокси)бутан-1-ол

ТАБЛИЦЯ 2

Номер Прикладу	Структура	Назва
44		3-(3-(пентилокси)феніл)пропан-1-амін
45		3-аміно-1-(3-(2-етилбутокс)феніл)пропан-1-ол
72		(1R, 2R)-3-аміно-1-(3-(2-етилбутокс)феніл)-2-метилпропан-1-ол
54		3-аміно-фенетоксифеніл)пропан-1-ол
55		(1R, 2R)-3-аміно-2-метил-1-(3-(2-пропилпентилокси)феніл)пропан-1-ол
70		3-(3-фенетоксифеніл)пропан-1-амін
66		(S)-1-аміно-3-(3-(2-етилбутокс)феніл)пропан-2-ол
67		(S)-1-аміно-3-(3-(2-пропилпентилокси)феніл)пропан-2-ол
68		(R)-1-аміно-3-(3-(2-пропилпентилокси)феніл)пропан-2-ол
69		(R)-1-аміно-3-(3-(2-етилбутокс)феніл)пропан-2-ол
86		3-аміно-1-(3-(2-метоксиетокс)феніл)пропан-1-ол
87		3-аміно-1-(3-(пентилокси)феніл)пропан-1-ол
88		3-аміно-1-(3-(4-метоксибутокс)феніл)пропан-1-ол
96		3-(3-(3-фенілпропокс)феніл)пропан-1-амін

ТАБЛИЦЯ 2

Номер Прикладу	Структура	Назва
97		3-(3-(3-(бензилокси)пропокси)феніл)пропан-1-амін
98		3-(3-(3-амінопропил)фенокси)пропан-1-ол
102		3-(3-(2-(бензилокси)етокси)феніл)пропан-1-амін
107		3-аміно-1-(3-(ізопентилокси)феніл)пропан-1-ол
108		3-аміно-1-(3-(3-метоксипропокси)феніл)пропан-1-ол
109		3-аміно-1-(3-(2-гідроксиетокси)феніл)пропан-1-ол
110		3-аміно-1-(3-(3-гідроксипропокси)феніл)пропан-1-ол
114		3-аміно-1-(3-(4-(бензилокси)бутокси)феніл)пропан-1-ол
115		3-аміно-1-(3-(5-(бензилокси)пентилокси)феніл)пропан-1-ол
116		4-(3-(3-амінопропил)фенокси)-N-метилбутанамід
117		4-(3-(3-амінопропил)фенокси)-N, N-диметилбутанамід
118		2-(3-(3-амінопропил)фенокси)етанол
131		3-аміно-1-(3-(3-(бензилокси)пропокси)феніл)пропан-1-ол

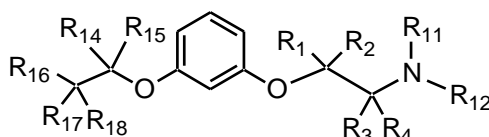
ТАБЛИЦЯ 2

Номер Прикладу	Структура	Назва
132		3-аміно-1-(3-(2-(бензилокси)етокси)феніл)пропан-1-ол
136		3-(3-(5-(бензилокси)пентилокси)феніл)пропан-1-амін
155		4-(3-(3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)-N-метилбутанамід
150		2-(3-(3-амінопропил)фенокси)-1-фенілетанол
151		5-(3-(3-амінопропил)фенокси)пентан-1-ол
152		1-(3-(3-амінопропил)фенокси)-3-метилбутан-2-ол
149		4-(3-(3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)бутанамід
157		4-(3-(3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)-N, N-диметилбутанамід
158		1-(3-(3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси) -3-метилбутан-2-ол
161		3-аміно-1-(3-(2-гідрокси-2-фенілетокси)феніл)пропан-1-ол
163		1-(3-(3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси) пентан-2-ол
165		4-(3-(3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)бутан-1-ол
166		5-(3-(3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси) пентан-1-ол

ТАБЛИЦЯ 2

Номер Прикладу	Структура	Назва
167		1-(3-(3-амінопропил)фенокси)пентан-2-ол
183		(3-(2-пропилпентилокси)феніл) метанамін

В певних варіантах здійснення сполуки формули (II), X є -O-, і ця сполука має структуру формули (IIb):



формула (IIb)

як таутомер або суміш таутомерів, або як фармацевтично прийнятна сіль, гідрат, сольват, N-оксид або попередник лікарського засобу з них, де:

R_1 і R_2 є однаковими або різними, незалежно один від одного, воднем, галогеном, алкілом, фторалкілом або карбоциклілом;

R_3 і R_4 є однаковими або різними, незалежно один від одного, воднем або алкілом;

R_{11} і R_{12} є однаковими або різними, незалежно один від одного, воднем, алкілом, карбоциклілом або -C(=O) R_{13} ; або

R_{11} і R_{12} , разом з атомом азоту до якого вони приєднані, утворюють N-гетероциклі;

R_{13} є алкілом, алкенілом, арилом, карбоциклілом, гетероарилом або гетероциклілом;

R_{14} і R_{15} є однаковими або різними, незалежно один від одного, воднем або алкілом;

R_{16} і R_{17} є однаковими або різними, незалежно один від одного, воднем, алкілом C_1 - C_{13} , гало або фторалкілом, або R_{16} і R_{17} , разом з атомом вуглецю до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл, гетероцикліл, який має щонайменше один кільцевий атом кисню, або моноциклічний гетероарил; і

R_{18} є воднем, алкілом, алкокси, гідрокси, гало або фторалкілом.

В певних варіантах здійснення в сполучі, що має структуру формули (IIb), кожний з R_{11} і R_{12} є воднем.

В інших варіантах здійснення R_{11} є воднем і R_{12} є -C(=O) R_{13} , де R_{13} є алкілом.

В інших варіантах здійснення кожний з R_3 , R_4 , R_{14} і R_{15} є воднем.

В певних варіантах здійснення кожний з R_{11} і R_{12} є воднем, кожний з R_1 і R_2 є незалежно воднем або алкілом, кожний з R_3 , R_4 , R_{14} і R_{15} є воднем, R_{16} і R_{17} , разом з атомом вуглецю до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл, і R_{18} є воднем, гідрокси або алкокси.

В певних конкретних варіантах здійснення R_{16} і R_{17} , разом з атомом вуглецю до якого вони приєднані, утворюють циклогексил або циклогептил, і R_{18} є воднем або гідрокси.

Певні описані тут сполуки мають структури, наведені в Таблиці 3. Номер прикладу стосується конкретного, наведеного тут Прикладу, який описує приготування сполуки, що має показані структуру/назву.

ТАБЛИЦЯ 3

Номер Прикладу	Структура	Назва
7		2-(3-(циклогексилметокси)фенокси) етанамін

9		2-(3-(циклогептилметокси)фенокси)етанамін
26		1-((3-(2-аміноетокси)фенокси)метил)циклогексанол
18		1-((3-(2-аміноетокси)фенокси)метил)циклогептанол
52		(R)-2-(3-(циклопентилметокси)фенокси)пропан-1-амін
53		(R)-2-(3-(циклогексилметокси)фенокси)пропан-1-амін
57		2-(3-(циклопропилметокси)фенокси)етанамін
58		2-(3-(циклобутилметокси)фенокси)етанамін
64		(S)-2-(3-(циклопентилметокси)фенокси)пропан-1-амін
65		(S)-2-(3-(циклогексилметокси)фенокси)пропан-1-амін
93		2-(3-(циклооктилметокси)фенокси)етанамін

Номер Прикладу	Структура	Назва
104		2-(3-(циклопентилметокси)фенокси)етанамін
111		2-(3-((тетрагідро-2Н-пиран-2-іл)метокси)фенокси)етанамін

154		2-(3-(циклогексилметокси)-5-метилфенокси)етанамін
139		1-((3-(2-аміноетокси)фенокси)метил)циклооктанол
160		2-(5-(циклогексилметокси)-2-метилфенокси)етанамін
164		2-(3-(циклогексилметокси)-2-метилфенокси)етанамін

В певних варіантах здійснення кожний з R_{11} і R_{12} є воднем, кожний з R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{14} і R_{15} є воднем, кожний з R_{16} і R_{17} є незалежно воднем або алкілом C_1 - C_{13} , і R_{18} є воднем, гідрокси або алкокси.

5 В певних варіантах здійснення кожний з R_{16} і R_{17} є незалежно алкілом C_1 - C_{13} , і R_{18} є воднем або гідрокси.

Певні описані тут сполуки мають структури, наведені в Таблиці 4. Номер прикладу стосується конкретного, наведеного тут Прикладу, який описує приготування сполуки, що має показані структуру/назву.

10

ТАБЛИЦЯ 4

Номер Прикладу	Структура	Назва
25		2-(3-(2-пропилпентилокси)фенокси)етиламін
27		4-((3-(2-аміноетокси)фенокси)метил)гептан-4-ол
31		3-((3-(2-аміноетокси)фенокси)метил)пентан-3-ол
36		2-(3-(2-етилбутокс)фенокси)етанамін
46		2-(3-(ізопентилокси)фенокси)етанамін
47	+	2-(3-фенетоксифенокси)етанамін
50		(R)-2-(3-(2-етилбутокс)фенокси)пропан-1-амін

51		(R)-2-(3-(2-пропилпентилюкси)фенокси)пропан-1-амін
62		(S)-2-(3-(2-етилбутокси)фенокси)пропан-1-амін
63		(S)-2-(3-(2-пропилпентилюкси)фенокси)пропан-1-амін
82		2-(3-(4-метоксибутокси)фенокси)етанамін
85		2-(3-(3-метоксипропокси)фенокси)етанамін
89		2-(3-(3-фенілпропокси)фенокси)етанамін
90		2-(3-(пентилюкси)фенокси)етанамін
94		2-(3-(3-(бензилюкси)пропокси)фенокси)етанамін

Номер Прикладу	Структура	Назва
95		3-(3-(2-аміноетокси)фенокси)пропан-1-ол
100		2-(3-(4-(бензилюкси)бутокси)фенокси)етанамін
112		2-(3-(2-(бензилюкси)етокси)фенокси)етанамін
113		2-(3-(2-метоксиетокси)фенокси)етанамін
133		4-(3-(2-аміноетокси)фенокси)-N-метилбутанамід
134		2-(3-(5-(бензилюкси)пентилюкси)фенокси)етанамін
138		4-(3-(2-аміноетокси)фенокси)-N, N-диметилбутанамід
141		2-(3-(2-аміноетокси)фенокси)етанол

143		5-(3-(2-аміноетокси)фенокси) пентан-1-ол
144		4-(3-(2-аміноетокси)фенокси) бутанамід
145		2-(3-(2-аміноетокси)фенокси)-1-фенілетанол
153		1-(3-(2-аміноетокси)фенокси)-3-метилбутан-2-ол
156		4-(3-(2-аміноетокси)фенокси)бутан-1-ол
159		1-(3-(2-аміноетокси)фенокси) пентан-2-ол

Певні описані тут сполуки мають структури, наведені в Таблиці 5. Номер прикладу стосується конкретного, наведеного тут Прикладу, який описує приготування сполуки, що має показані структуру/назву.

5

ТАБЛИЦЯ 5

Номер Прикладу	Структура	Назва
37		3-аміно-1-(3-(бензилокси)феніл) пропан-1-ол
38		3-(3-(2-метоксибензилокси)феніл) пропан-1-амін
59		3-(3-(бензилокси)феніл)пропан-1-амін
91		3-(3-(2,6-дихлорбензилокси)феніл) пропан-1-амін
92		3-аміно-1-(3-(2-метоксибензилокси) феніл)пропан-1-ол

ТАБЛИЦЯ 5

Номер Прикладу	Структура	Назва
105		3-аміно-1-(3-(2,6-дихлорбензилокси)феніл)пропан-1-ол
119		3-(3-(4-метилбензилокси)феніл)пропан-1-амін
120		3-(3-(4-хлорбензилокси)феніл)пропан-1-амін
121		3-(3-(4-метоксибензилокси)феніл)пропан-1-амін
137		3-(3-(2,6-диметилбензолюкси)феніл)пропан-1-амін

Певні описані тут сполуки мають структури, наведені в Таблиці 6. Номер прикладу стосується конкретного, наведеного тут Прикладу, який описує приготування сполуки, що має показані структуру/назву.

5

ТАБЛИЦЯ 6

Номер Прикладу	Структура	Назва
8		2-(3-(бензилокси)фенокси)етанамін
84		2-(3-(2,6-дихлорбензилокси)фенокси)етанамін
101		2-(3-(2-метоксибензилокси)фенокси)етанамін
140		2-(3-(2,6-диметилбензилокси)фенокси)етанамін

Певні описані тут сполуки мають структури, наведені в Таблиці 7. Номер прикладу стосується конкретного, наведеного тут Прикладу, який описує приготування сполуки, що має

показані структуру/назву.

ТАБЛИЦЯ 7

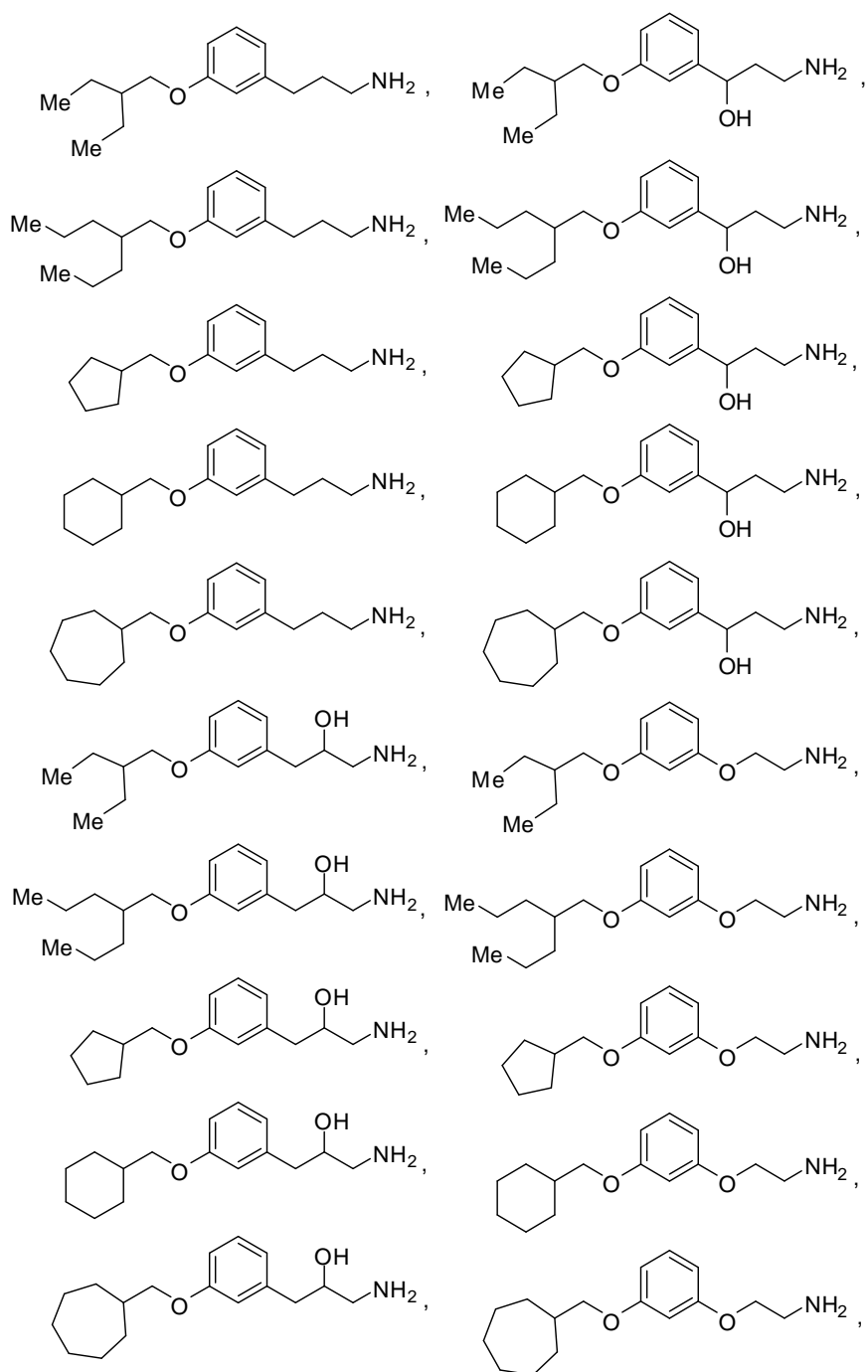
Номер Прикладу	Структура	Назва
123		2-(3-(циклогексилметокси)фенілтіо)етанамін
124		2-(3-(циклогексилметокси)фенілсульфініл)етанамін
125		2-(3-(циклогексилметокси)фенілсульфоніл)етанамін
128		N ¹ -(3-(циклогексилметокси)феніл)-N ¹ -метилетан-1,2-діамін
129		N ¹ -(3-(циклогексилметокси)феніл)етан-1,2-діамін

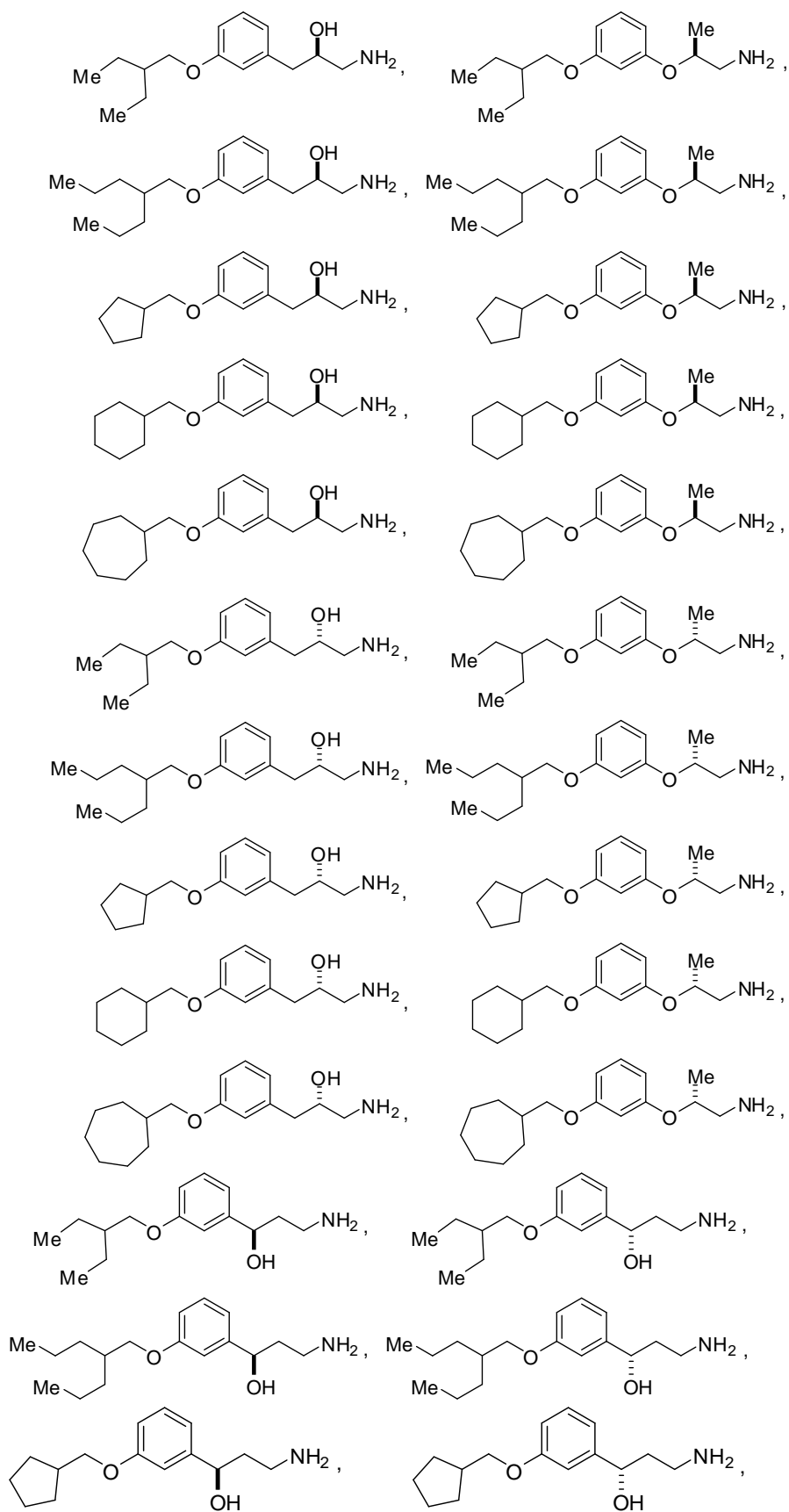
5 Певні описані тут сполуки мають структури, наведені в Таблиці 8. Номер прикладу стосується конкретного, наведеного тут Прикладу, який описує приготування сполуки, що має показані структуру/назву.

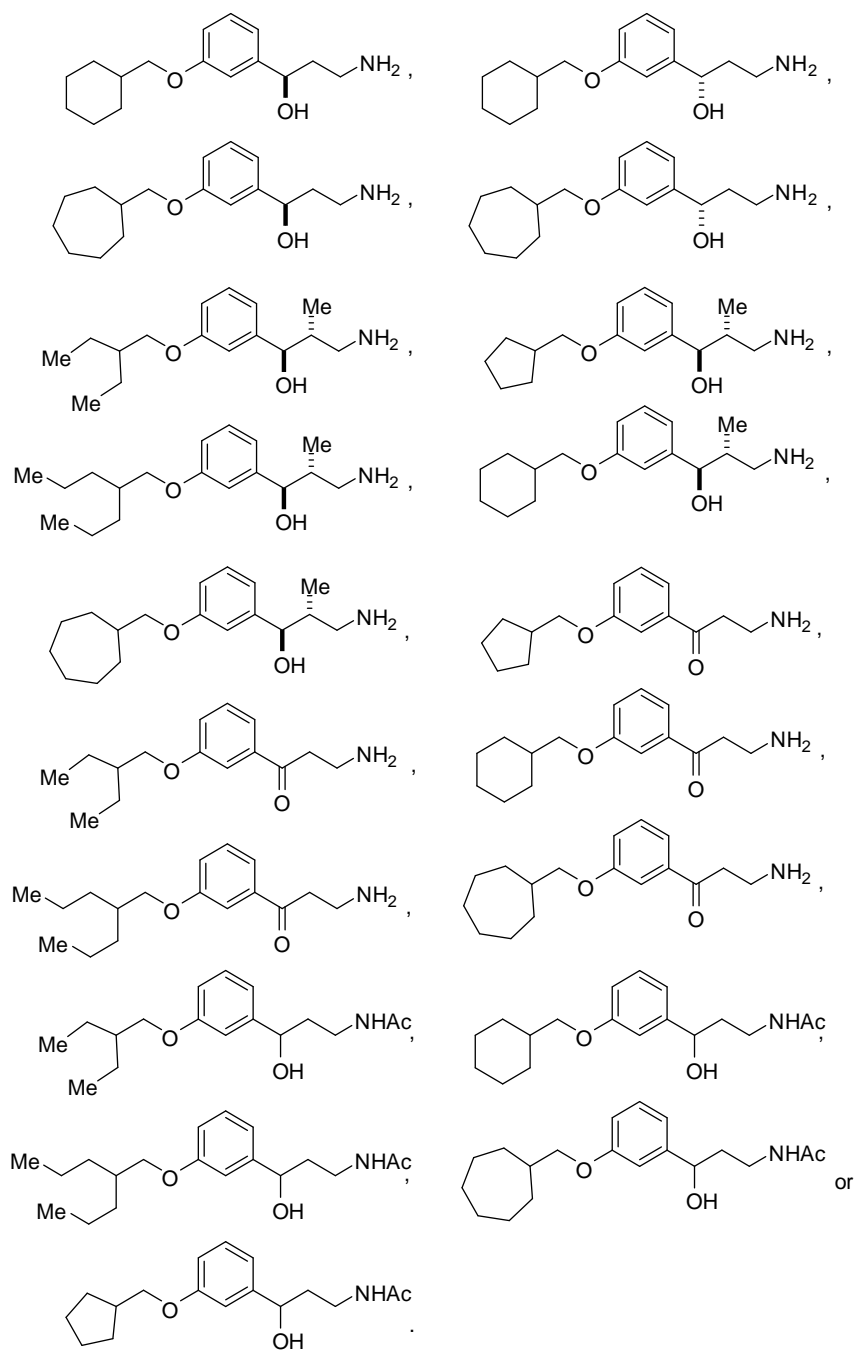
ТАБЛИЦЯ 8

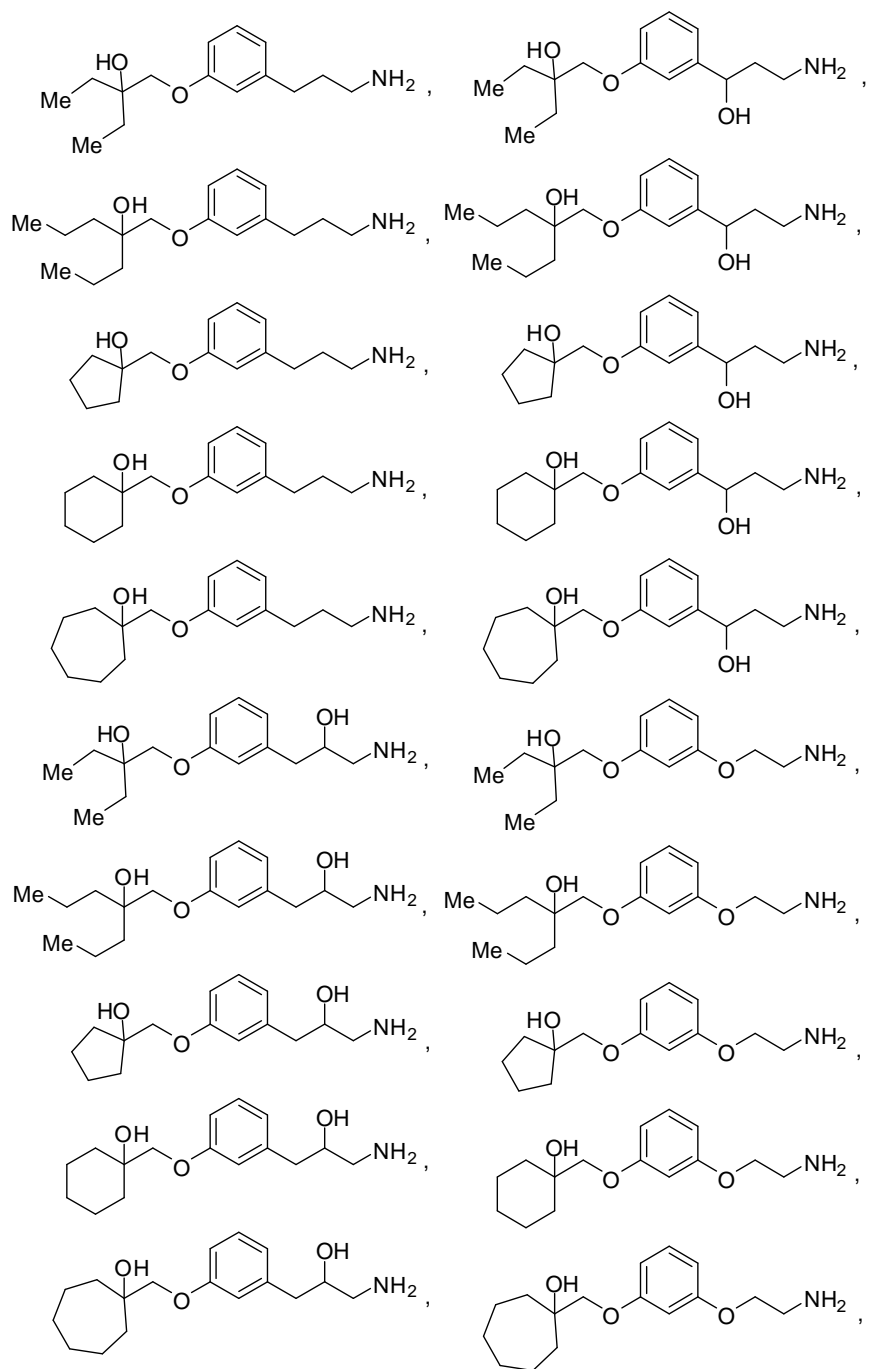
Номер Прикладу	Структура	Назва
127		2-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)етанол
196		4-(3-(циклогексилметокси)феніл)бут-3-ін-1-амін
197		3-(3-(циклогексилметокси)феніл)проп-2-ін-1-амін
198		3-(3-(циклогексилметокси)-5-фторфеніл)проп-2-ен-1-амін

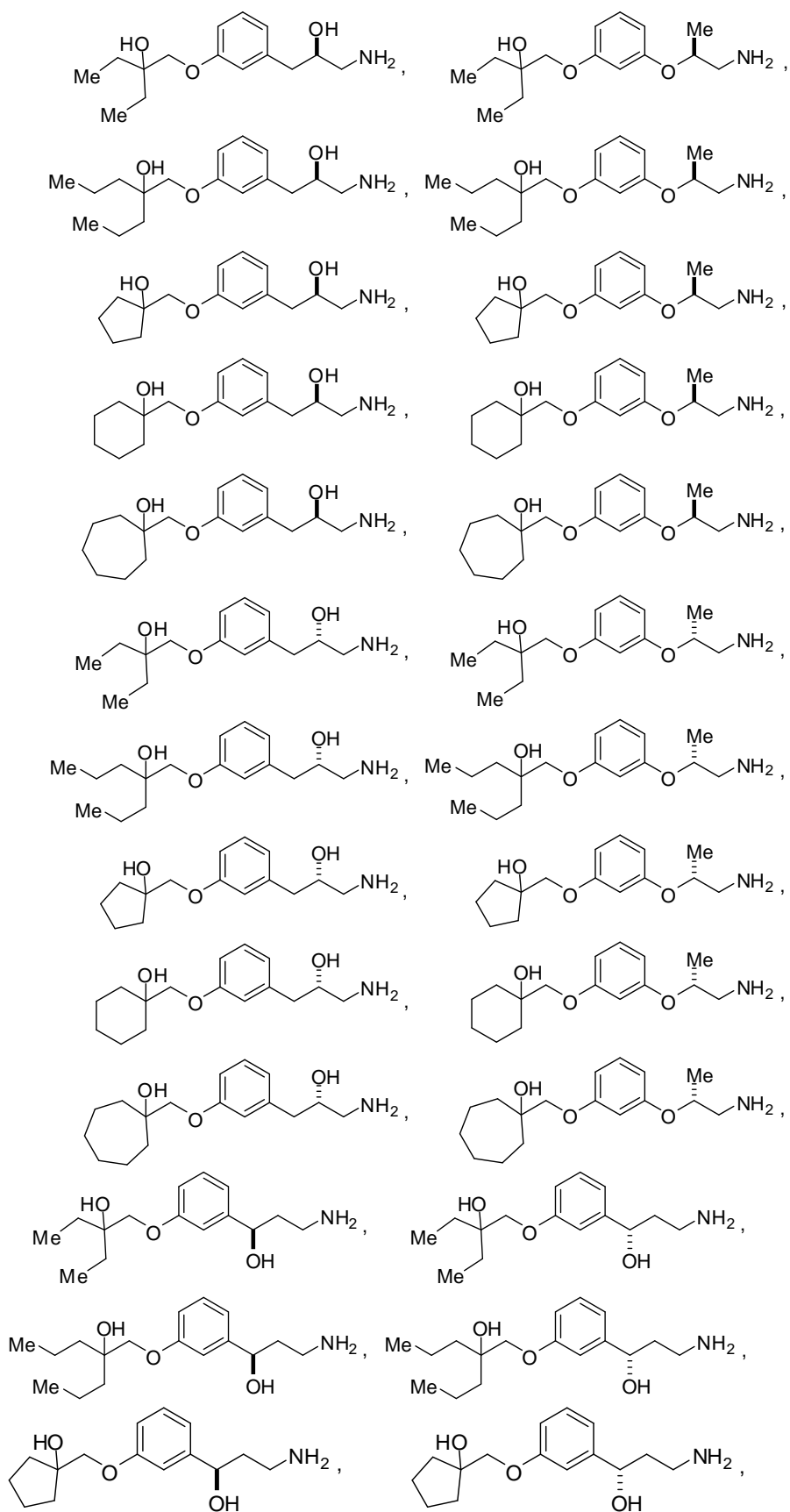
В додатковому варіанті здійснення сполука вибирається з:

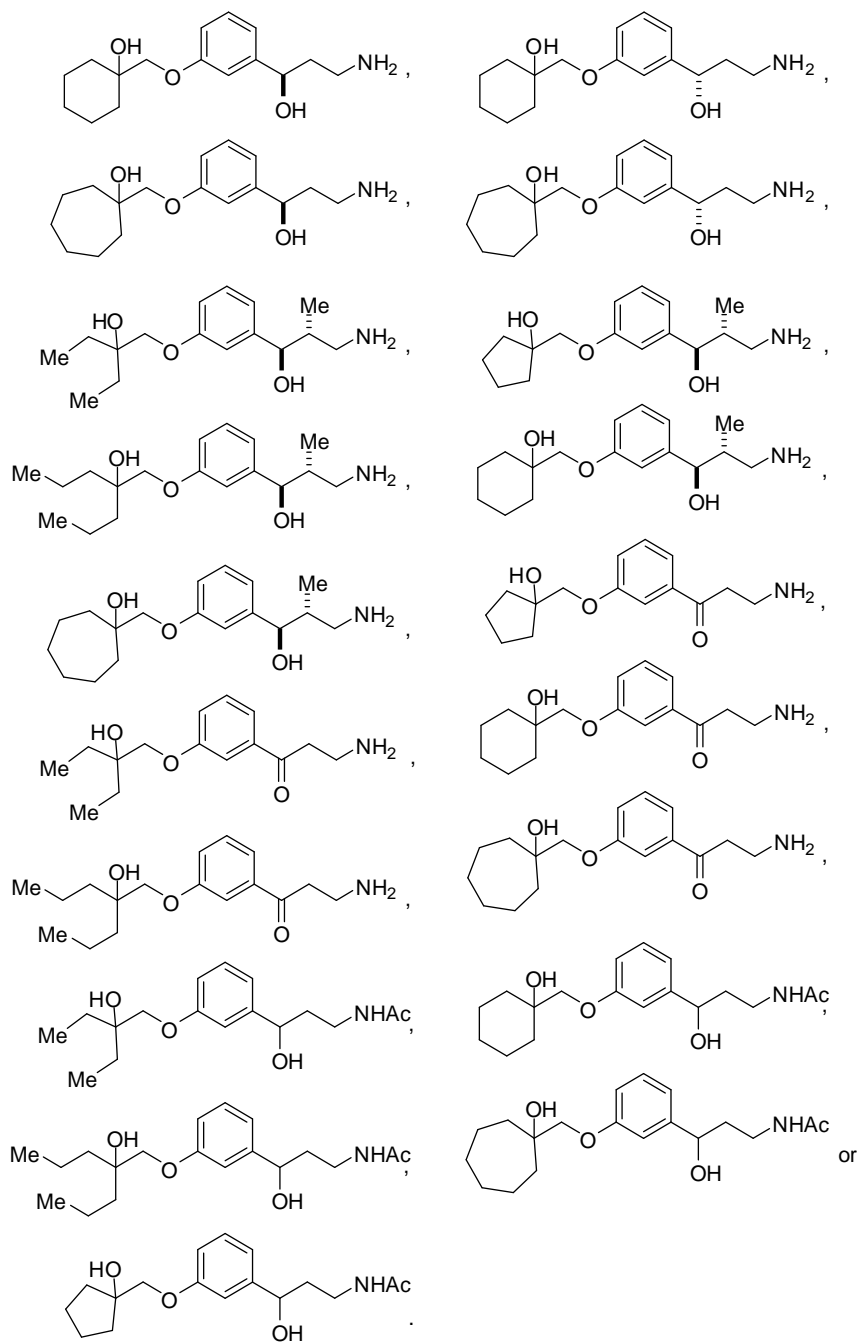




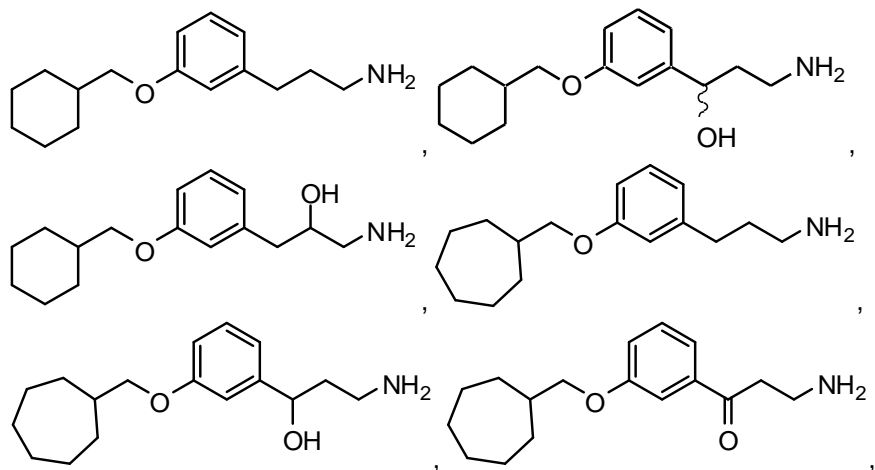




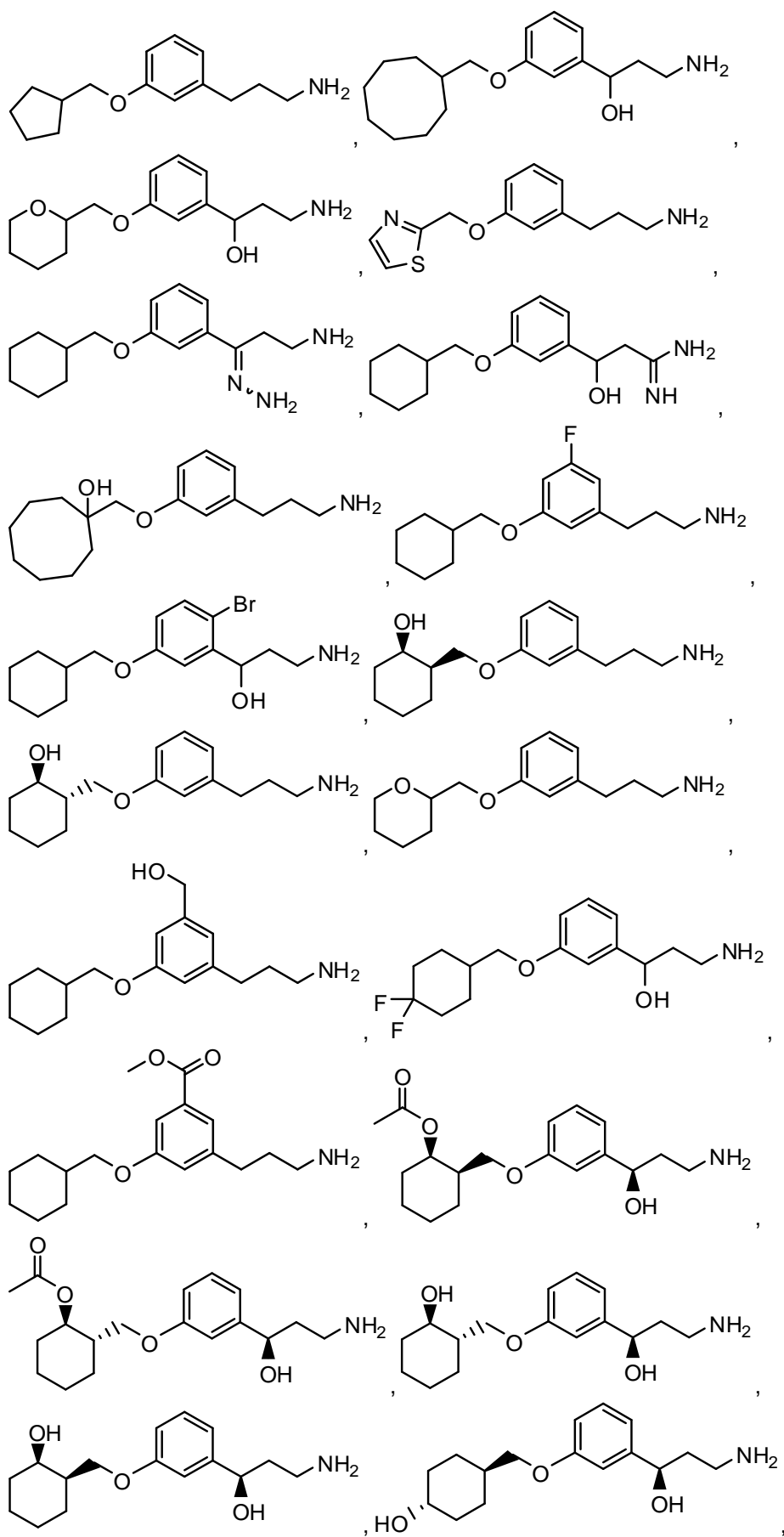




В додатковому варіанті здійснення сполука вибирається з групи, яка включає:

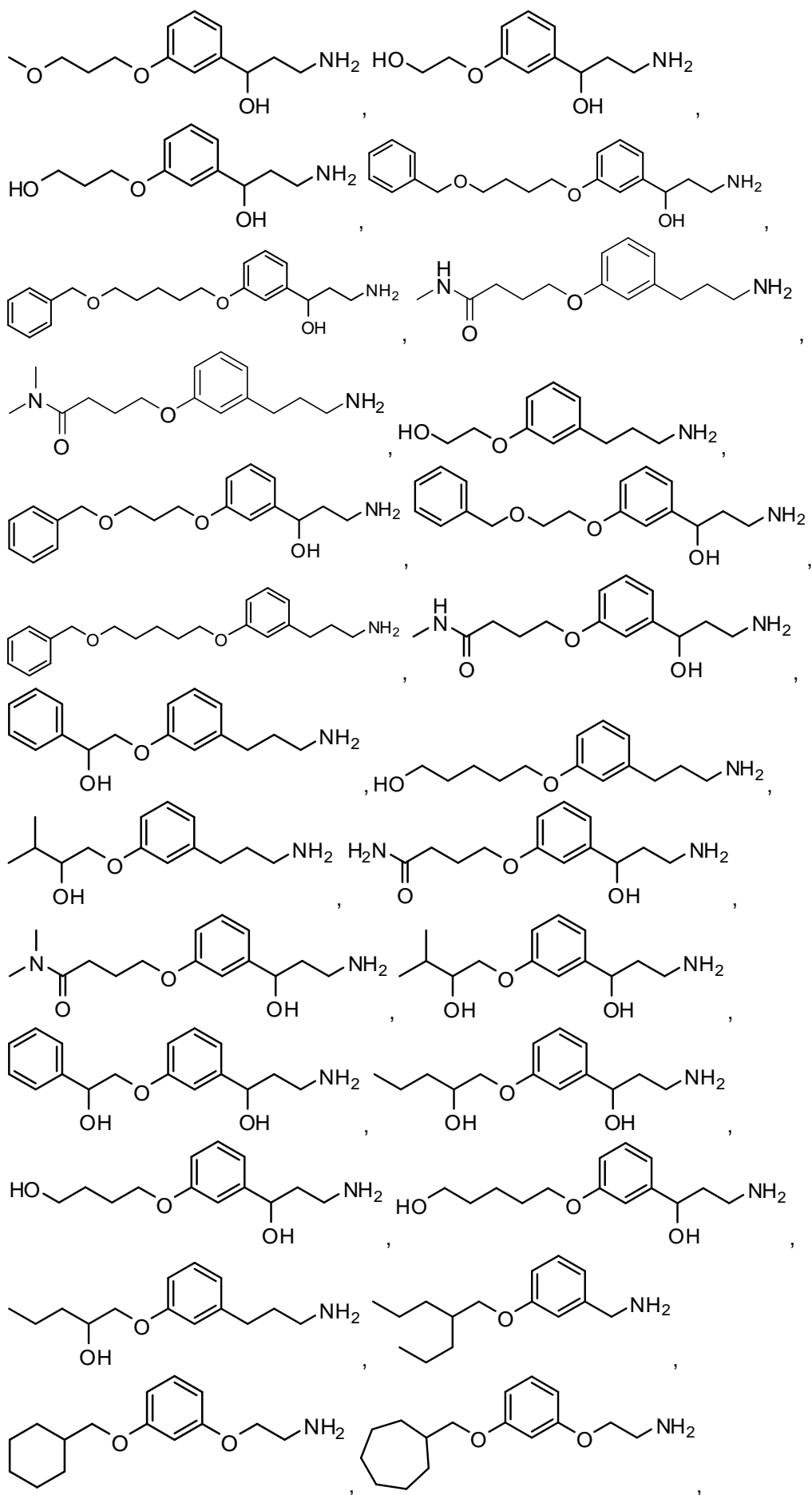








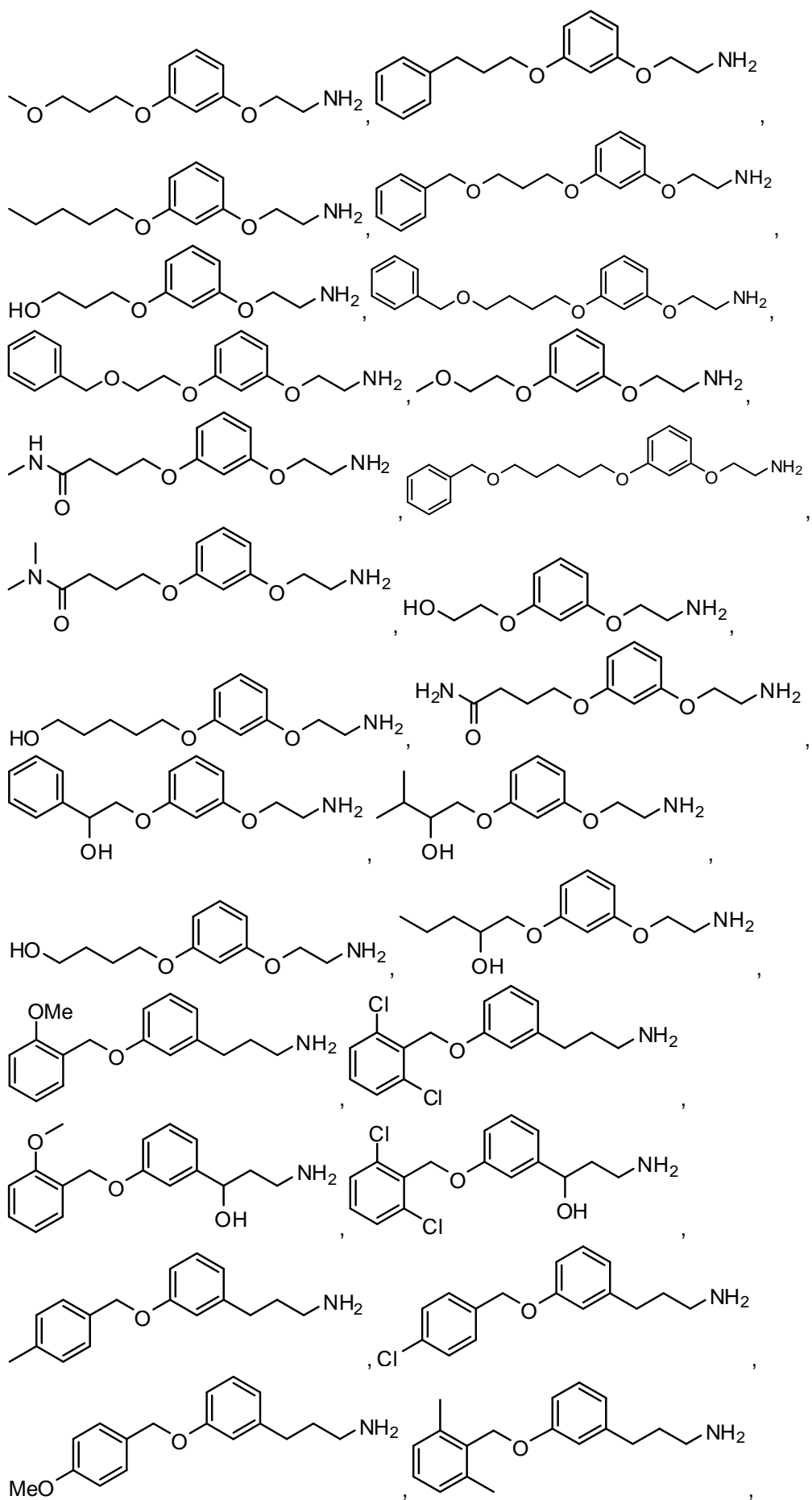




5

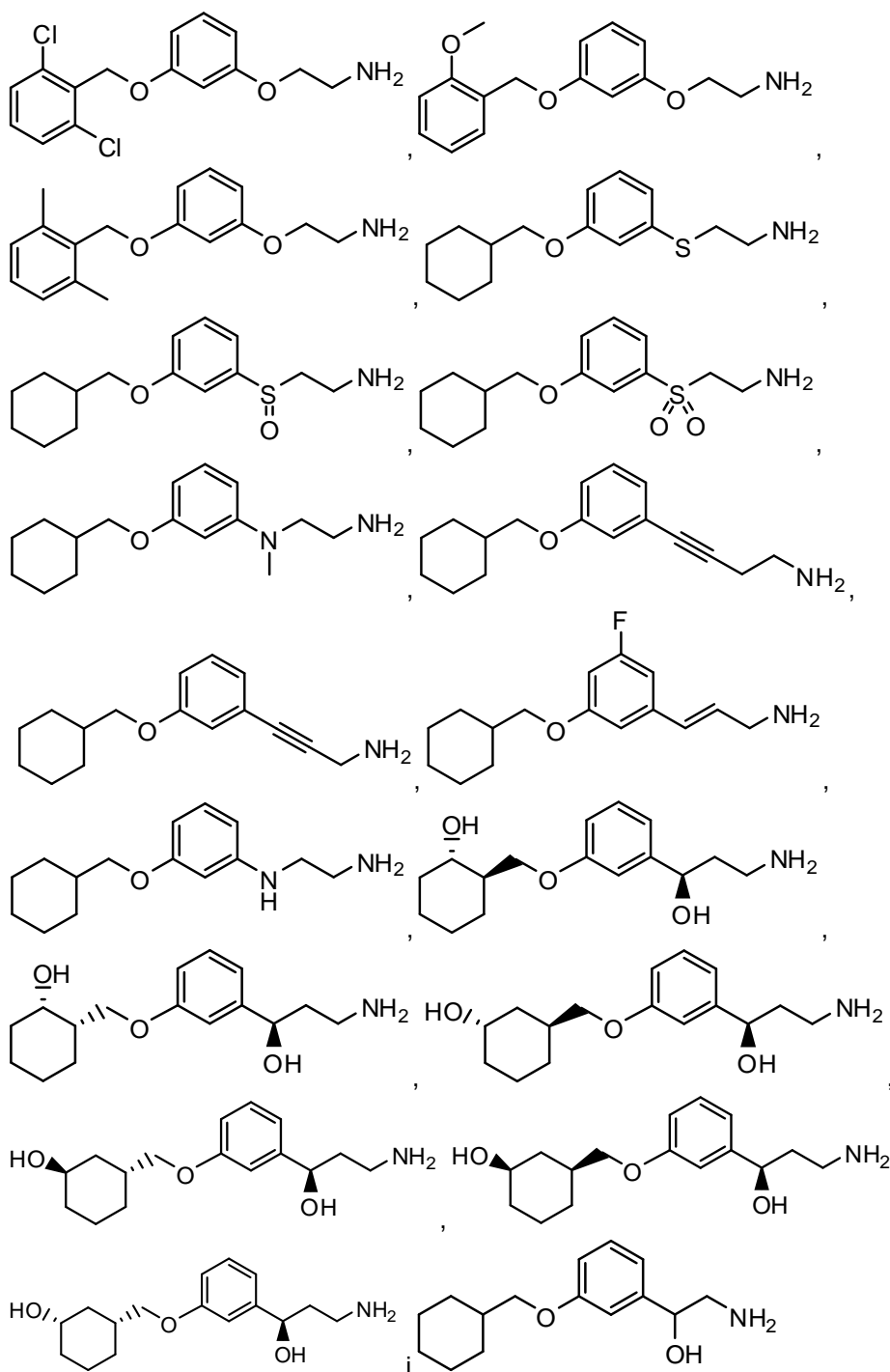
10





5

10



Дефініції

Як вони використовуються в цьому описі і у формулі винаходу, що додається, наступні терміни, коли спеціально не вказується інше, мають такі значення:

Як вони використовуються в цьому описі і у формулі винаходу, форми однини включають і множину, коли контекст чітко не визначає інше. Отже, наприклад, посилання на "сполуку" включає певну кількість таких сполук, а посилання на "клітину" означає посилання на одну або більше клітин (чи на певну кількість клітин) та їх еквівалентів, відомих спеціалістам в цій галузі, і т.п. Коли для фізичних властивостей, таких як молекулярна вага, або хімічних властивостей, таких як хімічні формули, встановлюються межі, включеними вважаються всі комбінації і підкомбінації цих меж і конкретні варіанти здійснення. Термін "біля", коли він стосується числового значення або межі числових значень, означає, що дане числове значення або межа числових значень є апроксимацією в межах експериментальної варіабельності (або в межах статистичної експериментальної похибки). Отже, числове значення або межа числових значень можуть коливатись в межах від 1 до 15 % від вказаного числового значення або межі числових значень.

Термін "включає" або "має" не виключає того, що в певних варіантах здійснення, наприклад у варіанті суміші хімічно зв'язаних речовин, композиції, способу, процесу і т.п., описаному тут, він може означати "складається з" або "складається в основному з" описаних ознак.

"Аміно" стосується радикалу $-NH_2$.

5 "Ціано" стосується радикалу $-CN$.

"Нітро" стосується радикалу $-NO_2$.

"Окса" стосується радикалу $-O-$.

"Оксо" стосується радикалу $=O-$.

"Тіоксо" стосується радикалу $=S$.

10 "Іміно" стосується радикалу $=N-H$.

"Гідразино" стосується радикалу $=N-NH_2$.

"Алкіл" стосується радикалу з лінійним або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, який складається виключно з атомів вуглецю і водню, не містить жодної ненасиченої позиції і має від 1 до 15 атомів вуглецю (наприклад, алкіл C_1-C_{15}). В певних варіантах здійснення алкіл включає від 1 до 13 атомів вуглецю (наприклад, алкіл C_1-C_{13}). В певних варіантах здійснення алкіл включає від 1 до 8 атомів вуглецю (наприклад, алкіл C_1-C_8). В певних варіантах здійснення алкіл включає від 5 до 15 атомів вуглецю (наприклад, алкіл C_5-C_{15}). В інших варіантах здійснення алкіл включає від 5 до 8 атомів вуглецю (наприклад, алкіл C_5-C_8). Алкіл приєднується до решти молекули єдиним зв'язком, наприклад метилом (Me), етилом (Et), n-пропилом, 1-метилетилом (iso-пропилом), n-бутилом, n-пентином, 1,1-диметилетилом (t-бутилом), 3-метилгексилом, 2-метилгексилом і т.п. Якщо в описі конкретно не вказується інше, алкільна група необов'язково заміщується одним або більше з наступних заміщень: гало, ціано, нітро, оксо, тіоксо, триметилсіланіл, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (де $t \in 1$ або 2), $-S(O)_tOR^a$ (де $t \in 1$ або 2) і $-S(O)_tN(R^a)_2$ (де $t \in 1$ або 2), де кожний R^a є незалежно воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоциклілалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклілом, гетероциклілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

"Алкеніл" стосується радикалу з лінійним або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, який складається виключно з атомів вуглецю і водню, містить щонайменше один подвійний зв'язок і має від 2 до 12 атомів вуглецю. В певних варіантах здійснення алкеніл містить від 2 до 8 атомів вуглецю. В певних варіантах здійснення алкеніл містить від 2 до 4 атомів вуглецю. Алкеніл приєднується до решти молекули єдиним зв'язком, наприклад етенілом (тобто, вінілом), проп-1-енілом (тобто, алілом), бут-1-енілом, пент-1-енілом, пента-1,4-диенілом і т.п. Якщо в описі конкретно не вказується інше, алкенільна група необов'язково заміщується одним або більше з наступних заміщень: гало, ціано, нітро, оксо, тіоксо, триметилсіланіл, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (де $t \in 1$ або 2), $-S(O)_tOR^a$ (де $t \in 1$ або 2) і $-S(O)_tN(R^a)_2$ (де $t \in 1$ або 2), де кожний R^a є незалежно воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоциклілалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклілом, гетероциклілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

40 "Алкініл" стосується радикалу з лінійним або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, який складається виключно з атомів вуглецю і водню, містить щонайменше один потрійний зв'язок і має від 2 до 12 атомів вуглецю. В певних варіантах здійснення алкініл містить від 2 до 8 атомів вуглецю. В певних варіантах здійснення алкініл містить від 2 до 4 атомів вуглецю. Алкініл приєднується до решти молекули єдиним зв'язком, наприклад етинілом, пропинілом, бутинілом, пентинілом, гексинілом і т.п. Якщо в описі конкретно не вказується інше, алкінільна група необов'язково заміщується одним або більше з наступних заміщень: гало, ціано, нітро, оксо, тіоксо, триметилсіланіл, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (де $t \in 1$ або 2), $-S(O)_tOR^a$ (де $t \in 1$ або 2) і $-S(O)_tN(R^a)_2$ (де $t \in 1$ або 2), де кожний R^a є незалежно воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоциклілалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклілом, гетероциклілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

"Алкілен" або "алкіленовий ланцюг" стосується лінійного або розгалуженого, двохвалентного вуглеводневого ланцюга, який зв'язує решту молекули з групою радикалу, складається виключно з атомів вуглецю і водню, не містить жодної ненасиченої позиції і має від 1 до 12 атомів вуглецю, наприклад метилен, етилен, пропилен, n-бутилен і т.п. Алкіленовий ланцюг приєднується до решти молекули єдиним зв'язком і також єдиним зв'язком до групи радикалу. Точками приєднання алкіленового ланцюга до решти молекули і до радикалу можуть бути один вуглець в алкіленовому ланцюзі або будь-які два вуглеці в межах цього ланцюга. Якщо в описі конкретно не вказується інше, алкіленовий ланцюг необов'язково заміщується одним або 60 більше з наступних заміщень: гало, ціано, нітро, циклоалкіл, гетероцикліл, гетеро арил, оксо,

тіоксо, триметилсіланіл, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (де $t \in 1$ або 2), $-S(O)_tOR^a$ (де $t \in 1$ або 2) і $-S(O)_tN(R^a)_2$ (де $t \in 1$ або 2), де кожний R^a є незалежно воднем, алкілом, фторалкілом, карбоциклілом, карбоцикліалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклілом, гетероцикліалкілом, гетеро арилом або гетероарилалкілом.

"Алкінілен" або "алкініленовий ланцюг" стосується лінійного або розгалуженого, двохвалентного вуглеводневого ланцюга, який зв'язує решту молекули з групою радикалу, складається виключно з атомів вуглецю і водню, містить щонайменше один подвійний зв'язок і має від 1 до 12 атомів вуглецю, наприклад етенілен, пропенілен, п-бутинілен і т.п. Точками приєднання алкініленового ланцюга до решти молекули і до радикалу можуть бути один вуглець в алкініленовому ланцюзі або будь-які два вуглеці в межах цього ланцюга. Алкеніленовий ланцюг приєднується до решти молекули через подвійний або одинарний зв'язок, а з радикалом – через один вуглець або будь-які два вуглеці в межах ланцюга. Якщо в описі конкретно не вказується інше, алкеніленовий ланцюг необов'язково заміщується одним або більше з наступних заміщень: гало, ціано, нітро, арил, циклоалкіл, гетероцикліл, гетероарил, оксо, тіоксо, триметилсіланіл, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (де $t \in 1$ або 2), $-S(O)_tOR^a$ (де $t \in 1$ або 2) і $-S(O)_tN(R^a)_2$ (де $t \in 1$ або 2), де кожний R^a є незалежно воднем, алкілом, фторалкілом, циклоалкілом, циклоалкілалкілом, арилом (необов'язково заміщеним однією або більше груп гало), аралкілом, гетероалкілом, гетероцикліалкілом, гетероарилалкілом або гетероарилалкілом, і де кожне з вищенаведених заміщень є незаміщеним, якщо не вказується інше.

"Арил" стосується радикалу, який утворюється з ароматичної, моноциклічної або мультициклічної, вуглеводневої кільцевої системи при видаленні атому водню від кільцевого атому вуглецю. Ароматична, моноциклічна або мультициклічна, вуглеводнева кільцева система містить тільки водень і вуглець – від 6 до 18 атомів вуглецю, де щонайменше одне з кілець в цій кільцевій системі є повністю ненасиченим, тобто воно містить циклічну, делокалізовану систему $(4n+2)$ π -електронів у відповідності до теорії Hückel. Арильні групи включають, не обмежуючись ними, такі групи, як феніл, фтореніл і нафтил. Якщо в описі конкретно не вказується інше, термін "арил" або префікс "ар-" (наприклад, як в слові "аралкіл") означають, що йдеться про арильні радикали, необов'язково заміщені одним або більше заміщень, незалежно вибраних з алкілу, алкенілу, алкінілу, гало, фторалкілу, ціано, нітро, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного аралкілу, необов'язково заміщеного аралкенілу, необов'язково заміщеного аралкінілу, необов'язково заміщеного карбоциклілу, необов'язково заміщеного карбоцикліалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного гетероцикліалкілу, необов'язково заміщеного гетероарила, необов'язково заміщеного гетероарилалкілу, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (де $t \in 1$ або 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (де $t \in 1$ або 2) і $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (де $t \in 1$ або 2), де кожний R^a є незалежно воднем, алкілом, фторалкілом, циклоалкілом, циклоалкілалкілом, арилом (необов'язково заміщеним однією або більше групами гало), аралкілом, гетероциклілом, гетероцикліалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом, кожний R^b є незалежно прямим зв'язком, лінійним або розгалуженим алкіленовим або алкеніленовим ланцюгом, і R^c є лінійним або розгалуженим алкіленовим або алкеніленовим ланцюгом, і де кожне з вищенаведених заміщень є незаміщеним, якщо не вказується інше.

"Аралкіл" стосується радикалу формули $-R^c$ -арил, де R^c є алкіленовим ланцюгом, як його було визначено вище, наприклад бензилом, дифенілметилом і т.п. Алкіленовий ланцюг, як частина аралкільного радикалу, необов'язково заміщується, як описано вище для алкіленового ланцюга. Арильна частина аралкільного радикалу необов'язково заміщується, як описано вище для арильної групи.

"Аралкеніл" стосується радикалу формули $-R^d$ -арил, де R^d є алкеніленовим ланцюгом, як його було визначено раніше. Арильна частина аралкенільного радикалу необов'язково заміщується, як це було визначено для арильної групи. Частина аралкенільного радикалу, яка відноситься до алкеніленового ланцюга, необов'язково заміщується, як це було визначено для алкеніленової групи.

"Аралкініл" стосується радикалу формули $-R^e$ -арил, де R^e є алкініленовим ланцюгом, як його було визначено раніше. Арильна частина аралкінільного радикалу необов'язково заміщується, як це було визначено для арильної групи. Частина аралкінільного радикалу, яка відноситься до алкініленового ланцюга, необов'язково заміщується, як це було визначено для алкініленового ланцюга.

"Карбоцикліл" стосується стабільного, неароматичного, моноциклічного або поліциклічного,

вуглеводневого радикалу, який складається виключно з атомів водню і вуглецю, який може включати зрощені або з'єднані містком кільцеві системи, має від 3 до 15 атомів вуглецю. В певних варіантах здійснення карбоциклілу містить від 3 до 10 атомів вуглецю. В інших варіантах здійснення карбоциклілу містить від 5 до 7 атомів вуглецю. Карбоцикліл приєднується до решти молекули єдиним зв'язком. Карбоцикліл може бути насиченим (тобто, містити тільки одинарні зв'язки C-C) або ненасиченим (тобто, містити один або більше подвійних зв'язків або потрійних зв'язків). Повністю насичений радикал карбоциклілу називають також "циклоалкілом". Приклади моноциклічних циклоалкілів включають, наприклад, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил або циклооктил. Ненасичений карбоцикліл називають також "циклоалкенілом". Приклади моноциклічних циклоалкенілів включають, наприклад, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл і циклооктеніл. Поліциклічні радикали карбоциклілу включають, наприклад, адамантил, норборніл (тобто, біцикло[2.2.1] гептаніл), норборненіл, декалініл, 7,7-диметил-біцикло[2.2.1]гептаніл і т.п. Коли в цьому описі конкретно не вказується інше, термін "карбоцикліл" включає карбоциклільні радикали, які необов'язково заміщуються одним або більше заміщень, незалежно вибраних з алкілу, алкенілу, алкінілу, гало, фторалкілу, оксо, тіоксо, ціано, нітро, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного аралкілу, необов'язково заміщеного аралкенілу, необов'язково заміщеного аралкінілу, необов'язково заміщеного карбоциклілу, необов'язково заміщеного карбоциклілалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного гетероциклілалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероарилалкілу, $-R^b-OR^a$, $-R^b-SR^a$, $-R^b-OC(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (де $t \in 1$ або 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (де $t \in 1$ або 2) і $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (де $t \in 1$ або 2), де кожний R^a є незалежно воднем, алкілом, фторалкілом, циклоалкілом, циклоалкілалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклілом, гетероциклілалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом, кожний R^b є незалежно прямим зв'язком, або лінійним або розгалуженим алкіленом, або алкеніленовим ланцюгом, а R^c є лінійним або розгалуженим алкіленом, або алкеніленовим ланцюгом, і де кожне з вищенаведених заміщень є незаміщеним, коли не вказується інше.

"Карбоциклілалкіл" стосується радикалу формули $-R^c$ -карбоцикліл, де R^c є алкіленовим ланцюгом, як його було визначено раніше. Алкіленовий ланцюг і карбоцикліловий радикал можуть необов'язково заміщуватись, як було визначено раніше.

"Гало" або "галоген" стосується бром-, хлор-, фтор- або йодо-заміщень.

"Фторалкіл" стосується алкільного радикалу, як його було визначено раніше, що є заміщеним одним або більше радикалів фтору, як визначено вище, наприклад трифторметил, дифторметил, 2,2,2-трифторетил, 1-фторметил-2-фторетил і т.п. Алкільна частина фторалкілу може необов'язково заміщуватись, як було визначено для алельної групи.

"Гетероцикліл" стосується стабільного, 3-18-членного, неароматичного кільцевого радикалу, який містить від 2 до 12 атомів вуглецю і від 1 до 6 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки. Коли в цьому описі конкретно не вказується інше, радикал гетероциклілу є моноциклічною, біциклічною, трициклічною або тетрациклічною кільцевою системою, яка може включати зрощені або з'єднані містком кільцеві системи. Гетероатоми в гетероциклілі необов'язково можуть бути окисленими. Один або більше атомів азоту, коли вони присутні, необов'язково можуть бути кватернізованими. Радикал гетероциклілу є частково або повністю насиченим. Гетероцикліл може бути приєднаним до решти молекули через будь-який атом кільця (кілець). Приклади таких гетероциклільних радикалів включають, не обмежуючись ними, диоксоланіл, тієніл[1,3]дитіаніл, декагідроізохіноліл, імідазолініл, імідазолідиніл, ізотіазолідиніл, ізоксазолідиніл, морфолініл, октагідроіндоліл, октагідроізоіндоліл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопиролідиніл, оксазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, 4-піперидоніл, пиролідиніл, пиразолідиніл, хінуклідиніл, тіазолідиніл, тетрагідрофуран, тритіаніл, тетрагідропіраніл, тіоморфолініл, тіаморфолініл, 1-оксо-тіоморфолініл і 1,1-диоксо-тіоморфолініл. Коли в цьому описі конкретно не вказується інше, термін "гетероцикліл" включає гетероциклільні радикали, як їх було визначено, що є необов'язково заміщеними одним або більше заміщень, вибраних з алкілу, алкенілу, алкінілу, гало, фторалкілу, оксо, тіоксо, ціано, нітро, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного аралкілу, необов'язково заміщеного аралкенілу, необов'язково заміщеного аралкінілу, необов'язково заміщеного карбоциклілу, необов'язково заміщеного карбоциклілалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного гетероциклілалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероарилалкілу, $-R^b-OR^a$, $-R^b-SR^a$, $-R^b-OC(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (де $t \in 1$ або 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (де $t \in 1$ або 2) і $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$

(де $t \in 1$ або 2), де кожний R^a є незалежно воднем, алкілом, фторалкілом, циклоалкілом, циклоалкілалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклілом, гетероцикліалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом, кожний R^b є незалежно прямим зв'язком або лінійним або розгалуженим алкіленовим або алкеніленовим ланцюгом, і R^c є лінійним або розгалуженим алкіленовим або алкеніленовим ланцюгом, і де кожне з вищенаведених заміщень є незаміщеним, якщо не вказується інше.

"N-гетероцикліл" або "N-приєднаний гетероцикліл" стосується гетероциклільного радикалу, як його було визначено раніше, який містить щонайменше один атом азоту і в якому точкою приєднання до решти молекули є атом азоту в гетероциклільному радикалі. N-гетероциклільний радикал необов'язково може заміщуватись, як описано вище для гетероциклільних радикалів. Приклади таких N-гетероциклільних радикалів включають, не обмежуючись ними, 1-морфолініл, 1-піперидиніл, 1-піперазиніл, 1-піролідиніл, піразолідиніл, імідазолініл і імідазолідиніл.

"C-гетероцикліл" або "C-приєднаний гетероцикліл" стосується гетероциклільного радикалу, як його було визначено раніше, який містить щонайменше один гетероатом і в якому точкою приєднання до решти молекули є атом вуглецю в гетероциклільному радикалі. C-гетероциклільний радикал необов'язково може заміщуватись, як описано вище для гетероциклільних радикалів. Приклади таких C-гетероциклільних радикалів включають, не обмежуючись ними, 2-морфолініл, 2-, 3- або 4-піперидиніл, 2-піперазиніл, 2- або 3-піролідиніл і т.п.

"Гетероцикліалкіл" стосується радикалу формули $-R^c$ -гетероцикліл, де R^c є алкіленовим ланцюгом, як його було визначено раніше. Коли гетероцикліл є гетероциклілом, що містить азот, він необов'язково приєднується до алкільного радикалу через цей атом азоту. Алкіленовий ланцюг гетероцикліалкільного радикалу необов'язково заміщується так, як було визначено вище для алкіленового ланцюга. Гетероциклільна частина гетероцикліалкільного радикалу необов'язково заміщується, як було визначено вище для гетероциклільної групи.

"Гетероарил" стосується радикалу, який утворюється з 3-18-членного ароматичного кільцевого радикалу, який містить від 2 до 17 атомів вуглецю і від 1 до 6 гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки. Як цей термін використовується тут, гетероарильний радикал може бути моноциклічною, біциклічною, трициклічною або тетрациклічною кільцевою системою, в якій щонайменше одне з кілець в кільцевій системі є повністю ненасиченим, тобто воно містить циклічну, делокалізовану систему $(4n+2)$ π -електронів у відповідності до теорії Hückel. Гетероарил включає зрощені або з'єднані містком кільцеві системи. Гетероатом (гетероатоми) в гетероарильному радикалі можуть бути необов'язково окисленими. Один або більше атомів азоту, коли вони присутні, можуть бути необов'язково кватернізованими. Гетероарил приєднується до решти молекули через будь-який атом кільця (кілець). Приклади гетероарилів включають, не обмежуючись ними, азепиніл, акридиніл, бензімідазоліл, бензіндоліл, 1,3-бензодіоксоліл, бензофураніл, бензооксазоліл, бензо[d]тіазоліл, бензотіадіазоліл, бензо[b][1,4]діоксепиніл, бензо[b][1,4]оксазиніл, 1,4-бензодіоксаніл, бензонафтофураніл, бензоксазоліл, бензодіоксоліл, бензодіоксиніл, бензопираніл, бензопираноніл, бензофураніл, бензофураноніл (бензотіофеніл), бензотієно[3,2-d]піримідиніл, бензотіазоліл, бензо[4,6]імідазо[1,2-a]піридиніл, карбазоліл, цінолініл, циклопента[d] піримідиніл, 6,7-дигідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-d]піримідиніл, 5,6-дигідробензо[h]хіназолініл, 5,6-дигідробензо[h]цінолініл, 6,7-дигідро-5H-бензо[6,7]циклопента[1,2-c]піридазиніл, дибензофураніл, дибензотіофеніл, фураніл, фураноніл, фуро[3,2-c]піридиніл, 5,6,7,8,9,10-гексагідроциклоокта[d]піримідиніл, 5,6,7,8,9,10-гексагідроциклоокта[d]піридазиніл, 5,6,7,8,9,10-гексагідроциклоокта[d]піридиніл, ізотіазоліл, імідазоліл, ізоіндоліл, індолініл, ізоіндолініл, ізохіноліл, індолізиніл, ізоксазоліл, 5,8-метано-5,6,7,8-тетрагідрохіназолініл, нафтиридиніл, 1,6-нафтиридиноніл, оксадіазоліл, 2-оксаазепиніл, оксазоліл, оксіраніл, 5,6,6a, 7,8,9,10,10a-октагідробензо[h]хіназолініл, 1-феніл-1H-піроліділ, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, фталазиніл, птеридиніл, пуриніл, піроліділ, піразоліл, піразоло[3,4-d]піримідиніл, піридиніл, піридо[3,2-d]піримідиніл, піридо[3,4-d]піримідиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, піроліділ, хіназолініл, хіноксалініл, хінолініл, ізохінолініл, тетрагідрохінолініл, 5,6,7,8-тетрагідрохіназолініл, 5,6,7,8-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-d]піримідиніл, 6,7,8,9-тетрагідро-5H-циклопента[4,5]тієно[2,3-d]піримідиніл, 5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,5-c]піридазиніл, тіазоліл, тіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, триазиніл, тієно[2,3-d]піримідиніл, тієно[2,3-c]піридиніл і тіофеніл (тобто, тієніл). Коли в цьому описі конкретно не вказується інше, термін "гетероарил" включає гетероарильні радикали, як їх було визначено раніше, що є необов'язково заміщеними одним або більше заміщень, вибраних з алкілу, алкенілу, алкінілу, гало, фторалкілу, галоалкенілу, галоалкінілу, оксо, тіоксо, ціано, нітро, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного аралкілу, необов'язково заміщеного аралкенілу, необов'язково заміщеного аралкінілу, необов'язково

заміщеного карбоциклілу, необов'язково заміщеного карбоциклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково заміщеного гетероцикліалкілу, необов'язково заміщеного гетероарилу, необов'язково заміщеного гетероарилалкілу, $-R^b-OR^a$, $-R^b-SR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (де $t \in 1$ або 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (де $t \in 1$ або 2) і $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (де $t \in 1$ або 2), де кожний R^a є незалежно воднем, алкілом, фторалкілом, циклоалкілом, циклоалкілалкілом, арилом, аралкілом, гетероциклілом, гетероцикліалкілом, гетероарилом або гетероарилалкілом, кожний R^b є незалежно прямим зв'язком або лінійним або розгалуженим алкіленовим або алкеніленовим ланцюгом, і R^c є лінійним або розгалуженим алкіленовим або алкеніленовим ланцюгом, і де кожне з вищенаведених заміщень є незаміщеним, коли не вказується інше.

"N-гетероарил" стосується гетероарильного радикалу, як його було визначено раніше, який містить щонайменше один атом азоту і в якому точкою приєднання гетероарильного радикалу до решти молекули є атом азоту в гетероарильному радикалі. N-гетероарильний радикал може необов'язково заміщуватись, як було описано для гетероарильних радикалів.

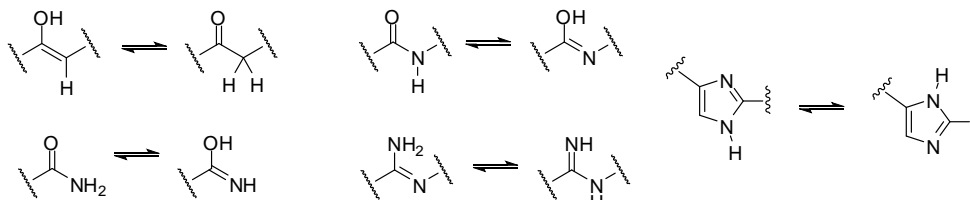
"C-гетероарил" стосується гетероарильного радикалу, як його було визначено раніше, в якому точкою приєднання гетероарильного радикалу до решти молекули є атом вуглецю в гетероарильному радикалі. C-гетероарильний радикал може необов'язково заміщуватись, як було описано для гетероарильних радикалів.

"Гетероарилалкіл" стосується радикалу формули $-R^c$ -гетероарил, де R^c є алкіленовим ланцюгом, як його було тут визначено. Коли гетероарил містить азот, такий гетероарил може необов'язково приєднуватись до алкільного радикалу в позиції атому азоту. Алкіленовий ланцюг гетероарилалкільного радикалу може необов'язково заміщуватись, як було визначено для алкіленового ланцюга. Гетероарильна частина гетероарилалкільного радикалу може необов'язково заміщуватись, як було визначено вище для гетероарильної групи.

Такі сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі можуть містити один або більше асиметричних центрів і, отже, можуть утворювати енантіомери, діастереомери та інші стереоізометричні форми, які можуть бути визначені, з точки зору абсолютної стереохімії, як (R)- або (S)- або як (D)- або (L)- для амінокислот. Коли описані тут сполуки містять олефінові подвійні зв'язки або інші центри геометричної асиметрії і коли не вказується інше, то вважається, що сполуки за цим винаходом включають і E, і Z геометричні ізомери (наприклад, cis або trans). Подібним чином, всі можливі ізомери, а також їх рацемічні і оптично чисті форми, як і таутомерні форми, є включеними в об'єм цього винаходу.

Термін "стереоізомери" стосується сполук, складених з тих самих атомів, зв'язаних тими самими зв'язками, але з різною тривимірною структурою, які не є взаємозамінними. Отже, цей винахід передбачає різні стереоізомери і їх суміші і включає енантіомери, якими називають стереоізомери, дзеркальні зображення яких при накладанні не співпадають.

"Таутомер" означає зміщення протону від одного атому молекули до іншого атому тієї ж молекули. Представлені тут сполуки можуть існувати як таутомери. Таутомери є сполуками, що взаємно конвертуються шляхом міграції атому водню, яка супроводжується переключенням одинарного зв'язку і суміжного подвійного зв'язку. В розчинах, де можливою є таутомеризація, буде існувати хімічна рівновага таутомерів. Точне співвідношення таутомерів залежить від кількох чинників, включаючи температуру, розчинник і pH. Деякі приклади таутомерних пар включають:



"Необов'язковий" або "необов'язково" означає, що далі описуване явище або обставина можуть трапитись або не трапитись і що даний опис включає випадки, коли це явище або обставина трапляються, і випадки, коли вони не трапляються. Наприклад, "необов'язково заміщений арил" означає, що даний арильний радикал може бути заміщеним або не заміщеним і що даний опис включає як заміщені арильні радикали, так і арильні радикали, що не мають заміщень.

"Фармацевтично прийнятна сіль" включає солі приєднання і кислоти, і основи. Фармацевтично прийнятна сіль будь-якої з описаних тут сполук, похідних від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, охоплює будь-яку і всі форми фармацевтично прийнятної солі. Переважно, фармацевтично прийнятними солями описаних тут сполук є фармацевтично

прийнятні солі приєднання кислоти і фармацевтично прийнятні солі приєднання основи.

"Фармацевтично прийнятна сіль приєднання кислоти" стосується тих солей, які зберегли біологічну ефективність і властивості вільних основ, які не є біологічно або якимось по-іншому небажаними і які утворені з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, йодистоводнева кислота, фтористоводнева кислота, фосфориста кислота і т.п. Сюди входять також солі, утворені з органічними кислотами, такими як аліфатичні моно- і дикарбонові кислоти, феніл-заміщені алканові кислоти, гідроксиалканові кислоти, алкандіоеві кислоти, ароматичні кислоти, аліфатичні і ароматичні сульфонові кислоти і т.п. Слід назвати також солі таких кислот, як оцтова кислота, трифтороцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, маленова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, корична кислота, мигдалева кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, р-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота і т.п. Показові солі включають сульфати, піросульфати, бісульфати, сульфіти, бісульфіти, нітрати, фосфати, моногідрофосфати, дигідрофосфати, метафосфати, пірофосфати, хлориди, броміди, йодиди, ацетати, трифторацетати, пропіонати, каприлати, ізобутирати, оксалати, малонати, сукцинат суберати, себацинати, фумарати, малеати, манделати, бензоати, хлорбензоати, метилбензоати, динітробензоати, фталати, бензолсульфонати, толуолсульфонати, фенілацетати, цитрати, лактати, малати, тартрати, метансульфонати і т.п. Також включеними є солі амінокислот, такі як аргінази, глюконати і галактуронати (дивись, наприклад, статтю Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts, " Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997), яку включено в цей опис за посиланням у всій її повноті. Солі приєднання кислоти основних сполук можуть бути утворені шляхом контактування вільної основи з достатньою кількістю бажаної кислоти, щоб отримати сіль у відповідності до методів і методик, відомих спеціалістам в цій галузі.

"Фармацевтично прийнятна сіль приєднання основи" стосується тих солей, які зберегли біологічну ефективність і властивості вільних кислот, які не є біологічно або якимось по-іншому небажаними. Ці солі утворюються при додаванні неорганічної основи або органічної основи до вільної кислоти. Фармацевтично прийнятні солі приєднання основи можуть бути утворені з металами або амінами, такими як лужні і лужноземельні метали або органічні аміни. Солі, похідні від неорганічних основ, включають, не обмежуючись ними, солі натрію, калію, літію, амонію, кальцію, магнію, заліза, цинку, міді, марганцю, алюмінію і т.п. Солі, похідні від органічних основ, включають, не обмежуючись ними, солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, включаючи природні заміщені аміни, циклічних амінів і основних іонообмінних смол, наприклад ізопропиламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, трипропиламін, етаноламін, диетиламін, 2-диметиламіноетанол, 2-диетиламіноетанол, дициклогексиламін, лізин, аргінін, гістидин, кофеїн, прокаїн, N, N-дибензилетилендіамін, хлорпрокаїн, гідрабамін, холін, бетаїн, етилендіамін, N-метилглюкамін, глюкозамін, метилглюкамін, теобромін, пурини, піперазин, піперидин, N-етилпіперидин, поліаміни і т.п. Дивись Berge et al., supra.

"Неретиноїдна сполука" стосується будь-якої сполуки, що не є ретиноїдом. Ретиноїд є сполукою, яка має дитерпеновий каркас з триметилциклогексенільним кільцем і полієновим ланцюгом, що закінчується полярною кінцевою групою. Приклади ретиноїдів включають ретинальдегід і похідний імін/гідрозид/оксим, ретинол і будь-який похідний складний ефір, ретиніл амін і будь-який похідний амід, ретиноїдну кислоту і будь-який похідний складний ефір або амід. Неретиноїдна сполука може включати, хоча і не обов'язково, амінову групу, зв'язану з алкоксифенілом.

Як вони тут використовуються, терміни "лікування" або "пом'якшення" або "ослаблення" є взаємозамінними. Ці терміни стосуються підходу до досягнення корисного або бажаного результату, включаючи, але не обмежуючись ними, терапевтичну користь та/або профілактичну користь. Під терапевтичною користю розуміють ерадикацію або пом'якшення основного розладу, який лікується. Крім того, терапевтична користь досягається з ерадикацією або пом'якшенням одного або більше фізіологічних симптомів, пов'язаних з основним розладом, так що у пацієнта спостерігається покращання, не дивлячись на те, що він може все ще бути вражений цим основним розладом. З метою профілактики композиції за цим винаходом можуть вводиться пацієнту, що має ризик розвитку конкретної хвороби, або пацієнту, який скаржиться на один або більше фізіологічних симптомів хвороби, хоча цю хворобу у нього ще не діагностовано.

"Попередник лікарського засобу" – це сполука, яка в фізіологічних умовах або під дією сольовілізу може перетворюватись на описану тут біологічно активну сполуку. Синонім –

проліки. Отже, проліки є попередниками біологічно активних сполук, що є фармацевтично прийнятними. Такий попередник може бути неактивним при введенні суб'єкту, але *in vivo* перетворюється на активну сполуку, наприклад шляхом гідролізу. Попередник часто володіє такими перевагами, як розчинність, сумісність з тканинами або уповільнене вивільнення в організмі ссавця (дивись, наприклад, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

Аналіз попередників лікарських засобів можна знайти у Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, та в *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987. Обидва ці джерела у всій їх повноті включені в цей опис за посиланням.

Термін "попередник лікарського засобу" включає також будь-які ковалентно зв'язані носії, які вивільнюють активну сполуку *in vivo*, коли такий попередник вводиться суб'єкту, що є ссавцем. Попередники активної сполуки можуть бути отримані шляхом модифікації функціональних груп, наявних в активній сполуці, у такий спосіб, щоб ці модифікації під дією рутинної маніпуляції або *in vivo* зв'язувались з материнською активною сполукою. Попередники включають сполуки, в яких група гідрокси, аміно або меркапто є зв'язаною з будь-якою групою, яка, коли попередник активної сполуки вводиться ссавцеві, відщеплюється з утворенням вільної групи гідрокси, аміно або меркапто, відповідно. Приклади попередників лікарських засобів включають, не обмежуючись ними, ацетатні, форматні і бензоатні похідні спирту або амінові функціональні групи в активних сполуках і т.п.

Отримання сполук, похідних від зв'язаного з алкоксифенілом аміну

Сполуки, використовувані в описаних тут реакціях, отримують у відповідності до методів органічного синтезу, відомих спеціалістам в цій галузі, починаючи з хімічних сполук, що є у продажу, та/або сполук, описаних в хімічній літературі. Сполуки, які можна придбати, отримуються зі стандартних комерційних джерел, включаючи Acros Organics (Pittsburgh PA), Aldrich Chemical (Milwaukee WI, включаючи Sigma Chemical і Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, Велика Британія), Avocado Research (Lancashire, Велика Британія), BDH Inc. (Toronto, Канада), Bionet (Cornwall, Велика Британія), Chemservice Inc. (West Chester PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, Велика Британія), Frontier Scientific (Logan UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa CA), Key Organics (Cornwall, Велика Британія), Lancaster Synthesis (Windham NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, Велика Британія), Parish Chemical Co. (Orem UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury CN), Polyorganix (Houston TX), Pierce Chemical Co. (Rockford IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Німеччина), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville MD), and Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond VA).

Методи, відомі спеціалістам в цій галузі, описані в різних довідниках і базах даних. Відповідні довідники і підручники, в яких докладно описується синтез реагентів, які використовуються для отримання описаних тут сполук, включають, наприклад, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Додаткові довідники і підручники, в яких докладно описується синтез реагентів, які використовуються для отримання описаних тут сполук, або містяться посилання на статті, які описують процес отримання, включають, наприклад, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Quin, L.D. et al. "A Guide to Organophosphorus Chemistry" (2000) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-31824-8; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, у 8 томах; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, у понад 55 томах; and "Chemistry of

Functional Groups" John Wiley & Sons, в 73 томах.

Спеціальні і аналогічні реактиви можна знайти через вказівники відомих хімічних сполук, підготовлені Chemical Abstract Service of the American Chemical Society, що є доступними в більшості публічних і університетських бібліотек, а також через on-line бази даних (the American Chemical Society, Washington, D.C., можна контактувати для отримання подальшої інформації). Хімічні сполуки, які є відомими, але які не можна придбати за каталогами, можуть бути виготовлені на замовлення фірмами, що спеціалізуються на послугах в галузі хімічного синтезу (наприклад, тими, що перелічені вище). Базовим джерелом для приготування і вибору фармацевтичних солей описаних тут сполук, похідних від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, є довідник P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

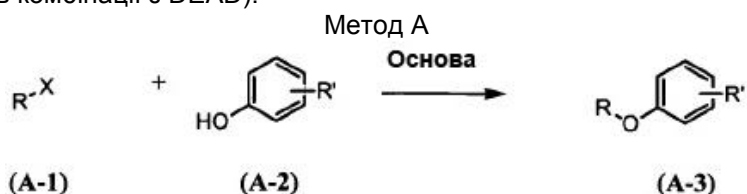
Описані тут сполуки можуть бути приготовлені поетапно шляхом алкілювання фенолу і створення лінкеру для аміну.

Алкілювання:

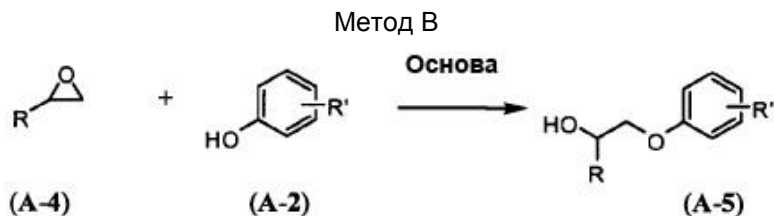
Наведені далі методи A-B описують різні підходи до алкілювання.

Більш конкретно, Метод A ілюструє створення проміжного продукту алкокси (A-3) через алкілювання фенолу (A-2). Алкілюючий агент (A-1) містить частину (X), яка реагує з гідроксилом фенолу. X може бути, наприклад, галогеном, мезилатом, тозилатом, трифлатом і т.п. Як показано, процес алкілювання ліквідує молекулу HX.

Для забезпечення депротонування фенолу може бути використана основа. Придатними для цього основами типово є слабкі основи, такі як карбонати лужних металів (наприклад, K_2CO_3). В залежності від X для забезпечення процесу алкілювання можуть бути використані інші реактиви (наприклад, PPh_3 в комбінації з DEAD).



Метод B показує створення проміжного продукту алкокси (A-5) через розкриття кільця епоксиду (A-4).



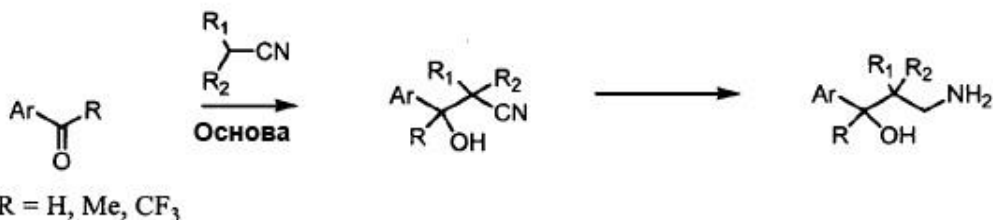
Формування і модифікація бокового ланцюга

Наведені далі Методи C-P описують різні підходи до формування і модифікації бічного ланцюга.

Загалом, відповідно заміщені похідні арилу (наприклад, алкоксифеніл) можуть бути приєднані до різних бокових ланцюгів, які можуть піддаватись подальшій модифікації для забезпечення кінцевих зв'язків і частин, що містять азот, описаних тут сполук.

Метод C ілюструє конденсацію альдолю між арилальдегідом або арилкетонем з використанням нітрильного реактиву, який містить щонайменше один α -водень. Отриманий проміжний продукт конденсації може бути далі відновлений до аміну ($-NH_2$).

Метод C



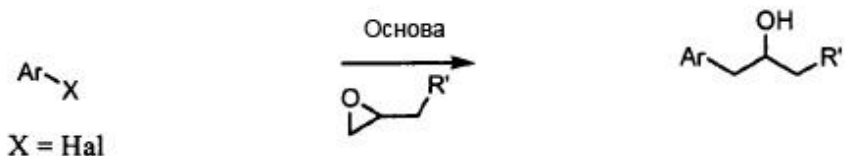
Метод D показує реакцію ацилювання з утворенням зв'язку на основі кетону. Спеціалістам в цій галузі має бути зрозумілим, що група R' містить функціональні групи, які можуть піддаватись подальшій модифікації.

Метод D



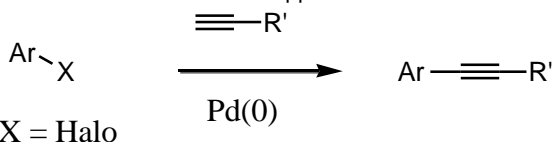
Метод E показує реакцію розкриття кільця епоксидного реактиву з утворенням зв'язку бокового ланцюга з трьох атомів вуглецю. R' може піддаватись подальшій модифікації.

Метод E



Метод F показує утворення потрійного зв'язку на основі реакції Соногашіри. Типово, паладієвий (0) каталізатор використовується в комбінації з основою для з'єднання галоїдарилу з похідним ацетилену. R' може піддаватись подальшій модифікації, як тут описано. Ацетиленовий зв'язок також може піддаватись подальшій модифікації, наприклад шляхом гідрогенізації, щоб забезпечити алкіленовий або алкеніленовий зв'язок.

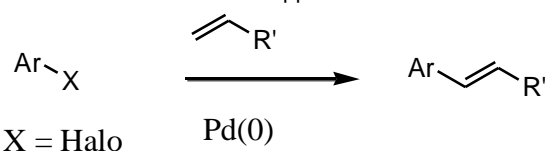
Метод F



Паладієві каталізатори, придатні для реакції з'єднання, є відомими спеціалістам в цій галузі. Показові паладієві (0) каталізатори включають, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) [Pd(PPh₃)₄] і тетракіс(три(о-толілфосфін)паладій(0), тетракіс(диметилфенілфосфін)паладій(0), тетракіс(tris-р-метоксифенілфосфін)паладій(0) і т.п. Зрозуміло, що сіль паладію (II) також може використовуватись – вона генерує паладієвий (0) каталізатор in situ. Придатні солі паладію (II) включають, наприклад, паладію діацетат [Pd(OAc)₂], bis(трифенілфосфін)-паладію діацетат і т.п.

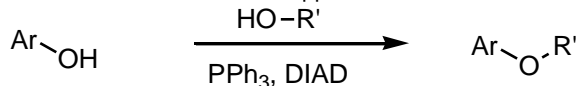
Метод G показує утворення подвійного зв'язку на основі реакції Неск. Типово, паладієвий (0) каталізатор використовується в комбінації з основою для з'єднання галоїдарилу з похідним вінілу. R' може піддаватись подальшій модифікації, як тут описано.

Метод G



Методи H-P ілюструють приєднання фрагментів бокових ланцюгів гетероатомами. Метод H показує попередника бокового ланцюга (R'OH), приєднаного до похідного арилу через атом кисню в реакції конденсації, в якій елімінується молекула води. R' включає функціональні групи, які можуть піддаватись подальшій модифікації для отримання зв'язків і частин, що містять азот, описаних тут сполук.

Метод H



Додаткові або альтернативні модифікації можуть бути здійснені за методами, наведеними далі.

Метод I



5

10

15

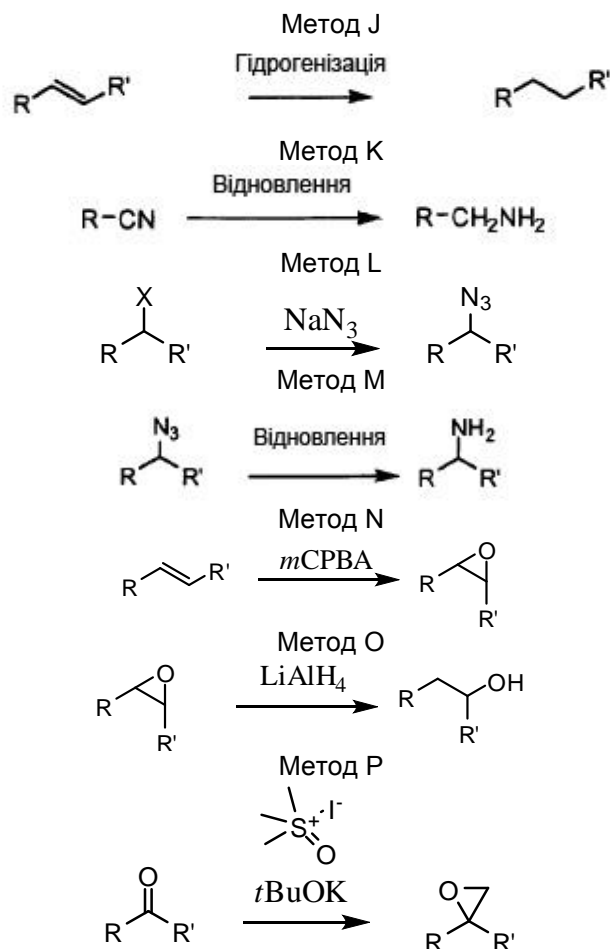
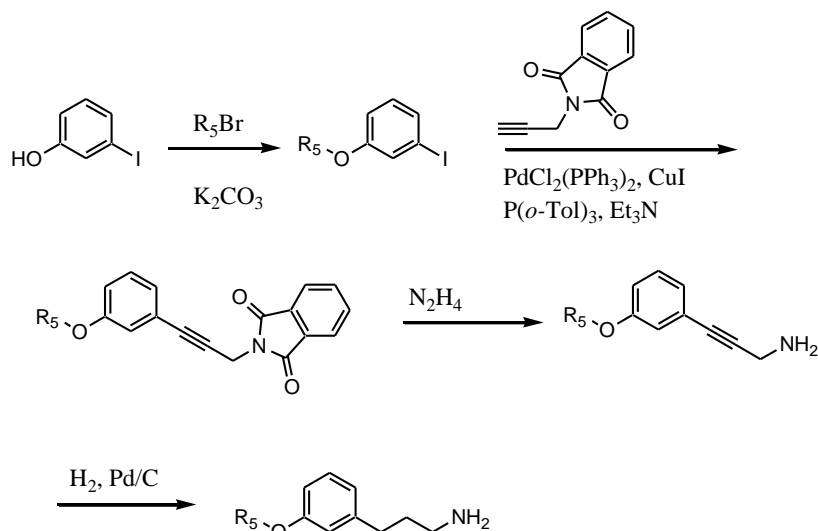


Схема I ілюструє повну послідовність синтезу, яка використовується для приготування описаної тут сполуки.

Схема I



20

За схемою I проміжний алкокси продукт утворюється шляхом алкілювання фенолу. Боковий ланцюг вводиться в реакції з'єднання Соногашіри. Після зняття захисних груп з аміну і наступної гідрогенізації ацетилену отримуємо цільову сполуку. З термінального аміну можуть бути отримані інші частини, що містять азот, у відповідності до відомих в цій галузі методів.

25

Крім основних схем реакцій і методів, розглянутих вище, будуть наведені також інші схеми реакцій, щоб проілюструвати методи отримання сполук, що відповідають формулам (A)-(E), (I), (II), (IIa), (IIb), описаним тут, і будь-яким структурам, похідним від них.

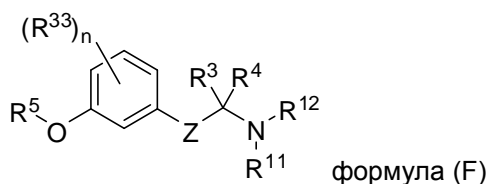
Лікування очних хвороб і розладів

В одному додатковому варіанті здійснення пропонується неретиноїдна сполука, яка

пригнічує реакцію ізомерази, що здійснюється в РРЕ і приводить до продукції 11-cis-ретинолу, причому вказана сполука має величину ED_{50} 1 мг/кг або менше, коли вводиться суб'єкту. В подальшому варіанті здійснення пропонується неретиноїдна сполука, величина ED_{50} якої визначається впродовж приблизно 2 годин або довше після введення однієї дози сполуки суб'єкту. В подальшому варіанті здійснення пропонується неретиноїдна сполука, що є алкоксил сполукою. В додатковому варіанті здійснення пропонується фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і неретиноїдну сполуку, як її тут визначено. В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб лікування очної хвороби або розладу у суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і неретиноїдну сполуку, як її тут визначено.

В додатковому варіанті здійснення пропонується сполука, яка пригнічує продукцію 11-cis-ретинолу з IC_{50} біля 1 мкМ або менше при тестуванні *in vitro* з використанням екстракту клітин, що експресують RPE65 і LRAT, де цей екстракт додатково містить CRALBP і де вказана сполука є стабільною в розчині щонайменше впродовж 1 тижня при кімнатній температурі. В подальшому варіанті здійснення вказана сполука пригнічує продукцію 11-cis-ретинолу з IC_{50} біля 0,1 мкМ або менше. В подальшому варіанті здійснення вказана сполука пригнічує продукцію 11-cis-ретинолу з IC_{50} біля 0,01 мкМ або менше. В подальшому варіанті здійснення сполука, яка пригнічує продукцію 11-cis-ретинолу, не є ретиноїдом. В одному додатковому варіанті здійснення пропонується фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку, яка пригнічує продукцію 11-cis-ретинолу, як її тут описано. В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб лікування очної хвороби або розладу у суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку, яка пригнічує продукцію 11-cis-ретинолу, як її тут описано. В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб модулювання потоку хромофору в ретиноїдному циклі, який включає введення суб'єкту сполуки, яка пригнічує продукцію 11-cis-ретинолу, як її тут описано.

В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб лікування очної хвороби або розладу у суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту сполуки формули (F) або її таутомера, стереоізомера, геометричного ізомера або фармацевтично прийнятного сольвату, гідрату, солі, N-оксиду або попередника лікарського засобу:



де:

Z – це зв'язок, $-C(R^1)(R^2)-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$ або $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$;

R^1 і R^2 , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 , фторалкілу, $-OR^6$ або $-NR^7R^8$; або R^1 і R^2 разом утворюють оксо;

R^{31} і R^{32} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу C_1-C_5 або фторалкілу;

R^{36} і R^{37} , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 , фторалкілу, $-OR^6$ або $-NR^7R^8$; або R^{36} і R^{37} разом утворюють оксо; або необов'язково, R^{36} і R^1 разом утворюють прямий зв'язок, щоб забезпечити подвійний зв'язок; або необов'язково, R^{36} і R^1 разом утворюють прямий зв'язок, і R^{37} з R^2 разом утворюють прямий зв'язок, щоб забезпечити потрійний зв'язок;

R^3 і R^4 , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, алкенілу, фторалкілу, арилу, гетероарилу, карбоциклілу або C-приєднаного гетероциклілу; або R^3 і R^4 , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл або гетероцикліл; або R^3 і R^4 разом утворюють іміно;

R^5 є алкілом C_1-C_{15} , карбоциклілалкілом, арилалкілом, гетероарилом, алкілом або гетероциклілалкілом;

R^7 і R^8 , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, гетероциклілу, $-C(=O)R^{13}$, SO_2R^{13} , CO_2R^{13} або $SO_2NR^{24}R^{25}$, або R^7 і R^8 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл;

X is $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=N-NR^{35})-$ або $-C(=N-OR^{35})-$;

R^9 і R^{10} , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу, фторалкілу, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ або карбоциклілу; або R^9 і R^{10} утворюють оксо; або необов'язково, R^9 і R^1 разом утворюють прямий зв'язок, щоб забезпечити подвійний зв'язок; або необов'язково, R^9 і R^1 разом

утворюють прямий зв'язок, і R^{10} з R^2 разом утворюють прямий зв'язок, щоб забезпечити потрібний зв'язок;

R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, $-C(=O)R^{23}$, $-C(NH)NH_2$, SO_2R^{23} , CO_2R^{23} або $SO_2NR^{28}R^{29}$; або R^{11} і R^{12} , разом з атомом азоту, до якого вони

5 приєднані, утворюють N-гетероцикліл;

кожний R^{13} , R^{22} і R^{23} незалежно вибираються з алкілу, гетероалкілу, алкенілу, арилу, аралкілу, карбоциклілу, гетероарилу або гетероциклілу;

R^6 , R^{19} , R^{30} , R^{34} і R^{35} , кожний незалежно, є воднем або алкілом;

10 R^{20} і R^{21} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, гетероциклілу, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22} , CO_2R^{22} або $SO_2NR^{26}R^{27}$; або R^{20} і R^{21} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють N-гетероцикліл; і

кожний R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} і R^{29} незалежно вибираються з водню, алкілу, алкенілу, фторалкілу, арилу, гетероарилу, карбоциклілу або гетероциклілу;

15 кожний R^{33} незалежно вибирається з галогену, OR^{34} , алкілу або фторалкілу; і $n \in 0, 1, 2, 3$ або 4.

В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб модулювання потоку хромофору в ретиноїдному циклі, який включає введення суб'єкту сполуки формули (F). В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб, який забезпечує зменшення ліпофусцинового пігменту, накопичуваного в оці суб'єкта. В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб, який

20 забезпечує зменшення ліпофусцинового пігменту, накопичуваного в оці суб'єкта, де цим ліпофусциновим пігментом є N-ретиніліден-N-ретиніл-етаноламін (A2E).

В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб лікування очної хвороби або розладу у суб'єкта, як описано тут, який забезпечує зменшення ліпофусцинового пігменту, накопичуваного в оці суб'єкта. В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб лікування

25 очної хвороби або розладу у суб'єкта, як описано тут, який забезпечує зменшення ліпофусцинового пігменту, накопичуваного в оці суб'єкта, де цим ліпофусциновим пігментом є N-ретиніліден-N-ретиніл-етаноламін (A2E).

В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб лікування очної хвороби або розладу у суб'єкта, як описано тут, де очною хворобою або розладом є вікова макулярна дегенерація або макулярна дистрофія Старгардта. В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб лікування очної хвороби або розладу у суб'єкта, як описано тут, де очна хвороба або розлад вибираються з відшарування сітківки, геморагічної ретинопатії, retinitis pigmentosa, дистрофії колбочок-паличок, дистрофії очного дна Сорсбі, невротії зорового нерва, запальної хвороби сітківки, діабетичної ретинопатії, діабетичної макулопатії, оклюзії

35 кровоносних судин сітківки, ретинопатії недоношеності або пов'язаного з реперфузією ураження сітківки при ішемії, проліферативної вітреоретинопатії, дистрофії сітківки, спадкової невротії зорового нерва, увеїту, травми сітківки, ретинального розладу, асоційованого з хворобою Альцгеймера, ретинального розладу, асоційованого з множинним склерозом, ретинального розладу, асоційованого з хворобою Паркінсона, ретинального розладу, асоційованого з вірусною інфекцією, ретинального розладу, пов'язаного з надмірним піддаванням дії світла, міопії і ретинального розладу, пов'язаного зі СНІДом. В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб лікування очної хвороби або розладу у суб'єкта, як описано тут, який

40 забезпечує зменшення ліпофусцинового пігменту, накопичуваного в оці суб'єкта. В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб лікування очної хвороби або розладу у суб'єкта, як описано тут, який забезпечує зменшення ліпофусцинового пігменту, накопичуваного в оці суб'єкта, де цим ліпофусциновим пігментом є N-ретиніліден-N-ретиніл-етаноламін (A2E).

В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення адаптації до темряви клітини паличкового фоторецептору сітківки, який включає контактування сітківки зі сполукою формули (F). В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення адаптації до

50 темряви клітини паличкового фоторецептору сітківки, який включає контактування сітківки з неретиноїдною сполукою, як її тут описано. В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення адаптації до темряви клітини паличкового фоторецептору сітківки, який включає контактування сітківки зі сполукою, яка пригнічує продукцію 11-cis-ретинолу, як її тут описано.

В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення регенерації родопсину в клітині паличкового фоторецептору сітківки, який включає контактування сітківки зі сполукою формули (F). В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення регенерації родопсину в клітині паличкового фоторецептору сітківки, який включає контактування сітківки з

60 неретиноїдною сполукою, як її тут описано. В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення регенерації родопсину в клітині паличкового фоторецептору сітківки, який включає

контактування сітківки зі сполукою, яка пригнічує продукцію 11-cis-ретинолу, як її тут описано.

В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб зменшення ішемії в оці суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку формули (F).

5 В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб зменшення ішемії в оці суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і неретиноїдну сполуку, як її тут описано. В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб зменшення ішемії в оці суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку, яка пригнічує продукцію 11-cis-ретинолу, як її тут описано. В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб зменшення ішемії в оці суб'єкта, в якому вказана фармацевтична композиція вводиться в таких умовах і в такий момент часу, які є достатніми, щоб пригнітити адаптацію до темряви клітини паличкового фоторецептору, тим самим зменшуючи ішемію в оці.

10 В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення неоваскуляризації в сітківці ока суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і неретиноїдну сполуку, як її тут описано. В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення неоваскуляризації в сітківці ока суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку, яка пригнічує продукцію 11-cis-ретинолу, як її тут описано. В одному конкретному варіанті здійснення ця фармацевтична композиція вводиться в таких умовах і в такий момент часу, які є достатніми, щоб пригнітити адаптацію до темряви клітини паличкового фоторецептору, тим самим пригнічуючи неоваскуляризацію в сітківці.

20 В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення дегенерації ретинальної клітини в сітківці, що включає контактування сітківки зі сполукою формули (F). В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення дегенерації ретинальної клітини в сітківці, що включає контактування сітківки з неретиноїдною сполукою, як її тут описано. В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення дегенерації ретинальної клітини в сітківці, що включає контактування сітківки з сполукою, яка пригнічує продукцію 11-cis-ретинолу, як її тут описано.

30 В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення дегенерації ретинальної клітини в сітківці, де ретинальна клітина є ретинальною нейрональною клітиною. В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення дегенерації ретинальної клітини в сітківці, де ретинальна нейрональна клітина є клітиною фоторецептору.

В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб зменшення ліпофусцинового пігменту, накопичуваного в сітківці суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку формули (F). В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб зменшення ліпофусцинового пігменту, накопичуваного в сітківці суб'єкта, де цим ліпофусциновим пігментом є N-ретиніліден-N-ретиніл-етаноламін (A2E).

40 В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб зменшення ліпофусцинового пігменту, накопичуваного в сітківці суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і неретиноїдну сполуку, як її тут описано. В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб зменшення ліпофусцинового пігменту, накопичуваного в сітківці суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку, яка пригнічує продукцію 11-cis-ретинолу, як її тут описано. В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб зменшення ліпофусцинового пігменту, накопичуваного в сітківці суб'єкта, де цим ліпофусциновим пігментом є N-ретиніліден-N-ретиніл-етаноламін (A2E).

50 В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб модулювання потоку хромофору в ретиноїдному циклі, який включає введення суб'єкту фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (F). В додатковому варіанті здійснення пропонується спосіб зменшення ліпофусцинового пігменту, накопичуваного в оці суб'єкта. В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб зменшення ліпофусцинового пігменту, накопичуваного в оці суб'єкта, де цим ліпофусциновим пігментом є N-ретиніліден-N-ретиніл-етаноламін (A2E).

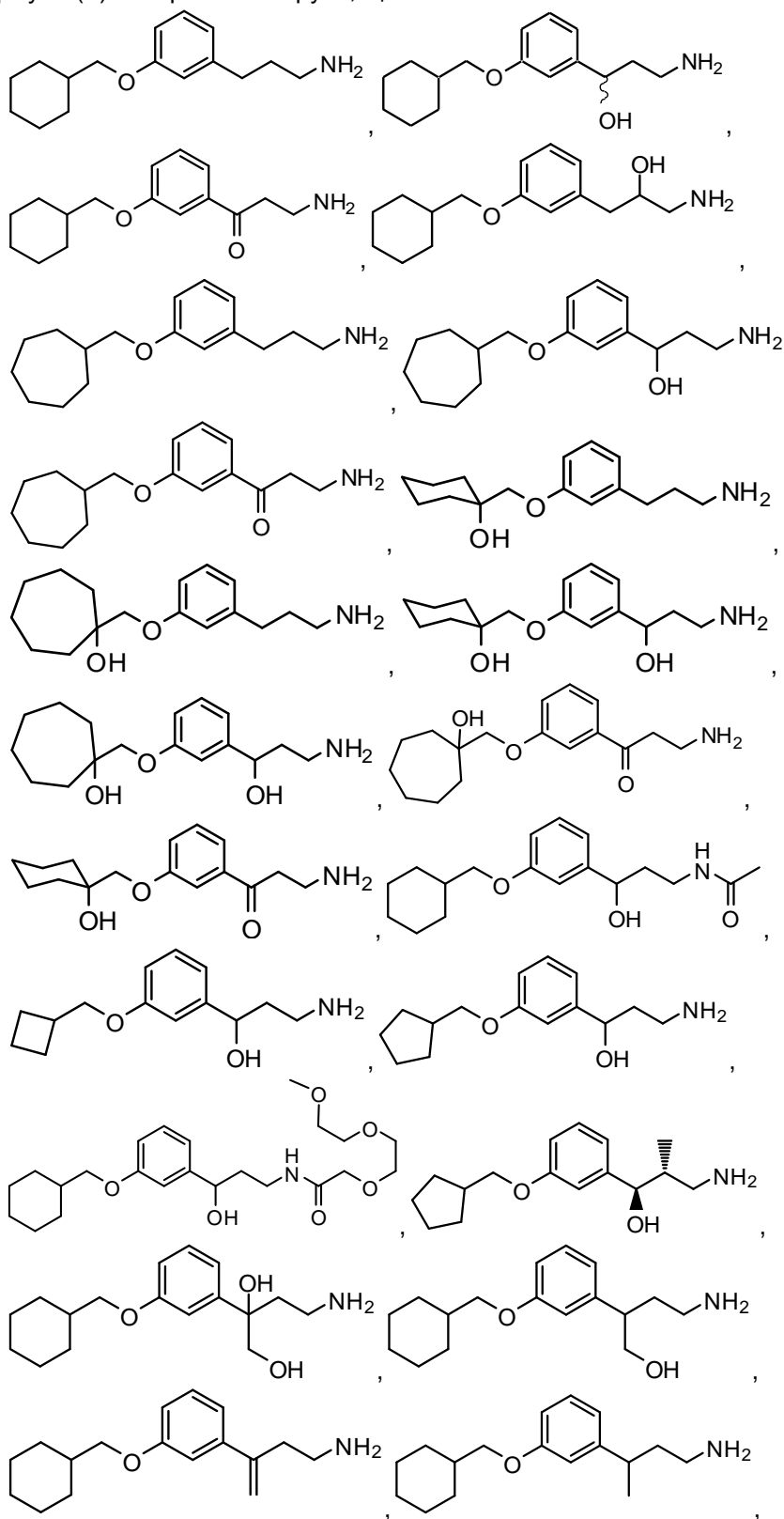
55 В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення адаптації до темряви клітини паличкового фоторецептору сітківки, який включає контактування сітківки з фармацевтичною композицією, що містить сполуку формули (F).

В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення регенерації родопсину в клітині паличкового фоторецептору сітківки, який включає контактування сітківки з фармацевтичною композицією, що містить сполуку формули (F).

В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб пригнічення дегенерації ретинальної клітини в сітківці, що включає контактування сітківки з фармацевтичною композицією, що містить сполуку формули (F).

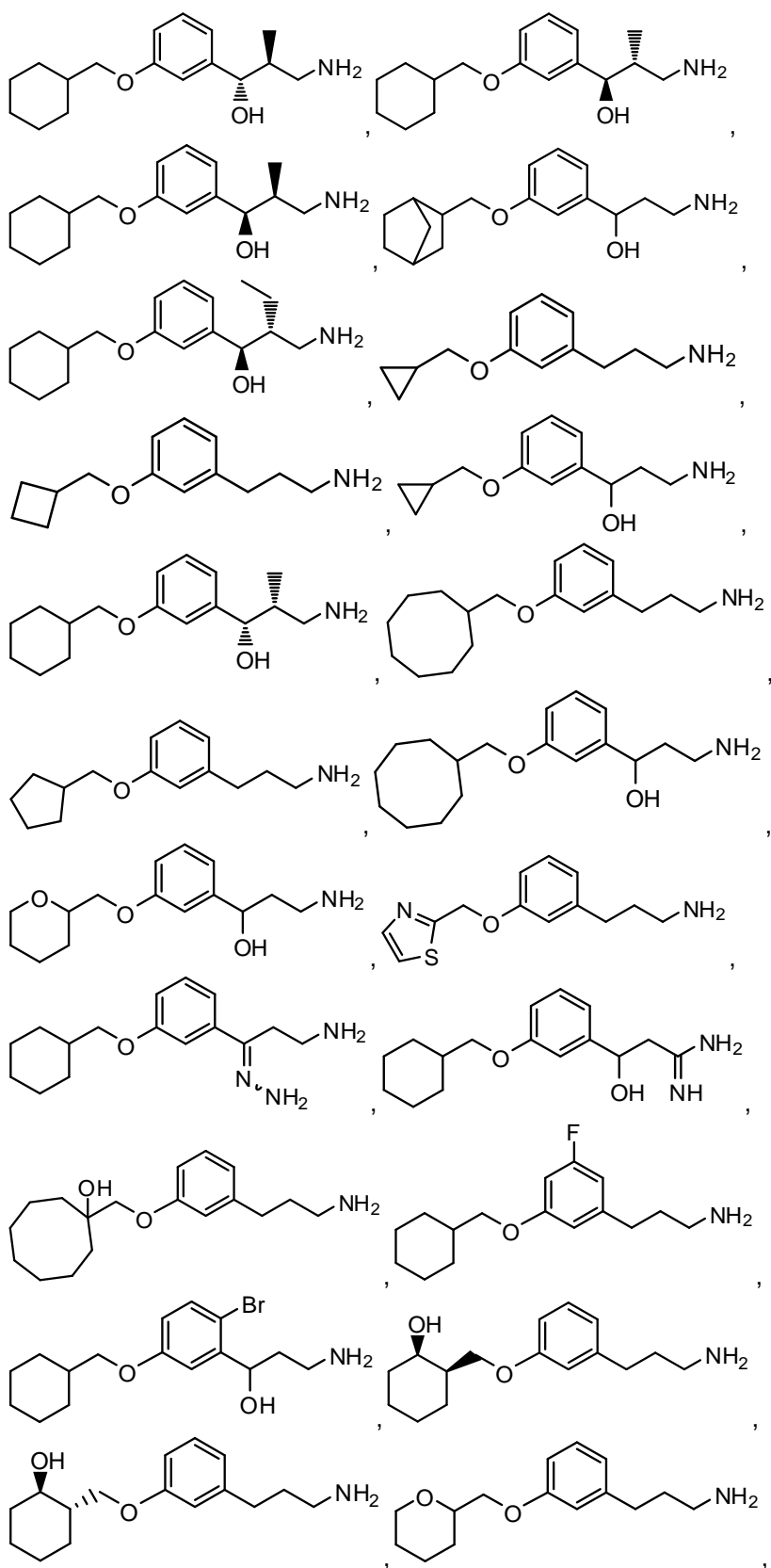
- 5 В подальшому варіанті здійснення пропонується спосіб лікування очної хвороби або розладу у суб'єкта, який включає введення цьому суб'єкту сполуки формули (F), де сполука формули (F) вибирається з групи, що містить:

10



15

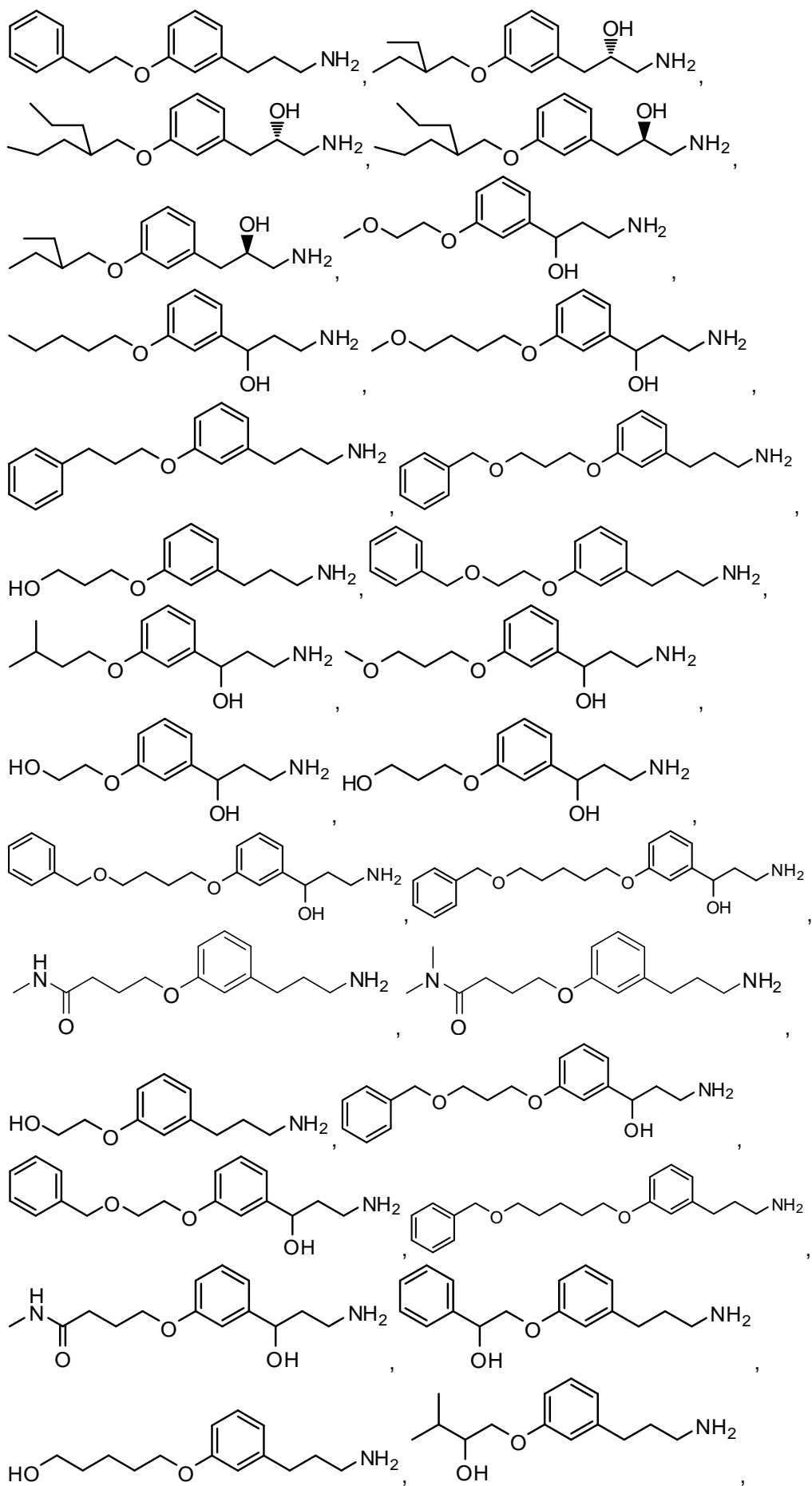
5



10





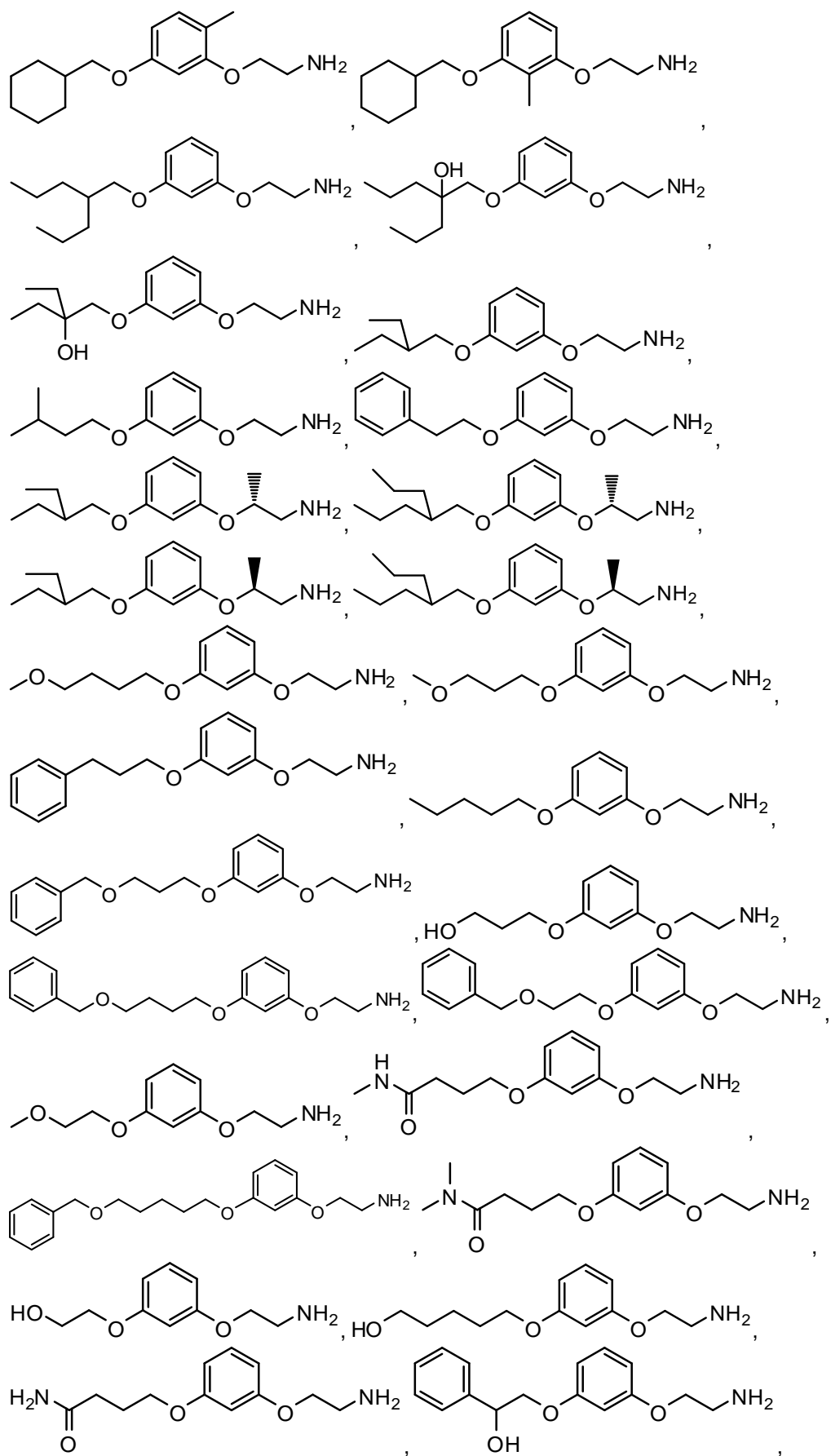


5

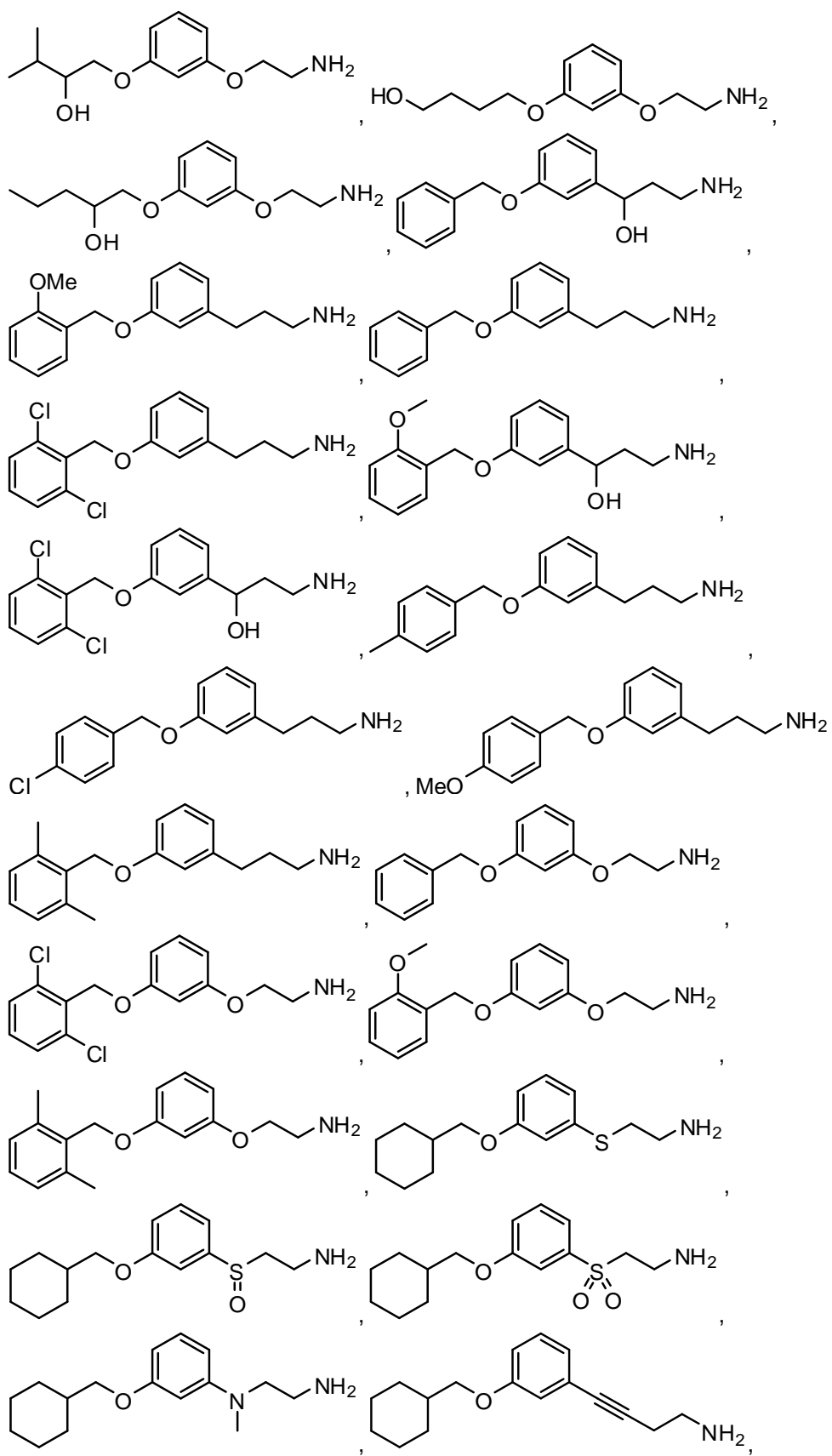
10

5

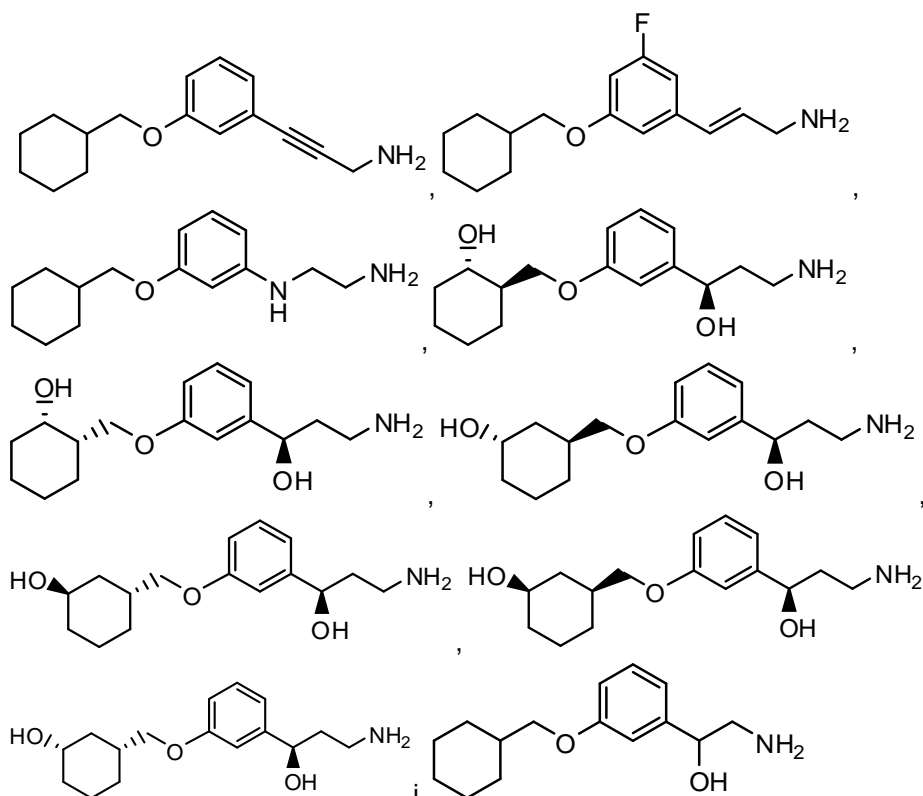
10



5



10



Сполуки, похідні від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, як тут докладно описано, включаючи сполуку зі структурою, що відповідає будь-якій з формул (A)-(E), (I), (II), (IIa), (IIb) або похідним від них структурам, і будь-які конкретні описані тут сполуки зв'язаного з алкоксифенілом аміну, які можуть бути використані для лікування очної хвороби або розладу, можуть пригнічувати один або більше етапів в циклі перетворень родопсину, наприклад шляхом пригнічення або блокування функціональної активності *trans-cis* ізомерази в циклі перетворень родопсину (включаючи *trans-cis* ізомерогідролазу перетворень родопсину). Сполуки за цим винаходом можуть пригнічувати, блокувати або в інший спосіб перешкоджати етапу ізомеризації в циклі перетворень родопсину. В певних варіантах здійснення ці сполуки пригнічують ізомеризацію повністю *trans*-ретинільного ефіру; в певних варіантах здійснення цей повністю *trans*-ретинільний ефір є складним ефіром жирної кислоти, і сполука за цим винаходом пригнічує ізомеризацію повністю *trans*-ретинолу до 11-*cis*-ретинолу. Така сполука може зв'язуватись або у інший спосіб взаємодіяти з ізомеразою і пригнічувати активність ізомерази щонайменше в одному циклі перетворень родопсину під дією ізомерази, яка може називатись тут і в літературі також ретинальної ізомеразою або ізомерогідролазою. Сполука за цим винаходом може блокувати або пригнічувати зв'язування субстрату повністю *trans*-ретинільного ефіру з ізомеразою. Альтернативно, або додатково, така сполука може зв'язуватись з каталітичним сайтом або ділянкою ізомерази, тим самим пригнічуючи здатність цього ферменту каталізувати ізомеризацію субстрату повністю *trans*-ретинільного ефіру. На основі наявних наукових даних вважається, що принаймні одна ізомераза, яка каталізує ізомеризацію повністю *trans*-ретинільних ефірів, локалізується в цитоплазмі клітин РПЕ. Слід зауважити, що наразі не кожний етап, фермент, субстрат, проміжний продукт і кінцевий продукт циклу перетворень родопсину є повністю з'ясованим (дивись, наприклад, Moiseyev et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:12413-18 (2004); Chen et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 47:1177-84 (2006); Lamb et al. supra).

Визначення впливу сполуки за цим винаходом на активність ізомерази може здійснюватись методом *in vitro*, як описано тут і в спеціальній літературі (Stecher et al., J Biol Chem 274:8577-85 (1999); дивись також Golczak et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:8162-67 (2005)). Мембрани мікросом ретинального пігментного епітелію (РПЕ), виділені у тварин (наприклад, великої рогатої худоби, свиней, людини), можуть слугувати джерелом ізомерази. Здатність сполук, похідних від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, пригнічувати ізомеразу може оцінюватись також за допомогою проби *in vivo* на мишачій ізомеразі. Відомо, що короткочасне піддавання ока дії інтенсивного світла ("фото обезбарвлення" зорового пігменту або просто "обезбарвлення") фото-ізомеризує майже весь 11-*cis*-ретинол в сітківці. Відновлення 11-*cis*-ретинолу після обезбарвлення може використовуватись для оцінки активності ізомерази *in vivo* (дивись,

наприклад, Maeda et al., J. Neurochem 85:944-956 (2003); Van Hooser et al., J Biol Chem 277:19173-82, 2002). Електроретинографічна (ЕРГ) реєстрація може здійснюватись, як описано в літературі (Haeseleer et al., Nat. Neurosci. 7:1079-87 (2004); Sugitomo et al., J. Toxicol. Sci. 22 Suppl 2:315-25 (1997); Keating et al., Documenta Ophthalmologica 100:77-92 (2000)). Дивись також Deigner et al., Science, 244: 968-971 (1989); Gollapalli et al., Biochim Biophys Acta. 1651: 93-101 (2003); Parish, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:14609-13 (1998); Radu, et al., Proc Natl Acad Sci USA 101: 5928-33 (2004)). В певних варіантах здійснення сполуки, які використовуються для лікування суб'єкта з очною хворобою або розладом або з ризиком розвитку будь-якої з очних і ретинальних хвороб або розладів, описаних тут, має рівень IC_{50} (концентрація сполуки, при якій пригнічуються 50 % активності ізомераз), визначений в описаних тут або відомих з літератури пробах на ізомеразу, нижчий, ніж приблизно 1 мкМ. В інших варіантах здійснення визначений рівень IC_{50} є нижчим, ніж приблизно 10 нМ; в інших варіантах здійснення визначений рівень IC_{50} є нижчим, ніж приблизно 50 нМ; в інших варіантах здійснення визначений рівень IC_{50} є нижчим, ніж приблизно 100 нМ; в інших варіантах здійснення визначений рівень IC_{50} є нижчим, ніж приблизно 10 мкМ; в інших варіантах здійснення визначений рівень IC_{50} є нижчим, ніж приблизно 50 мкМ; в інших варіантах здійснення визначений рівень IC_{50} є нижчим, ніж приблизно 100 мкМ або приблизно 500 мкМ; в інших варіантах здійснення визначений рівень IC_{50} є нижчим, ніж приблизно 1 мкМ і 10 мкМ; в інших варіантах здійснення визначений рівень IC_{50} становить від приблизно 1 нМ до 10 нМ. При введенні суб'єкту одна або більше сполук за цим винаходом демонструють величину ED_{50} біля 5 мг/кг або менше, що визначається на основі пригнічення реакції ізомераз, результатом якої є вироблення 11-cis ретинолу. В певних варіантах здійснення сполуки за цим винаходом мають величини ED_{50} біля 1 мг/кг, коли вводяться суб'єкту. В інших варіантах здійснення сполуки за цим винаходом мають величини ED_{50} біля 0,1 мг/кг, коли вводяться суб'єкту. Величини ED_{50} можуть визначатись приблизно через 2 години, 4 години, 6 годин, 8 годин або більше після введення суб'єкту сполуки або фармацевтичної композиції за цим винаходом.

Описані тут сполуки можуть використовуватись для лікування суб'єкта, що має очну хворобу або розлад, зокрема хворобу або розлад сітківки, такі як вікова макулярна дегенерація або макулярна дистрофія Старгардта. В одному варіанті здійснення описані тут сполуки можуть пригнічувати (тобто, попереджати, зменшувати, уповільнювати, анулювати або мінімізувати) накопичення ліпофусцинового пігменту і зв'язаних та/або асоційованих з ліпофусцином молекул в оці. В іншому варіанті здійснення такі сполуки можуть пригнічувати (тобто, попереджати, зменшувати, уповільнювати, анулювати або мінімізувати) накопичення N-ретиніліден-N-ретиніл-етаноламіну (A2E) в оці. Офтальмічна хвороба, принаймні частково, може бути результатом накопичення ліпофусцинових пігментів та/або A2E в оці. Відповідно, в певних варіантах здійснення, пропонуються способи пригнічення або попередження накопичення ліпофусцинових пігментів та/або A2E в оці у суб'єкта. Ці способи включають введення цьому суб'єкту композиції, яка містить фармацевтично прийнятну або доцільну допоміжну речовину (наприклад, фармацевтично прийнятний або доцільний носій) і докладно описану тут сполуку, похідну від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, включаючи сполуку зі структурою, що відповідає одній з формул (A)-(E), (I), (II), (IIa), (IIb), або похідними структурами, і конкретні, описані тут сполуки, похідні від зв'язаного з алкоксифенілом аміну.

Накопичення ліпофусцинових пігментів в ретинальному пігментному епітелії (РПЕ) пов'язувалось з прогресуванням хвороб сітківки, що призводять до сліпоты, включаючи вікову макулярну дегенерацію (De Laey et al., Retina 15:399-406 (1995)). Гранули ліпофусцину є автофлуоресцентними ліпосомними залишковими тільцями (які називають також віковими пігментами). Головним флуоресцентним видом ліпофусцину є A2E (флуорофор, що емітує помаранчеве світло), що є позитивно зарядженим продуктом конденсації основи Шифа, утвореним повністю trans-ретинальдегідом з фосфатидилетаноламіном (співвідношення 2:1) (дивись, наприклад, Eldred et al., Nature 361:724-6 (1993); дивись також, Sparrow, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:4353-54 (2003)). Вважається, що значна частина ліпофусцинового пігменту, що не переварюється, бере свій початок у фоторецепторних клітинах; відкладення в РПЕ відбувається тому, що РПЕ інтерналізує мембранозний дебрис, який щоденно скидається клітинами фоторецепторів. Утворення цієї сполуки не пов'язують з каталітичним процесом під дією якогось ферменту; швидше за все A2E утворюється при спонтанній реакції циклізації. До того ж, A2E має структуру піридинію бісретиніду, яка, утворившись, вже не піддається ферментативному розкладанню. Ліпофусцин, а також A2E, накопичуються при старінні ока людини і можуть накопичуватись при ювенільній формі макулярної дегенерації, яку називають хворобою Старгардта, і при кількох інших вроджених дистрофіях сітківки.

A2E може викликати пошкодження сітківки, опосередковане кількома різними механізмами.

В низьких концентраціях A2E пригнічує нормальний протеоліз в ліпосомах (Holz et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 40:737-43 (1999)). В більш високих, достатніх концентраціях A2E може діяти як позитивно заряджений лізосомотропний детергент, здатний розчиняти клітинні мембрани і змінювати лізосомальну функцію, вивільнювати проапоптотичні білки з мітохондрій і, в кінцевому рахунку, вбивати клітину РПЕ (дивись, наприклад, Eldred et al., supra; Sparrow et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 40:2988-95 (1999); Holz et al., supra; Finneman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:3842-347 (2002); Suter et al., J. Biol. Chem. 275:39625-30 (2000)). A2E є фототоксичним і викликає індукований голубим світлом апоптоз в клітинах РПЕ (дивись, наприклад, Sparrow et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 43:1222-27 (2002)). Під дією голубого світла утворюються продукти фотоокислення A2E (наприклад, епоксиди), які ушкоджують клітинні макромолекули, ДНК включно (Sparrow et al., J. Biol. Chem. 278(20):18207-13 (2003)). A2E самогенерує синглетний кисень, який реагує з A2E з утворенням епоксидів при подвійних зв'язках вуглець-вуглець (Sparrow et al., supra). Утворення реакційно здатних видів кисню при фотозбудженні A2E викликає окислювальне ушкодження клітини, яке часто спричинює смерть клітини. Було описано непрямий метод блокування утворення A2E шляхом пригнічення біосинтезу прямого попередника A2E повністю trans-ретинолу (дивись публікацію патентної заявки США № 2003/0032078). Однак практична корисність цього методу є обмеженою, оскільки генерація повністю trans-ретинолу є важливим компонентом циклу перетворень родопсину. Інші описані методи лікування включають нейтралізацію ушкодження, викликаного окислювальними видами радикалів, шляхом застосування супероксид-дисмутазних міметиків (дивись, наприклад, публікацію патентної заявки США № 2004/0116403) і пригнічення індукованої A2E оксидази цитохрому C в клітинах сітківки з негативно зарядженими фосфоліпідами (дивись, наприклад, публікацію патентної заявки США № 2003/0050283).

Описані тут сполуки, похідні від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, можуть використовуватись для попередження, зменшення, пригнічення або обмеження накопичення (тобто, відкладання) A2E і зв'язаних з A2E та/або похідних від A2E молекул в РПЕ. Не заглиблюючись в теорію, можна вважати, що, оскільки РПЕ має вирішальне значення для підтримання цілісності фоторецепторних клітин, то попередження, зменшення або пригнічення ушкодження РПЕ може зупинити дегенерацію (тобто, посилити виживання або пролонгувати життєздатність клітин) ретинальних нейрональних клітин, зокрема фоторецепторних клітин. Сполуки, які специфічно зв'язуються з A2E або взаємодіють з A2E, є зв'язаними з A2E та/або похідними від A2E молекулами або впливають на утворення або накопичення A2E, можуть також зменшувати, пригнічувати, попереджати або обмежувати один або більше токсичних ефектів A2E або зв'язаних з A2E та/або похідних від A2E молекул, які призводять до пошкодження, втрати або нейродегенерації ретинальних нейрональних клітин (фоторецепторних клітин включно) або у інший спосіб знижують життєздатність ретинальних нейрональних клітин. Такі токсичні ефекти включають індукцію апоптозу, самогенерацію синглетного кисню і генерацію реакційно здатних видів кисню; самогенерацію синглетного кисню з утворенням A2E-епоксидів, які викликають ураження ДНК, тим самим ушкоджуючи клітинну ДНК і спричинюючи клітинне ушкодження; розчинення клітинних мембран; зміну лізосомальної функції; і забезпечення вивільнення проапоптотичних білків з мітохондрій.

В інших варіантах здійснення описані тут сполуки можуть використовуватись для лікування інших офтальмічних хвороб і розладів, наприклад глаукоми, колбочко-паличкової дистрофії, відшарування сітківки, геморагічної або гіпертензивної ретинопатії, retinitis pigmentosa, невропатії зорового нерву, запальної хвороби сітківки, проліферативної вітреоретинопатії, генетичних ретинальних дистрофій, травматичного ушкодження зорового нерву (такого як фізична травма, піддавання надлишковому світлу або лазерному світлу), спадкової невропатії зорового нерву, невропатії через дію токсичного агента, несприятливу реакцію на лікарський засіб або авітаміноз, дистрофії дна Сорсбі, увеїту, розладу сітківки, пов'язаного з хворобою Альцгеймера, розладу сітківки, пов'язаного з множинним склерозом, розладу сітківки, пов'язаного з вірусною інфекцією (цитомегаловірус або вірус простого герпесу), розладу сітківки, пов'язаного з хворобою Паркінсона, розладу сітківки, пов'язаного зі СНІДом, або інших форм прогресуючої атрофії або дегенерації сітківки. В іншому конкретному варіанті здійснення хвороба або розлад є результатом механічної травми, хімічної або викликаной лікарським препаратом травми, термічної травми, променевої травми, світлової травми, лазерної травми. Сполуки за цим винаходом використовуються для лікування як спадкової, так і не спадкової дистрофії сітківки. Запропоновані способи можуть використовуватись також для попередження травмування очей від чинників оточуючого середовища, такого як викликане світлом окислювальне ураження сітківки, викликане лазером ураження сітківки, "ураження від фотобомби" або "сліпучого світла", неадекватної рефракції, включаючи міопію, але не

обмежуючись нею (дивись, наприклад, Quinn GE et al. *Nature* 1999;399:113-114; Zadnik K et al. *Nature* 2000;404:143-144; Gwiazda J et al. *Nature* 2000; 404: 144), etc.

В інших варіантах здійснення пропонуються способи для пригнічення неоваскуляризації (включаючи неоваскулярну гліому, але не обмежуючись нею) в сітківці за допомогою однієї або більше сполук, похідних від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, як тут докладно описано, включаючи сполуку, яка має структуру, що відповідає будь-якій з формул (A)-(E), (I), (II), (IIa), (IIb) та їх підструктур, і конкретні, описані тут сполуки, похідні від зв'язаного з алкоксифенілом аміну. В певних інших варіантах здійснення пропонуються способи для зменшення гіпоксії в сітківці за допомогою описаних тут сполук. Ці способи передбачають введення суб'єкту, який того потребує, композиції, що містить фармацевтично прийнятну або доцільну допоміжну речовину (тобто, фармацевтично прийнятний або доцільний носій) і сполуку, похідну від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, як тут докладно описано, включаючи сполуку, яка має структуру, що відповідає будь-якій з формул (A)-(E), (I), (II), (IIa), (IIb) та їх підструктур, і конкретні, описані тут сполуки, похідні від зв'язаного з алкоксифенілом аміну.

Просто для пояснення і без зв'язування якоюсь теорією, слід зазначити, що адаптовані до темряви паличкові фоторецептори породжують дуже високий метаболічний запит (тобто, споживання енергії (АТФ) і споживання кисню). Результуюча гіпоксія може викликати або посилити дегенерацію сітківки, яка ймовірно ще більше посилиться за умов, коли васкулятура сітківки вже пошкоджена, включаючи, але не обмежуючись ними, такі умови, як діабетична ретинопатія, макулярний набряк, діабетична макулопатія, оклюзія кровоносних судин сітківки (яка включає ретинальну венозну оклюзію і ретинальну артеріальну оклюзію), ретинопатія недоношеності, ураження сітківки, пов'язане з реперфузією при ішемії, а також волога форма вікової макулярної дегенерації (ВМД). Більш того, дегенерація і ішемія сітківки можуть призвести до неоваскуляризації, яка, в свою чергу, може посилити ступінь ретинальної дегенерації. Описані тут сполуки, похідні від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, які модулюють цикл перетворень родопсину, можуть вводитись для попередження, пригнічення та/або відстрочення адаптації до темряви паличкових фоторецепторних клітин і, відповідно, можуть зменшувати метаболічні потреби, тим самим зменшуючи гіпоксію і пригнічуючи неоваскуляризацію.

Слід зазначити, що кисень є найважливішим метаболітом для збереження функції сітківки у ссавців, і ретинальна гіпоксія може бути чинником при багатьох хворобах і розладах сітківки, компонентом яких є ішемія. У більшості ссавців (людини включно) з подвійним судинним постачанням сітківки оксигенація внутрішньої сітківки досягається через інtrarетинальну мікроваскулятуру, яка є розрідженою у порівнянні з choriocapillaris, який постачає кисень до РПЕ і фоторецепторів. Такі різні системи судинного постачання створюють нерівномірний тиск кисню по товщині сітківки (Cringle et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 43:1922-27 (2002)). Флуктуація кисню через шари сітківки пов'язана з різною щільністю капілярів і різним споживанням кисню різними ретинальними нейронами і глією.

Локальна напруга кисню може суттєво впливати на сітківку та її мікроваскулятуру, і її можна регулювати широким колом вазоактивних агентів, включаючи, наприклад, судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF). (Дивись, наприклад, Werdich et al., *Exp. Eye Res.* 79:623 (2004); Arden et al., *Br. J. Ophthalmol.* 89:764 (2005)). Вважається, що паличкові фоторецептори мають найвищу швидкість метаболізму з усіх клітин в організмі (дивись, наприклад, Arden et al., *supra*). Під час темної адаптації паличкові фоторецептори відновлюють свій високий цитоплазматичний рівень кальцію через кальцієві канали, які управляються cGMP (циклічним гуанозин-монофосфатом), при одночасній екструзії іонів натрію і води. Відтік іонів натрію з клітини є АТФ-залежним процесом, так що нейрони сітківки споживають приблизно в 5 разів більше кисню в скотопічних (тобто, адаптованих до темряви), ніж в фотопічних (тобто, адаптованих до світла) умовах. Отже, під час характерної темної адаптації фоторецепторів їх високі метаболічні потреби приводять до суттєвого локального зниження рівнів кисню в адаптованій до темряви сітківці (Ahmed et al, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 34:516 (1993)).

Не вдаючись в теорію, можна стверджувати, що гіпоксія сітківки може бути більш вираженою у суб'єктів з такими хворобами і станами, як, наприклад, оклюзія центральної ретинальної вени, при якій васкулятура сітківки вже є порушеною. Посилення гіпоксії може підвищити чутливість до неоваскуляризації сітківки, що створює загрозу зору. Неоваскуляризація – це формування нових функціональних мікросудинних систем з перфузією еритроцитів, яке є характерним для дегенеративних розладів сітківки, включаючи, але не обмежуючись ними, діабетичну ретинопатію, ретинопатію недоношеності, вологу ВМД і оклюзію центральної ретинальної вени. Попередження або пригнічення темної адаптації клітин паличкових фоторецепторів і, відповідно, зменшення витрат енергії і споживання кисню (тобто, зниження метаболічних

потреб) може призупинити або уповільнити дегенерацію сітківки та/або може сприяти регенерації клітин сітківки, включаючи клітини паличкових фоторецепторів і клітини ретинального пігментного епітелію (РПЕ), і може зменшити гіпоксію і пригнітити неоваскуляризацію.

5 Тут описуються способи для пригнічення (тобто, зменшення, попередження, уповільнення або відстрочення у біологічно або статистично достовірний спосіб) дегенерації клітин сітківки (включаючи її нейрональні клітини, як тут описано, і клітини РПЕ) та/або для зменшення (тобто, попередження або уповільнення, пригнічення, усунення у біологічно або статистично достовірний спосіб) ішемії сітківки. Також пропонуються способи для пригнічення (тобто, зменшення, попередження, уповільнення або відстрочення у біологічно або статистично достовірний спосіб) неоваскуляризації в оці, зокрема в сітківці. Такі способи передбачають контактування сітківки, а отже і контактування клітин сітківки (включаючи ретинальні нейрональні клітини, такі як клітини паличкових фоторецепторів, і клітини ретинального пігментного епітелію) з щонайменше однією із описаних тут сполук, похідних алкоксифеніл аміну, яка пригнічує *trans-cis* ізомеризацію повністю *trans*-ретинільного ефіру) в умовах і в момент часу, коли це може попередити, пригнітити або відстрочити темнову адаптацію клітини паличкового фоторецептору в сітківці. Як тут докладно описується, в конкретних варіантах здійснення, сполука, яка контактує з сітківкою, взаємодіє з ферментом ізомераза або комплексом ферментів в клітині РПЕ в сітківці і пригнічує, блокує або в інший спосіб перешкоджає активності ізомерази. Отже, ізомеризація повністю *trans*-ретинільного ефіру пригнічується або зменшується. Щонайменше одна похідна від стренілу сполука (або композиція, яка містить щонайменше одну сполуку) може вводиться суб'єкту, у якого розвинулась і проявилась очна хвороба або розлад, або який має ризик розвинути очну хворобу або розлад, або суб'єкту, який має стан або ризик мати стан, такий як ретинальна неоваскуляризація або ретинальна ішемія.

Слід зазначити, що цикл перетворень родопсину (який також називають ретиноїдним циклом) стосується серії опосередкованих ферментом і світлом перетворень між 11-*cis* і повністю *trans* формами ретинолу/ретинолу, які відбуваються в клітинах фоторецепторів і ретинального пігментного епітелію (РПЕ) ока. В клітинах фоторецепторів хребетних фотон викликає ізомеризацію 11-*cis*-ретиніліденового хромофору до повністю *trans*-ретинідену, сполученого з зоровими опсиновими рецепторами. Ця фотоізомеризація запускає конформаційні зміни опсинів, які, в свою чергу, ініціюють біохімічний ланцюг реакцій, який називають фототрансдукцією (Filipek et al., Annu. Rev. Physiol. 65 851-79 (2003)). Після поглинання світла і фотоізомеризації 11-*cis*-ретинолу до повністю *trans* ретинолу, регенерація зорового хромофору є вирішальним етапом у відновленні фоторецепторами свого адаптованого до темряви стану. Регенерація зорового пігменту вимагає, щоб хромофор повернувся до 11-*cis*-конфігурації (дивись McBee et al., Prog. Retin. Eye Res. 20:469-52 (2001)). Хромофор вивільнюється з опсину і відновлюється в фоторецепторі ретинол дегідрогеназами. Кінцевий продукт повністю *trans*-ретинол захоплюється суміжним ретинальним пігментним епітелієм (РПЕ) у формі нерозчинних ефірів жирних кислот в підклітинних структурах, відомих як ретиносоми (Imanishi et al., J. Cell Biol. 164:373-78 (2004)).

Під час циклу перетворень родопсину в клітинах паличкових рецепторів 11-*cis* ретинальний хромофор в молекулі зорового пігменту, який називають родопсином, поглинає фотон світла і ізомеризується до повністю *trans* конфігурації, тим самим активуючи каскад фототрансдукції. Родопсин – це рецептор, сполучений з G-білком (GPCR), який складається з семи спіралей, що охоплюють мембрану і з'єднуються між собою позаклітинними і цитоплазматичними петлями. Коли повністю *trans* форма ретиноїду є все ще ковалентно зв'язаною з молекулою пігменту, такий пігмент називають мета родопсином, і існує він в різних формах (наприклад, метародопсин I і метародопсин II). Повністю *trans* ретиноїд потім гідролізується, і зоровий пігмент приймає форму апопротеїну опсин, який називають також апо-родопсином. Цей повністю *trans* ретиноїд транспортується або супроводжується з клітини фоторецептору і через позаклітинний простір до клітин РПЕ, де він перетворюється на 11-*cis* ізомер. Вважається, що переміщення ретиноїдів між РПЕ і клітинами фоторецепторів здійснюється різними супроводжуваними поліпептидами в клітинах кожного типу. Дивись Lamb et al., Progress in Retinal and Eye Research 23:307-80 (2004).

В умовах світла родопсин постійно переходить через три форми – родопсину, метародопсину і апо-родопсину. Коли більша частина зорового пігменту знаходиться у формі родопсину (тобто, зв'язаною з 11-*cis* ретинолом), клітина паличкового рецептору знаходиться в стані, адаптованому до темряви. Коли зоровий пігмент знаходиться головним чином у формі

метародопсину (тобто, зв'язаним з повністю trans-ретином), стан клітини фоторецептору називають адаптованим до світла, а коли зоровий пігмент є апо-родопсином (чи опсином) і більше не зв'язує хромофор, то такий стан клітини фоторецептору називають "родопсін-вичерпанням". Кожний з цих трьох станів клітини фоторецептору має різні енергетичні потреби і споживає різні рівні АТФ і кисню. В стані, адаптованому до темряви, родопсин не має регуляторного впливу на катіонні канали, що є відкритими. Це має своїм результатом приплив катіонів (Na^+ / K^+ і Ca^{2+}). Для підтримання належного рівня цих катіонів в клітині під час темного стану, клітини фоторецептору активно транспортують ці катіони з клітини через АТФ-залежні насоси. Відповідно, підтримання цього "темного току" вимагає великої кількості енергії і обумовлює великий метаболічний запит. В стані, адаптованому до світла, метародопсин запускає ферментативний каскадний процес, який приводить до гідролізу GMP, що, в свою чергу, закриває специфічні для катіонів канали в мембрані клітини фоторецептору. В стані вичерпаного родопсину хромофор гідролізується з метародопсину з утворенням апо-протеїну, опсину (апо-родопсину), який частково регулює катіонні канали, так що клітини паличкового фоторецептору демонструють ослаблений тік, порівняно з фоторецептором у стані, адаптованому до темряви, що асоціюється з помірним метаболічним запитом.

В умовах нормального світла частка паличкових фоторецепторів у стані, адаптованому до темряви, є невеликою, загалом 2 % або менше, і клітини знаходяться головним чином в стані, адаптованому до світла, або у стані вичерпаного родопсину. Загалом, це асоціюється з відносно низьким метаболічним запитом, порівняно з клітинами у стані адаптації до темряви. Однак вночі відносна частка адаптованих до стану темряви фоторецепторів сильно збільшується через відсутність адаптації до світла і продовження роботи "темного" циклу перетворень родопсину в клітинах РПЕ для поповнення клітин паличкового фоторецептору 11-cis-ретином. Це зміщення в бік темної адаптації паличкового фоторецептору приводить до зростання метаболічного запиту (тобто, підвищеного споживання АТФ і кисню), викликаючи в кінцевому рахунку ретинальну гіпоксію і наступну ініціацію ангиогенезу. Саме з цієї причини більшість ішемічних інсультів в сітківці трапляються в темряві, наприклад вночі під час сну.

Без заглиблення в теорію ясно, що терапевтичне втручання під час "темного" циклу перетворень родопсину може попередити ретинальну гіпоксію і неоваскуляризацію, до яких спричинює висока метаболічна активність в адаптованих до темряви клітинах паличкових фоторецепторів. Просто в якості одного прикладу, зміна "темного" циклу перетворень родопсину шляхом введення однієї з описаних тут сполук, що є інгібітором ізомерази, може забезпечити зменшення кількості або вичерпання родопсину (тобто, зв'язаного 11-cis ретиналу), що попередить темнову адаптацію паличкових фоторецепторів. Це, в свою чергу, може зменшити ретинальний метаболічний запит, ослабляючи нічний ризик ішемії і неоваскуляризації сітківки і тим самим пригнічуючи або уповільнюючи дегенерацію сітківки.

В одному варіанті здійснення щонайменше одна з описаних тут сполук (тобто, сполука, похідна від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, як докладно тут описано, включаючи сполуку зі структурою, що відповідає будь-якій з формул (A)-(E), (I), (II), (IIa), (IIb) або їх підструктур, і конкретні описані тут сполуки, похідні від зв'язаного з алкоксифенілом аміну), яка, наприклад, блокує, зменшує, пригнічує або в якийсь інший спосіб ослабляє каталітичну активність ізомерази в циклі перетворень родопсину у статистично достовірний або біологічно значимий спосіб, може попередити, пригнітити або відстрочити темнову адаптацію клітин паличкових фоторецепторів, тим самим пригнічуючи (тобто, зменшуючи, усуваючи, попереджаючи, уповільнюючи прогресування у статистично достовірний або біологічно значимий спосіб) дегенерацію ретинальних клітин ока (чи посилюючи їх виживання). В іншому варіанті здійснення сполуки, похідні від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, можуть попереджати або пригнічувати адаптацію до темряви клітин паличкових фоторецепторів, тим самим зменшуючи ішемію (тобто, зменшуючи, попереджаючи, уповільнюючи, пригнічуючи прогресування ішемії у статистично достовірний або біологічно значимий спосіб). В ще іншому варіанті здійснення будь-яка з описаних тут сполук, похідних від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, може попередити адаптацію до темряви клітин паличкових фоторецепторів, тим самим пригнічуючи неоваскуляризацію в сітківці ока. Відповідно, тут пропонуються способи для пригнічення дегенерації ретинальних клітин, для пригнічення неоваскуляризації в сітківці ока суб'єкта і для зменшення ішемії в оці суб'єкта, які передбачають введення щонайменше однієї описаної тут сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, в умовах і в той момент часу, які є достатніми для того, щоб попередити, пригнітити або відстрочити адаптацію до темряви клітин паличкових фоторецепторів. Отже, ці способи і композиції є корисними для лікування очної хвороби або розладу, включаючи, але не обмежуючись ними, діабетичну ретинопатію, діабетичну макулопатію, ретинопатію недоношеності або пошкодження сітківки, пов'язане з

реперфузією при ішемії.

Описані тут сполуки, похідні від зв'язаного з алкоксифенілом аміну (тобто, сполуки, похідні від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, як докладно тут описано, включаючи сполуку зі структурою, що відповідає будь-якій з формул (A)-(E), (I), (II), (IIa), (IIb) або їх підструктур, і конкретні описані тут сполуки, похідні від зв'язаного з алкоксифенілом аміну), можуть попереджати (тобто, відстрочувати, уповільнювати, пригнічувати або зменшувати) відновлення зорового пігменту хромофору, що може попереджати або пригнічувати або уповільнювати утворення ретиналів і може підвищувати рівень ретинільних ефірів, що порушує цикл перетворень родопсину, пригнічуючи регенерацію родопсину, і попереджає, уповільнює, відстрочує або пригнічує адаптацію до темряви клітин паличкових фоторецепторів. В певних варіантах здійснення, коли адаптація до темряви клітин паличкових фоторецепторів попереджається в присутності сполуки за цим винаходом, адаптація до темряви суттєво попереджається, і кількість або відсоток клітин з вичерпаним родопсином або адаптованих до світла збільшується у порівнянні з кількістю або відсотком клітин з вичерпаним родопсином або адаптованих до світла за відсутності цього агенту. Отже, в певних варіантах здійснення, коли адаптація до темряви клітин паличкових фоторецепторів попереджається (тобто, суттєво попереджається), тільки щонайменше 2 % клітин паличкових фоторецепторів є адаптованими до темряви, порівняно з тим відсотком або тією кількістю клітин, що знаходяться в адаптованому до темряви стану в нормальних, світлих умовах. В інших певних варіантах здійснення щонайменше 5-10 %, 10-20 %, 20-30 %, 30-40 %, 40-50 %, 50-60 % або 60-70 % клітин паличкових фоторецепторів є адаптованими до темряви після введення агенту. В інших варіантах здійснення така сполука діє на відстрочення адаптації до темряви, і в присутності такої сполуки адаптація до темряви клітин паличкових фоторецепторів може відстрочуватись на 30 хвилин, одну годину, дві години, три години або чотири години, порівняно з адаптацією до темряви паличкових фоторецепторів за відсутності такої сполуки. З іншого боку, коли вводиться сполука, похідна від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, і ця сполука ефективно пригнічує ізомеризацію субстрату в адаптованих до світла умовах, цю сполуку вводять у такий спосіб, щоб мінімізувати відсоток клітин паличкових фоторецепторів, що є адаптованими до темряви, наприклад тільки only 2 %, 5 %, 10 %, 20 % або 25 % паличкових фоторецепторів є адаптованими до темряви (дивись, наприклад, публікацію патентної заявки США № 2006/0069078; патентну заявку № PCT/US2007/002330).

У сітківці в присутності щонайменше однієї сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, регенерація родопсину в клітині паличкового фоторецептору може бути пригніченою або швидкість регенерації може бути зменшеною (тобто, пригніченою, уповільненою або ослабленою у статистично достовірний або біологічно значимий спосіб), щонайменше частково, за рахунок попередження утворення ретиналів, зниження рівнів ретиналів та/або підвищення рівня ретинільних ефірів. Для оцінки рівня регенерації родопсину спочатку рівень регенерації родопсину (який можна назвати першим рівнем) має бути визначений до контакту між сполукою за цим винаходом і сітківкою (тобто, до введення агента). Коли пройде достатньо часу для взаємодії між цією сполукою і сітківкою або клітинами сітківки (тобто, після введення сполуки), рівень регенерації родопсину (який можна назвати другим рівнем) має бути визначений знову. Зниження другого рівня по відношенню до першого рівня засвідчує, що дана сполука пригнічує регенерацію родопсину. Рівень генерації родопсину може визначатись після кожної дози або після певної кількості доз і впродовж всього курсу лікування, щоб охарактеризувати вплив даного препарату на регенерацію родопсину.

В певних варіантах здійснення суб'єкт, який потребує описаного тут лікування, може мати хворобу або розлад, що викликають порушення здатності паличкових фоторецепторів регенерувати родопсин в сітківці. В якості прикладу, пригнічення регенерації родопсину (чи зниження швидкості регенерації родопсину) може бути симптоматичним у пацієнтів з діабетом. Крім визначення рівня регенерації родопсину у суб'єкта, який має діабет, до і після введення описаної тут сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, дія такої сполуки може бути охарактеризована також шляхом порівняння пригнічення регенерації родопсину у першого суб'єкта (чи першої групи суб'єктів), якому введена ця сполука, з другим суб'єктом (чи другою групою суб'єктів), який має діабет, але не приймає даний препарат.

В іншому варіанті здійснення пропонується спосіб для попередження або пригнічення адаптації до темряви клітини паличкового фоторецептору (або певної кількості клітин паличкового фоторецептору) в сітківці, який передбачає контактування сітківки і щонайменше однієї з описаних тут сполук, похідних від зв'язаного з алкоксифенілом аміну (тобто, сполук, похідних від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, як докладно тут описано, включаючи сполуку зі структурою, що відповідає будь-якій з формул (A)-(E), (I), (II), (IIa), (IIb) або їх підструктур, і

конкретні описані тут сполуки, похідні від зв'язаного з алкоксифенілом аміну), в умовах і в момент часу, що є достатніми для забезпечення взаємодії між даним препаратом і ізомеразою, присутньою в ретинальній клітині (такій як клітина РПЕ). Перший рівень 11-cis-ретиналу в клітині паличкового фоторецептору в присутності даної сполуки може бути визначений і зіставлений з другим рівнем 11-cis-ретиналу в клітині паличкового фоторецептору за відсутності даної сполуки. Попередження або пригнічення адаптації до темряви клітини паличкового фоторецептору є показаним, коли перший рівень 11-cis-ретиналу є нижчим, ніж другий рівень 11-cis-ретиналу.

Пригнічення регенерації родопсину може включати також підвищення рівня 11-cis-ретинільних ефірів, наявних в клітині РПЕ, в присутності сполуки за цим винаходом у порівнянні з рівнем 11-cis-ретинільних ефірів, наявних в клітині РПЕ, за відсутності цієї сполуки (тобто, до введення агента). Двофотонний метод формування зображення може бути використаний для візуалізації і аналізу структури ретиносом в РПЕ, які запасають ретинільні ефіри (дивись, наприклад, Imanishi et al., J. Cell Biol. 164:373-83 (2004), Epub 2004 January 26). Перший рівень ретинільних ефірів визначається після введення сполуки за цим винаходом, а другий рівень ретинільних ефірів визначається після введення першої дози або будь-якої наступної дози, і підвищення другого рівня порівняно з першим рівнем засвідчує, що дана сполука пригнічує регенерацію родопсину.

Ретинільні ефіри можуть аналізуватись за допомогою градієнтної ВЕРХ у відповідності до методів, які використовуються в цій галузі (дивись, наприклад, Mata et al., Neuron 36:69-80 (2002); Trevino et al. J. Exp. Biol. 208:4151-57 (2005)). Для визначення 11-cis і повністю trans ретиналів, ретиноїди можуть бути екстраговані за допомогою формальдегідного методу (дивись, наприклад, Suzuki et al., Vis. Res. 28:1061-70 (1988); Okajima and Pepperberg, Exp. Eye Res. 65:331-40 (1997)) або методу, який використовує гідроксиламін (дивись, наприклад, Groenendijk et al., Biochim. Biophys. Acta. 617:430-38 (1980)), перед тим, як здійснювати аналіз на ізократичній ВЕРХ (дивись, наприклад, Trevino et al., supra). Ретиноїди можуть контролюватись спектрофотометричним методом (дивись, наприклад, Maeda et al., J. Neurochem. 85:944-956 (2003); Van Hooser et al., J. Biol. Chem. 277:19173-82 (2002)).

В іншому варіанті здійснення описані тут способи для лікування очної хвороби або розладу, для пригнічення дегенерації ретинальної клітини (або посилення виживання ретинальної клітини), для пригнічення неоваскуляризації і для зменшення ішемії в сітківці, попередження або пригнічення адаптації до темряви клітини паличкового фоторецептору в сітківці передбачають підвищення рівня апо-родопсину (який називається також опсином) в клітині фоторецептору. Загальний рівень зорового пігменту приблизно дорівнює сумі родопсину і апо-родопсину і цей загальний рівень залишається постійним. Відповідно, попередження, відстрочення або пригнічення адаптації до темряви клітини паличкового фоторецептору може змінити співвідношення родопсину і апо-родопсину. В конкретних варіантах здійснення попередження, відстрочення або пригнічення адаптації до темряви шляхом введення описаної тут сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, може збільшити відношення рівня апо-родопсину до рівня родопсину у порівнянні з цим відношенням за відсутності даної сполуки (наприклад, до її введення). Збільшення цього відношення (тобто, статистично або біологічно достовірне збільшення) апо-родопсину до родопсину свідчить про те, що відсоток або кількість клітин паличкових фоторецепторів з вичерпаним родопсином є збільшеними і що відсоток або кількість клітин паличкових фоторецепторів, що є адаптованими до темряви, є зменшеними. Відношення апо-родопсину до родопсину може визначатись впродовж всього курсу лікування з метою моніторингу ефективності препарату.

Визначення або аналіз здатності сполуки попереджати, уповільнювати або пригнічувати адаптацію до темряви клітини паличкового фоторецептору може здійснюватись з використанням моделей на тваринах. Рівень родопсину і відношення апо-родопсину до родопсину можуть визначатись до введення (їх можна називати першим рівнем або першим відношенням, відповідно) препарату, а потім після введення першої або будь-якої наступної дози цього препарату (їх можна називати другим рівнем або другим відношенням, відповідно), щоб продемонструвати, що цей рівень апо-родопсину є вищим, ніж рівень апо-родопсину в сітківці тварин, які не отримували цього препарату. Рівень родопсину в клітинах паличкових фоторецепторів може бути оцінений за методами, які використовуються в цій галузі і описані тут (дивись, наприклад, Yan et al. J. Biol. Chem. 279:48189-96 (2004)).

Суб'єктом, що потребує такого лікування, може бути людина або примат, що не є людиною, або інша тварина (використання у ветеринарії), коли у них розвиваються симптоми офтальмічної хвороби або розладу. Приклади приматів та інших тварин включають, не обмежуючись ними, сільськогосподарських тварин, домашніх тварин та тварин, що утримуються

в зоопарках (наприклад, коней, корів, биків, лам, кіз, кролів, кішок, собак, шимпанзе, орангутангів, горил, мавп, слонів, ведмедів, великих кішок і т.п.).

Тут також пропонуються способи для пригнічення (зменшення, уповільнення, попередження) дегенерації і посилення виживання ретинальних нейрональних клітин (чи пролонгації життєздатності клітин), які включають введення суб'єкту композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і описану тут сполуку, похідну від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, як докладно тут описано, включаючи сполуку зі структурою, що відповідає будь-якій з формул (A)-(E), (I), (II), (IIa), (IIb) або їх підструктур, і конкретні описані тут сполуки, похідні від зв'язаного з алкоксифенілом аміну.

Ретинальні нейрональні клітини включають клітини фоторецептору, біполярні клітини, горизонтальні тканини, гангліонарні клітини і амакринові клітини. В іншому варіанті здійснення пропонуються способи для посилення виживання або пригнічення дегенерації зрілої ретинальної клітини, такої як клітина РПЕ або гліальна клітина Мюллера. В інших варіантах здійснення пропонується спосіб для попередження або пригнічення дегенерації фоторецептору в оці суб'єкта. Спосіб, який попереджає або пригнічує дегенерацію фоторецептору, може включати спосіб для відновлення функції фоторецептору в оці суб'єкта. Такі способи передбачають введення суб'єкту композиції, яка містить сполуку, похідну від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, як її тут описано, і фармацевтично прийнятний носій (тобто, допоміжну речовину або розчинник). Більш конкретно, ці способи передбачають введення суб'єкту фармацевтично прийнятної допоміжної речовини і описаної тут сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, як докладно тут описано, включаючи сполуку зі структурою, що відповідає будь-якій з формул (A)-(E), (I), (II), (IIa), (IIb) або їх підструктур, описаним тут. Не заглиблюючись в теорію, описані тут сполуки можуть пригнічувати етап ізомеризації ретиноїдного циклу (тобто, циклу перетворень родопсину) та/або можуть уповільнювати потік хромофору в ретиноїдному циклі в оці.

Очна хвороба може бути результатом, принаймні частково, накопичення ліпофусцинового пігменту (пігментів) і накопичення N-ретиніліден-N-ретинілетаноламіну (A2E) в оці. Відповідно, в певних варіантах здійснення, пропонуються способи для пригнічення або попередження накопичення ліпофусцинового пігменту (пігментів) і A2E в оці суб'єкта. Ці способи передбачають введення суб'єкту фармацевтично прийнятного носія і описаної тут сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, як докладно тут описано, включаючи сполуку зі структурою, що відповідає будь-якій з формул (A)-(E), (I), (II), (IIa), (IIb) або їх підструктур, описаним тут.

Сполука зв'язаного з алкоксифенілом аміну може вводиться суб'єкту, який має надлишок ретиноїду в оці (наприклад, надлишок 11-cis-ретинолу або 11-cis-ретиналу), надлишок відходів ретиноїдів або проміжних продуктів в рециклізації повністю trans-ретиналу і т.п. Способи, описані тут і використовувані в цій галузі, можуть бути застосовані для визначення того, або змінився рівень одного або більше ендегенних ретиноїдів у суб'єкта (підвищився або знизився у статистично достовірний або біологічно значимий спосіб) під час або після введення будь-якої із сполук, описаних тут. Родопсин, який складається з білку опсину і ретиналу (форма вітаміну А), локалізується в мембрані клітини фоторецептору в сітківці ока і каталізує єдиний світлочутливий етап зору. 11-cis-ретинальний хромофор залягає в кишені цього білку і ізомеризується до повністю trans ретиналу при поглинанні світла. Ця ізомеризація ретиналу приводить до зміни форми родопсину, що запускає каскад реакцій, результатом чого є нервовий імпульс, який зоровим нервом передається в головний мозок.

Методи визначення рівня ендегенних ретиноїдів в оці хребетних, а також надлишку або дефіциту таких ретиноїдів описані, наприклад, в публікації патентної заявки США № 2005/0159662 (опис якої включено сюди за посиланням у всій його повноті). Інші методи визначення рівня ендегенних ретиноїдів у суб'єкта, які використовуються для встановлення того, або знаходяться рівні таких ретиноїдів в межах норми, включають, наприклад, аналіз ретиноїдів в біологічному зразку від суб'єкта за допомогою рідинної хроматографії під високим тиском (РХВТ). Наприклад, рівень ретиноїдів може визначатись в біологічному зразку, що є зразком крові (який включає сироватку або плазму) від суб'єкта. Біологічний зразок може включати також рідину скловидного тіла, водянисту вологу, внутрішньоочну рідину або сльози.

Наприклад, від суб'єкта можна отримати зразок крові, розділити і піддати аналізу різні ретиноїдні сполуки, визначивши рівні однієї або більше ретиноїдних сполук у цьому зразку за допомогою рідинної хроматографії під високим тиском (РХВТ) з нормальними фазами (наприклад, на колонці HP1100 HPLC і Beckman, Ultrasphere-Si, 4,6 мм x 250 мм з використанням 10 % етилацетату/90 % гексану при швидкості потоку 1,4 мл/хвилину). Ретиноїди можна виявити, наприклад при 325 нм за допомогою діодно-матричного детектору і програмного забезпечення HP Chemstation A.03.03. Надлишок ретиноїдів можна визначити,

наприклад, шляхом порівняння профілів ретиноїдів (тобто, якісно, наприклад встановлюючи ідентичність певних сполук, і кількісно, наприклад встановлюючи рівень кожної конкретної сполуки) у зразку з таким профілем у зразку від здорового суб'єкта. Спеціалісти в цій галузі, які знайомі з такими аналізами і методиками, легко зрозуміють, що має бути передбачений відповідний контроль.

Як ці терміни використовуються тут, підвищені або надлишкові рівні ендogenous ретиноїду, такого як 11-cis-ретинол або 11-cis-ретинал, це такі рівні ендogenous ретиноїду, які перевищують рівні в здоровому оці молодого хребетного того ж виду. Введення сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, приводить до зменшення потреби або усуває потребу в ендogenous ретиноїді. В певних варіантах здійснення рівні ендogenous ретиноїду можна порівнювати до введення дози і після введення однієї або більше доз для оцінки впливу даної сполуки на рівень ендogenous ретиноїду у суб'єкта.

В іншому варіанті здійснення описані тут способи для лікування очної хвороби або розладу, для пригнічення неоваскуляризації і для зменшення ішемії в сітківці передбачають введення щонайменше однієї описаної тут сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, що приводить до зниження метаболічних потреб, включаючи зменшення споживання АТФ і кисню, в клітинах паличкових фоторецепторів. Як вже зазначалось, споживання АТФ і кисню є більшим в клітині паличкового фоторецептору, адаптованій до темряви, ніж в клітині паличкового фоторецептору, адаптованій до світла, або в такій клітині з вичерпаним родопсином; отже, застосування описаних тут сполук і способів може зменшувати споживання АТФ в клітинах паличкових фоторецепторів з попередженою, пригніченою або відстроченою адаптацією до темряви у порівнянні з клітинами паличкових фоторецепторів, адаптованими до темряви (такими як клітини до введення даної сполуки або контакту з нею або клітинами, які ніколи не піддавались дії даної сполуки).

Описані тут способи, які можуть попереджати або пригнічувати адаптацію до темряви клітини паличкового фоторецептору, очевидно можуть зменшувати гіпоксію (тобто, зменшувати у статистично достовірний або біологічно значимий спосіб) в сітківці. Наприклад, рівень гіпоксії (перший рівень) може бути визначений до початку курсу лікування, тобто до першого введення сполуки за цим винаходом (або композиції, як тут описано, що містить цю сполуку). Рівень гіпоксії (наприклад, другий рівень) може бути визначений після першої дози та/або після другої або наступної дози, щоб контролювати і оцінювати гіпоксію впродовж курсу лікування. Зниження другого (чи будь-якого наступного) рівня гіпоксії засвідчує, що дана сполука і схема лікування попереджають адаптацію до темряви клітин паличкового фоторецептору і можуть застосовуватись для лікування очних хвороб і розладів. Споживання кисню, оксигенація сітківки та/або гіпоксія в сітківці можуть визначатись методами, відомими в цій галузі. Наприклад, оксигенацію сітківки можна оцінити, визначивши флуоресценцію флавопротеїнів в сітківці (дивись, наприклад, патент США № 4,569,354). Іншим показовим методом є оксиметрія, яка вимірює насичення крові киснем в крупних судинах сітківки поблизу диску зорового нерву. Такі методи можуть використовуватись для виявлення і визначення ступеня ретинальної гіпоксії до того, як можна буде виявити зміни архітектури ретинальних судин.

Біологічним зразком може бути зразок крові (з якого можна отримати сироватку або плазму), біопсійний зразок, рідини організму (наприклад, рідина скловидного тіла, водяниста волога, внутрішньоочна рідина, субретинальна рідина або сльози), тканинний експлантат, органна культура або будь-який інший тканинний або клітинний препарат від суб'єкта або біологічного джерела. Зразком може бути тканинний або клітинний препарат, морфологічна цілісність або фізичний стан якого порушені, наприклад розтином, дисоціацією, солюбілізацією, фракціонуванням, гомогенізацією, біохімічною або хімічною екстракцією, пульверизацією, ліофілізацією, обробкою ультразвуком або будь-яким іншим засобом для обробки зразка, отриманого від суб'єкта або з біологічного джерела. Суб'єктом або біологічним джерелом може бути людина або тварина, первинна клітинна культура (наприклад, культура ретинальних клітин) або адаптована до культивування клітинна лінія, включаючи, але не обмежуючись ними, клітинні лінії, отримані методами генної інженерії, які можуть містити інтегровані в хромосому або епісомальні рекомбінантні послідовності нуклеїнових кислот, іморталізовані клітинні лінії, гібридні клітинні лінії соматичних клітин, диференційовані клітинні лінії, трансформовані клітинні лінії і т.п. Зрілі ретинальні клітини, включаючи нейрональні клітини, клітини РРЕ і гліальні клітини Мюллера можуть бути присутніми в біологічних зразках або виділені з них, як тут описано. Наприклад, зрілу ретинальну клітину можна отримати з первинної або довгострокової клітинної культури або вона може бути присутньою в біологічному зразку, отриманому від суб'єкта (людини або тварини), або виділеною з нього.

Ретинальні клітини

Сітківка являє собою тонкий шар нервової тканини, розміщений між скловидним тілом і судинною оболонкою ока. Головними складовими сітківки є фовеа, макула і сосок зорового нерву. Сітківка має найбільшу товщину біля задніх ділянок і стоншується поблизу периферії. Макула розміщується в задній частині сітківки і містить фовеа і фовеолу. Фовеола має ділянку з

5 максимальною щільністю колбочок і, отже, забезпечує найвищу гостроту зору в сітківці. Фовеола міститься в фовеа, яка знаходиться в межах макули.

Периферична частина сітківки збільшує поле зору. Периферична сітківка тягнеться вперед до циліарного тіла і поділяється на чотири частини: близьку периферію (найбільш задня частина), середня периферія, далека периферія і *ora serrata* (найбільш передня частина). *Ora serrata* визначає закінчення сітківки.

10 Термін нейрон (чи нервова клітина), як він визначений в цій галузі і як він використовується тут, означає клітину, що походить від нейроепітеліальних клітин-попередників. Зрілі нейрони (тобто, повністю диференційовані клітини) виявляють кілька специфічних антигенних маркерів. Нейрони можна класифікувати функціонально на чотири групи: (1) аферентні нейрони (чи

15 сенсорні нейрони), які передають інформацію в головний мозок для свідомої перцепції і моторної координації; (2) моторні нейрони, які передають команди м'язам і залозам; (3) інтернейрони, які відповідають за локальні зв'язки; і (4) проєкційні інтернейрони, які передають інформацію від однієї ділянки головного мозку до іншої і, відповідно, мають довгі аксони. Інтернейрони обробляють інформацію в межах специфічних субрегіонів головного мозку і

20 мають відносно короткі аксони. Нейрон типово має чотири визначені ділянки: тіло клітини (чи сому); аксон; дендрити; і пресинаптичні термінали. Дендрити слугують як первинний підвід інформації від інших нервових клітин. Аксон переносить електричні сигнали, які беруть свій початок в тілі клітини, до інших нейронів або до ефекторних органів. В пресинаптичних терміналах нейрон передає інформацію іншій клітині (постсинаптичній клітині), якою може бути

25 інший нейрон, м'язова клітина або сенсорна клітина.

Сітківка складається з кількох типів нейрональних клітин. Як вже зазначалось, типи ретинальних нейрональних клітин, які можуть культивуватись *in vitro* за цим способом, включають фоторецепторні клітини, гангліонарні клітини і інтернейрони, такі як біполярні клітини, горизонтальні клітини і амакринові клітини. Фоторецептори є спеціалізованими

30 нервовими клітинами, що реагують на світло і належать до двох основних класів – паличок і колбочок. Палички задіяні в скотопічному зорі або при темному освітленні, тоді як фотопічний зір або зір при яскравому освітленні обумовлюється колбочками. Багато нейродегенеративних хвороб, таких як ВМД, які призводять до сліпоти, вражають фоторецептори.

Відходячи від своїх клітинних тіл, фоторецептори утворюють дві, морфологічно відмінні

35 ділянки – внутрішній і зовнішній сегменти. Зовнішній сегмент знаходиться найбільш далеко від тіла фоторецепторної клітини і містить диски, які перетворюють енергію світла, що падає на них, в електричні імпульси (фототрансдукція). Цей зовнішній сегмент з'єднується з внутрішнім сегментом дуже невеликим і тендітним джгутиком. Розмір і форма зовнішніх сегментів паличок і колбочок відрізняються між собою і залежать від їх положення в межах сітківки. Дивись Hogan,

40 "Retina" in Histology of the Human Eye: an Atlas and Text Book (Hogan et al. (eds). WB Saunders; Philadelphia, PA (1971)); Eye and Orbit, 8th Ed., Bron et al., (Chapman and Hall, 1997).

Гангліонарні клітини є вихідними нейронами, які передають інформацію від ретинальних інтернейронів (включаючи горизонтальні клітини, біполярні клітини, амакринові клітини) в головний мозок. Біполярні клітини названі так через їх морфологію; вони приймають вхідний

45 сигнал від фоторецепторів, з'єднуються з амакриновими клітинами і відправляють вихідний сигнал радіально до гангліонарних клітин. Амакринові клітини мають відростки в площині, паралельній сітківці, і типово мають інгібіторний вихід на гангліонарні клітини. Амакринові клітини часто підрозділяють на нейротрансмітери і нейро модулятори або пептиди (такі як калретинін і калбіндин); вони взаємодіють одна з одною, з біполярними клітинами і з фоторецепторами. Біполярні клітини є ретинальними інтернейронами, які отримали назву через

50 свою морфологію; вони приймають вхідний сигнал від фоторецепторів і посилюють його на гангліонарні клітини. Горизонтальні клітини модулюють і трансформують зорову інформацію від великої кількості фоторецепторів і мають горизонтальну інтеграцію (тоді як біполярні клітини передають інформацію радіально через сітківку).

55 Інші ретинальні клітини, які можуть бути присутніми в культурах ретинальних клітин, включають гліальні клітини, такі як гліальні клітини Мюллера, і клітини ретинального пігментного епітелію (РПЕ). Гліальні клітини оточують тіла і аксони нервових клітин. Гліальні клітини не несуть електричних імпульсів, але вносять свій внесок в підтримання нормальної функції головного мозку. Гліальні клітини Мюллера, найпоширеніший тип гліальних клітин в сітківці,

60 забезпечують структурну підтримку сітківки і є задіяними в метаболізмі сітківки (наприклад,

приймають участь в регуляції іонних концентрацій, розкладанні нейротрансмітерів і видаляють певні метаболіти (дивись, наприклад, Kljavin et al., J. Neurosci. 11:2985 (1991)). Волокна Мюллера (відомі також як циркулярні волокна сітківки) є циркулярними нейрогліальними клітинами, які проходять через товщу сітківки від внутрішньої обмежувальної мембрани до основ паличок і колбочок, де вони утворюють низку синаптичних комплексів.

Клітини ретинального пігментного епітелію (РПЕ) утворюють самий зовнішній шар сітківки, відділений від багатих на кровоносні судини хориоїдів оболонкою Бруха. Клітини РПЕ є типом фагоцитарних епітеліальних клітин з певними функціями, подібними до функцій макрофагів, які залягають безпосередньо під ретинальними фоторецепторами. Дорзальна поверхня клітини РПЕ щільно прилягає до кінців паличок, і коли диски злущуються з зовнішнього сегменту палички, вони інтерналізуються і перетравлюються клітинами РПЕ. Подібний процес відбувається і з дисками колбочок. Клітини РПЕ також виробляють, запасують і транспортують широке коло факторів, які визначають нормальну функцію і виживання фоторецепторів. Інша функція клітин РПЕ полягає в тому, щоб рециркулювати вітамін А, коли він переміщується між фоторецепторами і РПЕ під час адаптації до світла і темряви в процесі, який відомий як цикл перетворень родопсину.

Тут описано показову довгострокову систему культивування клітин *in vitro*, яка дозволяє і підтримує виживання в культурі зрілих ретинальних клітин, включаючи ретинальні нейрони, впродовж щонайменше 2-4 тижнів, впродовж 2 місяців або впродовж цілих 6 місяців. Ця система клітинної культури може бути використана для ідентифікації і оцінки сполук, похідних від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, які застосовуються в описаних тут способах для лікування та/або попередження очної хвороби або розладу або для попередження або пригнічення накопичення в оці ліпофусцину (ліпофусцинів) та/або А2Е. Ретинальні клітини виділяються з неембріональної, нетуморігенної тканини і не піддаються іморталізації жодним методом, таким як, наприклад, трансформація або інфікування онкогенним вірусом. Ця система клітинної культури включає всі основні типи ретинальних нейрональних клітин (фоторецептори, біполярні клітини, горизонтальні клітини, амакринові клітини і гангліонарні клітини) і може включати також інші зрілі ретинальні клітини, такі як клітини ретинального пігментного епітелію і гліальні клітини Мюллера.

Наприклад, від суб'єкта можна отримати зразок крові, розділити і піддати аналізу різні ретиноїдні сполуки, визначивши рівні однієї або більше ретиноїдних сполук у цьому зразку за допомогою рідинної хроматографії під високим тиском (PXBT) з нормальними фазами (наприклад, на колонці HP1100 HPLC і Beckman, Ultrasphere-Si, 4,6 мм x 250 мм з використанням 10 % етилацетату/90 % гексану при швидкості потоку 1,4 мл/хвилину). Ретиноїди можна виявити, наприклад при 325 нм за допомогою діодно-матричного детектору і програмного забезпечення HP Chemstation A.03.03. Надлишок ретиноїдів можна визначити, наприклад, шляхом порівняння профілів ретиноїдів (тобто, якісно, наприклад встановлюючи ідентичність певних сполук, і кількісно, наприклад встановлюючи рівень кожної конкретної сполуки) у зразку з таким профілем у зразку від здорового суб'єкта. Спеціалістам в цій галузі, які знайомі з такими методами аналізу, буде зрозумілою необхідність включення в ці методи аналізу відповідного контролю.

Як ці терміни використовуються тут, підвищені або надлишкові рівні ендogenous ретиноїду, такого як 11-cis-ретинол або 11-cis-ретинал, це такі рівні ендogenous ретиноїду, які перевищують рівні в здоровому оці молодого хребетного того ж виду. Введення сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, приводить до зменшення потреби або усуває потребу в ендogenous ретиноїді.

Методи *in vivo* і *in vitro* для визначення терапевтичної ефективності сполук

В одному варіанті здійснення пропонуються способи для використання описаних тут сполук з метою посилення або пролонгації виживання ретинальних клітин, включаючи виживання ретинальних нейрональних клітин і виживання клітин РПЕ. Також пропонуються способи для пригнічення або попередження дегенерації ретинальної клітини, включаючи ретинальну нейрональну клітину (наприклад, фоторецепторну клітину, амакринову клітину, горизонтальну клітину, біполярну клітину і гангліонарну клітину) та інші зрілі ретинальні клітини, такі як клітини ретинального пігментного епітелію і гліальні клітини Мюллера, із застосуванням описаних тут сполук. Такі способи передбачають, в певних варіантах здійснення, введення сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, як тут описано. Така сполука використовується для посилення виживання ретинальних клітин, включаючи виживання фоторецепторних клітин і виживання клітин ретинального пігментного епітелію, для пригнічення або уповільнення дегенерації ретинальної клітини і, отже, підвищення життєздатності ретинальної клітини, що може мати своїм результатом уповільнення або зупинку прогресування очної хвороби або

розладу або пошкодження сітківки, які тут описуються.

Вплив сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, на виживання ретинальних клітин (та/або дегенерацію ретинальних клітин) можна оцінити за допомогою клітинних культур, моделей на тваринах і інших методів, таких як описані тут і такі як використовувані спеціалістами в цій галузі. Для не обмежуючого прикладу, такі методи і проби включають ті, що описані у Oglivie et al., *Exp. Neurol.* 161:675-856 (2000); патенті США № 6,406,840; WO 01/81551; WO 98/12303; патентній заявці США № 2002/0009713; WO 00/40699; U.S. Patent No. 6,117,675; U.S. Patent No. 5,736,516; WO 99/29279; WO 01/83714; WO 01/42784; патенті США № 6,183,735; патенті США № 6,090,624; WO 01/09327; патенті США № 5,641,750; U.S. публікації патентної заявки США № 2004/0147019; і публікації патентної заявки США № 2005/0059148.

Описані тут сполуки, які можуть бути використані для лікування очної хвороби або розладу (включаючи хворобу або розлад сітківки), можуть пригнічувати, блокувати, порушувати або у інший спосіб перешкоджати здійсненню одного або більше етапів циклу перетворень родопсину (який також називається ретиноїдним циклом). Не заглиблюючись в теорію, похідне зв'язаного з алкоксифенілом аміну може пригнічувати або блокувати етап ізомеризації в циклі перетворень родопсину, наприклад пригнічуючи або блокуючи функціональну активність *trans-cis* ізомерази в циклі перетворень родопсину. Описані тут сполуки можуть пригнічувати, прямо або непрямо, ізомеризацію повністю *trans*-ретинолу до 11-*cis*-ретинолу. Ці сполуки можуть зв'язуватись або у інший спосіб взаємодіяти з щонайменше однією ізомеразою в ретинальній клітині і пригнічувати її активність. Будь-яка з описаних тут сполук може також, прямо або непрямо, пригнічувати або зменшувати активність ізомерази, яка задіяна в циклі перетворень родопсину. Така сполука може блокувати або пригнічувати здатність ізомерази зв'язуватись з одним або більше субстратів, включаючи, але без обмеження, повністю *trans*-ретинільний ефір або повністю *trans*-ретинол. Альтернативно, або на додачу до цього, така сполука може зв'язуватись з каталітичним сайтом або ділянкою ізомерази, тим самим пригнічуючи здатність цього ферменту каталізувати ізомеризацію щонайменше одного субстрату. На основі наявних наукових даних можна стверджувати, що принаймні одна ізомераза, яка каталізує ізомеризацію субстрату під час циклу перетворень родопсину, локалізується в цитоплазмі клітин РПЕ. Як вже зазначалось, досі залишаються нез'ясованими всі етапи, ферменти, субстрати, проміжні продукти і кінцеві продукти циклу перетворень родопсину. Хоча припускалось, що поліпептид, названий RPE65, який було знайдено в цитоплазмі і зв'язаним з мембраною в клітинах РПЕ, має активність ізомерази (а також, як повідомлялось, і активність ізомерогідролази) (дивись, наприклад, Moiseyev et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:12413-18 (2004); Chen et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47:1177-84 (2006)), інші спеціалісти вважають, що RPE65 діє головним чином як шаперон для повністю *trans*-ретинільних ефірів (дивись, наприклад, Lamb et al. *supra*).

Тут описуються показові методи для визначення рівня ферментативної активності ізомерази в циклі перетворень родопсину в присутності будь-якої із сполук за цим винаходом. Сполука, що знижує активність ізомерази, може бути використана для лікування очної хвороби або розладу. Відповідно, тут пропонуються способи для оцінки пригнічення активності ізомерази, які включають контактування (тобто, змішування, комбінування або забезпечення у якийсь спосіб взаємодії між сполукою та ізомеразою) біологічного зразка, що містить ізомеразу, і описаної тут сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, і наступне визначення рівня ферментативної активності ізомерази. Спеціалісту в цій галузі має бути ясно, що в якості контролю може бути визначений рівень активності ізомерази за відсутності сполуки за цим винаходом або в присутності сполуки, яка не впливає на ферментативну активність ізомерази. Зниження рівня активності ізомерази в присутності сполуки за цим винаходом, у порівнянні з рівнем активності полімерази за відсутності цієї сполуки, засвідчує, що дана сполука може бути використана для лікування очної хвороби або розладу, наприклад вікової макулярної дегенерації або хвороби Старгардта. Зниження рівня активності ізомерази в присутності сполуки за цим винаходом, у порівнянні з рівнем активності полімерази за відсутності цієї сполуки, засвідчує, що дана сполука може бути використана в описаних тут способах для пригнічення або попередження адаптації до темряви, пригнічення неоваскуляризації і зменшення гіпоксії, а отже і для лікування очної хвороби або розладу, наприклад діабетичної ретинопатії, діабетичної макулопатії, оклюзії кровоносних судин сітківки, ретинопатії недоношеності або пошкодження сітківки, пов'язаного з реперфузією при ішемії. Здатність описаної тут сполуки зв'язаного з алкоксифенілом аміну пригнічувати або попереджати адаптацію до темряви клітини паличкового фоторецептору шляхом пригнічення регенерації родопсину можна оцінити в пробах *in vitro* та/або на моделях *in vivo* у тварин. Для прикладу, пригнічення регенерації можна оцінити на мишачій моделі, в якій подібний до діабету стан індукують хімічним шляхом, або на моделі мишей з діабетом (дивись, наприклад, Phipps et al.,

Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 47:3187-94 (2006); Ramsey et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 47:5116-24 (2006)). Рівень родопсину (перший рівень) визначається (наприклад, спектрофотометричним способом) і порівнюється з рівнем родопсину (другий рівень) в сітківці тварин після введення препарату. Зниження другого рівня родопсину порівняно з першим рівнем засвідчує, що даний препарат пригнічує регенерацію родопсину. Спеціаліст в цій галузі легко зможе забезпечити відповідний контроль і постановку дослідження для визначення того, або пригнічується регенерація родопсину у статистично достовірний або біологічно значимий спосіб.

Методи для визначення або оцінки впливу будь-якої з описаних тут сполук на адаптацію до темряви і регенерацію родопсину в клітинах паличкових фоторецепторів у ссавця, включаючи людину, можуть бути здійснені за методиками, описаними тут і використовуваними в цій галузі. Наприклад, виявлення візуального стимулу після піддавання дії світла (тобто, фотообезбарвлення) проти часу в темряві можна провести до введення першої дози сполуки і через певний час після першої та/або будь-якої наступної дози. Другий метод для оцінки пригнічення або попередження адаптації до темряви клітин паличкових фоторецепторів передбачає вимірювання амплітуди щонайменше одного, щонайменше двох, щонайменше трьох або більше компонентів електроретинограми, які включають, наприклад, а-хвилю і b-хвилю. Дивись, наприклад, Lamb et al., supra; Asi et al., Documenta Ophthalmologica 79:125-39 (1992).

Пригнічення регенерації родопсину описано тут сполукою зв'язаного з алкоксифенілом аміну включає зниження рівня хромофору, 11-cis-ретиналу, який продукується і є присутнім в клітині РПЕ, і, відповідно, зниження рівня 11-cis-ретиналу, який присутній в фоторецепторній клітині. Так, така сполука, приведена в контакт з сітківкою в певних умовах і у відповідний момент часу, які забезпечують попередження адаптації до темряви клітини паличкового фоторецептору і пригнічення регенерації родопсину в клітині паличкового фоторецептору, викликає зниження рівня 11-cis-ретиналу в клітині паличкового фоторецептору (тобто, статистично достовірне або біологічно значиме зниження). Це означає, що рівень 11-cis-ретиналу в клітині паличкового фоторецептору є вищим до введення сполуки за цим винаходом порівняно з рівнем 11-cis-ретиналу в клітині паличкового фоторецептору після першої та/або будь-якої наступної дози цієї сполуки. Перший рівень 11-cis-ретиналу визначають до введення сполуки, а другий рівень 11-cis-ретиналу після першої та/або будь-якої наступної дози цієї сполуки для оцінки дії даної сполуки. Зниження другого рівня порівняно з першим рівнем засвідчує, що даний препарат пригнічує регенерацію родопсину, а отже пригнічує або попереджує адаптацію до темноти клітин паличкового фоторецептору.

Показовий метод для визначення або оцінки здатності сполуки зв'язаного з алкоксифенілом аміну зменшувати гіпоксію сітківки включає вимірювання рівня оксигенації сітківки, наприклад з використанням ядерно-магнітного резонансу (ЯМР), для встановлення зміни напруги кисню (дивись, наприклад, Luan et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 47:320-28 (2006)). Існують також методи, і рутинно використовуються в цій галузі, для визначення або оцінки здатності описаних тут сполук пригнічувати дегенерацію ретинальної клітини (дивись, наприклад, Wenzel et al., Prog. Retin. Eye Res. 24:275-306 (2005)).

Моделі на тваринах можуть бути використані для ідентифікації і оцінки сполук для застосування в лікуванні очних хвороб і розладів. Недавно розроблена модель на тваринах, яка може бути використана для оцінки ефективності лікування макулярної дегенерації, описана Ambati et al. (Nat. Med. 9:1390-97 (2003); опубліковано 19 жовтня 2003 р.). Ця модель на тваринах є однією з небагатьох показових моделей на тваринах для оцінки сполуки або якоїсь молекули для використання в лікуванні (включаючи профілактику) прогресування або розвитку хвороби або розладу сітківки. Моделі на тваринах, в яких ген ABCR, що кодує АТФ-зв'язуючий касетний транспортер, локалізований по краях дисків зовнішнього сегменту фоторецептору, можуть бути використані для оцінки дії сполуки. Мутації гену ABCR асоціюються з хворобою Старгардта, а гетерозиготні мутації в ABCR асоціювались з ВМД. Відповідно, виводяться тварини з частковою або повною втратою функції ABCR, які використовуються для оцінки описаних тут сполук зв'язаного з алкоксифенілом аміну. (Дивись, наприклад, Mata et al., Invest. Ophthalmol. Sci. 42:1685-90 (2001); Weng et al., Cell 98:13-23 (1999); Mata et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:7154-49 (2000); US 2003/0032078; патент США № 6,713,300). Інші моделі на тваринах передбачають використання мутантних трансгенних мишей ELOVL4 для оцінки накопичення ліпофусцину, електрофізіології і дегенерації фоторецепторів або їх попередження або пригнічення (дивись, наприклад, Karan et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:4164-69 (2005)).

Дія будь-якої з описаних тут сполук може бути оцінена на моделі діабетичної ретинопатії у тварин, такої як описана у Luan et al., або для цього може бути використана модель на здорових тваринах, в якій тварини адаптуються до світла або темряви в присутності і за відсутності якоїсь

з описаних тут сполук. В іншому показовому методі оцінки здатності препарату зменшувати гіпоксію сітківки ступінь гіпоксії сітківки визначають за відкладенням гідрокси-зонду (дивись, наприклад, de Gooyer et al. (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 47:5553-60 (2006))). Такий метод може бути здійснений на моделі нокаут-мишей Rho⁻/Rho (дивись de Gooyer et al., supra), в якій щонайменше одна описана тут сполука вводиться групі (групам) тварин в присутності або за відсутності щонайменше однієї сполуки, або на здорових тваринах дикого типу, коли щонайменше одна описана тут сполука вводиться групі (групам) тварин в присутності або за відсутності щонайменше однієї сполуки. Інші моделі на тваринах включають моделі для оцінки функції фоторецепторів, такі як моделі на щурах, які забезпечують визначення електроретинографічних (ЕРГ) осциляторних потенціалів (дивись, наприклад, Liu et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 47:5447-52 (2006); Akula et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 48:4351-59 (2007); Liu et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 47:2639-47 (2006); Dembinska et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 43:2481-90 (2002); Penn et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 35:3429-35 (1994); Hancock et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45:1002-1008 (2004)).

Метод для оцінки дії сполуки на активність ізомерази може бути здійснений *in vitro*, як описано тут і відомо в галузі (Stecher et al., J. Biol. Chem. 274:8577-85 (1999); дивись також Golczak et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:8162-67 (2005)). Мембрани мікросом ретинального пігментного епітелію (РПЕ), виділені у тварини (такої як, наприклад, велика рогата худоба, свиня або людина), можуть слугувати джерелом ізомерази. Здатність сполук, похідних від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, пригнічувати ізомеразу може оцінюватись також *in vivo* за допомогою проби на мишачу ізомеразу. Відомо, що короткочасне піддавання ока дії інтенсивного світла ("фотообезбарвлення" зорового пігменту або просто "відбілювання") приводить до ізомеризації майже всього 11-*cis*-ретиналу в сітківці. Відновлення 11-*cis*-ретиналу після відбілювання може використовуватись для оцінки активності ізомерази *in vivo* (дивись, наприклад, Maeda et al., J. Neurochem. 85:944-956 (2003); Van Hooser et al., J. Biol. Chem. 277:19173-82, 2002). Запис електроретинограми (ЕРГ) може здійснюватись, як раніше описувалось (Haeseleer et al., Nat. Neurosci. 7:1079-87 (2004); Sugitomo et al., J. Toxicol. Sci. 22 Suppl 2:315-25 (1997); Keating et al., Documenta Ophthalmologica 100:77-92 (2000)). Дивись також Deigner et al., Science, 244: 968-971 (1989); Gollapalli et al., Biochim. Biophys. Acta 1651: 93-101 (2003); Parish, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:14609-13 (1998); Radu et al., Proc Natl Acad Sci USA 101: 5928-33 (2004).

Методи клітинної культури, такі як метод, описаний тут, також можуть бути використані для оцінки дії описаної тут сполуки на виживання нейрональних клітин сітківки. Показові моделі клітинних культур описуються тут і докладно описані в публікації патентної заявки США № US2005-0059148 та в публікації патентної заявки США № US2004-0147019 (включених в цей опис за посиланням у всій їх повноті). Вони можуть бути використані для оцінки здатності сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, посилювати або пролонгувати виживання нейрональних клітин, зокрема нейрональних клітин сітківки, і клітин ретинального пігментного епітелію, і пригнічувати, попереджати, уповільнювати або відстрочувати дегенерацію ока, або його сітківки або ретинальних клітин, або РПЕ, як і для оцінки того, які сполуки можуть бути використані для лікування очних хвороб і розладів.

Модель клітинної культури передбачає довгострокове або продовжене культивування зрілих ретинальних клітин, включаючи нейрональні клітини сітківки (наприклад, фоторецепторні клітини, амакринові клітини, гангліонарні клітини, горизонтальні клітини і біполярні клітини). Система клітинної культури і методи для отримання системи клітинної культури забезпечують продовжене культивування фоторецепторних клітин. Система клітинної культури може включати також клітини ретинального пігментного епітелію (РПЕ) і гліальні клітини Мюллера.

Система культивування ретинальних клітин може передбачати також клітинний стресогенний фактор. Застосування або присутність стресогенного фактору діє на зрілі ретинальні клітини, включаючи нейрональні клітини сітківки, *in vitro* у спосіб, який дозволяє досліджувати патогенез хвороби або розладу сітківки. Модель клітинної культури забезпечує систему культивування нейрональних клітин *in vitro*, яка може бути використана для ідентифікації і біологічного тестування сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, на придатність для лікування неврологічних хвороб і розладів, взагалі, і для лікування дегенеративних хвороб ока і головного мозку, зокрема. Здатність підтримувати первинні, *in vitro*-культивовані клітини зрілої ретинальної тканини, включаючи ретинальні нейрони, впродовж тривалого періоду часу в присутності стресогенного фактору дає можливість досліджувати взаємодії між клітинами, відбирати і аналізувати нейроактивні сполуки і матеріали, використовувати контрольовану систему клітинної культури для *in vitro* ЦНС і офтальмічних тестів, а також для аналізу впливів на одиночні клітини з боку сталої популяції ретинальних

клітин.

Система клітинної культури і стресогенна модель ретинальних клітин містять культивовані зрілі ретинальні клітини, ретинальні нейрони і стресогенний фактор, які можуть використовуватись для скринінгу і вивчення сполук, похідних від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, здатних індукувати або стимулювати регенерацію тканини ЦНС, що була ушкоджена хворобою. Така система клітинної культури забезпечує культуру зрілих ретинальних клітин, яка є сумішшю зрілих ретинальних нейрональних клітин і не нейрональних ретинальних клітин. Така система клітинної культури містить всі основні типи ретинальних нейрональних клітин (фоторецептори, біполярні клітини, горизонтальні клітини, амакринові клітини і гангліонарні клітини) і може включати також інші зрілі ретинальні клітини, такі як клітини РПЕ і гліальні клітини Мюллера. Завдячуючи включенню цих різних типів клітин в систему культивування клітин *in vitro*, така система суттєво нагадує "штучний орган", близький до природного *in vivo* стану сітківки.

Життєздатність одного або більше типів зрілих ретинальних клітин, виділених (зібраних) з тканини сітківки, в тканинній культурі може підтримуватись тривалий період часу, наприклад від двох тижнів до шести місяців. Життєздатність ретинальних клітин може оцінюватись за допомогою методів, як описаних тут, так і використовуваних в цій галузі. Ретинальні нейрональні клітини, подібно до нейрональних клітин взагалі, не є клітинами, що активно діляться *in vivo*; отже, поділ ретинальних нейрональних клітин не обов'язково засвідчує їх життєздатність. Перевагою системи клітинної культури є здатність культивувати амакринові клітини, фоторецептори і проекційні нейрони асоційованих гангліїв, а також інші зрілі ретинальні клітини впродовж тривалого періоду часу, що дає можливість оцінити ефективність описаної тут сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, в лікуванні хвороби сітківки.

Біологічним джерелом ретинальних клітин або ретинальної тканини може бути ссавець (наприклад, людина, примат, копитне, гризун, собака, свиня, велика рогата худоба та інші ссавці), птах або представник інших родів. Можуть бути використані ретинальні клітини, включаючи ретинальні нейрони, від постнатальних приматів, що не є людиною, постнатальних свиней або постнатальних курей, але для застосування в цій системі культивування ретинальних клітин може бути придатною будь-яка доросла або постнатальна ретинальна тканина.

В певних випадках така система клітинної культури може забезпечити процвітаюче довгострокове виживання ретинальних клітин без включення клітин, які походять з не ретинальної тканини або які виділені або очищені з не ретинальної тканини. Така система клітинної культури містить клітини, виділені тільки з сітківки ока, і, відповідно, є суттєво вільною від типів клітин з інших частин або ділянок ока, які відділені від сітківки, таких як циліарне тіло, райдужна оболонка, судинна оболонка і скловидне тіло. Інші методи культивування клітин включають додавання не ретинальних клітин, таких як клітини циліарного тіла та/або стовбурові клітини, та додатково очищених гліальних клітин.

Описані тут системи культивування ретинальних клітин *in vitro* можуть слугувати в якості фізіологічних моделей сітківки для вивчення різних аспектів фізіології сітківки. Така фізіологічна модель сітківки може бути використана також як більш широка загальна нейробіологічна модель. В таку модельну систему клітинної культури може бути включений клітинний стресогенний фактор. Клітинний стресогенний фактор, який в тому вигляді, як тут описується, є стресогенним фактором ретинальних клітин, негативно впливає на життєздатність або зменшує життєздатність одного або більше типів ретинальних клітин, включаючи типи ретинальних нейрональних клітин, в системі клітинної культури. Спеціалісту в цій галузі має бути зрозумілим, що, як тут зазначалось, знижена життєздатність ретинальної клітини означає, що тривалість виживання ретинальної клітини в даній системі клітинної культури є зниженою або зменшеною (зменшена тривалість життя) та/або що ретинальна клітина демонструє зменшення, пригнічення біологічної або біохімічної функції (наприклад, знижений або аномальний метаболізм; початок апоптозу; і т.п.), порівняно з ретинальною клітиною, що культивується у відповідній контрольній системі клітинної культури (наприклад, в описаній тут системі клітинної культури за відсутності клітинного стресогенного фактору). Про знижену життєздатність ретинальної клітини може свідчити смерть клітини; зміна структури або морфології клітини; індукція та/або прогресування апоптозу; початок, посилення та/або пришвидшення нейродегенерації ретинальних нейрональних клітин (або ушкодження нейрональних клітин).

Методи для визначення життєздатності клітин докладно описуються тут і є тими, що добре знайомі спеціалістам в цій галузі. Ці методи для визначення життєздатності клітин можуть бути використані для моніторингу здоров'я і статусу ретинальних клітин в системі клітинної культури і для визначення здатності описаних тут сполук, похідних від зв'язаного з алкоксифенілом аміну,

змінювати (переважно, збільшувати, пролонгувати, посилювати, поліпшувати) життєздатність ретинальної клітини або клітини ретинального пігментного епітелію або виживання ретинальної клітини.

Додавання клітинного стресогенного фактору до системи клітинної культури дає можливість оцінити здатність сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, усувати, пригнічувати або зменшувати ефект стресогенного фактору. Система культивування ретинальних клітин може включати клітинний стресогенний фактор, який може бути хімічним (наприклад, A2E, концентрат цигаркового диму); біологічним (наприклад, піддавання дії токсину; бета-амілоїд; ліпополісахариди); або нехімічним, таким як фізичний стресогенний фактор, фактор оточуючого середовища або механічна сила (наприклад, підвищений тиск або піддавання дії світла) (дивись, наприклад, US 2005-0059148).

Моделна система культивування ретинальних клітин може включати також клітинний стресогенний фактор, який, без обмеження, може бути фактором ризику якоїсь хвороби або розладу або який може сприяти розвитку або прогресуванню якоїсь хвороби або розладу, включаючи, але не обмежуючись ними, світло різної довжини хвилі і інтенсивності; A2E; піддавання дії конденсованого цигаркового диму; окислювальний стрес (наприклад, стрес, пов'язаний з присутністю або дією перекису водню, нітроприси, Zn⁺⁺, or Fe⁺⁺); підвищений тиск (наприклад, атмосферний тиск або гідростатичний тиск), глутамат або антагоніст глутамату (наприклад, N-метил-D-аспартат (NMDA); альфа-аміно-3-гідрокси-5-метилізоксазол-4-пропіонат (AMPA); каїнова кислота; квіскалова кислота; іботенова кислота; хінолінова кислота; аспартат; trans-1-аміноциклопентил-1,3-дикарбоксилат (ACPD)); амінокислоти (наприклад, аспартат, L-цистеїн; бета-N-метиламін-L-аланін); важкі метали (такі як свинець); різні токсини (наприклад, мітохондріальні токсини (наприклад, малонат, 3-нітропропіонова кислота; ротенон, ціанід); MPTP (1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин), який метаболізується до свого активного токсичного метаболіту MPP⁺ (1-метил-4-фенілпіридин)); 6-гідроксидопамін; альфа-синуклеїн; активатори протеїнкінази C (наприклад, форбол мірістат ацетат); біогенні аміно-стимулятори (наприклад, метамфетамін, MDMA (3-4 метилендіоксиметамфетамін)); або комбінацію одного або більше стресогенних факторів. Придатні стресогенні фактори для ретинальних клітин включають ті, що імітують нейродегенеративну хворобу, яка вражає будь-яку одну або більше з описаних тут зрілих ретинальних клітин. Модель хронічної хвороби має особливе значення, оскільки більшість нейродегенеративних хвороб є хронічними. За допомогою використання цієї системи клітинної культури *in vitro* можуть бути ідентифіковані найбільш ранні події в довгострокових процесах розвитку хвороби, оскільки для клітинного аналізу в розпорядженні є тривалий період часу.

Стресогенний фактор може змінювати (тобто, збільшувати або зменшувати у статистично достовірний спосіб) життєздатність ретинальних клітин, наприклад змінюючи виживання ретинальних клітин, включаючи ретинальних нейрональних клітин і клітини РПЕ, або змінюючи нейродегенерацію ретинальних нейрональних клітин і клітин РПЕ. Переважно, стресогенний фактор несприятливо впливає на ретинальну нейрональну клітину або клітину РПЕ, так що виживання ретинальної нейрональної клітини або клітини РПЕ зменшується (тобто, тривалість періоду, впродовж якого ці клітини є життєздатними, скорочується в присутності стресогенного фактору) або нейродегенерація (чи ушкодження нейрональних клітин) такої клітини збільшується або посилюється. Стресогенний фактор може впливати тільки на один тип ретинальних клітин в клітинній культурі або він може впливати на два, три, чотири або більше різних типів клітин. Наприклад, стресогенний фактор може змінювати життєздатність і виживання фоторецепторних клітин, але не впливати на всі інші основні типи клітин (наприклад, гангліонарні клітини, амакринові клітини, горизонтальні клітини, біполярні клітини, клітини РПЕ і гліальні клітини Мюллера). Стресогенні фактори можуть скорочувати тривалість виживання ретинальної клітини (*in vivo* або *in vitro*), збільшувати швидкість або ступінь нейродегенерації або в інший спосіб несприятливо впливати на життєздатність, морфологію, зрілість або тривалість життя ретинальної клітини.

Вплив клітинного стресогенного фактора (в присутності або за відсутності сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну) на життєздатність ретинальних клітин в системі клітинної культури може бути оцінений по відношенню до одного або більше різних типів ретинальних клітин. Визначення життєздатності клітин може включати оцінку структури та/або функції ретинальної клітини в постійному режимі, через певні інтервали впродовж періоду часу або в конкретний момент часу після приготування клітинної культури. Життєздатність або тривалість виживання одного або більше різних типів ретинальних клітин або одного або більше різних типів ретинальних нейрональних клітин можуть визначатись за одним або більше біохімічними або біологічними параметрами, що є показовими для зниженої життєздатності, такими як

апоптоз або зниження метаболічної функції, до спостереження морфологічних або структурних змін.

Хімічний, біологічний або фізичний клітинний стресогенний фактор може зменшити життєздатність одного або більше типів ретинальних клітин, присутніх в системі клітинної культури, коли він додається до клітинної культури в умовах, описаних тут, для підтримання довгострокової клітинної культури. Альтернативно, одна або більше умов культивування можуть регулюватись у такий спосіб, щоб дію стресогенного фактора на ретинальні клітини було легше спостерігати. Наприклад, концентрація або відсоток фетальної бичачої сироватки може бути зменшений в клітинній культурі, коли клітини піддаються дії даного клітинного стресогенного фактора (дивись, наприклад, US 2005-0059148). Як варіант, ретинальні клітини, що культивуються в середовищі, яке містить певну концентрацію сироватки для підтримання клітин, можуть бути різко перенесені в середовище, яке сироватки не містить.

Культура ретинальних клітин може піддаватись дії клітинного стресогенного фактора впродовж періоду часу, визначеного як достатній для зниження життєздатності одного або більше типів ретинальних клітин в системі клітинної культури. Клітини, виділені з ретинальної тканини, можуть піддаватись дії клітинного стресогенного фактора відразу після висівання. Альтернативно, культура ретинальних клітин може піддаватись дії клітинного стресогенного фактора після того, як культура встановиться, або в будь-який час після цього. Коли в систему клітинної культури включаються два або більше клітинних стресогенних факторів, вони можуть додаватись одночасно і на той самий період часу або окремо на той самий або різні періоди часу під час культивування системи ретинальних клітин. Сполука зв'язаного з алкоксифенілом аміну може додаватись до того, як клітинна культура піддається дії клітинного стресогенного фактора, може додаватись одночасно з клітинним стресогенним фактором або може додаватись після піддавання клітинної культури дії клітинного стресогенного фактора.

Фоторецептори можна ідентифікувати за допомогою антитіл, які специфічно зв'язуються зі специфічними для фоторецепторів білками, такими як опсини, периферини і т.п. Фоторецептори в клітинній культурі можуть бути ідентифіковані також як морфологічна підгрупа імуноцитохімічно мічених клітин за допомогою пан-нейронального маркера або можуть бути ідентифіковані морфологічно на зображеннях живих культур з посиленою контрастністю. Зовнішні сегменти можуть бути виявлені морфологічно як прикріплення до фоторецепторів.

Ретинальні клітини, фоторецептори включно, можуть виявляти також за допомогою функціонального аналізу. Наприклад, електрофізіологічні методи можуть бути використані для вимірювання реакції фоторецепторів на світло. Фоторецептори демонструють специфічну кінетику в реакції на світло, яка оцінюється кількісно. Чутливі до кальцію барвники також можуть бути використані для виявлення реакцій на світло, які оцінюються кількісно, в культурах, що містять фоторецептори. Для аналізу сполук, що індукують стрес, або потенційних нейротерапевтичних препаратів клітинну культуру можна обробити як для імуноцитохімії і порохувати фоторецептори та/або інші ретинальні клітини вручну або за допомогою комп'ютерної програми, використовуючи фотомікроскопію і відповідні методики отримання зображень. Інші методи імунологічного аналізу, відомі в цій галузі (наприклад, ELISA, імуноблотинг, проточна цитометрія), також можуть бути використані для ідентифікації і вивчення ретинальних клітин і ретинальних нейрональних клітин в описаній тут модельній системі клітинної культури.

Моделі стресогенного культивування ретинальних клітин також можуть бути використані для ідентифікації як прямих, так і непрямих фармакологічних ефектів біоактивної сполуки, що становить інтерес, такої як описана тут сполука, похідна від зв'язаного з алкоксифенілом аміну. Наприклад, біоактивна сполука, додана до системи клітинної культури, в присутності одного або більше стресогенних факторів може стимулювати один тип клітин у спосіб, який посилює або зменшує виживання інших типів клітин. Взаємодії клітина/клітина і взаємодії клітина/позаклітинний компонент можуть бути важливими для розуміння механізмів хвороби і функції препарату. Наприклад, один тип нейрональних клітин може секретувати трофічні фактори, які впливають на ріст або виживання іншого типу нейрональних клітин (дивись, наприклад, WO 99/29279).

В іншому варіанті здійснення сполуку, похідну від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, включають в скринінгові аналізи на описаній тут модельній стресогенній системі клітинної культури для визначення того, або здатна ця сполука і до якого рівня або ступеня підвищувати або пролонгувати життєздатність (тобто, підвищувати у статистично достовірний або біологічно значимий спосіб) певної кількості ретинальних клітин. Спеціалісту в цій галузі буде зрозуміло, що, як тут описувалось, підвищена життєздатність ретинальної клітини означає, що період часу, впродовж якого ретинальна клітина виживає в системі клітинної культури, збільшується

(збільшується тривалість життя), та/або що ця ретинальна клітина довше підтримує біологічну або біохімічну функцію (нормальний метаболізм і функцію органел; відсутність апоптозу і т.п.) у порівнянні з ретинальною клітиною, що культивується у відповідній контрольній клітинній системі (наприклад, описаній тут системі клітинної культури за відсутності сполуки за цим винаходом). Про підвищену життєздатність ретинальної клітини може свідчити відстрочена смерть клітини або зменшена кількість мертвих або вмираючих клітин; збереження структури та/або морфології; відсутність або відстрочений початок апоптозу; відстрочення, пригнічення, уповільнене прогресування та/або усунення нейродегенерації ретинальних нейрональних клітин або відстрочення або усунення або попередження ефектів пошкодження нейрональних клітин.

Методи для оцінки життєздатності ретинальної клітини і, отже, для встановлення того, або демонструє ретинальна клітина підвищену життєздатність, більш докладно будуть описані далі і є відомими спеціалістам в цій галузі.

В певних варіантах здійснення пропонується спосіб для визначення того, або посилює сполука, похідна від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, виживання фоторецепторних клітин. Один спосіб передбачає контактування описаної тут системи клітинної культури зі сполукою, похідною від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, в умовах і впродовж періоду часу, достатніх для забезпечення взаємодії між ретинальними нейрональними клітинами і цією сполукою. Посилене виживання (продовжане виживання) можна оцінити за допомогою методів, описаних тут і відомих в цій галузі, включаючи виявлення експресії родопсину.

Здатність сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, збільшувати виживання ретинальних клітин, та/або посилювати, забезпечувати або пролонгувати виживання клітин (тобто, щоб подовжити період часу, впродовж якого ретинальні клітини, включаючи ретинальні нейрональні клітини, є життєздатними), та/або порушувати, пригнічувати або перешкоджати дегенерації як прямому або непрямому результату дії описаного тут стресогенного фактора може бути визначена будь-яким з тих кількох методів, відомих спеціалістам в цій галузі. Наприклад, зміни морфології клітини за відсутності і в присутності такої сполуки можуть визначатись шляхом візуального огляду з використанням світлової мікроскопії, конфокальної мікроскопії або інших методів мікроскопії, відомих в цій галузі. Виживання клітин також можна оцінити, наприклад, шляхом підрахунку життєздатних та/або нежиттєздатних клітин. Імунохімічні або імуногістологічні методи (такі як фарбування фіксованих клітин або проточна цитометрія) можуть використовуватись для ідентифікації і оцінки цитоскелетної структури (наприклад, з використанням антитіл, специфічних до цитоскелетних білків, таких як гліальний фібрилярний кислотний білок, фібронектин, актин, віментин, тубулін і т.п.) або для оцінки експресії клітинних маркерів, як тут описано. Вплив сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, на цілісність, морфологію та/або виживання клітини також може оцінюватись шляхом визначення стану фосфорилування поліпептидів нейрональних клітин, наприклад цитоскелетних поліпептидів (дивись, наприклад, Sharma et al., J. Biol. Chem. 274:9600-06 (1999); Li et al., J. Neurosci. 20:6055-62 (2000)). Виживання клітин або, альтернативно, смерть клітин можуть також визначатись методами, описаними тут і відомими в цій галузі для оцінки апоптозу (наприклад, зв'язування анексину V, проби з фрагментацією ДНК, активація каспази, аналіз маркерів, наприклад полі(АДФ-рибози) полімерази (PARP), і т.д.).

В оці хребетних, наприклад в оці ссавця, утворення A2E є процесом, залежним від світла, і його накопичення призводить до низки негативних ефектів в оці. Вони включають дестабілізацію мембран ретинального пігментного епітелію (РПЕ), сенсibilізацію клітин до ушкодження голубим світлом і порушене розкладання фосфоліпідів. Продукти окислення A2E (і зв'язаних з A2E молекул) молекулярним киснем (оксирані), як було показано, індуюють пошкодження ДНК в культивованих клітинах РПЕ. Всі ці чинники призводять до поступового зменшення гостроти зору і, в кінці кінців, до втрати зору. Якби було можливо зменшити утворення ретинолів під час процесів зору, то це зменшення привело б до зменшеної кількості A2E в оці. Не заглиблюючись в теорію, можна вважати, що зменшене накопичення A2E може зменшити або відстрочити дегенеративні процеси в РПЕ і сітківці і, отже, уповільнити або попередити втрату зору при сухій формі ВМД і хворобі Старгардта.

В іншому варіанті здійснення пропонуються способи для лікування та/або профілактики дегенеративних хвороб і розладів, включаючи нейродегенеративні хвороби сітківки і очні хвороби, а також хвороби і розлади сітківки, як тут описано. Суб'єктом, який потребує такого лікування може бути людина або примат, що не є людиною, або інша тварина, у якій розвинулись симптоми дегенеративної хвороби сітківки або яка має ризик розвинути дегенеративну хворобу сітківки. Як описано тут, пропонується спосіб для лікування (яке включає профілактику або попередження) очної хвороби або розладу шляхом введення суб'єкту композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку, похідну від зв'язаного з

алкоксифенілом аміну (наприклад, сполуку зі структурою, яка відповідає будь-якій з формул (I), (II), (IIa) і (IIb) або їх підструктур). Як описано тут, пропонується спосіб для посилення виживання нейрональних клітин, таких як ретинальні нейрональні клітини, включаючи фоторецепторні клітини, та/або пригнічення дегенерації ретинальних нейрональних клітин шляхом введення суб'єкту описаної тут фармацевтичної композиції, що містить сполуку, похідну від зв'язаного з алкоксифенілом аміну.

Посилене виживання (чи пролонговане, або продовжене) одного або більше типів ретинальних клітин в присутності сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, свідчить про те, що ця сполука може бути ефективним препаратом для лікування дегенеративної хвороби, зокрема хвороби або розладу сітківки, і включаючи нейродегенеративну ретинальну хворобу або розлад. Виживання клітини і посилене виживання клітини може оцінюватись з використанням методів, як описаних тут, так і відомих спеціалістам в цій галузі, включаючи проби на життєздатність і проби для виявлення експресії маркерних білків ретинальних клітин. Для оцінки посиленого виживання фоторецепторних клітин можуть виявлятися опсини або білок родопсин, який експресується паличками.

В іншому варіанті здійснення суб'єкт лікується від хвороби Старгардта або макулярної дегенерації Старгардта. При хворобі Старгардта, яка асоціюється з мутаціями в транспортері ABCA4 (також називається ABCR), припускалось, що накопичення повністю trans-ретиналу є відповідальним за формування пігменту ліпофусцину, A2E, що є токсичним по відношенню до ретинальних клітин, викликає дегенерацію сітківки, а згодом і втрату зору.

В ще іншому варіанті здійснення суб'єкт лікується від вікової макулярної дегенерації (ВМД). В різних варіантах здійснення ВМД може бути в сухій або вологій формі. При ВМД втрата зору трапляється головним чином тоді, коли ускладнення на пізній стадії хвороби викликають ріст нових кровоносних судин під макулою або атрофію макули. Не заглиблюючись в теорію, можна приєднатись до того припущення, що накопичення повністю trans-ретиналу є відповідальним за утворення ліпофусцинового пігменту, N-ретиніліден-N-ретинілетиленаміну (A2E) і молекул, зв'язаних з A2E, що є токсичними по відношенню до клітин РПЕ і ретинальних клітин і викликають ретинальну дегенерацію та, в кінці кінців, втрату зору.

Нейродегенеративна ретинальна хвороба або розлад, для лікування, зцілення, попередження, пом'якшення симптомів яких або уповільнення, пригнічення або зупинки прогресування яких можуть використовуватись описані тут сполуки і способи, є хворобою або розладом, що приводять до втрати ретинальних нейрональних клітин (чи характеризуються втратою ретинальних нейрональних клітин), яка є причиною порушення зору. Така хвороба або розлад включають, не обмежуючись ними, вікову макулярну дегенерацію (в тому числі суху і вологу форми макулярної дегенерації) і макулярну дистрофію Старгардта.

Вікова макулярна дегенерація, як її тут описано, є розладом, який вражає макулу (центральну ділянку сітківки) і призводить до зниження або втрати центрального зору. Вікова макулярна дегенерація типово трапляється у індивідів, старших за 55 років. Етіологія вікової макулярної дегенерації може включати як впливи з боку оточуючого середовища, так і генетичні компоненти (дивись, наприклад, Lyengar et al., *Am. J. Hum. Genet.* 74:20-39 (2004) (Epub 2003 December 19); Kenealy et al., *Mol. Vis.* 10:57-61 (2004); Gorin et al., *Mol. Vis.* 5:29 (1999)). Рідше макулярна дегенерація спостерігається в молодшому віці, в тому числі у дітей і немовлят, і загалом такі розлади є результатом генетичної мутації. Типи ювенільної макулярної дегенерації включають хворобу Старгардта (дивись, наприклад, Glazer et al., *Ophthalmol. Clin. North Am.* 15:93-100, viii (2002); Weng et al., *Cell* 98:13-23 (1999)); стільникову дистрофію сітківки Doyme (дивись, наприклад, Kermani et al., *Hum. Genet.* 104:77-82 (1999)); дистрофію очного дна Sorsby, *Malattia Levintinese, fundus flavimaculatus* і автосомальну домінуючу геморагічну макулярну дистрофію (дивись також Seddon et al., *Ophthalmology* 108:2060-67 (2001); Yates et al., *J. Med. Genet.* 37:83-7 (2000); Jaakson et al., *Hum. Mutat.* 22:395-403 (2003)). Географічна атрофія РПЕ є просунутою формою не неоваскулярної, сухого типу, вікової макулярної дегенерації і асоціюється з атрофією *choriocapillaris*, РПЕ і сітківки.

Макулярна дегенерація Старгардта, рецесивна спадкова хвороба, є хворобою дітей, яка призводить до сліпоти. Первинним патологічним дефектом при хворобі Старгардта також є накопичення токсичних ліпофусцинових пігментів, таких як A2E, в клітинах ретинального пігментного епітелію (РПЕ). Це накопичення очевидно відповідає за смерть фоторецепторів і суттєву втрату зору у пацієнтів з хворобою Старгардта. Описані тут сполуки можуть уповільнити синтез 11-cis-ретинальдегіду (11cRAL або ретинал) і регенерацію родопсину за рахунок пригнічення ізомерази в циклі перетворень родопсину. Активація родопсину світлом приводить до вивільнення ним повністю trans-ретиналу, що є першим реагентом в біосинтезі A2E. Лікування сполуками, похідними від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, може пригнітити

накопичення ліпофусцину і тим самим уповільнити початок втрати зору у пацієнтів з хворобою Старгардта і ВМД без токсичних ефектів, які могли б перешкодити лікуванню сполукою, похідною від зв'язаного з алкоксифенілом аміну. Описані тут сполуки можуть використовуватись для ефективного лікування інших форм ретинальної або макулярної дегенерації, асоційованих з накопиченням ліпофусцину.

Введення суб'єкту сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, може попередити утворення ліпофусцинового пігменту, A2E (і молекул, зв'язаних з A2E), які є токсичними для ретинальних клітин і викликають ретинальну дегенерацію. В певних варіантах здійснення введення сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, може зменшити вироблення відходів, наприклад ліпофусцинового пігменту, A2E (і молекул, зв'язаних з A2E), уповільнити розвиток ВМД (наприклад, сухої форми) і хвороби Старгардта і зменшити або відстрочити втрату зору (наприклад, хороїдальну неоваскуляризацію та/або хоріоретинальну атрофію). В попередніх дослідженнях 13-cis-ретиноева кислота (Accutane® або Isotretinoin), препарат, широко використовуваний для лікування акне і як інгібітор 11-cis-ретинол дегідрогенази, вводилась пацієнтам для попередження накопичення A2E в РПЕ. Однак головним недоліком цього запропонованого лікування є те, що 13-cis-ретиноева кислота може легко ізомеризуватись до повністю trans-ретиноевої кислоти. Повністю trans-ретиноева кислота є дуже потужною тератогенною сполукою, яка негативно впливає на проліферацію і розвиток клітин. Ретиноева кислота також накопичується в печінці і може сприяти розвитку хвороб печінки.

В ще інших варіантах здійснення сполука, похідна від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, вводиться суб'єкту, такому як людина, з мутацією в транспортері ABCA4 в оці. Сполука, похідна від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, може вводиться також старіючому суб'єкту. Як використовується тут, старіючий суб'єкт типово має щонайменше 45 років, або щонайменше 50 років, або щонайменше 60 років, або щонайменше 65 років. При хворобі Старгардта, яка асоціюється з мутаціями в транспортері ABCA4, припускалось, що накопичення повністю trans-ретиналу є відповідальним за утворення ліпофусцинового пігменту, A2E і молекул, зв'язаних з A2E, що є токсичними по відношенню до ретинальних клітин, і викликають ретинальну дегенерацію, а згодом і втрату зору. Не заглиблюючись в теорію, можна стверджувати, що описана тут сполука, похідна від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, може бути сильним інгібітором ізомераз, задіяної в циклі перетворень родопсину. Лікування пацієнтів сполукою, похідною від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, як описано тут, може попередити або уповільнити утворення A2E (і молекул, зв'язаних з A2E) і захистити нормальний зір.

В інших певних варіантах здійснення одна або більше сполук, описаних тут, можуть бути використані для лікування інших хвороб або розладів, наприклад глаукоми, відшарування сітківки, геморагічної ретинопатії, retinitis pigmentosa, запальної хвороби сітківки, проліферативної вітреоретинопатії, дистрофії сітківки, спадкової невропатії зорового нерва, дистрофії очного дна Сорсбі, травми сітківки, невропатії зорового нерва, ретинальних розладів, асоційованих іншими нейродегенеративними хворобами, такими як хвороба Альцгеймера, множинний склероз, хвороба Паркінсона та інші нейродегенеративні хвороби, які вражають клітини головного мозку, ретинального розладу, асоційованого з вірусною інфекцією, ретинального розладу або іншими станами, такими як СНІД. Ретинальний розлад включає також ушкодження сітківки світлом, коли вона піддається надлишковій дії світла, наприклад випадковій дії сильного і інтенсивного світла під час хірургічного втручання; сильній, інтенсивній або пролонгованій дії сонячного світла, такий як в пустелі або від рельєфу, покритого снігом; під час бою, коли людина стає свідком спалаху або вибуху, або від лазерного пристрою і т.п. Ретинальні хвороби за своєю природою можуть бути дегенеративними або не дегенеративними. Не обмежуючі приклади дегенеративних хвороб сітківки включають вікову макулярну дегенерацію і макулярну дистрофію Старгардта. Приклади не дегенеративних хвороб сітківки включають, не обмежуючись ними, геморагічну ретинопатію, retinitis pigmentosa, невропатію зорового нерву, запальну хворобу сітківки, діабетичну ретинопатію, діабетичну макулопатію, оклюзію кровоносних судин сітківки, ретинопатію недоношеності, пошкодження сітківки від реперфузії при ішемії, проліферативну вітреоретинопатію, дистрофію сітківки, спадкову невропатію зорового нерву, дистрофію очного дна Сорсбі, увеїт, травму сітківки, ретинальний розлад, асоційований з хворобою Альцгеймера, ретинальний розлад, асоційований з множинним склерозом, ретинальний розлад, асоційований з хворобою Паркінсона, ретинальний розлад, асоційований з вірусною інфекцією, ретинальний розлад, пов'язаний з надлишковою дією світла, і ретинальний розлад, асоційований зі СНІДом.

В певних варіантах здійснення щонайменше одна з описаних тут сполук може бути використана для лікування, зцілення, профілактики, пом'якшення симптомів або для

уповільнення, пригнічення або зупинки прогресування певних очних хвороб і розладів, включаючи, але не обмежуючись ними, діабетичну ретинопатію, діабетичну макулопатію, діабетичний макулярний набряк, ішемію сітківки, пошкодження сітківки від реперфузії при ішемії і оклюзію кровоносних судин сітківки (включаючи венозну оклюзію та артеріальну оклюзію).

5 Діабетична ретинопатія є провідною причиною сліпоти у людей і є ускладненням діабету. Діабетична ретинопатія трапляється тоді, коли діабет пошкоджує кровоносні судини в сітківці. Непроліферативна ретинопатія є поширеною, звичайно м'якою формою, яка загалом не впливає на зір. Відхилення обмежуються сітківкою, і зір порушується тільки тоді, коли ураження поширюється на макулу. Якщо ретинопатію не лікувати, вона може прогресувати до

10 проліферативної ретинопатії, більш серйозної форми діабетичної ретинопатії. Проліферативною ретинопатія стає тоді, коли кровоносні судини проліферують в сітківку і навколо неї. Відповідно, можуть трапитись крововилив у склоподібне тіло, набряк сітківки та/або відшарування сітківки, призводячи до сліпоти.

15 Інші очні хвороби і розлади, які можуть лікуватись описаними тут способами і композиціями, включають хвороби, розлади і стани, що асоціюються з ішемією в сітківці, посилюються або спричинюються нею. Ретинальна ішемія включає ішемію внутрішньої сітківки і ішемію зовнішньої сітківки. Ретинальна ішемія може бути наслідком хороїдальних або ретинальних судинних хвороб, таких як центральна або гілкова ретинальна оклюзія зору, колагенові судинні хвороби і тромбоцитопенічна пурпура. Ретинальний васкуліт і оклюзія зустрічаються при

20 хворобі Eales і системному червоному вовчаку.

Ретинальна ішемія може асоціюватись з оклюзією кровоносних судин сітківки. В США оклюзії центральної ретинальної вени і її гілок займають друге місце серед найбільш поширених ретинальних судинних хвороб після діабетичної ретинопатії. Від 7 до 10 % пацієнтів, які мають оклюзію вени сітківки в одному оці, в кінці кінців розвивають двостороннє ураження. Втрата

25 поля зору звичайно є наслідком набряку макули, ішемії або крововиливу в склоподібне тіло, вторинного до дискової або ретинальної неоваскуляризації, індукованої вивільненням судинного ендотеліального фактору росту.

Артеріосклероз в місцях артеріовенозних пересікань (ділянки, на яких артерії і вени мають спільну адвентиціальну оболонку) викликає звуження ретинальної вени пересікаючою артерією.

30 Таке звуження призводить до формування тромбу і наступної оклюзії вени. Блокована вена може стати причиною набряку макули і крововиливу, вторинного до руйнування бар'єру кров-сітківка, на ділянці, що дрениється цією веною, переривання циркуляції турбулентністю у венозному току, ушкодження епітелію та ішемії. Клінічно, ділянки ішемічної сітківки виглядають як пір'їсті білі латки, які називають ватними плямами.

35 Оклюзії гілок ретинальної вени з поширеною ішемією викликають гостру центральну і парacentральну втрату поля зору, яка відповідає локалізації вражених квадрантів сітківки. Ретинальна неоваскуляризація через ішемію може призвести до крововиливу у склоподібне тіло і підгострої або гострої втрати зору.

Оклюзія центральної вени сітківки може розвиватись за ішемічним або не ішемічним типом в залежності від присутності поширеної ретинальної ішемії. Навіть при не ішемічному типі макула все-таки може бути ішемічною. Приблизно 25 % випадків оклюзії центральної вени сітківки є ішемічними. Діагноз оклюзії центральної вени сітківки звичайно можна поставити на основі

40 характерних офтальмоскопічних даних, включаючи ретинальний крововилив у всіх квадрантах, розширені і звиті вени, а також ватні плями. Набряк макули і ішемія фовеа можуть призводити до втрати зору. Позаклітинна рідина підвищує поровий тиск, що може призвести до утворення ділянок закритих капілярів сітківки (тобто, ішемічного побіління сітківки клаптями) або оклюзії циліоретинальної артерії.

У пацієнтів з ішемічною оклюзією центральної вени сітківки з більшою ймовірністю трапляється різкий початок втрати зору і гострота зору становить менше ніж 20/200, у них частіше спостерігаються відносний аферентний дефект зіниці, значні інтраретинальні крововиливи і екстенсивна неперфузія при флуоресцеїновій ангіографії. Природний розвиток ішемічної оклюзії центральної вени сітківки асоціюється з поганими виходами: в кінці кінців, приблизно дві третини пацієнтів, які мають ішемічну оклюзію центральної вени сітківки, будуть

50 мати окулярну неоваскуляризацію, а одна третина – неоваскулярну глаукому. Останній стан є тяжким типом глаукоми, який може призвести до швидкої втрати поля зору і зору, епітеліального набряку рогівки з вторинною ерозією епітелію і схильністю до бактеріального кератиту, сильного болю, нудоти і блювоти і, в кінці кінців, phthisis bulbi (атрофія очного яблука без сприйняття світла).

Як цей термін використовується тут, пацієнтом (чи суб'єктом) може бути будь-який ссавець,

60 включаючи людину, який може мати або страждати на нейродегенеративну хворобу або стан,

включаючи очну хворобу або розлад, або який може бути вільним від очевидної хвороби. Відповідно, лікування може проводитись суб'єкту, який має існуючу хворобу, або лікування може бути профілактичним і проводитись суб'єкту, який має ризик розвитку хвороби або стану. Лікування стосується будь-яких показників успіху в лікуванні або поліпшення ушкодження, патології або стану, включаючи будь-який об'єктивний або суб'єктивний параметр, такий як припинення; ремісія; зменшення симптомів, або доведення ушкодження, патології або стану до рівня, більш стерпного для пацієнта; уповільнення швидкості дегенерації або спаду; забезпечення менш інвалідизуючої кінцевої точки; або покращання фізичного або ментального самопочуття суб'єкта.

Лікування або пом'якшення симптомів можуть базуватись на об'єктивних або суб'єктивних параметрах, включаючи результати фізичного обстеження. Відповідно, термін "лікування" включає введення сполук або препаратів, описаних тут, для лікування болю, гіпералгезії, алодинії або ноціцептивних явищ, а також для попередження або відстрочення, пом'якшення або припинення або пригнічення розвитку симптомів або станів, що асоціюються з болем, гіпералгезією, алодинією або ноціцептивними явищами або іншими розладами. Термін "терапевтичний ефект" стосується зменшення, усунення або попередження хвороби, симптомів хвороби або наслідків хвороби у суб'єкта. Лікування включає також відновлення або поліпшення функцій ретинальних нейрональних клітин (включаючи фоторецепторну функцію) в зоровій системі хребетного, наприклад таких як гострота зору або тестування поля зору і т.п. після певного часу (наприклад, після тижнів або місяців). Лікування включає також стабілізацію прогресування хвороби (тобто, уповільнення, мінімізацію або зупинку прогресування очної хвороби і пов'язаних з нею симптомів) і мінімізацію додаткової дегенерації зорової системи хребетного. Лікування включає також профілактику і стосується введення суб'єкту сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, для попередження дегенерації, або подальшої дегенерації, або погіршення, або подальшого погіршення зорової системи суб'єкта і для попередження або пригнічення розвитку хвороби та/або пов'язаних з нею симптомів і наслідків.

Різні методи, застосовувані спеціалістами в медичній і офтальмологічній галузях для встановлення і оцінки стану хвороби та/або контролю і оцінки схеми лікування включають, наприклад, флуоресцеїнову ангіограму, фотографування очного дна, відстеження хороїдальної циркуляторної системи з використанням барвника індоціаніну зеленого, офтальмоскопію, оптичну когерентну томографію (ОКТ) і тестування гостроти зору.

Флуоресцеїнова ангіографія передбачає внутрішньовенну ін'єкцію флуоресцеїнового барвника і наступне спостереження за витоком барвника, коли він циркулює в оці. Внутрішньовенна ін'єкція барвника індоціаніну зеленого також може використовуватись для визначення того, або є судини в оці ушкодженими, зокрема в хороїдальній циркуляторній системі, яка розміщується безпосередньо за сітківкою. Фотографування очного дна може використовуватись для дослідження зорового нерва, макули, кровоносних судин, сітківки і скловидного тіла. Мікроаневризми – це видимі ураження при діабетичній ретинопатії, які можуть бути виявлені на цифрових зображеннях очного дна на ранній стадії хвороби (дивись, наприклад, публікацію патентної заявки США №2007/0002275). Офтальмоскоп може бути використаний для дослідження сітківки і скловидного тіла. Офтальмоскопію звичайно здійснюють при розширеній зіниці, щоб оглянути зоровий нерв і центральну сітківку. Периферію або всю сітківку можна оглянути за допомогою непрямого офтальмоскопу. Оптична когерентна томографія забезпечує отримання зображень поперечного розрізу тканини організму з високим розкладанням, високою швидкістю та у неінвазивний спосіб. ОКТ здатна виявляти мікроскопічні ранні ознаки розривів в тканинах.

Суб'єкт або пацієнт стосується будь-якого хребетного або ссавця, яким можуть вводитись описані тут композиції. Термін "хребетний" або "ссавець" включає людей, приматів, що не є людьми, а також експериментальних тварин, таких як кролі, щури і миші, та інших тварин, таких як домашні тварини (такі як коти, собаки і коні), сільськогосподарські тварини і тварини в зоопарках. Суб'єктів, що потребують лікування з використанням описаних тут способів, можна ідентифікувати із застосуванням відомих в медицині методів скринінгу, які використовуються для визначення факторів ризику або симптомів, асоційованих з описаною тут очною хворобою або станом, або для визначення існуючої очної хвороби або стану у суб'єкта. Ці та інші рутинні методи дозволяють клініцисту відбирати пацієнтів, які потребують лікування з використанням описаних тут способів і препаратів.

Фармацевтичні композиції

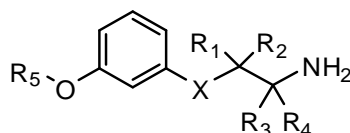
В певних варіантах здійснення сполука, похідна від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, може вводиться як чиста хімічна сполука. В інших варіантах здійснення сполука, похідна від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, може комбінуватись з фармацевтично придатним або

прийнятним носієм (якого тут називають також фармацевтично придатною (чи прийнятною) допоміжною речовиною або фізіологічно придатним (чи прийнятним) носієм), вибраним на основі бажаного шляху введення і стандартної фармацевтичної практики, як описано, наприклад, у Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)); це джерело у всій його повноті включене в даний опис за посиланням.

Відповідно, тут пропонується фармацевтична композиція, що містить одну або більше сполук, похідних від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, або стереоізомер, попередник лікарського засобу, фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват, гідрат кислоти солі, N-оксид або ізоморфну кристалічну форму описаної тут сполуки, разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями і, необов'язково, іншими терапевтичними та/або профілактичними інгредієнтами. Носій (носії) (чи допоміжна речовина (речовини)) є прийнятним або придатним, коли цей носій є сумісним з іншими інгредієнтами композиції і нешкідливим для реципієнта (тобто, суб'єкта) даної композиції. Фармацевтично прийнятна або придатна композиція включає офтальмологічно придатну або прийнятну композицію.

Отже, інший варіант здійснення пропонує фармацевтичну композицію, яка містить фармацевтично прийнятну допоміжну речовину і сполуку, що має структуру, яка відповідає формулам (A)-(E), (I), (II), (IIa), (IIb).

Відповідно, в одному варіанті здійснення пропонується сполука, яка має структуру формули (I):



формула (I)

як її таутомер або суміш таутомерів, або як фармацевтично прийнятна сіль, гідрат, сольват, N-оксид або попередник лікарського засобу, де:

R_1 і R_2 є однаковими або різними і незалежно один від одного воднем, галогеном, алкілом, фторалкілом, $-OR_6$, $-NR_7R_8$ або карбоциклілом; або

R_1 і R_2 утворюють оксо;

R_3 і R_4 є однаковими або різними і незалежно один від одного воднем, або алкілом;

R_5 є алкілом, карбоцикліалкілом, гетероцикліалкілом, де гетероцикліл містить щонайменше один кисень, або гетероарилалкілом, де гетероарил є моноциклічним;

R_6 є воднем або алкілом;

R_7 і R_8 є однаковими або різними і незалежно один від одного воднем, алкілом, карбоциклілом або $-C(=O)R_9$; або

R_7 і R_8 , разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють N-гетероцикліл;

X є $-C(R_9)(R_{10})-$ або $-O-$;

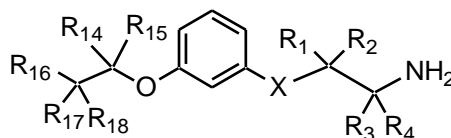
R_9 і R_{10} є однаковими або різними і незалежно один від одного воднем, галогеном, алкілом, фторалкілом, $-OR_6$, $-NR_{11}R_{12}$ або карбоциклілом; або R_9 і R_{10} утворюють оксо;

R_{11} і R_{12} є однаковими або різними і незалежно один від одного воднем, алкілом, карбоциклілом або $-C(=O)R_{13}$; або

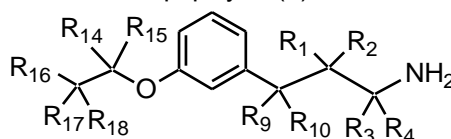
R_{11} і R_{12} , разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють N-гетероцикліл;

R_{13} є алкілом, алкенілом, арилом, карбоциклілом, гетероарилом або гетероциклілом.

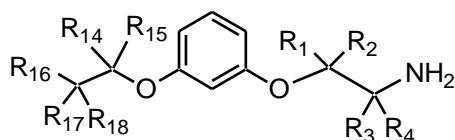
Різні варіанти здійснення далі пропонують фармацевтичні композиції, що містять фармацевтично прийнятну допоміжну речовину і сполуку, що має структуру, яка відповідає будь-якій з формул (II), (IIa) та (IIb):



формула (II)



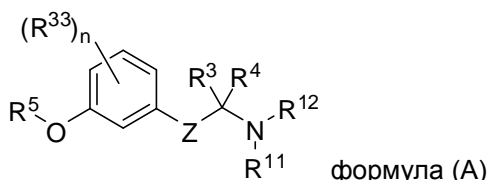
формула (IIa)



формула (IIb),

де кожний з $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_9, R_{10}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}$ і R_{18} є таким, як визначено вище і тут.

- В додатковому варіанті здійснення пропонується фармацевтична композиція, що містить
- 5 фармацевтично прийнятний носій і сполуку формули (A) або її таутомер, стереоізомер, геометричний ізомер або фармацевтично прийнятну сіль, сольват, гідрат, N-оксид або попередник лікарського засобу:



формула (A)

де:

- 10 $Z \in -C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-, -X-C(R^{31})(R^{32})-, -C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$ або $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$;
 R^1 і R^2 , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 , фторалкілу, $-OR^6$ або $-NR^7R^8$; або R^1 і R^2 разом утворюють оксо;
 R^{31} і R^{32} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу C_1-C_5 або фторалкілу;
 15 R^{36} і R^{37} , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу C_1-C_5 , фторалкілу, $-OR^6$ або $-NR^7R^8$; або R^{36} і R^{37} разом утворюють оксо; або необов'язково, R^{36} і R^1 разом утворюють прямий зв'язок, щоб забезпечити подвійний зв'язок; або необов'язково, R^{36} і R^1 разом утворюють прямий зв'язок, і R^{37} з R^2 разом утворюють прямий зв'язок, щоб забезпечити потрійний зв'язок;
 20 R^3 і R^4 , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, алкенілу, фторалкілу, арилу, гетероарилу, карбоциклілу або C-приєднаного гетероциклілу; або R^3 і R^4 , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл або гетероцикліл; або R^3 і R^4 разом утворюють іміно;
 R^5 є алкілом C_5-C_{15} або кабоциклілалкілом;
 25 R^7 і R^8 , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, гетероциклілу, $-C(=O)R^{13}$, SO_2R^{13} , CO_2R^{13} або $SO_2NR^{24}R^{25}$; або R^7 і R^8 , разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють N-гетероцикліл;
 X is $-O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)_2-, -N(R^{30})-, -C(=O)-, -C(=CH_2)-, -C(=N-NR^{35})-$ або $-C(=N-OR^{35})-$;
 R^9 і R^{10} , кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, алкілу, фторалкілу, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ або карбоциклілу; або R^9 і R^{10} утворюють оксо; або необов'язково, R^9 і R^1 разом утворюють прямий зв'язок, щоб утворити подвійний зв'язок; або необов'язково, R^9 і R^1 разом утворюють прямий зв'язок, і R^{10} з R^2 разом утворюють прямий зв'язок, щоб забезпечити потрійний зв'язок;
 R^{11} і R^{12} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, $-C(=O)R^{23}$, $-C(NH)NH_2$, SO_2R^{23} , CO_2R^{23} або $SO_2NR^{28}R^{29}$; або R^{11} і R^{12} , разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють N-гетероцикліл;
 35 кожний R^{13}, R^{22} і R^{23} незалежно вибираються з алкілу, гетероалкілу, алкенілу, арилу, аралкілу, карбоциклілу, гетероарилу або гетероциклілу;
 $R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34}$ і R^{35} кожний незалежно є воднем або алкілом;
 R^{20} і R^{21} , кожний незалежно, вибираються з водню, алкілу, карбоциклілу, гетероциклілу, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22} , CO_2R^{22} або $SO_2NR^{26}R^{27}$; або R^{20} і R^{21} , разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють N-гетероцикліл;
 40 кожний $R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}$ і R^{29} незалежно вибирається з водню, алкілу, алкенілу, фторалкілу, арилу, гетероарилу, карбоциклілу або гетероциклілу;
 45 кожний R^{33} незалежно вибирається з галогену, OR^{34} , алкілу або фторалкілу; і
 $n \in 0, 1, 2, 3$ або 4; за тієї умови, що R^5 не є 2-(циклопропил)-1-етилом або незаміщеним нормальним алкілом.

Фармацевтична композиція (наприклад, для орального введення, або введення шляхом ін'єкції, або введення комбінованими засобами, або для застосування у вигляді очних крапель) може бути у вигляді рідини або твердої речовини. Рідка фармацевтична композиція може включати, наприклад, одне або більше з наступного: стерильні розріджувачі, такі як вода для ін'єкцій, сольовий розчин, переважно фізіологічний сольовий розчин, розчин Рінгера, ізотонічний

натрію хлорид, нелетучі олії, які можуть слугувати як розчинник або середовище для суспендування, поліетилен гліколі, гліцерин, пропілен гліколь або інші розчинники; антибактеріальні препарати; антиоксиданти; хелатоутворюючі агенти; буфери і агенти для регулювання тоничності, такі як натрію хлорид або декстроза. Парентеральний препарат може

5 фасуватись в ампули, одноразові шприци або розраховані на певну кількість доз флакони, виготовлені зі скла або пластику. Фізіологічний розчин звичайно використовується в якості допоміжної речовини; фармацевтичні композиції, призначені для ін'єкцій, або композиції, що вводяться в око, переважно є стерильними.

10 Щонайменше одна сполука, похідна від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, може вводиться людині або іншому хребетному. В певних варіантах здійснення ця сполука є суттєво чистою, тобто вона містить менше ніж 5 %, або менше ніж 1 %, або менше ніж 0,1 % інших органічних малих молекул, таких як проміжні продукти-контамінанти або побічні продукти, що утворюються на одному або більше етапах синтезу сполуки. В інших варіантах здійснення може вводиться комбінація з двох або більше сполук, похідних від зв'язаного з алкоксифенілом аміну.

15 Сполука, похідна від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, може вводиться суб'єкту будь-якими засобами і шляхами, включаючи, наприклад, оральний, парентеральний, внутрішньоочний, внутрішньовенний, інтраперитонеальний, інтраназальний (чи інші методи доставки до слизових оболонок, наприклад носа, горла і бронхіол), або шляхом місцевого введення в око, або за допомогою інтраокулярного або періокулярного пристрою. Способи

20 місцевого введення можуть включати, наприклад, очні краплі, внутрішньоочну ін'єкцію або використання періокулярного пристрою. Періокулярна ін'єкція типово передбачає ін'єкцію синтетичного інгібітору ізомеризації, тобто сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, під кон'юнктиву або в простір Теннона (під фіброзну тканину над оком). Інтраокулярна ін'єкція типово передбачає ін'єкцію сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, в скловидне тіло. В певних варіантах здійснення введення є неінвазивним, таким як очні краплі, або оральна лікарська форма, або як комбінований пристрій.

Сполука, похідна від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, може бути приготовленою для введення з використанням фармацевтично прийнятних (придатних) носіїв або розчинників, а також методів, які рутинно використовуються в цій галузі. Фармацевтично прийнятні або

30 придатні носії включають офтальмологічно придатний або прийнятний носій. Носій вибирається у відповідності до розчинності сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну. Придатні офтальмологічні композиції включають ті, що вводяться місцево в око, такі як очні краплі, ін'єкцію і т.п. У випадку очних крапель препарат може необов'язково включати, наприклад, офтальмологічно сумісні агенти, такі як агенти для забезпечення ізотоничності, наприклад натрію хлорид, концентрований гліцерин і т.п.; буферні агенти, такі як натрію фосфат, натрію ацетат і т.п.; сурфактанти, такі як поліоксиетилен сорбіт моно-олеат (який також називають Полісорбат 80), поліоксил стеарат 40, поліоксиетилен гідрогенізована рицинова олія і т.п.; стабілізатори, такі як натрію цитрат, натрію едетат і т.п.; консерванти, такі як бензалконію хлорид, парабени і т.п.; на інші інгредієнти. Консерванти можуть використовуватись, наприклад,

40 на рівні від приблизно 0,001 до приблизно 1,0 % вага/об'єм. Значення рН такого препарату звичайно знаходиться в межах від приблизно рН 4 до рН 8.

Для ін'єкцій сполуку, похідну від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, можна готувати в сольовому розчині ін'єкційної чистоти, у формі ін'єкційного ліпосомного розчину, у формі полімерної системи для повільного вивільнення і т.п. Інтраокулярні і періокулярні ін'єкції є

45 відомими спеціалістам в цій галузі і описані в численних публікаціях, включаючи, наприклад, Spaeth, Ed., *Ophthalmic Surgery: Principles of Practice*, W. B. Sanders Co., Philadelphia, Pa., 85-87, 1990.

Для доставки композиції, що містить одну з описаних тут сполук, слизовим шляхом, який включає доставку в носові ходи, горло і дихальні шляхи, композиція може доставлятися у формі аерозолі. Для внутрішньом'язового введення сполука за цим винаходом може бути в рідкій або

50 порошковій формі. Наприклад, така композиція може доставлятися за допомогою контейнеру аерозолі під тиском з відповідним газом-вितиснювачем (наприклад, пропаном, бутаном, ізобутаном). Композиція може доставлятися також з використанням системи доставки без тиску, такої як розпилювач або пульверизатор.

55 Придатні оральні лікарські форми включають, наприклад, таблетки, пігулки, пакетики або капсули з твердого або м'якого желатину, метилцелюлози або іншого придатного матеріалу, який легко розчиняється в травному тракті. Можуть використовуватись придатні нетоксичні тверді носії, які включають, наприклад, фармацевтичної чистоти манітол, лактозу, крохмаль, магнію стеарат, натрієву сіль сахарину, тальк, целюлозу, глюкозу, сахарозу, магнію карбонат і

60 т.п. (Дивись, наприклад, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed.

Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

Описані тут сполуки, похідні від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, можуть входити в препарати для пролонгованого або уповільненого вивільнення. Такі композиції можуть загалом готуватись за добре відомою технологією і вводитись, наприклад, оральним шляхом, периокулярним шляхом, інтраокулярним шляхом, ректальним шляхом або імплантуватись під шкіру, або їх вводять шляхом імплантації в бажане цільове місце. Препарати для пролонгованого вивільнення можуть містити агент, диспергований в матриці носія, або агент вміщується в ємність, оточену мембраною, що контролює швидкість вивільнення. Допоміжні речовини для використання в таких препаратах мають бути біосумісними і можуть також піддаватись біологічному розкладанню; переважно такий препарат забезпечує відносно постійний рівень вивільнення активного компоненту. Кількість активної сполуки, що міститься в такому препараті пролонгованого вивільнення, залежить від місця імплантації, швидкості і очікуваної тривалості вивільнення, а також від природи стану, який лікується або попереджається.

Спеціалістам в цій галузі відомо про системне всмоктування препарату або композиції, введених очним шляхом (дивись, наприклад, Lee et al., Int. J. Pharm. 233:1-18 (2002)). В одному варіанті здійснення сполука, похідна від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, доставляється методом місцевої очної доставки (дивись, наприклад, Curr. Drug Metab. 4:213-22 (2003)). Композиція за цим винаходом може бути у формі очних крапель, мазі і т.п., наприклад водних очних крапель, водних офтальмічних суспензій, неводних очних крапель і неводних офтальмічних суспензій, гелів, офтальмічних мазей і т.п. Для приготування гелю, наприклад, можуть бути використані карбоксивініловий полімер, метилцелюлоза, натрію альгінат, гідроксипропилцелюлоза, полімер етилену і малеїнового ангідриду і т.п.

Доза композиції, що містить щонайменше одну з описаних тут сполук, похідних від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, може бути різною в залежності від стану пацієнта (наприклад, людини), тобто від стадії хвороби, загального стану здоров'я, віку та інших чинників, які спеціаліст в цій галузі буде використовувати для визначення дози. Коли така композиція використовується як очні краплі, застосовуватись можуть від однієї до кількох крапель на одну дозу, переважно 1 або 2 краплі (біля 50 мкл на 1 краплю), від 1 до приблизно 6 раз на добу.

Фармацевтичні композиції можуть вводитись у спосіб, який відповідає хворобі, що лікується (чи попереджається), як визначено спеціалістами в галузі медицини. Відповідна доза і доцільні тривалість та частота введення будуть визначатись такими чинниками, як стан пацієнта, тип і тяжкість хвороби, конкретна форма активного інгредієнту і спосіб введення. Загалом, відповідну дозу і схему лікування забезпечує композиція (композиції) в кількості, достатній для досягнення терапевтичної та/або профілактичної користі (наприклад, поліпшеного клінічного виходу, такого як більш часті повні або часткові ремісії, або більш тривале виживання без хвороби та/або загальне виживання, або зменшення тяжкості симптомів). В разі профілактичного застосування доза має бути достатньою, щоб попередити, відстрочити початок або зменшити тяжкість хвороби, пов'язаної з нейродегенерацією ретинальних нейрональних клітин та/або дегенерацією інших зрілих ретинальних клітин, таких як клітини РПЕ. Оптимальні дози можуть загалом визначатись за допомогою експериментальних моделей та/або клінічних випробувань. Оптимальна доза може залежати від маси тіла або об'єму крові пацієнта.

Дози сполук, похідних від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, можуть принагідно вибиратись в залежності від клінічного статусу, стану і віку суб'єкта, лікарської форми і т.п. У випадку очних крапель сполука, похідна від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, може вводитись, наприклад, від приблизно 0,01 мг, приблизно 0,1 мг або приблизно 1 мг до приблизно 25 мг, до приблизно 50 мг або до приблизно 90 мг на одну дозу. Очні краплі можуть вводитись один або більше разів на день, як необхідно. У випадку ін'єкцій відповідні дози можуть становити, наприклад, від приблизно 0,0001 мг, від приблизно 0,001 мг, від приблизно 0,01 мг, від приблизно 0,1 мг або від приблизно 1 мг до приблизно 25 мг, до приблизно 50 мг або до приблизно 90 мг сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, від 1 до 7 разів на тиждень. В інших варіантах здійснення від приблизно 1,0 до приблизно 30 мг сполуки, похідної від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, можуть вводитись від 1 до 7 разів на тиждень.

Оральні дози типово становлять від 1,0 до 1000 мг і вводяться від 1 до 4 і більше разів на день. Коли композиція є рідким препаратом, вона містить щонайменше 0,1 ваг. % активної сполуки (наприклад, від 1,0 до 1000 мг) на одиницю об'єму носія, наприклад від приблизно 2 до приблизно 60 ваг. %.

В певних варіантах здійснення щонайменше одна сполука, похідна від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, може вводитись в умовах і впродовж часу, які пригнічують або попереджають адаптацію до темряви паличкових фоторецепторних клітин. В певних варіантах

здійснення така сполука вводиться суб'єкту щонайменше за 30 хвилин, 60 хвилин, 90 хвилин або 120 хвилин до сну. В певних варіантах здійснення така сполука може вводиться вночі, перед тим, як суб'єкт засинає. В інших варіантах здійснення світловий подразник може блокуватись або усуватись в денний час шляхом розміщення суб'єкта в середовищі, з якого

5 видалене світло, наприклад в затемненій кімнаті, або закривши очі суб'єкта світлонепроникною маскою. Коли світловий подразник усувається у такий спосіб або іншими засобами, відомими в цій галузі, препарат може вводиться перед сном.

Дози сполук, які вводяться для попередження або пригнічення адаптації до темряви паличкових фоторецепторних клітин, можуть принагідно вибиратись в залежності від клінічного статусу, стану і віку суб'єкта, лікарської форми і т.п. У випадку очних крапель сполука, похідна від зв'язаного з алкоксифенілом аміну (чи композиція, що містить таку сполуку), може вводиться в кількості, наприклад, від приблизно 0,01 мг, приблизно 0,1 мг або приблизно 1 мг до приблизно 25 мг, до приблизно 50 мг або до приблизно 90 мг на одну дозу. У випадку ін'єкцій відповідні дози можуть становити, наприклад, від приблизно 0,0001 мг, від приблизно 0,001 мг, від приблизно 0,01 мг або від приблизно 0,1 мг до приблизно 10 мг, до приблизно 25 мг, до приблизно 50 мг або до приблизно 90 мг сполуки, і вводяться будь-яку кількість разів від 1 до 7 разів на тиждень перед сном або перед видаленням з оточення суб'єкта всіх джерел світла. В певних інших варіантах здійснення для введення такої сполуки у вигляді очних крапель або ін'єкції доза встановлюється від 1 до 10 мг (сполуки)/кг (маси тіла суб'єкта) (тобто, наприклад

10 80-800 мг на дозу для суб'єкта вагою 80 кг). В певних варіантах здійснення від приблизно 1,0 до приблизно 30 мг сполуки можуть вводиться від 1 до 7 разів на тиждень. Оральні дози типово можуть становити від приблизно 1,0 до приблизно 1000 мг і вводиться будь-яку кількість разів в межах від 1 до 7 разів на тиждень. Показовий інтервал доз для орального введення становить від приблизно 10 мг до приблизно 800 мг один раз на день перед сном. В інших варіантах здійснення композиція може доставлятися безпосередньо у скловидне тіло.

Пропонуються також способи отримання сполук і фармацевтичних композицій, описаних тут. Композицію, що містить фармацевтично прийнятну допоміжну речовину або носій і щонайменше одну з описаних тут сполук, похідних від зв'язаного з алкоксифенілом аміну, можна отримати, синтезувавши таку сполуку за будь-яким способом, описаним тут або застосовуванім в цій галузі, і поєднавши цю сполуку з фармацевтично прийнятним носієм. Підбір складу композиції має бути відповідним і залежить від кількох чинників, включаючи, але не обмежуючись ними, шлях введення, дозу і стабільність сполуки.

Інші варіанти здійснення і застосування будуть очевидними для спеціалістів в цій галузі в світлі даного опису. Наступні приклади наведені виключно з ілюстративною метою, щоб показати різні варіанти здійснення даного винаходу, і жодним чином не обмежують його об'єм.

ПРИКЛАДИ

Коли інше не вказується, реактиви і розчинники використовувались в тому вигляді, в якому вони були отримані від приватних постачальників. Безводні розчинники використовувались для синтетичних трансформацій, що є чутливими до вологи. Хроматографія на колонках для відгонки легких фракцій і тонкошарова хроматографія (ТШХ) здійснювались на силікагелі, коли інше не вказується. Градієнтна хроматографія на колонках для відгонки легких фракцій виконувалась на устаткуванні Biotage. Протонний і вуглецевий спектри ядерного магнітного резонансу були отримані на спектрометрі Varian 400/54 при 400 МГц для протону і 125 МГц для вуглецю, як зазначено. Спектри даються в частинах на мільйон (δ) і константах взаємодії (J) і виражаються в герцах (Гц). Залишковий протонований розчинник використовувався як еталонний пік для протонного спектру і спектру вуглецю.

Зворотно-фазна вискоєфективна рідинна хроматографія RP HPLC здійснювалась на колонці Gemini C18 (150 × 4,6 мм, 5 мкм, Phenomenex) з виявленням при 220 нм і використанням стандартної програми градієнту розчинників.

Метод 1

Час (хв.)	Потік (мл/хв.)	%A	%B
0,0	1,0	70,0	30,0
6,0	1,0	20,0	80,0
9,0	1,0	5,0	95,0
11,0	1,0	70,0	30,0
15,0	1,0	30,0	30,0

A = Вода з 0,05 % трифтороцтової кислоти

B = Ацетонітрил з 0,05 % трифтороцтової кислоти

Метод 2

Час (хв.)	Потік (мл/хв.)	%A	%B
0,0	1,0	70,0	30,0
14,2	1,0	20,0	80,0
17,0	1,0	5,0	95,0
20,0	1,0	70,0	30,0
24,0	1,0	30,0	30,0

A = Вода з 0,05 % трифтороцтової кислоти

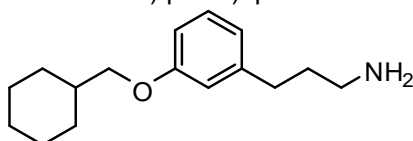
5 B = Ацетонітрил з 0,05 % трифтороцтової кислоти

Для хіральних хроматографічних аналізів використовувалась колонка Chiralpak IA (4,6 мм x 250 мм, 5 мкм) з детектором у вигляді діодної матриці. В якості елюенту використовували 95 % гептани, 5 % EtOH: 0,1 % етансульфонова кислота. Швидкість потоку становила 1 мл/хв.; температура колонки була 25 °С.

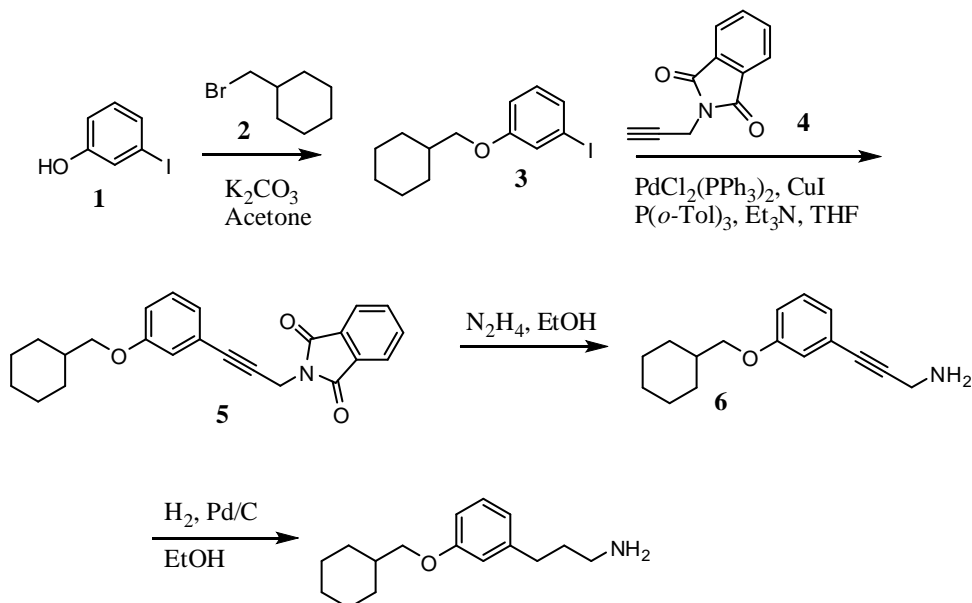
10 Наступні Приклади 1-196 описують приготування описаних тут сполук.

ПРИКЛАД 1

Приготування 3-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1-аміну



15 3-(3-(Циклогексилметокси)феніл)пропан-1-амін було отримано за методом, показаним на Схемі 1:



Етап 1: Суміш 3-йодофенолу (1) (1,1 г; 5 ммоль), броміду (2) (2,1 мл; 15 ммоль) і калію карбонату (2,07 г; 15 ммоль) в ацетоні (20 мл) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж ночі. Потім суміш охолодили до кімнатної температури і концентрували під зниженим тиском. Суміш поділили між EtOAc і водою, органічний шар промили 10 % водним розчином гідроокису натрію, потім розсол, висушили над MgSO₄ і концентрували під зниженим тиском. Очистку здійснювали за допомогою хроматографії з відгонкою легких фракцій (градієнт від 0 до 30 % EtOAc-гексани) і отримали простий ефір 3 у вигляді прозорої олії. Вихід (1,08 г; 68 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,13-7,26 (m, 2H), 7,03 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,92 (dq, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 3,74 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,60-1,77 (m, 6H), 0,95-1,28 (m, 5H).

Етап 2: Отримання ацетилену 4: До охолодженої на льоду суміші пропаргил броміду (50 г 80 % розчину в толуолі; 336 ммоль) в ДМФ (200 мл) в атмосфері аргону додали через лійку калію фталімід (64,7 г; 350 ммоль). Лійку промили додатково кількістю ДМФ (50 мл). Реакційній суміші дали нагрітись до кімнатної температури, після чого перемішували впродовж ночі. Після видалення з суміші твердих часток фільтрацією через Целіт, фільтрат концентрували під зниженим тиском. Залишок поділили між EtOAc і водою; об'єднану органіку промили водою, наситили водним NaHCO₃ і висушили над MgSO₄. Розчин концентрували під зниженим тиском,

щоб отримати тверду масу майже білого кольору. Отриманий продукт суспендували у воді, обробили ультразвуком і відділили тверду речовину фільтрацією. Після сушки у вакуумі, тверду речовину розтерли з гексанами, зібрали фільтрацією і висушили, щоб отримати ацетилен 4 як білувату тверду масу. Вихід (49,7 г; 80 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85-7,93 (m, 4H), 4,38 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,26-3,34 (m, 1H).

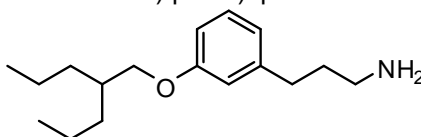
Суміш йодиду 3 (1,00 г; 3,16 ммоль), ацетилену 4 (0,643 г; 3,5 ммоль), bis(трифенілфосфін)паладію (II) дихлориду (0,042 г; 0,06 ммоль), міді (I) йодиду (0,011 г; 0,06 ммоль), три-(*o*-толіл)фосфіну (0,037 г; 0,12 ммоль) і триетиламіну (3 мл) в ТГФ (10 мл) піддали дегазації (вакуум/аргон) і перемішували при 55 °С в атмосфері аргону впродовж 16 г. Суміш концентрували під зниженим тиском, після чого розвели невеликою кількістю дихлорметану. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 5 до 40 % EtOAc-гексани) дала фталімід 5 у вигляді світло-жовтої олії. Вихід (0,7 г; 59 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85-7,93 (m, 4H), 7,20-7,24 (m, 1H), 6,90-6,96 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 3,74 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 1,60-1,76 (m, 6H), 0,94-1,26 (m, 5H).

Етап 3: До розчину фталіміду 5 (0,7 г; 1,85 ммоль) в EtOH (10 мл) додали гідразин у моногідрат (0,5 мл), і суміш перемішували при 55 °С впродовж 6 годин. Суміш охолодили до кімнатної температури, після чого профільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском, а залишок суспендували в EtOAc (50 мл); продукт зібрали фільтрацією, щоб отримати амін 6, який використали без подальшої очистки на наступному етапі.

Етап 4: До розчину аміну 6 (попередній етап) в EtOH (10 мл) в атмосфері аргону додали 10 % Pd/C (0,1 г). Колбу наповнили воднем, і суміш перемішували під балоном водню впродовж ночі. Суміш профільтрували через 0,45-мкм фільтр, і фільтрат концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 80 до 100 % (9:1 EtOAc: 7M NH_3 в MeOH)-гексани) дала титульну сполуку Прикладу 1 у вигляді прозорої олії. Вихід (0,192 г; 42 % для двох етапів): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,13 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,73-6,78 (m, 3H), 3,79 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,47-2,55 (m, 2H), 1,71-1,75 (m, 1H), 1,55-1,63 (m, 2H), 1,26-1,40 (m, 9H), 0,84-0,87 (m, 5H).

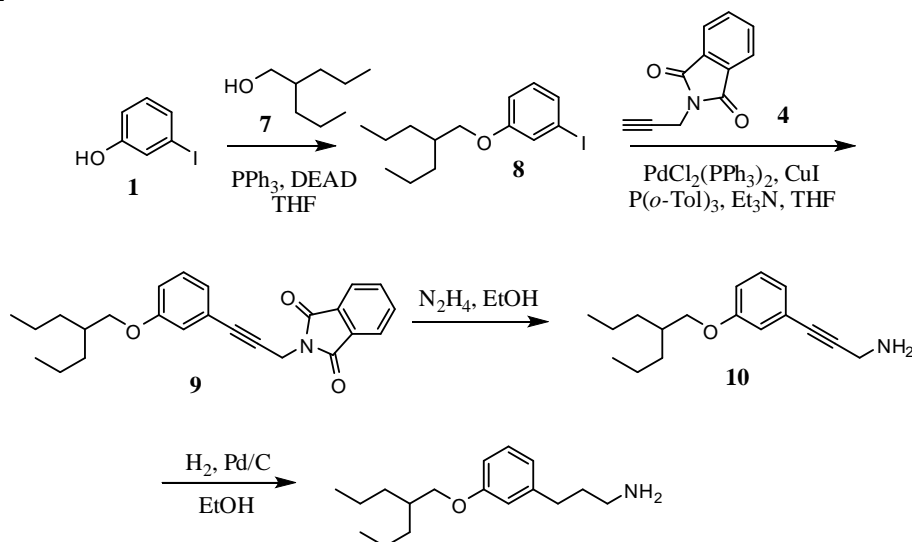
ПРИКЛАД 2

Приготування 3-(3-(2-пропилпентилокси)феніл)пропан-1-аміну



3-(3-(2-Пропилпентилокси)феніл)пропан-1-амін було отримано за методом, показаним на Схемі 2:

Схема 2



Етап 1: До розчину фенолу 1 (0,66 г; 3 ммоль), спирту 7 (0,49 мл; 3,1 ммоль) і PPh_3 (0,865 г; 3,3 ммоль) в ТГФ (7 мл) в атмосфері аргону (7 мл) додали диетил азодикарбоксилат (0,44 мл; 3,3 ммоль) по краплі при швидкому перемішуванні. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5 годин. Суміш концентрували. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 5 до 50 % EtOAc-гексани) дала простий ефір 8 у вигляді прозорої олії. Вихід (0,995 г, кількісно): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,24-7,26 (m, 2H), 7,01-7,06 (m, 1H),

6,91-6,94 (m, 1H), 3,81 (d, J=6.0 Гц, 2H), 1,70-1,73 (m, 1H), 1,25-1,38 (m, 8H), 0,84-0,87 (m, 6H).

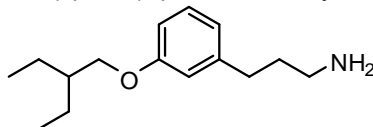
Етап 2: Реакція сполучення ефіру 8 з ацетиленом 4 за методом, описаним в Прикладі 1, дала фталімід 9 у вигляді світло-жовтої твердої маси. Вихід (0,77 г; 69 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,85-7,93 (m, 4H), 7,20-7,24 (m, 1H), 6,91-6,96 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 3,80 (d, J=6,0 Гц, 2H), 1,69-1,71 (m, 1H), 1,23-1,37 (m, 8H), 0,82-0,85 (m, 6H).

Етап 3: Зняття захисних груп з фталіміду 9 гіdraзином за методом, який використовувався у Прикладі 1, дало амін 10, який використали без подальшої очистки на наступному етапі.

Етап 4: Гідрогенізація алкіну 10 за методом, який використовувався у Прикладі 1, дала титульну сполуку Прикладу 2. Вихід (0,291 г; 56 % для двох етапів): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,12 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,67-6,71 (m, 3H), 3,70 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,47-2,52 (m, 8H), 1,55-1,80 (m, 8H), 1,12-1,32 (m, 5H), 0,96-1,06 (m, 2H).

ПРИКЛАД 3

Приготування 3-(3-(2-етилбутоксифеніл)пропан-1-аміну



3-(3-(2-Етилбутоксифеніл)пропан-1-амін було отримано за методом, який було використано в Прикладі 1.

Етап 1: Алкілювання фенолу 1 1-бром-2-етилбутаном дало 1-(2-етилбутоксифеніл)-3-йодобензол у вигляді прозорої олії. Вихід (1,29 г; 85 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,24-7,28 (m, 2H), 7,04 (t, J=8,0, 1H), 6,94 (dq, J=8,0, 0,8, 1H), 3,83 (d, J=5,6, 2H), 1,55-1,59 (m, 1H), 1,28-1,44 (m, 4H), 0,86 (t, J=7,2, 6H).*

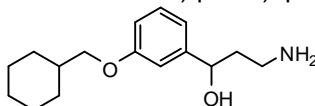
Етап 2: Реакція сполучення 1-(2-етилбутоксифеніл)-3-йодобензолу з ацетиленом 4 дала 2-(3-(2-етилбутоксифеніл)проп-2-ініл)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді світло-помаранчевої твердої маси. Вихід (0,80 г; 53 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,85-7,93 (m, 4H), 7,22 (dd, J=9,2, 7,6 Гц, 1H), 6,92-6,96 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 3,81 (d, J=6,0 Гц, 2H), 1,53-1,59 (m, 1H), 1,30-1,43 (m, 4H), 0,85 (t, J=7,2 Гц, 6H).

Етап 3: Зняття захисних груп з 2-(3-(2-етилбутоксифеніл)проп-2-ініл)ізоіндолін-1,3-діону гіdraзином дало 3-(3-(2-етилбутоксифеніл)проп-2-ін-1-амін, який було використано без подальшої очистки на наступному етапі.

Етап 4: Гідрогенізація 3-(3-(2-етилбутоксифеніл)проп-2-ін-1-аміну дала титульну сполуку Прикладу 3 у вигляді прозорої олії. Вихід (0,320 г; 63 % для двох етапів): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,13 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,69-6,73 (m, 3H), 3,81 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,47-2,55 (m, 4H), 1,55-1,62 (m, 3H), 1,33-1,45 (m, 6H), 0,87 (t, J=7,6 Гц, 6H).

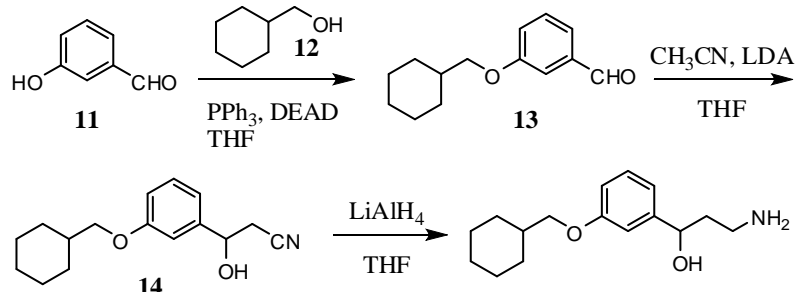
ПРИКЛАД 4

Приготування 3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методом, показаним на Схемі 3:

Схема 3



Етап 1: Реакцію сполучення 3-гідроксибензальдегіду (11) (2,3 г; 18,9 ммоль) з циклогексилметанолом (12) (2,1 г; 18,9 ммоль) було проведено за методикою, описаною в Прикладі 2, за виключенням того, що додавання діетил азодикарбоксилату здійснювалось при 0°C і реакційну суміш при кімнатній температурі перемішували впродовж ночі. Потім реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, а залишок розтерли з діетиловим ефіром (100 мл). Отриману білу речовину відділили фільтрацією. Розтирання і фільтрацію повторили. Фільтрат повторно профільтрували через кремнезем (елюент 10 % EtOAc-гексани) і концентрували під

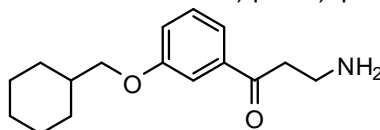
зниженим тиском, щоб отримати блідо-жовту олію. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 0 до 20 % EtOAc-гексани) і наступна ТШХ дали простий ефір 13 у вигляді блідо-жовтої олії. Вихід (1,6 г; 39 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 7.45-7.5 (m, 2H), 7.38-7.39 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 3.82 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 1.74-1.81 (m, 2H), 1.58-1.73 (m, 4H), 1.10-1.28 (m, 3H), 0.98-1.08 (m, 2H).

Етап 2: До розчину ацетонітрилу (0,578 мл; 10,99 ммоль) в безводному ТГФ (20 мл) при -78°C в атмосфері аргону додали по краплі розчин LDA (5,85 мл 2М розчину в ТГФ, 11,73 ммоль). Отриману суміш перемішували при -78°C впродовж 1 години. Потім по краплі додали розчин альдегіду 13 (1,6 г; 7,3 ммоль) в ТГФ (20 мл). Реакційній суміші дали нагрітись до кімнатної температури за 30 хвилин. Реакцію погасили водою (50 мл), і суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промили розсолон, висушили над Na_2SO_4 і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 20 до 60 % EtOAc-гексани) дала спирт 14 у вигляді жовтої олії. Вихід (1,3 г; 68 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.27-7.31 (m, 1H), 6.92-6.95 (m, 2H), 6.85-6.88 (m, 1H), 5.00 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 3.76 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 2.77 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 2.75 (s, 1H), 1.82-1.89 (m, 2H), 1.68-1.82 (m, 4H), 1.14-1.36 (m, 4H), 1.01-1.10 (m, 2H).

Етап 3: До охолодженого на льоду розчину нітрилу 14 (1,3 г; 5 ммоль) в сухому ТГФ (20 мл) в атмосфері аргону додали по краплі LiAlH_4 (5 мл 2М розчину в ТГФ, 10 ммоль). Реакційну суміш при 0°C перемішували 30 хвилин. Реакцію погасили додаванням насиченого водного Na_2SO_4 до припинення виділення газу. Суміш профільтрували через Целіт, Целіт промили ТГФ. Розчин концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (від 5 до 10 % 7М NH_3 в MeOH-EtOAc) дала титульну сполуку Прикладу 4 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,705 г; 53 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.22 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6.95 (t, $J=1,6$ Гц, 1H), 6.90 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6.77 (ddd, $J=8,0$; 2,4; 0,8 Гц, 1H), 4.90 (dd, $J=8,8$; 3,2 Гц, 1H), 3.75 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3.12 (br s, 2H), 3.06 (ddd, $J=12,4$; 6,0; 4,0 Гц, 1H), 2.90-2.96 (m, 1H), 1.82-1.89 (m, 3H), 1.67-1.81 (m, 6H), 1.15-1.34 (m, 3H), 0.99-1.09 (m, 2H).

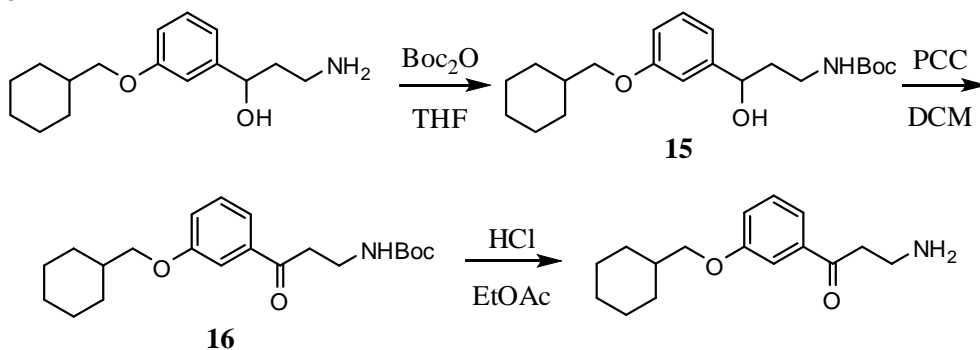
ПРИКЛАД 5

Приготування 3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1-ону



3-Аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1-он було отримано, виходячи з 3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1-олу, за методом, показаним на Схемі 4:

Схема 4



Етап 1: До розчину 3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1-олу (0.300 г; 1,14 ммоль) в ТГФ (5 мл) додали Boc_2O (0,249 г; 1,14 ммоль). Реакційну суміш перемішували 30 хвилин, після чого розвели EtOAc, промили водою і розсолон, висушили над Na_2SO_4 і концентрували під зниженим тиском. Продукт 15 було використано на наступному етапі без очистки.

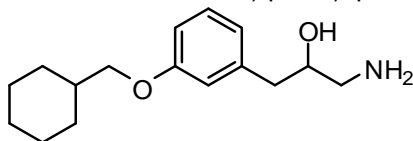
Етап 2: До розчину сполуки 15 (біля 1,14 ммоль) в дихлорметані (5 мл) додали піридинію хлорхромат (0,295 г; 1,14 ммоль). Суміш перемішували впродовж 1 години при кімнатній температурі, потім додали Целіт і продовжили перемішування. Суміш профільтрували, і фільтрат концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (EtOAc-гексани) дала кетон 16, який було використано на наступному етапі без очистки.

Етап 3: До розчину кетону 16 (біля 1,14 ммоль) в EtOAc було додано HCl (2,7 мл 4,2 М розчину в EtOAc, 11,4 ммоль). Перемішування при кімнатній температурі дало білий осад, який було відділено фільтрацією і висушено під вакуумом. Другу частину осаду відділили з фільтрату після охолодження до 4°C , щоб отримати титульну сполуку Прикладу 5 гідрохлорид у вигляді

білого порошку. Вихід (0,190 г; 56 % для трьох етапів): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,04 (br s, 3H), 7,52 (dt, $J=7,6$; 1,2 Гц, 1H), 7,44 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,40 (dd, $J=2,4$; 1,6 Гц, 1H), 7,22, (ddd, $J=8,0$; 2,4; 0,8 Гц, 1H), 3,83 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,41 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,11 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,78-1,81 (m, 2H), 1,62-1,74 (m, 4H), 1,10-1,30 (m, 3H), 0,99-1,09 (m, 2H).

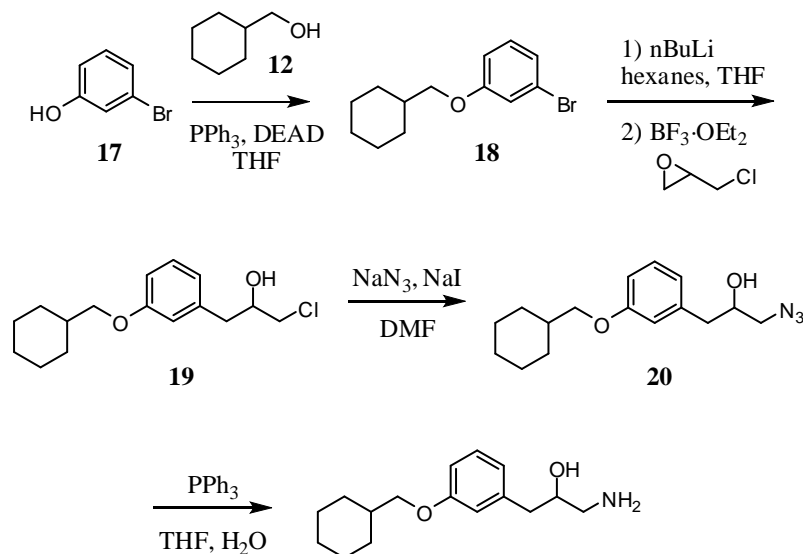
ПРИКЛАД 6

Приготування 1-аміно-3-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-2-олу



1-Аміно-3-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-2-ол було отримано за методом, показаним на Схемі 5:

Схема 5



Етап 1: Поєднання 3-бромфенолу (17) (5,0 г; 28,9 ммоль) з циклогексилметанолом (12) (3,3 г; 28,9 ммоль) було здійснене за методикою, описаною для Прикладу 2, за виключенням того, що реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Потім реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, після чого розтерли з 20 % діетиловий ефір-гексанами. Суспензію профільтрували, і фільтрат концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (100 % гексани) дала простий ефір 18 у вигляді прозорої рідини. Вихід (5,03 г; 65 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,20 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,10 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,91 (dq, $J=8,4$; 0,8 Гц, 1H), 3,76 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,60-2,47 (m, 6H), 1,11-1,27 (m, 3H), 0,95-1,05 (m, 2H).

Етап 2: Ефір 18 (2,5 г; 9,29 ммоль) помістили в колбу з круглим дном і сушили у вакуумній печі при 40°C впродовж 3 годин, після чого охолодили в атмосфері азоту. Додали безводний ТГФ (20 мл) і розчин охолодили до -78°C . Потім краплями за 5 хвилин додали n-BuLi (6,4 мл 1,6 М розчину в гексанах, 10,2 ммоль). Після цього суміш перемішували при -78°C 10 хвилин, додали BF_3 -диетил етерат (1,3 мл, 10,35 ммоль), а потім розчин епіхлоргідрину (0,73 мл; 9,31 ммоль) в ТГФ (5 мл) краплями за 11 хвилин. Реакційну суміш перемішували 45 хвилин при -78°C , а потім реакцію погасили, додаючи краплями воду (5 мл). Після нагрівання до кімнатної температури суміш поділили між МТВЕ і водою, і органічний шар промили водою і розсолем і висушили над Na_2SO_4 . Очистка за допомогою флеш-хроматографії (EtOAc:гексани 1:8, з попередньою адсорбцією на силікагелі) дала хлоргідрин 19 приблизно 90 % чистоти. Вихід (1,11 г; 42 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,15 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,72-6,77 (m, 3H), 5,14 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,83-3,87 (m, 1H), 3,72 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,53 (dd, $J=11,0$; 4,5 Гц, 1H), 3,43 (dd, $J=11,0$; 5,5 Гц, 1H), 2,75 (dd, $J=13,5$; 5,3 Гц, 1H), 2,62 (dd, $J=13,5$; 7,4 Гц, 1H), 1,62-1,79 (m, 6H), 1,12-1,28 (m, 3H), 0,84-1,06 (m, 2H).

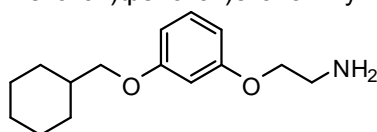
Етап 3: До розчину хлоргідрину 19 (1,11 г; 3,92 ммоль) в безводному ТГФ (30 мл) в атмосфері азоту додали NaN_3 (1,28 г; 19,6 ммоль) і NaI (0,147 г, 2,26 ммоль). Суміш нагрівали при 75°C впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш розвели EtOAc і промили водою, 5 % водним LiCl і розсолем. Розчин висушили над Na_2SO_4 і концентрували під зниженим тиском. Продукт висушили у вакуумній печі при 40°C впродовж 2 годин, щоб отримати азид 20 у вигляді коричневої олії, яку було використано без очистки. Вихід (1,11 г; 97 %

неочищеного).

Етап 4: До розчину азида 20 (1,11 г; 3,84 ммоль) в ТГФ (30 мл) в атмосфері азоту додали PPh_3 (1,01 г; 3,85 ммоль) і воду (10 мл). Реакційну суміш нагрівали при 50°C впродовж 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш поділили між 10 % водним NaHCO_3 і дихлорметаном. Водний шар повторно екстрагували дихлорметаном, і об'єднану органіку промили розсолон, а потім висушили над Na_2SO_4 , після чого концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (100 % дихлорметан, потім 85:14:1 (дихлорметан:EtOH: NH_4OH)) дала безбарвну олію, яку висушили у вакуумній печі при 40°C впродовж ночі, щоб отримати титульну сполуку Прикладу 6 у вигляді блідо-жовтої олії, яка при відстоюванні перетворилась на аморфну білу тверду масу. Вихід (0,70 г; 69 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,12 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,68-6,74 (m, 3H), 3,71 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,50-3,52 (m, 1H), 2,62 (dd, $J=13,3$; 5,7 Гц, 1H), 2,49-2,52 (m, 1H), 2,45-2,47 (m, 1H), 2,37 (dd, $J=12,7$; 6,8 Гц, 1H), 1,62-1,80 (m, 6H), 1,16-1,26 (m, 3H), 0,99-1,05 (m, 2H).

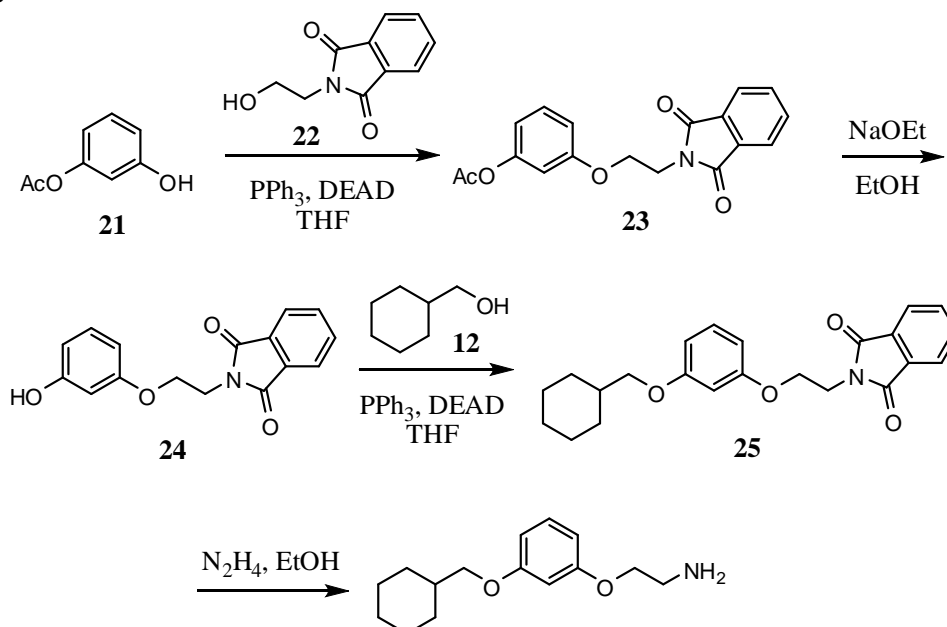
ПРИКЛАД 7

Приготування 2-(3-(циклогексилметокси)фенокси)етанаміну



2-(3-(Циклогексилметокси)фенокси)етанамін було отримано за методом, показаним на Схемі 6.

Схема 6



Етап 1: До розчину фенолу 21 (1,74 г; 11,44 ммоль), спирту 22 (2,25 г; 11,77 ммоль) і PPh_3 (3,30 г; 12,58 ммоль) в безводному ТНФ (60 мл) додали розчин диетил азодикарбоксилату (2,30 г; 13,2 ммоль) в ТГФ (20 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 15 хвилин, а потім концентрували під зниженим тиском. До клейкої твердої маси додали гексани, щоб утворити суспензію. Потім повільно додавали EtOAc, доки тверда маса не перетворилась на тонкий осад, який відділили фільтрацією. Фільтрат концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 до 70 % EtOAc-гексани із завантаженням у вигляді концентрованого розчину в CH_2Cl_2) дала простий ефір 23. Вихід (1,30 г; 38 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,85-7,86 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,23 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,75 (dq, $J=8,4$; 0,8 Гц, 1H), 6,66 (dq, $J=8,0$; 0,8 Гц, 1H), 6,62 (t, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,19 (t, $J=6$ Гц, 2H), 4,10 (t, $J=6$ Гц, 2H), 2,26 (s, 3H).

Етап 2: Ефір 23 (1,34 г; 4,11 ммоль) розчинили в гарячому EtOH (30 мл). Після охолодження до кімнатної температури додали NaOEt в EtOH (2 мл 2,68 М розчину, 5,36 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері аргону 35 хвилин. Додали додаткову кількість розчину NaOEt в EtOH (2,68 М, 0,60 мл, 1,6 ммоль) і перемішували ще 35 хвилин. Додали розчини водного NaHSO_4 (3,0 мл), насиченого водного NH_4Cl (10 мл) і розсіл (50 мл). Суміш екстрагували EtOAc, і екстракт промили розсолон, висушили над MgSO_4 ,

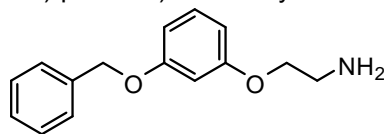
профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 до 100 % EtOAc-гексани) дала фенол 24. Вихід (0,4921 г; 42 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,84-7,86 (m, 2H), 7,71-7,73 (m, 2H), 7,07 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), δ 6,39-6,46 (m, 3H), 5,35 (br s, 1H), 4,19 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,09 (t, $J=5,2$ Гц, 2H).

Етап 3: До охолодженого на льоду розчину PPh_3 (0,498 г; 1,90 ммоль) в безводному ТГФ (3 мл) додали розчин диетил азодикарбоксилату (0,3508 г; 2,0 ммоль) в ТНФ (2 мл). Охолоджену на льоду суміш перемішували 10 хвилин. Додали розчин циклогексилметанолу (0,1182 г; 1,04 ммоль) в ТГФ (2 мл), а потім розчин фенолу 24 (0,2841 г; 0,9993 ммоль) в ТНФ (2 мл). Суміші дали нагрітись до кімнатної температури, після чого додали додаткові кількості циклогексилметанолу (0,1194 г; 1,308 ммоль) і диетил азодикарбоксилату (0,354 г; 2,0 ммоль), і недовго перемішували. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 до 100 % EtOAc-гексани, завантаження у вигляді концентрованого розчину в дихлорметані, повторене двічі) дала простий ефір 25. Вихід (0,1983 г; 52 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,78-7,81 (m, 2H), 7,63-7,76 (m, 2H), 7,04 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,35-6,41 (m, 3H), 4,13 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,03 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,62 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,59-1,79 (m, 5H), 1,07-1,27 (m, 4H), 0,85-0,99 (m, 2H).

Етап 4: До розчину ефіру 25 (0,1443 г; 0,379 ммоль) в EtOH (5 мл) при кімнатній температурі додали гідразину гідрат (0,1128 г; 2,26 ммоль). Суміш нагрівали під зворотним холодильником впродовж 2 годин. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, а залишок розтерли з гексанами. Осад відділили фільтрацією через Целіт, і фільтрат концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (від 75 до 100 % (5:5:1 гексан:EtOAc:7М NH_3 в MeOH) гексани) дала титульну сполуку Прикладу 7 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,0337 г; 36 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,10-7,14 (m, 1H), 6,43-6,47 (m, 3H), 3,86 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,72 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,82 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 1,61-1,75 (m, 5H), 1,48 (br s, 2H), 1,10-1,28 (m, 4H), 0,95-1,05 (m, 2H).

ПРИКЛАД 8

Приготування 2-(3-(бензилокси)фенокси)етанаміну



2-(3-(Бензилокси)фенокси)етанамін було отримано за методом, який було використано в Прикладі 7.

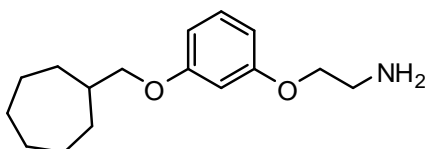
Етап 1: До суспензії ацетату 23 (3,10 г; 9,50 ммоль) в MeOH (20 мл) додали 6М водну HCl (10 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі 10 хвилин, після чого нагрівали при 60°C 15 хвилин. Додали додаткову кількість MeOH (10 мл), і суміш нагрівали до повного розчинення всього матеріалу. Додали додаткову кількість 6М HCl (5 мл), і суміш нагрівали при 60°C 15 хвилин. Після охолодження суміш концентрували під зниженим тиском. До суміші додали воду (біля 50 мл), осад відділили фільтрацією, промили водою і гексанами, потім висушили у вакуумному ексікаторі, щоб отримати фенол 24. Вихід (2,27 г; 84 %).

Етап 2: Фенол 24 було сполучено з бензиловим спиртом за методом, який використовувався в Прикладі 2, за виключенням того, що реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, потім при 60°C впродовж 1 години. Суміш концентрували під зниженим тиском. До залишку додали гексани, щоб утворити суспензію. Потім повільно додавали EtOAc, доки клейка маса не перетворилась на осад, який відділили фільтрацією, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 до 40 % EtOAc-гексани) дала 2-(2-(3-бензоокси)фенокси)етилізоіндолін-1,3-діон з домішкою бензинового спирту. Неочищену суміш розтирали з гексанами, і продукт відділили фільтрацією, щоб отримати 2-(2-(3-бензоокси)фенокси)етилізоіндолін-1,3-діон у вигляді тонкого кристалічного порошку. Вихід (0,7110 г; 65 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,86-7,87 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,29-7,42 (m, 5H), 7,14 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,48-6,57 (m, 3H), 5,01 (s, 2H), 4,21 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,10 (t, $J=6,0$ Гц, 2H).

Етап 3: 2-(2-(3-Бензоокси)фенокси)етилізоіндолін-1,3-діон піддали операції зняття захисних груп за методом, який було використано в Прикладі 7, за виключенням того, що реакційну суміш нагрівали при 60°C впродовж 23 годин. Титульну сполуку Прикладу 8 було виділено як безбарвну олію. Вихід (0,3913 г; 85 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,31-7,45 (m, 5H), 7,18 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,52-6,61 (m, 3H), 5,05 (s, 2H), 3,96 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,06 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,34 (br s, 2H).

ПРИКЛАД 9

Приготування 2-(3-(циклогептилметокси)фенокси)етанаміну



2-(3-(Циклогептилметокси)фенокси)етанамін було отримано за методом, який було використано в Прикладі 7.

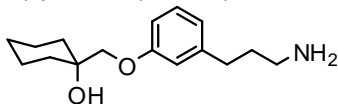
Етап 1: До охолодженого на льоду розчину циклогептан карбонової кислоти (83 г; 0,58 моль) в ТГФ (350 мл) краплями додавали NH_3 -ТГФ (700 мл 1М розчину в ТГФ, 0,70 моль). Після нагрівання до кімнатної температури реакцію гасили додаванням MeOH (300 мл) спочатку краплями, потім швидше. Суміш концентрували під зниженим тиском. Залишок поділили між EtOAc і водним NaHCO_3 , промили розсолем, висушили над MgSO_4 і концентрували під зниженим тиском. Очистка дистиляцією (96°C при 2,5 кПа) дала чистий циклогептилметанол. Вихід (58,3 г; 78 %): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 4,36 (dt, $J=3,5$; 1,9 Гц, 1H), 3,13 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,34-1,69 (m, 11H), 1,02-1,10 (m, 2H).

Етап 2: Фенол 24 поєднали з циклогептилметанолом за методом, який було використано в Прикладі 2, за виключенням того, що реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 10 хвилин, а потім при 60°C впродовж 1 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували під зниженим тиском, потім додали 10 % EtOAc-гексанів. Суміш обробили ультразвуком і перемішували, а осад відділили фільтрацією. Фільтрат концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою хроматографії (20 % EtOAc-гексани) дала 2-(2-(3-(циклогептилметокси) фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон. Вихід (0,3465 г; 51 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,85-7,87 (m, 2H), 7,71-7,73 (m, 2H), 7,11 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,42-6,48 (m, 3H), 4,20 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,10 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,67 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,79-1,95 (m, 3H), 1,42-1,71 (m, 8H), 1,20-1,34 (m, 2H).

Етап 3: 2-(2-(3-(Циклогептилметокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон було піддано операції зняття захисних груп за методом, який було використано в Прикладі 7, за виключенням того, що реакційну суміш нагрівали при 60°C впродовж 16 годин. Титульну сполуку Прикладу 9 було виділено як безбарвну олію. Вихід (0,3913 г; 85 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,15 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,47-6,51 (m, 3H), 3,97 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,71 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,06 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 1,82-2,0 (m, 3H), 1,24-1,73 (m, 12H).

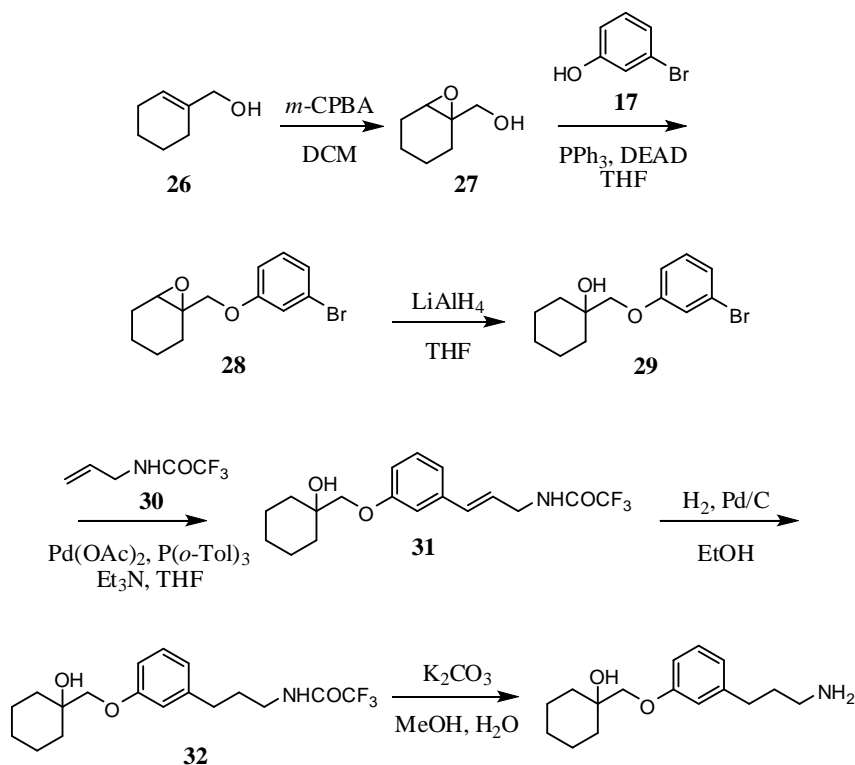
ПРИКЛАД 10

Приготування 1-((3-(3-амінопропил)фенокси)метил)циклогексанолу



1-((3-(3-Амінопропил)фенокси)метил)циклогексаном було отримано за методом, описаним в Схемі 7.

Схема 7



Етап 1: Приготування циклогексенілметанолу (**26**): До розчину 1-циклогексен-1-карбонової кислоти (5,0 г; 39,7 ммоль) в діетиловому ефірі (100 мл) при 0°C в атмосфері аргону додали краплями розчин LiAlH_4 (22 мл 2М розчину в ТГФ, 44,0 ммоль). Після того, як реакційна суміш нагрілась до кімнатної температури, її перемішували впродовж ночі. Потім реакцію погасили, додаючи краплями воду (10 мл) при перемішуванні. Органічний шар відділили, висушили над MgSO_4 і концентрували під зниженим тиском, щоб отримати циклогексенілметанол (**26**). Вихід (3,6 г; 82 % неочищеного): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4,71 (t, J=5,6 Гц, 1H), 3,31 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,98 (t, J=2,0 Гц, 1H), 1,68-1,77 (m, 4H), 1,11-1,38 (m, 4H).

Етап 2: До суспензії циклогексенілметанолу (**26**) (1,76 г; 15,69 ммоль) і Na_2CO_3 (5,05 г; 47,6 ммоль) в дихлорметані (20 мл) повільно додали мета-хлорпероксибензойну кислоту (77 % максимум; 4,58 г; <20,4 ммоль). Реакція протікала з виділенням газу. Додали додаткову кількість дихлорметану (10 мл) і перемішували реакційну суміш впродовж ночі. Потім суміш розділили між EtOAc і водою. Об'єднану органіку промили водою і розсоллом, висушили над MgSO_4 і концентрували під зниженим тиском, щоб отримати епоксид **27**. Вихід (1,59 г; 79 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,67 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,57 (d, J=12 Гц, 1H), 3,42 (d, J=6,4 Гц, 1H), 3,25 (d, J=3,2 Гц, 1H), 1,65-2,0 (m, 4H), 1,41-1,52 (m, 2H), 1,22-1,32 (m, 2H).

Етап 3: Епоксид **27** поєднали з 3-бромфенолом за методом, який було використано в Прикладі 2, за виключенням того, що реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. До залишку додали гексани. Суміш обробили ультразвуком і перемішували, осад відфільтрували. Після концентрування під зниженим тиском, очистка за допомогою флеш-хроматографії (20 % EtOAc-гексани) дала епоксид **28**. Вихід (1,3649 г; 68 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,07-7,15 (m, 3H), 6,83-6,86 (m, 1H), 3,93 (q, J=10,4 Гц, 2H), 3,19 (d, J=3,2 Гц, 1H), 1,56-2,04 (m, 4H), 1,42-1,54 (m, 2H), 1,23-1,38 (m, 2H).

Етап 4: Епоксид **28** відновили до спирту **29** за методом, який було використано у Прикладі 4, за виключенням того, що LiAlH_4 (1,25 екв.) додавали двома аліквотами з інтервалом 20 хвилин і перемішували 45 хвилин. Обробка як у Прикладі 4 дала неочищену сполуку, яку було очищено за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 до 30 % EtOAc-гексани), щоб отримати спирт **29**. Вихід (1,0589 г; 78 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,08-7,16 (m, 3H), 6,84-6,86 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,49-2,03 (m, 10H).

Етап 5: Приготування N-аліл-2,2,2-трифторацетамід (**30**): До охолодженого на льоду розчину етил трифторацетату (15 мл; 142,2 ммоль) в ТГФ (40 мл) додали аліламін (12 мл; 57,1 ммоль). Реакційній суміші дали нагрітись до кімнатної температури, потім 55 хвилин перемішували. Потім суміш концентрували під зниженим тиском, а залишок висушили під вакуумом, щоб отримати ацетамід **30**. Вихід (18,79 г; 98 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,46 (br s, 1H), 5,79-5,89

(m, 1H), 5,23-5,29 (m, 2H), 3,98 (t, J=5,6 Гц, 2H).

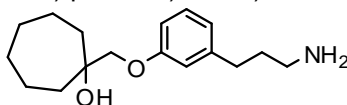
Суміш спирту 29 (1,0589 г; 3,71 ммоль), N-аліл-2,2,2-трифторацетаміду (30) (0,6505 г; 4,25 ммоль), три-(о-толіл)фосфіну (0,0631 г; 0,207 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,0558 г; 0,249 ммоль), Et₃N (3 мл; 21,5 ммоль) і безводного ДМФ (10 мл) було піддано дегазації шляхом барботування аргонном, після чого суміш нагрівали при 90°C впродовж 20 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш концентрували під зниженим тиском. До залишку додали EtOAc, отриманий осад відфільтрували. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 до 70 % EtOAc-гексани) дала спирт 31. Вихід (0,8051 г; 61 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,21-7,25 (m, 1H), 6,96 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,92 (t, J=1,6 Гц, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 6,55 (d, J=16 Гц, 1H), 6,46 (bs, 1H), 6,13-6,20 (m, 1H), 4,09-4,15 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,10 (s, 1H), 1,49-2,04 (m, 10H).

Етап 6: Розчин спирту 31 (0,8051 г; 2,25 ммоль) в EtOH (10 мл) було піддано дегазації за допомогою вакууму/аргону, після чого до нього додали 10 % Pd/C (0,1049 г). Суміш знову піддали дегазації і помістили в атмосферу водню під атмосферним тиском. Цю операцію повторили, після чого реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Тверду речовину відділили фільтрацією, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 до 50 % EtOAc-гексани) дала амід 32. Вихід (0,7023 г; 87 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,24-7,29 (m, 1H), 6,75-7,19 (m, 3H), 6,18 (br s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,39 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2,66 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,09 (s, 1H), 1,90-1,97 (m, 2H), 1,51-1,75 (m, 10H).

Етап 7: До розчину аміду 32 (0,7023 г; 1,95 ммоль) в MeOH (16 мл) додали K₂CO₃ (1,3911 г; 10,07 ммоль). Воду (7 мл) додавали, доки весь матеріал не розчинився. Суміш перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі впродовж 15 годин. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, а залишок поділили між EtOAc і розсоллом. Об'єднану органіку промили розсоллом, висушили над MgSO₄ і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (9:9:2 EtOAc:гексани:7M NH₃ в MeOH) дала титульну сполуку Прикладу 10. Вихід (0,3192 г; 62 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,13 (t, J=8 Гц, 1H), 6,69-6,74 (m, 3H), 4,30 (br s, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,47-2,55 (m, 4H), 1,38-1,63 (m, 12H), 1,30 (br s, 2H).

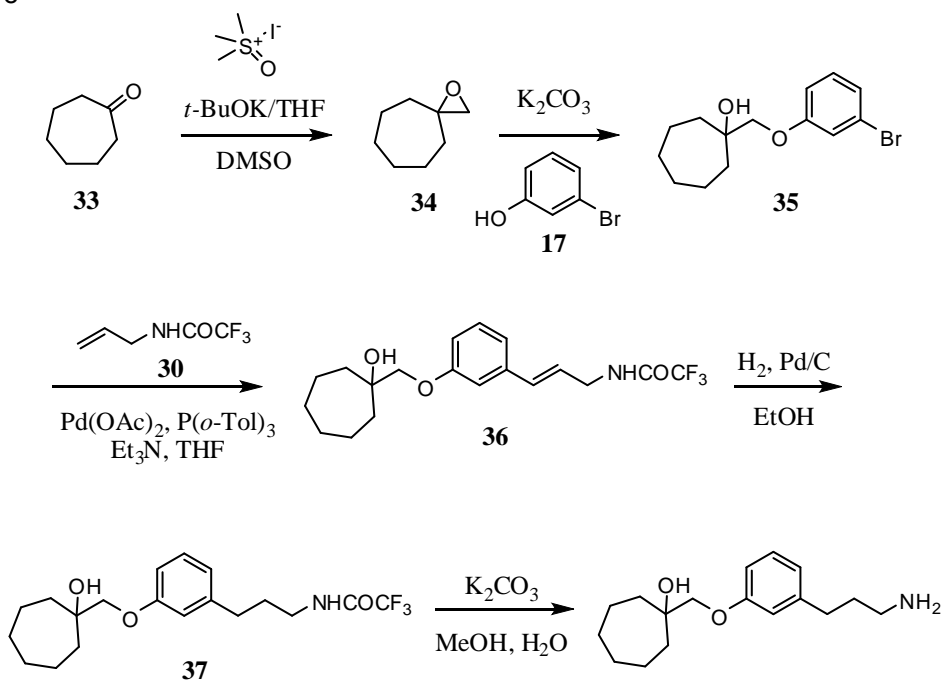
ПРИКЛАД 11

Приготування 1-((3-(3-амінопропил)фенокси)метил)циклогептанолу



1-((3-(3-Амінопропил)фенокси)метил)циклогептанол було отримано за методом, описаним в Схемі 8:

Схема 8



Етап 1: До суспензії циклогептанону (2,88 г; 25,68 ммоль) і триметил сульфоксонію йодиду (2,88 г; 27,22 ммоль) в ДМСО 915 мл) додали калію tert-бутоксид (27 мл 1М розчину в ТГФ, 27,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі впродовж

16 годин. Суміш концентрували під зниженим тиском і поділили між 25 % EtOAc-гексанами і розсоллом. Об'єднану органіку промили водою і розсоллом, висушили над MgSO_4 і концентрували під зниженим тиском, щоб отримати епоксид 34. Вихід (2,86 г; 88 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,58 (s, 2H), 1,26-1,72 (m, 12H).

5 Етап 2: Суспензію епоксиду 34 (1,033 г; 8,185 ммоль), K_2CO_3 (1,6135 г; 11,67 ммоль) і 3-бромфенолу (1,6665 г; 9,632 ммоль) нагрівали без розчинника при 120°C впродовж 23 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш поділили між EtOAc і водою. Об'єднану органіку двічі промили 10 % водним NaOH, висушили над MgSO_4 і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 20 до 40 % EtOAc-гексани) дала спирт 35 з домішками біля 10 % 3-бромфенолу. Вихід Yield (1,59 г; 65 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,08-7,16 (m, 3H), 6,84-6,87 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,09 (s, 1H), 1,43-1,84 (m, 12H).

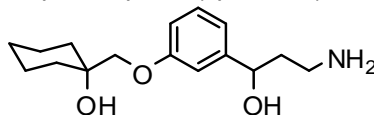
10 Етап 3: Спирт 35 поєднали з N-аліл-2,2,2-трифторацетамідом (30) за методом, який було використано в Прикладі 10, за виключенням того, що суміш нагрівали впродовж 18 годин. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 20 до 50 % EtOAc-гексани) дала амід 36 у вигляді блідо-жовтої твердої маси. Вихід (0,81 г; 63 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,24 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,96 (d, J=8 Гц, 1H), 6,92 (t, J=2 Гц, 1H), 6,84 (dd, J=7,6; 2,0 Гц, 1H), 6,55 (d, J=15,6 Гц, 1H), 6,49 (br s, 1H), 6,17 (dt, J=15,6; 6,8 Гц, 1H), 4,14 (t, J=6 Гц, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,16 (s, 1H), 1,41-1,85 (m, 12H).

20 Етап 4: Амід 36 було піддано гідрогенізації за методом, який було використано в Прикладі 10, за виключенням того, що суміші дали реагувати 80 хвилин. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 20 до 50 % EtOAc-гексани) дала амід 37, який після відстоювання кристалізувався на білі кристали. Вихід (0,7850 г; 97 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,21 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,75-6,79 (m, 3H), 6,20 (br s, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,39 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2,67 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,14 (s, 1H), 1,42-1,95 (m, 14H).

25 Етап 5: Амід 37 було піддано операції зняття захисних груп за методом, який було використано в Прикладі 10, за виключенням того, що суміші дали реагувати 22,5 годин. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (5:5:1 EtOAc:гексани:7M NH_3 в MeOH) дала титульну сполуку Прикладу 11 як безбарвну олію, яка кристалізувалась після сушки на білі кристали. Вихід (0,2715 г; 47 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,13 (t, J=8 Гц, 1H), 6,73-6,89 (m, 3H), 4,32 (br s, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,47-2,55 (m, 4H), 1,32-1,72 (m, 16H).

ПРИКЛАД 12

Приготування 1-((3-(3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил)циклогексанолу



35 Етап 1: 3-Гідроксибензальдегід (11) було поєднано зі спиртом 27 за методом, який було використано в Прикладі 2, за виключенням того, що спирт 27 було використано як обмежуючий реактив і суміш перемішували впродовж 64 годин. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 до 30 % EtOAc-гексани) дала 3-(7-оксабіцикло[4.1.0]гептан-1-ілметокси)-бензальдегід у вигляді олії. Вихід (0,90 г; 52 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,98 (s, 1H), 7,40-7,48 (m, 3H), 7,19-7,22 (m, 1H), 4,07 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,03 (d, J=10,4 Гц, 1H), 3,22 (t, J=3,6 Гц, 1H), 1,90-2,04 (m, 4H), 1,48-1,51 (m, 2H), 1,24-1,40 (m, 2H).

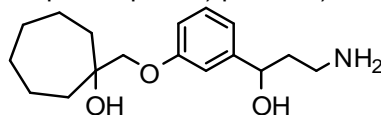
40 Етап 2: До охолодженого до -78°C розчину ацетонітрилу (240 мкл; 4,6 ммоль) в ТГФ в атмосфері аргону додали розчин LDA (2,2 мл 2M розчину в гептані/ТГФ/етилбензолі, 4,4 ммоль). Отриману суміш перемішували при -78°C 30 хвилин. В окремій колбі розчин 3-(7-оксабіцикло[4.1.0]гептан-1-ілметокси)-бензальдегіду (0,90 г; 4,1 ммоль) в ТГФ охолодили до -78°C під аргонем. До нього краплями додавали свіжий розчин літію ацетонітрилу, описаний вище. Реакційну суміш перемішували при -78°C 30 хвилин, після чого дали нагрітись до кімнатної температури впродовж ночі. Суміш погасили додаванням розсолу, а потім 1M HCl (4 мл). Суміш розшарувалась, і водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднану органіку висушили над MgSO_4 і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 до 75 % EtOAc-гексани) дала 3-(3-(7-оксабіцикло[4.1.0]гептан-1-ілметокси)феніл)-3-гідроксипропан-нітрил у вигляді олії. Вихід (0,340 г; 32 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,30 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,88-6,91 (m, 3H), 5,01 (br s, 1H), 3,92-4,02 (m, 2H), 3,01 (d, J=2,0 Гц, 1H), 2,76 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,34 (br s, 1H), 1,84-2,05 (m, 4H), 1,42-1,56 (m, 2H), 1,24-1,40 (m, 2H).

55 Етап 3: До охолодженої на льоду суміші 3-(3-(7-оксабіцикло[4.1.0]гептан-1-ілметокси)феніл)-3-гідроксипропан-нітрилу (0,340 г; 1,3 ммоль) в ТГФ додали LiAlH_4 (1,95 мл 2M розчину в ТГФ, 3,9 ммоль). Після нагрівання до кімнатної температури, реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин. Суміш охолодили на льоду і погасили додаванням розчинів насиченого

водного Na_2SO_4 (0,5 мл) і NH_3 (1 мл 7М розчину в MeOH). Після 15-хвилинного перемішування суміш висушили над Na_2SO_4 і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (2:2:1 EtOAc:гексани:7М NH_3 в MeOH) дала титульну сполуку Прикладу 12 як олію. Вихід (0,240 г; 66 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,16 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,87 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,83 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,73-6,75 (m, 1H), 4,61 (t, J=6,4 Гц, 1H), 4,31 (br s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,28 (br s, 1H), 2,57-2,65 (m, 2H), 1,38-1,63 (m, 12H), 1,18-1,22 (m, 2H).

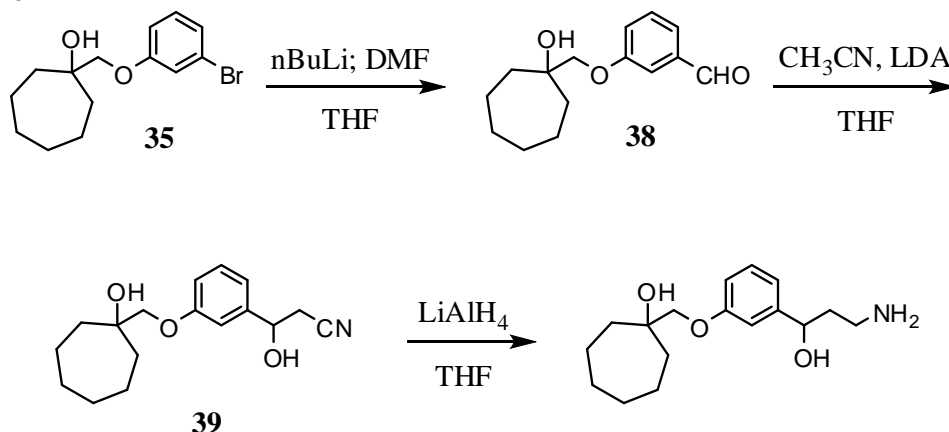
ПРИКЛАД 13

Приготування 1-((3-(3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил)циклогептанолу



1-((3-(3-Аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил)циклогептанол було отримано за методом, використаним у Схемі 9:

Схема 9



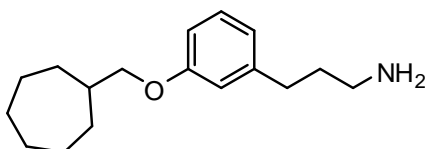
Етап 1: До охолодженого до -78°C розчину спирту 35 (550 мг; 1,83 ммоль) в ТГФ в атмосфері аргону краплями додали n-BuLi (1,8 мл 2,5 М розчину в гексанах, 4,0 ммоль). Після перемішування реакційної суміші впродовж 25 хвилин, до неї додали ДМФ (0,6 мл; 7,3 ммоль). Отриману суміш перемішували при -78°C впродовж 1 години. Додали 1М водну HCl (2 мл), а потім EtOAc (50 мл). Органічний шар відділили, промили розсоллом, висушили над Na_2SO_4 і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (ступінчастий градієнт 5, 30, 50 % EtOAc-гексани) дала альдегід 38 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,160 г; 35 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,98 (s, 1H), 7,41-7,47 (m, 3H), 7,20-7,23 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 1,42-1,83 (m, 12H).

Етап 2: До охолодженого до -78°C розчину LDA (3,3 мл 2М розчину в THF, 6,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) додали ацетонітрил (0,34 мл; 6,6 ммоль). Після перемішування впродовж 30 хвилин при -78°C додали розчин альдегіду 38 (0,16 г; 0,65 ммоль) в ТГФ (5 мл). Отриману суміш перемішували 45 хвилин, а потім погасили розчином водного NH_4OAc . Після нагрівання до кімнатної температури, суміш екстрагували EtOAc. Об'єднану органіку висушили над Na_2SO_4 і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (ступінчастий градієнт 10, 30, 50, 75 % EtOAc-гексани) дала спирт 39 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,14 г; 75 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,31 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,89-6,99 (m, 3H), 5,02 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,77 (d, J=5,6 Гц, 2H), 2,32 (br s, 1H), 2,11 (br s, 1H), 1,42-1,85 (m, 12H).

Етап 3: Спирт 39 відновили за методом, який було використано в Прикладі 12, за виключенням того, що реакційну суміш перемішували при 0°C впродовж 1,5 години. Після того, як реакцію погасили, додали NH_3 (3 мл 7М розчину в MeOH) і EtOAc, суміш висушили над Na_2SO_4 і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (2:2:1 EtOAc:гексани:7М NH_3 -MeOH) дала титульну сполуку Прикладу 13 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,090 г; 64 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,24-7,28 (m, 1H), 7,05 (br s, 1H), 6,95 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6,82 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4,97 (t, J=8,8 Гц, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,98-3,20 (m, 2H), 1,42-2,07 (m, 18H).

ПРИКЛАД 14

Приготування 3-(3-(циклогептилметокси)феніл)пропан-1-аміну



3-(3-(Циклогептилметокси)феніл)пропан-1-амін було отримано за методом, описаним в Прикладі 10.

Етап 1: Циклогептилметанол було сполучено з 3-бромфенолом за методом, який було використано в Прикладі 10. Після концентрування під зниженим тиском додали гексани. Суміш перемішували і обробили ультразвуком, після чого осад відділили фільтрацією і промили гексанами. Об'єднані фільтрати концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 до 50 % EtOAc-гексани) дала ((3-бромфенокси)метил)циклогептан. Вихід (1,0697 г; 56 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,12 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 6,82 (dq, $J=8,0$; 1,2 Гц, 1H), 3,70 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,91-1,98 (m, 1H), 1,81-1,88 (m, 2H), 1,42-1,72 (m, 8H), 1,24-1,34 (m, 2H).

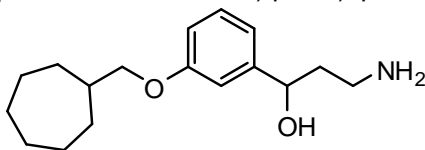
Етап 2: ((3-Бромфенокси)метил)циклогептан поєднали з N-аліл-2,2,2-трифтор ацетамідом за методом, який було використано в Прикладі 10, за виключенням того, що реакційну суміш нагрівали впродовж 23 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували під зниженим тиском і поділили між EtOAc і водою. Об'єднану органіку промили водою і розсоллом, висушили над MgSO_4 і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (10 % EtOAc-гексани) дала (E)-N-(3-(3-(циклогептилметокси)феніл)аліл)-2,2,2-трифторацетамід. Вихід (0,7015 г; 52 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,23 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,90-6,94 (m, 2H), 6,81 (dd, $J=8,4$; 1,6 Гц, 1H), 6,56 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 6,39 (br s, 1H), 6,12-6,19 (m, 1H), 4,13 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,73 (d, $J=9,6$ Гц, 2H), 1,92-2,10 (m, 1H), 1,82-1,90 (m, 2H), 1,42-1,76 (m, 8H), 1,24-1,36 (m, 2H).

Етап 3: (E)-N-(3-(3-(циклогептилметокси)феніл)аліл)-2,2,2-трифторацетамід було піддано гідрогенізації за методом, який було використано в Прикладі 10. Після гідрогенізації тверду речовину відділили фільтрацією через силікагель (EtOAc для промивання) і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 50 % EtOAc-гексани) дала N-(3-(3-(циклогептилметокси) феніл)пропил)-2,2,2-трифторацетамід. Вихід (0,55 г; 78 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,19 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,71-6,76 (m, 3H), 6,19 (br s, 1H), 3,69-3,73 (m, 2H), 3,89 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,65 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,82-2,10 (m, 4H), 1,44-1,74 (m, 8H), 1,20-1,34 (m, 3H).

Етап 4: N-(3-(3-(циклогептилметокси) феніл)пропил)-2,2,2-трифторацетамід було піддано операції зняття захисних груп за методом, який було використано в Прикладі 10, за виключенням того, що відношення MeOH :вода становить 4:1. Після екстракції залишок розчинили в гексанах, профільтрували через Целіт і концентрували під зниженим тиском. Титульну сполуку Прикладу 14 було виділено в чистому вигляді без подальших операцій. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,17 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,70-6,76 (m, 3H), 3,71 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,74 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,62 (t, $J=8$ Гц, 2H), 1,43-2,02 (m, 15H), 1,23-1,33 (m, 2H).

ПРИКЛАД 15

Приготування 3-аміно-1-(3-(циклогептилметокси)феніл)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3-(циклогептилметокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методом, який було використано в Прикладі 12.

Етап 1: До охолодженого на льоду розчину циклогептилметанолу (5,244 г; 40,9 ммоль), трифенілфосфіну (10,73 г; 10,9 ммоль) і 3-гідроксибензальдегіду (11) (5,0 г; 40,9 ммоль) в ТГФ (50 мл) додали диетил азодикарбоксилат (9,097 г; 44,99 ммоль). Реакційній суміші дали нагрітись до кімнатної температури і перемішували впродовж ночі. Суміш концентрували під зниженим тиском, а залишок суспендували в 20 % діетиловому ефірі-гексанах. Тверду речовину видалили фільтрацією, після чого суміш концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (5 % EtOAc-гексани) дала 3-(циклогептилметокси)бензальдегід у вигляді безбарвної олії. Вихід (3,9 г; 41 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,95 (s, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,39-7,40 (m, 1H), 7,25 (dt, $J=6,8$; 2,6 Гц, 1H), 3,81 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,88-1,93 (m, 1H), 1,76-1,82 (m, 2H), 1,22-1,68 (m, 10H).

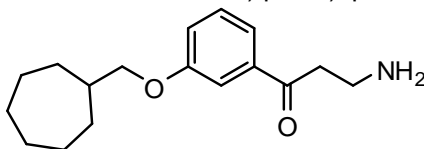
Етап 2: До охолодженого до -78°C розчину LDA (10 мл 2М розчину в

гептані/THF/етилбензолі, 20,09 ммоль) в ТГФ (30 мл) додали краплями, приблизно за 2 хвилини, ацетонітрил (0,97 мл; 18,41 ммоль). Після 15-хвилинного перемішування додали розчин 3-(циклогептилметокси)бензальдегіду (3,89 г; 16,74 ммоль) в ТГФ (20 мл). Реакційній суміші дали нагрітись до 0°C за 2 години, після чого реакцію погасили додаванням насиченого водного NH₄Cl (30 мл). Суміш екстрагували двічі, використовуючи EtOAc. Об'єднану органіку висушили над Na₂SO₄ і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (20 % EtOAc-гексани) дала 3-(3-(циклогептилметокси)феніл)-3-гідроксипропаннітрил у вигляді безбарвної олії. Вихід (2,102 г; 46 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,22 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,95 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,93 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,81 (ddd, J=8,4; 2,4; 0,8 Гц, 1H), 5,89 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4,83 (dt, J=6,4; 4,8 Гц, 1H), 3,71 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,86 (dd, J=16,8; 5,0 Гц, 1H), 2,78 (dd, J=16,4; 6,6 Гц, 1H), 1,86-1,92 (m, 1H), 1,76-1,82 (m, 2H), 1,61-1,67 (m, 2H), 1,37-1,59 (m, 6H), 1,20-1,30 (m, 2H).*

Етап 3: 3-(3-(Циклогептилметокси)феніл)-3-гідроксипропаннітрил було відновлено за методом, який було використано в Прикладі 4, за виключенням того, що реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при кімнатній температурі. Суміш погасили насиченим водним Na₂SO₄, висушили над Na₂SO₄ і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою хроматографії (10 % 7M NH₃ в MeOH-дихлорметані) дала титульну сполуку Прикладу 15 у вигляді безбарвної олії. Вихід (1,23 г; 58 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,16 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,71 (ddd, J=8,4; 2,8; 0,8 Гц, 1H), 4,60 (t, J=6,4 Гц, 1H), 3,70 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,56-2,65 (m, 2H), 1,85-1,91 (m, 1H), 1,75-1,81 (m, 2H), 1,37-1,68 (m, 10H), 1,20-1,29 (m, 2H).

ПРИКЛАД 16

Приготування 3-аміно-1-(3-циклогептилметокси)феніл)пропан-1-ону



3-Аміно-1-(3-циклогептилметокси)феніл)пропан-1-он було отримано за методом, який було використано в Прикладі 5.

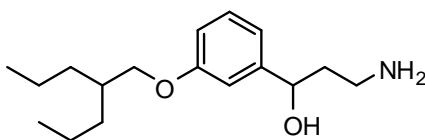
Етап 1: Захист 3-аміно-1-(3-циклогептилметокси)феніл)пропан-1-олу було здійснено за методом, який було використано в Прикладі 5, за виключенням того, що реакційну суміш перемішували впродовж ночі. Після концентрування суміші під зниженим тиском, очистка за допомогою флеш-хроматографії (30 % EtOAc-гексани) дала tert-бутил 3-(3-(циклогептилметокси)феніл)-3-гідроксипропилкарбамат у вигляді прозорої олії. Вихід (0,552 г; 81 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,17 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,83-6,85 (m, 2H), 6,71-6,75 (m, 2H), 5,13 (br s, 1H), 4,49 (t, J=6,4 Гц, 1H), 3,71 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,94 (m, 2H), 1,86-1,91 (m, 1H), 1,76-1,82 (m, 2H), 1,61-1,66 (m, 4H), 1,37-1,59 (m, 6H), 1,35 (s, 9H), 1,20-1,29 (m, 2H).

Етап 2: До розчину tert-бутил 3-(3-(циклогептилметокси)феніл)-3-гідроксипропил карбамату (0,550 г; 1,46 ммоль) в дихлорметані (20 мл) додали Целіт (3-4 г) і піридинію хлорхромат (0,377 г; 1,75 ммоль). Після перемішування впродовж ночі при кімнатній температурі, тверду речовину видалили фільтрацією, і фільтрат концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (5 % EtOAc-гексани) дала tert-бутил 3-(3-(циклогептилметокси)феніл)-3-оксипропилкарбамат у вигляді прозорої олії. Вихід (0,50 г; 91 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,49 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=4,4; 2,2 Гц, 1H), 7,18 (dd, J=7,6; 2,4 Гц, 1H), 6,78 (t, J=5,6 Гц, 1H), 3,80 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,24 (dt, J=6,6; 6,0 Гц, 2H), 3,10 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,86-1,97 (m, 1H), 1,77-1,83 (m, 2H), 1,16-1,68 (m, 19H).*

Етап 3: Газ HCl барботували впродовж 1-2 хвилин через охолоджений на льоду розчин tert-бутил 3-(3-(циклогептилметокси)феніл)-3-оксипропилкарбамату (0,495 г; 1,318 ммоль) в EtOAc (приблизно 20 мл). Реакційній суміші дали нагрітись до кімнатної температури. Після перемішування впродовж ночі суміш розвели діетиловим ефіром (біля 30 мл). Білий осад відділили фільтрацією, промили діетиловим ефіром і гексанами і сушили під вакуумом впродовж 4 годин. Титульну сполуку Прикладу 16 було виділено як білу тверду масу. Вихід (0,285 г; 69 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,05 (br s, 3H), 7,52 (dt, J=8,0; 1,2 Гц, 1H), 7,44 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,40 (t, J=2,4 Гц, 1H), 7,23 (ddd, J=8,4; 2,8; 1,2 Гц, 1H), 3,81 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,41 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,10 (q, J=5,6 Гц, 2H), 1,88-1,95 (m, 1H), 1,76-1,83 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 2H), 1,38-1,59 (m, 6H), 1,22-1,31 (m, 2H).*

ПРИКЛАД 17

Приготування 3-аміно-1-(3-(2-пропилпентилокси)феніл)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3-(2-пропилпентилокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методами, які були використані у Прикладах 4 і 20.

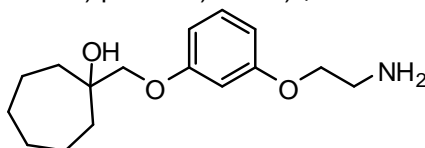
Етап 1: Реакцію сполучення 3-гідроксибензальдегіду з 4-гептанолом здійснили за методом, який було використано в Прикладі 4. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (5 % EtOAc-гексани) дала 3-(2-пропилпентилокси)бензальдегід у вигляді блідо-жовтої олії. Вихід (1,55 г; 54 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,40-7,41 (m, 1H), 7,25 (dt, $J=6,8$; 2,8 Гц, 1H), 3,90 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 1,74-1,79 (m, 1H), 1,27-1,43 (m, 8H), 0,86 (t, $J=7,0$ Гц, 6H).

Етап 2: Реакцію 3-(2-пропилпентилокси)бензальдегіду з ацетонітрилом провели за методом, який було використано у Прикладі 20. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (20 % EtOAc-гексани) дала 3-гідрокси-3-(3-(2-пропилпентилокси) феніл)пропаннітрил у вигляді прозорої олії. Вихід (1,05 г; 59 %): ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 7,21 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,92-6,95 (m, 2H), 6,81 (ddd, $J=8,0$; 2,4; 0,8 Гц, 1H), 5,87 (br s, 1H), 4,82 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,81 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 2,86 (dd, $J=16,8$; 5,0 Гц, 1H), 2,77 (dd, $J=17,2$; 6,8 Гц, 1H), 1,74 (quint., $J=5,6$ Гц, 1H), 1,26-1,40 (m, 8H), 0,84-0,87 (m, 6H).

Етап 3: Відновлення 3-гідрокси-3-(3-(2-пропилпентилокси)феніл)пропаннітрилу і очистку отриманого продукту було здійснено за методикою, наведеною в Прикладі 15. 3-Аміно-1-(3-(2-пропилпентилокси)феніл)пропан-1-ол було виділено як прозору олію. Вихід (0,515 г; 50 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,20 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,85-6,89 (m, 2H), 6,76 (ddd, $J=10,8$; 3,2; 1,2 Гц, 1H), 4,64 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,83 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,37-3,42 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 2H), 1,75-1,78 (m, 1H), 1,64 (q, $J=8,8$ Гц, 2H), 1,28-1,45 (m, 8H), 0,87-0,92 (m, 6H).*

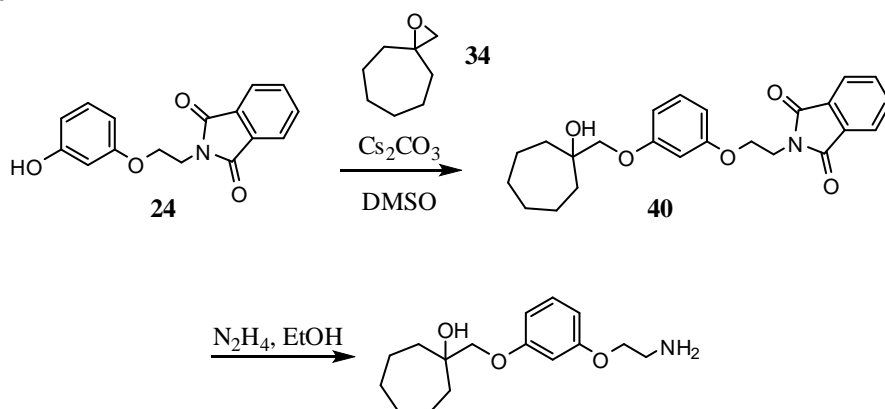
ПРИКЛАД 18

Приготування 1-((3-(2-аміноетокси)фенокси)метил)циклогептанолу



1-((3-(2-Аміноетокси)фенокси)метил)циклогептанол було отримано за методом, описаним в Схемі 10:

Схема 10



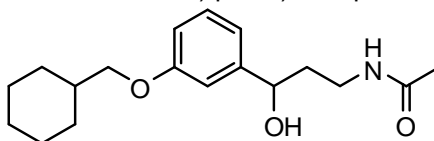
Етап 1: Суміш епоксиду 34 (300 мг; 2,4 ммоль), фенолу 24 (0,750 г; 2,64 ммоль), Cs_2CO_3 (0,860 г; 2,64 ммоль) і ДМСО (1 мл) нагрівали при 120 °С впродовж 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури додали 1М водну HCl (2,6 мл). Реакційну суміш поділили між EtOAc і водою. Об'єднану органіку промили розсолон, висушили над Na_2SO_4 і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (ступінчастий градієнт 5, 30, 50 % EtOAc-гексани) дала сполуку 40 у вигляді олії. Вихід (0,130 г; 13 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85-7,88 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,14 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,47-6,50 (m, 3H), 4,22 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,12 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,25-2,05 (m, 13H).

Етап 2: До суміші сполуки 40 (0,110 г; 0,27 ммоль) в EtOH (10 мл) додали гідразин у гідрат (1 мл; 17,7 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Після концентрування під зниженим тиском, залишок розділили між EtOAc і водою. Об'єднану органіку промили розсолон, висушили над Na_2SO_4 і концентрували під зниженим тиском.

Очистка за допомогою флеш-хроматографії (5:5:1 EtOAc:гексани:7M NH₃ в MeOH) дала титульну сполуку Прикладу 18 у вигляді твердої маси. Вихід (0,040 г; 53 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,13 (t, J=10,4 Гц, 1H), 6,44-6,52 (m, 3H), 4,36 (s, 1H), 3,87 (t, J=7,6 Гц, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,83 (t, J=7,6 Гц, 1H), 1,32-1,74 (m, 15H).

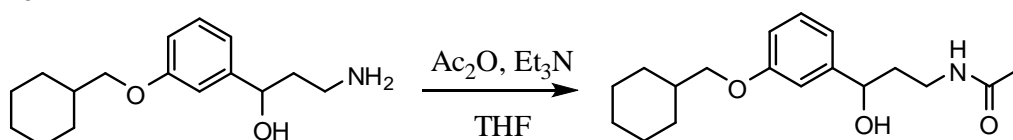
ПРИКЛАД 19

Приготування N-(3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідроксипропил)-ацетаміду



N-(3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідроксипропил)-ацетамід було отримано за методом, показаним в Схемі 11:

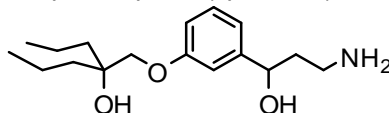
Схема 11



До розчину 3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1-ол (0,91 г; 3,5 ммоль) в ТГФ (3 мл) при кімнатній температурі додали триетиламін (730 мкл; 5,3 ммоль) і розчин оцтового ангідриду (39 мг; 3,8 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, після чого поділили між EtOAc і водою. Об'єднану органіку промили розсоллом, висушили над Na₂SO₄ і концентрували під зниженим тиском, щоб отримати титульну сполуку Прикладу 19 у вигляді білої, подібної до воску, твердої маси. Вихід (0,100 г; 9 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,75 (t, J=4,8 Гц, 1H), 7,17 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,82-6,84 (m, 2H), 6,73 (dd, J=8,0; 1,6 Гц, 1H), 5,16 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4,49 (dt, J=6,4; 4,8 Гц, 1H), 3,72 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,99-3,08 (m, 2H), 1,73-1,81 (m, 5H), 1,61-1,71 (m, 6H), 1,08-1,28 (m, 3H), 0,96-1,06 (m, 2H).*

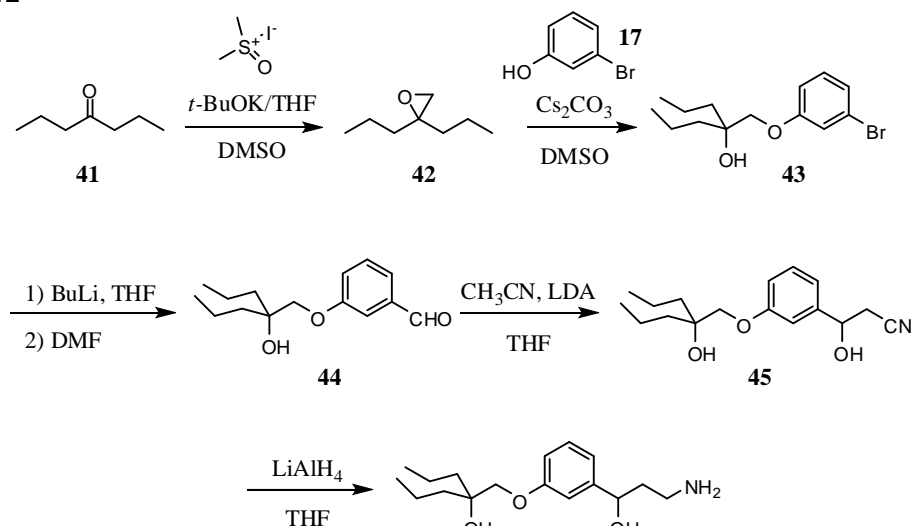
ПРИКЛАД 20

Приготування 4-((3-(3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил)гептан-4-олу



4-((3-(3-Аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил)гептан-4-ол було отримано за методом, показаним на Схемі 12:

Схема 12



Етап 1: Гептан-4-он (41) реагував з триметил сульфоксонію йодид за методом, який було використано в Прикладі 11 з отриманням епоксиду 42. Цю сполуку було перенесено на наступний етап без додаткової очистки.

Етап 2: Епоксид 42 реагував з 3-бромфенолом (17) за методом, який було використано в Прикладі 18. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш поділили між EtOAc і водою. Об'єднану органіку промили розсоллом, висушили над Na₂SO₄ і концентрували під

зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (ступінчастий градієнт 5, 20, 30, 50 % EtOAc-гексани) дала бромід 43 у вигляді олії. Вихід (0,670 г; 57 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,24 (t, J=10,8 Гц, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 6,94-6,98 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 1,44-1,49 (m, 4H), 1,22-1,39 (m, 4H), 0,87 (t, J=9,6 Гц, 6H).

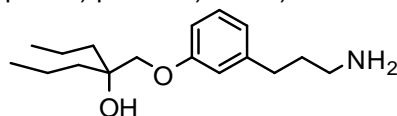
Етап 3: Бромід 43 було піддано карбонілюванню за методом, який було використано в Прикладі 13, за виключенням того, що тривалість початкової реакції з n-BuLi склала 45 хвилин. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (ступінчастий градієнт 3, 19, 30, 50 % EtOAc-гексани) дала альдегід 44 у вигляді олії. Вихід (0,250 г; 45 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,99 (s, 1H), 7,74-7,55 (m, 3H), 7,28-7,32 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 1,47-1,50 (m, 4H), 1,30-1,39 (m, 4H), 0,87 (t, J=9,6 Гц, 6H).

Етап 4: Альдегід 44 реагував з ацетонітрилом за методом, який було використано в Прикладі 13. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (ступінчастий градієнт 7, 30, 50, 75 % EtOAc-гексани) дала нітрил 45 у вигляді олії. Вихід (0,105 г; 36 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,26 (t, J=10,4 Гц, 1H), 6,96-7,00 (m, 2H), 6,84 (dd, J=10,8; 2,4 Гц, 1H), 5,94 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,87 (q, J=8,4 Гц, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,83-2,89 (m, 2H), 1,46-1,51 (m, 4H), 1,30-1,41 (m, 4H), 0,87 (t, J=9,2 Гц, 6H).

Етап 5: Нітрил 45 було відновлено за методом, який було використано в Прикладі 12, за виключенням того, що реакційну суміш після нагрівання до кімнатної температури перемішували впродовж 1,5 години. Реакційну суміш погасили додаванням насиченого водного Na_2SO_4 . Потім додали NH_3 -MeOH (3 мл 7М розчину), висушили над твердим Na_2SO_4 і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (EtOAc:гексани:(7М NH_3 в MeOH) 4:4:1,2) дала титульну сполуку Прикладу 20 у вигляді олії. Вихід (0,080 г; 79 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,20 (t, J=10,4 Гц, 1H), 6,86-6,90 (m, 2H), 6,74-6,80 (m, 1H), 4,63 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,37-3,42 (m, 2H), 2,62-2,67 (m, 1H), 1,22-1,67 (m, 12H), 0,87 (t, J=9,2 Гц, 6H).

ПРИКЛАД 21

Приготування 4-((3-(3-амінопропил)фенокси)метил)гептан-4-олу



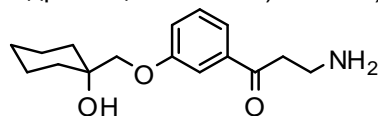
4-((3-(3-Амінопропил)фенокси)метил)гептан-4-ол було отримано за методом, описаним в Прикладі 32 і на Схемі 16, з використанням методу, який було використано в Прикладі 18.

Етап 1: Взаємодія між 2,2-дипропилоксираном (0,36 г; 2,8 ммоль) і сполукою 58 (0,5 г; 1,78 ммоль) за методом, який було використано у Прикладі 18, дала 2-(3-(3-(2-гідрокси-2-пропилпентилокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон, який було безпосередньо використано в наступній реакції без очистки.

Етап 2: Зняття захисних груп з 2-(3-(3-(2-гідрокси-2-пропилпентилокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діону за методом, який було використано у Прикладі 18, дало 4-((3-(3-амінопропил)фенокси)метил)гептан-4-ол у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,28 г; 56 % для двох етапів): ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,16 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,74-6,79 (m, 3H), 5,47 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,73 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,63 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,78-1,86 (m, 2H), 1,55-1,60 (m, 4H), 1,32-1,42 (m, 4H), 0,92 (t, J=7,2 Гц, 6H).

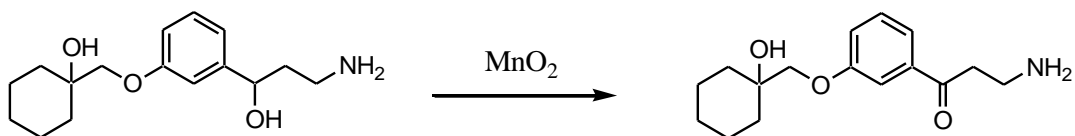
ПРИКЛАД 22

Приготування 3-аміно-1-(3-((1-гідроксициклогексил)метокси)феніл)пропан-1-ону



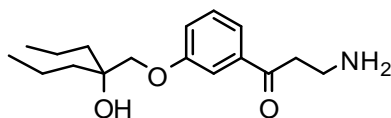
3-Аміно-1-(3-((1-гідроксициклогексил)метокси)феніл)пропан-1-он було отримано за методом, описаним на Схемі 13.

Схема 13



ПРИКЛАД 23

Приготування 3-аміно-1-(3-((1-гідроксициклогептил)метокси)феніл)пропан-1-ону



3-Аміно-1-(3-((1-гідроксициклогептил)метокси)феніл)пропан-1-он було отримано за методом, описаним в Прикладі 5.

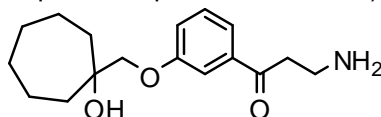
Етап 1: Захист сполуки за Прикладом 20 дав *tert*-бутил 3-гідрокси-3-(3-(2-гідрокси-2-пропилпентилокси)феніл)пропилкарбамат, який було використано на наступному етапі без очистки.

Етап 2: Окислення *tert*-бутил 3-гідрокси-3-(3-(2-гідрокси-2-пропилпентилокси)феніл)пропилкарбамату дало *tert*-бутил 3-(3-(2-гідрокси-2-пропилпентилокси)феніл)-3-оксипропилкарбамат у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,058 г; 86 % для двох етапів): ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,56 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,50 (t, J=2,0 Гц, 1H), 7,39 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=8,0; 2,0 Гц, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,42 (t, J=4,2 Гц, 2H), 3,18 (t, J=6,4 Гц, 2H), 1,57-2,0 (m, 4H), 1,35-1,41 (m, 13H), 0,84-0,97 (m, 6H).

Етап 3: Зняття захисних груп з *tert*-бутил 3-(3-(2-гідрокси-2-пропилпентилокси) феніл)-3-оксипропилкарбамату дало титульну сполуку Прикладу 23 у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,03 г; 65 %): ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,60 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (t, J=2,0 Гц, 1H), 7,44 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,24-3,45 (m, 4H), 1,56-1,64 (m, 4H), 1,35-1,44 (m, 4H), 0,93 (t, J=7,6 Гц, 6H).

ПРИКЛАД 24

Приготування 3-аміно-1-(3-(2-гідрокси-2-пропилпентилокси)феніл)пропан-1-ону



3-Аміно-1-(3-(2-гідрокси-2-пропилпентилокси)феніл)пропан-1-он було отримано за методом, описаним в Прикладі 5.

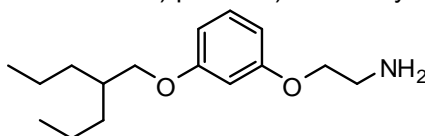
Етап 1: Захист 1-((3-(3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил)циклопентанолу дав *tert*-бутил 3-гідрокси-3-(3-((1-гідроксициклогептил)метокси)феніл)пропилкарбамат, який було використано на наступному етапі без очистки.

Етап 2: Окислення *tert*-бутил 3-гідрокси-3-(3-((1-гідроксициклогептил)метокси)феніл)пропилкарбамату дало *tert*-бутил 3-(3-((1-гідроксициклогептил)метокси)феніл)-3-оксипропилкарбамат у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,095 г; 89 % для двох етапів): ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,51-7,57 (m, 2H), 7,39 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=7,2; 1,6 Гц, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,42 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,17 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,48-1,86 (m, 12H), 1,41 (s, 9H).

Етап 3: Зняття захисних груп з *tert*-бутил 3-(3-((1-гідроксициклогептил)метокси) феніл)-3-оксипропилкарбамату дало титульну сполуку Прикладу 24 у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,05 г; 66 %): ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,55-7,62 (m, 2H), 7,44 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,19 (ddd, J=8,0; 2,4; 0,8 Гц, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,43 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,32 (t, J=5,6 Гц, 2H), 1,44-1,88 (m, 12H).

ПРИКЛАД 25

Приготування 2-(3-(2-пропилпентилокси)фенокси)етанаміну



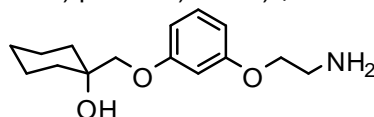
2-(3-(2-Пропилпентилокси)фенокси)етанамін було отримано за методом, описаним в Прикладах 2 і 18.

Етап 1: Реакція сполучення 2-пропилпентилметансульфонату (0,2 г; 1,1 ммоль) зі сполукою 24 (0,28 г; 1,1 ммоль) за методом, який було використано в Прикладі 18, дала 2-(2-(3-(2-пропилпентилокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,21 г; 53 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,82-7,88 (m, 2H), 7,68-7,74 (m, 2H), 7,10 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,40-6,48 (m, 3H), 4,19 (t, J=6,0 Гц, 2H), 4,10 (dd, J=6,0 Гц, 2H), 3,76 (d, J=6,0 Гц, 2H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,50-1,80 (m, 8H), 0,86-0,92 (m, 6H).

Етап 2: Зняття захисних груп з 2-(2-(3-(2-пропилпентилокси)фенокси)етил) ізоіндолін-1,3-діону за методом, який було використано в Прикладі 18, дало титульну сполуку Прикладу 25 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,11 г; 82 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,11 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,42-6,48 (m, 3H), 3,85 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,78 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,81 (t, J=6,0 Гц, 2H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,48 (brs, 2H), 1,20-1,40 (m, 8H), 0,85 (t, J=7,2 Гц, 6H).

ПРИКЛАД 26

Приготування 1-((3-(2-аміноетокси)фенокси)метил)циклогексанолю



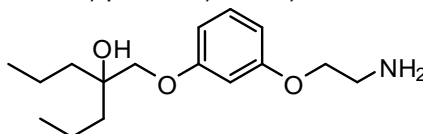
1-((3-(2-Аміноетокси)фенокси)метил)циклогексанолю було отримано за методом, описаним в Прикладі 18.

Етап 1: Реакція сполучення 1-оксаспіро[2.5]октану (0,34 г; 3 ммоль) з фенолом 24 (0,28 г; 1 ммоль) за методом, який було використано в Прикладі 18, дала 2-(2-(3-((1-гідроксциклогексил)метокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон, який було безпосередньо використано в наступній реакції без очистки.

Етап 2: Зняття захисних груп з 2-(2-(3-((1-гідроксциклогексил)метокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діону за методом, який було використано в Прикладі 18, дало 1-((3-(2-аміноетокси)фенокси)метил)циклогексанолю у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,22 г; 83 % для двох етапів): ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,13 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,48-6,55 (m, 3H), 5,47 (d, J=1,2 Гц, 1H), 3,79 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,74 (d, J=1,2 Гц, 2H), 3,33 (m, 2H), 1,44-1,76 (m, 10H), 1,24-1,36 (m, 2H).

ПРИКЛАД 27

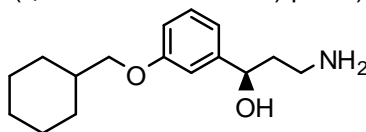
Приготування 4-((3-(2-аміноетокси)фенокси)метил)гептан-4-олу



4-((3-(2-аміноетокси)фенокси)метил)гептан-4-ол було отримано за методом, описаним в Прикладі 18.

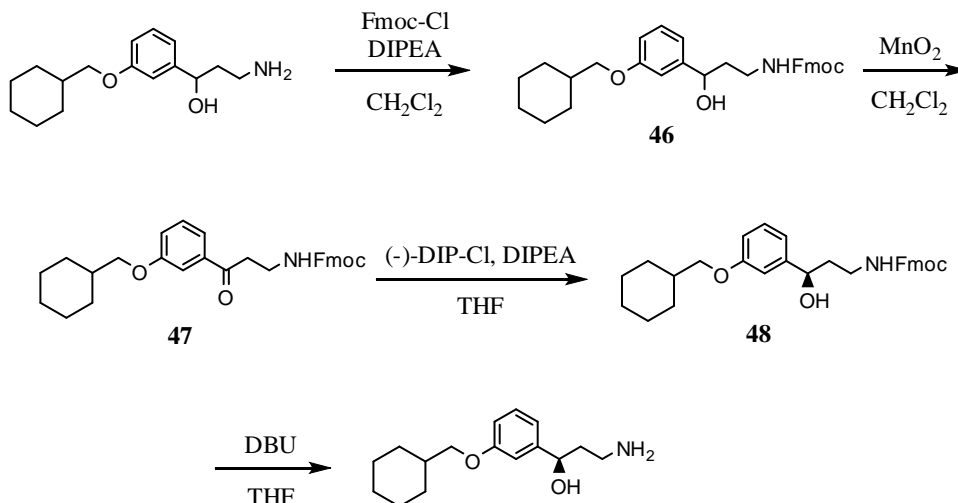
ПРИКЛАД 28

Приготування (R)-3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1-олу



(R)-3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методом, показаним на Схемі 14:

Схема 14



Етап 1: До розчину 3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1-олу (3,76 г; 14,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл) додали діізопропілетиламін (3,0 мл; 17,2 ммоль) і розчин 9-фторенілметоксикарбоніл хлориду (4,09 г; 15,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл). Реакційну суміш перемішували 30 хвилин, після чого концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 20 до 70 % EtOAc-гексани) дала спирт 46 у вигляді олії. Вихід (5,02 г; 72 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,90 (d, J=10,0 Гц, 2H), 7,70 (d, J=10,0 Гц, 2H), 7,42 (t, J=9,6 Гц, 1H), 7,18-7,36 (m, 4H), 6,75-6,89 (m, 3H), 5,21 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,53 (q, J=6,4 Гц, 1H), 4,20-4,32 (m, 3H), 3,74 (d, J=8,0 Гц, 2H), 3,06 (q, J=9,2 Гц, 2H), 1,69-1,82 (m, 8H), 0,98-1,30 (m, 6H).

Етап 2: До розчину спирту 46 в CH_2Cl_2 (50 мл) додали MnO_2 (18,2 г; 209 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після цього додали додаткову кількість MnO_2 (5,02 г; 57,8 ммоль) і CH_2Cl_2 (40 мл) і продовжували перемішування 64 години. Тверда речовина була видалена з суміші фільтрацією, і фільтрат концентрували під зниженим тиском.

5 Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 до 50 % EtOAc-гексани) дала кетон 47 у вигляді олії. Вихід (3,49 г; 70 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,64 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,49 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,36-7,41 (m, 3H), 7,26-7,31 (m, 3H), 7,15-7,20 (m, 1H), 4,26 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 4,14-4,18 (m, 1H), 3,79 (q, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,26-3,34 (m, 2H), 3,14 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,60-1,84 (m, 6H), 0,91-1,26 (m, 6H).

10 Етап 3: Приготування розчину (-)-В-хлордіізопінокамфеїлборану ((-)-DIP-Cl): До охолодженого на льоду розчину (-)- α -пінену (7,42 г; 54,56 ммоль) в гексанах (5 мл) в атмосфері аргону додали комплекс хлороборану-метил сульфїду (2,55 мл; 24,46 ммоль) за 1,5 хвилини. Суміш перемішували 2,5 хвилини, потім дали за 3 хвилини нагрітись до кімнатної температури. Реакційну суміш нагрівали при 30°C впродовж 2,5 годин. Отриманий розчин був приблизно 1,5М.

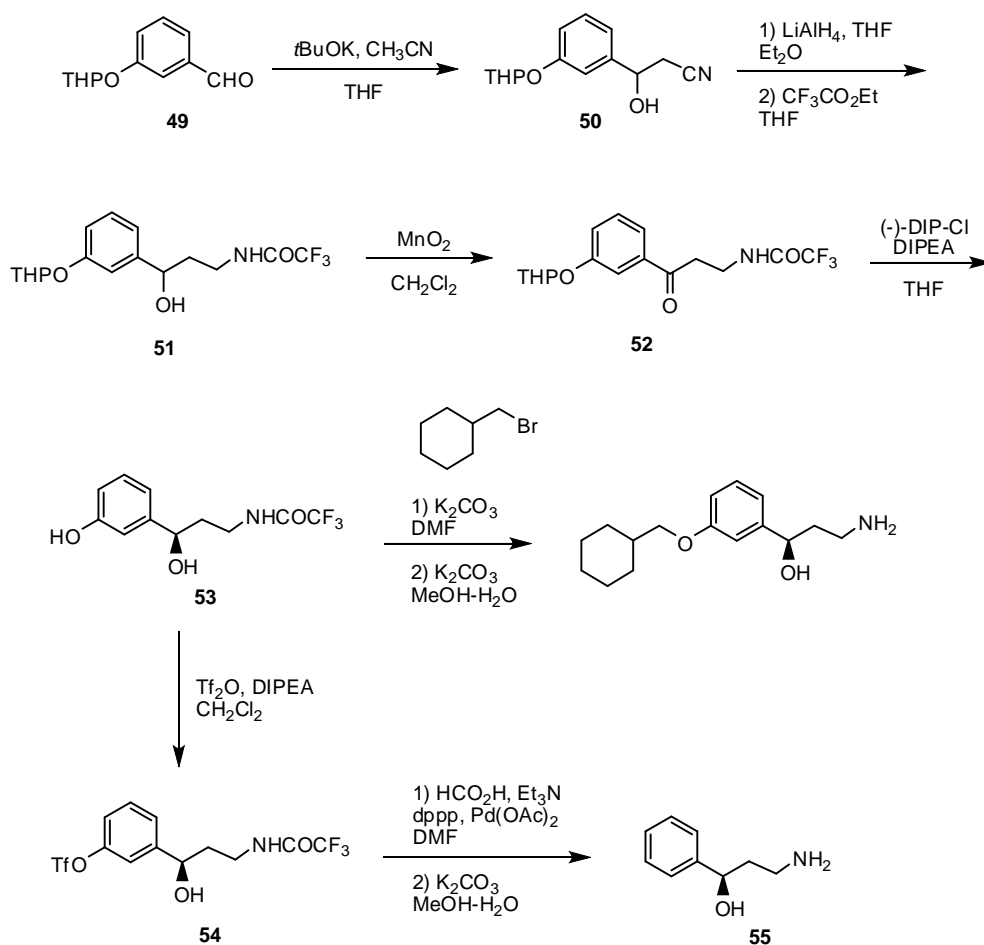
15 До охолодженого до -25°C кетону 47 (1,23 г; 2,53 ммоль) і діізопропил етиламіну (0,110 мл; 0,63 ммоль) в ТГФ (10 мл) додали розчин (-)-DIP-Cl (3,0 мл 1,5М розчину, приготовленого вище, 4,5 ммоль). Реакційній суміші дали нагрітись до 0°C за 11 хвилин, потім до кімнатної температури за 45 хвилин. Суміш перемішували при кімнатній температурі 2 години, після чого поділили між EtOAc і насиченим водним NaHCO_3 . Об'єднану органіку промили розсолон, висушили над MgSO_4 і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 до 70 % EtOAc-гексани) дала спирт 48. Вихід (0,896 г; 73 %).

20 Етап 4: До розчину спирту 48 (0,896 г; 1,85 ммоль) в ТГФ (10 мл) додали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен (0,31 мл; 2,07 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі 30 хвилин, після чого концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 50:10:40 до 0:20:80 гексани: 7 М NH_3 в MeOH: EtOAc) дала титульну сполуку Прикладу 21 у вигляді олії. Вихід (0,280 г; 58 %): Дані ^1H ЯМР узгоджувались з відповідними даними Прикладу 4. Хіральный ВЕРХ 96,9 % головний енантіомер (ППК), $t_R=29,485$ хв. (Менш значний енантіомер: 3,1 %, $t_R=37,007$ хв.). $[\alpha]_D = +19,66$ ($26,7^\circ\text{C}$, $c=1,125$ г/100 мл в EtOH).

30 Визначення абсолютної стереохімії

Абсолютну стереохімію сполуки з Прикладу 28 було визначено за методом, показаним на Схемі 15, де сполуку з Прикладу 28 і (R)-3-аміно-1-фенілпропан-1-ол були синтезовані зі звичайного проміжного продукту (фенол 53). Оптичне обертання (R)-3-аміно-1-фенілпропан-1-олу узгоджувалось зі значенням, відомим з літератури (Mitchell, D.; Koenig, T. M. Synthetic Communications, 1995, 25(8), 1231-1238.).

Схема 15



Етап 1: До охолодженого до -50°C розчину калію *tert*-бутоксиду (26 мл 1,0 М розчину в ТГФ, 26 ммоль) в ТГФ (10 мл) додали ацетонітрил (1,25 мл; 23,75 ммоль) за 5 хвилин, після чого суміш перемішували 45 хвилин. Потім додали за 3-5 хвилин розчин альдегіду 49 (4,11 г; 19,93 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакційну суміш перемішували при -50°C 10 хвилин, потім дали їй нагрітись до 0°C і перемішували 25 хвилин. Потім додали розчин 30 % водного NH_4Cl (30 мл), і суміші дали нагрітись до кімнатної температури. Далі суміш екстрагували МТБЕ, об'єднану органіку промили водою і розсоллом, висушили над MgSO_4 і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 до 70 % EtOAc -гексани) дала нітрил 50 у вигляді олії. Вихід (2,78 г; 57 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,21-7,25 (m, 1H), 7,04 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,99 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,91 (dd, $J=8,4$; 2,0 Гц, 1H), 5,90 (dd, $J=4,4$; 2,0 Гц, 1H), 5,43 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,82 (q, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,74 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,49-3,53 (m, 1H), 2,73-2,88 (m, 2H), 1,49-1,88 (m, 6H).

Етап 2: До охолодженого на льоду розчину нітрилу 50 (2,78 г; 11,25 ммоль) в діетиловому ефірі (50 мл) додали розчин LiAlH_4 (10 мл 2,0 М в ТГФ, 20 ммоль), і реакційну суміш перемішували 10 хвилин. Реакцію погасили повільним додаванням насиченого водного Na_2SO_4 , потім перемішували при 0°C до утворення білого осаду (~40 хв.). Розчин сушили над MgSO_4 і концентрували під зниженим тиском, щоб отримати 3-аміно-1-(3-(тетрагідро-2H-пиран-2-ілокси)феніл)пропан-1-ол у вигляді олії. Цей матеріал було використано на наступному етапі синтезу без очистки. Вихід (2,87 г, кількісний).

До розчину 3-аміно-1-(3-(тетрагідро-2H-пиран-2-ілокси)феніл)пропан-1-олу (2,87 г; ~11,25 ммоль) в ТГФ (20 мл) додали етил трифторацетат (2,7 мл; 22,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 50 хвилин, після чого концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 до 50 % EtOAc -гексани) дала трифторацетамід 51 у вигляді олії. Вихід (3,05 г; 78 % для двох етапів): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,32 (br s, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 6,96 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,91 (dd, $J=7,6$; 3,6 Гц, 1H), 6,84 (dd, $J=8,4$; 2,0 Гц, 1H), 5,41 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,29 (dd, $J=4,4$; 2,0 Гц, 1H), 4,48-4,56 (m, 1H), 3,71-3,77 (m, 1H), 3,49-3,54 (m, 1H), 3,22 (q, $J=5,2$ Гц, 2H), 1,48-1,87 (m, 8H).

Етап 3: До розчину трифторацетаміду 51 (3,05 г; 8,78 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) додали MnO_2 (20,18 г; 232 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 67 годин. Тверду фазу видалили фільтрацією, а фільтрат концентрували під зниженим тиском, щоб

отримати кетон 52 у вигляді олії. Цей матеріал було використано на наступному етапі синтезу без очистки. Вихід (2,4737 г; 82 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,40 (br s, 1H), 7,53-7,58 (m, 2H), 7,43 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 5,54 (t, $J=3,64$ Гц, 1H), 3,69-3,74 (m, 1H), 3,28-3,56 (m, 3H), 3,27 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,50-1,87 (m, 6H).

Етап 4: До охолодженого на льоду розчину кетону 52 (1,95 г; 5,65 ммоль) в ТГФ (12 мл) додали діізопропилетиламіну (0,25 мл; 1,44 ммоль) і (-)-DIP-Cl (препарат, описаний вище; 6,0 мл 1,67 М розчин в гексанах, 10,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C впродовж 2 годин, після чого ввели додаткову кількість (-)-DIP-Cl (2,0 мл, 3,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували 15 хвилин, після чого знову ввели додаткову кількість (-)-DIP-Cl (2,0 мл; 3,3 ммоль). Після перемішування впродовж 1 години знову додали (-)-DIP-Cl (1,0 мл; 1,7 ммоль), і продовжували перемішування ще 15 хвилин. Реакційну суміш вилили в насичений водний NaHCO_3 і екстрагували EtOAc . Об'єднану органіку промили насиченим водним NaHCO_3 і розсоллом, висушили над Na_2SO_4 і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії, двічі (градієнт від 10 до 100 % EtOAc -гексани; градієнт від 30 до 80 % EtOAc -гексани) дала фенол 53 у вигляді олії. Вихід (1,23 г; 83 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,43 (br s, 1H), 7,22 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,82-6,87 (m, 2H), 6,76 (dd, $J=8,0$; 3,6 Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,79-4,83 (m, 1H), 3,59-3,66 (m, 1H), 3,37-3,44 (m, 1H), 2,48 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 1,92-1,99 (m, 2H).

Етап 5: До розчину фенолу 53 (0,2004 г; 0,76 ммоль) в ДМФ (5 мл) додали K_2CO_3 (0,1278 г; 0,93 ммоль) і (бромометил)циклогексан (0,1547 г; 0,87 ммоль). Суміш перемішували при 50°C 25 хвилин, потім при 60°C впродовж 4 годин 20 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 до 50 % EtOAc -гексани) дала (R)-N-(3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідроксипропил)-2,2,2-трифторацетамід у вигляді олії. Вихід (0,0683 г; 25 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,47 (br s, 1H), 7,24 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,79-6,87 (m, 3H), 4,80-4,81 (m, 1H), 3,73 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,57-3,64 (m, 1H), 3,34-3,40 (m, 1H), 2,63 (s, 1H), 1,68-2,01 (m, 8H), 1,17-1,34 (m, 3H), 0,99-1,09 (m, 2H).

Етап 6: До розчину (R)-N-(3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідроксипропил)-2,2,2-трифторацетаміду (0,0683 г; 0,19 ммоль) в $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ (2:1, 6 мл) додали K_2CO_3 (1,22 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі 10 хвилин. Потім реакційну суміш нагрівали при 50°C впродовж 1 години. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 50:10:40 до 0:20:80 гексани: 7 М NH_3 в MeOH : EtOAc) дала титульну сполуку Прикладу 28 у вигляді олії. Вихід (0,0353 г; 71 %): ^1H ЯМР узгоджувався з цим параметром для Прикладу 4. $[\alpha]_D^{+17,15}$ ($23,8^\circ\text{C}$, $c=1,765$ г/100 мл в EtOH).

Приготування (R)-3-аміно-1-фенілпропан-1-ол з фенолу 53:

Етап 1: До охолодженого на льоду розчину фенолу 53 (0,3506 г; 1,33 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) додали діізопропилетиламін (0,7 мл; 4,0 ммоль) і розчин трифторметансульфонового ангідриду (0,23 мл, 1,37 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,75 мл). Реакційну суміш розділили між CH_2Cl_2 і водою; об'єднану органіку промили водою і розсоллом, висушили над MgSO_4 , профільтрували через Целіт, і фільтрат концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 до 80 % EtOAc -гексани) дала трифлат 54 у вигляді олії. Вихід (0,4423 г; 84 %).

Етап 2: До розчину трифлату 54 (0,4380 г; 1,1 ммоль) в ДМФ (6 мл) додали триетиламін (0,8 мл; 5,7 ммоль), потім мурашину кислоту (0,17 мл; 4,4 ммоль), повільно, і суміш перемішували 3 хвилини. Потім додали 1,3-bis(дифенілфосфіно)пропан (dppp, 0,0319 г; 0,077 ммоль) і паладію ацетат (0,0185 г; 0,082 ммоль), і суміш піддали дегазації тричі (цикл вакуум/аргон). Реакційну суміш нагрівали при 60°C впродовж 2 годин 20 хвилин, потім концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 до 70 % EtOAc -гексани) дала (R)-2,2,2-трифтор-N-(3-гідрокси-3-фенілпропил)ацетамід у вигляді олії. Вихід (0,2348 г; 86 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,33 (br s, 1H), 7,51 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (ddd, $J=8,4$; 2,8; 0,8 Гц, 1H), 5,59 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,66 (dt, $J=8,0$; 4,4 Гц, 1H), 3,19-3,28 (m, 2H), 1,71-1,86 (m, 2H).

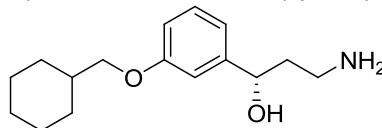
(R)-2,2,2-трифтор-N-(3-гідрокси-3-фенілпропил)ацетамід було піддано операції зняття захисних груп за методом, описаним в Прикладі 28, Схема 15. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 50:10:40 до 0:20:80 гексани: 7 М NH_3 в MeOH : EtOAc) дала (R)-3-аміно-1-фенілпропан-1-ол у вигляді олії. Вихід (0,1035 г; 72 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,31-7,38 (m, 4H), 7,21-7,25 (m, 1H), 4,94 (dd, $J=8,8$; 3,2 Гц, 1H), 3,05-3,10 (m, 1H), 2,91-2,97 (m, 1H), 2,62 (br s, 3H), 1,82-1,89 (m, 1H), 1,70-1,79 (m, 1H).

Альтернативно, (R)-3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1-ол може бути отриманий за наступною методикою. Комплекс боран-метил сульфід (2,80 л; 31,3 моль) завантажують в розчин 3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідроксипропаннітрил (6,20 кг; 23,9

моль) в ТГФ (17,9 л), підтримуючи температуру нижче 67°C і даючи можливість відгонки метил сульфиду/ТГФ. Після завершення додавання дистиляцію метил сульфиду/ТГФ продовжують, доки не збирається ~6 л. Видалений об'єм поповнюють введенням додаткових 6 л ТГФ. Реакційну групу нагрівають під зворотним холодильником (66-68°C), доки ВЕРХ не показує завершення реакції (звичайно ~2 г). Реакційну суміш охолоджують до ~15 °C, і реакцію гасять додаванням 8,1 л 3N соляної кислоти при підтриманні температури нижче 50°C. Отриманій суміші дають охолонути до температури оточуючого середовища при перемішуванні впродовж 18-24 годин. Значення рН реакційної суміші регулюють до 12 шляхом додавання ~2,1 л 50 % водного гідроокису натрію порціями, розведеного 9 л води. Для екстракції використовують 25 л МТВЕ. Органічний розчин промивають 20 л 1N водного гідроокису натрію, 20 л 5 % водного натрію хлориду і 10 л 25 % водного натрію хлориду. Розчин МТВЕ сушать над 1 кг безводного натрію сульфату і фільтрують для видалення сушильного агенту. Додаткових 6 л МТВЕ використовують для полегшення фільтрації. До об'єднаних фільтратів додають (R)-манделову кислоту (3,60 кг; 23,7 моль), і отриману суміш нагрівають до ~50 °C. Коли розчин стає гомогенним і прозорим, суміші дають охолонути. При 40°C додають зародкові кристали (6,0 г). Суміш охолоджують далі до 10°C, продукт відділяють фільтрацією і промивають двома 3-л порціями МТВЕ. Продукт сушать у вакуумній печі при 30-35°C, щоб отримати 3,60 кг (36,4 %) (R)-3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1-ол манделату у вигляді білої кристалічної твердої маси. (R)-3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1-ол манделат (3,60 кг) розчиняють в 25,2 л води/2-пропанолу (9:1) при нагріванні до 55-60°C. Розчин повільно охолоджують і вводять 5,5 г зародкових кристалів при 50-52°C. Суміш охолоджують до 10°C, продукт відділяють фільтрацією і промивають двома 3,6-л порціями води/2-пропанолу (9:1). Білу кристалічну тверду масу сушать у вакуумній печі при 30-35°C, щоб отримати 3,40 кг (91,6 %) (R)-3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1-ол манделату. Розчин (R)-3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1-ол манделату (3,25 кг; 7,82 моль) в 17 л ізопропил ацетату (iPrOAc) екстрагують двічі 1N водним гідроокисом натрію (17 л і 8,5 л), а потім 25 % водним натрію хлоридом (8,5 л) і сушать над 300 г безводного натрію сульфату. Цей розчин фільтрують для видалення сушильного агенту і полірують фільтрацією через вторинний 0,45-мкм фільтр. Для полегшення фільтрації використовують додаткову кількість iPrOAc (6,0 л). Об'єднані фільтрати нагрівають до 40°C і додають хлорид водню в 2-пропанолі (4,52М; 2,10 л; 9,49 моль) при підтриманні температури між 40 і 50°C. Додають додаткову кількість iPrOAc – 11 л, і охолоджують суміш до 0-5°C. Продукт відділяють фільтрацією, промивають двома 1,7-л порціями iPrOAc і висушують у вакуумній печі при 35-45°C, щоб отримати 2,10 кг (89,4 %) (R)-3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1-ол гідрохлориду.

ПРИКЛАД 29

Приготування (S)-3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1-олу



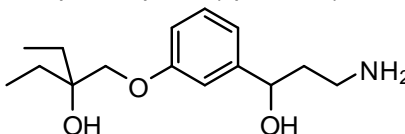
(S)-3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методом, який було використано в Прикладі 28.

Етап 1: Кетон 47 відновили (+)-В-хлордіізопінокамфелбораном, як описано в Прикладі 28, щоб отримати (S)-(9Н-фторен-9-іл)метил 3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідроксипропилкарбамат. Вихід (1,33 г; 98 %).

Етап 2: Захисну групу Fmoc видалили з (S)-(9Н-фторен-9-іл)метил 3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідроксипропилкарбамату за методом, який було використано у Прикладі 28, щоб отримати титульну сполуку Прикладу 29 у вигляді олії. Вихід (0,397 г; 55 %). Дані ¹H NMR узгоджувались з такими даними для Прикладу 4. Хіральний ВЕРХ 96,6 % основний енантіомер (ППК), t_R=36,289 хв. (менш значний енантіомер: 3,4 %, t_R=29,036 хв.). [α]_D = -21,05 (26,4 °C, c=1,18 г/100 мл в EtOH).

ПРИКЛАД 30

Приготування 3-((3-(3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил)пентан-3-олу



3-((3-(3-Аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил)пентан-3-ол було отримано за методом, описаним в Прикладі 13.

Етап 1: 2,2-Диетилоксіран (6,5 г 60 % неочищеного, 40 ммоль), 3-бромфенол (5,7 г; 33

ммоль) і цезію карбонат (12,0 г; 37 ммоль) в безводному ДМСО (20 мл) помістили в герметично закриту напірну трубку. Реакційну суміш струшували і нагрівали при 120°C впродовж 2 днів. Неочищений продукт екстрагували з води діетиловим ефіром. Об'єднану органіку промили розсолон, висушили над Na₂SO₄, профільтрували і концентрували під зниженим тиском.

5 Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 0 до 20 % EtOAc-гексани) дала 3-((3-бромфенокси)метил)пентан-3-ол у вигляді безбарвної олії. Вихід (7,1 г; 79 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,19 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,05–7,12 (m, 2H), 6,90–6,94 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 1,41–1,55 (m, 4H), 0,80 (t, J=7,6 Гц, 6H).

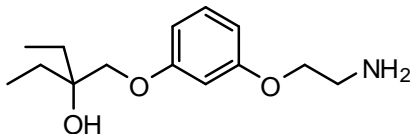
Етап 2: 3-((3-Бромфенокси)метил)пентан-3-ол було піддано карбонілюванню за методом, який було використано в Прикладі 13. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (ступінчастий градієнт 10, 30, 50, 65 % EtOAc-гексани) дала 3-(2-етил-2-гідроксибутоксид)бензальдегід у вигляді олії. Вихід (0,19 г; 23 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,97 (s, 1H), 7,40–7,47 (m, 3H), 7,18–7,22 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 1,63–1,69 (m, 4H), 0,93 (t, J=7,6 Гц, 6H).

Етап 3: 3-(2-Етил-2-гідроксибутоксид)бензальдегід було введено в реакцію з ацетонітрилом за методом, який було використано в Прикладі 13. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (ступінчастий градієнт 30, 40, 50, 75 % EtOAc-гексани) дала 3-(3-(2-етил-2-гідроксибутоксид)феніл)-3-гідроксипропаннітрил у вигляді олії. Вихід (0,17 г; 79 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,23 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,96–6,98 (m, 2H), 6,88–6,91 (m, 1H), 5,02 (t, J=6,4 Гц, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,76 (d, J=6,8 Гц, 2H), 1,62–1,68 (m, 4H), 0,92 (t, J=7,6 Гц, 6H).

Етап 4: 3-(3-(2-Етил-2-гідроксибутоксид)феніл)-3-гідроксипропаннітрил було відновлено за методом, який було використано в Прикладі 13. Реакцію погасили додаванням насиченого водного Na₂SO₄. Додали NH₃-MeOH (4 мл 7М розчину), суміш сушили над твердим Na₂SO₄ і концентрували під зниженим тиском, щоб отримати титульну сполуку Прикладу 30 у вигляді олії. Вихід (0,034 г; 22 %): ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,22 (t, J=10,04 Гц, 1H), 6,90–6,96 (m, 2H), 6,81 (dd, J=8,4; 1,6 Гц, 1H), 4,07 (t, J=6,4 Гц, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,54–3,57 (m, 2H), 1,56–1,70 (m, 6H), 0,91 (t, J=8,0 Гц, 6H).

ПРИКЛАД 31

Приготування 3-((3-(2-аміноетокси)фенокси)метил)пентан-3-олу



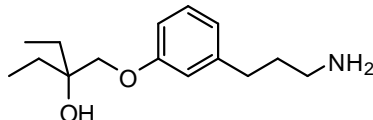
3-((3-(2-Аміноетокси)фенокси)метил)пентан-3-ол було отримано за методом, який було використано в Прикладі 18.

Етап 1: Реакція сполучення 2,2-диетилоксирану (0,34 г; 3 ммоль) зі сполукою 24 (0,28 г; 1 ммоль) за методом, який було використано в Прикладі 18, дала 2-(2-(3-(2-етил-2-гідроксибутоксид)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон, який було безпосередньо використано в наступній реакції без очистки. Вихід (0,16 г; 42 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,48–7,57 (m, 3H), 7,16 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,49–6,58 (m, 3H), 4,16 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,86 (q, J=5,2 Гц, 2H), 3,80 (s, 2H), 1,60–1,66 (m, 4H), 0,89–0,93 (m, 6H).

Етап 2: Зняття захисних груп з 2-(2-(3-(2-етил-2-гідроксибутоксид)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діону за методом, який було використано в Прикладі 18, дало титульну сполуку Прикладу 31 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,08 г; 86 %): ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,14 (t, J=6,8 Гц, 1H), 6,51–6,53 (m, 3H), 3,98 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,77 (s, 2H), 1,60–1,66 (m, 4H), 0,90 (t, J=7,6 Гц, 6H).

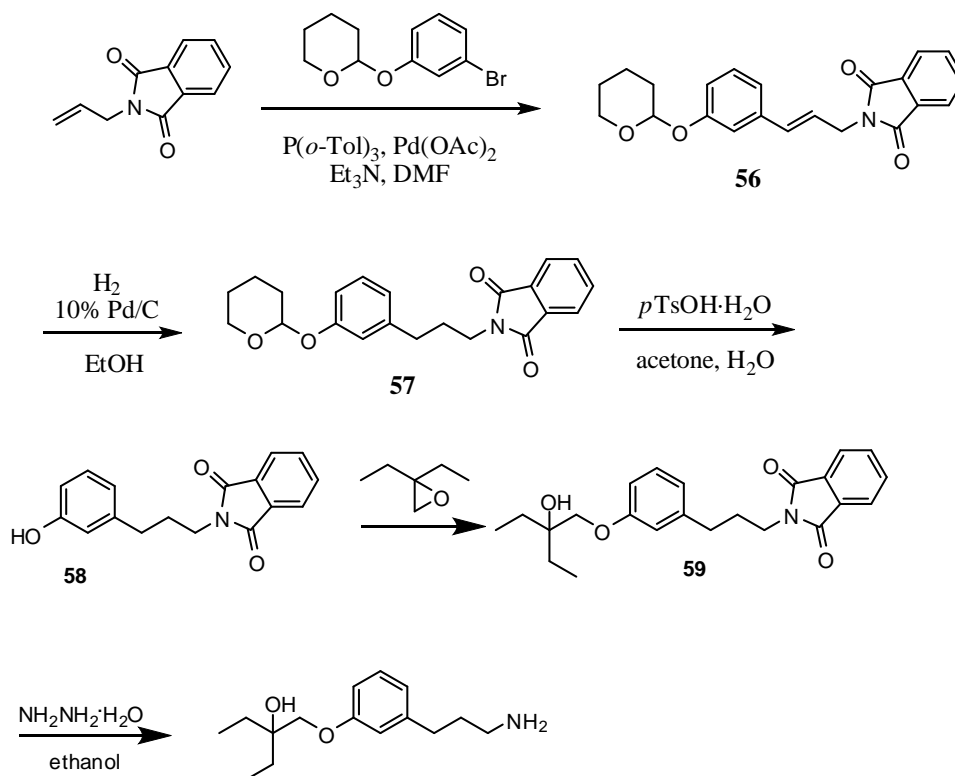
ПРИКЛАД 32

Приготування 3-((3-(3-амінопропил)фенокси)метил)пентан-3-олу



3-((3-(3-Амінопропил)фенокси)метил)пентан-3-ол було отримано за методом, показаним на Схемі 16.

Схема 16



Етап 1: Розчин 2-(3-бромфенокси)тетрагідро-2H-пирану (5,70 г; 22,2 ммоль), 2-алілізоіндолін-1,3-діону (4,15 г; 22,2 ммоль) і три-(о-толіл)фосфіну (0,1723 г; 0,57 ммоль) в безводному ДМФ (50 мл) було піддано дегазації шляхом барботування аргону, а потім, тричі, продувкою аргonom під вакуумом. Потім додали триетиламін (7 мл), і суміш двічі продули. Додали $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,1447 г; 0,65 ммоль), і суміш тричі продули. Після нагрівання при 90 °C впродовж 5 годин, реакційну суміш охолодили до кімнатної температури. Суміш концентрували під зниженим тиском, потім розтерли з EtOAc. Тверду фазу відділили фільтрацією, а фільтрат концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 до 50 % EtOAc-гексани) дала аліл амін 56 у вигляді сірої твердої маси. Вихід (5,59 г; 69 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,84-7,87 (m, 2H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,19 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,05 (t, J=2,0 Гц, 1H), 6,97 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,91-6,93 (m, 1H), 6,61 (d, J=15,8 Гц, 1H), 6,24 (dt, J=15,8; 6,5 Гц, 1H), 5,40 (t, J=3,1 Гц, 1H), 4,43 (dd, J=6,5; 1,2 Гц, 1H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,56-3,61 (m, 1H), 1,94-2,12 (m, 1H), 1,81-1,85 (m, 2H), 1,55-1,72 (m, 4H).

Етап 2: Суспензію аліл аміну 56 (5,59 г; 15,4 ммоль) в EtOH (40 мл) і ТГФ (20 мл) тричі продули аргonom під вакуумом, після чого додали 10 % Pd/C (0,29 г). Суміш помістили під вакуум, потім в атмосферу водню (балон) на 4,5 годин. Балон водню видалили, і суміш перемішували впродовж ночі. Потім суміш помістили під вакуум, а згодом забезпечили втручання в атмосферу. Тверду фазу відділили фільтрацією через фільтрувальний папір, а фільтрат концентрували під зниженим тиском, щоб отримати фталімід 57 у вигляді олії. Цей продукт було використано без очистки. Вихід (5,52 г; 98 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,80-7,83 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,15 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,88 (t, J=2,0 Гц, 1H), 6,80-6,85 (m, 2H), 5,39 (t, J=3,1 Гц, 1H), 3,87-3,93 (m, 1H), 3,69-3,76 (m, 2H), 3,57-3,62 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 1,97-2,06 (m, 2H), 1,82-1,86 (m, 2H), 1,57-1,69 (m, 4H).

Етап 3: До розчину фталіміду 57 (5,52 г; 15,1 ммоль) у ацетоні-воді (4:1, 50 мл) додали р-толуолсульфонові кислоти моногідрат (0,34 г; 1,8 ммоль). Суміш перемішували 2 години при кімнатній температурі. Після видалення летючих речовин під зниженим тиском, водну суспензію розвели більшою кількістю води. Осад відділили фільтрацією і промили водою і гексанами. Фенол 58 сушили під вакуумом впродовж ночі і відділили як білу тверду масу. Вихід (3,98 г; 93 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,81-7,84 (m, 2H), 7,68-7,71 (m, 2H), 7,10 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,68 (t, J=1,8 Гц, 1H), 6,60-6,62 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 3,74 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,64 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,99-2,04 (m, 2H).

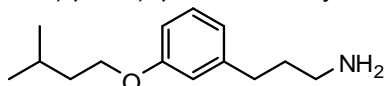
Етап 4: Реакція 2-(3-(3-гідроксифеніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон з 2,2-диетилоксираном за методом, описаним в Прикладі 18, дала 2-(3-(3-(2-етил-2-гідроксибутоксифеніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,75-7,88 (m, 4H), 7,06 (t, J=6,8 Гц, 1H), 6,72-6,76 (m, 2H), 6,61 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,69 (t, J=6,4 Гц, 2H),

2,63 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 1,61-1,66 (m, 4H), 0,91 (t, J=7,6 Гц, 6H).

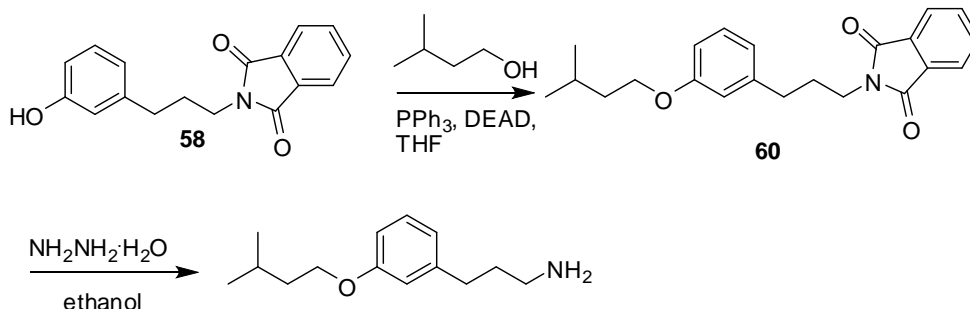
Етап 5: Зняття захисних груп з 2-(3-(3-(2-етил-2-гідроксибутоксифеніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діону за допомогою гідрозину гідрату за методом, описаним в Прикладі 18 дало титульну сполуку Прикладу 32. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,13 (t, J=6,8 Гц, 1H), 6,69-6,73 (m, 3H), 4,28 (brs, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,99 (t, J=4,8 Гц, 2H), 2,47-2,55 (m, 4H), 1,45-1,51 (m, 4H), 0,80 (t, J=7,6 Гц, 6H).

ПРИКЛАД 33

Приготування 3-(3-(ізопентилокси)феніл)пропан-1-аміну



3-(3-(Ізопентилокси)феніл)пропан-1-амін було отримано за методом, показаним на Схемі 17. Схема 17

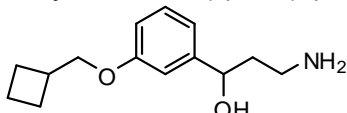


Етап 1: До суміші фенолу 58 (1 г; 3,6 ммоль), ізо-амілового спирту (0,3 мл; 3,7 ммоль) і трифеніл фосфіну (1,02 г; 3,8 ммоль) в ТГФ (5 мл) додали DEAD (0,75 мл; 4,2 ммоль) у вигляді розчину в ТГФ (5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 годин і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 0 до 10 % EtOAc-гексани) дала простий ефір 60 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,418 г; 33 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,79-7,87 (m, 2H), 7,68-7,74 (m, 2H), 7,10-7,17 (m, 1H), 6,72-6,80 (m, 2H), 6,65-6,69 (m, 1H), 3,95 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,75 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,65 (t, J=7,8 Гц, 2H), 2,00-2,09 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,62-1,70 (m, 2H), 0,92-1,01 (m, 6H).

Етап 2: До розчину фталіміду 60 (0,410 г; 1,2 ммоль) в EtOH (10 мл) додали гідрозину моногідрат (0,2 мл), і суміш перемішували при 55°C впродовж 6 годин. Суміш охолодили до кімнатної температури і профільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском, і залишок суспендували у воді і екстрагували ДХМ. Органічний шар висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували і концентрували від зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 10 % 7N NH₃/метанол – CH₂Cl₂) дала титульну сполуку Прикладу 33 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,260 г; 98 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,15-7,21 (m, 1H), 6,70-6,78 (m, 3H), 3,95 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,51-2,59 (m, 4H), 1,75-1,83 (m, 3H), 1,59-1,66 (m, 5H), 0,92-0,98 (m, 6H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 158,9; 143,6; 129,2; 120,4; 114,5; 111,5; 65,6; 40,6; 37,5; 33,8; 32,5; 31,5; 24,6; 22,5. MS: 222 [M+1]⁺.

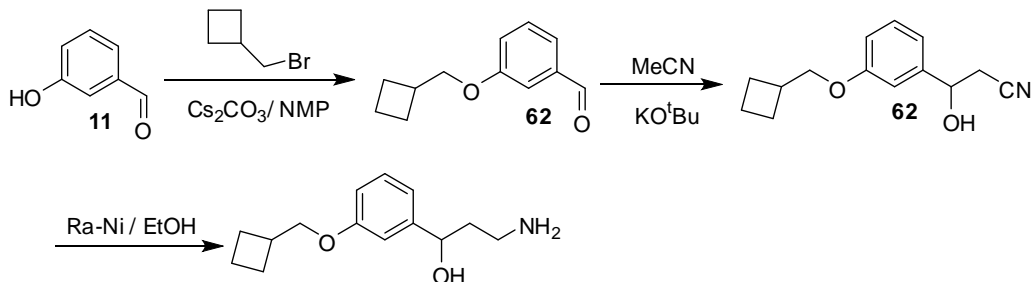
ПРИКЛАД 34

Приготування 3-аміно-1-(3-(циклобутилметокси)феніл)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3-(циклобутилметокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методом, показаним на Схемі 18.

СХЕМА 18



Етап 1: Суміш 3-гідроксибензальдегіду (11) (1,5 г; 12,2 ммоль), циклобутилметил броміду

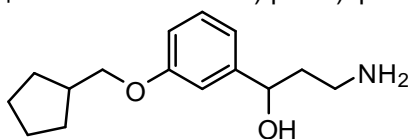
(2,19 г; 14,7 ммоль) і цезію карбонату (5,98 г; 18,4 ммоль) в NMP (15 мл) нагрівали при 60°C впродовж ночі. Суміш охолодили до кімнатної температури, після чого вилили в льодяну воду. Суміш екстрагували EtOAc, і органічний шар промили водою, потім розсолем, висушили над Na₂SO₄ і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 0 до 10 % EtOAc-гексани) дала простий ефір 61 у вигляді прозорої олії. Вихід (1,7 г; 49 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,97 (s, 1H), 7,43-7,46 (m, 2H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,39 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 3,99 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,72-2,83 (m, 1H), 2,12-2,20 (m, 1H), 1,83-2,02 (m, 5H).

Етап 2: До перемішуваної суспензії t-BuOK (1,308 г; 10 ммоль) в ТГФ (10 мл), охолодженої до -50°C, краплями за 5 хвилин додали ацетонітрил (0,51 мл; 9,8 ммоль). Отриману суміш перемішували при -50°C 30 хвилин, після чого повільно додали розчин сполуки 61 (1,7 г; ммоль) в ТГФ (10 мл) за 10 хвилин. Потім суміші дали нагрітись до 0°C і перемішували ще 3 години, під час яких реакція завершилась. Реакцію погасили повільним додаванням льодяної води, і суміш екстрагували EtOAc. Об'єднану органіку промили водою, розсолем і висушили над Na₂SO₄. Розчин концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 0 до 20 % EtOAc-гексани) дала нітрил 62. Вихід (1,07 г; 52 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,27-7,32 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 2H), 6,86-6,90 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,01 (m, 1H), 3,94 (d, J=11,6 Гц, 2H), 2,70-2,82 (m, 3H), 2,30-2,33 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 2H), 1,80-2,00 (m, 4H).

Етап 3: До розчину нітрилу 62 (1,07 г; 4,6 ммоль) в EtOH (10 мл) додали концентрованого NH₄OH (1 мл), а потім свіжо промитого Raney-Ni (100 мг). Отриману суміш перемішували при 40°C впродовж 4 годин в атмосфері водню. Суміш профільтрували через Целіт і промили EtOAc. Об'єднаний фільтрат концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 0 до 15 % (9:1 MeOH-NH₃)-DCM) дала титульну сполуку Прикладу 34 у вигляді прозорої олії. Вихід (0,4 г; 38 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,19 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,85-6,90 (m, 2H), 6,75 (dd, J=5,6; 4,0 Гц, 1H), 4,60 (t, J=6,4 Гц, 1H), 3,91 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,58-2,65 (m, 3H), 2,03-2,10 (m, 2H), 1,79-1,95 (m, 4H), 1,58-1,65 (m, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,6; 148,3; 128,9; 117,8; 112,4; 111,7; 71,3; 71,2; 42,2; 34,0; 24,4; 18,1. MS: 236 [M+1]⁺.

ПРИКЛАД 35

Приготування 3-аміно-1-(3-(циклопентилметокси)феніл)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3-(циклопентилметокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методом, описаним в Прикладі 71.

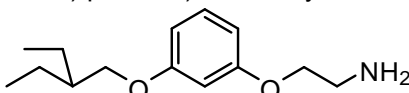
Етап 1: Реакція сполучення 3-гідроксибензальдегіду (11) (8,46 г; 69,3 ммоль) з цикlopentan метанолом (5,0 г; 69,3 ммоль) дала 3-(циклопентилметокси)бензальдегід у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,87 г; 7 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,96 (s, 1H), 7,42-7,44 (m, 2H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 3,88 (d, J=7,2 Гц, 2H), 2,37 (dddd, J=8 Гц, 1H), 1,78-1,90 (m, 2H), 1,54-1,70 (m, 4H), 1,30-1,42 (m, 2H).

Етап 2: Конденсація альдолю ацетонітрилом і 3-(циклопентилметокси)бенз альдегідом дала 3-(3-(циклопентилметокси)феніл)-3-гідроксипропаннітрил у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,4 г; 38 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,22-7,28 (m, 1H), 6,88-6,94 (m, 2H), 6,82-6,88 (m, 1H), 4,95 (t, J=6,4 Гц, 1H), 3,81 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,83 (brs, 1H), 2,71 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,33 (dddd, J=7,2 Гц, 1H), 1,76-1,88 (m, 2H), 1,50-1,68 (m, 4H), 1,28-1,40 (m, 2H).

Етап 3: Відновлення 3-(3-(циклопентилметокси)феніл)-3-гідроксипропаннітрилу дало титульну сполуку Прикладу 35 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,086 г; 21 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,21 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 6,74-6,89 (m, 1H), 4,90 (dd, J=8,8; 3,2 Гц, 1H), 3,75 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,02-3,09 (m, 1H), 3,02 (br s, 3H), 2,87-2,96 (m, 1H), 2,28-2,40 (m, 1H), 1,68-1,88 (m, 4H), 1,51-1,68 (m, 4H), 1,29-1,40 (m, 2H).

ПРИКЛАД 36

Приготування 2-(3-(2-етилбутоксифенокси)етанаміну



2-(3-(2-Етилбутоксифенокси)етанамін було отримано за методом, описаним в Прикладі 18.

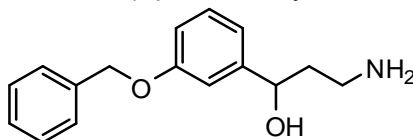
Етап 1: Реакція сполучення 2-етилбутил-4-метилбензолсульфонату (0,5 г; 1,95 ммоль) і сполуки 24 (0,5 г; 1 ммоль) за методом, який було використано в Прикладі 18, дала 2-(2-(3-(2-етилбутоксифенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,2 г; 31 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,84-7,86 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,10 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6,42-6,48 (m,

3H), 4,20 (t, J=5,6 Гц, 2H), 4,08-4,12 (m, 2H), 3,78 (d, J=5,6 Гц, 2H), 1,59-1,66 (m, 1H), 1,38-1,50 (m, 4H), 0,90 (t, J=7,6 Гц, 6H).

Етап 2: Зняття захисних груп з 2-(2-(3-(2-етилбутоксифенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діону за методом, який було використано в Прикладі 18 дало титульну сполуку Прикладу 36 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,2 г; 31 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,12 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,20-6,48 (m, 3H), 3,86 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,80 (d, J=5,2 Гц, 2H), 2,82 (t, J=5,6 Гц, 2H), 1,46-1,61 (m, 3H), 1,32-1,46 (m, 4H), 0,86 (t, J=7,4 Гц, 6H).

ПРИКЛАД 37

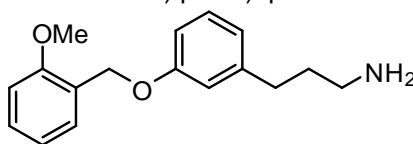
Приготування 3-аміно-1-(3-бензилокси)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3-бензилокси)пропан-1-ол було отримано за методом, описаним в Прикладі 34.

ПРИКЛАД 38

Приготування 3-(3-(2-метоксибензилокси)феніл)пропан-1-аміну



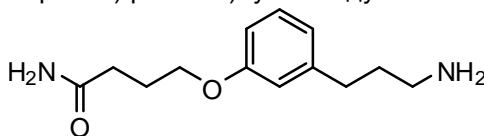
3-(3-(2-Метоксибензилокси)феніл)пропан-1-амін було отримано за методом, описаним в Прикладі 33.

Етап 1: Реакція Міцунобу між 2-метоксибензиловим спиртом і фенолом 58 дала 2-(3-(3-(2-метоксибензилокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,26 г; 61 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,78-7,84 (m, 2H), 7,66-7,72 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,24-7,31 (m, 1H), 7,14 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,94-6,99 (m, 1H), 6,88-6,91 (m, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 6,74-6,80 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,66 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,98-2,07 (m, 2H).

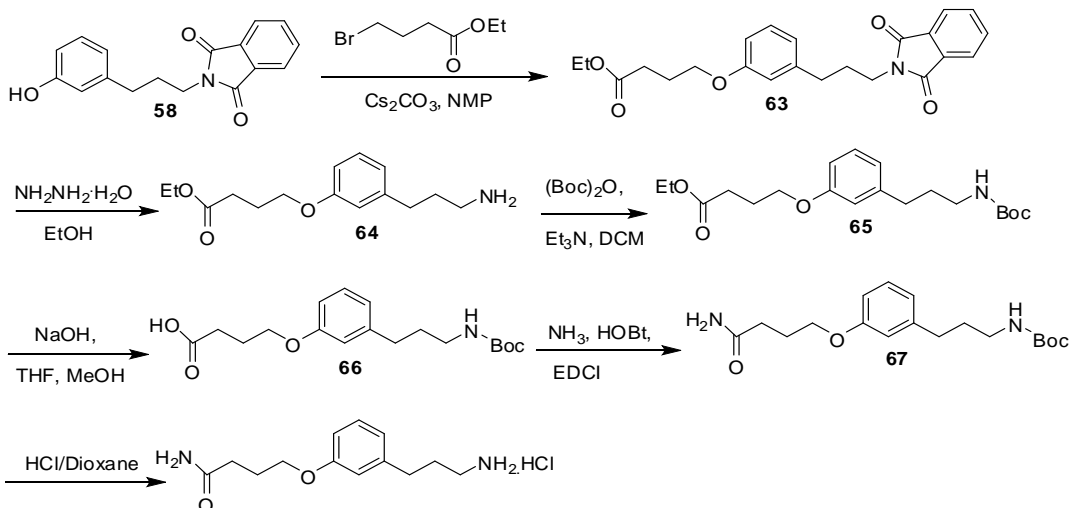
Етап 2: Зняття захисних груп з 2-(3-(3-(2-метоксибензилокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діону гідразином дало титульну сполуку Прикладу 38 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,137 г; 81 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,34-7,38 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,14 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,00-7,03 (m, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 6,78-6,82 (m, 1H), 6,72-6,78 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,45-2,55 (m, 4H), 1,58 (dddd, J=7,2 Гц, 2H), 1,33 (brs, 2H).

ПРИКЛАД 39

Приготування 4-(3-(3-амінопропил)фенокси)бутанаміду



4-(3-(3-Амінопропил)фенокси)бутанамід було отримано за способом, показаним на Схемі 19.



Етап 1: Суміш 2-[3-(3-гідроксифеніл)пропил]ізоіндол-1,3-діону (58) (5 г; 17,5 ммоль), 4-

брометил бутирату (3,0 мл; 21 ммоль) і цезію карбонату (6,2 г; 35 ммоль) в NMP (10 мл) нагрівали до 70 °C впродовж 12 годин. Після екстракції EtOAc, органічний шар промили водою, потім розсоллом, висушили над Na₂SO₄ і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 0 до 10 % EtOAc-гексани) дала простий ефір 63 у вигляді прозорої олії. Вихід (5,6 г; 81 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,81-7,83 (m, 2H), 7,69-7,71 (m, 2H), 7,11-7,16 (m, 1H), 6,77 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,65 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,14 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,97 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,74 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,63 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,50 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,00-2,12 (m, 4H), 1,26 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Етап 2: До розчину фталіміду 63 (5,6 г; 14 ммоль) в EtOH (20 мл) додали гідазину моногідрат (1 мл), і суміш перемішували при 55°C впродовж 6 годин. Суміш охолодили до кімнатної температури і профільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском, а залишок суспендували у воді і екстрагували DCM. Органічний шар висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 10 % 7N NH₃/метанол – CH₂Cl₂) дала амін 64 у вигляді жовтої олії. Вихід (3,07 г; неочищений): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,16-7,20 (m, 1H), 6,77 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,69-6,73 (m, 2H), 4,14 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,99 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,62 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,51 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,07-2,12 (m, 2H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,26 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Етап 3: До розчину аміну 64 (3,0 г; 11,3 ммоль) в DCM (100 мл) додали триетиламін (5 мл; 40 ммоль). До цього додали (Boc)₂O (2,8 мл; 15 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакцію погасили додаванням води і здійснили екстракцію DCM. Органічний шар промили насиченим розчином NaHCO₃, висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 0 до 20 % EtOAc-гексани) дала захищений Boc амін 65 у вигляді жовтої олії. Вихід (3,412 г; 83 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,15-7,20 (m, 1H), 6,75 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,69-6,73 (m, 2H), 4,14 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,99 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,13-3,16 (m, 2H), 2,60 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,51 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,08-2,13 (m, 2H), 1,77-1,82 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,26 (t, J=7,2 Гц, 3H).

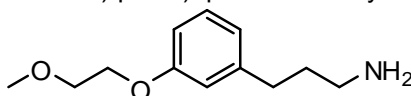
Етап 4: До ефіру 65 (3,4 г; 12,8 ммоль) в ТГФ (80 мл) і MeOH (20 мл) додали 1N NaOH (2,5 мл; 25,7 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після випаровування розчинника суміш обережно нейтралізували до pH 6 додаванням холодної розведеної HCl. Після екстракції DCM органічний шар промили водою, висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Неочищену кислоту 66 було безпосередньо використано для подальшої трансформації. Вихід (3.1 g, crude): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14-7.18 (m, 1H), 6.70-6.77 (m, 3H), 4.04 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.13-3.15 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 2H), 2.08-2.14 (m, 2H), 1.76-1.83 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

Етап 9: Суміш кислоти 66 (1,0 г; 2,96 ммоль), HOBt (0,725 г; 3,3 ммоль) і EDCI (0,915 г; 6 ммоль) в DCM (40 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. До цього додали аміак в метиловому спирті (5 мл, 2M), і реакційну суміш перемішували ще 3 години, під час яких реакція завершилась. Реакцію погасили додаванням води і екстрагували DCM. Органічний шар промили розсоллом, висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 0 до 2 % DCM-метанол) дала амід 67 у вигляді жовтої олії. Вихід (0.66 g, 66 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,14-7,18 (m, 1H), 6,70-6,75 (m, 3H), 3,92 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,88-2,93 (m, 2H), 2,49-2,51 (m, 2H), 2,21 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,88-1,92 (m, 2H), 1,63-1,67 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Етап 10: До розчину сполуки 67 (0,66 г; 2,0 ммоль) в ТГФ (10 мл) додали HCl в діоксані (5 мл, 4 M), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник видалили під зниженим тиском, отриману тверду масу розтерли з діетиловим ефіром і висушили, щоб мати титульну сполуку Прикладу 39 гідрохлорид у вигляді жовтої твердої маси. Вихід (0,360 г; 66 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,17-7,21 (m, 1H), 6,73-6,77 (m, 3H), 3,91 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,75 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,58 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,21 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,85-1,92 (m, 2H), 1,79-1,85 (m, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 174,2; 159,1; 142,9; 129,8; 120,9; 115,0; 112,4; 67,2; 38,7; 32,3; 31,8; 29,0; 25,2. MS: 237 [M+1]⁺.

ПРИКЛАД 40

Приготування 3-(3-(2-метоксиетокси)феніл)пропан-1-аміну



3-(3-(2-Метоксиетокси)феніл)пропан-1-амін було описано за методом, описаним в Прикладі 33.

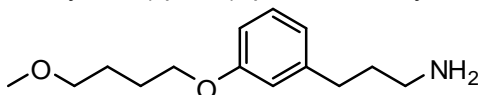
Етап 1: Реакція Міцунобу між фенолом 58 і 2-метоксиетанолом дала 2-(3-(3-(2-

метоксиетокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді прозорої олії. Вихід (0,225 г; 19 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,81-7,84 (m, 2H), 7,67-7,72 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 1H), 6,76-6,80 (m, 2H), 6,67-6,72 (m, 1H), 4,07-4,11 (m, 2H), 3,70-3,76 (m, 4H), 3,45 (s, 3H), 2,55 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,98-2,05 (m, 2H).

5 Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(3-(3-(2-метоксиетокси)феніл)пропил) ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 77 у вигляді напівтвердої маси майже білого кольору. Вихід (0,24 г; 94 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,14-7,19 (m, 1H), 6,72-6,78 (m, 3H), 4,04-4,07 (m, 2H), 3,64 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,48-2,60 (m, 4H), 1,58-1,68 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 158,9; 144,3; 129,7; 121,1; 114,9; 111,9; 70,9; 67,1; 58,6; 41,4; 35,1; 33,0. MS: 210 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 41

Приготування 3-(3-(4-метоксибутоксифеніл)пропан-1-аміну



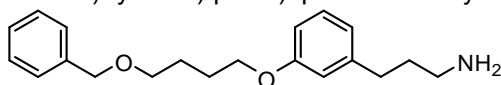
3-(3-(4-Метоксибутоксифеніл)пропан-1-амін було отримано за методом, описаним в Прикладі 33.

Етап 1: Реакція Міцунобу між фенолом 58 і 4-метоксибутанолом дала 2-(3-(3-(4-метоксибутоксифеніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,840 г; 66 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,80-7,85 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,11-7,17 (m, 1H), 6,72-6,79 (m, 2H), 6,65 (dd, $J=8,2$; 2,4 Гц, 1H), 3,95 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,75 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,44 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,65 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 1,70-1,86 (m, 4H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(3-(3-(4-метоксибутоксифеніл)пропил) ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 41 у вигляді блідо-жовтої олії. Вихід (0,36 г; 59 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,13-7,18 (m, 1H), 6,69-6,76 (m, 3H), 3,94 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,37 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,48-2,58 (m, 4H), 1,63-1,76 (m, 2H), 1,58-1,67 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 158,6; 143,9; 129,1; 120,4; 114,4; 111,5; 71,5; 66,9; 57,8; 41,2; 35,1; 32,6; 25,7; 25,6. MS: 238 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 42

Приготування 3-(3-(4-(бензилоксифеніл)пропан-1-аміну



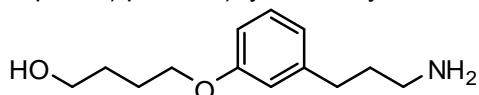
3-(3-(4-(Бензилоксифеніл)пропан-1-амін було отримано за методом, описаним в Прикладі 33.

Етап 1: Реакція Міцунобу між фенолом 58 і 4-бензилоксибутанолом дала 2-(3-(3-(4-(бензилоксифеніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,830 г; 54 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,81-7,85 (m, 2H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 5H), 7,10-7,16 (m, 1H), 6,77 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,65 (dd, $J=7,6$; 2,4 Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,94 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,74 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,55 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,63 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,00-2,08 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 1,76-1,81 (m, 2H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(3-(3-(4-(бензилоксифеніл)пропил) ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 42 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,34 г; 50 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,24-7,37 (m, 5H), 7,12-7,18 (m, 1H), 6,68-6,75 (m, 3H), 4,46 (s, 2H), 3,95 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,48 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,51-2,56 (m, 2H), 1,55-1,80 (m, 6H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 158,6; 143,9; 138,7; 129,1; 128,2; 127,4; 127,3; 120,4; 114,4; 111,5; 71,8; 69,3; 66,9; 41,1; 32,5; 32,6; 25,8; 25,7. MS: 314 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 43

Приготування 4-(3-(3-амінопропил)феноксифеніл)бутан-1-олу

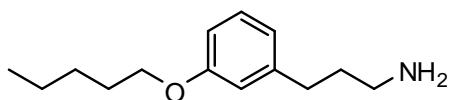


4-(3-(3-Амінопропил)феноксифеніл)бутан-1-ол було описано за методом, описаним далі.

Дебензилювання сполуки з Прикладу 42 з використанням 10 % Pd/C в EtOH дало титульну сполуку Прикладу 43 у вигляді майже білої твердої маси. Вихід (0,120 г; 51 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,14-7,18 (m, 1H), 6,71-6,75 (m, 3H), 3,93 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,42 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,50-2,58 (m, 4H), 1,69-1,76 (m, 2H), 1,52-1,58 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 158,7; 143,9; 129,2; 120,4; 114,5; 111,5; 67,1; 60,4; 41,2; 35,0; 32,6; 29,0; 25,5. MS: 224 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 44

Приготування 3-(3-(пентилоксифеніл)пропан-1-аміну



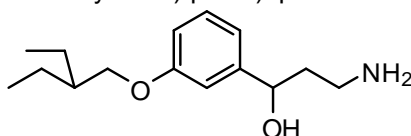
3-(3-(Пентилокси)феніл)пропан-1-амін було отримано за методом, описаним в Прикладі 59.

Етап 1: Реакція алкілювання фенолу 58 з пентил бромідом дала 2-(3-(3-(пентилокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,549 г; 46 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,81-7,84 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,11-7,16 (m, 1H), 6,76 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,66 (dd, J=7,8; 2,2 Гц, 1H), 3,91 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,74 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,65 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,01-2,07 (m, 2H), 1,73-1,78 (m, 2H), 1,34-1,48 (m, 4H), 0,92 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(3-(3-(пентилокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 44 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,220 г; 59 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,16-7,20 (m, 1H), 6,76 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,71-6,74 (m, 2H), 3,94 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,73 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,62 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,74-1,81 (m, 4H), 1,34-1,47 (m, 4H), 0,93 (t, J=7,2 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 159,1; 144,3; 129,6; 120,9; 114,9; 111,9; 67,6; 41,6; 35,4; 33,1; 28,9; 28,2; 22,4; 14,4. MS: 222 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 45

Приготування 3-аміно-1-(3-(2-етилбутокси)феніл)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3-(2-етилбутокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методом, описаним в Прикладі 4.

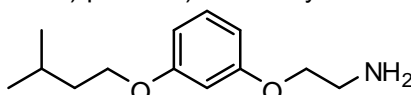
Етап 1: Реакція сполучення 2-етилбутан-1-олу з циклогексилметанол 3-гідроксибензальдегідом дала 3-(2-етилбутокси)бензальдегід. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,96 (s, 1H), 7,38-7,43 (m, 3H), 7,13-7,19 (m, 1H), 3,90 (d, J=6,0 Гц, 2H), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,42-1,52 (m, 4H), 0,93 (t, J=6,0 Гц, 6H).

Етап 2: Реакція 3-(2-етилбутокси)бензальдегіду з ацетонітрилом в присутності LDA дала 3-(3-(2-етилбутокси)феніл)-3-гідроксипропаннітрил. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,22 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6,92-6,96 (m, 2H), 6,81-6,83 (m, 1H), 5,89 (brs, 1H), 4,83 (brs, 1H), 3,82 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,73-2,90 (m, 2H), 1,56-1,64 (m, 1H), 1,31-1,44 (m, 4H), 0,87 (t, J=7,6 Гц, 6H).

Етап 3: Відновлення 3-(3-(2-етилбутокси)феніл)-3-гідроксипропаннітрилу з використанням літію алюмінію гідриду дало титульну сполуку Прикладу 45 у вигляді безбарвної олії. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,20 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 6,78 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,68 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,86 (d, J=7,2 Гц, 2H), 2,68-2,79 (m, 2H), 1,78-1,90 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 1H), 1,43-1,52 (m, 4H), 0,93 (t, J=7,2 Hz, 6H).

ПРИКЛАД 46

Приготування 2-(3-(ізопентилокси)фенокси)етанаміну



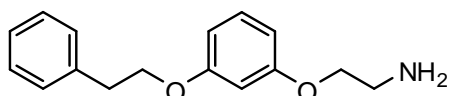
2-(3-(Ізопентилокси)фенокси)етанамін було отримано за методом, описаним в Прикладі 7.

Етап 1: Реакція між фенолом 24 (1 г; 3,6 ммоль) і ізоаміловим спиртом за методом, який було використано у Прикладі 7, за виключенням того, що реакції дали протікати впродовж 24 годин, дала простий ефір 2-(2-(3-(ізопентилокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,50 г; 40 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,83-7,89 (m, 2H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,12 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,42-6,49 (m, 3H), 4,20 (t, J=6 Гц, 2H), 4,12 (t, J=6 Гц, 2H), 3,92 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,64 (q, J=6,8 Гц, 2H), 0,91-0,97 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Етап 2: Зняття захисних груп з 2-(2-(3-(ізопентилокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діону за методом, описаним в Прикладі 7, за виключенням того, що реакція здійснювалась при 75°C впродовж 6 годин, дала титульну сполуку Прикладу 46 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,150 г; 47 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,14 (t, J=8 Гц, 1H), 6,46-6,51 (m, 3H), 3,95 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,87 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,84 (bs, 2H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,56-1,61 (q, J=6,8 Гц, 2H), 0,92 (d, J=6,4 Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 160,4; 160,3; 130,3; 107,1; 107,0; 101,5; 70,6; 66,2; 41,4; 37,9; 25,0; 22,9. MS: 224 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 47

Приготування 2-(3-фенетокси)фенокси)етанаміну



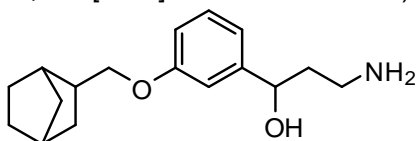
2-(3-Фенетоксифенокси)етанамін було отримано за методом, описаним в Прикладі 46.

Етап 1: Реакція Міцунобу між фенолом 24 і фенетиловим спиртом дала 2-(2-(3-фенетоксифенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,50 г; 36 %). Неочищений продукт було безпосередньо використано на наступному етапі.

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(2-(3-фенетоксифенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 47 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,17 г; 51 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,28-7,32 (m, 4H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,15 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,46-6,52 (m, 3H), 4,16 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,87 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,01 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,8 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,0 (bs, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) 159,9; 159,6; 138,4; 129,9; 128,9; 128,3; 126,2; 106,8; 106,7; 101,2; 69,9; 68,1; 40,8; 34,9. MS: 258 [M+1] $^+$.

ПРИКЛАД 48

Приготування 3-аміно-1-(3-(біцикло[2.2.1]гептан-2-ілметокси)феніл)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3-(біцикло[2.2.1]гептан-2-ілметокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методом, описаним в Прикладі 4.

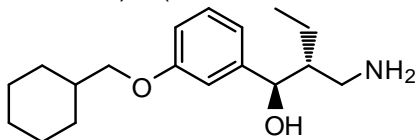
Етап 1: Конденсацію біцикло[2.2.1]гептан-2-ілметанолу 3-гідроксибензальдегідом (11) в умовах реакції Міцунобу було здійснено за методикою, наведеною в Прикладі 2. Продукт було очищено за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 5 до 30 % EtOAc/гексан), щоб отримати 3-(біцикло[2.2.1]гептан-2-ілметокси)бензальдегід у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,88 г; 32 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,95 (s, 1H), 7,38-7,50 (m, 3H), 7,22-7,28 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,88-3,93 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 2,15-2,29 (m, 2H), 1,67-1,90 (m, 1H), 1,40-1,52 (m, 2H), 1,24-1,40 (m, 2H), 1,05-1,21 (m, 2H), 0,75 (ddd, J=2,3; 5,1; 12,1 Гц, 1H).

Етап 2: Додавання ацетонітрилу до 3-(біцикло[2.2.1]гептан-2-ілметокси) бензальдегіду за методикою, наведеною в Прикладі 4, дало 3-(3-(біцикло[2.2.1]гептан-2-ілметокси)феніл)-3-гідроксипропаннітрил у вигляді безбарвної олії. Вихід (1,09 г; кількісно). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,19-7,24 (m, 1H), 6,90-6,97 (m, 2H), 6,77-6,83 (m, 1H), 5,88 (d, J=4,5 Гц, 1H), 4,80-4,85 (m, 1H), 3,91 (dd, J=7,0; 9,8 Гц, 1H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,54-3,61 (m, 1H), 2,74-2,89 (m, 2H), 2,15-2,28 (m, 3H), 1,68-1,75 (m, 1H), 1,40-1,51 (m, 2H), 1,24-1,38 (m, 3H), 0,70-0,75 (m, 1H).

Етап 3: До розчину 3-(3-(біцикло[2.2.1]гептан-2-ілметокси)феніл)-3-гідрокси пропан нітрилу (1,09 г; 4,02 ммоль) в безводному ТГФ (15 мл) додали борандіметил сульфід (0,5 мл; 5,27 ммоль), і реакційну суміш нагрівали під зворотним холодильником впродовж 1 години, після чого перемішували при кімнатній температурі 15 годин. Потім додали насичений водний NaHCO_3 (20 мл), згодом MTBE, і суміш перемішували 1 годину. Шпри розділились, органічний шар промили розсолон, висушили над безводним MgSO_4 і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії (5 % 7N NH_3/MeOH в CH_2Cl_2), щоб отримати титульну сполуку Прикладу 53 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,446 г; 43 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,13-7,18 (m, 1H), 6,80-6,87 (m, 2H), 6,70-6,76 (m, 1H), 4,59 (t, J=6,5 Гц, 1H), 3,86-3,93 (m, 0,75H), 3,76-3,83 (m, 0,75H), 3,58-3,69 (m, 0,5H), 2,53-2,66 (m, 2H), 2,15-2,29 (m, 2H), 1,53-1,88 (m, 4H), 1,40-1,50 (m, 2H), 1,00-1,40 (m, 8H), 0,72 (m, 1H).

ПРИКЛАД 49

Приготування (1R, 2R)-2-(амінометил)-1-(3-циклогексилметокси)феніл)бутан-1-олу



(1R, 2R)-2-(амінометил)-1-(3-циклогексилметокси)феніл)бутан-1-ол було отримано за методом, описаним в Прикладі 72.

Етап 1: Конденсація (R)-4-бензил-3-бутирилоксазолідин-2-ону альдегідом 13 за методом, описаним в Прикладі 45, дала (R)-4-бензил-3-((S)-2-((R)-3-(циклогексилметокси)феніл)(триметилсилілокси)метил)бутаноїл)оксазолідин-2-он у вигляді безбарвної олії. Вихід (1,69 г; кількісно). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,22-7,34 (m, 6H), 6,90-6,943 (m, 2H), 6,82-6,85 (m, 1H), 4,85 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,73 (tt, J=2,9 Гц, 8,0 Гц, 1H), 4,29 (t, J=8,2 Гц, 1H), 4,21 (dt, J=4,1 Гц, 9,2 Гц, 1H), 4,11 (dd, J=2,7 Гц, 8,8 Гц, 1H), 3,72-3,79 (m, 2H), 3,08 (dd, J=2,9 Гц, 13,3 Гц,

1H), 2,84 (dd, J=8,2 Гц, 13,5 Гц, 1H), 1,60-1,79 (m, 6H), 1,29-1,38 (m, 1H), 1,07-1,25 (m, 4H), 0,96-1,06 (m, 2H), 0,65 (t, J=7,4 Гц, 3H), -0,12 (s, 9H).

Етап 2: Розщеплення оксазолідиноном (R)-4-бензил-3-((S)-2-((R)-(3-(циклогексилметокси)феніл)(триметилсилілокси)метил)бутаноїл)оксазолідин-2-ону за методом, описаним в Прикладі 45, дало (R)-2-((R)-(3-(циклогексилметокси)феніл)(триметилсилілокси)метил)бутан-1-ол у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,273 г; 21 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,17 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,73-6,80 (m, 3H), 4,64 (d, J=6,5 Гц, 1H), 4,19 (t, J=5,1 Гц, 1H), 3,41-3,47 (m, 1H), 3,32-3,37 (m, 1H), 1,58-1,79 (m, 6H), 1,48 (m, 1H), 0,99-1,26 (m, 7H), 0,76 (t, J=7,6 Гц, 3H), -0,06 (s, 9H).

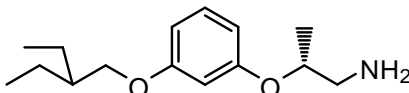
Етап 3: Реакція Міцунобу за методом, описаним в Прикладі 45, дала 2-((R)-2-((R)-(3-(циклогексилметокси)феніл)(триметилсилілокси)метил)бутил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,289 г; 80 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,74 (m, 4H), 7,09 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,78-6,82 (m, 2H), 6,56-6,60 (m, 1H), 4,76 (d, J=4,3 Гц, 1H), 3,63-3,72 (m, 2H), 3,57 (dd, J=13,7 Гц, 6,5 Гц, 1H), 3,45 (dd, J=13,9 Гц, 8,0 Гц, 1H), 2,13-2,21 (m, 1H), 1,57-1,80 (m, 6H), 0,96-1,30 (m, 7H), 0,85 (t, J=7,6 Гц, 3H), -0,03 (s, 9H).

Етап 4: Зняття захисних груп за допомогою TMS з ефіру за методом, описаним в Прикладі 45, дало 2-((R)-2-((R)-(3-(циклогексилметокси)феніл)(гідрокси)метил)бутил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді безбарвної олії. Продукт не виділявся і був взятий на наступний етап без подальшої очистки.

Етап 5: Розщеплення фталімідом іміду було здійснене за методом, описаним в Прикладі 45, щоб отримати титульну сполуку Прикладу 49 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,112 г; 66 % для двох етапів). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,16 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,78-6,82 (m, 2H), 6,70-6,74 (m, 1H), 4,48 (d, J=6,5 Гц, 1H), 3,72 (d, J=6,3 Гц, 2H), 2,70 (dd, J=4,3 Гц, 12,5 Гц, 1H), 2,54 (dd, J=5,9 Гц, 12,5 Гц, 1H), 1,58-1,81 (m, 6H), 1,33-1,41 (m, 1H), 1,08-1,27 (m, 5H), 0,96-1,06 (m, 2H), 0,77 (t, J=7,4 Гц, 3H); ¹³C ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 159,3; 147,9; 129,4; 119,4; 113,3; 113,1; 76,4; 73,2; 48,5; 42,2; 37,9; 30,0; 26,7; 26,0; 21,7; 12,2; ESI MS m/z 292,4 [M+H]⁺; Хіральна ВЕРХ: 6,98 хв., 99,1 % ee; RP-HPLC: 97,3 %, t_R=5,06 хв.; Хіральна ВЕРХ 99,6 % (ППК), t_R=7,0 хв. (Метод 1).

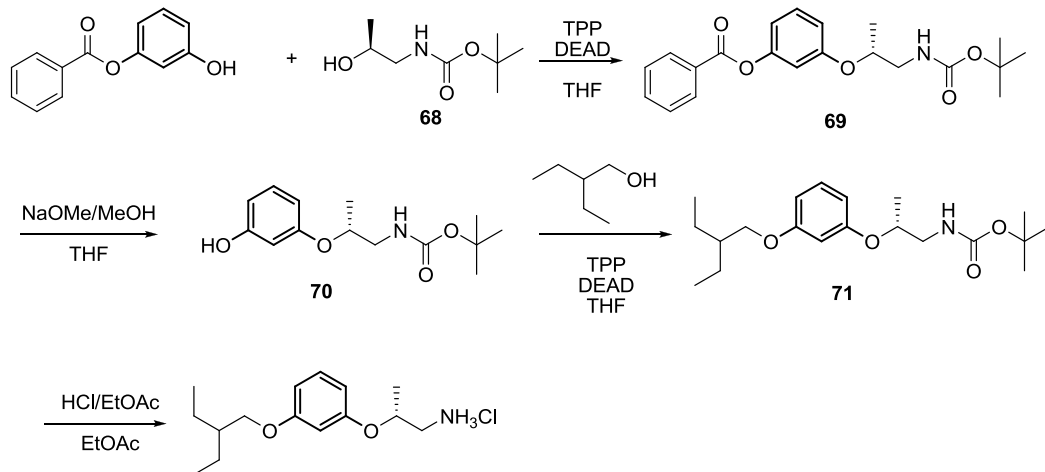
ПРИКЛАД 50

Приготування (R)-2-(3-(2-етилбутоксифенокси)пропан-1-аміну



(R)-2-(3-(2-етилбутоксифенокси)пропан-1-амін було отримано за методом, показаним на Схемі 20.

СХЕМА 20



Етап 1: Алкілювання феніл бензоату спиртом 68 за методом і з очисткою, які були використані в Прикладі 4 (за виключенням того, що фільтрація через кремнезем не здійснювалась), дало бензоат 69 у вигляді безбарвної олії. Вихід (8,6 г; 41 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,18-8,20 (□□□m, 2H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,30 (t, J=8,0 МГц, 1H), 6,76-6,83 (m, 3H), 4,90-4,98 (m, 1H), 4,42-4,52 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 1H), 3,18-3,28 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,28 (d, J=6,4 МГц, 3H).

Етап 2: Натрію метоксид (6,1 мл 30 % розчину в MeOH) додали до розчину бензоату 69 (3,9 г; 10,5 ммоль) в MeOH (100 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж ночі, після чого екстрагували з води дихлорметаном. Об'єднану органіку промили розсолон, висушили над натрію сульфатом, профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії (градієнт 10-15 % етилацетат/гексани), щоб отримати фенол

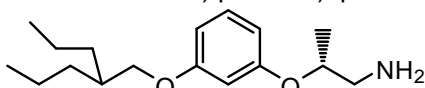
(70) у вигляді безбарвної олії. Вихід (1,75 г; 64 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,04-7,10 (m, 2H), 6,40-6,48 (m, 3H), 5,02-5,10 (m, 1H), 4,34-4,44 (m, 1H), 3,38-3,48 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,21 (d, $J=6,0$ МГц, 3H).

Етап 3: Алкілювання фенолу 70 2-етилбутан-1-олом за методом і з очисткою, які були використані в Прикладі 55, дало феноловий ефір 71 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,254 г; 43 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,11-7,17 (m, 1H), 6,44-6,52 (m, 3H), 4,86-4,98 (m, 1H), 4,41-4,49 (m, 1H), 3,81 (d, $J=5,6$ МГц, 2H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 1H), 1,59-1,69 (m, 1H), 1,36-1,54 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,26 (d, $J=6,0$ МГц, 3H), 0,92 (t, $J=7,6$ МГц, 6H).

Етап 4: Зняття захисних груп з фенолового ефіру 71 за методом, який було використано у Прикладі 5, дало титульну сполуку Прикладу 50 гідрохлорид у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,213 г; кількісний). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,09 (brs, 3H), 7,12-7,18 (m, 1H), 6,52-6,56 (m, 3H), 4,58-4,66 (m, 1H), 3,80 (d, $J=6,0$ МГц, 2H), 2,91-3,08 (m, 2H), 1,52-1,64 (m, 1H), 1,28-1,40 (m, 4H), 1,21 (d, $J=6$ МГц, 3H), 0,85 (t, $J=7,2$ МГц, 6H).

ПРИКЛАД 51

15 Приготування (R)-2-(3-(2-пропилпентилокси)фенокси)пропан-1-аміну



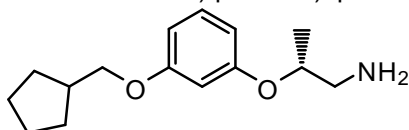
(R)-2-(3-(2-пропилпентилокси)фенокси)пропан-1-амін було отримано за методом, описаним в Прикладі 50.

Етап 1: Алкілювання фенолу 70 2-пропилпентан-1-олом дало (R)-tert-бутил 2-(3-(2-пропилпентилокси)фенокси)пропилкарбамат у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,331 г; 52 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,11-7,17 (m, 1H), 6,44-6,52 (m, 3H), 4,91 (bs, 1H), 4,41-4,49 (m, 1H), 3,79 (d, $J=5,6$ МГц, 2H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 1H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,28-1,42 (m, 8H), 1,26 (d, $J=6,0$ МГц, 3H), 0,88-0,93 (m, 6H).

Етап 2: Зняття захисних груп з (R)-tert-бутил 2-(3-(2-пропилпентилокси)фенокси)пропилкарбамату дало титульну сполуку Прикладу 51 гідрохлорид у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,198 г; 60 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,11 (brs, 3H), 7,12-7,18 (m, 1H), 6,50-6,56 (m, 3H), 4,58-4,66 (m, 1H), 3,80 (d, $J=5,6$ МГц, 2H), 2,91-3,08 (m, 2H), 1,66-1,76 (m, 1H), 1,24-1,40 (m, 8H), 1,22 (d, $J=6$ МГц, 3H), 0,85 (t, $J=7,2$ МГц, 6H).

ПРИКЛАД 52

30 Приготування (R)-2-(3-(циклопентилметокси)фенокси)пропан-1-аміну



(R)-2-(3-(циклопентилметокси)фенокси)пропан-1-амін було отримано за методом, описаним в Прикладі 50.

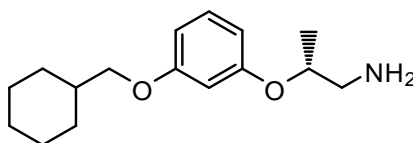
Етап 1: Алкілювання фенолу 70 циклопентилметанолом дало (R)-tert-бутил 2-(3-(циклопентилметокси)фенокси)пропилкарбамат у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,116 г; 20 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,11-7,17 (m, 1H), 6,44-6,52 (m, 3H), 4,91 (bs, 1H), 4,41-4,49 (m, 1H), 3,79 (d, $J=5,6$ МГц, 2H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 1H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,28-1,42 (m, 8H), 1,26 (d, $J=6,0$ МГц, 3H), 0,88-0,93 (m, 6H).

Етап 2: Зняття захисних груп з (R)-tert-бутил 2-(3-(циклопентилметокси)фенокси)пропилкарбамату дало (R)-2-(3-(циклопентилметокси)фенокси)пропан-1-амін гідрохлорид у вигляді неочищеної білої твердої маси, яку було використано в подальшому без очистки.

Етап 3: Розчин (R)-2-(3-(циклопентилметокси)фенокси)пропан-1-амін гідрохлориду в етилацетаті промили насиченим водним натрію бікарбонатом. Об'єднану органіку промили розсоллом, висушили над натрієм сульфатом, профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Залишок було очищено за допомогою флеш-хроматографії (5 % (7N NH_3 в MeOH)/ EtOAc), щоб отримати титульну сполуку Прикладу 52 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,025 г; 30 % від Вос-захищеного). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,10-7,16 (m, 1H), 6,46-6,51 (m, 3H), 4,27-4,36 (m, 1H), 3,78 (d, $J=6,8$ МГц, 2H), 2,87 (brs, 2H), 2,26-2,40 (m, 1H), 1,76-1,88 (m, 2H), 1,50-1,70 (m, 4H), 1,28-1,40 (m, 4H), 1,25 (d, $J=6,4$ МГц, 3H).

ПРИКЛАД 53

50 Приготування (R)-2-(3-(циклогексилметокси)фенокси)пропан-1-аміну



(R)-2-(3-(циклогексилметокси)фенокси)пропан-1-амін було отримано за методом, описаним в Прикладі 52.

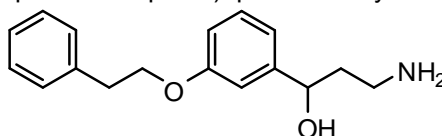
Етап 1: Алкілювання фенолу 70 циклогексилметанолом дало (R)-tert-бутил 2-(3-(циклогексилметокси)фенокси)пропилкарбамат у вигляді безбарвної олії. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,09-7,15 (m, 1H), 6,43-6,50 (m, 3H), 4,95 (bs, 1H), 4,38-4,48 (m, 1H), 3,70 (d, $J=6,4$ МГц, 2H), 3,38-3,48 (m, 1H), 3,16-3,25 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,60-1,80 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,10-1,34 (m, 6H), 0,96-1,1 (m, 2H).

Етап 2: Зняття захисних груп з (R)-tert-бутил 2-(3-(циклогексилметокси)фенокси)пропилкарбамату дало (R)-tert-бутил 2-(3-(циклогексилметокси)фенокси)пропилкарбамат гідрохлорид у вигляді неочищеної білої твердої маси, яку було використано в подальшому без очистки.

Етап 3: (R)-tert-бутил 2-(3-(циклогексилметокси)фенокси)пропилкарбамат гідрохлорид було нейтралізовано за методом і з очисткою, які були використані у Прикладі 52, щоб отримати титульну сполуку Прикладу 53 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,043 г; 28 % від Вос- захищеного). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,10-7,16 (m, 1H), 6,45-6,51 (m, 3H), 4,27-4,36 (m, 1H), 3,71 (d, $J=6,4$ МГц, 2H), 2,87 (d, $J=5,6$ МГц, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 4H), 1,34 (s, 2H), 1,12-1,32 (m, 4H), 1,25 (d, $J=6,4$ МГц, 2H), 0,96-1,08 (m, 2H).

ПРИКЛАД 54

Приготування 3-аміно-1-(3-фенетоксифеніл)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3-фенетоксифеніл)пропан-1-ол було отримано за методом, описаним в Прикладах 34 і 48.

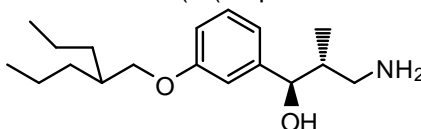
Етап 1: Алкілювання 3-гідроксибензальдегіду фенетил бромідом було здійснене за методом, який було використано в Прикладі 34, за виключенням того, що в якості розчинника слугував ДМФ, щоб отримати 3-фенетоксибензальдегід у вигляді прозорої олії. Вихід (0,98 г; 54 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,96 (s, 1H), 7,21-7,48 (m, 8H), 7,18-7,20 (m, 1H), 4,24 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,13 (t, $J=7,0$ Гц, 2H).

Етап 2: Додавання ацетонітрилу до 3-фенетоксибензальдегіду дало 3-гідрокси-3-(3-фенетоксифеніл)пропаннітрил у вигляді жовтої олії. Вихід (0,80 г; 80 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,23-7,38 (m, 6H), 6,93-6,97 (m, 2H), 6,88 (dd, $J=7,6$; 1,8 Гц, 1H), 5,00 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,18 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,12 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,75 (d, $J=6,4$ Гц, 2H).

Етап 3: Відновлення 3-гідрокси-3-(3-фенетоксифеніл)пропаннітрилу за методом, який було використано у Прикладі 48, дало титульну сполуку Прикладу 54 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,37 г; 46 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,10-7,28 (m, 6H), 6,85 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,76 (dd, $J=8,0$; 2,0 Гц, 1H), 4,57-4,62 (m, 1H), 4,04 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,97 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,74-2,86 (m, 2H), 1,78-1,84 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158,4; 147,0; 138,4; 129,3; 129,0; 128,4; 126,3; 117,8; 112,8; 111,7; 69,7; 68,1; 36,6; 35,0; 21,1. MS: 272 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 55

Приготування (1R, 2R)-3-аміно-2-метил-1-(3-(2-пропилпентилокси)феніл)пропан-1-олу



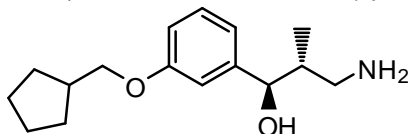
(1R, 2R)-3-аміно-2-метил-1-(3-(2-пропилпентилокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методом, описаним для Прикладу 72.

Етап 1: 2-((2R, 3R)-3-гідрокси-3-(3-гідроксифеніл)-2-метилпропил)ізоіндолін-1,3-діон (82) в результаті реакції з 2-пропилпентил метансульфонатом за методом, описаним для Прикладу 72, дав 2-((2R, 3R)-3-гідрокси-2-метил-3-(3-(2-пропилпентилокси)феніл) пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,414 г; 79 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,75-7,80 (m, 4H), 7,13 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,83-6,88 (m, 2H), 6,67-6,70 (m, 1H), 5,30 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 4,38-4,41 (m, 1H), 3,78 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,70 (dd, $J=5,3$; 13,5 Гц, 1H), 3,41 (dd, $J=9,4$; 13,7 Гц, 1H), 2,21-2,28 (m, 1H), 1,67-1,75 (m, 1H), 1,23-1,42 (m, 8H), 0,85 (t, $J=6,7$ Гц, 6H), 0,65 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

Етап 2: 2-((2R, 3R)-3-гідрокси-2-метил-3-(3-(2-пропилпентилокси)феніл) пропил) ізоіндолін-1,3-діон було піддано операції зняття захисних груп за методом, який було використано у Прикладі 72, щоб отримати неочищений амін, який було очищено за допомогою хроматографії з використанням градієнту 20 % 7N NH₃/MeOH в EtOAc/гексанах (від 50 до 100 %), щоб отримати титильну сполуку Прикладу 55 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,085 г; 31 %). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 7,20 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,85-6,91 (m, 2H), 6,79 (ddd, J=1,0; 2,5 і 8,2 Гц, 1H), 4,37 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3,85 (d, J=5,7 Гц, 2H), 2,83 (dd, J=5,9; 12,7 Гц, 1H), 2,67 (dd, J=5,9; 12,7 Гц, 1H), 1,75-1,87 (m, 2H), 1,31-1,48 (m, 8H), 0,92 (t, J=6,8 Гц, 6H), 0,73 (d, J=7,0 Гц, 3H); ¹³C ЯМР (100 МГц, MeOH-d₄) δ 159,6; 145,7; 128,9; 119,0; 113,2; 112,8; 78,6; 70,6; 45,2; 42,0; 37,7; 33,8; 19,9; 14,0; 13,6; LC-MS (ESI+) 294,4 [M+H]⁺; RP-HPLC: 94,9 %, t_R=5,43 хв.; Хіральна ВЕРХ 96,6 % (ППК), t_R=6,53 хв.

ПРИКЛАД 56

Приготування (1R, 2R)-3-аміно-1-(3-циклопентилметокси)феніл)-2-метилпропан-1-олу



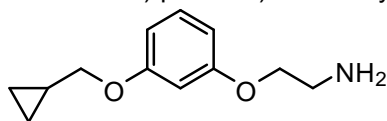
(1R, 2R)-3-аміно-1-(3-циклопентилметокси)феніл)-2-метилпропан-1-ол було отримано за методом, описаним для Прикладу 72.

Етап 1: 2-((2R, 3R)-3-гідрокси-3-(3-гідроксифеніл)-2-метилпропил)ізоіндолін-1,3-діон (82) в результаті реакції з циклопентилметил метансульфонатом за методом, описаним для Прикладу 72, дав 2-((2R, 3R)-3-(3-(циклопентилметокси)феніл)-3-гідрокси-2-метилпропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,295 г; 61 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,75-7,80 (m, 4H), 7,13 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,83-6,88 (m, 2H), 6,66-6,69 (m, 1H), 5,30 (d, J=4,5 Гц, 1H), 4,38-4,41 (m, 1H), 3,77 (d, J=7,0 Гц, 2H), 3,70 (dd, J=5,5; 13,7 Гц, 1H), 3,40 (dd, J=9,4; 13,7 Гц, 1H), 2,20-2,30 (m, 2H), 1,70-1,78 (m, 2H), 1,46-1,62 (m, 4H), 1,26-1,34 (m, 2H), 0,65 (d, J=6,85 Гц, 3H).

Етап 2: 2-((2R, 3R)-3-(3-(циклопентилметокси)феніл)-3-гідрокси-2-метилпропил) ізоіндолін-1,3-діон було піддано операції зняття захисних груп за методом, який було використано в Прикладі 72, щоб отримати неочищений амін, який було очищено за допомогою хроматографії з використанням градієнту 20 % 7N NH₃/MeOH в EtOAc/гексанах (від 50 до 100 %). Отримали титильну сполуку Прикладу 56 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,102 г; 53 %). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 7,20 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,85-6,91 (m, 2H), 6,79 (ddd, J=0,8; 2,5 і 8,0 Гц, 1H), 4,37 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3,83 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,82 (dd, J=5,9; 12,7 Гц, 1H), 2,66 (dd, J=6,1; 12,7 Гц, 1H), 2,28-2,39 (m, 1H), 1,77-1,88 (m, 3H), 1,54-1,71 (m, 4H), 1,33-1,42 (m, 2H), 0,73 (d, J=6,9 Гц, 3H); ¹³C ЯМР (100 МГц, MeOH-d₄) δ 159,6; 145,7; 128,9; 119,0; 113,2; 112,8; 78,6; 72,0; 45,2; 42,1; 39,3; 29,3; 25,25; 13,9; LC-MS (ESI+) 264,5 [M+H]⁺; RP-HPLC: 97,7 %, t_R=4,22 хв.; Хіральна ВЕРХ 98,7 % (ППК), t_R=8,77 хв.

ПРИКЛАД 57

Приготування 2-(3-(циклопропилметокси)фенокси)етанаміну



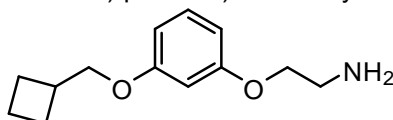
2-(3-(Циклопропилметокси)фенокси)етанамін було отримано за методом, описаним для Прикладу 46.

Етап 1: Суміш фенолу 24 (1,0 г; 3,5 ммоль), (бромометил)циклопропану (0,52 мл; 5,3 ммоль) і цезію карбонату (1,72 г; 5,3 ммоль) в NMP (20 мл) нагрівали при 75°C впродовж ночі. Суміш охолодили до кімнатної температури і розділили між DCM і водою. Органічний шар промили водою, потім розсолон, висушили над Na₂SO₄ і концентрували під зниженим тиском. Очищення за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 0 до 30 % EtOAc-гексани) дала 2-(2-(3-(циклопропилметокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,710 г; 59 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,83-7,89 (m, 2H), 7,67-7,75 (m, 2H), 7,12 (t, J=8 Гц, 1H), 6,42-6,49 (m, 3H), 4,2 (t, J=5,6 Гц, 2H), 4,09 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,74 (d, J=6,8 Гц, 2H), 1,18-1,12 (m, 1H), 0,58-0,64 (m, 2H), 0,30-0,33 (m, 2H).

Етап 2: Зняття захисних груп з 2-(2-(3-(циклопропилметокси)фенокси)етил) ізоіндолін-1,3-діону дало титильну сполуку Прикладу 57 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,254 г; 59 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,18 (t, J=8 Гц, 1H), 6,45-6,5 (m, 3H), 3,88 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,77 (d, J=7,2 Гц, 2H), 2,84 (t, J=5,6 Гц, 2H), 1,71 (bs, 2H), 1,15-1,24 (m, 1H), 0,53-0,57 (m, 2H), 0,29-0,31 (m, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) 159,9; 159,8; 129,9; 106,7; 106,6; 101,1; 71,9; 70,1; 40,9; 10,2; 3,1. MS: 208 [M+1]⁺.

ПРИКЛАД 58

Приготування 2-(3-(циклобутилметокси)фенокси)етанаміну



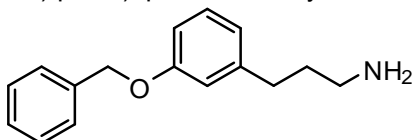
2-(3-(Циклобутилметокси)фенокси)етанамін було отримано за методом, описаним для Прикладу 57.

Етап 1: Алкілування фенолу 24 (бромометил)циклобутаном дало 2-(2-(3-(циклобутилметокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді напівтвердої маси. Вихід (0,720 г; 58 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,83-7,87 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,11 (t, J=8 Гц, 1H), 6,42-6,48 (m, 3H), 4,20 (t, J=5,6 Гц, 2H), 4,12-4,08 (m, 2H), 3,87 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,71-2,74 (m, 1H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,84-1,93 (m, 4H).

Етап 2: Зняття захисних груп з 2-(2-(3-(циклобутилметокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 58 у вигляді блідо-жовтої олії. Вихід (0,316 г; 72 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,14 (t, J=8 Гц, 1H), 6,5 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,46-6,48 (m, 2H), 3,86-3,92 (m, 4H), 2,84 (t, J=6 Гц, 2H), 2,64-2,75 (m, 1H), 2,02-2,09 (m, 2H), 1,87-1,92 (m, 2H), 1,77-1,84 (m, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) 160,0; 159,9; 129,9; 106,7; 106,6; 101,1; 71,4; 70,0; 40,9; 34,0; 24,4; 18,1; 25,5. MS: 222 [M+1]⁺.

ПРИКЛАД 59

Приготування 3-(3-(бензилокси)феніл)пропан-1-аміну



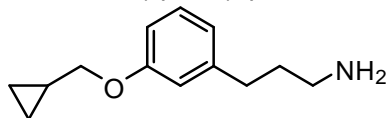
3-(3-(Бензилокси)феніл)пропан-1-амін було отримано за методом, описаним для Прикладу 33.

Етап 1: Замість реакції Міцунобу, простий ефір було утворено алкілуванням, як описано. Суспензію фенолу 58 (1 г; 3,5 ммоль), бензил броміду (0,3 мл; 3,5 ммоль), цезію карбонату (1,158 г; 3,5 ммоль) в NMP (3,5 мл) нагрівали при 70°C впродовж 24 годин. Реакційну суміш погасили додаванням води, екстрагували DCM, промили водою і висушили над безводним Na₂SO₄. Фільтрація і концентрування під зниженим тиском дали неочищений продукт, який було очищено за допомогою флеш-хроматографії (градієнт гексан-етилацетат від 0 до 30 %), щоб отримати 2-(3-(3-(бензилокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,708 г; 55 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,81-7,84 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,30-7,44 (m, 5H), 7,13-7,18 (m, 1H), 6,83-6,85 (m, 1H), 6,80 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,74 (dd, J=7,8; 2,0; 1H), 5,03 (s, 2H), 3,74 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,67 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,0-2,08 (m, 2H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(3-(3-(бензилокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 59 у вигляді майже білої напівтвердої маси. Вихід (0,51 г; 78 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,40-7,45 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,67-6,82 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 2,51-2,58 (m, 4H), 1,58-1,64 (m, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,8; 144,4; 137,7; 129,7; 128,9; 128,2; 128,1; 121,3; 115,3; 112,3; 69,5; 41,4; 35,1; 33,0. MS: 242 [M+1]⁺.

ПРИКЛАД 60

Приготування 3-(3-(циклопропилметокси)феніл)пропан-1-аміну



3-(3-(Циклопропилметокси)феніл)пропан-1-амін було отримано за методом, який використано в Прикладі 59.

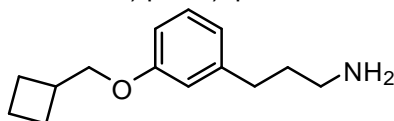
Етап 1: Реакція алкілування фенолу 58 циклопропилметилбромідом дала 2-(3-(3-(циклопропилметокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,410 г; 36 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,81-7,84 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,11-7,16 (m, 1H), 6,73-6,78 (m, 2H), 6,67 (dd, J=8,0; 2,4 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,65 (dd, J=7,6; 2,4 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,94 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,72-3,78 (m, 4H), 2,65 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,98-2,07 (m, 2H), 1,24-1,28 (m, 1H), 0,62-0,66 (m, 2H), 0,32-0,36 (m, 2H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(3-(3-(циклопропилметокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 60 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,34 г; 50 %): ¹H ЯМР (400

МГц, DMSO-d₆) δ 7,12-7,17 (m, 1H), 6,69-6,74 (m, 3H), 3,77 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,49-2,58 (m, 4H), 1,58-1,73 (m, 2H), 1,15-1,22 (m, 1H), 0,52-0,58 (m, 2H), 0,26-0,30 (m, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,7; 143,8; 129,2; 120,4; 114,5; 111,6; 71,8; 41,0; 34,7; 32,6; 10,2; 3,4. MS: 206 [M+1]⁺.

5 ПРИКЛАД 61

Приготування 3-(3-(циклобутилметокси)феніл)пропан-1-аміну



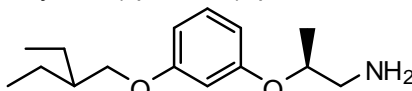
3-(3-(Циклобутилметокси)феніл)пропан-1-амін було отримано за методом, використаним у Прикладі 59.

10 Етап 1: Реакція алкілювання фенолу 58 циклобутилметил бромідом дала 2-(3-(3-(циклобутилметокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,430 г; 34 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,82-7,84 (m, 2H), 7,69-7,71 (m, 2H), 7,11-7,16 (m, 1H), 6,73-6,78 (m, 2H), 6,66 (dd, J=7,6; 2,4 Гц, 1H), 3,88 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,75 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,70-2,79 (m, 1H), 2,66 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2,10-2,17 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 2H), 1,82-1,98 (m, 4H).

15 Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(3-(3-(циклобутилметокси)феніл)пропил) ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 61 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,119 г; 48 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,13-7,17 (m, 1H), 6,70-6,75 (m, 3H), 3,90 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,62-2,71 (m, 1H), 2,49-2,56 (m, 4H), 2,02-2,09 (m, 2H), 1,78-1,92 (m, 4H), 1,59-1,66 (m, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 159,3; 144,3; 129,6; 120,9; 114,9; 112,0; 71,7; 41,4; 35,1; 34,5; 33,0; 24,9; 18,6. MS: 220 [M+1]⁺.

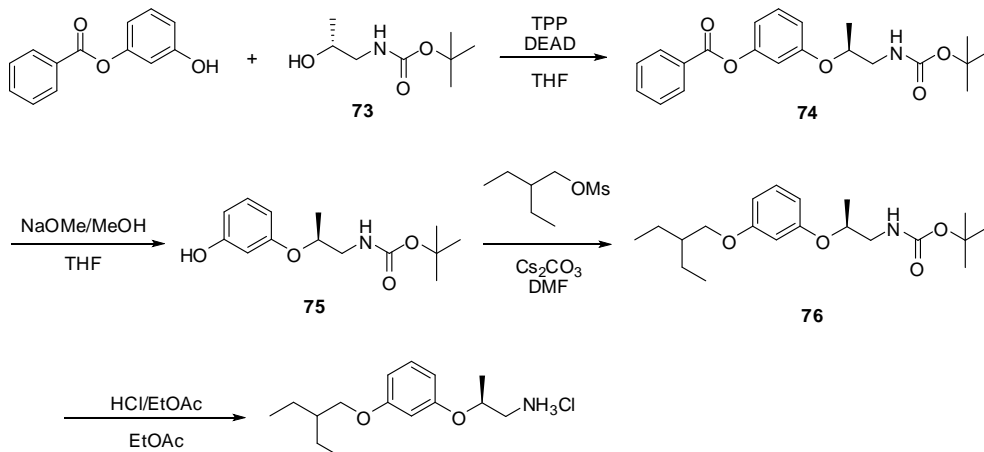
20 ПРИКЛАД 62

Приготування (S)-2-(3-(2-етилбутокси)фенокси)пропан-1-аміну



25 (S)-2-(3-(2-Етилбутокси)фенокси)пропан-1-амін було отримано за методом, показаним на Схемі 21.

Схема 21



30 Етап 1: Алкілювання фенолу 67 спиртом 73 за методом і з очисткою, які були використані для Прикладу 50, дало бензоат 74 у вигляді безбарвної олії. Вихід (12,7 г; 60 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,18-8,21 (m, 2H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,30 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,76-6,83 (m, 3H), 4,86-4,98 (m, 1H), 4,44-4,52 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 1H), 3,18-3,28 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 3H).

35 Етап 2: Деацильовання бензоату 74 за методикою і з очисткою, які були використані для Прикладу 50, дало фенол 75 у вигляді скислої безбарвної олії. Вихід (4,7 г; 66 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,04-7,10 (m, 1H), 6,93 (brs, 1H), 6,40-6,48 (m, 3H), 4,88-5,07 (m, 1H), 4,34-4,44 (m, 1H), 3,38-3,48 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,21 (d, J=6,0 Гц, 3H).

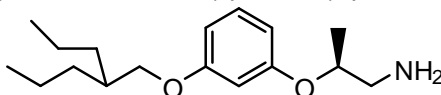
40 Етап 3: Фенол 75 (0,605 г; 2,27 ммоль), 2-етилбутил метансульфонат (0,504 г; 2,8 ммоль) і цезію карбонат (1,1 г; 3,4 ммоль) були поєднані в ДМФ (5 мл), і цю суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакцію екстрагували з насиченого водного амонію хлориду, і об'єднану органіку промили розсолон, висушили над Na₂SO₄, профільтрували і

концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 0 до 30 % EtOAc/гексани) дала феніловий ефір 76 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,527 г; 66 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,11-7,17 (m, 1H), 6,44-6,52 (m, 3H), 4,92 (brs, 1H), 4,41-4,49 (m, 1H), 3,81 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 1H), 1,59-1,69 (m, 1H), 1,36-1,54 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,26 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 0,92 (t, $J=6,4$ Гц, 6H).

Етап 4: Зняття захисних груп з фенілового ефіру 76 за методом, використаним у Прикладі 5, дало титульну сполуку Прикладу 62 гідрохлорид у вигляді рудувато-коричневої твердої маси. Вихід (0,213 г; кількісний). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (brs, 3H), 7,06-7,12 (m, 1H), 6,46-6,58 (m, 3H), 4,64-4,74 (m, 1H), 3,78 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,84-3,06 (m, 2H), 1,56-1,67 (m, 1H), 1,34-1,52 (m, 4H), 1,22 (d, $J=6$ Гц, 3H), 0,90 (t, $J=7,2$ Гц, 6H).

ПРИКЛАД 63

Приготування (S)-2-(3-(2-пропилпентилокси)фенокси)пропан-1-аміну



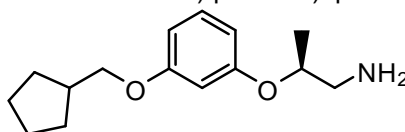
(S)-2-(3-(2-пропилпентилокси)фенокси)пропан-1-амін було отримано за методом, використаним у Прикладі 62.

Етап 1: Алкілювання фенолу 75 2-пропилпентилметансульфонатом дало (S)-tert-бутил 2-(3-(2-пропилпентилокси)фенокси)пропилкарбамат у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,331 г; 52 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,11-7,17 (m, 1H), 6,44-6,52 (m, 3H), 4,91 (bs, 1H), 4,41-4,49 (m, 1H), 3,79 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 1H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,28-1,42 (m, 8H), 1,26 (d, $J=6,0$ Гц, 3H), 0,88-0,93 (m, 6H).

Етап 2: Зняття захисних груп з (S)-tert-бутил 2-(3-(2-пропилпентилокси)фенокси)пропилкарбамату дало титульну сполуку Прикладу 63 гідрохлорид у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,198 г; 60 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (brs, 3H), 7,09 (m, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,44-6,58 (m, 3H), 4,63-4,74 (m, 1H), 3,76 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,82-3,06 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,24-1,45 (m, 8H), 1,22 (d, $J=6$ Гц, 3H), 0,89 (t, $J=7,2$ Гц, 6H).

ПРИКЛАД 64

Приготування (S)-2-(3-(циклопентилметокси)фенокси)пропан-1-аміну



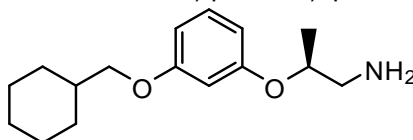
(S)-2-(3-(циклопентилметокси)фенокси)пропан-1-амін було отримано за методом, використаним у Прикладі 62.

Етап 1: Алкілювання фенолу 75 циклопентилметил метансульфонатом дало (S)-tert-бутил 2-(3-(циклопентилметокси)фенокси)пропилкарбамат у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,331 г; 52 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,10-7,16 (m, 1H), 6,44-6,52 (m, 3H), 4,92 (bs, 1H), 4,41-4,49 (m, 1H), 3,79 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,40-3,51 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 1H), 2,26-2,38 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 2H), 1,52-1,68 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,28-1,38 (m, 2H), 1,25 (d, $J=6,0$ Гц, 3H).

Етап 2: Зняття захисних груп з (S)-tert-бутил 2-(3-(циклопентилметокси)фенокси)пропилкарбамату дало титульну сполуку Прикладу 64 гідрохлорид у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,198 г; 60 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,32 (brs, 3H), 7,05-7,13 (m, 1H), 6,42-6,58 (m, 3H), 4,62-4,73 (m, 1H), 3,76 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,80-3,04 (m, 2H), 2,22-2,36 (m, 1H), 1,74-1,86 (m, 2H), 1,50-1,66 (m, 4H), 1,22-1,38 (m, 2H), 1,20 (d, $J=6,0$ Гц, 3H).

ПРИКЛАД 65

Приготування (S)-2-(3-(циклогексилметокси)фенокси)пропан-1-аміну



(S)-2-(3-(циклогексилметокси)фенокси)пропан-1-амін було отримано за методом, використаним у Прикладі 62.

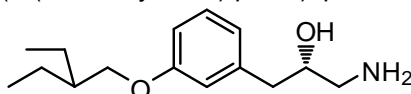
Етап 1: Алкілювання фенолу 75 циклогексилметил метансульфонатом дало (S)-tert-бутил 2-(3-(циклогексилметокси)фенокси)пропилкарбамат у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,331 г; 52 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,13 (m, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,43-6,50 (m, 3H), 4,92 (bs, 1H), 4,38-4,48 (m, 1H), 3,70 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,16-3,25 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,12-1,34 (m, 6H), 0,96-1,08 (m, 2H).

Етап 2: Зняття захисних груп з (S)-tert-бутил 2-(3-(циклогексилметокси)

фенокси)пропилкарбамат дало титульну сполуку Прикладу 64 гідрохлорид у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,198 г; 60 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,37 (brs, 3H), 7,06-7,12 (m, 1H), 6,44-6,58 (m, 3H), 4,62-4,72 (m, 1H), 3,68 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,82-3,02 (m, 2H), 1,78-1,86 (m, 2H), 1,64-1,78 (m, 4H), 1,10-1,34 (m, 4H), 1,21 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 0,94-1,07 (m, 2H).

5 ПРИКЛАД 66

Приготування (S)-1-аміно-3-(3-(2-етилбутоксифеніл)пропан-2-олу



(S)-1-аміно-3-(3-(2-етилбутоксифеніл)пропан-2-ол було отримано за методом, використаним у Прикладі 6.

10 Етап 1: Реакція між 3-бромфенолом (17) (5,0 г; 28,9 ммоль) та 2-етилбутан-1-олом (3,25 г; 31,79 ммоль) була здійснена за методикою, наведеною для Прикладу 6. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, потім розтерли з діетиловим ефіром. Суспензію профільтрували, і фільтрат концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (100 % гексани) дала 1-бром-3-(2-етилбутоксифеніл)пропан-2-ол у вигляді прозорої рідини.

15 Вихід (5,04 г; 62 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,20 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,11 (t, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,07 (dd, $J=8,0$; 2,0 Гц, 1H), 6,92 (dd, $J=8,4$; 2,6 Гц, 1H), 3,84 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 1,61-1,53 (m, 1H), 1,46-1,30 (m, 4H), 0,86 (t, $J=7,4$ Гц, 6H).

Етап 2: Металювання (заміщення металом водню, безпосередньо зв'язаного з атомом вуглецю) 1-бром-3-(2-етилбутоксифеніл)пропан-2-олу з наступним додаванням до (R)-(-)-епіхлоргідрину

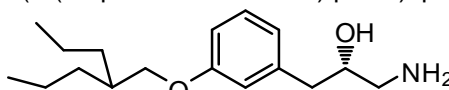
20 дало (S)-1-хлор-3-(3-(2-етилбутоксифеніл)пропан-2-ол. Вихід (1,57 г; 60 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,14 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,78-6,73 (m, 3H), 5,13 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,80 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,52 (dd, $J=10,8$; 4,6 Гц, 1H), 3,43 (dd, $J=11,0$; 5,8 Гц, 1H), 2,74 (dd, $J=13,8$; 5,0 Гц, 1H), 2,62 (dd, $J=13,6$; 7,6 Гц, 1H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,47-1,31 (m, 4H), 0,86 (t, $J=7,2$ Гц, 6H).

Етап 3: Обробка (S)-1-хлор-3-(3-(2-етилбутоксифеніл)пропан-2-олу натрію азидом за методом, використаним у Прикладі 6, дала (S)-1-азидо-3-(3-(2-етилбутоксифеніл)пропан-2-ол, який було використано без подальшої очистки.

Етап 4: Відновлення (S)-1-азидо-3-(3-(2-етилбутоксифеніл)пропан-2-олу за методикою, використаною у Прикладі 6, дало титульну сполуку Прикладу 66. Вихід (0,95 г; 64 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,11 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,75-6,69 (m, 3H), 3,79 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,53-3,47 (m, 1H), 2,62 (dd, $J=13,4$; 5,8 Гц, 1H), 2,40 (dd, obs., 1H), 2,47 (dd, obs., 1H), 2,36 (dd, $J=12,8$; 6,8 Гц, 1H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,47-1,31 (m, 4H), 0,86 (t, $J=7,4$ Гц, 6H).

30 ПРИКЛАД 67

Приготування (S)-1-аміно-3-(3-(2-пропилпентилоксифеніл)пропан-2-олу



35 (S)-1-аміно-3-(3-(2-пропилпентилоксифеніл)пропан-2-ол було отримано за методом, використаним у Прикладі 66.

Етап 1: Реакція 3-бромфенолу (17) (5,0 г; 28,9 ммоль) з 2-пропилпентан-1-олом (4,14 г; 31,79 ммоль) дала 1-бром-3-(2-пропилпентилоксифеніл)пропан-2-ол у вигляді прозорої рідини. Вихід (5,42 г; 60 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,19 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,10 (t, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,07 (dd, $J=8,0$; 2,0 Гц, 1H), 6,91 (dd, $J=8,4$; 2,4 Гц, 1H), 3,83 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 1,74-1,70 (m, 1H), 1,38-1,24 (m, 8H), 0,84 (t, $J=7,0$ Гц, 6H).

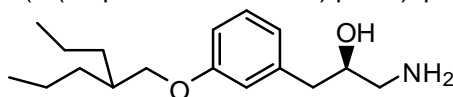
Етап 2: Металювання 1-бром-3-(2-пропилпентилоксифеніл)пропан-2-олу з наступним додаванням (R)-(-)-епіхлоргідрину дало (S)-1-хлор-3-(3-(2-пропилпентилоксифеніл)пропан-2-ол. Вихід (1,52 г; 58 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,14 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,77-6,72 (m, 3H), 5,14 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,78 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,52 (dd, $J=10,8$; 4,4 Гц, 1H), 3,43 (dd, $J=11,2$; 5,6 Гц, 1H), 2,74 (dd, $J=13,6$; 5,2 Гц, 1H), 2,60 (dd, $J=13,6$; 7,6 Гц, 1H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,39-1,25 (m, 8H), 0,85 (t, $J=7,0$ Гц, 6H).

Етап 3: Обробка (S)-1-хлор-3-(3-(2-пропилпентилоксифеніл)пропан-2-олу натрію азидом за методом, який було використано у Прикладі 66, дала (S)-1-азидо-3-(3-(2-пропилпентилоксифеніл)пропан-2-ол, який було використано без подальшої очистки.

Етап 4: Відновлення (S)-1-азидо-3-(3-(2-пропилпентилоксифеніл)пропан-2-олу було здійснено за методикою, наведеною в Прикладі 66, дало титульну сполуку Прикладу 67. Вихід (1,02 г; 70 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,11 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,74-6,68 (m, 3H), 3,78 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,53-3,47 (m, 1H), 2,62 (dd, $J=13,6$; 5,8 Гц, 1H), 2,51 (dd, obs., 1H), 2,47 (dd, obs., 1H), 2,37 (dd, $J=13,6$; 6,8 Гц, 1H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,40-1,25 (m, 8H), 0,85 (t, $J=7,0$ Гц, 6H).

55 ПРИКЛАД 68

Приготування (R)-1-аміно-3-(3-(2-пропилпентилокси)феніл)пропан-2-олу



(R)-1-аміно-3-(3-(2-пропилпентилокси)феніл)пропан-2-ол було отримано за методом, використаним у Прикладі 66.

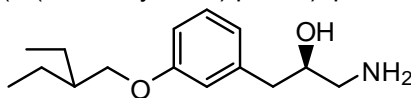
Етап 1: Металювання 1-бром-3-(2-пропилпентилокси)бензолу з наступним додаванням (S)-(+)-епіхлоргідрином дало (R)-1-хлор-3-(3-(2-пропилпентилокси)феніл)пропан-2-ол. Вихід (1,55 г; 59 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,14 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,77-6,72 (m, 3H), 5,13 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,78 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,52 (dd, $J=10,8$; 4,4 Гц, 1H), 3,43 (dd, $J=10,8$; 5,6 Гц, 1H), 2,74 (dd, $J=13,6$; 5,2 Гц, 1H), 2,61 (dd, $J=13,2$; 7,4 Гц, 1H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,39-1,25 (m, 8H), 0,85 (t, $J=7,0$ Гц, 6H).

Етап 2: Обробка (R)-1-хлор-3-(3-(2-пропилпентилокси)феніл)пропан-2-олу натрію азидом за методом, який було використано у Прикладі 66, дала (R)-1-азидо-3-(3-(2-пропилпентилокси)феніл)пропан-2-ол, який було використано без подальшої очистки.

Етап 3: Відновлення (R)-1-азидо-3-(3-(2-пропилпентилокси)феніл)пропан-2-олу було здійснено за методикою, наведеною в Прикладі 66 дало титульну сполуку Прикладу 68. Вихід (1,05 г; 71 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,11 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,75-6,68 (m, 3H), 3,78 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,55-3,49 (m, 1H), 2,64 (dd, $J=13,2$; 5,6 Гц, 1H), 2,52 (dd, obs., 1H), 2,48 (dd, obs., 1H), 2,37 (dd, $J=12,8$; 7,0 Гц, 1H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,40-1,25 (m, 8H), 0,86 (t, $J=7,0$ Гц, 6H).

ПРИКЛАД 69

Приготування (R)-1-аміно-3-(3-(2-етилбутоксифеніл)пропан-2-олу



(R)-1-аміно-3-(3-(2-етилбутоксифеніл)пропан-2-ол було отримано за методом, використаним у Прикладі 6.

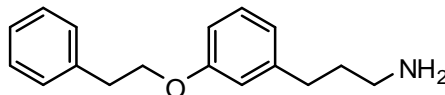
Етап 1: Металювання 1-бром-3-(2-етилбутоксифеніл)бензолу з наступним додаванням до (S)-(+)-епіхлоргідрину дало (R)-1-хлор-3-(3-(2-етилбутоксифеніл)пропан-2-ол. Вихід (1,55 г; 59 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,14 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,77-6,72 (m, 3H), 5,13 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,78 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,52 (dd, $J=10,8$; 4,4 Гц, 1H), 3,43 (dd, $J=10,8$; 5,6 Гц, 1H), 2,74 (dd, $J=13,6$; 5,2 Гц, 1H), 2,61 (dd, $J=13,2$; 7,4 Гц, 1H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,39-1,25 (m, 8H), 0,85 (t, $J=7,0$ Гц, 6H).

Етап 2: Обробка (R)-1-хлор-3-(3-(2-етилбутоксифеніл)пропан-2-олу натрію азидом за методом, який було використано у Прикладі 66 дала (R)-1-азидо-3-(3-(2-етилбутоксифеніл)пропан-2-ол, який було використано без подальшої очистки.

Етап 3: Відновлення (R)-1-азидо-3-(3-(2-етилбутоксифеніл)пропан-2-олу було здійснено за методикою, наведеною в Прикладі 66 дало титульну сполуку Прикладу 69. Вихід (1,05 г; 71 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,11 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,75-6,68 (m, 3H), 3,78 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,55-3,49 (m, 1H), 2,64 (dd, $J=13,2$; 5,6 Гц, 1H), 2,52 (dd, obs., 1H), 2,48 (dd, obs., 1H), 2,37 (dd, $J=12,8$; 7,0 Гц, 1H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,40-1,25 (m, 8H), 0,86 (t, $J=7,0$ Гц, 6H).

ПРИКЛАД 70

Приготування 3-(3-фенетоксифеніл)пропан-1-аміну



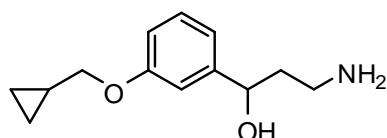
3-(3-Фенетоксифеніл)пропан-1-амін було отримано за методом, використаним у Приклад 33.

Етап 1: Реакція Міцунобу між фенолом 58 і фено етиловим спиртом дала 2-(3-(3-фенетоксифеніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,360 г; 30 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,77-7,81 (m, 2H), 7,66-7,71 (m, 2H), 7,22-7,34 (m, 6H), 6,71-6,78 (m, 2H), 6,65 (dd, $J=7,2$; 2,0 Гц, 1H), 3,87 (t, $J=6,8$; 2H), 3,74 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,88 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,65 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(3-(3-фенетоксифеніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діону дало 3-(3-фенетоксифеніл)пропан-1-амін у вигляді жовтої олії. Вихід (0,220 г; 59 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,30-7,34 (m, 4H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,12-7,18 (m, 1H), 6,71-6,77 (m, 3H), 4,15 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,01 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,48-2,58 (m, 4H), 1,60-1,68 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 143,7; 138,4; 129,2; 128,9; 128,3; 126,2; 120,6; 114,5; 111,6; 67,9; 40,6; 35,6; 33,8; 32,4. MS: 256 $[\text{M}+1]^+$.

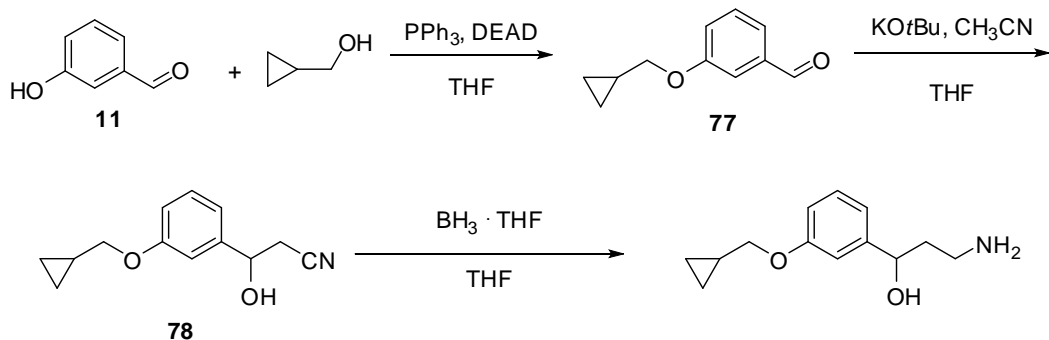
ПРИКЛАД 71

Приготування 3-аміно-1-(3-(циклопропилметокси)феніл)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3-(циклопропилметокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методом, показаним на Схемі 22.

Схема 22



5

Етап 1: Реакція сполучення між 3-гідроксибензальдегідом (11) (8,46 г; 69,3 ммоль) та циклопропилкарбінолом (5,0 г; 69,3 ммоль) була проведена за методикою, наведеною для Прикладу 4. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, а залишок розтерли з діетиловим ефіром. Отриманий білий осад видалили фільтрацією. Розтирання і фільтрацію повторили. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 0 до 10 % EtOAc-гексани), яку було здійснено двічі, дала феніловий ефір 77 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,87 г; 7 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,62 (s, 1H), 7,08-7,10 (m, 2H), 7,01-7,04 (m, 1H), 6,81-6,87 (m, 1H), 3,52 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,89-0,99 (m, 1H), 0,29-0,34 (m, 2H), 0,0-0,04 (m, 2H).

10

Етап 2: До охолодженого до -50°C розчину калію *tert*-бутоксиду (5,9 мл 1М розчину в ТГФ, 5,9 ммоль) в атмосфері аргону додали краплями безводний ацетонітрил (0,22 г; 5,4 ммоль), і реакційну суміш перемішували 15 хвилин при -50°C . До цього додали, теж краплями, розчин фенілового ефіру 77 (0,865 г; 4,9 ммоль) в безводному ТГФ (3 мл), продовжуючи перемішування при -50°C ще 30 хвилин. Реакційній суміші дали нагрітись до кімнатної температури, потім погасили насиченим водним NH_4Cl (20 мл). Суміш екстрагували EtOAc, а органічний шар промили розсоллом, висушили над Na_2SO_4 , і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 0 до 30 % EtOAc-гексани) дала гідроксинітрил 78 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,4 г; 38 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,92-6,98 (m, 1H), 6,58-6,64 (m, 2H), 6,52-6,56 (m, 1H), 4,64 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,47 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,48 (brs, 1H), 2,40 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,86-0,98 (m, 1H), 0,26-0,38 (m, 2H), -0,06-0,04 (m, 2H).

15

20

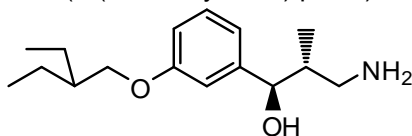
Етап 3: До розчину гідроксинітрилу 78 (0,36 г; 1,56 ммоль) в сухому ТГФ (3 мл) в атмосфері аргону повільно додали комплекс боран-тетрагідрофуран (2 мл; 2,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували під зворотним холодильником впродовж 2 годин, потім погасили додаванням насиченого водного NaHCO_3 (5 мл). Муміш екстрагували EtOAc, органічний шар промили розсоллом, висушили над Na_2SO_4 і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (5 % (7М NH_3/MeOH)/дихлорметан) дала титульну сполуку Прикладу 71 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,086 г; 21 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,88-6,97 (m, 1H), 6,57-6,66 (m, 2H), 6,44-6,56 (m, 1H), 4,59 (d, $J=8,0$; 1H), 3,48 (d, $J=7,2$; 2H), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,56-2,66 (m, 1H), 2,50 (br s, 2H), 1,48-1,58 (m, 1H), 1,34-1,46 (m, 1H), 0,86-0,98 (m, 1H), 0,26-0,34 (m, 2H), -0,04-0,04 (m, 2H).

25

30

ПРИКЛАД 72

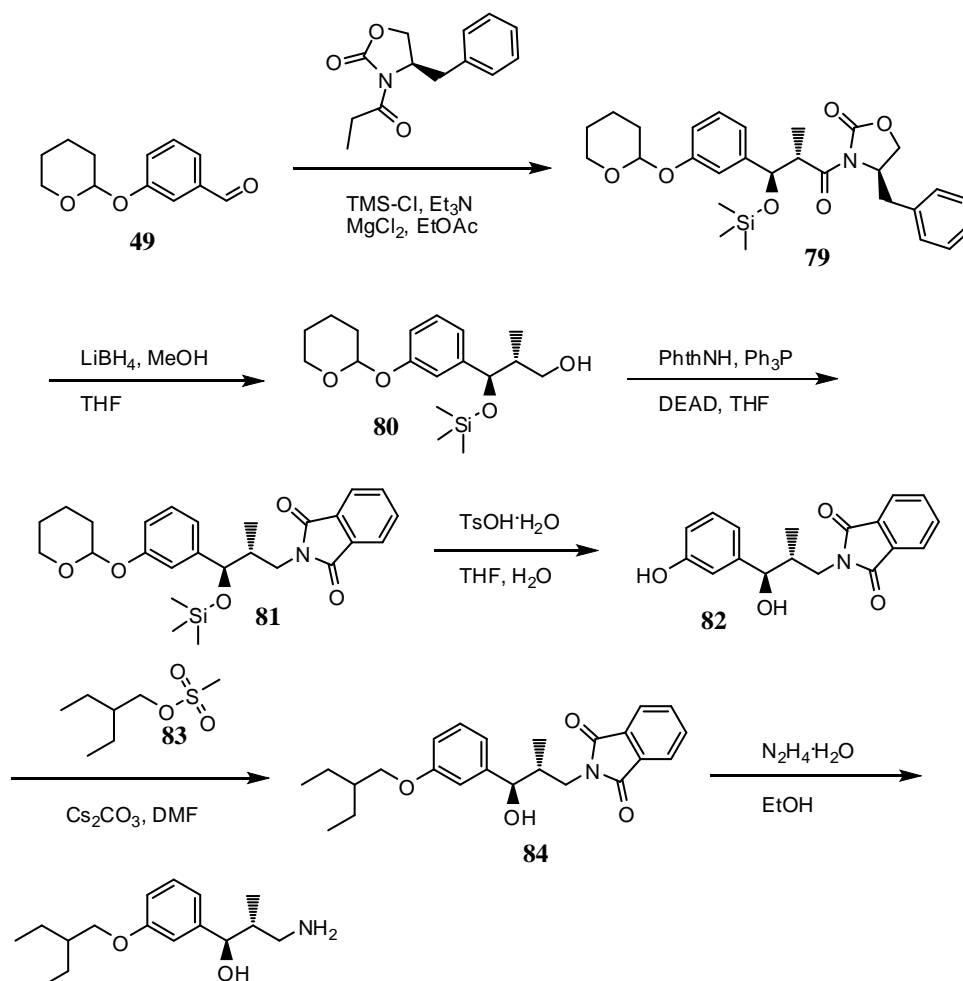
Приготування (1R, 2R)-3-аміно-1-(3-(2-етилбутокси)феніл)-2-метилпропан-1-олу



(1R, 2R)-3-аміно-1-(3-(2-етилбутокси)феніл)-2-метилпропан-1-ол було отримано за методом, представленим на Схемі 23.

Схема 23

40



Етап 1: Конденсація (R)-4-бензил-3-пропіонілоксазолідин-2-ону 3-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)бензальдегідом (49) за методом, використаним в Прикладі 45, дала оксазолідинон 79 у вигляді безбарвної олії. Вихід (19,11 г; кількісний). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,34-7,45 (m, 6H), 7,03-7,145 (m, 3H), 5,54 (dt, J=3,2; 6,9 Гц, 1H), 4,98 (dd, J=1,2; 9,6 Гц, 1H), 4,79-4,84 (m, 1H), 4,40 (t, J=8,6 Гц, 1H), 4,23 (dd, J=2,9; 8,8 Гц, 1H), 4,09-4,20 (m, 1H), 3,82-3,88 (m, 1H), 3,59-3,65 (m, 1H), 3,13 (dd, J=3,2; 13,5 Hz, 1H), 3,02 (dd, J=7,4; 13,5 Гц, 1H), 1,80-2,00 (m, 3H), 1,60-1,74 (m, 3H), 0,86 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,00 (d, J=1,2 Гц, 9H).

Етап 2: До охолодженої (0 °C) суспензії LiBH₄ (6,57 г; 301,7 ммоль) в безводному ТГФ (75 мл) додали MeOH (6,2 мл), і суміш перемішували при 0 °C 20 хвилин. Після цього додали розчин оксазолідинону 79 (19,1 г; 37,3 ммоль) в безводному ТГФ (170 мл), і реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 4 годин. Розчин NH₄Cl (25 %, 100 мл) повільно додали до реакційної суміші за більше ніж 1 годину і перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 годин. Шари розділились, водний шар екстрагували MTBE, об'єднані органічні шари промили насиченим розсолон, висушили безводним MgSO₄, профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Залишок було очищено за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 5 до 30 % EtOAc/гексан), щоб отримати спирт 80 у вигляді безбарвної олії. Вихід (8,57 г; 68 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,22 (dt, J=2,9; 7,8 Гц, 1H), 6,98-7,02 (m, 1H), 6,87-7,02 (m, 2H), 5,41 (dt, J=3,3; 8,4 Гц, 1H), 4,49 (dd, J=5,7; 6,8 Гц, 1H), 3,87-3,94 (m, 1H), 3,56-3,67 (m, 3H), 1,90-2,06 (m, 2H), 1,85-1,89 (m, 2H), 1,58-1,73 (m, 3H), 0,81 (dd, J=5,1, 7,0 Гц, 3H), 0,00 (s, 9H).

Етап 3: Реакція Міцунобу між спиртом 80 і фталімідом за методом, який було використано в Прикладі 45, дала фталімід 81 у вигляді безбарвної олії. Вихід (10,39 г; 91 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,76-7,92 (m, 4H), 7,13-7,19 (m, 1H), 6,93-6,98 (m, 1H), 6,86-6,91 (m, 1H), 6,76-6,83 (m, 1H), 5,37 (dt, J=3,3; 15,5 Гц, 1H), 4,57 (t, J=5,5 Гц, 1H), 3,62-3,77 (m, 2H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,40 (ddd, J=1,4; 9,2; 13,7 Гц, 1H), 2,24-2,31 (m, 1H), 1,65-1,89 (m, 3H), 1,44-1,64 (m, 3H), 0,64 (dd, J=3,5; 6,9 Гц, 3H), -0,06 (s, 9H).

Етап 4: Суміш захищеного ТНР фенолу 81 (4,10 г; 8,51 ммоль) і p-толуолсульфонової кислоти моногідрату (0,36 г; 1,9 ммоль) в ТГФ (40 мл) і води (10 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 годин. Розчинник видалили у вакуумі, залишок обробили 20 %

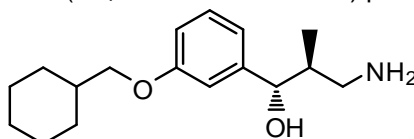
гексаном/EtOAc. Осад відфільтрували, промили гексаном, потім 20 % EtOAc/гексаном. Очистка осаду за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 40 до 100 % EtOAc/гексану) дала фенол 82 у вигляді білої твердої маси. Вихід (1,74 г; 83 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,21 (s, 1H), 7,76-7,83 (m, 4H), 7,05 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,68-6,74 (m, 2H), 6,55 (ddd, J=1,0; 2,4; 8,0 Гц, 1H), 5,26 (d, J=4,1 Гц, 1H), 4,32 (dd, J=4,1; 6,3 Гц, 1H), 3,69 (dd, J=5,1; 13,7 Гц, 1H), 3,42 (dd, J=9,8; 13,5 Гц, 1H), 2,15-2,22 (m, 1H), 0,61 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Етап 5: Суміш мезилату 83 (0,230 г; 1,28 ммоль), фенолу 82 (0,348 г; 1,12 ммоль) і Cs_2CO_3 (0,502 г; 1,54 ммоль) в безводному ДМФ (7 мл) перемішували в атмосфері аргону при 60 °C впродовж 24 годин. Водний NH_4Cl (25 %, 100 мл) і продукт екстрагували двічі EtOAc. Об'єднану органіку промили насиченим розсолон, висушили над безводним MgSO_4 , профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очистка осаду за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 до 50 % EtOAc/гексану) дала простий ефір 83 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,216 г; 49 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,75-7,80 (m, 4H), 7,14 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,83-6,88 (m, 2H), 6,67-6,70 (m, 1H), 5,30 (d, J=4,3 Гц, 1H), 4,38-4,41 (m, 1H), 3,79 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3,70 (dd, J=5,5; 13,7 Гц, 1H), 3,41 (dd, J=9,4; 13,7 Гц, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 1,54-1,62 (m, 1H), 1,31-1,47 (m, 4H), 0,87 (t, J=7,4 Гц, 6H), 0,65 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Етап 6: Фталімід 83 було піддано операції зняття захисних груп за методикою, яку ббуло використано у Прикладі 45, щоб отримати неочищений амін, який було очищено за допомогою хроматографії з використанням градієнту 20 % 7N NH_3/MeOH в EtOAc/гексанах (від 50 до 100 %), щоб отримати титульну сполуку Прикладу 72 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,051 г; 23 %). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ 7,20 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,85-6,91 (m, 2H), 6,79 (ddd, J=0,8; 2,5; 8,2 Гц, 1H), 4,37 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3,87 (d, J=5,5 Гц, 2H), 2,83 (dd, J=5,7; 12,7 Гц, 1H), 2,66 (dd, J=5,9; 12,7 Гц, 1H), 1,78-1,88 (m, 1H), 1,58-1,67 (m, 1H), 1,39-1,56 (m, 4H), 0,93 (t, J=7,4 Гц, 6H), 0,73 (d, J=6,8 Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, MeOH- d_4) δ 159,6; 145,7; 128,9; 119,0; 113,2; 112,8; 78,6; 69,8; 45,2; 42,1; 41,3; 23,3; 14,0; 10,3; LC-MS (ESI+) 266,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RP-HPLC: 94,9 %, $t_R=4,56$ хв.; Хіральна ВЕРХ 97,9 % (AUC), $t_R=7,20$ хв.

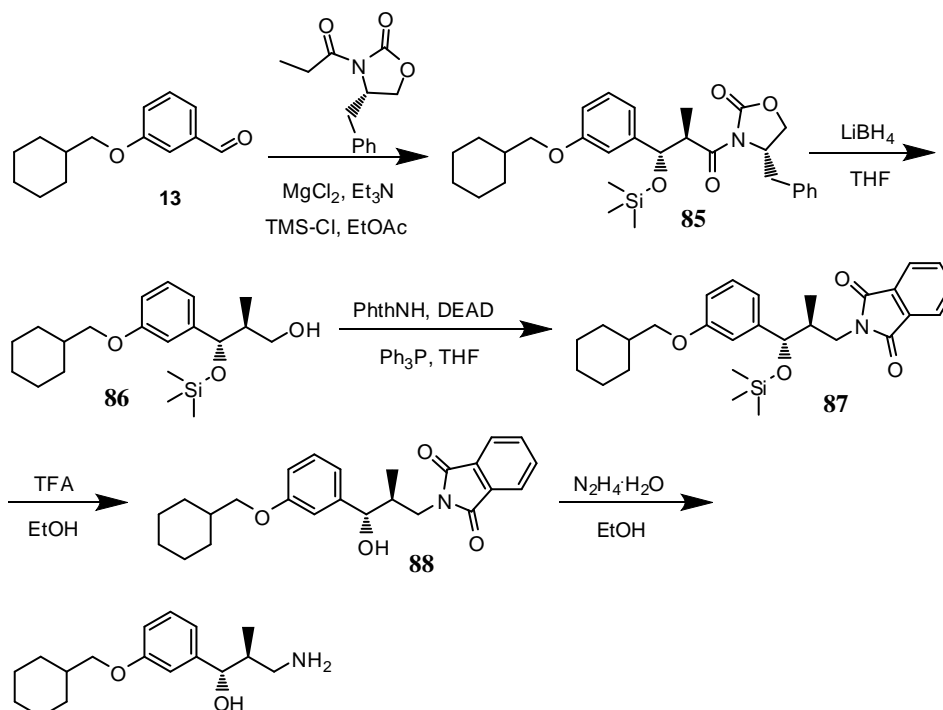
ПРИКЛАД 73

Приготування (1S, 2S)-3-аміно-1-(3-циклогексилметокси)феніл)-2-метилпропан-1-олу



3-((1S, 2S)-3-аміно-1-(3-циклогексилметокси)феніл)-2-метилпропан-1-ол було отримано за методикою, показаною на Схемі 24.

Схема 24



Етап 1: До суміші (S)-4-бензил-3-пропіонілоксазолідин-2-ону (2,16 г; 9,26 ммоль), безводного

MgCl₂ (0,104 г; 1,09 ммоль) і 3-(циклогексилметокси)бензальдегіду (13) (2,22 г; 10,2 ммоль) в EtOAc (20 мл) додали Et₃N (2,7 мл; 19,4 ммоль), а потім хлортриметилсилан (1,8 мл; 14,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі впродовж 24 годин, після чого профільтрували через шар силікагелю, який потім промили EtOAc. Фільтрат концентрували під зниженим тиском, а залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 1 до 30 % EtOAc/гексан), щоб отримати імід 85 у вигляді безбарвної олії. Вихід (4,63 г; кількісний). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,22-7,34 (m, 6H), 6,88-6,93 (m, 2H), 6,81-6,84 (m, 1H), 4,87 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,29 (t, J=8,6 Гц, 1H), 4,12 (dd, J=3,0 Гц, 8,6 Гц, 1H), 4,05 (dd, J=7,0 Гц, 9,4 Гц, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,03 (dd, J=3,0 Гц, 13,5 Гц, 1H), 2,91 (dd, J=7,6 Гц, 13,5 Гц, 1H), 1,60-1,79 (m, 6H), 1,08-1,26 (m, 3H), 0,96-1,08 (m, 2H), 0,74 (d, J=7,04 Гц, 3H), -0,10 (s, 9H).

Етап 2: До розчину імиду 85 (2,01 г; 4,45 ммоль) в безводному ТГФ (30 мл) додали розчин LiBH₄ в ТГФ (2М, 5 мл, 10 ммоль) в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували впродовж 18 годин при кімнатній температурі, після чого повільно додали насичений водний розчин NH₄Cl (15 мл), а потім MTBE. Суміш перемішували 15 хвилин, шари розділились, органічний шар промили розсоллом, висушили над безводним MgSO₄, профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 5 до 40 % EtOAc/гексан), щоб отримати спирт 86 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,57 г; 37 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,16 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,73-6,80 (m, 3H), 4,49 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,30 (t, J=5,3 Гц, 1H), 3,69-3,76 (m, 2H), 3,38-3,43 (m, 1H), 3,22-3,28 (m, 1H), 1,61-1,80 (m, 7H), 1,11-1,27 (m, 3H), 0,96-1,07 (m, 2H), 0,61 (d, J=6,9 Гц, 3H), -0,07 (s, 9H).

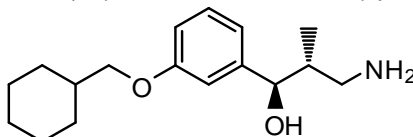
Етап 3: До охолодженого (0 °C) розчину спирту 86 (0,57 г; 1,63 ммоль), фталіміду (0,35 г; 2,38 ммоль) і Ph₃P (0,72 г; 2,75 ммоль) в безводному ТГФ (20 мл) в атмосфері аргону додали розчин діетил азодикарбоксилату (0,5 мл, 3,00 ммоль) в безводному ТГФ (3 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години в атмосфері аргону, підігрівуючи до кімнатної температури, після чого розчинник видалили у вакуумі, а залишок розчинили в дихлорметані/гексані і очистили за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 5 до 30 % EtOAc/гексан), щоб отримати фталімід 87 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,62 г; 80 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,78 (m, 4H), 7,14 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,80-6,84 (m, 2H), 6,66-6,69 (m, 1H), 4,57 (d, J=6,1 Гц, 1H), 3,63-3,74 (m, 3H), 3,40 (dd, J=13,7 Гц, 9,2 Гц, 1H), 2,25-2,32 (m, 1H), 1,61-1,79 (m, 6H), 1,12-1,27 (m, 3H), 0,96-1,08 (m, 2H), 0,64 (d, J=6,9 Гц, 3H), -0,05 (s, 9H).

Етап 4: До розчину TMS ефіру 87 (0,62 г; 1,29 ммоль) в EtOH (абс., 20 мл) додали трифтороцтову кислоту (25 мкл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 50 хвилин, концентрували під зниженим тиском, випарили з EtOAc, потім з гексаном, щоб отримати спирт 88 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,58 г; кількісний). Цей продукт було взято на наступний етап без подальшої очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,76-7,80 (m, 4H), 7,13 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,82-6,86 (m, 2H), 6,65-6,68 (m, 1H), 4,40 (d, J=6,1 Гц, 1H), 3,67-3,74 (m, 3H), 3,40 (dd, J=13,7 Гц, 9,4 Гц, 1H), 2,21-2,28 (m, 1H), 1,61-1,79 (m, 6H), 1,10-1,27 (m, 3H), 0,97-1,10 (m, 2H), 0,65 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Етап 5: Розщеплення фталімідом спирту 88 було здійснено за методикою, описаною в Прикладі 1, за виключенням того, що реакційну суміш перемішували при 40 °C впродовж 18 годин. Продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з використанням 4 % 7N NH₃/MeOH в дихлорметані, щоб отримати титульну сполуку Прикладу 73 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,29 г; 80 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,15 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,78-6,80 (m, 2H), 6,73 (ddd, J=1,0 Гц, 2,5 Гц і 8,2 Гц, 1H), 4,30 (d, J=7,4 Гц, 1H), 3,72 (d, J=6,5 Гц, 2H), 2,57-2,59 (m, 2H), 1,57-1,79 (m, 7H), 1,11-1,27 (m, 3H), 0,96-1,08 (m, 2H), 0,59 (d, J=6,9 Гц, 3H); ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 159,2; 147,4; 129,3; 119,6; 113,4; 113,3; 78,3; 73,2; 46,2; 42,5; 37,9; 26,7; 26,0; 16,9; 15,4; ESI MS m/z 278,2 [M+H]⁺. Хіральна ВЕРХ 97,7 % (ППК), t_R=8,8 хв.

ПРИКЛАД 74

Приготування (1R, 2R)-3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)-2-метилпропан-1-олу



3-((1R, 2R)-3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)-2-метилпропан-1-ол було отримано за методикою, використаною у Прикладі 73.

Етап 1: Конденсація (R)-4-бензил-3-пропіонілоксазолідин-2-ону альдегідом 13 за методикою, використаною у Прикладі 45, дала (S)-4-бензил-3-((2S, 3R)-3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-2-метил-3-(триметилсілокси)пропаноїл)оксазолідин-2-он у вигляді безбарвної олії. Вихід (4,30 г; кількісний). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,22-7,34 (m, 6H), 6,88-6,93 (m, 2H), 6,81-6,84 (m, 1H),

4,87 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,29 (t, J=8,6 Гц, 1H), 4,12 (dd, J=3,0 Гц, 8,6 Гц, 1H), 4,05 (dd, J=7,0 Гц, 9,4 Гц, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,03 (dd, J=3,0 Гц, 13,5 Гц, 1H), 2,91 (dd, J=7,6 Гц, 13,5 Гц, 1H), 1,60-1,79 (m, 6H), 1,08-1,26 (m, 3H), 0,96-1,08 (m, 2H), 0,74 (d, J=7,04 Гц, 3H), -0,10 (s, 9H).

Етап 2: Розщеплення іміду оксазолідиноном за методикою, описаною в Прикладі 73, дало 2R, 3R)-3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-2-метил-3-(триметилсілілокси)пропан-1-ол у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,77 г; 45 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,16 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,73-6,80 (m, 3H), 4,49 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,30 (t, J=5,3 Гц, 1H), 3,69-3,76 (m, 2H), 3,38-3,43 (m, 1H), 3,22-3,28 (m, 1H), 1,61-1,80 (m, 7H), 1,11-1,27 (m, 3H), 0,96-1,07 (m, 2H), 0,61 (d, J=6,9 Гц, 3H), -0,07 (s, 9H).

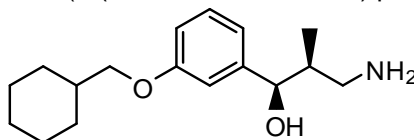
Етап 3: Реакція Міцунобу за методикою, описаною у Прикладі 73, дала 2-((2S, 3S)-3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-2-метил-3-(триметилсілілокси)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,58 г; 60 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,78 (m, 4H), 7,14 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,80-6,84 (m, 2H), 6,66-6,69 (m, 1H), 4,57 (d, J=6,1 Гц, 1H), 3,63-3,74 (m, 3H), 3,40 (dd, J=13,7 Гц, 9,2 Гц, 1H), 2,25-2,32 (m, 1H), 1,61-1,79 (m, 6H), 1,12-1,27 (m, 3H), 0,96-1,08 (m, 2H), 0,64 (d, J=6,9 Гц, 3H), -0,05 (s, 9H).

Етап 4: Зняття захисних груп з ефіру за допомогою TMS за методом, описаним в Прикладі 73, дало 2-((2S, 3S)-3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідрокси-2-метилпропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,58 г; кількісний). Цей продукт було взято на наступний етап без подальшої очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,76-7,80 (m, 4H), 7,13 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,82-6,86 (m, 2H), 6,65-6,68 (m, 1H), 4,40 (d, J=6,1 Гц, 1H), 3,67-3,74 (m, 3H), 3,40 (dd, J=13,7 Гц, 9,4 Гц, 1H), 2,21-2,28 (m, 1H), 1,61-1,79 (m, 6H), 1,10-1,27 (m, 3H), 0,97-1,10 (m, 2H), 0,65 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Етап 5: Розщеплення фталімідом іміду було здійснено за методикою, описаною в Прикладі 73, щоб отримати титульну сполуку Прикладу 74 у вигляді безбарвної олії. Вихід 0,232 г (69 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,15 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,78-6,80 (m, 2H), 6,73 (ddd, J=1,0 Гц, 2,5 Гц і 8,2 Гц, 1H), 4,30 (d, J=7,4 Гц, 1H), 3,72 (d, J=6,5 Гц, 2H), 2,57-2,59 (m, 2H), 1,57-1,79 (m, 7H), 1,11-1,27 (m, 3H), 0,96-1,08 (m, 2H), 0,59 (d, J=6,9 Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 159,2; 147,4; 129,3; 119,6; 113,4; 113,3; 78,3; 73,2; 46,2; 42,5; 37,9; 26,7; 26,0; 16,9; 15,4; ESI MS m/z 278,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Хіральна ВЕРХ 97,5 % (ППК), $t_R=8,3$ хв.

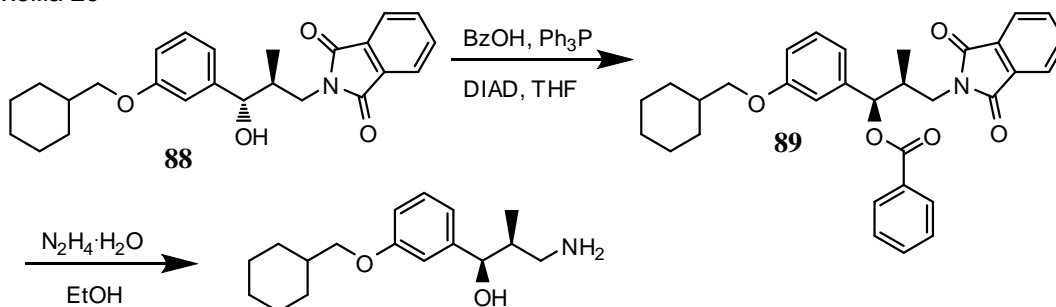
ПРИКЛАД 75

Приготування (1R, 2S)-3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)-2-метилпропан-1-олу



3-((1R, 2S)-3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)-2-метилпропан-1-ол було отримано за методикою, показаною на Схемі 25.

Схема 25



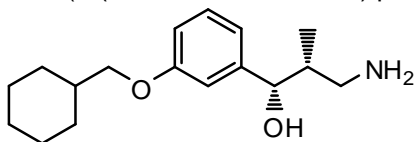
Етап 1: До холодного (0 °C) розчину Ph_3P (0,315 г; 1,20 ммоль) в безводному ТГФ (3 мл) додали розчин DIAD (0,252 г; 1,24 ммоль) в безводному ТГФ (3 мл) в атмосфері Ar. Реакційну суміш перемішували при 0 °C 5 хвилин, після чого утворився білий осад комплексу Ph_3P -DIAD. До цієї суспензії додали розчин 2-((2S, 3S)-3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідрокси-2-метилпропил)ізоіндолін-1,3-діон (88) (0,403 г; 0,99 ммоль) в безводному ТГФ (3 мл), а потім розчин бензойної кислоти (0,134 г; 1,10 ммоль) в безводному ТГФ (3 мл). До реакційної суміші додали додаткову кількість в ТГФ (2 мл) і перемішували її при 0 °C 20 хвилин, після чого дали нагрітись до кімнатної температури за 30 хвилин. Суміш концентрували під зниженим тиском, а залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 до 100 % EtOAc/гексан), щоб отримати бензоат 89 у вигляді білої піни. Вихід (0,316 г; 63 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,00-8,03 (m, 2H), 7,76-7,80 (m, 4H), 7,63-7,68 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,18 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,83-6,85 (m, 2H), 6,72-6,76 (m, 1H), 5,81 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3,68-3,74 (m, 3H), 3,50 (dd, J=6,8 Гц,

13,9 Гц, 1H), 2,50-2,53 (m, 1H), 1,58-1,75 (m, 6H), 1,06-1,24 (m, 3H), 0,95-1,02 (m, 2H), 0,93 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Етап 2: Депротекція (зняття захисних груп) імідобензоату 89 за методикою, описаною в Прикладі 33, крім використання 5-кратного надлишку гідразину моногідрату для отримання титульної сполуки Прикладу 75 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,030 г; 15 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,15 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,78-6,81 (m, 2H), 6,88-6,72 (m, 1H), 4,60 (d, J=4,1 Гц, 1H), 3,71 (d, J=6,5 Гц, 2H), 2,56 (dd, J=6,3 Гц, 12,5 Гц, 1H), 2,40 (dd, J=6,1 Гц, 12,5 Гц, 1H), 1,50-1,84 (m, 7H), 1,08-1,27 (m, 4H), 0,96-1,07 (m, 2H), 0,66 (d, J=6,9 Гц, 3H). ESI MS m/z 278,6 [M+H] $^+$. Хіральна ВЕРХ: 97,8 %, t_R =9,13 хв.

ПРИКЛАД 76

Приготування (1S, 2R)-3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)-2-метилпропан-1-олу



(1S, 2R)-3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)-2-метилпропан-1-ол було отримано за методикою, описаною для Прикладу 75.

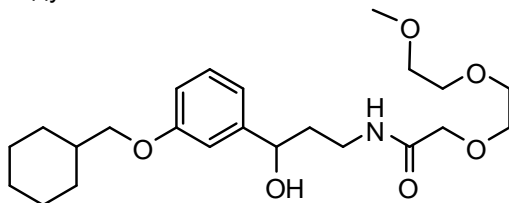
Етап 1: Реакція Міцунобу за методикою, описаною для Прикладі 75, дала (1S, 2R)-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)-2-метилпропил бензоат у вигляді білої піни. Вихід (0,456 г; 76 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,00-8,03 (m, 2H), 7,76-7,80 (m, 4H), 7,63-7,68 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,18 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,83-6,85 (m, 2H), 6,72-6,76 (m, 1H), 5,81 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3,68-3,74 (m, 3H), 3,50 (dd, J=6,8 Гц, 13,9 Гц, 1H), 2,50-2,53 (m, 1H), 1,58-1,75 (m, 6H), 1,06-1,24 (m, 3H), 0,95-1,02 (m, 2H), 0,93 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Етап 2: Депротекція (1S, 2R)-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)-2-метилпропил бензоату за методикою, описаною для Прикладі 75, дала N-((2R, 3S)-3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідрокси-2-метилпропил)бензамід у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,179 г; 52 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,37 (t, J=5,7 Гц, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 7,39-7,52 (m, 3H), 7,17 (t, J=15,7 Гц, 1H), 6,80-6,87 (m, 2H), 6,70-6,74 (m, 1H), 5,14 (d, J=4,7 Гц, 1H), 4,56 (t, J=4,3 Гц, 1H), 3,72 (d, J=6,3 Гц, 2H), 3,24-3,32 (m, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 1,58-1,80 (m, 6H), 1,08-1,28 (m, 3H), 0,94-1,58 (m, 2H), 0,69 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Етап 3: Суміш N-((2R, 3S)-3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідрокси-2-метилпропил)бензаміду (0,179 г; 0,47 ммол), гідразину моногідрату (0,2 мл), водного розчину NaOH (50 % в/в, 0,5 мл) і NaOEt (30 % в MeOH, 1 мл) нагрівали при 60 °C в атмосфері аргону впродовж 6 днів. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском, додали розсіл і екстрагували продукт в МТВЕ. Суміш концентрували під зниженим тиском, а залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії (5 % 7N NH/MeOH в CH_2Cl_2), щоб отримати титульну сполуку Прикладу 76 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,049 г; 38 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,15 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,78-6,81 (m, 2H), 6,88-6,72 (m, 1H), 4,60 (d, J=4,1 Гц, 1H), 3,71 (d, J=6,5 Гц, 2H), 2,56 (dd, J=6,3 Гц, 12,5 Гц, 1H), 2,40 (dd, J=6,1 Гц, 12,5 Гц, 1H), 1,50-1,84 (m, 7H), 1,08-1,27 (m, 4H), 0,96-1,07 (m, 2H), 0,66 (d, J=6,9 Гц, 3H); ESI MS 278,5 [M+H] $^+$. Хіральна ВЕРХ: 92,6 %, t_R =10,0 хв.

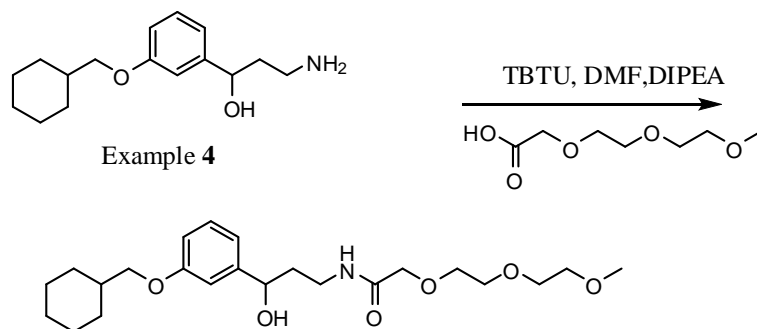
ПРИКЛАД 77

Приготування N-(3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідроксипропил)-2-(2-(2-метоксиетокси)етокси)ацетаміду



N-(3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідроксипропил)-2-(2-(2-метоксиетокси)етокси)ацетамід було отримано за методикою, показаною на Схемі 26.

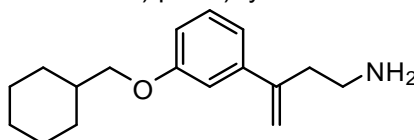
Схема 26



Етап 1: До суміші 2-(2-(2-метоксиетокси)етокси)оцтової кислоти (0,6 г; 3,34 ммоль), TBTU (1,2 г; 4,0 ммоль) і DIPEA (1,3 мл, 4,0 ммоль) в DMF (20 мл) додали 3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1-ол (1,0 г; 3,34 ммоль). Отриману суміш перемішували впродовж 18 годин при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш розвели етилацетатом (100 мл), промили водою (2 × 100 мл), розсолем (100 мл), висушили (Na₂SO₄) і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 до 50 % EtOAc-гексани) дала титульну сполуку Прикладу 77 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,7 г; 50 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,65 (t, J=5,6 Гц, 1H), 7,17 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,82-6,85 (m, 2H), 6,72-6,75 (m, 1H), 5,22 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,48-4,52 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,72 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,39-3,41 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,12-3,17 (m, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,66 (s, 2H), 1,61-1,79 (m, 8H), 1,08-1,28 (m, 3H), 0,98-1,06 (m, 2H).

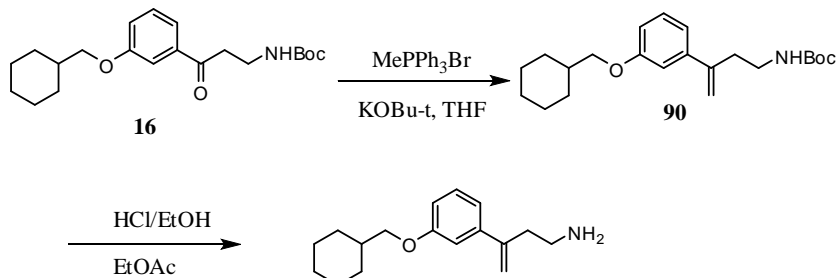
ПРИКЛАД 78

Приготування 3-(3-(циклогексилметокси)феніл)бут-3-ен-1-аміну



3-(3-(Циклогексилметокси)феніл)бут-3-ен-1-амін було отримано за методикою, показаною на Схемі 27.

Схема 27

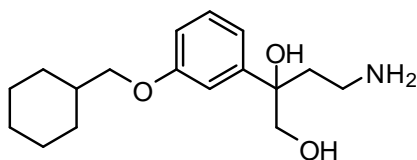


Етап 1: До суспензії метилтрифенілфосфонію броміду (1,2 г; 3,32 ммоль) в ТГФ (10 ml) додали KOtBu (1M в ТГФ, 6,1 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування впродовж 30 хвилин додали сполуку 16 (1,0 г; 2,77 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин, після чого додали AcOH (0,18 г; 2,77 ммоль). Суміш профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 15 до 50 % EtOAc-гексани) дала олефін 90 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,56 г; 56 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,22 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,91-6,96 (m, 2H), 6,79-6,81 (m, 1H), 5,35 (d, J=1,2 Гц, 1H), 5,08 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4,51 (bs, 1H), 3,75 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,67 (t, J=7,8 Гц, 2H), 1,66-1,91 (m, 7H), 1,42 (s, 9H), 1,15-1,35 (m, 4H), 1,01-1,10 (m, 2H).

Етап 2: Депротекція tert-бутил 3-(3-(циклогексилметокси)феніл)бут-3-енілкарбамат за методикою, яку було використано в Прикладі 5, дала титульну сполуку Прикладу 78 у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,1 г; 82 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,82 (bs, 3H), 7,25 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,85-7,03 (m, 3H), 5,46 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,76 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,79-2,88 (m, 2H), 2,74 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,60-1,84 (m, 6H), 1,13-1,28 (m, 3H), 0,98-1,08 (m, 2H).

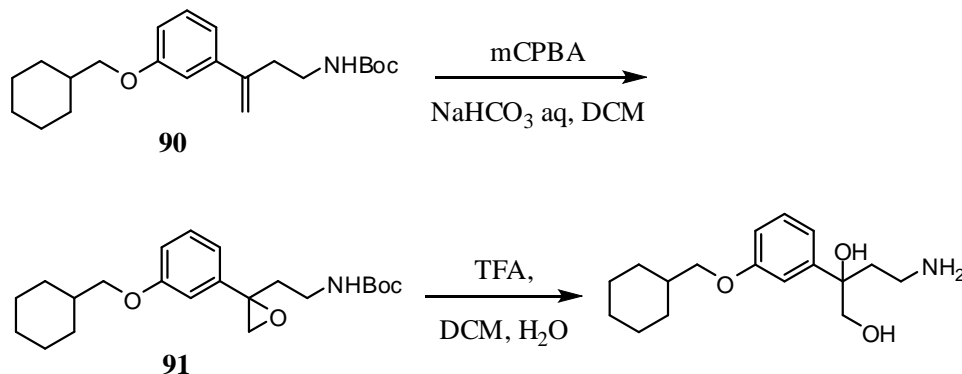
ПРИКЛАД 79

Приготування 4-аміно-2-(3-(циклогексилметокси)феніл)бутан-1,2-діолу



4-Аміно-2-(3-(циклогексилметокси)феніл)бутан-1,2-діол було отримано за методикою, показаною на Схемі 28.

Схема 28



5

Етап 1: Епоксидування *tert*-бутил 3-(3-(циклогексилметокси)феніл)бут-3-енілкарбамату (90) за методикою, яку було використано в Прикладі 10, дало *tert*-бутил 2-(2-(3-(циклогексилметокси)феніл)оксіран-2-іл)етилкарбамат (91) у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,07 г; 64 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,22 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,86-6,90 (m, 2H), 6,79-6,82 (m, 1H), 6,37 (t, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,74 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,93 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,89 (qt, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,66 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,18-2,26 (m, 1H), 1,61-1,84 (m, 7H), 1,33 (s, 9H), 1,13-1,24 (m, 4H), 0,98-1,08 (m, 2H).

10

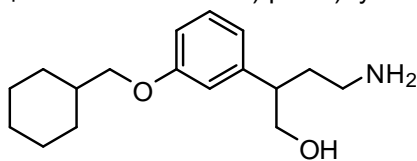
Етап 2: До суміші *tert*-бутил 2-(2-(3-(циклогексилметокси)феніл)оксіран-2-іл)етилкарбамату (91) (0,04 г; 0,11 ммоль) в DCM (3 мл) додали воду (0,1 мл) і TFA (0,8 мл). Отриману суміш перемішували впродовж 2 годин при кімнатній температурі і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (15 % 7M NH_3 в метанолі-DCM) дала титульну сполуку Прикладу 79 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,03 г; 93 %): ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,28 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,90-6,93 (m, 2H), 6,84-6,87 (m, 1H), 3,76 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,65 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,19-3,26 (m, 1H), 2,86-2,95 (m, 1H), 2,30-2,39 (m, 2H), 1,67-1,89 (m, 7H), 1,20-1,48 (m, 4H), 1,02-1,13 (m, 2H).

15

20

ПРИКЛАД 80

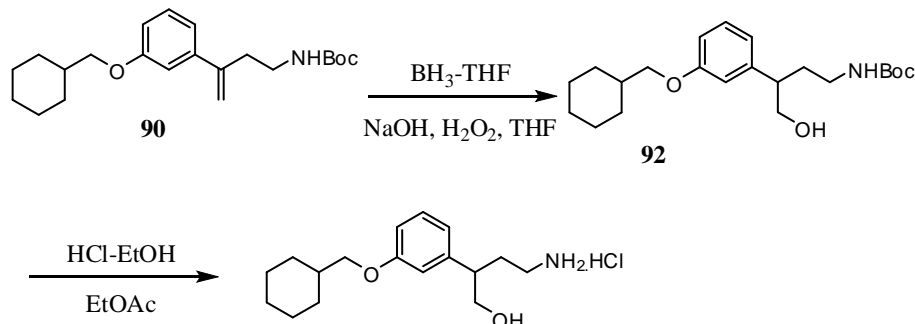
Приготування 4-аміно-2-(3-(циклогексилметокси)феніл)бутан-1-олу



4-Аміно-2-(3-(циклогексилметокси)феніл)бутан-1-ол було отримано за методикою, показаною на Схемі 29.

25

Схема 29



Етап 1: До розчину *tert*-бутил 3-(3-(циклогексилметокси)феніл)бут-3-енілкарбамату (90) (0,32 г; 0,89 ммоль) в ТГФ (10 мл) додали BH_3 (1М в ТГФ, 2,4 мл, 2,4 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування впродовж 4 годин, додали водний NaOH (1 М, 6,0 мл, 6,0

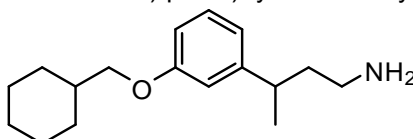
30

ммоль) і суміш перемішували при 60 °С впродовж 2,5 годин і при кімнатній температурі впродовж 18 годин. До суміші додали H_2O_2 (6 мл, 30 %) і перемішували при 50 °С 2 години. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом (2 × 50 мл). Частину етилацетату промили розсолем (50 мл), висушили (Na_2SO_4) і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 30 до 75 % EtOAc -гексани) дала *tert*-бутил 3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-4-гідроксибутил карбамат (92) у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,2 г; 60 %): ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,17 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,73-6,78 (m, 3H), 3,74 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,58-3,68 (m, 2H), 2,91 (t, $J=7,8$ Гц, 2H), 2,66-2,76 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 3H), 1,67-1,78 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,20-1,35 (m, 3H), 1,01-1,14 (m, 2H).

Етап 2: Депротекція *tert*-бутил 3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-4-гідрокси бутилкарбамату (92) за методикою, яку було використано у Прикладі 5, дала титульну сполуку Прикладу 80 гідрохлорид у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,06 г; 72 %): ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,21 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,76-6,83 (m, 3H), 3,74 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,60-3,72 (m, 2H), 2,70-2,78 (m, 3H), 2,12-2,21 (m, 1H), 1,68-1,98 (m, 7H), 1,20-1,46 (m, 3H), 1,02-1,14 (m, 2H).

ПРИКЛАД 81

Приготування 3-(3-(циклогексилметокси)феніл)бутан-1-аміну



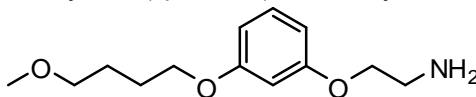
3-(3-(Циклогексилметокси)феніл)бутан-1-амін було отримано за методикою, яку було використано у Прикладах 10 і 5.

Етап 1: Гідрогенізація *tert*-бутил 3-(3-(циклогексилметокси)феніл)бут-3-енілкарбамату за методикою, яку було використано у Прикладі 10, дала *tert*-бутил 3-(3-(циклогексилметокси)феніл)бутилкарбамат у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,23 г; 92 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,17 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,68-6,75 (m, 3H), 3,69-3,74 (m, 4H), 2,95-3,08 (m, 2H), 2,65-2,74 (m, 1H), 1,65-1,86 (m, 7H), 1,41 (s, 9H), 1,15-1,35 (m, 3H), 0,98-1,09 (m, 2H).

Етап 2: Депротекція *tert*-бутил 3-(3-(циклогексилметокси)феніл)бутилкарбамату за методикою, використаною у Прикладі 5, дала титульну сполуку Прикладу 83 гідрохлорид у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,07 г; 90 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,67 (bs, 3H), 7,18 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,71-6,76 (m, 3H), 3,72 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,70-2,75 (m, 1H), 1,60-1,82 (m, 8H), 1,10-1,26 (m, 6H), 0,96-1,06 (m, 2H).

ПРИКЛАД 82

Приготування 2-(3-(4-метоксибутоксифенокси)етанаміну



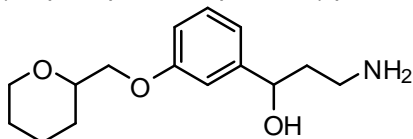
2-(3-(4-Метоксибутоксифенокси)етанамін було отримано за методикою, описаною в Прикладі 7.

Етап 1: Реакція Міцунобу між фенолом 24 і 4-метоксибутанолом дала 2-(2-(3-(4-метоксибутоксифенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,58 г; 44 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,85-7,88 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,11 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,42-6,47 (m, 3H), 4,20 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,10 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,92 (t, $J=6$ Гц, 2H), 3,42 (t, $J=6$ Гц, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,74-1,86 (m, 2H), 1,6-1,74 (m, 2H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(2-(3-(4-метоксибутоксифенокси) етил) ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 82 у вигляді блідо-жовтої олії. Вихід (0,241 г; 66 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,14 (t, $J=8$ Гц, 1H), 6,45-6,51 (m, 3H), 3,93 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,87 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,35 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,84 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 1,71-1,86 (m, 2H), 1,58-1,71 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) 159,9; 159,8; 129,9; 106,7; 106,6; 101,1; 71,5; 70,2; 67,1; 57,8; 40,9; 25,6; 25,5. MS: 240 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 83

Приготування 3-аміно-1-(3-((тетрагідро-2H-пиран-2-іл)фенокси)феніл)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3- ((тетрагідро-2H-пиран-2-іл) фенокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методикою, використаною у Прикладі 34.

Етап 1: Алкілювання 3-бромбензальдегіду з тетрагідро-пиран-2-ілметилмовим ефіром

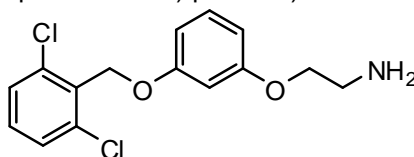
метансульфонової кислоти дало 3-((тетрагідро-2H-пиран-2-іл)метокси) бензальдегід у вигляді прозорої олії. Вихід (1,4 г; 77 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,96 (s, 1H), 7,39-7,47 (m, 3H), 7,20-7,25 (m, 1H), 3,92-4,09 (m, 4H), 3,39-3,77 (m, 1H), 1,89-1,94 (m, 1H), 1,42-1,71 (m, 5H).

Етап 2: Додавання ацетонітрилу до 3-((тетрагідро-2H-пиран-2-іл)метокси) бензальдегіду дало 3-гідрокси-3-(3-((тетрагідро-2H-пиран-2-іл)метокси)феніл) пропан нїтрил у вигляді жовтої олії. Вихід (1,1 г; 66 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,26-7,31 (m, 1H), 6,93-6,99 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 4,97-5,03 (m, 1H), 3,68-4,01 (m, 4H), 3,47-3,55 (m, 1H), 2,75 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,90-1,93 (m, 1H), 1,43-1,71 (m, 5H).

Етап 3: Відновлення 3-гідрокси-3-(3-((тетрагідро-2H-пиран-2-іл)метокси)феніл) пропаннїтрил з використанням $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ дало титульну сполуку Прикладу 83 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,59 г; 53 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,15-7,21 (m, 1H), 6,84-6,88 (m, 2H), 6,73-6,77 (m, 1H), 4,62 (t, $J=6,2$ Гц, 1H), 3,85-3,91 (m, 3H), 3,58-3,62 (m, 1H), 3,32-3,42 (m, 1H), 2,55-2,68 (m, 2H), 1,79-1,83 (m, 1H), 1,25-1,66 (m, 7H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 158,4; 148,3; 128,9; 117,9; 112,4; 111,7; 75,4; 71,2; 70,8; 67,3; 42,4; 40,1; 27,7; 25,5; 22,6. MS: 266 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 84

Приготування 2-(3-(2,6-дихлорбензилокси)фенокси)етан аміну



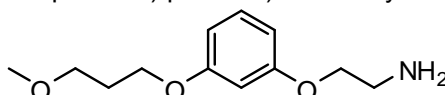
2-(3-(2,6-Дихлорбензилокси)фенокси)етан амін було отримано за методикою, описаною у Прикладі 94.

Етап 1: Реакція алкілування фенолу 24 2,6-дихлорбензил бромідом дала 2-(2-(3-(2,6-дихлорбензилокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,73 г; 47 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,85-7,88 (m, 2H), 7,71-7,82 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,22 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,15-7,19 (m, 1H), 6,60 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,52 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,22 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,11 (t, $J=5,6$ Гц, 2H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(2-(3-(2,6-дихлорбензилокси)фенокси) етил) ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 84 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,27 г; 53 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,55-7,58 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 6,62-6,64 (m, 2H), 6,56 (dd, $J=8,0$; 2,0 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,90 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,85 (t, $J=5,8$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 160,0; 159,6; 136,0; 131,7; 131,5; 130,0; 128,8; 107,4; 106,7; 101,3; 70,2; 64,9; 40,9. MS: 312 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 85

Приготування 2-(3-(3-метоксипропокси)фенокси)етанаміну



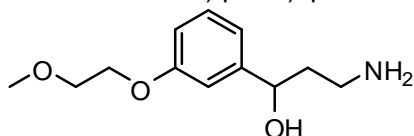
2-(3-(3-Метоксипропокси)фенокси)етанамін було описано за методикою, описаною в Прикладі 94.

Етап 1: Реакція алкілування фенолу 24 3-метокси-пропиловим ефіром метансульфонової кислоти дала 2-(2-(3-(3-метоксипропокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (1,1 г; 88 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,85-7,87 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,10-7,14 (m, 1H), 6,43-6,49 (m, 3H), 4,19 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,10 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,98 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,53 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,92-2,04 (m, 2H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(2-(3-(3-метоксипропокси)фенокси) етил) ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 85 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,209 г; 33 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,12-7,17 (m, 1H), 6,45-6,50 (m, 3H), 3,98 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,87 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,45 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,84 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 1,89-1,95 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 159,9; 159,8; 129,9; 106,7; 106,6; 101,1; 70,2; 68,5; 64,5; 57,9; 41,0; 28,9. MS: 226 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 86

Приготування 3-аміно-1-(3-(2-метоксиетокси)феніл)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3-(2-метоксиетокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методикою, описаною в Прикладі 54.

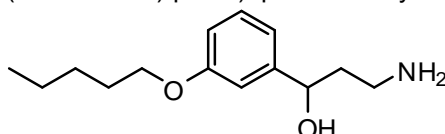
Етап 1: Алкілювання 3-гідроксибензальдегіду 2-метокси-етилового ефіру метансульфонової кислоти дало 3-(2-метокси-етокси)бензальдегід у вигляді прозорої олії. Вихід (0,96 г; 66 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,97 (s, 1H), 7,41-7,48 (m, 3H), 7,22-7,24 (m, 1H), 4,18 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,78 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,47 (s, 3H).

Етап 2: Додавання ацетонітрилу до 3-(2-метокси-етокси)бензальдегіду дало 3-(3-(2-метокси-етокси)-феніл)-3-гідроксипропіонітрил у вигляді жовтої олії. Вихід (1,4 г; 63 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,27-7,32 (m, 1H), 6,95-7,0 (m, 2H), 6,91 (dd, $J=8,0$; 1,8 Гц, 1H), 5,0 (t, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,12 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,76 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,75 (d, $J=6,2$ Гц, 2H).

Етап 3: Відновлення 3-(3-(2-метокси-етокси)-феніл)-3-гідрокси-пропіонітрилу з використанням $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ дало титульну сполуку Прикладу 86 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,45 г; 36 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,18-7,22 (m, 1H), 6,86-6,89 (m, 2H), 6,76 (dd, $J=8,4$; 2,0 Гц, 1H), 4,63 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,06 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,65 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,58-2,66 (m, 2H), 1,60-1,65 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158,3; 148,3; 129,0; 118,0; 112,4; 111,7; 71,2; 70,4; 66,7; 58,2; 42,3. MS: 226 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 87

Приготування 3-аміно-1-(3-(пентилокси)феніл)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3-(пентилокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методикою, описаною у Прикладі 34.

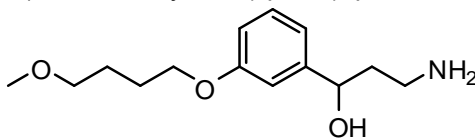
Етап 1: Алкілювання 3-гідроксибензальдегіду (11) 1-бромпентаном дало 3-пентилоксибензальдегід у вигляді прозорої олії. Вихід (1,65 г; 69 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,97 (s, 1H), 7,42-7,45 (m, 2H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 4,01 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H), 1,34-1,50 (m, 4H), 0,95 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

Етап 2: Додавання ацетонітрилу до 3-пентилоксибензальдегіду дало 3-гідрокси-3-(3-пентилоксифеніл)пропіонітрил у вигляді жовтої олії. Вихід (1,11 г; 67 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,30 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,92-6,98 (m, 2H), 6,87 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,02 (m, 1H), 3,98 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,76 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,75-1,83 (m, 2H), 1,32-1,49 (m, 4H), 0,92 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

Етап 3: Відновлення 3-гідрокси-3-(3-пентилоксифеніл)пропіонітрилу з використанням Raney-Ni дало титульну сполуку Прикладу 87 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,310 г; 28 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,16-7,21 (m, 1H), 6,84-6,88 (m, 2H), 6,74 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,62 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,93 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,57-2,65 (m, 2H), 1,67-1,73 (m, 2H), 1,60-1,66 (m, 2H), 1,30-1,43 (m, 4H), 0,90 (t, $J=6,8$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158,5; 148,2; 128,9; 117,7; 112,3; 111,7; 71,2; 67,2; 42,4; 38,9; 28,4; 27,7; 21,9; 13,9. MS: 238 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 88

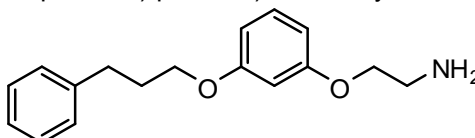
Приготування 3-аміно-1-(3-(4-метоксибутоксифеніл)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3-(4-метоксибутоксифеніл)пропан-1-ол було отримано за методикою, описаною в Прикладі 34.

ПРИКЛАД 89

Приготування 2-(3-(3-фенілпропокси)фенокси)етанаміну



2-(3-(3-Фенілпропокси)фенокси)етанамін було отримано за методикою, описаною в Прикладі 94.

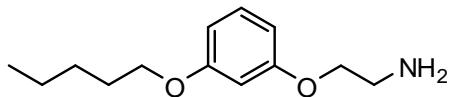
Етап 1: Реакція алкілювання фенолу 24 1-бром-3-фенілпропаном дала 2-(2-(3-(3-фенілпропокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (1,4 г; 98 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,84-7,86 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 4H), 7,10-7,15 (m, 1H), 6,46-6,49 (m, 2H), 6,42-6,45 (m, 1H), 4,20 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,10 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,91 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,78 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,0-2,09 (m, 2H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(2-(3-(3-фенілпропокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 89 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,263 г; 25 %): ^1H ЯМР

(400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,27-7,30 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 6,46-6,51 (m, 3H), 3,93 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,87 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,84 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,73 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,96-2,03 (m, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 159,9; 159,8; 141,4; 129,9; 128,3; 125,8; 106,7; 106,6; 101,1; 70,2; 66,6; 40,9; 31,4; 30,3. MS: 272 [M+1]⁺.

ПРИКЛАД 90

Приготування 2-(3-(пентилокси)фенокси)етанаміну



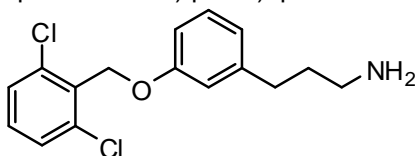
2-(3-(Пентилокси)фенокси)етанаміну було отримано за методикою, описаною в Прикладі 94.

Етап 1: Алкілування фенолу 24 пентил бромідом дала 2-(2-(3-(пентилокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (1,0 г; 80 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,84-7,87 (m, 2H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,10-7,14 (m, 1H), 6,42-6,48 (m, 3H), 4,20 (t, J=5,6 Гц, 2H), 4,10 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,89 (t, J=6,6 Гц, 2H), 1,71-1,78 (m, 2H), 1,34-1,45 (m, 4H), 0,92 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(2-(3-(пентилокси)фенокси) етил)ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 90 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,346 г; 38 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,12-7,16 (m, 1H), 6,45-6,49 (m, 3H), 3,92 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,89 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,84 (t, J=5,8 Гц, 2H), 1,65-1,72 (m, 2H), 1,31-1,42 (m, 4H), 0,92 (t, J=7,2 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 159,9; 159,8; 129,9; 106,6; 106,5; 101,1; 70,2; 67,3; 41,0; 28,4; 27,7; 21,9; 13,9. MS: 224 [M+1]⁺.

ПРИКЛАД 91

Приготування 3-(3-(2,6-дихлорбензилокси)феніл)пропан-1-аміну



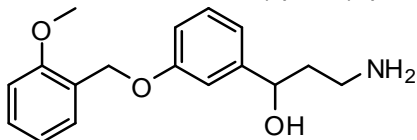
3-(3-(2,6-Дихлорбензилокси)феніл)пропан-1-амін було отримано за методикою, описаною в Прикладі 59.

Етап 1: Реакція алкілування фенолу 58 2,6-дихлорбензилбромідом дала 2-(3-(3-(2,6-дихлорбензилокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,780 г; 51 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,82-7,85 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,35-7,38 (m, 1H), 6,86-6,79 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,80 (dd, J=8,2; 2,4 Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,76 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,68 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,00-2,09 (m, 2H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(3-(3-(2,6-дихлорбензилокси) феніл)пропил) ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 8 у вигляді блідо-жовтої олії. Вихід (0,36 г; 59 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,55-7,58 (m, 2H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 6,85-6,88 (m, 2H), 6,81-6,84 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 2,50-2,60 (m, 4H), 1,60-1,69 (m, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,5; 144,1; 136,0; 131,8; 131,5; 129,3; 128,8; 121,3; 114,6; 111,7; 64,7; 41,1; 34,9; 32,6. MS: 310 [M+1]⁺.

ПРИКЛАД 92

Приготування 3-аміно-1-(3-(2-метоксибензилокси)феніл)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3-(2-метоксибензилокси)феніл)пропан-1-ол амін було отримано за методикою, описаною в Прикладі 108.

Етап 1: Алкілування 3-гідроксибензальдигіду (11) 2-метокси-бензиловим ефіром метансульфонової кислоти дало 3-(2-метоксибензилокси)бензальдегід у вигляді прозорої олії. Вихід (1,62 г; 81 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,97 (s, 1H), 7,41-7,53 (m, 4H), 7,26-7,36 (m, 2H), 6,92-7,0 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

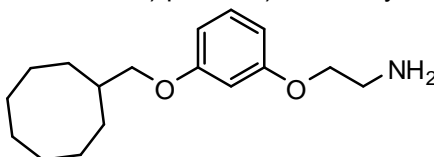
Етап 2: Додавання ацетонітрилу до 3-(2-метоксибензилокси) бензальдегіду дало 3-(3-(2-метоксибензилокси)феніл)-3-гідроксипропаннітрил у вигляді жовтої олії. Вихід (0,88 г; 47 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,42-7,46 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 2H), 6,90-7,06 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 5,01 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,76-2,82 (m, 2H).

Етап 3: Відновлення 3-(3-(2-метоксибензилокси)феніл)-3-гідроксипропаннітрил з використанням ВН₃·DMS дало титульну сполуку Прикладу 8 у вигляді безбарвної олії. Вихід

(0,48 г; 54 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,07-7,41 (m, 4H), 6,90-6,93 (m, 3H), 6,81 (dd, $J=2,0$; 2,4 Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,63 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,57-2,67 (m, 2H), 1,58-1,65 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 158,3; 156,8; 148,3; 129,2; 128,9; 124,8; 120,3; 118,0; 112,6; 111,9; 110,8; 71,2; 64,3; 55,4; 42,3. MS: 288 $[\text{M}+1]^+$.

5 ПРИКЛАД 93

Приготування 2-(3-(циклооктилметокси)фенокси)етанаміну



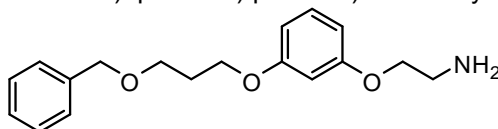
2-(3-(Циклооктилметокси)фенокси)етанамін було отримано за методикою, описаною в Прикладі 94.

10 Етап 1: Реакція алкілування фенолу 24 циклооктилметилним ефіром метансульфонової кислоти дала 2-(2-(3-(циклооктилметокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,920 г; 64 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,85-7,87 (m, 2H), 7,71-7,73 (m, 2H), 7,09-7,11 (m, 1H), 6,42-6,46 (m, 3H), 4,20 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,11 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,65 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,92-1,99 (m, 1H), 1,21-1,80 (m, 14H).

15 Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(2-(3-(циклооктилметокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 93 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,260 г; 42 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,11-7,16 (m, 1H), 6,46-6,49 (m, 3H), 3,88 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,70 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,84 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 1,89-1,94 (m, 1H), 1,30-1,75 (m, 14H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 160,5; 160,4; 130,3; 107,2; 107,1; 101,7; 73,5; 70,6; 41,4; 37,3; 29,2; 27,0; 26,3; 25,4. MS: 264 $[\text{M}+1]^+$.

20 ПРИКЛАД 94

Приготування 2-(3-(3-(бензилокси)пропокси)фенокси)етанаміну



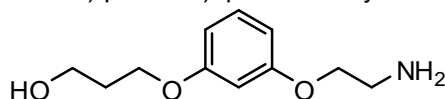
25 2-(3-(3-(Бензилокси)пропокси)фенокси)етанамін було отримано за методикою, описаною в Прикладі 7.

Етап 1: Суспензію фенолу 24 (1 г; 3,5 ммоль), 3-бензилоксипропилового ефіру метансульфонової кислоти (0,3 мл; 3,5 ммоль) і цезію карбонату (1,158 г; 3,5 ммоль) в DMF (3,5 мл) нагрівали при 70 °C впродовж 24 годин. Реакцію погасили додаванням води. Суміш екстрагували DCM, промили водою, висушили над безводним Na_2SO_4 , профільтрували і концентрували під зниженим тиском, щоб отримати неочищений продукт. Очистка цього неочищеного продукту за допомогою флеш-хроматографії (градієнти гексану-етилацетату) дала 2-(2-(3-(3-(бензилокси)пропокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,560 г; 37 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84-7,87 (m, 2H), 7,70-7,73 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 5H), 7,01-7,15 (m, 1H), 6,43-6,48 (m, 3H), 4,51 (s, 2H), 4,20 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,11 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,05 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,61-3,70 (m, 2H), 2,03-2,10 (m, 2H).

35 Етап 4: Розщеплення фталімідом 2-(2-(3-(3-(бензилокси)пропокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діону за методикою, яку було використано у Прикладі 75, дало титульну сполуку Прикладу 94 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,205 г; 53 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,25-7,34 (m, 5H), 7,11-7,17 (m, 1H), 6,46-6,51 (m, 3H), 4,48 (s, 2H), 4,02 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,87 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,58 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,84 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,94-2,00 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 159,9; 159,8; 138,5; 129,9; 128,2; 127,4; 127,3; 106,8; 106,7; 101,1; 71,9; 70,2; 66,3; 64,5; 40,9; 29,1. MS: 302 $[\text{M}+1]^+$.

40 ПРИКЛАД 95

Приготування 3-(3-(2-аміноетокси)фенокси)пропан-1-олу



45 3-(3-(2-Аміноетокси)фенокси)пропан-1-ол було отримано за методикою, описаною в Прикладі 94.

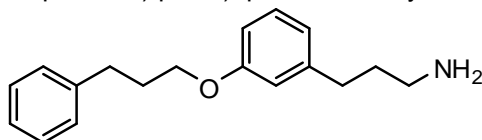
Етап 1: Реакція алкілування фенолу 24 3-хлор-проп-1-олом дала 2-(2-(3-(3-(гідрокси)пропокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,70 г; 57 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,84-7,89 (m, 2H), 7,70-7,75 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 1H), 6,43-6,50 (m, 3H),

4,21 (t, J=5,8 Гц, 2H), 4,08-4,13 (m, 4H), 3,82-3,87 (m, 2H), 1,19-2,05 (m, 2H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(2-(3-(3-(гідрокси)пропокси)фенокси)етил) ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 95 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,135 г; 31 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,12-7,17 (m, 1H), 6,46-6,50 (m, 3H), 3,99 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,88 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,50-3,55 (m, 2H), 2,84 (t, J=5,8 Гц, 2H), 1,80-1,87 (m, 3H), ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 160,4; 130,4; 107,1; 101,5; 70,6; 64,9; 57,7; 41,4; 32,6. MS: 212 [M+1]⁺.

ПРИКЛАД 96

Приготування 3-(3-(3-фенілпропокси)феніл)пропан-1-аміну



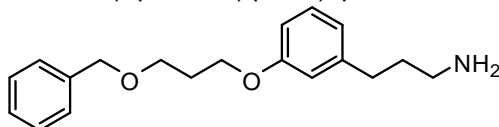
3-(3-(3-Фенілпропокси)феніл)пропан-1-амін було отримано за методикою, описаною в Прикладі 59.

Етап 1: Реакція алкілювання фенолу 24 3-бром-1-пропанол дала 2-(3-(3-(3-фенілпропокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,800 г; 56 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,80-7,84 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 2H), 6,77 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,66 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,94 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,75 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,81 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,66 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,99-2,13 (m, 4H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(3-(3-(3-фенілпропокси)феніл)пропил) ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 96 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,35 г; 66 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,27-7,31 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,14-7,19 (m, 2H), 6,70-6,76 (m, 3H), 3,93 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,73 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,50-2,55 (m, 4H), 1,96-2,03 (m, 2H), 1,57-1,64 (m, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,6; 143,9; 141,4; 129,2; 128,3; 125,8; 120,5; 114,5; 111,5; 66,4; 41,2; 35,0; 32,6; 31,5; 30,4. MS: 270 [M+1]⁺.

ПРИКЛАД 97

Приготування 3-(3-(3-(бензилокси)пропокси)феніл)пропан-1-аміну



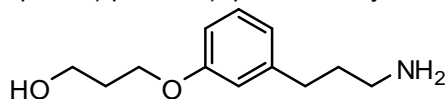
3-(3-(3-(Бензилокси)пропокси)феніл)пропан-1-амін було отримано за методикою, описаною в Прикладі 59.

Етап 1: Реакція алкілювання фенолу 58 3-бензилокси-пропиловим ефіром метансульфонової кислота дала 2-(3-(3-(3-(бензилокси)пропокси)феніл)пропил) ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,643 г; 44 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,80-7,83 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 5H), 7,12-7,16 (m, 1H), 6,77 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,66 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,06 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,77 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,68 (t, J=5,0 Гц, 2H), 2,65 (t, J=7,8 Гц, 2H), 2,0-2,10 (m, 4H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(3-(3-(3-(бензилокси)пропокси)феніл)пропил) ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 97 у вигляді блідо-жовтої олії. Вихід (0,370 г; 86 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,26-7,35 (m, 5H), 7,13-7,18 (m, 1H), 6,70-6,76 (m, 3H), 4,48 (s, 2H), 4,02 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,58 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,46-2,56 (m, 4H), 1,94-2,0 (m, 2H), 1,57-1,64 (m, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,6; 143,9; 138,5; 129,2; 128,2; 127,4; 127,3; 120,5; 114,5; 111,5; 71,9; 66,3; 64,3; 41,1; 35,0; 32,6; 29,2. MS: 300 [M+1]⁺.

ПРИКЛАД 98

Приготування 3-(3-(3-амінопропил)фенокси)пропан-1-олу



3-(3-(3-Амінопропил)фенокси)пропан-1-ол було отримано за методикою, описаною в Прикладі 59.

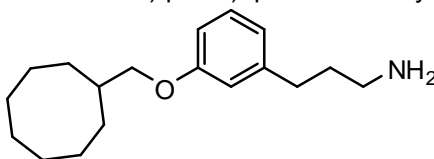
Етап 1: Реакція алкілювання фенолу 58 3-бром-1-пропанолом дала 2-(3-(3-(3-гідроксипропокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,300 г; 25 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,80-7,83 (m, 2H), 7,69-7,71 (m, 2H), 7,12-7,16 (m, 1H), 6,78 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,65 (dd, J=8,0; 2,4 Гц, 1H), 4,10 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,84-3,89 (m, 2H), 3,73 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,65 (t, J=8,0 Гц, 2H), 1,98-2,05 (m, 4H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(3-(3-(3-гідроксипропокси)феніл)пропил) ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 98 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,124 г; 67 %): ¹H ЯМР

(400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,13-7,18 (m, 1H), 6,70-6,75 (m, 3H), 3,99 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,55 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,50-2,57 (m, 4H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,58-1,65 (m, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,7; 143,9; 129,2; 120,4; 114,4; 111,4; 111,5; 64,3; 57,3; 41,1; 34,9; 32,6; 32,2. MS: 210 [M+1]⁺.

ПРИКЛАД 99

5 Приготування 3-(3-(циклооксилметокси)феніл)пропан-1-аміну



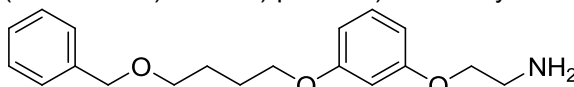
3-(3-(Циклооксилметокси)феніл)пропан-1-амін було отримано за методикою, описаною в Прикладі 59.

10 Етап 1: Реакція Міцунобу фенолу 58 з циклоокстаном метанолом дала 2-(3-(3-(циклооктилметокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,920 г; 65 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,80-7,86 (m, 2H), 7,68-7,73 (m, 2H), 7,10-7,13 (m, 1H), 6,72-6,79 (m, 2H), 6,64-6,68 (m, 1H), 3,65 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,64 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,98-2,06 (m, 4H), 1,65-1,78 (m, 7H), 1,56-1,64 (m, 5H), 1,30-1,40 (m, 3H).

15 Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(3-(3-(циклооктилметокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діону дало 3-(3-(циклооктилметокси)феніл)пропан-1-амін у вигляді майже білої олії. Вихід (0,380 г; 59 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,13-7,18 (m, 1H), 6,69-6,76 (m, 3H), 3,70 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,52-2,59 (m, 4H), 1,90-2,06 (m, 6H), 1,64-1,74 (m, 6H), 1,42-1,60 (m, 4H), 1,30-1,40 (m, 1H). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,8; 143,6; 129,2; 120,4; 114,5; 111,6; 72,9; 40,5; 36,9; 33,7; 32,4; 28,7; 26,5; 25,8; 24,9. MS: 276 [M+1]⁺.

ПРИКЛАД 100

20 Приготування 2-(3-(4-(бензилокси)батокси)фенокси)етанаміну



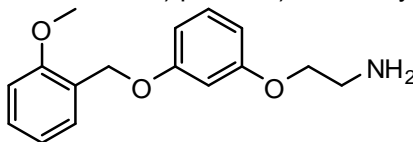
2-(3-(4-(Бензилокси)батокси)фенокси)етанамін було отримано за методикою, описаною в Прикладі 94.

25 Етап 1: Реакція алкілювання фенолу 24 4-бензилокси-бутиловим ефіром метасульфонові кислоти дала 2-(2-(3-(4-бензилоксибутоксифеноксифенілі)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (1,0 г; 63 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,81-7,84 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,11-7,16 (m, 1H), 6,73-6,78 (m, 2H), 6,67 (dd, J=8,0; 2,4 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,65 (dd, J=7,6; 2,4 Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,94 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,72-3,78 (m, 4H), 2,65 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,98-2,07 (m, 2H), 1,24-1,28 (m, 1H), 0,62-0,66 (m, 2H), 0,32-0,36 (m, 2H).

30 Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(2-(3-(4-бензилоксибутоксифеноксифенілі)ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 100 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,48 г; 67 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,25-7,32 (m, 5H), 7,12-7,16 (m, 1H), 6,45-6,50 (m, 3H), 4,46 (s, 2H), 3,95 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,48 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,84 (t, J=5,6 Гц, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 1,64-1,70 (m, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 159,9; 159,8; 138,7; 129,9; 128,2; 127,4; 127,3; 106,7; 106,6; 101,1; 71,8; 70,2; 69,3; 67,2; 41,0; 25,8; 25,6. MS: 316 [M+1]⁺.

ПРИКЛАД 101

Приготування 2-(3-(2-метоксибензилокси)феноксифенілі)етанаміну



40 2-(3-(2-Метоксибензилокси)феноксифенілі)етанамін було отримано за методикою, описаною у Прикладі 94.

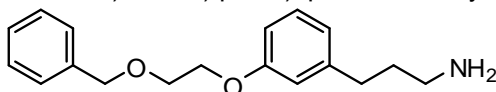
45 Етап 1: Реакція алкілювання фенолу 24 2-метокси-бензиловим ефіром метансульфонові кислоти дала 2-(2-(3-(2-метоксибензилокси)феноксифенілі)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,320 г; 52 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,84-7,87 (m, 2H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,43 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,27 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 6,89 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,54-6,59 (m, 2H), 6,47 (dd, J=8,4; 2,0 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,21 (t, J=5,6 Гц, 2H), 4,10 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,83 (s, 3H).

50 Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(2-(3-(2-метоксибензилокси) феноксифенілі)ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 101 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,119 г; 48 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,31-7,38 (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,04 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,94-6,98

(m, 1H), 6,50-6,57 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 3,88 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,84 (t, J=5,6 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 160,4; 160,2; 157,3; 130,4; 129,8; 129,6; 125,1; 120,8; 111,4; 107,4; 107,3; 101,8; 70,6; 64,9; 55,9; 41,4. MS: 274 [M+1] $^+$.

ПРИКЛАД 102

5 Приготування 3-(3-(2-(бензилокси)етокси)феніл)пропан-1-аміну



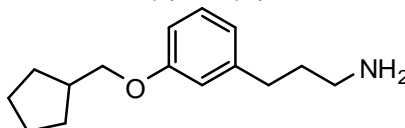
3-(3-(2-(Бензилокси)етокси)феніл)пропан-1-амін було отримано за методикою, описаною у Прикладі 59.

Етап 1: Реакція алкілування фенолу 58 2-бензилоксиетилловим ефіром метансульфонової
10 кислоти дала 2-(3-(3-(2-(бензилокси)етокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,580 г; 40 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,81-7,83 (m, 2H), 7,68-7,70 (m, 2H), 7,32-7,39 (m, 5H), 7,12-7,16 (m, 1H), 6,76-6,79 (m, 2H), 6,69 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,13 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,82 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,74 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,65 (t, J=7,8 Гц, 2H), 2,0-2,06 (m, 2H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(3-(3-(2-(бензилокси)етокси)феніл)пропил)ізоіндолін-
15 1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 102 у вигляді біло-жовтої олії. Вихід (0,28 г; 40 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,33-7,37 (m, 4H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 6,73-6,77 (m, 3H), 4,55 (s, 2H), 4,11 (t, J=4,6 Гц, 2H), 3,76 (t, J=4,6 Гц, 2H), 2,50-2,58 (m, 4H), 1,59-1,63 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 158,5; 144,0; 138,3; 129,2; 128,2; 127,5; 127,4; 120,6; 114,6; 111,5; 72,1; 68,3; 66,9; 41,1; 35,0; 32,6. MS: 286 [M+1] $^+$.

ПРИКЛАД 103

20 Приготування 3-(3-(циклопентилметокси)феніл)пропан-1-аміну



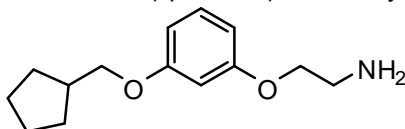
3-(3-(Циклопентилметокси)феніл)пропан-1-амін було отримано за методикою, описаною у Прикладах 2 і 18.

Етап 1: Реакція сполучення циклопентилметанола (0,22 г; 2,4 ммоль) зі сполукою 58 (0,56 г;
25 2 ммоль) за методикою, яку було використано у Прикладі 2, дала 2-(3-(3-(циклопентилметокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,29 г; 40 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,78-7,83 (m, 2H), 7,66-7,72 (m, 2H), 7,13 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,71-6,77 (m, 2H), 6,66 (ddd, J=0,6; 2,5; 8,0 Гц), 3,78 (d, J=7,0 Гц, 2H), 3,74 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,65 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,28-2,38 (m, 1H), 1,98-2,07 (m, 2H), 1,77-1,87 (m, 2H), 1,52-1,66 (m, 4H), 1,30-1,40 (m, 2H).

Етап 2: Зняття захисних груп з 2-(3-(3-(циклопентилметокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-
діону за методикою, використаною у Прикладі 18, дало титульну сполуку Прикладу 103 у
35 вигляді безбарвної олії. Вихід (0,15 г; 83 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,13 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,72-6,76 (m, 2H), 6,67-6,71 (m, 1H), 3,81 (d, J=6,9 Гц, 2H), 2,56-2,66 (m, 4H), 2,26-2,39 (m, 1H), 1,70-1,87 (m, 4H), 1,54-1,70 (m, 4H), 1,32-1,42 (m, 2H).

ПРИКЛАД 104

Приготування 2-(3-(циклопентилметокси)фенокси)етанаміну



40 2-(3-(Циклопентилметокси)фенокси)етанамін було отримано за методикою, описаною у Прикладах 2 і 18.

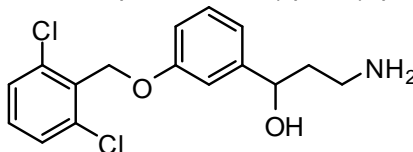
Етап 1: Реакція сполучення циклопентилметил метансульфонату (0,2 г; 1,1 ммоль) зі
сполукою 24 (0,28 г; 1,1 ммоль) за методикою, яку було використано у Прикладі 2, дала 2-(2-(3-(
45 (циклопентилметокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,07 г; 19 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,82-7,87 (m, 2H), 7,68-7,74 (m, 2H), 7,10 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,40-6,48 (m, 3H), 4,20 (d, J=6,3 Гц, 2H), 4,09 (t, J=4,9 Гц, 2H), 3,76 (d, J=7,0 Гц, 2H), 2,26-2,36 (m, 1H), 1,74-1,85 (m, 2H), 1,507-1,66 (m, 4H), 1,27-1,36 (m, 2H).

Етап 2: Зняття захисних груп з 2-(2-(3-(циклопентилметокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-
діону за методикою, яку було використано у Прикладі 18 дало титульну сполуку Прикладу 104 у
50 вигляді безбарвної олії. Вихід (0,04 г; 89 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,10-7,60 (m, 1H), 6,47-6,53 (m, 3H), 3,99 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,81 (d, J=6,0 Гц, 2H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,54-1,72 (m,

4H), 1,34–1,44 (m, 3H).

ПРИКЛАД 105

Приготування 3-аміно-1-(3-(2,6-дихлорбензилокси)феніл)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3-(2,6-дихлорбензилокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методикою, описаною у Прикладі 34.

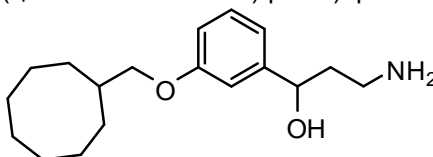
Етап 1: Алкилування 3-бромбензальдегіду (11) 2,6-дихлорбензил бромідом дало 3-(2,6-дихлорбензилокси)бензальдегід у вигляді прозорої олії. Вихід (2,18 г; 81 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,0 (s, 1H), 7,45–7,57 (m, 3H), 7,36–7,40 (m, 2H), 7,27–7,30 (m, 2H), 5,34 (s, 2H).

Етап 2: Додавання ацетонітрилу до 3-(2,6-дихлорбензилокси)бензальдегіду дало 3-[3-(2,6-дихлорбензилокси)феніл]-3-гідроксипропіонітрил у вигляді жовтої олії. Вихід (1,65 г; 68 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,34–7,39 (m, 3H), 7,24–7,28 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,00–7,05 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 5,04 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,78 (d, $J=6,4$ Гц, 2H).

Етап 3: До охолодженого на льоду, перемішаного розчину 3-[3-(2,6-дихлорбензилокси)феніл]-3-гідроксипропіонітрилу (1,6 г; 4,9 ммоль) в ТГФ (25 мл) додали $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (1,42 мл; 14,9 ммоль). Суміші дали нагрітись до кімнатної температури, а потім поступово нагріли до рефлюксу і підтримували впродовж ночі. Суміш охолодили в льодяній ванні, реакцію погасили повільним додаванням великого надлишку MeOH . Після перемішування при кімнатній температурі біля 2 годин, надлишок розчинника було видалено під зниженим тиском. Залишок розвели MeOH , і розчинник видалили під зниженим тиском чотири рази. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (кремнезем, елюент (градієнт від 0 до 15 % (9:1 MeOH-NH_3)- DCM)) дала титульну сполуку Прикладу 105 у вигляді коричневої твердої маси. Вихід (0,820 г; 50 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,55–7,59 (m, 2H), 7,44–7,50 (m, 1H), 7,22–7,27 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,88–6,96 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,65 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,61–2,68 (m, 2H), 1,63–1,69 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 158,3; 148,4; 136,0; 131,8; 131,5; 129,1; 128,8; 118,6; 112,6; 111,9; 71,1; 64,8; 42,0; 38,8. MS: 326 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 106

Приготування 3-аміно-1-(3-(циклооктилметокси)феніл)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3-(циклооктилметокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методикою, описаною у Прикладі 105.

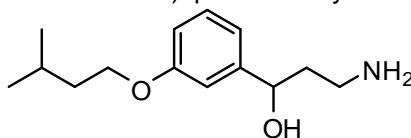
Етап 1: Алкилування 3-гідроксибензальдегіду (11) циклооктилметилмовим ефіром метансульфонової кислоти дало 3-(циклооктилметокси)бензальдегід у вигляді прозорої олії. Вихід (1,6 г; 72 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,97 (s, 1H), 7,39–7,44 (m, 2H), 7,36–7,39 (m, 1H), 7,14–7,19 (m, 1H), 3,77 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,0–2,06 (m, 1H), 1,42–1,81 (m, 14H).

Етап 2: Додавання ацетонітрилу до 3-(циклооктилметокси)бензальдегіду дало 3-(3-(циклооктилметокси)феніл)-3-гідроксипропанітрил у вигляді жовтої олії. Вихід (0,90 г; 48 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,25–7,31 (m, 1H), 6,91–6,95 (m, 2H), 6,84–6,89 (m, 1H), 5,01 (t, $J=6,2$ Гц, 1H), 3,72 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,74 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 1,97–2,04 (m, 1H), 1,33–1,79 (m, 14H).

Етап 3: Відновлення 3-(3-(циклооктилметокси)феніл)-3-гідроксипропанітрилу з використанням $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ дало титульну сполуку Прикладу 106 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,48 г; 52 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,15–7,21 (m, 1H), 6,83–6,87 (m, 2H), 6,72–6,77 (m, 1H), 4,61 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,71 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,61–2,64 (m, 2H), 1,93 (bs, 1H), 1,30–1,73 (m, 16H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 158,7; 148,2; 128,9; 117,8; 112,5; 111,8; 73,0; 71,2; 42,1; 40,1; 36,9; 28,8; 26,6; 25,9; 24,9. MS: 292 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 107

Приготування 3-аміно-1-(3-(ізопентилокси)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3-(ізопентилокси)пропан-1-ол було отримано за методикою, описаною у Прикладі

108.

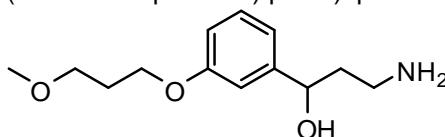
Етап 1: Алкілювання 3-гідроксибензальдегіду (11) 3-метилбутиловим ефіром метансульфонової кислоти дало 3-(ізопентилокси)бензальдегід у вигляді прозорої олії. Вихід (1,26 г; 53 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,97 (s, 1H), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,17-7,19 (m, 1H), 4,03 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,82-1,89 (m, 1H), 1,68-1,73 (m, 2H), 0,97 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Етап 2: Додавання ацетонітрилу до 3-(ізопентилокси)бензальдегіду дало 3-гідрокси-3-(3-(ізопентилокси)феніл)пропаннітрил у вигляді жовтої олії. Вихід (0,82 г; 54 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,27-7,32 (m, 1H), 6,94-6,96 (m, 2H), 6,85-6,90 (m, 1H), 5,00-5,03 (m, 1H), 3,99 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,77 (d, J=6,0 Гц, 2H), 1,81-1,88 (m, 1H), 1,64-1,71 (m, 2H), 0,96 (d, J=6,4 Гц, 6H).

Етап 3: Відновлення 3-гідрокси-3-(3-(ізопентилокси)феніл)пропаннітрилу з використанням $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ дало титульну сполуку Прикладу 107 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,52 г; 63 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,17-7,21 (m, 1H), 6,83-6,87 (m, 2H), 6,73-6,77 (m, 1H), 4,62 (t, J=6,2 Гц, 1H), 3,96 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,57-2,67 (m, 2H), 1,73-1,82 (m, 1H), 1,56-1,65 (m, 4H), 0,96 (d, J=6,8 Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158,8; 144,4; 137,7; 129,7; 128,9; 128,2; 128,1; 121,3; 115,3; 112,3; 69,5; 41,4; 35,1; 33,0. MS: 242 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 108

Приготування 3-аміно-1-(3-(3-метоксипропокси)феніл)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3-(3-метоксипропокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методикою, описаною у Прикладі 34.

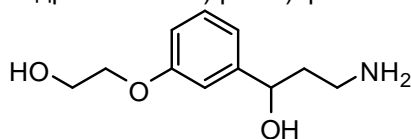
Етап 1: Алкілювання 3-гідроксибензальдегіду (11) 3-метоксипропиловим ефіром метансульфонової кислоти за методикою, яку було використано у Прикладі 34, за виключенням того, що розчинником реакції був DMF, дало 3-(3-метоксипропокси) бензальдегід у вигляді прозорої олії. Вихід (1,32 г; 55 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,97 (s, 1H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,15-7,20 (m, 1H), 4,12 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,56 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,05-2,11 (m, 2H).

Етап 2: Додавання ацетонітрилу до 3-(3-метоксипропокси)бензальдегіду дало 3-гідрокси-3-(3-(3-метоксипропокси)феніл)пропаннітрил у вигляді жовтої олії. Вихід (0,86 г; 52 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,26-7,32 (m, 1H), 6,86-6,97 (m, 3H), 5,02-5,03 (m, 1H), 4,06 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,55 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,75 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,03-2,09 (m, 2H).

Етап 3: Відновлення 3-гідрокси-3-(3-(3-метоксипропокси)феніл)пропаннітрилу з використанням $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ дало титульну сполуку Прикладу 108. Вихід (0,57 г; 65 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,18-7,22 (m, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 6,73-6,77 (m, 1H), 4,62 (t, J=6,4 Гц, 1H), 3,98 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,46 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,89-2,68 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 2H), 1,60-1,65 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158,4; 148,3; 128,9; 117,8; 112,4; 111,6; 71,2; 68,5; 64,3; 57,9; 42,4; 40,1; 29,0. MS: 240 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 109

Приготування 3-аміно-1-(3-(2-гідроксиетокси)феніл)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3-(2-гідроксиетокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методикою, описаною у Прикладі 34.

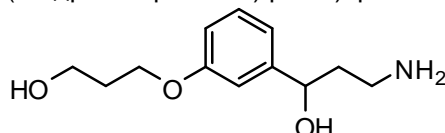
Етап 1: Алкілювання 3-бромбензальдегіду 1 брометанолом дало 3-(3-гідроксиетокси)бензальдегід у вигляді прозорої олії. Вихід (1,81 г; 33 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,98 (s, 1H), 7,41-7,51 (m, 3H), 7,21-7,25 (m, 1H), 4,16 (t, J=4,4 Гц, 2H), 4,01 (t, J=4,4 Гц, 2H).

Етап 2: Додавання ацетонітрилу до 3-(3-гідроксиетокси)бензальдегіду дало 3-гідрокси-3-[3-(3-гідроксиетокси)феніл]пропіонітрил у вигляді жовтої олії. Вихід (1,13 г; 50 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,29-7,34 (m, 1H), 6,95-7,01 (m, 2H), 6,91 (dd, J=8,4; 2,4 Гц, 1H), 5,00-5,07 (m, 1H), 4,10-4,14 (m, 2H), 3,94-4,0 (m, 2H), 2,77 (d, J=6,0 Гц, 2H).

Етап 3: Відновлення 3-гідрокси-3-[3-(3-гідроксиетокси)феніл]пропіонітрилу з використанням Raney-Ni дало титульну сполуку Прикладу 109 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,365 г; 32 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,17-7,22 (m, 1H), 6,83-6,87 (m, 2H), 6,76 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,58 (t, J=6,4 Гц, 1H), 3,94 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,68 (t, J=4,8 Гц, 2H), 2,58 (t, J=6,8 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 159,0; 148,6; 129,4; 118,3; 112,9; 112,2; 71,5; 69,7; 60,0; 42,2; 39,1. MS: 212 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 110

Приготування 3-аміно-1-(3-(3-гідроксипропокси)феніл)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3-(3-гідроксипропокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методикою, описаною у Прикладі 34.

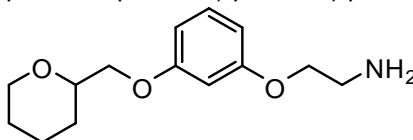
5 Етап 1: Алкілювання 3-гідроксибензальдегіду 11 3-бром-1-пропанол дало 3-(3-гідроксипропокси)бензальдегід у вигляді прозорої олії. Вихід (3,3 г; 55 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,97 (s, 1H), 7,40-7,48 (m, 3H), 7,16-7,20 (m, 1H), 4,19 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,88 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,04-2,12 (m, 2H).

10 Етап 2: Додавання ацетонітрилу до 3-(3-гідроксипропокси)бензальдегіду дало 3-гідрокси-3-[3-(3-гідроксипропокси)феніл]пропіонітрил у вигляді жовтої олії. Вихід (1,80 г; 45 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,28-7,33 (m, 1H), 6,94-6,99 (m, 2H), 6,89 (dd, J=8,2; 2,0 Гц, 1H), 4,15 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,87 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,77 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,02-2,09 (m, 3H).

15 Етап 3: Відновлення 3-гідрокси-3-[3-(3-гідроксипропокси)феніл]пропіонітрилу з використанням Raney-Ni дало титульну сполуку Прикладу 110 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,595 г; 32 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,16-7,22 (m, 1H), 6,84-6,88 (m, 2H), 6,73-6,77 (m, 1H), 4,58 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,99 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,54 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,58 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,60-1,66 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158,5; 148,2; 128,9; 117,8; 112,4; 111,6; 71,2; 64,4; 57,3; 42,3; 32,2. MS: 226 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 111

20 Приготування 2-(3-((тетрагідро-2Н-пиран-2-іл)фенокси)фенокси)етанаміну



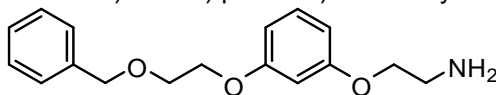
2-(3-((тетрагідро-2Н-пиран-2-іл)фенокси)фенокси)етанамін було отримано за методикою, описаною у Прикладі 94.

25 Етап 1: Реакція алкілювання фенолу 24 тетрагідропиран-2-ілметилловим ефіром метансульфонової кислоти дала 2-(2-(3-((тетрагідро-2Н-пиран-2-іл)метокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,70 г; 52 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,84-7,87 (m, 2H), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,08-7,14 (m, 1H), 6,45-6,51 (m, 3H), 3,40-4,20 (m, 7H), 1,40-1,90 (m, 8H).

30 Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(2-(3-((тетрагідро-2Н-пиран-2-іл)метокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 111 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,12 г; 26 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,12-7,17 (m, 1H), 6,48-6,51 (m, 3H), 3,84-3,91 (m, 5H), 3,60-3,63 (m, 1H), 3,39-3,41 (41 (m, 1H), 2,87 (t, J=5,6 Гц, 2H), 1,80-1,86 (m, 1H), 1,60-1,66 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 4H), 1,60-1,69 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 160,3; 160,2; 130,4; 107,3; 107,2; 101,6; 75,8; 71,4; 70,1; 67,7; 40,6; 28,1; 26,0; 23,0. MS: 252 $[\text{M}+1]^+$.

35 ПРИКЛАД 112

Приготування 2-(3-(2-(бензилокси)етокси)фенокси)етанаміну



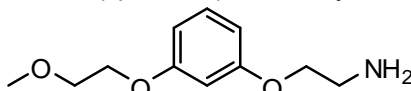
2-(3-(2-(Бензилокси)етокси)фенокси)етанамін було отримано за методикою, описаною у Прикладі 94.

40 Етап 1: Реакція алкілювання фенолу 24 2-бензилокси-етилловим ефіром метансульфонової кислоти дала 2-(2-(3-(2-(бензилокси)етокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,950 г; 64 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,84-7,87 (m, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 8H), 7,10-7,15 (m, 1H), 6,46-6,52 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,19 (t, J=6,0 Гц, 1H), 4,09 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,73-3,82 (m, 3H), 3,60-3,63 (m, 2H), 1,99 (t, J=6,4 Гц, 1H).

45 Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(2-(3-(2-(бензилокси)етокси)фенокси)етил) ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 112 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,225 г; 32 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,32-7,37 (m, 4H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 6,48-6,53 (m, 3H), 4,55 (s, 2H), 4,11 (t, J=4,4 Гц, 2H), 3,88 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,75 (t, J=4,4 Гц, 2H), 2,84 (t, J=5,6 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 159,9; 159,7; 138,3; 129,9; 128,3; 127,6; 127,5; 106,8; 106,7; 101,2; 72,1; 70,2; 68,2; 67,1; 40,9. MS: 288 $[\text{M}+1]^+$.

50 ПРИКЛАД 113

Приготування 2-(3-(2-метоксиетокси)фенокси)етанаміну



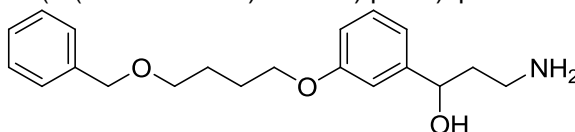
2-(3-(2-Метоксиетокси)фенокси)етанамін було отримано за методикою, описаною у Прикладі 46.

Етап 1: Реакція Міцунобу між фенолом 24 і 2-метоксиетанолом дала 2-(2-(3-(2-метоксиетокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді прозорої олії. Вихід (0,5 г; 41 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,83-7,89 (m, 2H), 7,67-7,75 (m, 2H), 7,10-7,16 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,45-6,52 (m, 3H), 4,19 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,05-4,12 (m, 4H), 3,71-3,74 (m, 2H), 3,45 (s, 3H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(2-(3-(2-метоксиетокси)фенокси)етил) ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 113 у вигляді білої піни. Вихід (0,27 г; 87 %). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,15 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,47-6,52 (m, 3H), 4,03-4,06 (m, 2H), 3,87 (t, $J=6$ Гц, 2H), 3,62-3,65 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 2,85 (t, $J=6$ Гц, 2H), 1,6 (bs, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 160,4; 160,1; 130,4; 107,2; 107,1; 101,5; 70,8; 70,6; 67,3; 58,6; 41,4. MS: 212 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 114

Приготування 3-аміно-1-(3-(4-бензилокси)батоокси)феніл)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3-(4-бензилокси)батоокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методикою, описаною у Прикладі 54.

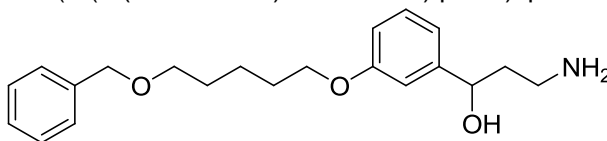
Етап 1: Алкілювання 3-гідроксибензальдегіду 4-бензилокси-бутиловим ефіром метансульфонової кислоти дало 3-(4-бензилоксибутокс)бензальдегід у вигляді прозорої олії. Вихід (1,1 г; 61 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,97 (s, 1H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 5H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,04 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,56 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,88-1,96 (m, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H).

Етап 2: Додавання ацетонітрилу до 3-(4-бензилоксибутокс)бензальдегіду дало 3-[3-(4-бензилоксибутокс)-феніл]-3-гідроксипропіонітрил у вигляді жовтої олії. Вихід (0,3 г; 52 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,33-7,37 (m, 4H), 7,27-7,32 (m, 2H), 6,93-6,96 (m, 2H), 6,86 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,0 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,01 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,55 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,75 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,87-1,94 (m, 2H), 1,77-1,85 (m, 2H).

Етап 3: Відновлення 3-[3-(4-бензилоксибутокс)-феніл]-3-гідроксипропіонітрилу з використанням $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ дало титульну сполуку Прикладу 114 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,18 г; 60 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,25-7,38 (m, 5H), 7,16-7,22 (m, 1H), 6,84-6,88 (m, 2H), 6,74 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,62 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,95 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,49 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,58-2,68 (m, 2H), 1,73-1,79 (m, 2H), 1,68-1,74 (m, 2H), 1,60-1,67 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 159,0; 148,7; 139,1; 129,4; 128,7; 127,9; 127,8; 118,3; 112,9; 112,2; 72,3; 71,7; 69,8; 67,5; 42,7; 26,3; 26,2. MS: 330 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 115

Приготування 3-аміно-1-(3-(5-(бензилокси)пентилокси)феніл)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3-(5-(бензилокси)пентилокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методикою, описаною у Прикладі 54.

Етап 1: Алкілювання 3-гідроксибензальдегіду 4-бензилокси-пентиловим ефіром метасульфонові кислоти дало 3-(5-бензилоксипентокс)бензальдегід у вигляді прозорої олії. Вихід (1,3 г; 66 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,97 (s, 1H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 5H), 7,16-7,20 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,02 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,51 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,81-1,88 (m, 2H), 1,68-1,74 (m, 2H), 1,54-1,62 (m, 2H).

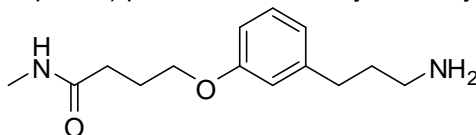
Етап 2: Додавання ацетонітрилу до 3-(5-бензилоксипентокс)бензальдегіду дало 3-[3-(5-бензилоксипентокс)-феніл]-3-гідроксипропіонітрил у вигляді жовтої олії. Вихід (0,74 г; 51 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,23-7,41 (m, 6H), 6,90-6,98 (m, 2H), 6,86 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,0 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,98 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,51 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,75 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,75-1,84 (m, 2H), 1,67-1,73 (m, 2H), 1,53-1,62 (m, 2H).

Етап 3: Відновлення 3-[3-(5-бензилоксипентокс)-феніл]-3-гідроксипропіонітрилу з

використанням $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ дало титульну сполуку Прикладу 115 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,51 г; 69 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,28-7,36 (m, 5H), 7,16-7,21 (m, 1H), 6,85-6,87 (m, 2H), 6,74 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,62 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,93 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,45 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,58-2,70 (m, 2H), 1,70-1,76 (m, 2H), 1,59-1,68 (m, 4H), 1,44-1,52 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 158,5; 148,2; 138,7; 128,8; 128,1; 127,3; 127,2; 117,7; 112,3; 111,7; 71,8; 71,2; 69,5; 67,1; 42,2; 38,8; 28,9; 28,5; 22,3. MS: 344 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 116

Приготування 4-(3-(3-амінопропил)фенокси-N-метилбутанаміду



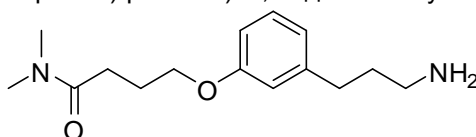
4-(3-(3-Амінопропил)фенокси-N-метилбутанамід було отримано за методикою, описаною у Прикладі 39.

Етап 1: Реакція сполучення кислота-амін між кислотою 65 і метиламіном дала *tert*-бутил 3-(3-(4-(метиламіно)-4-оксобутоксифеніл)пропилкарбамат у вигляді жовтої олії. Вихід (0,66 г; 66 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,16-7,20 (m, 1H), 6,76 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,70-6,71 (m, 2H), 3,99 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,13-3,15 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,61 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,38 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,08-2,15 (m, 2H), 1,76-1,83 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Етап 2: Зняття захисних груп Вос (бутоксикарбонілу) з *tert*-бутил 3-(3-(4-(метиламіно)-4-оксобутоксифеніл)пропилкарбамату дало титульну сполуку Прикладу 116 гідрохлорид у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,360 г; 66 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,16-7,20 (m, 1H), 6,72-6,77 (m, 3H), 3,90 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,74 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,57-2,59 (m, 5H), 2,21 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,86-1,92 (m, 2H), 1,78-1,84 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 171,6; 158,3; 142,1; 129,1; 120,2; 114,2; 111,6; 66,5; 38,0; 31,6; 31,3; 28,3; 25,2; 24,6. MS: 251 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 117

Приготування 4-(3-(3-амінопропил)фенокси)-N, N-диметилбутанаміду



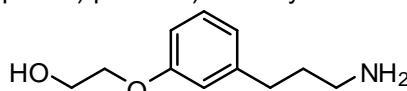
4-(3-(3-Амінопропил) фенокси)-N, N-диметилбутанамід було отримано за методикою, описаною у Прикладі 39.

Етап 9: Реакція сполучення кислота-амін між кислотою 65 і диметиламіном дала *tert*-бутил 3-(3-(4-(диметиламіно)-4-оксобутоксифеніл)пропилкарбамат у вигляді жовтої олії. Вихід (0,625 г; 57 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,15-7,20 (m, 1H), 6,71-6,76 (m, 3H), 4,02 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,58 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,52 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,09-2,15 (m, 2H), 1,76-1,83 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

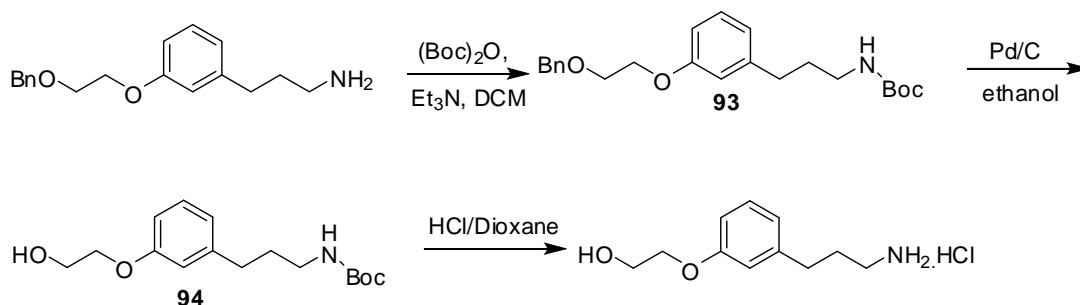
Етап 10: Зняття захисних груп Вос (бутоксикарбонілу) з *tert*-бутил 3-(3-(4-(диметиламіно)-4-оксобутоксифеніл)пропилкарбамат дало титульну сполуку Прикладу 117 гідрохлорид у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,427 г; 83 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,17-7,22 (m, 1H), 6,75-6,77 (m, 3H), 3,95 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,77 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,60 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,43 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,88-1,93 (m, 2H), 1,79-1,84 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 171,1; 158,4; 142,2; 129,2; 120,2; 114,3; 111,7; 66,5; 38,0; 36,5; 34,7; 31,6; 28,4; 28,3; 24,2. MS: 265 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 118

Приготування 2-(3-(3-амінопропил)фенокси)етанолу



2-(3-(3-Амінопропил)фенокси)етанол було отримано за методикою, описаною у Схемі 30.
СХЕМА 30



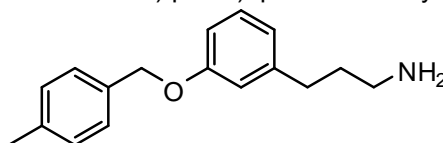
Етап 1: Захист групи Вос (бутоксикарбонілу) сполуки з Прикладу 102 дало *tert*-бутил 3-(3-(2-(бензилокси)етокси)феніл)пропилкарбамат (93) у вигляді жовтої олії. Вихід (0,570 г; 90 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,33-7,37 (m, 4H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,18 (dd, $J=7,2$; 2,0 Гц, 1H), 6,73-6,78 (m, 3H), 4,64 (s, 2H), 4,14 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,83 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,10-3,16 (m, 2H), 2,60 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,75-1,81 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Етап 2: Дебензилювання *tert*-бутил 3-(3-(2-(бензилокси)етокси)феніл)пропил карбамату (93) з використанням Pd/C дало *tert*-бутил 3-(3-(2-гідроксиетокси)феніл)пропил карбамат (94) у вигляді жовтої олії. Вихід (0,370 г; 87 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,14-7,19 (m, 1H), 6,71-6,76 (m, 3H), 3,95 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,67-3,71 (m, 2H), 3,32-3,36 (m, 2H), 2,88-2,93 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Етап 3: Зняття захисних груп Вос з *tert*-бутил 3-(3-(2-(бензилокси)етокси)феніл)пропилкарбамату (94) з використанням HCl в діоксані дало титульну сполуку Прикладу 118 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,232 г; 85 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,16-7,21 (m, 1H), 6,72-6,78 (m, 3H), 3,93 (t, $J=4,0$ Гц, 2H), 3,69 (t, $J=4,0$ Гц, 2H), 2,75 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,57 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,76-1,84 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 159,2; 142,8; 129,9; 121,0; 115,0; 112,4; 69,8; 60,1; 38,8; 32,3; 29,0. MS: 232 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 119

Приготування 3-(3-(4-метилбензилокси)феніл)пропан-1-аміну



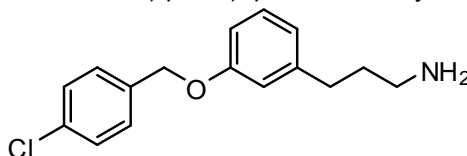
3-(3-(4-Метилбензилокси)феніл)пропан-1-амін було отримано за методикою, описаною у Прикладі 33.

Етап 1: Реакція Міцунобу між фенолом 58 і 4-метилбензиловим спиртом з наступною флеш-хроматографією (градієнт від 5 до 30 % EtOAc-гексани) дали 2-(3-(3-(4-метилбензилокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді схожої на віск білої маси. Вихід (2,6 г; 69 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,80 (dd, $J=3,2$ Гц, 2H), 7,67 (d, $J=3,2$ Гц, 2H), 7,32 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,16 (dd, $J=8,0$ Гц, 3H), 6,75-6,85 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 3,74 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,67 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,04 (dddd, $J=8,0$ Гц, 2H).

Етап 2: Депротекція гідразином 2-(3-(3-(4-метилбензилокси)феніл)пропил) ізоіндолін-1,3-діону та наступна флеш-хроматографія (5 % 7 M NH_3 в MeOH/ CH_2Cl_2) дали титульну сполуку Прикладу 119 у вигляді білої напівтвердої маси. Вихід (0,22 г; 65 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,31 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,17-7,19 (m, 3H), 6,77-6,81 (m, 3H), 4,99 (s, 2H), 2,71 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,62 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,76 (dddd, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,25 (br s, 2H).

ПРИКЛАД 120

Приготування 3-(3-(4-хлорбензилокси)феніл)пропан-1-аміну



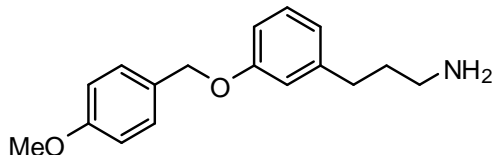
3-(3-(4-Хлорбензилокси) феніл)пропан-1-амін було отримано за методикою, описаною у Прикладі 33.

Етап 1: Реакція Міцунобу між фенолом 58 і 4-хлорбензиловим спиртом з наступною флеш-хроматографією (градієнт від 5 до 30 % EtOAc-гексани) дали 2-(3-(3-(4-хлорбензилокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді безбарвної олії. Вихід (2,82 г; 71 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,79-7,82 (m, 2H), 7,67-7,69 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 4H), 7,15 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,79-6,81 (m, 2H), 6,70-6,73 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,72 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,65 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,02 (dddd, $J=7,2$ Гц, 2H).

Етап 2: Депротекція гіdraзином 2-(3-(3-(4-хлорбензилокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діону та наступна флеш-хроматографія (5 % 7 М NH₃ в MeOH/ CH₂Cl₂) дали титульну сполуку Прикладу 120 у вигляді білої маси. Вихід (0,213 г; 60 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,32-7,38 (m, 4H), 7,19 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,74-6,82 (m, 3H), 5,00 (s, 2H), 2,71 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,62 (t, J=8,0 Гц, 2H), 1,75 (dddd, J=7,2 Гц, 2H), 1,19 (br s, 2H).

ПРИКЛАД 121

Приготування 3-(3-(4-метоксибензилокси)феніл)пропан-1-аміну



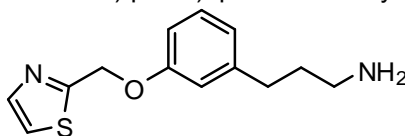
3-(3-(4-Метоксибензилокси)феніл)пропан-1-амін було отримано за методикою, описаною у Прикладі 33.

Етап 1: Реакція Міцунобу між 4-метоксибензиловим спиртом і фенолом 58 дала 2-(3-(3-(4-метоксибензилокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді білої, схожої на віск маси. Вихід (1,9 г; 48 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,81 (dd, J=2,4 Гц, 2H), 7,69 (dd, J=3,2 Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,14 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 6,77-6,81 (m, 2H), 6,72 (dd, J=2,0; 8,0 Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,65 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2,01 (dd, J=7,2 Гц, 2H).

Етап 2: Зняття захисних груп гіdraзином з 2-(3-(3-(4-метоксибензилокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 121 у вигляді білої твердої маси. Вихід (161 мг; 48 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,34 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,18 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,89-6,92 (m, 2H), 6,77-6,80 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,71 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,62 (t, J=8,0 Гц, 2H), 1,76 (dddd, J=8,0 Гц, 2H), 1,26 (bs, 2H).

ПРИКЛАД 122

Приготування 3-(3-(тіазол-2-ілметокси)феніл)пропан-1-аміну



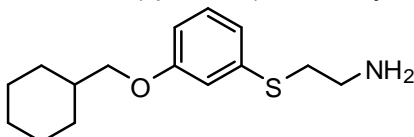
3-(3-(Тіазол-2-ілметокси)феніл)пропан-1-амін було отримано за методикою, описаною у Прикладі 33.

Етап 1: Реакція Міцунобу між 2-гідроксиметилтіазолом та фенолом 58 дала 2-(3-(3-(тіазол-2-ілметокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді блідо-жовтої твердої маси з невідомою чистотою. Вихід (2,27 г; 69 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,68-7,72 (m, 3H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,27 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,06 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,72-6,78 (m, 2H), 6,67 (dd, J=3,2; 8,0 Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,64 (t, J=3,2 Гц, 2H), 2,57 (t, J=4,0 Гц, 2H), 2,01 (dddd, J=3,2 Гц, 2H).

Етап 2: Зняття захисних груп гіdraзином з 2-(3-(3-(тіазол-2-ілметокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 122 у вигляді безбарвної олії. Вихід (264 mg, 74 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,77 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,33 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,18 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,79-7,83 (m, 3H), 5,35 (s, 2H), 2,69 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,62 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,74 (dddd, J=7,2 Гц, 2H), 1,41 (bs, 2H).

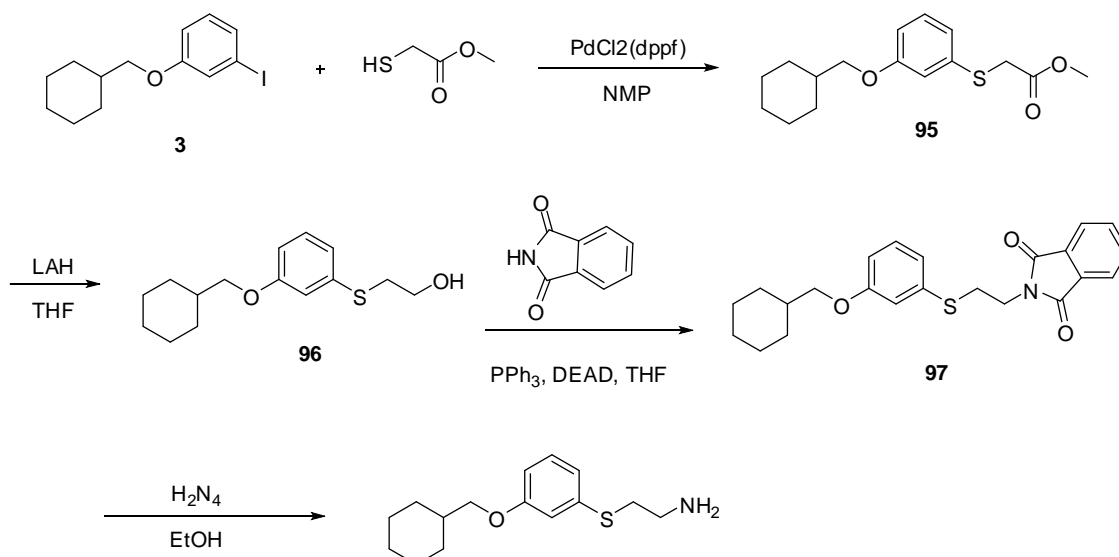
ПРИКЛАД 123

Приготування 2-(3-циклогексилметокси)фенілітіо)етанаміну



2-(3-Циклогексилметокси) фенілітіо)етанамін було отримано за методикою, показаною на Схемі 31.

Схема 31



Етап 1: В атмосфері аргону до дегазованого розчину 1-(циклогексилметокси)-3-йодобензолу (3) (3,15 г; 9,96 ммоль), триетиламіну (4,0 мл; 28,7 ммоль) і метилтіогліколату (2,5 мл; 28,0 ммоль) в NMP (60 мл) додали дихлоробіс(трифеніл фосфін)-паладій (II) (0,39 г; 0,48 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80°C впродовж 24 годин. Реакційну суміш екстрагували з види за допомогою EtOAc, і об'єднану органіку промили водою і розсоллом, висушили над Na₂SO₄, профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очистка залишку за допомогою флеш-хроматографії дала метиловий ефір 95 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,95 г; 32 %): ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,15–7,22 (m, 1H), 6,92–6,95 (m, 2H), 6,72–6,77 (m, 1H), 3,70–3,80 (m, 5H), 3,65 (s, 2H), 1,64–1,90 (m, 6H), 1,14–1,36 (m, 3H), 0,98–1,02 (m, 2H).

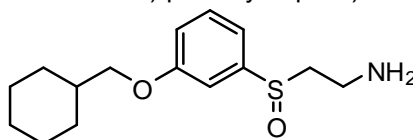
Етап 2: Відновлення метилового ефіру 95 за методикою, яку було використано у Прикладі 4, дала спирт 96 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,79 г; 92 %): ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,18 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,89–6,95 (m, 2H), 6,71–6,76 (m, 1H), 3,70–3,78 (m, 4H), 3,11 (t, J=5,6 Гц, 2H), 1,80–1,90 (m, 3H), 1,64–1,80 (m, 4H), 1,14–1,38 (m 3H), 0,98–1,10 (m, 2H).

Етап 3: Реакцію Міцунобу між фталімідом і спиртом 96 було здійснено за методикою, яку було використано у Прикладі 2. Флеш-хроматографія (градієнт 0–50 % EtOAc/гексани) дала тіоефір 97 у вигляді майже білої твердої маси. Вихід (1,4 г; 84 %): ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,76–7,81 (m, 2H), 7,66–7,72 (m, 2H), 7,10 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,90–6,96 (m, 2H), 6,58–6,62 (m, 1H), 3,94 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,70–3,72 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,23 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,85–1,90 (m, 2H), 1,65–1,85 (m, 3H), 1,15–1,40 (m, 4H), 1,00–1,15 (m, 2H).

Етап 4: Депротекція тіоефіру 97 за методом, який було використано в Прикладі 1, і наступна флеш-хроматографія (градієнт від 0 до 10 % (7N NH₃/MeOH)/дихлорметан), дали титульну сполуку Прикладу 123 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,074 г; 50 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,16 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,79–6,85 (m, 2H), 6,67–6,71 (m, 1H), 3,73 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,92 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,67 (t, J=6,0 Гц, 2H), 1,52–1,80 (m, 8H), 1,10–1,30 (m, 3H), 0,94–1,10 (m, 2H).

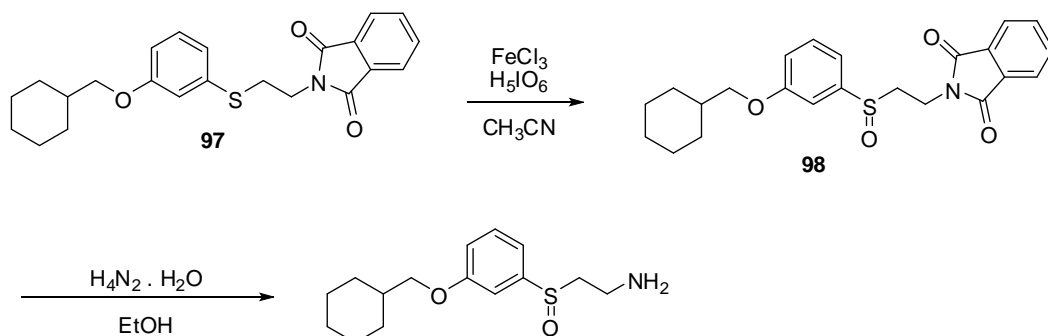
ПРИКЛАД 124

Приготування 2-(3-(циклогексилметокси)фенілсульфініл)етанаміну



2-(3-(Циклогексилметокси)фенілсульфініл)етанамін було отримано за методикою, показаною на Схемі 32.

СХЕМА 32

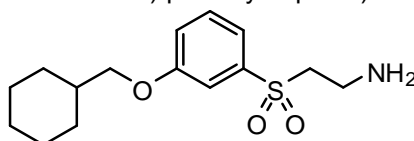


Етап 1: До суміші тіоефіру 97 (0,336 г; 0,85 ммоль) в ацетонітрилі додали хлорид заліза(III) (0,005 г; 0,031 ммоль), і реакційну суміш перемішували 5 хвилин, після чого додали ортоїдну кислоту (0,214 г; 0,94 ммоль). Реакційну суміш перемішували 30 хвилин, потім погасили повільним додаванням 1M Na₂S₂O₃. Реакційну суміш екстрагували з води EtOAc, і об'єднану органіку промили водою і розсолем, висушили над Na₂SO₄, профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (20 – 100 % EtOAc/гексани) дала сульфоксид 98 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,299 г; 85 %): ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,72–7,78 (m, 2H), 7,64–7,70 (m, 2H), 2,26 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,16–7,20 (m, 1H), 7,05–7,19 (m, 1H), 6,75–6,84 (m, 1H), 3,90–4,15 (m, 2H), 3,73 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,19 (t, J=6,4 Гц, 2H), 1,60–1,95 (m, 6H), 0,95–1,35 (m, 5H).

Етап 2: Депротекція сульфоксиду 98 за методом, який було використано в Прикладі 1, після препаративної ТШХ (10 % 7N NH₃/MeOH)/дихлорметан), дали титульну сполуку Прикладу 124 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,046 г; 27 %): ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,46 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,16–7,26 (m, 2H), 7,06–7,10 (m, 1H), 3,82 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,90–3,10 (m, 4H), 1,84–1,94 (m, 2H), 1,64–1,84 (m, 4H), 1,16–1,40 (m, 3H), 1,04–1,16 (m, 2H).

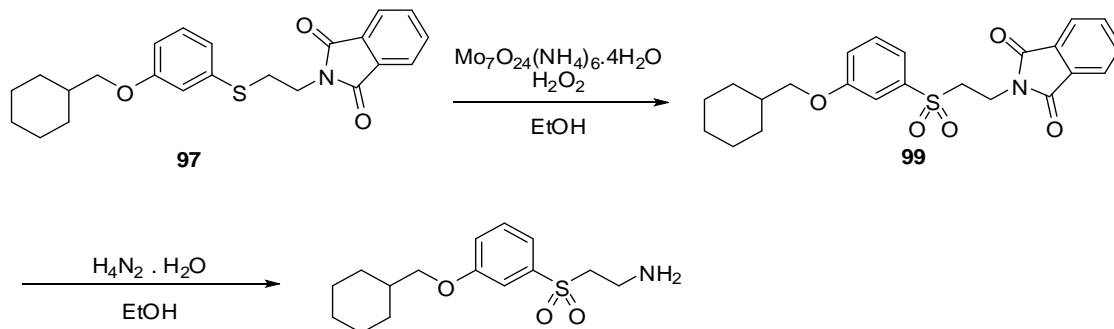
ПРИКЛАД 125

Приготування 2-(3-(циклогексилметокси)фенілсульфоніл)етанаміну



2-(3-(Циклогексилметокси)фенілсульфоніл)етанамін було отримано за методикою, показаною на Схемі 33.

СХЕМА 33



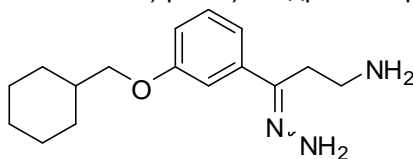
Етап 1: До суміші тіоефіру 97 (0,364 г; 0,92 ммоль) в етиловому спирті 10 мл при 0°C додали амонію гептамолібдату тетрагідрат (0,335 г; 0,27 ммоль) і перекис водню (0,9 мл 30 % водного розчину, 8,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C впродовж 20 хвилин, дали нагрітись до температури оточуючого середовища і перемішували впродовж ночі. Реакцію погасили повільним додаванням 1M Na₂S₂O₃, екстрагували з води за допомогою EtOAc, і об'єднану органіку промили водою і розсолем, висушили над Na₂SO₄, профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (5-60 % EtOAc/гексани) дала сульфон 99 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,350 г; 73 %): ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,75–7,8 (m, 2H), 7,67–7,72 (m, 2H), 7,42–7,46 (m, 1H), 7,31–7,38 (m, 2H), 6,95–7,00 (m, 1H), 4,07 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,78 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,59 (t, J=6,4 Гц, 2H), 1,67–1,90 (m, 6H), 1,15–1,40 (m, 3H), 1,00–1,15 (m, 2H).

Етап 2: Депротекція сульфону 99 за методом, який було використано в Прикладі 1, та наступна флеш-хроматографія (градієнт 0 – 10 % (7N NH₃/MeOH)/дихлорметан), дали титульну сполуку Прикладу 125 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,131 г; 90 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-

d_6) δ 7,53 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,38–7,42 (m, 1H), 7,30–7,33 (m, 1H) 7,24–7,29 (m, 1H), 3,84 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,32 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,73 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,58–1,84 (m, 6H), 1,51 (brs, 2H), 1,12–1,30 (m, 3H), 0,98–1,12 (m, 2H).

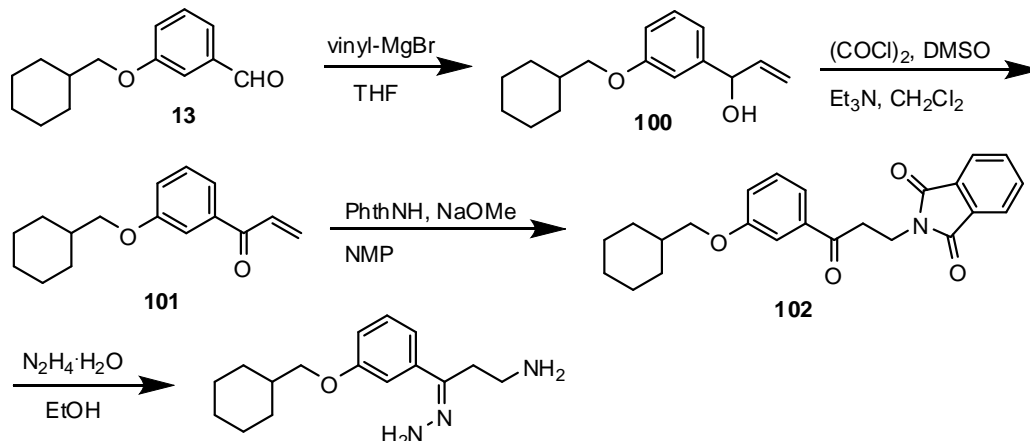
ПРИКЛАД 126

5 Приготування 3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідразонопропан-1-аміну



3-(3-(Циклогексилметокси)феніл)-3-гідразонопропан-1-амін було отримано за методикою, показаною на Схемі 34.

Схема 34



10

Етап 1: Синтез альдегіду 13: Суміш 3-гідроксибензальдегіду (4,50 кг; 36,8 моль), бромметилциклогексану (5,90 кг; 33,3 моль), безводного калію карбонату (5,50 кг; 39,8 моль) і безводного N-метил-2-піролідинону (NMP, 5,9 л) перемішували і нагрівали при 75 °С в атмосфері азоту впродовж 18 – 26 годин. Реакцію контролювали за допомогою ГХ. Після завершення реакції, вмісту реактору дали охолонути до температури оточуючого середовища і розвели, використовуючи 17 л 1 N водного гідроокису натрію, 6 л води і 22 л гептану. Після перемішування і розділення шарів, органічну фазу промили 8 л 1 N водного гідроокису натрію, потім 6 л 25 % водного натрію хлориду. Розчин гептану сушили над 3 кг безводного натрію сульфату, профільтрували, щоб видалити сушильний агент, і концентрували під зниженим тиском, 40 – 50 °С, щоб отримати 5,55 кг (76,0 %) альдегіду 13 у вигляді олії бурштинового кольору.

15

20

До охолодженого (0 °С) розчину вініл магнію броміду в ТГФ (1M, 120 мл) додали розчин альдегіду 13 (20,04 г; 91,8 ммоль) в безводному ТГФ (60 мл) в атмосфері аргону впродовж 15 хвилин. Реакційну суміш перемішували при 0 °С 2 години 40 хвилин, після чого дали нагрітись до кімнатної температури. Обережно додали водний розчин NH_4Cl (25 %, 200 мл), шари розділились, і водний шар екстрагували EtOAc (100 мл). Об'єднану органічну фазу промили розсолем, висушили безводним MgSO_4 і профільтрували. Концентрація фільтрату під зниженим тиском забезпечила аліловий спирт 100, який було використано на наступному етапі без додаткової очистки. Вихід (23,34 г; кількісний). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,17 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,81-6,85 (m, 2H), 6,74 (ddd, $J=1,2; 2,2; 7,8$ Гц, 1H), 5,89 (ddd, $J=5,9; 10,2; 17,0$ Гц, 1H), 5,42 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 5,21 (dt, $J=1,8; 17,0$ Гц, 1H), 4,95-5,02 (m, 2H), 3,72 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,60-1,80 (m, 6H), 1,10-1,30 (m, 3H), 0,90-1,10 (m, 2H).

25

30

Етап 2: До холодного (-78 °С) розчину оксаліл хлориду (10 мл, 114,6 ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (60 мл) в атмосфері аргону додали краплями першу половину розчину DMSO (16 мл, 225,3 ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (16 мл) за 15 хвилин, другу половину додали відразу. Після цього краплями додали розчин алілового спирту 100 (23,34 г; 91,8 ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (30 мл) за 40 хвилин, потім додали CH_2Cl_2 (10 мл), і реакційну суміш перемішували 30 хвилин при -78 °С. Потім додали краплями триетиламіну (40 мл; 287,0 ммоль) за 15 хвилин, і реакційній суміші дали нагрітись до кімнатної температури за 1 годину і перенесли в ділительну лійку. Додали воду (500 мл), суміш збовтали, шари розділили, і водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (100 мл). Об'єднані органічні шари послідовно промили водною HCl (1 %, 200 мл), водним NaHCO_3 (5 %, 200 мл), розсолем (30 %, 200 мл). Органічний шар обробили активованим вугіллям, висушили над безводним MgSO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим

35

40

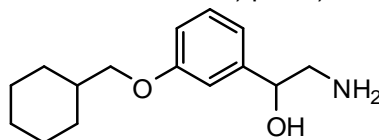
тиском, щоб дати вінілкетон 101 у вигляді помаранчевої олії, яку було використано на наступному етапі без додаткової очистки. Вихід (23,1 г; кількісний, 80 % чистоти за ЯМР). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,55 (dt, $J=1,2$; 8,0 Гц, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,37 (dd, $J=10,6$; 17,0 Гц, 1H), 6,31 (dd, $J=2,0$; 17,0 Гц, 1H), 5,94 (dd, $J=2,0$; 10,4 Гц, 1H), 3,82 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,60-1,80 (m, 6H), 1,10-1,30 (m, 3H), 0,90-1,10 (m, 2H).

Етап 3: До розчину фталіміду (0,715 г; 4,86 ммоль), NaOMe (30 % в MeOH , 0,03 мл, 0,16 ммоль) в безводному N -метилпіролідоні (NMP , 5 мл) додали вінілкетон без домішок 101 (1,024 г; 4,19 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 3,5 години. Додали воду (50 мл), відфільтрували осад, промили водою, гексанами і висушили на повітрі, щоб отримати фталімідокетон 102 у вигляді жовтуватої твердої маси. Вихід (1,235 г; 75 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,79-7,87 (m, 4H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,16 (ddd, $J=0,6$; 2,0; 8,2 Гц, 1H), 3,90 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,79 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,39 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,58-1,80 (m, 6H), 1,07-1,28 (m, 3H), 0,95-1,07 (m, 2H).

Етап 4: Депротекцію фталіміду 102 було здійснено за методикою, описаною в Прикладі 7, за виключенням того, що реакційну суміш перемішували при 75 °C 6 годин, а потім при кімнатній температурі впродовж 15 годин. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (4 % 7N NH_3/MeOH в CH_2Cl_2) дала титульну сполуку Прикладу 126 у вигляді жовтуватої олії. Вихід (0,119 г; 30 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,12-7,19 (m, 3H), 6,73-6,78 (m, 1H), 6,57 (br. s, 2H), 3,72 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,58-1,81 (m, 6H), 1,55 (br. s, 2H), 1,07-1,28 (m, 3H), 0,95-1,07 (m, 2H); ^{13}C ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6+5\% \text{ D}_2\text{O}$) δ 159,5; 144,7; 141,1; 129,8; 117,9; 114,0; 111,1; 73,3; 38,7; 37,8; 30,0; 26,7; 26,0.

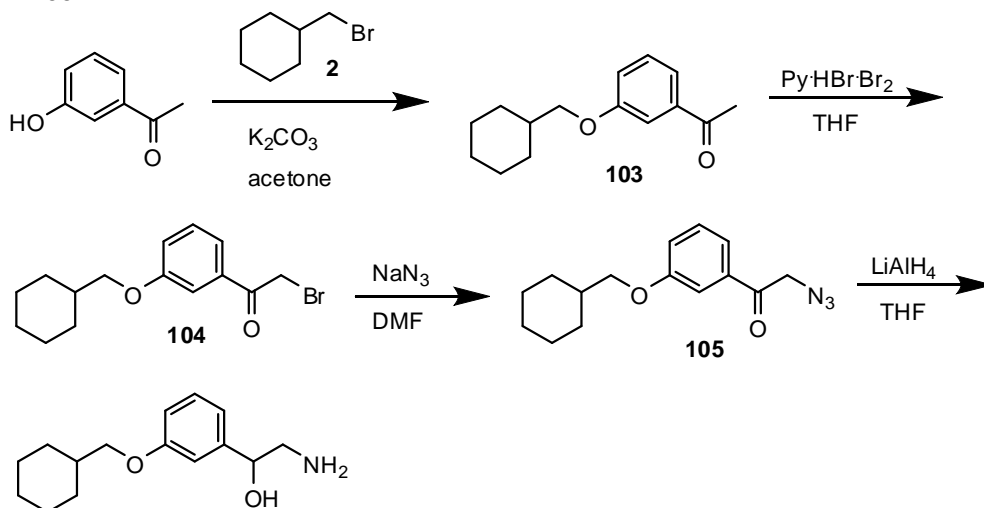
ПРИКЛАД 127

Приготування 2-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)етанолу



2-Аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)етанол було отримано за методикою, показаною на Схемі 35.

СХЕМА 35



Етап 1: Алкілювання 3'-гідрокси-ацетофенону бромметилциклогексаном (2) було здійснене за методикою, наведеною в Прикладі 1. Продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 5 до 30 % EtOAc /гексан), щоб отримати 1-(3-(циклогексилметокси)феніл)етанон (103) у вигляді безбарвної олії. Вихід (3,17 г; 45 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,50 (dt, $J=1,4$; 6,3 Гц, 1H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,16 (ddd, $J=1,0$; 2,7; 8,2 Гц, 1H), 3,80 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,60-1,80 (m, 6H), 1,10-1,30 (m, 3H), 0,90-1,10 (m, 2H).

Етап 2: До розчину кетону 103 (3,17 г; 13,6 ммоль) в ТГФ (30 мл) додали піридинію триброміду (5,47 г; 15,4 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 40 хвилин. Осад відфільтрували, фільтрувальний корж промили МТБЕ, фільтрат промили розсоллом, висушили над безводним MgSO_4 , обробили активованим вугіллям, профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 5 % до 30 % EtOAc /гексан), щоб отримати бромід 104 у вигляді білої твердої маси. Вихід (3,32 г; 78 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,54 (dt, $J=1,0$; 7,6 Гц, 1H), 7,45 (t, $J=2,3$ Гц,

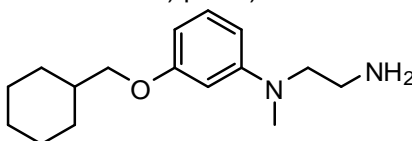
1H), 7,42 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,21 (ddd, J=0,8; 2,5; 8,2 Гц, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,82 (d, J=6,3 Гц, 2H), 1,55-1,81 (m, 6H), 1,09-1,29 (m, 3H), 0,97-1,09 (m, 2H).

Етап 3: Азидування броміду 104 з використанням NaN_3 здійснювалось за методикою, описаною в Прикладі 6, за виключенням того, що NaI не використовується і реакційну суміш нагрівали при 50 °C 30 хвилин. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 5 % до 30 % EtOAc в гексанах) дала азидокетон 107 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,170 г; 57 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,27-7,37 (m, 3H), 7,07 (ddd, J=1,2; 2,5; 8,0 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,73 (d, J=6,3 Гц, 2H), 1,60-1,82 (m, 6H), 1,08-1,29 (m, 3H), 0,93-1,05 (m, 2H).

Етап 4: Відновлення азидокетону 107 з використанням LiAlH_4 за методикою, описаною в Прикладі 4, дало титульну сполуку Прикладу 128 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,023 г; 15 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,16 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,80-6,84 (m 2H), 6,71-6,75 (m, 1H), 4,36 (dd, J=4,3; 7,6 Гц, 1H), 3,72 (d, J=6,3 Гц, 2H), 2,62 (ABd, J=4,3; 12,9 Гц, 1H), 2,52 (ABd, J=7,6; 5,1 Гц, 1H), 1,58-1,82 (m, 6H), 1,09-1,29 (m, 3H), 0,97-1,09 (m, 2H). RP-HPLC (обернено-фазна високоефективна рідинна хроматографія): 96,4 %, $t_R=7,13$ хв. (Метод 2).

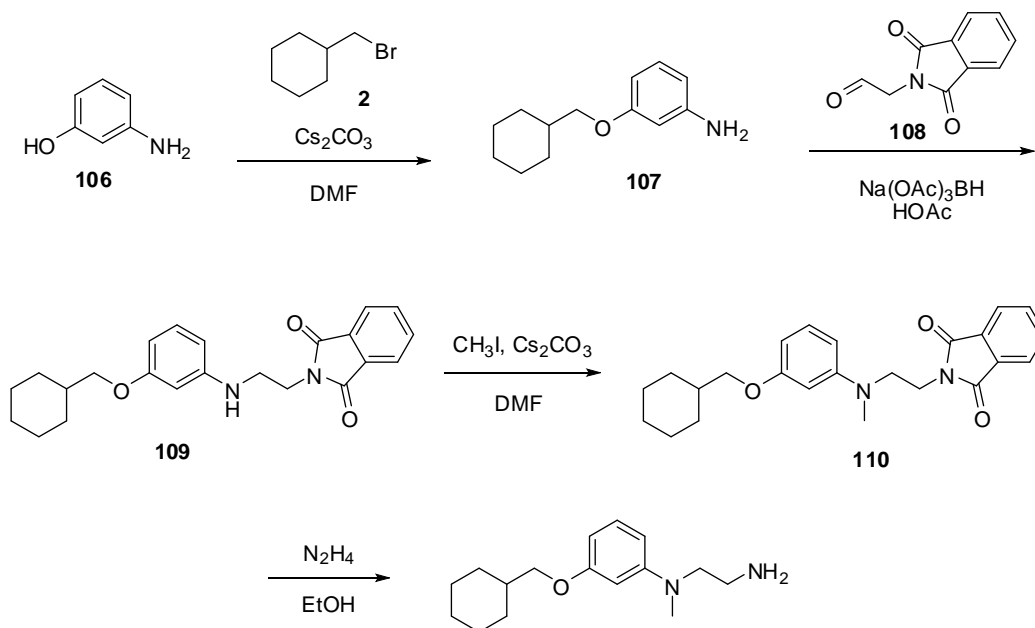
ПРИКЛАД 128

Приготування N¹-(3-(циклогексилметокси)феніл)-N¹-метилетан-1,2-діаміну



N¹-(3-(Циклогексилметокси)феніл)-N¹-метилетан-1,2-діамін було отримано за методикою, показаною на Схемі 36.

Схема 36



Етап 1: Суміш бромметилциклогексану (2) (18 г; 100 ммоль), фенолу 106 (13 г; 12 ммоль) і цезію карбонату (65 г; 20 ммоль) в ДМФ (200 мл) нагрівали при 50 °C впродовж 5 годин, потім розвели EtOAc і промили 1N NaOH , водою і розсолем. Об'єднану органіку висушили над Na_2SO_4 , профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт 20 – 100 % EtOAc - гексани) дала анілін 107 у вигляді коричневої олії, яка затвердла після вистоявання. Вихід (12,4 г; 60 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,04 (t, J=8; 1H), 6,25-6,34 (m, 3H), 3,71 (d, J=5,8 Гц; 2H), 3,67 (br s, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 1,65-1,82 (m, 4H), 1,14-1,36 (m, 3H), 0,97-1,10 (m, 2H).

Етап 2: Суміш аніліну 107 (1,37 г; 6,7 ммоль), 2-(1,3-диоксоізоіндолін-2-іл)ацетальдегіду (108) (1,26 г; 6,7 ммоль), натрію триацетоксиборогідриду (2,1 г; 10,05 ммоль) і оцтової кислоти (0,04 г; 6,7 ммоль) в сухому дихлорметані в атмосфері аргону перемішували при кімнатній температурі 2 години. Реакційну суміш промили насиченим водним NaHCO_3 , водою і розсолем. Об'єднану органіку висушили над Na_2SO_4 , профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт 0-60 % EtOAc - гексани) дала

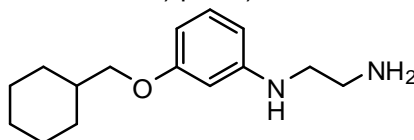
вторинний анілін 109 у вигляді жовтої олії. Вихід (1,6 г; 64 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,80–7,85 (m, 2H), 7,66–6,72 (m, 2H), 7,01 (t, $J=6$ Гц, 1H), 6,18–6,22 (m, 2H), 6,14–6,18 (m, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,95 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,68 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,41 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,80–1,88 (m, 2H), 1,64–1,78 (m, 4H), 1,12–1,34 (m, 3H), 0,96–1,08 (m, 2H).

Етап 3: Суміш вторинного аніліну 109 (1,35 г; 3,6 ммоль), метил йодиду (0,27 мл; 4,3 ммоль) і цезію карбонату (2,3 г; 7,2 ммоль) в сухому DMF (20 мл) в атмосфері аргону перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 днів. Додали великий надлишок метил йодиду (1 мл), і нагрівали реакційну суміш при 50 °С 3 години. Потім реакційну суміш розвели дихлорметаном і промили водою і розсолон. Органічні шари об'єднали, висушили над Na_2SO_4 , профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт 0 – 30 % EtOAc - гексани) дала третинний анілін 110 у вигляді жовтої твердої маси. Вихід (0,84 г; 60 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,74–7,80 (m, 2H), 7,63–6,69 (m, 2H), 7,00 (t, $J=8$ Гц, 1H), 6,35 (dd, $J=8$; 2 Гц, 1H), 6,27 (t, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,14 (dd, $J=8,0$; 2,0 Гц, 1H), 3,87 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,68 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,60 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,82–1,90 (m, 2H), 1,64–1,82 (m, 4H), 1,14–1,36 (m, 3H), 0,97–1,10 (m, 2H).

Етап 4: Депротекцію третинного аніліну 110 і очистку було здійснено за методикою, описаною в Прикладі 31, з отриманням титульної сполуки Прикладу 129 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,42 г; 76 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 7,10 (t, $J=8$ Гц, 1H), 6,33–6,37 (m, 1H), 6,23–6,29 (m, 2H), 3,73 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,54 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,90 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,82–1,90 (m, 2H), 1,64–1,82 (m, 4H), 1,16–1,36 (m, 3H), 1,13 (s, 2H), 0,97–1,10 (m, 2H).

ПРИКЛАД 129

Приготування N^1 -(3-(циклогексилметокси)феніл)етан-1,2-діаміну

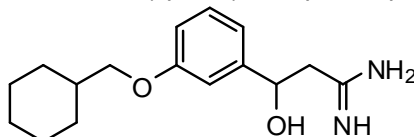


N^1 -(3-(циклогексилметокси)феніл)етан-1,2-діамін було отримано за методикою, описаною в Прикладі 31:

Етап 1: Депротекція вторинного аніліну 109 дала титульну сполуку Прикладу 129 у вигляді помаранчевої олії. Вихід (0,116 г; 66 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 7,04 (t, $J=8$ Гц, 1H), 6,24 (ddd, $J=10$, 8,4; 2 Гц, 2H), 6,18 (t, $J=2$ Гц, 1H), 3,70 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,16 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,93 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 1,80–1,90 (m, 2H), 1,64–1,80 (m, 4H), 1,10–1,38 (m, 5H), 0,96–1,08 (m, 2H).

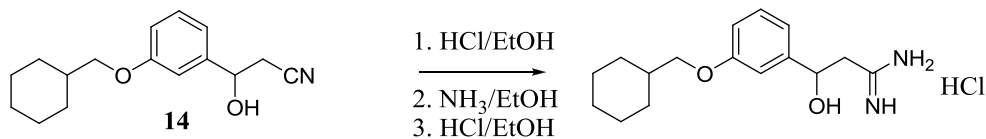
ПРИКЛАД 130

Приготування 3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідроксипропанімідаміду



3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідроксипропанімідамід було отримано за методикою, показаною на Схемі 37.

СХЕМА 37

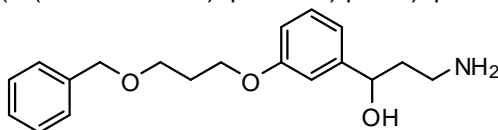


Синтез сполуки 14: Ацетонітрил (0,750 л; 14,4 моль) додали до розчину 1,0 N калію *t*-бутоксиду в тетрагідрофурані (ТГФ, 15,2 л, 15,2 моль), підтримуючи температуру між -52 і -34 °С, в атмосфері азоту. Суміш в холодному стані перемішували від 30 хвилин до 1 години, після чого додали розчин 3-(циклогексилметокси)бензальдегіду (2,75 кг; 12,6 моль) в ТГФ (1,4 л), все ще підтримуючи температуру між -50 і -34 °С. Реакційну суміш продовжували перемішувати до завершення реакції за даними ВЕРХ (~30 хв.). Потім реакційну суміш нагріли до -20 / -15 °С, і реакцію погасили додаванням 5,5 л 25 % водного амонію хлориду. Суміш нагріли до температури оточуючого середовища щонайменше за 30 хвилин і розділили шари. ТГФ видалили випаровуванням під зниженим тиском (40-50 °С), а залишок розчинили в 27 л метил *t*-бутилового ефіру (МТБЕ). Розчин промили 6 л 25 % водного натрію хлориду, висушили над 5 кг безводного натрію сульфату, профільтрували для видалення сушильного агента і концентрували під зниженим тиском, 40 – 50 °С, щоб отримати 3,13 кг (96,2 %) сполуки 14 у вигляді олії кольору темного бурштину.

Через охолоджений на льоду розчин нітрилу 14 (2,50 г; 9,64 ммоль) в абсолютному EtOH (50 мл) барботували газ HCl впродовж 4-5 хвилин. Цій суміші дали нагрітись до кімнатної температури при перемішуванні. Розчинник видалили під зниженим тиском. До залишку додали абсолютний EtOH (50 мл) при охолодженні в льодяній ванні. Через розчин барботували газ NH₃ впродовж 2-3 хвилин. Суміші дали нагрітись до кімнатної температури і перемішували 4 години. Потім суміш концентрували під зниженим тиском. До залишку додали абсолютний EtOH (50 мл) при охолодженні в льодяній ванні. Через розчин барботували газ HCl впродовж 1 хвилини, після чого суміш концентрували під зниженим тиском. Залишок розчинили в H₂O (50 мл) і екстрагували EtOAc (50 мл). Водний шар випарували до сухості і сушили під високим вакуумом впродовж ночі, щоб отримати титульну сполуку Прикладу 130 у вигляді пухнастої білої твердої маси. Вихід (2,73 г; 90 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (s, 2H), 8,65 (s, 2H), 7,22 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,95-6,92 (m, 2H), 6,79 (dd, J=8,0; 2,2 Гц, 1H), 5,83 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4,99-4,94 (m, 1H), 3,73 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,71 (dd, J=13,6; 4,0 Гц, 1H), 2,57 (dd, J=13,2; 10,2 Гц, 1H), 1,79-1,61 (m, 6H), 1,28-0,96 (m, 5H).

ПРИКЛАД 131

Приготування 3-аміно-1-(3-(3-бензилокси)пропокси)феніл)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3-(3-бензилокси)пропокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методикою, описаною для Прикладу 108.

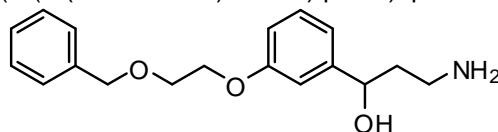
Етап 1: Алкілування 3-гідроксибензальдегіду (11) 3-бензилокси-пропиловим ефіром метансульфонової кислоти дало 3-(3-бензилокси-пропокси)-бензальдегід у вигляді прозорої олії. Вихід (1,5 г; 55 %): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,97 (s, 1H), 7,38-7,46 (m, 3H), 7,28-7,33 (m, 5H), 7,16 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,15 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,67 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,08-2,14 (m, 2H).

Етап 2: Додавання ацетонітрилу до 3-(3-бензилокси-пропокси)-бензальдегіду дало 3-(3-(3-бензилокси-пропокси)-феніл)-3-гідрокси-пропіонітрил у вигляді жовтої олії. Вихід (0,94 г; 54 %): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23-7,38 (m, 6H), 6,90-6,96 (m, 2H), 6,81-6,86 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,10 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,67 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,75 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,04-2,13 (m, 2H).

Етап 3: Відновлення 3-(3-(3-бензилокси-пропокси)-феніл)-3-гідрокси-пропіонітрилу з використанням BH₃·DMS дало титульну сполуку Прикладу 12 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,48 г; 51 %): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,30-7,34 (m, 4H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 6,86-6,88 (m, 2H), 6,75 (dd, J=7,2; 2,4 Гц, 1H), 4,62 (t, J=6,4 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,03 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,59 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,60-2,66 (m, 2H), 1,97-2,01 (m, 2H), 1,59-1,65 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 158,9; 148,8; 139,0; 129,4; 128,7; 127,9; 127,8; 118,4; 112,9; 112,2; 72,4; 71,7; 66,8; 64,9; 42,9; 39,4; 29,7. MS: 316 [M+1]⁺.

ПРИКЛАД 132

Приготування 3-аміно-1-(3-(2-(бензилокси)етокси)феніл)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3-(2-(бензилокси)етокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методикою, описаною для Прикладу 54.

Етап 1: Алкілування 3-гідроксибензальдегіду 2-бензилоксиетилловим ефіром метансульфонової кислоти дало 3-(2-бензилоксиетокси)бензальдегід у вигляді прозорої олії. Вихід (0,96 г; 66 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,97 (s, 1H), 7,43-7,47 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,34-7,39 (m, 4H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,22 (t, J=4,6 Гц, 2H), 3,86 (t, J=4,6 Гц, 2H).

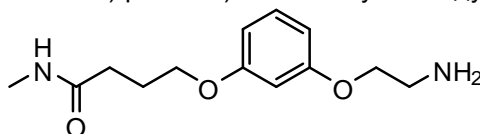
Етап 2: Додавання ацетонітрилу до 3-(2-бензилоксиетокси)бензальдегіду дало 3-(3-(2-бензилокси-етокси)-феніл)-3-гідроксипропіонітрил у вигляді жовтої олії. Вихід (0,45 г; 41 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,33-7,38 (m, 4H), 7,28-7,32 (m, 2H), 6,95-7,0 (m, 2H), 6,89-6,93 (m, 1H), 4,99-5,03 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,17 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,84 (t, J=4,8 Гц, 2H), 2,75 (d, J=5,6 Гц, 2H).

Етап 3: Відновлення 3-(3-(2-бензилоксиетокси)феніл)-3-гідрокси-пропіонітрилу з використанням BH₃·DMS дало титульну сполуку Прикладу 132 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,57 г; 65 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,33-7,37 (m, 4H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 6,87-6,91 (m, 2H), 6,80 (dd, J=8,0; 1,8 Гц, 1H), 4,63 (t, J=6,4 Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,12 (t, J=4,6 Гц, 2H), 3,76 (t, J=4,6 Гц, 2H), 2,60-2,67 (m, 2H), 1,61-1,66 (m, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ

158,3; 148,2; 138,3; 129,0; 128,3; 127,5; 127,4; 118,0; 112,4; 111,8; 72,1; 71,1; 68,3; 66,9; 41,9; 38,7. MS: 302 [M+1]⁺.

ПРИКЛАД 133

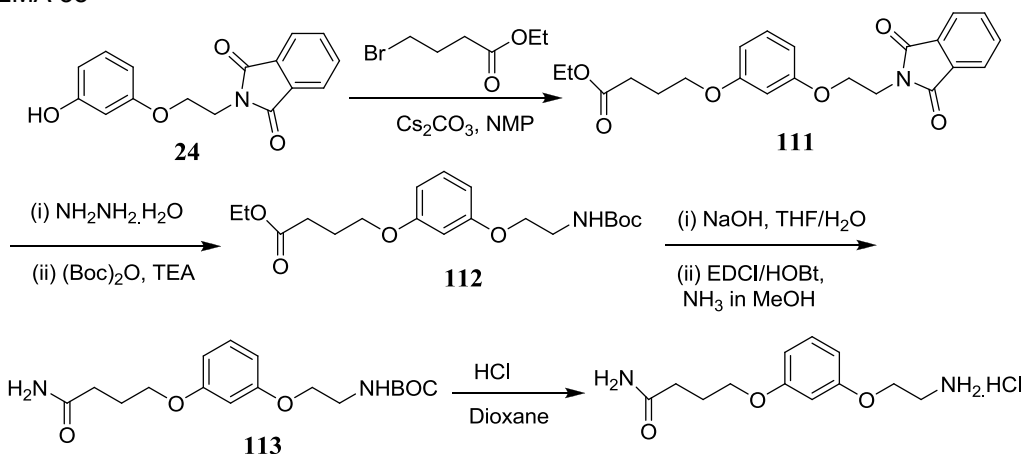
Приготування 4-(3-(2-аміноетокси)фенокси)-N-метилбутанаміду



5

4-(3-(2-Аміноетокси)фенокси)-N-метилбутанамід було отримано за методикою, показаною на Схемі 38.

СХЕМА 38



Етап 1: Суміш 2-[2-(3-гідрокси-фенокси)-етил]-ізоіндол-1,3-діону (24) (5 г; 17,6 ммоль), 4-брометил бутирату (3,0 мл; 21,28 ммоль) і цезію карбонату (6,2 г; 35,38 ммоль) в NMP (30 мл) нагрівали при 70 °С впродовж 12 годин. Потім суміш охолодили до кімнатної температури і вилили на подрібнений лід. Цю суміш екстрагували EtOAc, органічний шар промили водою, потім розсолон, висушили над Na₂SO₄ і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 0 до 10 % EtOAc-гексани) дала простий ефір 5 у вигляді прозорої олії. Вихід (3,33 г; 47 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,85-7,87 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,10-7,14 (m, 1H), 6,42-6,47 (m, 3H), 4,08-4,22 (m, 6H), 3,95 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,49 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,04-2,11 (m, 2H), 1,26 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Етап 2: До розчину фталіміду 111 (3,33 г; 8,3 ммоль) в EtOH (70 мл) додали гідазину моногідрат (1,3 мл), і суміш перемішували при 55 °С впродовж 6 годин. Потім суміш охолодили до кімнатної температури і профільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском, а залишок суспендували у воді і екстрагували DCM. Органічний шар висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували і концентрували під зниженим тиском, щоб отримати амін у вигляді жовтої олії. Вихід (2,0 г; неочищений): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,14-7,18 (m, 1H), 6,46-6,51 (m, 3H), 4,14 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,95-4,0 (m, 4H), 3,07 (t, J=5,2 Гц, 2H), 2,51 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,07-2,13 (m, 2H), 1,26 (t, J=7,2 Гц, 3H).

До розчину аміну (2,0 г; 7,48 ммоль) в DCM (100 мл) додали триетиламін (3 мл; 22,4 ммоль), а потім (Boc)₂O (2,0 г; 8,9 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакцію погасили додаванням води і екстрагували DCM. Органічний шар промили розчином бікарбонату натрію, висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 0 до 20 % EtOAc-гексани) дала amine 112, захищений Boc, у вигляді жовтої олії. Вихід (2,6 г; 94 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,14-7,18 (m, 1H), 6,47-6,51 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,14 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,97-4,0 (m, 4H), 3,51-3,52 (m, 2H), 2,51 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,07-2,13 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,25 (t, J=7,2 Гц, 3H).

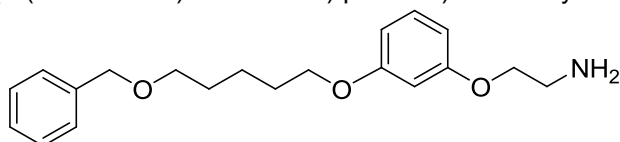
Етап 3: До ефіру 112 (2,6 г; 7,0 ммоль) в ТГФ (28 мл) і MeOH (7 мл) додали 1N NaOH (2,5 мл; 25,7 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після випаровування розчинника, суміш обережно нейтралізували до pH 6 додаванням холодної розведеної HCl. Для екстракції було використано DCM. Органічний шар промили водою, висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Цей неочищений продукт було безпосередньо використано на наступному етапі. Вихід (2,3 г; неочищений): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,13-7,18 (m, 1H), 6,45-6,50 (m, 3H), 5,02 (bs, 1H), 3,98-4,01 (m, 4H), 3,51-3,52 (m, 2H), 2,57(t, J=7,0 Гц, 2H), 2,07-2,14 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Суміш кислоти (0,5 г; 1,47 ммоль), HOBt (0,27 г; 1,7 ммоль) і EDC-HCl (0,338 г; 1,7 ммоль) в DCM (30 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. До цього додали аміак в метиловому спирті (5 мл, 2M), і суміш перемішували ще 3 години. Реакцію погасили додаванням води і екстрагували DCM. Органічний шар промили водою, висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 0 до 2 % DCM-метанол) дала амід 113 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,407 г; 78 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,14-7,18 (m, 1H), 6,43-6,51 (m, 3H), 3,97-4,01 (m, 4H), 3,51-3,54 (m, 2H), 2,81 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,37 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,08-2,15 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Етап 4: До розчину аміду 113 (0,4 г; 1,7 mmol) в ТГФ (10 мл) при перемішуванні додали HCl в діоксані (1,7 мл, 4 M), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник видалили під зниженим тиском, а тверду речовину розтерли з діетиловим ефіром і висушили, щоб отримати титульну сполуку Прикладу 113 гідрохлорид. Вихід (0,230 г; 70 %): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ і D₂O) δ 7,17-7,21 (m, 1H), 6,50-6,55 (m, 3H), 4,11 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,90-3,95 (m, 2H), 3,17 (t, J=4,8 Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,20 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,87-1,91 (m, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 172,4; 160,2; 159,5; 130,5; 107,8; 107,4; 101,9; 67,5; 64,8; 38,7; 32,0; 26,0; 25,3. MS: 253 [M+1]⁺.

ПРИКЛАД 134

Приготування 2-(3-(5-(бензилокси)пентилокси)фенокси)етанаміну



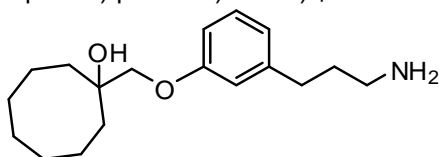
2-(3-(5-(Бензилокси)пентилокси)фенокси)етанамін було отримано за методикою, описаною для Прикладу 57.

Етап 1: Реакція алкілювання фенолу 24 5-бензилоксипентиловим ефіром метансульфонової кислоти дала 2-(2-(3-(5-бензилоксипентокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (1,0 г; 62 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,84-7,87 (m, 2H), 7,70-7,73 (m, 2H), 7,25-7,40 (m, 5H), 7,09-7,14 (m, 1H), 6,42-6,48 (m, 3H), 4,50 (s, 2H), 4,20 (t, J=5,8 Гц, 2H), 4,10 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,90 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,64 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,48 (t, J=6,0 Гц, 2H), 1,40-1,80 (m, 6H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(2-(3-(5-бензилоксипентокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 134 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,44 г; 61 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,27-7,36 (m, 5H), 7,12-7,16 (m, 1H), 6,45-6,50 (m, 3H), 4,45 (s, 2H), 3,93 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,88 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,44 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,85 (t, J=6,4 Гц, 2H), 1,67-1,73 (m, 2H), 1,58-1,64 (m, 2H), 1,42-1,50 (m, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 159,9; 138,7; 129,9; 128,2; 127,4; 127,3; 106,7; 106,6; 101,2; 101,1; 71,8; 70,1; 69,5; 67,3; 40,9; 28,9; 28,5; 22,4; MS: 330 [M+1]⁺.

ПРИКЛАД 135

Приготування 1-((3-(3-амінопропил)фенокси)метил)циклооктанолю



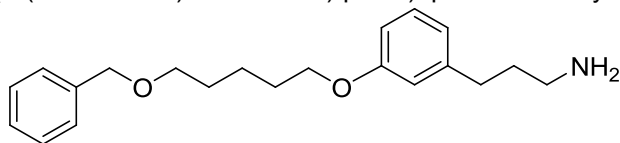
1-((3-(3-Амінопропил)фенокси)метил)циклооктанол було отримано за методикою, показаною на Схемі 16 і використаною для Прикладу 18.

Етап 1: Суспензію фенолу 58 (1,0 г; 3,5 ммоль), 1-окса-спіро[2.7]декану (0,5 г; 3,2 ммоль) і Cs₂CO₃ (1,14 г; 3,5 ммоль) в DMSO (4 мл) нагрівали при 120 °C впродовж 16 годин. Після завершення реакції, суміш погасили додаванням 1N HCl і екстрагували DCM. Органічний шар висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 10 % 7N NH₃/метанол – CH₂Cl₂) дала 2-(3-(3-((1-гідроксициклооктил)метокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (1,057 г; 72 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,10-7,36 (m, 2H), 6,40-6,80 (m, 6H), 3,69 (s, 2H), 2,10-2,45 (m, 2H), 1,30-2,0 (m, 18H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(3-(3-((1-гідроксициклооктил)метокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 135 у вигляді коричневої олії (0,42 г; 59 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,13-7,17 (m, 1H), 6,71-6,75 (m, 3H), 3,69 (s, 2H), 2,50-2,57 (m, 2H), 1,52-1,70 (m, 12H), 1,40-1,50 (m, 6H). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 160,3; 145,1; 130,4; 121,7; 115,9; 113,0; 76,6; 73,8; 42,4; 36,1; 34,2; 33,9; 29,2; 25,6; 22,7. MS: 292 [M+1]⁺.

ПРИКЛАД 136

Приготування 3-(3-(5-(бензилокси)пентилокси)феніл)пропан-1-аміну



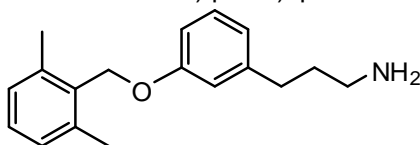
3-(3-(5-(бензилокси)пентилокси)феніл)пропан-1-амін було отримано за методикою, використаною для Прикладу 59.

Етап 1: Алкілювання фенолу 58 5-бензилокси-пентоловим ефіром метансульфонової sulfonic кислоти дало 2-(3-(3-(5-(бензилокси)пентокси)феніл)пропил) ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,760 г; 51 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,80-7,83 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 4H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 6,76 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,64 (dd, $J=8,0$; 2,0 Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,92 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,74 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,50 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,65 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,0-2,06 (m, 2H), 1,77-1,83 (m, 2H), 1,68-1,73 (m, 2H), 1,52-1,58 (m, 2H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(3-(3-(2-(бензилокси)пентокси)феніл)пропил) ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 136 у вигляді блідо-жовтої олії. Вихід (0,26 г; 65 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,24-7,36 (m, 5H), 7,12-7,17 (m, 1H), 6,68-6,76 (m, 3H), 4,45 (s, 2H), 3,92 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,44 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,50-2,56 (m, 4H), 1,68-1,73 (m, 2H), 1,56-1,64 (m, 4H), 1,42-1,50 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158,7; 143,9; 138,7; 129,2; 128,2; 127,4; 127,3; 120,4; 114,5; 111,5; 71,8; 69,5; 67,1; 41,2; 35,1; 32,6; 28,9; 28,6; 22,4. MS: 328 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 137

Приготування 3-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)пропан-1-аміну



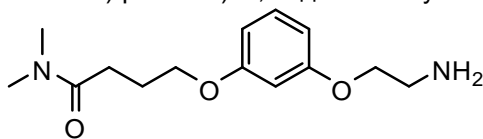
3-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)пропан-1-амін було отримано за методикою, використаною для Прикладу 59.

Етап 1: Алкілювання фенолу 58 2,6-диметил-бензиловим ефіром метан-сульфонової кислоти дало 2-(3-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)пропил) ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (1,1 г; 79 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,82-7,85 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,13-7,21 (m, 2H), 7,06-7,10 (m, 2H), 6,79-6,88 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 3,76 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,69 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,02-2,07 (m, 2H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(3-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)пропил) ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 137 у вигляді блідо-жовтої олії. Вихід (0,470 г; 70 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,13-7,22 (m, 2H), 7,05-7,08 (m, 2H), 6,84-6,86 (m, 2H), 6,79 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,01 (s, 2H), 2,50-2,59 (m, 4H), 2,32 (s, 6H), 1,60-1,67 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 159,5; 144,4; 138,2; 133,5; 129,7; 128,7; 128,5; 121,3; 115,1; 112,2; 64,7; 41,6; 35,3; 33,1; 19,6. MS: 270 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 138

Приготування 4-(3-(2-аміноетокси)фенокси)-N, N-диметилбутанаміду



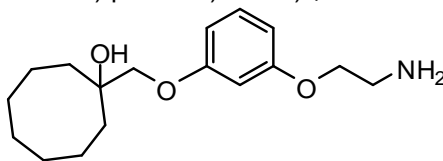
4-(3-(2-Аміноетокси)фенокси)-N, N-диметилбутанамід було отримано за методикою, використаною для Прикладу 133.

Етап 1: Реакція сполучення кислота-амін з диметиламіном дала (2-(3-(3-диметилкарбамоїлпропокси)фенокси)етил)-карбамінової кислоти tert-бутиловий ефір у вигляді жовтої олії. Вихід (0,305 г; 94 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,14-7,18 (m, 1H), 6,46-6,52 (m, 3H), 5,0 (bs, 1H), 3,98-4,02 (m, 4H), 3,50-3,52 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,51 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,09-2,15 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Етап 2: Зняття захисних груп Вос з (2-(3-(3-диметилкарбамоїлпропокси)фенокси) етил)-карбамінової кислоти tert-бутилового ефіру дало титульну сполуку Прикладу 138 гідрохлорид у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,213 г; 86 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,13-7,17 (m, 1H), 6,48-6,51 (m, 3H), 3,95 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,88 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,82-2,85 (m, 5H), 2,43 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,88-1,92 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 171,4; 159,9; 159,8; 129,9; 106,7; 106,6; 101,1; 70,1; 68,8; 40,9; 36,6; 34,8; 28,6; 24,4. MS: 267 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 139

Приготування 1-((3-(2-аміноетокси)фенокси)метил)циклоокстанолу



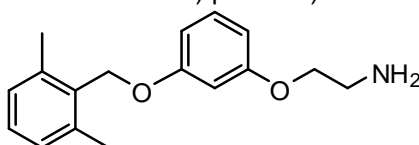
1-((3-(2-Аміноетокси)фенокси)метил)циклоокстанол було отримано за методикою, використаною для Прикладу 18.

Етап 1: Суспензію фенолу 24 (1,0 г; 3,5 ммоль), 1-окса-спіро[2.7]декану (0,5 г; 3,2 ммоль) і Cs_2CO_3 (1,14 г; 3,5 ммоль) в DMSO (4 мл) нагрівали при 120 °C впродовж 16 годин. Після завершення реакції, суміш погасили додаванням 1N HCl і екстрагували DCM. Органічний шар висушили над безводним Na_2SO_4 , профільтрували і уонцентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 10 % 7N NH_3 /метанол – CH_2Cl_2) дала 2-(2-(3-(1-гідрокси-циклооктилметокси)-фенокси)-етил)-ізоіндол-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,53 г; 35 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,92-7,98 (m, 1H), 7,40-7,51 (m, 3H), 7,08-7,14 (m, 1H), 6,45-6,54 (m, 3H), 4,03 (s, 2H), 3,68-3,76 (m, 2H), 1,35-1,92 (m, 16H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(2-(3-(1-гідрокси-циклооктилметокси)-фенокси)-етил)-ізоіндол-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 139 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,160 г; 43 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,12-7,16 (m, 1H), 6,48-6,51 (m, 3H), 3,89 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,85 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 1,39-1,68 (m, 14H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 160,3; 159,9; 129,8; 106,9; 106,7; 101,3; 75,5; 72,5; 69,9; 40,9; 32,8; 27,9; 24,4; 21,5. MS: 294 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 140

Приготування 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)фенокси)етанаміну



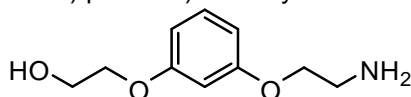
2-(3-(2,6-Диметилбензилокси)фенокси)етанамін було отримано за методикою, використаною для Прикладу 7.

Етап 1: Реакція Міцунобу фенолу 24 з 2,6-диметилбензиловим спиртом дала 2-(2-(3-(2,6-диметилбензилокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (1,2 г; 85 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,85-7,88 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,12-7,18 (m, 1H), 7,01-7,10 (m, 3H), 6,60 (dd, $J=8,0$; 1,8 Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,51 (dd, $J=8,0$; 1,8 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,09-4,24 (m, 4H), 2,38 (s, 6H).

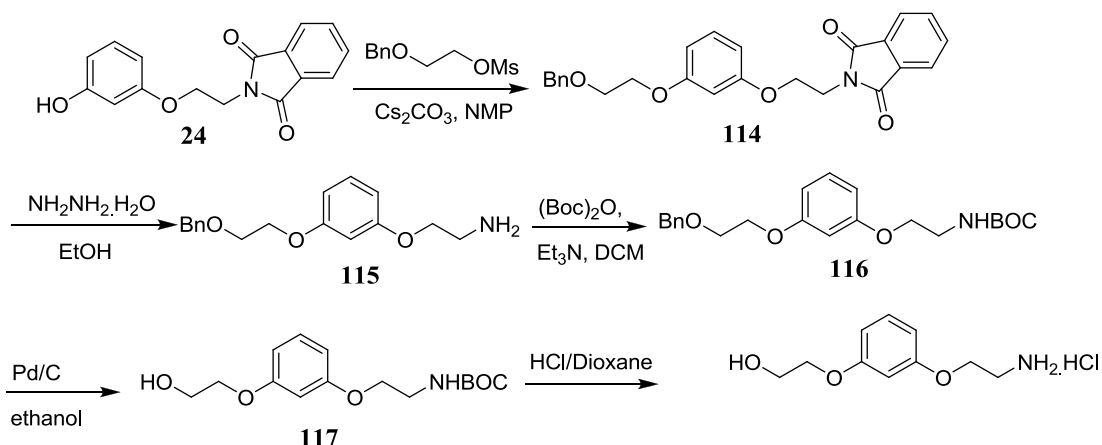
Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(2-(3-(2,6-диметилбензилокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 140 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,33 г; 40 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,14-7,22 (m, 2H), 7,05-7,08 (m, 2H), 6,61-6,63 (m, 2H), 6,54 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,90 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,85 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,32 (s, 6H), ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 160,7; 160,4; 138,2; 133,4; 130,4; 128,8; 128,5; 107,4; 107,3; 101,8; 70,7; 64,9; 41,4; 19,6. MS: 272 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 141

Приготування 2-(3-(2-аміноетокси)фенокси)етанолу



2-(3-(2-Аміноетокси)фенокси)етанол було отримано за методикою, показаною на Схемі 39. СХЕМА 39



Етап 1: Реакція алкілювання фенолу 24 2-бензилокси-етилним ефіром метансульфонової кислоти за методикою, використаною для Прикладу 57, дала сполуку 114 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,950 г; 64 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,84-7,87 (m, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 8H), 7,10-7,15 (m, 1H), 6,46-6,52 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,19 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,09 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,73-3,82 (m, 3H), 3,60-3,63 (m, 2H), 1,99 (t, $J=6,4$ Гц, 1H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(2-(3-(2-(бензилокси)етокси)фенокси)етил) ізоіндолін-1,3-діону за методикою, використаною для Прикладу 57 дало сполуку 115 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,225 г; 32 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,32-7,37 (m, 4H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 6,48-6,53 (m, 3H), 4,55 (s, 2H), 4,11 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,88 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,75 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 2,84 (t, $J=5,6$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 159,9; 159,7; 138,3; 129,9; 128,3; 127,6; 127,5; 106,8; 106,7; 101,2; 72,1; 70,2; 68,2; 67,1; 40,9. MS: 288 $[\text{M}+1]^+$.

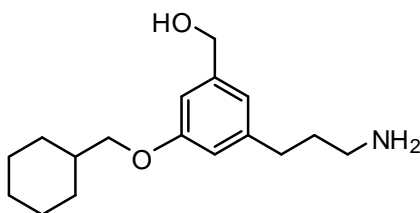
Етап 3: До розчину аміну 115 (1,3 г; 4,5 ммоль) в DCM (40 мл) при перемішуванні додали триетиламін (2 мл, 13,6 ммоль). Реакційну суміш охолодили до 0 °C. До неї додали $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1,2 г; 5,4 ммоль) і перемішували впродовж 2 годин, чого було досить для завершення перетворення. Після видалення DCM під зниженим тиском, реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Після промивання водою і розсоллом, органічну фазу висушили над безводним Na_2SO_4 . Потім її концентрували і отримали неочищену жовту олію. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт 15-30 % етилацетат: гексан) дала *tert*-бутилкарбамат 116 у вигляді блідо-жовтої олії (1,2 г; 68 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,27-7,38 (m, 5H), 7,14-7,19 (m, 1H), 6,49-6,55 (m, 3H), 4,64 (s, 2H), 4,13 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,99 (t, $J=5,0$ Гц, 2H), 3,82 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,51-3,53 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Етап 4: Розчин карбамату 116 (1,2 г; 3,1 ммоль) в етиловому спирті (50 мл) при перемішуванні було піддано дегазації з продувкою азотом. До цього додали Pd на C (150 мг, 10 %), з колби відкачали газ і продули азотом. Цю суміш перемішували при кімнатній температурі під балоном водню впродовж ночі. Потім суспензію профільтрували через шар Целіту. Фільтрувальний корж промили етиловим спиртом. Фільтрат концентрували, щоб отримати спирт 117 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,69 г; 75 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,13-7,17 (m, 1H), 6,46-6,52 (m, 3H), 3,91-3,96 (m, 4H), 3,67-3,71 (m, 2H), 3,26 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,38 (s, 9H).

Етап 5: До розчину спирту 117 (0,135 г; 0,39 ммоль) в ТГФ (10 мл) додали HCl в діоксані (10 мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після видалення розчинника під зниженим тиском, залишок відрегулювали до pH 10 за допомогою концентрованого розчину аміаку і екстрагували DCM. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт 0-(9,5-0,5) MeOH- NH_3 -DCM) дала титульну сполуку Прикладу 141 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,446 г; 82 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,17-7,22 (m, 1H), 6,51-6,57 (m, 3H), 4,12 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,94 (t, $J=5,0$ Гц, 2H), 3,68 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,18 (t, $J=5,0$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 160,4; 159,5; 130,5; 107,8; 107,3; 102,0; 70,6; 64,7; 60,0; 38,7. MS: 198 $[\text{M}+1]^+$.

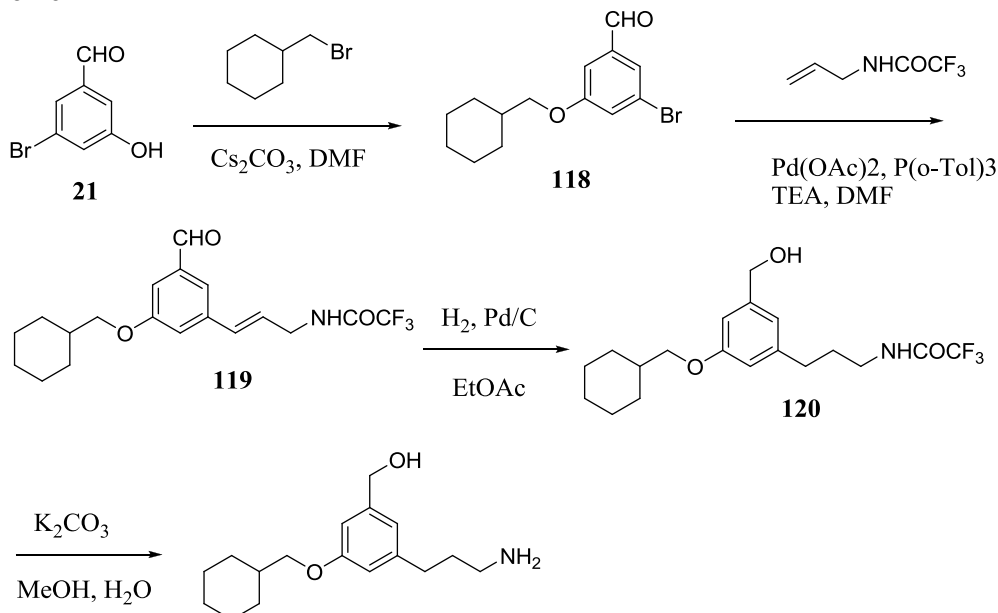
ПРИКЛАД 142

Приготування (3-(3-амінопропил)-5-(циклогексилметокси)феніл)метанолу



(3-(3-Амінопропил)-5-(циклогексилметокси)феніл)метанол було отримано за методикою, показаною на Схемі 40.

Схема 40



Етап 1: Алкілювання 3-бром-5-гідроксибензальдегіду з використанням (бром-метил)циклогексану за методикою, використаною у Прикладі 154, дало бензальдегід 118. Вихід (2,4 г; 81 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,88 (s, 1H), 7,54 (t, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J=1,6$ Гц, 2H), 3,78 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,66-1,88 (m, 6H), 1,14-1,36 (m, 3H), 1,00-1,11 (m, 2H).

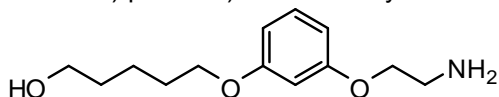
Етап 2: Реакція бензальдегіду 118 з N-аліл-2,2,2-трифторацетамідом за методикою, використаною у Прикладі 10, за виключенням того, що в якості розчинника було використано DMF, дала алкен 119 у вигляді білої твердої маси. Вихід (1,1 г; 77 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,93 (s, 1H), 9,72 (t, $J=4,2$ Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,31 (t, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,27 (t, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,57 (d, $J=15,6$ Гц, 2H), 6,40 (dt, $J=16,0$; 6,0 Гц, 1H), 3,98 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,84 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,58-1,82 (m, 6H), 0,98-1,28 (m, 5H).

Етап 3: Гідрогенізація алкену 119 за методикою, використаною у Прикладі 10, дала сполуку 120 у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,095 г; 47 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,72-6,74 (m, 2H), 6,64 (t, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,74 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,27 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,60 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 1,66-1,88 (m, 8H), 1,20-1,38 (m, 3H), 1,02-1,11 (m, 2H).

Етап 4: Зняття захисних груп зі сполуки 120 за методикою, використаною у Прикладі 10, дала титульну сполуку Прикладу 142 у вигляді світло-жовтої олії (0,22 г; 95 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,72-6,74 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,73 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,71 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,60 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,64-1,88 (m, 8H), 1,14-1,34 (m, 3H), 0,98-1,08 (m, 2H).

ПРИКЛАД 143

Приготування 5-(3-(2-аміноетокси)фенокси)пентан-1-олу



5-(3-(2-Аміноетокси)фенокси)пентан-1-ол було отримано за методикою, використаною для Прикладу 7, з наступним зняттям захисних груп, як тут описано.

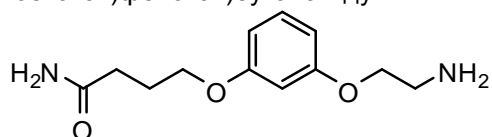
Етап 1: Реакція Міцунобу фенолу 24 з 5-(tert-бутилдиметилсіланілокси)пентан-1-олом дала 2-(2-(3-(5-(tert-бутилдиметилсіланілокси)пентилокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (1,4 г; 82 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,85-7,87 (m, 2H), 7,71-7,73 (m, 2H), 7,09-7,14 (m, 1H), 6,42-6,48 (m, 3H), 4,20 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,10 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,90 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,60-3,68 (m, 4H), 1,73-1,80 (m, 2H), 1,58-1,62 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(2-(3-(5-(tert-бутил-диметил-сіланілокси)-пентилокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діону дало 2-(3-(5-(tert-бутил диметилсілілокси) пентилокси)фенокси)етанамін у вигляді жовтої олії. Вихід (0,65 г; 64 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,12-7,16 (m, 1H), 6,45-6,50 (m, 3H), 3,92 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,88 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,58 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,85 (t, J=5,8 Гц, 2H), 1,68-1,74 (m, 2H), 1,40-1,53 (m, 4H), 0,84 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Етап 3: Комплекс TBS-ефір було розщеплено за наступною методикою: До розчину 2-(3-(5-(tert-бутил диметилсілілокси) пентилокси)фенокси)етанаміну (0,64 г; 1,8 mmol) в ТГФ (10 мл) при перемішуванні додали 6N HCl (1 мл), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 годин. Розчинник випарували під зниженим тиском, і реакційну суміш довели до pH 10, використовуючи концентрований NH_4OH , і екстрагували DCM. Органічний шар висушили над безводним Na_2SO_4 , профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт 0-(9,5-0,5) MeOH- NH_3 -DCM) дала титульну сполуку Прикладу 26 у вигляді біло-жовтої напівтвердої маси. Вихід (0,34 г; 77 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,12-7,16 (m, 1H), 6,46-6,49 (m, 3H), 3,92 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,87 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,38 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,84 (t, J=5,8 Гц, 2H), 1,66-1,72 (m, 2H), 1,40-1,48 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 160,4; 130,3; 107,1; 107,0; 101,6; 70,6; 67,9; 61,1; 41,4; 32,7; 29,0; 22,6. MS: 240 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 144

Приготування 4-(3-(2-аміноетокси)фенокси)бутанаміду



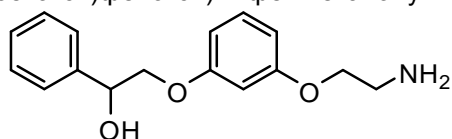
4-(3-(2-Аміноетокси)фенокси)бутанамід було отримано за методикою, використаною для Прикладу 133.

Етап 1: Реакція сполучення аміду з метаноловим аміаком (2М розчин) дала tert-бутил 2-(3-(4-аміно-4-оксобутоксифенокси)етилкарбамат у вигляді жовтої напівтвердої маси. Вихід (0,700 г; 70 %): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,14-7,18 (m, 1H), 6,44-6,52 (m, 3H), 5,35-5,55 (m, 2H), 4,99 (bs, 1H), 3,98-4,02 (m, 4H), 3,51-3,54 (m, 2H), 2,44 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,09-2,16 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Етап 2: Зняття захисних груп Boc з tert-бутил 2-(3-(4-аміно-4-оксобутоксифенокси)етилкарбамату дало титульну сполуку Прикладу 144 гідрохлорид у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,200 г; 35 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,17-7,21 (m, 1H), 6,51-6,56 (m, 3H), 4,12 (t, J=4,6 Гц, 2H), 3,92 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,18 (t, J=4,6 Гц, 2H), 2,21 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,85-1,93 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 173,6; 159,7; 159,0; 130,0; 107,4; 106,8; 101,4; 67,0; 64,2; 38,2; 31,2; 24,6. MS: 239 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 145

Приготування 2-(3-(2-аміноетокси)фенокси)-1-фенілетанолу



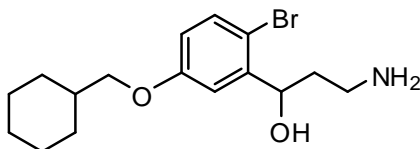
2-(3-(2-Аміноетокси)фенокси)-1-фенілетанол було отримано за методикою, використаною для Прикладу 18.

Етап 1: Реакція алкілювання фенолу 24 з оксидом стиролу дала 2-(2-(3-(2-гідрокси-2-фенілетокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,85 г; 50 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,99 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,41-7,53 (m, 3H), 7,28-7,38 (m, 5H), 7,12-7,16 (m, 1H), 6,60-6,65 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,48 (dd, J=8,0; 2,0 Гц, 1H), 4,79-4,82 (m, 1H), 4,19 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,72-3,84 (m, 4H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(2-(3-(2-гідрокси-2-фенілетокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 145 у вигляді майже білої твердої маси. Вихід (0,10 г; 36 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,43-7,45 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 6,46-6,51 (m, 3H), 4,88-4,90 (m, 1H), 3,99 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,87 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,83 (t, J=5,8 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) δ 160,4; 160,2; 142,9; 130,4; 128,5; 127,7; 126,9; 107,4; 107,3; 101,7; 73,5; 71,3; 70,7; 41,4. MS: 274 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 146

Приготування 3-аміно-1-(2-бром-5-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(2-бром-5-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методиками, які було використано для Прикладів 1 і 4.

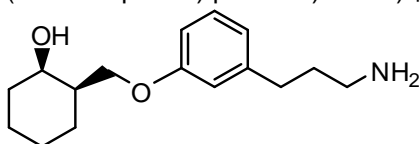
Етап 1: Алкілування 2-бром-5-гідроксибензальдегіду з використанням (бромметил)циклогексану за методикою, використаною в Прикладі 1, дало 2-бром-5-(циклогексилметокси)бензальдегід. Неочищений альдегід було використано в наступній реакції.

Етап 2: Реакцію 2-бром-5-(циклогексилметокси)бензальдегіду з ацетонітрилом в присутності LDA було проведено за методикою, наведеною для Прикладу 4, щоб отримати 3-(2-бром-5-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідроксипропаннітрил. Вихід (0,49 г; 79 %): ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,40 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,23 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,77 (dd, J=8,8; 2,4 Гц, 1H), 5,20 (dd, J=6,8; 4,4 Гц, 1H), 3,77 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,91 (dd, J=16,8; 4,0 Гц, 1H), 2,74 (dd, J=16,8; 6,8 Гц, 1H), 1,66-1,88 (m, 6H), 1,18-1,36 (m, 3H), 1,02-1,16 (m, 2H).

Етап 3: Відновлення 3-(2-бром-5-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідроксипропан нітрилу з використанням борану-ТГФ за методикою, наведеною для Прикладу 4, дало титульну сполуку Прикладу 146 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,22 г; 97 %): ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,36 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,13 (d, J=3,2 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=8,8; 2,8 Гц, 1H), 5,01 (dd, J=8,8; 4,0 Гц, 1H), 3,75 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,74-2,86 (m, 2H), 1,66-1,92 (m, 6H), 1,16-1,38 (m, 3H), 1,02-1,14 (m, 2H).

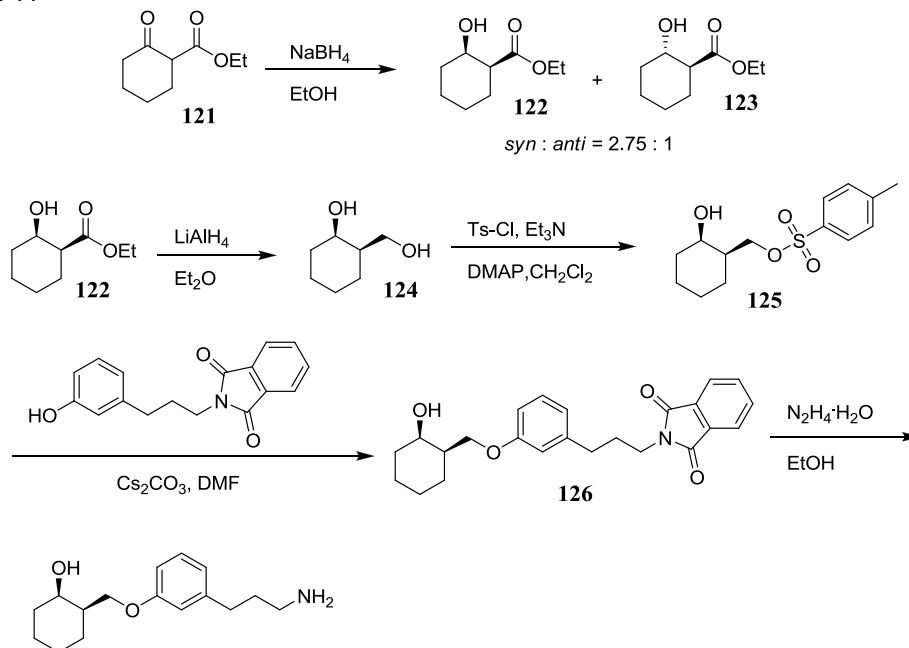
ПРИКЛАД 147

Приготування (1,2-cis)-2-((3-(3-амінопропил)фенокси)метил)циклогексанолу



(1,2-cis)-2-((3-(3-Амінопропил)фенокси)метил)циклогексанол було отримано за методикою, показаною на Схемі 41.

СХЕМА 41



Етап 1: До холодного (0 °C) розчину етил 2-оксоциклогексанкарбоксилату (121) (5,09 г; 29,9 ммоль) в EtOH (абс., 30 мл) додали натрію борогідрид (1,25 г; 33,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 15 хвилин, потім додали воду (25 мл) і насичений NaHCO_3 (50 мл). Суміш перемішували 15 хвилин, потім екстрагували гексанами (3 × 40 мл), EtOAc:гексани (1:1, 50 мл), EtOAc (50 мл). Об'єднані органічні шари промили розсолем, концентрували під зниженим тиском і очистили за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 5 % до 40 % EtOAc/гексани), щоб отримати syn-спирт 122 та anti-спирт 123 у вигляді безбарвних олій. Вихід (syn – 1,73 г; 34 %; anti – 0,63 г; 12 %); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ syn: 4,44 (dd,

$J=0,4$; $4,5$ Гц, 1H), $4,07-4,12$ (m, 1H), $3,94-4,06$ (m, 2H), $2,33$ (dt, $J=3,5$; $11,7$ Гц, 1H), $1,55-1,72$ (m, 3H), $1,44-1,55$ (m, 2H), $1,34-1,42$ (m, 1H), $1,24-1,32$ (m, 1H), $0,8-1,2$ (m, 1H), $1,14$ (t, $J=7,0$ Гц, 3H); anti: $4,71$ (d, $J=5,7$ Гц, 1H), $4,01$ (q, $J=7,0$ Гц, 2H), $3,42-3,52$ (m, 1H), $2,08$ (ddd, $J=3,7$; $9,8$; $13,5$ Гц, 1H), $1,70-1,82$ (m, 2H), $1,50-1,65$ (m, 2H), $1,02-1,33$ (m, 4H), $1,14$ (t, $J=7,0$ Гц, 3H).

Етап 2: До холодного ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$) розчину syn-ефіру 122 ($1,05$ г; $6,10$ ммоль) в безводному діетиловому ефірі (20 мл) додали розчин LiAlH_4 (2M; $2,5$ мл) в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 хвилин, після чого повільно, при перемішуванні додали розчин Na_2SO_4 (1 мл всього) за 40 хвилин. Утворився білий осад, і додали безводний MgSO_4 . Суміш перемішували 5 хвилин при кімнатній температурі, профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 30% до 70% EtOAc/гексани) дала syn-діол 124 у вигляді безбарвної олії. Вихід ($0,44$ г; 63%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ $4,18$ (t, $J=5,3$ Гц, 1H), $4,10$ (d, $J=4,1$ Гц, 1H), $3,77-3,82$ (m, 1H), $3,39$ (ddd, $J=5,5$; $6,5$; $11,9$ Гц, 1H), $3,20$ (ddd, $J=5,3$; $6,1$; $11,4$ Гц, 1H), $1,43-1,64$ (m, 3H), $1,24-1,42$ (m, 5H), $1,10-1,20$ (m, 1H).

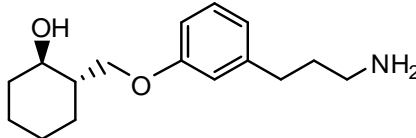
Етап 3: До розчину syn-діол 124 ($0,44$ г; $3,85$ ммоль) і N, N-диметиламінопіридину (DMAP) ($0,485$ г; $3,97$ ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (10 мл) додали розчин p-толуолсульфоніл хлориду ($0,767$ г; $4,02$ ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (5 мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 22 годин, і додали триетиламін ($0,5$ мл). Суміш перемішували ще 100 хвилин, концентрували під зниженим тиском, додали воду, і екстрагували продукт двічі, використовуючи EtOAc. Об'єднані органічні шари промили розсолон, концентрували під зниженим тиском і очистили за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 20% до 70% EtOAc/гексани), щоб отримати моно-тозилований syn-діол 125 у вигляді безбарвної олії ($0,732$ г; 71%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ $7,72-7,77$ (m, 2H), $7,43-7,47$ (m, 2H), $4,39$ (d, $J=4,1$ Гц, 1H), $3,97$ (dd, $J=6,9$; $9,4$ Гц, 1H), $3,77$ (dd, $J=7,8$; $9,4$ Гц, 1H), $3,67-3,72$ (m, 1H), $2,40$ (s, 3H), $1,60-1,70$ (m, 1H), $1,42-1,59$ (m, 3H), $1,05-1,32$ (m, 5H).

Етап 4: Суміш syn-тозилату 125 ($0,334$ г; $1,24$ ммоль), фталіміду 58 ($0,432$ г; $1,54$ ммоль) і цезію карбонату ($0,562$ г; $1,73$ ммоль) в безводному DMF (8 мл) перемішували при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфері аргону впродовж 18 годин, після чого концентрували під зниженим тиском. Додали воду і екстрагували продукт тричі, використовуючи EtOAc. Об'єднані органічні фракції промили насиченим NH_4Cl , розсолон і концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 20% до 70% EtOAc/гексани), щоб мати syn-ефір 126 у вигляді безбарвної олії. Вихід ($0,191$ г; 41%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ $7,76-7,85$ (m, 4H), $7,09$ (t, $7,6$ Гц, 1H), $6,69-6,74$ (m, 2H), $6,61-6,65$ (m, 1H), $4,34$ (d, $J=4,1$ Гц, 1H), $3,91$ (dd, $J=7,0$; $9,2$ Гц, 1H), $3,86-3,89$ (m, 1H), $3,67$ (dd, $J=6,9$; $9,2$ Гц, 1H), $3,53-3,60$ (m, 2H), $2,55$ (t, $J=7,6$ Гц, 2H), $1,80-1,91$ (m, 2H), $1,73-1,80$ (m, 1H), $1,51-1,66$ (m, 3H), $1,28-1,44$ (m, 4H), $1,17-1,25$ (m, 1H).

Етап 5. Депротекцію фталіміду 126 було здійснено за методикою, описаною в Прикладі 7, за виключенням того, що реакційну суміш перемішували при $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж 18 годин. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 75% до 100% of 5% 7N NH_3/MeOH в CH_2Cl_2 – гексани) дала титульну сполуку Прикладу 147 у вигляді білої твердої маси. Вихід ($0,063$ г; 72%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ $7,13$ (t, $J=7,8$ Гц, 1H), $6,69-6,77$ (m, 3H), $4,05-4,10$ (m, 1H), $3,99$ (dd, $J=7,4$; $9,4$ Гц, 1H), $3,78$ (dd, $J=6,85$; $9,2$ Гц, 1H), $2,62$ (t, $J=7,0$ Гц, 2H), $2,60$ (t, $J=8,0$ Гц, 2H), $1,85-1,94$ (m, 1H), $1,62-1,83$ (m, 5H), $1,26-1,57$ (m, 4H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD) δ $159,7$; $143,7$; $129,1$; $120,5$; $114,5$; $111,6$; $70,7$; $69,4$; $45,4$; $40,9$; $35,45$; $34,4$; $33,1$; $28,45$; $25,3$; $24,8$; RP-HPLC (обернено-фазова високоефективна рідинна хроматографія) $97,0\%$ (ППК) ESI MS $m/z=264,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИКЛАД 148

Приготування (1,2-trans)-2-((3-(3-амінопропил)фенокси)метил)циклогексанолу



(1,2-trans)-2-((3-(3-Амінопропил)фенокси)метил)циклогексанол було отримано за методикою, використаною для Прикладу 147.

Етап 1: До холодного ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$) розчину anti-ефіру 123 ($1,05$ г; $6,10$ ммоль) в безводному діетиловому ефірі (20 мл) додали розчин LiAlH_4 (2M, $2,5$ мл) в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували 30 хвилин при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, після чого повільно, при перемішуванні додали розчин Na_2SO_4 (1 мл всього) за 40 хвилин. Утворився білий осад, і додали безводний MgSO_4 . Суміш перемішували 5 хвилин при кімнатній температурі, профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 30% до 70% EtOAc/гексани) дала (1S, 2R)-2-(гідроксиметил) циклогексаном у вигляді безбарвної олії. Вихід

(0,44 г; 63 %); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4,44 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,30 (dd, $J=4,7$; 5,7 Гц, 1H), 3,55 (dt, $J=4,7$; 10,4 Гц, 1H), 3,29 (dt, $J=6,1$; 12,3 Гц, 1H), 3,12 (septet, $J=4,9$ Гц, 1H), 1,64-1,78 (m, 2H), 1,50-1,63 (m, 2H), 0,99-1,25 (m, 4H), 0,84-0,95 (m, 1H).

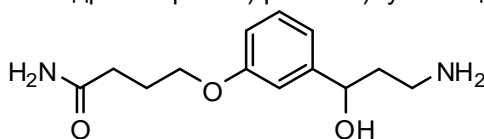
Етап 3: До розчину (1S, 2R)-2-(гідроксиметил)циклогексанолу (0,44 г; 3,85 ммоль) і N, N-диметиламінопіридину (DMAP) (0,485 г; 3,97 ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (10 мл) додали розчин р-толуолсульфонілу хлориду (0,767 г; 4,02 ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (5 мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 22 годин, потім додали триетиламін (0,5 мл). Суміш перемішували ще 100 хвилин, концентрували під зниженим тиском, додали воду і екстрагували продукт двічі, використовуючи EtOAc. Об'єднані органічні шари промили розсолон, концентрували під зниженим тиском і очистили за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 20 % до 70 % EtOAc/гексани), щоб мати ((1R, 2S)-2-гідроксициклогексил)метил 4-метилбензолсульфонат у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,732 г; 71 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,72-7,76 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 2H), 4,60 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,12 (dd, $J=3,1$; 9,2 Гц, 1H), 3,90 (dd, $J=7,2$; 9,2 Гц, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,73-1,80 (m, 1H), 1,46-1,65 (m, 3H), 1,34-1,42 (m, 1H), 0,85-1,16 (m, 4H).

Етап 4: Суміш ((1R, 2S)-2-гідроксициклогексил)метил 4-метилбензолсульфонату (0,334 г; 1,24 ммоль), сполуки 58 (0,432 г; 1,54 ммоль) і цезію карбонату (0,562 г; 1,73 ммоль) в безводному DMF (8 мл) перемішували при 60 °C в атмосфері аргону впродовж 18 годин, після чого концентрували під зниженим тиском. Додали воду і тричі екстрагували продукт, використовуючи EtOAc. Об'єднані органічні шари промили розсолон, концентрували під зниженим тиском і очистили за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 20 % до 70 % EtOAc/гексани), щоб отримати 2-(3-(3-(((1R, 2S)-2-гідроксициклогексил)метокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,191 г; 41 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,76-7,85 (m, 4H), 7,09 (t, 7,6 Гц, 1H), 6,69-6,74 (m, 2H), 6,61-6,65 (m, 1H), 4,34 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 3,91 (dd, $J=7,0$; 9,2 Гц, 1H), 3,86-3,89 (m, 1H), 3,67 (dd, $J=6,9$; 9,2 Гц, 1H), 3,53-3,60 (m, 2H), 2,50 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,80-1,91 (m, 2H), 1,73-1,80 (m, 1H), 1,51-1,66 (m, 3H), 1,28-1,44 (m, 4H), 1,17-1,25 (m, 1H).

Етап 5: Зняття захисних груп з 2-(3-(3-(((1R, 2S)-2-гідроксициклогексил)метокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діону було здійснене за методикою, описаною в Прикладі 7, за виключенням того, що реакційну суміш перемішували при 50 °C впродовж 18 годин. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 75 % до 100 % 5-відсоткового 7N NH_3/MeOH в CH_2Cl_2 – гексани) дала титульну сполуку Прикладу 148 у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,063 г, 72 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,13 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,69-6,77 (m, 3H), 4,12 (dd, $J=3,3$; 9,2 Гц, 1H), 3,92 (dd, $J=6,7$; 9,2 Гц, 1H), 3,69 (td, $J=10,0$; 4,5 Гц, 1H), 2,62 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,60 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 1,91-2,0 (m, 2H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,59-1,71 (m, 3H), 1,19-1,38 (m, 4H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD) δ 159,7; 143,7; 129,1; 120,5; 114,5; 111,6; 70,7; 69,4; 45,4; 40,9; 35,45; 34,4; 33,1; 28,45; 25,3; 24,8; RP-HPLC (обернено-фазова високоефективна рідинна хроматографія) 98,2 % (ППК), ESI MS $m/z=264,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

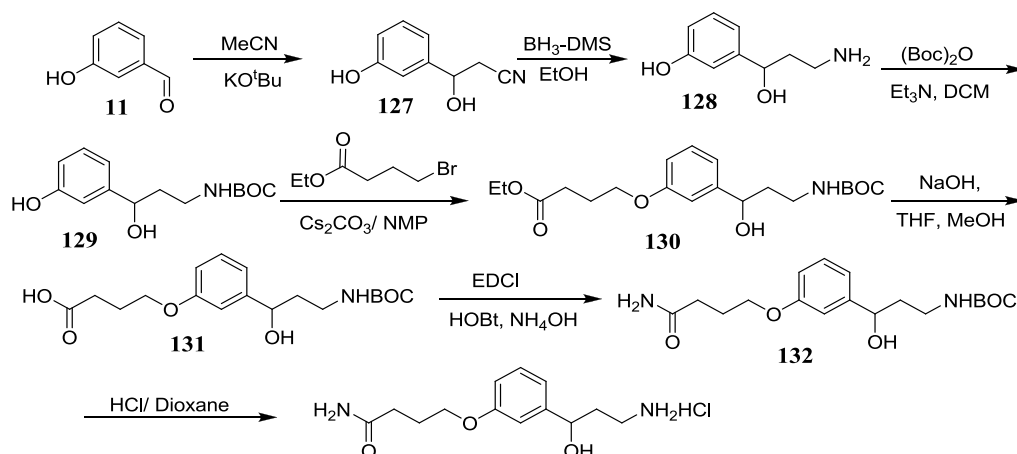
ПРИКЛАД 149

Приготування 4-(3-(3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)бутанаміду



4-(3-(3-Аміно-1-гідроксипропил)фенокси)бутанамід було отримано за методикою, показаною на Схемі 42.

СХЕМА 42



Етап 1: До суспензії KO^tBu (4,5 г; 40 ммоль) в ТГФ (20 мл), охолодженої до -50 °С, при перемішуванні додали краплями ацетонітрил (1,88 mL, 36 ммоль) за період 5 хвилин. Отриману суміш перемішували при -50 °С 30 хвилин, після чого повільно, за 10 хвилин, додали розчин 3-гідроксибензальдегіду (11) (2,0 г; 16,3 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакційній суміші дали нагрітись до 0 °С і перемішували ще 3 години, під час яких реакція дійшла до свого завершення. Реакцію погасили повільним додаванням льодяної води і здійснили екстракцію з використанням EtOAc. Об'єднану органіку промили водою, розсолоні і висушили над Na₂SO₄. Профільтрований розчин концентрували під зниженим тиском з отриманням жовтої олії, яку було очищено за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 0 до 20 % EtOAc-гексани), щоб отримати нітрил 127. Вихід (2,1 г; 80 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,90-6,93 (m, 1H), 6,82 (dd, J=8,0; 2,4 Гц, 1H), 4,91-5,03 (m, 1H), 2,76 (d, J=6,4 Гц, 2H).

Етап 2: До розчину нітрилу 127 (2,1 г; 12,8 ммоль) в ТГФ (20 мл) при перемішуванні додали BH₃·DMS (3,67 мл; 38,6 ммоль) при 0 °С. Після завершення додавання, охолоджувальну ванну видалили, отриману суміш поступово нагріли до рефлюксу і так підтримували впродовж ночі. Потім суміш охолодили в льодяній ванні і погасили повільним додаванням великого надлишку MeOH. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 годин, надлишок розчинника видалили під зниженим тиском. Залишок знову обробили MeOH і випарили. Цей процес було повторено тричі. Коричневу олію перенесли в колонку для хроматографії з силікагелем для вимивання (градієнт від 0 до 15 % (9:1 MeOH-NH₃)-DCM), щоб отримати 3-(3-аміно-1-гідроксипропіл)фенол (128) у вигляді коричневої твердої маси (1,7 г; 81 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,04-7,09 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,70 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,58 (dd, J=8,0; 2,0 Гц, 1H), 4,55 (dd, J=7,2; 5,6 Гц, 1H), 2,57-2,66 (m, 2H), 1,56-1,62 (m, 2H).

Етап 3: До розчину аміну 128 (1,7 г; 10,1 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) додали K₂CO₃ (1,7 мл; 12,2 ммоль), а потім повільно (Boc)₂O (2,5 мл; 11,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі 2 години, а потім погасили додаванням води і здійснили екстракцію етилацетатом. Органічний шар промили водою і розчином розсолу, висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 0 до 20 % EtOAc-гексани) дала tert-бутил 3-гідрокси-3-(3-гідроксифеніл)пропіл карбамат (129) у вигляді майже білої твердої маси. Вихід (2,1 г; 78 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,05-7,10 (m, 1H), 6,70-6,76 (m, 2H), 6,59 (dd, J=8,0; 1,6 Гц, 1H), 5,11 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4,42-4,47 (m, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,92-2,98 (m, 2H), 1,61-1,67 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Етап 4: Суспензію карбамату 129 (2,1 г; 7,9 ммоль), етилбромбутирату (1,24 мл; 8,7 ммоль) і цезію карбонату (3,84 г; 11,7 ммоль) в DMF (20 мл) нагрівали при 70 °С впродовж 24 годин. Потім реакційну суміш охолодили, погасили додаванням води і екстрагували етилацетатом. Органічний екстракт промили водою, висушили над безводним Na₂SO₄. Фільтрація і концентрування під зниженим тиском дали неочищений продукт, який було очищено за допомогою флеш-хроматографії (градієнт гексан-етилацетат (0-30 %)), щоб мати етил 4-(3-(3-(tert-бутоксикарбоніламіно)-1-гідроксипропіл) феноксифеніл)бутаноат (130) у вигляді жовтої твердої маси. Вихід (2,3 г; 79 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,22 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,90-6,93 (m, 2H), 6,78 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,22 (t, J=6,4 Гц, 1H), 4,14 (q, J=7,2 Гц, 2H), 4,01 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,47 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,40-2,54 (m, 3H), 1,98-2,20 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,26 (t, J=7,2 Гц, 2H).

Етап 5: До ефіру 130 (2,3 г; 6,0 ммоль) в ТГФ (80 мл) і MeOH (20 мл) додали розчин NaOH (8 мл, 2N). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, після чого розчинник видалили під зниженим тиском і відрегулювали pH до 6 шляхом додавання холодної розведеної HCl. Потім здійснили екстракцію з використанням DCM. Органічний шар промили водою, висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували і концентрували під зниженим

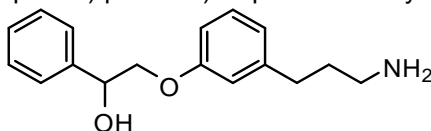
тиском, щоб отримати 4-(3-(3-(tert-бутоксикарбоніламіно)-1-гідроксипропил)фенокси) бутанову кислоту (131). Цей продукт було безпосередньо використано для наступного перетворення. Вихід (1,94 г; 91 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,18-7,22 (m, 1H), 6,84-6,90 (m, 2H), 6,77 (dd, J=7,6; 1,6 Гц, 1H), 5,18 (bs, 1H), 4,48-4,53 (m, 1H), 3,96 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,93-2,99 (m, 2H), 2,38 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,90-1,96 (m, 2H), 1,64-1,71 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Етап 6: Суміш кислоти 131 (0,5 г; 1,4 ммоль), HOBT (0,260 г; 2,8 ммоль) і EDCI (0,325 г; 1,7 ммоль) в DCM (20 мл) перемішували при кімнатній температурі 2 години. До цього додали аміак в метанолі (1 mL, 2M), і суміш перемішували ще 3 години. Реакцію погасили додаванням води і здійснили екстракцію з використанням DCM. Органічний шар промили водою, висушили над безводним Na_2SO_4 , профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 0 до 2 % DCM-метанол) дала амід 132 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,31 г, 63 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,31 (bs, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 6,85-6,87 (m, 2H), 6,75-6,77 (m, 3H), 5,18 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,48-4,53 (m, 1H), 3,93 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,93-3,0 (m, 2H), 2,22 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,88-1,96 (m, 2H), 1,64-1,70 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Етап 7: До розчину аміду 132 (0,31 г; 0,9 ммоль) в EtOAc (10 мл) додали HCl в діоксані (3 мл, 4M). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Потім її концентрували під зниженим тиском, щоб отримати титульну сполуку Прикладу 149 гідрохлорид у вигляді жовтої олії. Вихід (0,072 г; 33 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,21-7,26 (m, 1H), 6,86-6,88 (m, 2H), 6,80 (dd, J=7,2; 2,0 Гц, 1H), 4,62 (dd, J=7,6; 4,8 Гц, 1H), 3,92 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,80-2,88 (m, 2H), 2,22 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,88-1,94 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 174,2; 159,0; 147,4; 129,7; 118,2; 113,3; 112,1; 70,0; 67,3; 37,0; 36,7; 31,8; 25,2. MS: 253 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 150

Приготування 2-(3-(3-амінопропил)фенокси)-1-фенілетанолу



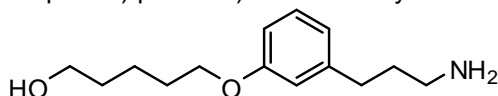
2-(3-(3-Амінопропил)фенокси)-1-фенілетанол було отримано за методикою, яку було використано для Прикладу 32.

Етап 1: Реакція алкілювання фенолу 58 стиролом оксидом дала 2-(3-(3-(2-гідрокси-2-фенілетокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,78 г; 58 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,50-7,54 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,31-7,41 (m, 5H), 7,16-7,20 (m, 1H), 6,80-6,84 (m, 2H), 6,71 (dd, J=8,4; 2,2 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=8,4; 3,2 Гц, 1H), 4,08 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,44-3,49 (m, 2H), 2,68 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(3-(3-(2-гідрокси-2-фенілетокси) феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон дало титульну сполуку Прикладу 25 у вигляді майже білого порошку. Вихід (0,31 г; 60 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,43-7,46 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 1H), 6,71-6,75 (m, 3H), 4,90 (t, J=5,4 Гц, 1H), 3,98 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,48-2,56 (m, 4H), 1,56-1,63 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158,5; 144,0; 142,5; 129,2; 128,0; 127,2; 126,4; 120,6; 114,5; 111,7; 72,9; 70,9; 41,2; 35,1; 32,6. MS: 272 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 151

Приготування 5-(3-(3-амінопропил)фенокси)пентан-1-олу



5-(3-(3-Амінопропил)фенокси)пентан-1-ол було отримано за методиками, використаними для Прикладів 59 і 143.

Етап 1: Реакція Міцунобу фенолу 58 з 5-(tert-бутилдиметилсіланілокси)пентан-1-олом дала 2-(3-(3-(5-(tert-бутилдиметилсіланілокси)пентилокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,725 г; 44 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,80-7,83 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,11-7,16 (m, 1H), 6,75 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,65 (dd, J=8,4; 2,0 Гц, 1H), 3,92 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,74 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,64 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,65 (t, J=7,8 Гц, 2H), 1,99-2,07 (m, 2H), 1,75-1,82 (m, 2H), 1,56-1,62 (m, 2H), 1,47-1,53 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

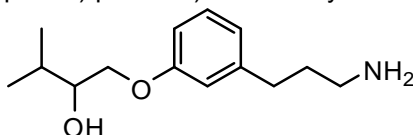
Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(3-(3-(5-(tert-бутил-диметил-сіланілокси) пентилокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діону дало 3-(3-(5-(tert-бутилдиметилсіланілокси) пентилокси)феніл)пропиламін у вигляді жовтої олії. Вихід (0,52 г; 95 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,14-7,19 (m, 1H), 6,70-6,77 (m, 3H), 3,94 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,64 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,73 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,60-2,67 (m, 2H), 1,76-1,86 (m, 4H), 1,57-1,64 (m, 2H), 1,47-1,54 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Етап 3: TBS ефір було розщеплено за наступною методикою: До 3-(3-(5-(tert-бутил-диметил-

сіланілокси)пентилокси)феніл)пропиламіну (0,51 г; 1,4 mmol) в ТГФ (10 мл) додали 6N HCl (1 мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 годин. Розчинник випарували під зниженим тиском, а реакційну суміш довели до pH 10 за допомогою концентрованого розчину аміаку і екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт 0-(9,5-0,5) MeOH-NH₃-DCM) дала титульну сполуку Прикладу 151 у вигляді блідо-жовтої олії. Вихід (0,23 г; 70 %): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,13-7,17 (m, 1H), 6,70-6,74 (m, 3H), 3,92 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,40 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,51-2,57 (m, 4H), 1,68-1,74 (m, 2H), 1,59-1,65 (m, 2H), 1,40-1,50 (m, 4H). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 158,7; 143,9; 129,2; 120,4; 114,5; 111,5; 67,2; 60,6; 41,2; 35,1; 32,6; 32,2; 28,7; 22,2. MS: 238 [M+1]⁺.

ПРИКЛАД 152

Приготування 1-(3-(3-амінопропил)фенокси)-3-метилбутан-2-олу



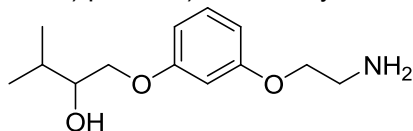
1-(3-(3-Амінопропил)фенокси)-3-метилбутан-2-ол було отримано за методикою, використаною в Прикладі 32.

Етап 1: Реакція алкілювання фенолу 58 1,2-епокси-3-метилбутаном дала 2-(3-(3-(2-гідрокси-3-метилбутоксифеніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (1,105 г; 76 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,11-8,14 (m, 1H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,74 (dd, J=8,4; 2,0 Гц, 1H), 3,75 (d, J=5,6 Гц, 2H), 2,70 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,84-2,03 (m, 5H), 1,03 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,99 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(3-(3-(2-гідрокси-3-метилбутоксифеніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діону дала титульну сполуку Прикладу 152 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,48 г; 75 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,14-7,17 (m, 1H), 6,71-6,75 (m, 3H), 4,76-4,77 (m, 1H), 3,87-3,91 (m, 1H), 3,79-3,83 (m, 1H), 3,52-3,55 (m, 1H), 2,55 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,73-1,81 (m, 1H), 1,57-1,65 (m, 2H), 1,46-1,52 (m, 1H), 0,88-0,92 (m, 6H). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 159,2; 144,4; 129,6; 120,9; 115,0; 112,0; 73,3; 70,8; 41,6; 35,6; 33,1; 31,0; 19,6; 17,7. MS: 238 [M+1]⁺.

ПРИКЛАД 153

Приготування 1-(3-(2-аміноетокси)фенокси)-3-метилбутан-2-олу



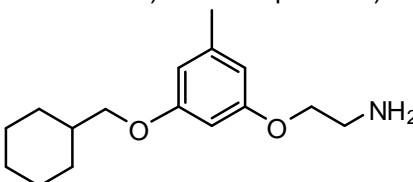
1-(3-(2-Аміноетокси)фенокси)-3-метилбутан-2-ол було отримано за методикою, використаною в Прикладі 18.

Етап 1: Реакція алкілювання фенолу 24 1,2-епокси-3-метилбутаном дала 2-(2-(3-(2-гідрокси-3-метилбутоксифеноксифеніл)етил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (1,0 г; 76 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,01-8,03 (m, 1H), 7,47-7,55 (m, 3H), 7,13-7,17 (m, 1H), 6,49-6,54 (m, 3H), 4,12 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,98-4,02 (m, 1H), 3,82-3,88 (m, 3H), 3,68-3,73 (m, 1H), 1,82-1,88 (m, 1H), 1,01 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,91 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(2-(3-(2-гідрокси-3-метилбутоксифеноксифеніл)етил)ізоіндолін-1,3-діону дала титульну сполуку Прикладу 153 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,45 г; 69 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,12-7,17 (m, 1H), 6,45-6,51 (m, 3H), 3,86-3,90 (m, 3H), 3,78-3,82 (m, 1H), 3,50-3,54 (m, 1H), 2,81 (t, J=5,8 Гц, 2H), 1,72-1,78 (m, 1H), 0,89 (d, J=5,2 Гц, 3H), 0,87 (d, J=5,2 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆) δ 160,5; 160,4; 130,3; 107,2; 107,1; 101,7; 73,3; 71,0; 70,6; 41,4; 31,0; 19,6; 17,7. MS: 240 [M+1]⁺.

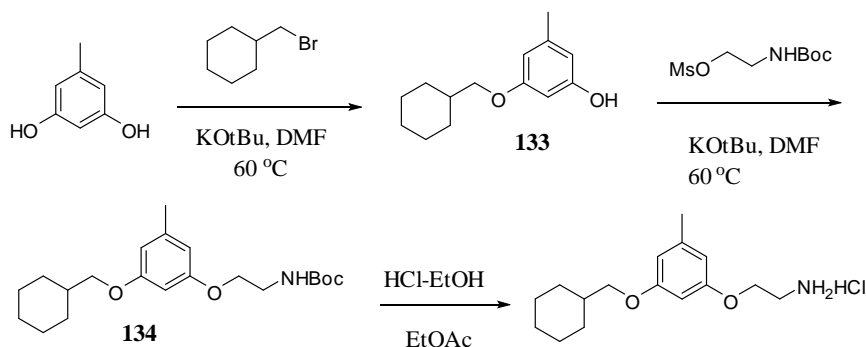
ПРИКЛАД 154

Приготування 2-(3-(циклогексилметокси)-5-метилфенокси)етанаміну



2-(3-(циклогексилметокси)-5-метилфенокси)етанамін було отримано за методикою, показаною на схемі 43.

СХЕМА 43



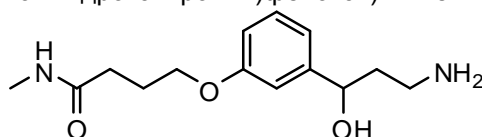
Етап 1: До розчину 5-метилбензол-1,3-діолу H_2O (1,0 г; 7,0 ммоль) в ДМФ (15 мл) додали калію *tert*-бутоксиду (0,86 г; 77 ммоль). Суміш перемішували при 60 °С впродовж 1 години. До суміші додали (бромметил)циклогексан (1,2 г; 7,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С впродовж 18 годин, концентрували під вакуумом, поділили між водою (40 мл) і етилацетатом (60 мл). Частину етилацетату висушили над Na_2SO_4 . Очистка за допомогою хроматографії (градієнт від 10 до 30 % EtOAc -гексани) дала 3-(циклогексилметокси)-5-метилфенол (133) у вигляді світло-жовтої твердої маси (0,40 г; 26 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,31 (s, 1H), 6,20-6,22 (m, 2H), 4,62 (bs, 1H), 3,69 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,64-1,88 (m, 6H), 1,16-1,34 (m, 3H), 0,98-1,08 (m, 2H).

Етап 2: Суміш фенолу 133 (0,41 г; 1,85 ммоль), 2-(*tert*-бутоксикарбоніламіно)етил метансульфонату (0,42 г; 2,22 ммоль) і цезію карбонату (0,72 г; 2,22 ммоль) в ДМФ (10 мл) нагрівати при 60 °С впродовж 18 годин, концентрували під вакуумом, поділили між водою (40 мл) і етилацетатом (60 мл). Частину етилацетату висушили над Na_2SO_4 . Очистка за допомогою хроматографії (градієнт від 10 до 30 % EtOAc -гексани) дала карбамат 134 у вигляді світло-жовтої олії. Вихід (0,40 г; 60 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,21 (s, 1H), 6,17-6,33 (m, 3H), 4,96 (bs, 1H), 3,97 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,69 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,50 (q, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,67-1,86 (m, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,15-1,33 (m, 3H), 0,98-1,08 (m, 2H).

Етап 3: Зняття захисних груп з карбамату 134 було здійснено за методикою, використаною у Прикладі 5, щоб дати титульну сполуку Прикладу 154 гідрохлорид у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,25 г; 76 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,37-6,9 (m, 2H), 6,32-6,34 (m, 1H), 4,16 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,71 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,29 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,65-1,88 (m, 6H), 1,16-1,36 (m, 3H), 1,01-1,10 (m, 2H).

ПРИКЛАД 155

Приготування 4-(3-(3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)-*N*-метилбутанаміду



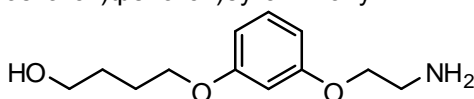
4-(3-(3-Аміно-1-гідроксипропил)фенокси)-*N*-метилбутанамід було отримано за методикою, використаною в Прикладі 149.

Етап 1: Реакція сполучення кислота-амін між сполукою 131 і метиламіном дала *tert*-бутил 3-гідрокси-3-(3-(4-(метиламіно)-4-оксобутоксифеніл)пропилкарбамат у вигляді жовтої олії. Вихід (0,24 г; 47 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,77 (bs, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 6,85-6,87 (m, 2H), 6,75-6,77 (m, 2H), 5,18 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,48-4,53 (m, 1H), 3,93 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,93-2,97 (m, 2H), 2,56 (d, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,22 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,90-1,96 (m, 2H), 1,64-1,70 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Етап 2: Зняття захисних груп Boc з *tert*-бутил 3-гідрокси-3-(3-(4-(метиламіно)-4-оксобутоксифеніл)пропилкарбамату дало титульну сполуку Прикладу 155 гідрохлорид у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,1 г; 62 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,21-7,26 (m, 1H), 6,86-6,88 (m, 2H), 6,78 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,62 (dd, $J=7,8$; 4,6 Гц, 1H), 3,91 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,80-2,86 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,21 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,86-1,94 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 171,9; 158,5; 146,9; 129,2; 117,7; 112,8; 111,7; 69,6; 66,8; 36,5; 36,3; 31,6; 25,4; 24,9. MS: 267 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 156

Приготування 4-(3-(2-аміноетокси)фенокси)бутан-1-олу



4-(3-(2-Аміноетокси)фенокси)бутан-1-ол було отримано за методикою, використаною в Прикладі 143.

Етап 1: Реакція Міцунобу фенолу 24 з 4-(*tert*-бутилдиметилсиланілокси)бутан-1-олом дала

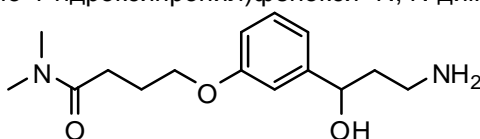
2-(2-(3-(4-(tert-бутилдиметилсилілокси)бутокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (1,3 г; 78 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,84-7,87 (m, 2H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,10-7,14 (m, 1H), 6,42-6,49 (m, 3H), 4,20 (t, J=5,6 Гц, 2H), 4,10 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,92 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,66 (t, J=5,6 Гц, 2H), 1,78-1,86 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(2-(3-(4-(tert-бутилдиметилсилілокси)бутокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діону дало 2-(3-(4-(tert-бутилдиметилсилілокси)бутокси)фенокси)етанамін у вигляді жовтої олії. Вихід (0,70 г; 74 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,13-7,18 (m, 1H), 6,46-6,52 (m, 3H), 3,94-3,99 (m, 4H), 3,68 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,07 (t, J=5,2 Гц, 2H), 1,81-1,87 (m, 2H), 1,63-1,71 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Етап 3: Зняття захисних груп за допомогою TBDMS з 2-(3-(4-(tert-бутилдиметилсилілокси)бутокси)фенокси)етанаміну дало титульну сполуку Прикладу 156 у вигляді майже білої твердої маси (0,135 г; 29 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,12-7,16 (m, 1H), 6,45-6,50 (m, 3H), 3,94 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,88 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,44 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,84 (t, J=5,8 Гц, 2H), 1,70-1,76 (m, 2H), 1,51-1,59 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 159,9; 159,8; 129,9; 106,7; 106,6; 101,2; 69,9; 67,4; 60,4; 40,8; 29,0; 25,4. MS: 226 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 157

Приготування 4-(3-(3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)-N,N-диметилбутанаміду



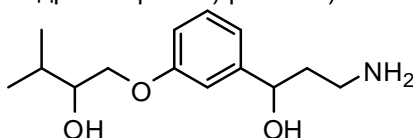
4-(3-(3-Аміно-1-гідроксипропил)фенокси)-N,N-диметилбутанамід було отримано за методикою, використаною в Прикладі 149.

Етап 1: Реакція сполучення кислота-амін між сполукою 131 і диметиламіном дала tert-бутил 3-(3-(4-(диметиламіно)-4-оксобутокси)феніл)-3-гідроксипропилкарбамат у вигляді жовтої олії. Вихід (0,3 г; 57 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,77 (bs, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 6,85-6,88 (m, 2H), 6,76 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,18 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4,48-4,53 (m, 1H), 3,96 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,92-2,98 (m, 5H), 2,82 (s, 3H), 2,44 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,90-1,96 (m, 2H), 1,64-1,70 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Етап 2: Зняття захисних груп Boc з tert-бутил 3-(3-(4-(диметиламіно)-4-оксобутокси)феніл)-3-гідроксипропилкарбамату дало титульну сполуку Прикладу 157 гідрохлорид у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,09 г; 45 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,21-7,25 (m, 1H), 6,85-6,88 (m, 2H), 6,79 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,60-4,63 (m, 1H), 3,94 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,83 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,42 (t, J=7,0 Гц, 2H), 1,79-1,93 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 171,8; 159,0; 147,4; 129,7; 118,5; 113,3; 112,1; 70,0; 67,2; 37,1; 37,0; 36,8; 35,3; 29,1; 24,9. MS: 281 $[\text{M}+1]^+$.

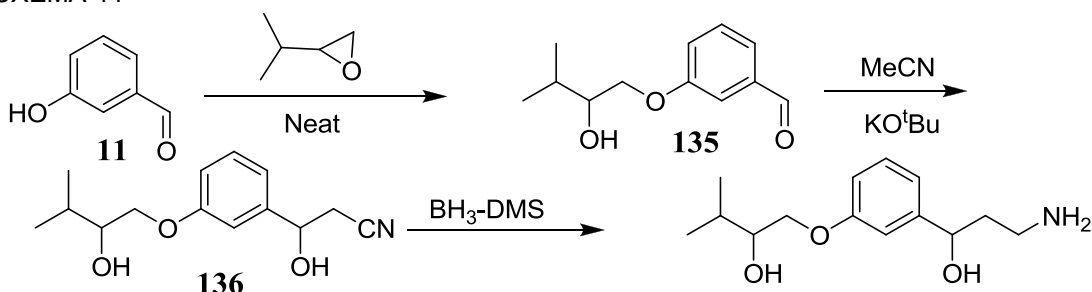
ПРИКЛАД 158

Приготування 1-(3-(3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)-3-метилбутан-2-олу



1-(3-(3-Аміно-1-гідроксипропил)фенокси)-3-метилбутан-2-ол було здійснено за методикою, показаною на Схемі 44.

СХЕМА 44



Етап 1: Суміш 3-гідроксибензальдегіду (11) (1 г; 8,2 ммоль) і 1,2-епокси-3-метилбутану (1,3 мл; 12,3 ммоль) обробили в мікровхвильовій камері при 140 °C і тиску 827,4 кПа впродовж 2 годин (CEM, Discover). Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 0 до 15 % ацетон-гексани) дала 3-(2-гідрокси-3-метилбутокси)бензальдегід (135) у вигляді жовтої олії. Вихід (1,1 г; 65 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,98 (s, 1H), 7,41-7,50 (m, 3H), 7,19-7,24 (m, 1H), 4,10 (dd, J=9,4; 3,0 Гц, 1H), 3,97 (dd like t, J=8,4 Гц, 1H), 3,75-3,80 (m, 1H), 2,23 (t, J=4,0 Гц, 1H),

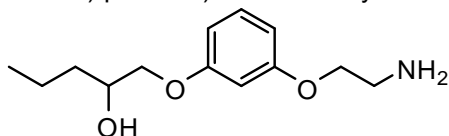
1,86-1,95 (m, 1H), 1,05 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,01 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Етап 2: Додавання ацетонітрилу до бензальдегіду 135 за методом, використаним в Прикладі 34, дало 3-гідрокси-3-(3-(2-гідрокси-3-метилбутоксифеніл)пропаннітрил (136) у вигляді жовтої олії. Вихід (0,72 г; 55 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,29-7,34 (m, 1H), 6,96-7,0 (m, 2H), 6,89 (dd, J=8,2; 2,0 Гц, 1H), 5,0-5,05 (m, 1H), 4,05 (dd, J=9,2; 2,8 Гц, 1H), 3,92 (dd подібний t, J=8,4 Гц, 1H), 3,72-3,76 (m, 1H), 2,77 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,44 (d, J=3,6 Гц, 1H), 2,25 (d, J=3,6 Гц, 1H), 1,84-1,93 (m, 1H), 1,04 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,0 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Етап 3: Відновлення нітрилу 136 з використанням $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ за методикою, використаною у Прикладі 48, дало титульну сполуку Прикладу 158 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,49 г; 54 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,16-7,21 (m, 1H), 6,83-6,88 (m, 2H), 6,75 (dd, J=8,2; 1,8 Гц, 1H), 4,58 (t, J=6,4 Гц, 1H), 3,87-3,90 (m, 1H), 3,78-3,83 (m, 1H), 3,51-3,55 (m, 1H), 2,56 (d, J=6,8 Гц, 2H), 1,72-1,81 (m, 1H), 1,60-1,66 (m, 2H), 0,89 (d, J=6,2 Гц, 3H), 0,87 (d, J=6,2 Гц, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158,6; 148,2; 128,8; 117,8; 112,4; 111,7; 72,8; 71,2; 70,3; 42,3; 30,4; 19,1; 17,1. MS: 254 $[\text{M}+1]^+$

ПРИКЛАД 159

Приготування 1-(3-(2-аміноетокси)фенокси)пентан-2-олу



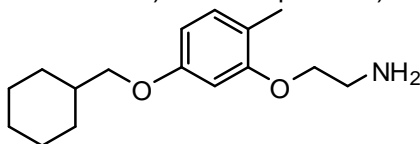
1-(3-(2-Аміноетокси)фенокси)пентан-2-ол було отримано за методикою, використаною у Прикладі 18.

Етап 1: Реакція алкілювання фенолу 24 з 1,2-епоксипентаном дала 2-(2-(3-(2-гідроксипентилокси)фенокси)етил)ізоіндолін-1,3-діону у вигляді жовтої олії. Вихід (1,1 г; 84 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,98 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,44-7,56 (m, 2H), 7,12-7,16 (m, 1H), 6,68-6,73 (m, 1H), 6,46-6,52 (m, 3H), 4,10 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,90-4,0 (m, 2H), 3,77-3,82 (m, 3H), 1,32-1,56 (m, 4H), 0,94 (t, J=6,8 Гц, 3H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(2-(3-(2-гідроксипентилокси)фенокси) етил) ізоіндолін-1,3-діон дало титульну сполуку Прикладу 159 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,27 г; 42 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,12-7,17 (m, 1H), 6,45-6,51 (m, 3H), 4,78 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,87 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,79 (d, J=5,8 Гц, 2H), 3,75-3,77 (m, 1H), 2,86 (t, J=5,8 Гц, 2H), 1,42-1,50 (m, 2H), 1,30-1,40 (m, 2H), 0,89 (t, J=6,8 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 160,0; 159,9; 129,9; 106,8; 106,7; 101,2; 72,3; 70,0; 68,0; 40,9; 35,8; 18,2; 14,1. MS: 240 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 160

Приготування 2-(5-(циклогексилметокси)-2-метилфенокси)етанаміну



2-(5-(Циклогексилметокси)-2-метилфенокси)етанамін було отримано за методикою, використаною у Прикладах 5 і 154.

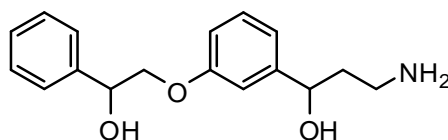
Етап 1: Алкілювання 4-метилбензол-1,3-діолу з використанням (бромметил) циклогексану за методикою, використаною у Прикладі 154, дало 5-(циклогексилметокси)-2-метилфенол у вигляді світло-жовтої олії. Вихід (0,15 г, 8,5 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,96 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,36-6,41 (m, 2H), 3,68 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,64-1,89 (m, 6H), 1,14-1,34 (m, 3H), 0,96-1,08 (m, 2H).

Етап 2: Алкілювання 5-(циклогексилметокси)-2-метилфенолу за методикою, використаною у Прикладі 154, дало суміш tert-бутил 2-(5-(циклогексилметокси)-2-метилфенокси)етилкарбамату і 5-(циклогексилметокси)-2-метилфенолу у вигляді світло-жовтої олії. Цю суміш було безпосередньо використано на наступному етапі.

Етап 3: Зняття захисних груп з tert-бутил 2-(5-(циклогексилметокси)-2-метилфенокси)етилкарбамату за методикою, використаною у Прикладі 5, дало титульну сполуку Прикладу 160 гідрохлорид у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,05 г; 81 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,00 (dd, J=8,0; 0,8 Гц, 1H), 6,49 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,44 (dd, J=8,4; 2,4 Гц, 1H), 4,18 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,72 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,37 (t, J=5,2 Гц, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,68-1,88 (m, 6H), 1,20-1,36 (m, 3H), 1,01-1,11 (m, 2H).

ПРИКЛАД 161

Приготування 3-аміно-1-(3-(2-гідрокси-2-фенілетокси)феніл)пропан-1-олу



3-Аміно-1-(3-(2-гідрокси-2-фенілетокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методикою, використаною для Прикладу 158.

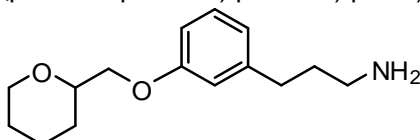
Етап 1: Реакція алкілювання 3-гідроксибензальдегіду стиролом оксидом дала 3-(2-гідрокси-2-фенілетокси)бензальдегід у вигляді прозорої олії. Вихід (0,9 г; 48 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,89 (s, 1H), 7,23-7,41 (m, 8H), 7,16 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,35 (dd, $J=8,2$; 3,4 Гц, 1H), 3,93-4,0 (m, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H).

Етап 2: Додавання ацетонітрилу до 3-(2-гідрокси-2-фенілетокси)бензальдегіду дало 3-гідрокси-3-(3-(2-гідрокси-2-фенілетокси)феніл)пропаннітрил у вигляді жовтої олії. Вихід (0,97 г; неочищений): MS: 284 $[\text{M}+1]^+$.

Етап 3: Відновлення 3-гідрокси-3-(3-(2-гідрокси-2-фенілетокси)феніл)пропаннітрилу з використанням $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ дало титульну сполуку Прикладу 161 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,08 г; 10 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,29-7,38 (m, 4H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,76-6,80 (m, 1H), 6,68 (dd, $J=8,4$; 2,4 Гц, 1H), 5,24 (dd, $J=7,6$; 4,6 Гц, 1H), 4,47-4,52 (m, 1H), 3,70 (dd, $J=11,2$; 8,0 Гц, 1H), 3,57 (dd, $J=11,2$; 8,0 Гц, 1H), 2,49-2,51 (m, 2H), 1,55-1,62 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158,2; 148,5; 139,7; 129,2; 128,8; 128,0; 127,0; 118,5; 113,9; 113,8; 81,0; 71,5; 66,3; 42,5; 39,2. MS: 288 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 162

Приготування 3-(3-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)фенокси)феніл)пропан-1-аміну



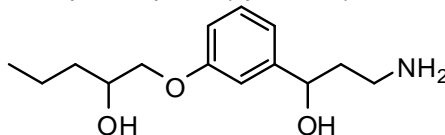
3-(3-((Тетрагідро-2H-піран-2-іл)фенокси)феніл)пропан-1-амін було отримано за методикою, використаною для Прикладу 33.

Етап 1: Реакція Міцунобу фенолу 58 з (тетрагідро-2H-піран-2-іл)метанолом дала 2-(3-(3-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)метокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,2 г; 18 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,81-7,84 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,12-7,16 (m, 1H), 6,76-6,79 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,69 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,17 (d, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,76 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,60-3,66 (m, 1H), 3,44-3,52 (m, 2H), 2,69 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 1,86-1,92 (m, 2H), 1,60-1,72 (m, 2H), 1,24-1,40 (m, 2H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(3-(3-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)метокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон дало титульну сполуку Прикладу 162 у вигляді блідо-жовтої олії. Вихід (0,112 г; 90 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,13-7,18 (m, 1H), 6,70-6,75 (m, 3H), 3,83-3,87 (m, 2H), 3,57-3,62 (m, 1H), 3,32-3,40 (m, 4H), 2,50-2,59 (m, 4H), 1,80-1,84 (m, 1H), 1,60-1,68 (m, 3H), 1,48-1,54 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 159,0; 144,2; 129,7; 121,0; 114,9; 112,0; 75,9; 71,2; 67,7; 41,2; 34,7; 32,9; 28,2; 26,0; 23,0. MS: 250 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 163

Приготування 1-(3-(3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)пентан-2-олу



3-(1-(3-(3-Аміно-1-гідроксипропил)фенокси)пентан-2-ол було отримано за методикою, використаною для Прикладу 158.

Етап 1: Реакція алкілювання 3-гідроксибензальдегіду 1,2-епоксипентаном дала 3-(2-гідрокси-2-фенілетокси)бензальдегід у вигляді прозорої олії. Вихід (0,6 г; 24 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,97 (s, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,21 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,04 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,87-3,93 (m, 1H), 2,28 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 1,42-1,62 (m, 4H), 0,98 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

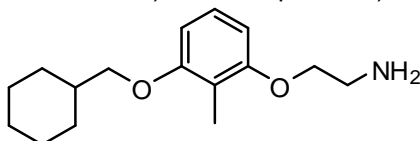
Етап 2: Додавання ацетонітрилу до 3-(2-гідрокси-2-фенілетокси)бензальдегіду дало 3-гідрокси-3-(3-(2-гідрокси-2-фенілетокси)феніл)пропаннітрил у вигляді жовтої олії. Вихід (0,25 г; 12 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,27-7,34 (m, 1H), 6,94-7,00 (m, 2H), 6,88 (dd, $J=8,0$; 2,0 Гц, 1H), 5,01 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,96-4,06 (m, 2H), 3,83 (dd, $J=8,8$; 7,6 Гц, 1H), 2,76 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,40-1,49 (m, 2H), 0,97 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

Етап 3: Відновлення 3-гідрокси-3-(3-(2-гідрокси-2-фенілетокси)феніл)пропаннітрилу з використанням $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ дало титульну сполуку Прикладу 163 у вигляді безбарвної олії. Вихід

(0,19 г; 76 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,16-7,21 (m, 1H), 6,83-6,88 (m, 2H), 6,75 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,59 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,72-3,80 (m, 3H), 2,58 (t, $J=8,2$ Гц, 2H), 1,61-1,67 (m, 2H), 1,32-1,50 (m, 4H), 0,88 (t, $J=6,8$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 158,5; 145,8; 130,0; 118,9; 114,0; 112,3; 72,0; 69,5; 40,0; 37,4; 34,6; 18,1; 18,0; 13,3. MS: 254 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 164

Приготування 2-(3-(циклогексилметокси)-2-метилфенокси)етанаміну



2-(3-(Циклогексилметокси)-2-метилфенокси)етанамін було отримано за методикою, використаною для Прикладів 5 і 154.

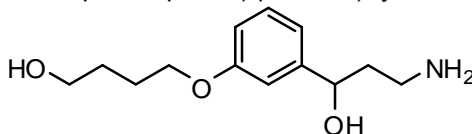
Етап 1: Алкілювання 2-метилбензол-1,3-діолу з використанням (бромметил) циклогексану за методикою, використаною для Прикладу 154, дало 3-(циклогексил-метокси)-2-метилфенол. Вихід (0,58 г; 37 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,98 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,42 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 4,60 (bs, 1H), 3,72 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,68-1,89 (m, 6H), 1,16-1,35 (m, 3H), 1,01-1,11 (m, 2H).

Етап 2: Алкілювання 3-(циклогексилметокси)-2-метилфенолу за методикою, використаною для Прикладу 154, дало суміш *tert*-бутил 2-(3-(циклогексилметокси)-2-метилфенокси)етилкарбамату і 3-(циклогексилметокси)-2-метилфенолу у вигляді світло-жовтої олії. Цю суміш було безпосередньо використано на наступному етапі.

Етап 3: Зняття захисних груп з *tert*-бутил 2-(3-(циклогексилметокси)-2-метилфенокси)етилкарбамату за методикою, використаною для Прикладу 5, дало титульну сполуку Прикладу 164 гідрохлорид у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,20 г; 61 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,09 (bs, 3H), 7,06 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,57 (t, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,10 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,73 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,18 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,61-1,81 (m, 6H), 0,98-1,28 (m, 5H).

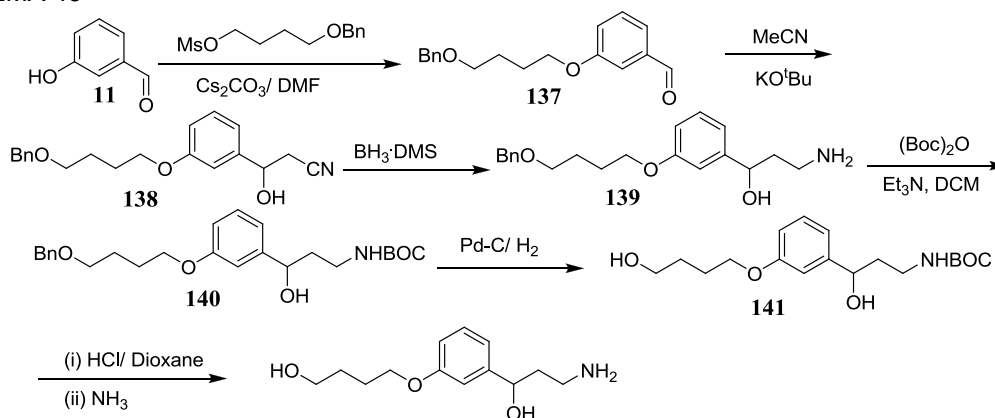
ПРИКЛАД 165

Приготування 4-(3-(3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)бутан-1-олу



4-(3-(3-Аміно-1-гідроксипропил)фенокси)бутан-1-ол було отримано за методикою, показаною на Схемі 45.

СХЕМА 45



Етап 1: Реакція алкілювання 3-гідроксибензальдегіду (11) 4-(бензилокси)бутил метансульфонатом за методикою, використаною у Прикладі 149, дала 3-(4-(бензилокси)бутокси)бензальдегід (137) у вигляді прозорої олії. Вихід (1,5 г; 80 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,97 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 5H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,04 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,56 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,88-1,98 (m, 2H), 1,80-1,87 (m, 2H).

Етап 2: Додавання ацетонітрилу до бензальдегіду 137 за методикою, використаною у Прикладі 149, дало нітрil 138 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,82 г; 48 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,32-7,35 (m, 4H), 7,27-7,30 (m, 2H), 6,92-6,97 (m, 2H), 6,86 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,0 (t, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,99 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,55 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,75 (d, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,87-1,94 (m, 2H), 1,78-1,84 (m, 2H).

Етап 3: Відновлення нітрилу 138 з використанням $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ за методикою, використаною у Прикладі 149, дало амін 139 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,65 г; 81 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-

d_6) δ 7,26-7,38 (m, 5H), 7,16-7,21 (m, 1H), 6,85-6,88 (m, 2H), 6,74 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,62 (t, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,96 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,49 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,58-2,68 (m, 2H), 1,74-1,80 (m, 2H), 1,68-1,74 (m, 2H), 1,60-1,66 (m, 2H).

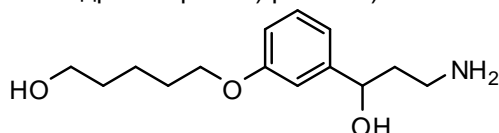
Етап 4: До розчину аміну 139 (0,65 г; 1,9 ммоль) в DCM (20 мл) додали триетиламін (0,4 мл; 4 ммоль), а потім $(\text{Вос})_2\text{O}$ (0,5 мл; 2,5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, чого було достатньо для завершення реакції. Цю суміш погасили додаванням води і екстрагували з використанням DCM. Органічний шар промили насиченим розчином NaHCO_3 , висушили над безводним Na_2SO_4 , профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 0 до 20 % EtOAc -гексани) забезпечила *tert*-бутил 3-(3-(4-(бензилокси)бутоксифеніл)-3-гідроксипропилкарбамат (140) у вигляді жовтої олії. Вихід (0,69 г; 82 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,33-7,37 (m, 4H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,22 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,89-6,92 (m, 2H), 6,78 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,68-4,74 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,98 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,55 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 1,79-1,90 (m, 6H), 1,45 (s, 9H).

Етап 5: Розчин карбамату 140 (0,69 г; 1,6 ммоль) в етиловому спирту піддали дегазації і продули азотом. До цього додали Pd на C (0,1 г; 10 %). З колби видалили газову фазу і наповнили її воднем. Цю операцію повторили тричі. Отриману реакційну суміш потім перемішували під балоном водню при кімнатній температурі впродовж ночі. Після завершення перетворення, суспензію профільтрували через шар Целіту. Фільтрувальний корж промили етиловим спиртом, і фільтрат концентрували, щоб отримати сполуку 141 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,16 г; 30 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,18-7,22 (m, 1H), 6,84-6,87 (m, 2H), 6,74-6,77 (m, 2H), 5,16 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,84-4,93 (m, 1H), 4,43 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,95 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,42-3,48 (m, 2H), 2,94-3,0 (m, 2H), 1,64-1,76 (m, 4H), 1,52-1,59 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Етап 6: До розчину сполуки 141 (0,15 г; 0,4 ммоль) в DCM (5 мл) додали HCl в діоксані (1 мл, 4 M). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш довели до pH 10 концентрованим розчином аміаку і екстрагували дихлорметаном (DCM). Органічний шар промили водою, висушили над безводним Na_2SO_4 , профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 0 до 15 % (9:1 MeOH-NH_3)-DCM) дала титульну сполуку Прикладу 165 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,1 г; 95 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,21-7,26 (m, 1H), 6,85-6,88 (m, 2H), 6,79 (dd, $J=8,0$; 2,0 Гц, 1H), 4,60-4,65 (m, 1H), 3,93 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,43 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,76-2,88 (m, 2H), 1,78-1,86 (m, 2H), 1,68-1,73 (m, 2H), 1,50-1,58 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 159,1; 147,4; 129,6; 118,1; 113,2; 112,2; 70,0; 67,7; 60,8; 37,0; 36,7; 29,5; 26,0. MS: 240 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 166

Приготування 5-(3-(3-аміно-1-гідроксипропил)феноксипентан-1-олу



5-(3-(3-Аміно-1-гідроксипропил)феноксипентан-1-ол було отримано за методикою, використаною для Прикладу 165.

Етап 1: Реакція алкілювання 3-гідроксибензальдегіду 5-(бензилокси)пентил метансульфонатом дала 3-(5-(бензилокси)пентилокси)бензальдегід у вигляді прозорої олії. Вихід (1,3 г; 66 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,97 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,25-7,39 (m, 6H), 7,15-7,18 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,02 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,51 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,82-1,89 (m, 2H), 1,68-1,76 (m, 2H), 1,54-1,62 (m, 2H).

Етап 2: Додавання ацетонітрилу до 3-(5-(бензилокси)пентилокси)бензальдегіду дало 3-(3-(5-(бензилокси)пентилокси)феніл)-3-гідроксипропаннітрил у вигляді жовтої олії. Вихід (0,74 г; 51 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,27-7,37 (m, 6H), 6,93-6,96 (m, 2H), 6,86 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,0-5,05 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,97 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,51 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,76 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,30 (s, 1H), 1,78-1,85 (m, 2H), 1,58-1,64 (m, 2H), 1,52-1,58 (m, 2H).

Етап 3: Відновлення 3-(3-(5-(бензилокси)пентилокси)феніл)-3-гідроксипропан-нітрилу з використанням BH_3DMS дало 3-аміно-1-(3-(5-(бензилокси)пентилокси)феніл) пропан-1-ол у вигляді прозорої олії. Вихід (0,51 г; 69 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,25-7,38 (m, 5H), 7,16-7,22 (m, 1H), 6,84-6,89 (m, 2H), 6,74 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,62 (t, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,94 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,45 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,60-2,67 (m, 2H), 1,70-1,76 (m, 2H), 1,59-1,67 (m, 4H), 1,46-1,52 (m, 2H).

Етап 4: Захист групами Вос 3-аміно-1-(3-(5-(бензилокси)пентилокси)феніл) пропан-1-олу дав *tert*-бутил 3-(3-(5-(бензилокси)пентилокси)феніл)-3-гідроксипропил-карбамат у вигляді жовтої олії. Вихід (0,23 г; 54 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,20-7,36 (m, 6H), 6,90-6,94 (m, 2H), 6,78 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,70-4,72 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,08-3,20 (m, 2H), 1,77-1,85 (m, 4H), 1,66-1,74 (m,

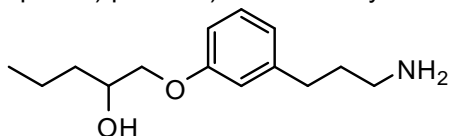
2H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

Етап 5: Зняття захисних груп бензилом з *tert*-бутил 3-(3-(5-(бензилокси) пентилокси) феніл)-3-гідроксипропилкарбамату дало *tert*-бутил 3-гідрокси-3-(3-(5-гідрокси пентокси) феніл)пропилкарбамат у вигляді жовтої олії. Вихід (0,24 г; 80 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,17-7,22 (m, 1H), 6,84-6,88 (m, 2H), 6,73-6,78 (m, 2H), 5,17 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,48-4,53 (m, 1H), 4,38 (t, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,93 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,38-3,43 (m, 2H), 2,93-2,97 (m, 2H), 1,63-1,73 (m, 4H), 1,40-1,50 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).

Етап 6: Зняття захисних груп Вос з *tert*-бутил 3-гідрокси-3-(3-(5-гідрокси пентилокси)феніл)пропилкарбамату дало титульну сполуку Прикладу 166 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,145 г; 90 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,21-7,26 (m, 1H), 6,86-6,88 (m, 2H), 6,79 (dd, $J=8,0$; 2,0 Hz, 1H), 4,61-4,65 (m, 1H), 3,92 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,39 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,77-2,89 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,65-1,72 (m, 2H), 1,39-1,49 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 159,1; 147,4; 129,6; 118,1; 113,2; 112,2; 70,0; 67,8; 61,1; 37,0; 36,8; 32,7; 29,1; 22,6. MS: 254 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 167

Приготування 1-(3-(3-амінопропил)фенокси)пентан-2-олу



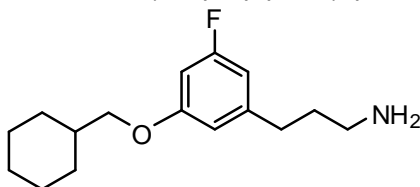
1-(3-(3-Амінопропил)фенокси)пентан-2-ол було отримано за методикою, використаною для Прикладу 32.

Етап 1: Реакція алкілування фенолу 58 1,2-епоксипентаном дала 2-(3-(3-(2-гідроксипентилокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді жовтої олії. Вихід (0,93 г; 73 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,74 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,53-7,60 (m, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,40 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 6,78-6,83 (m, 2H), 6,73 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,81 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,73-3,79 (m, 1H), 3,18-3,24 (m, 2H), 2,60 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,73-1,81 (m, 2H), 1,30-1,52 (m, 4H), 0,89 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

Етап 2: Розщеплення фталімідом 2-(3-(3-(2-гідроксипентилокси)феніл) пропил) ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 167 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,13 г; 22 %): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,13-7,18 (m, 1H), 6,70-6,77 (m, 3H), 3,79 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,73-3,78 (m, 1H), 2,50-2,57 (m, 4H), 1,59-1,65 (m, 2H), 1,42-1,51 (m, 2H), 1,32-1,40 (m, 2H), 0,89 (t, $J=6,6$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 159,2; 144,3; 129,6; 121,0; 115,0; 112,0; 72,6; 68,5; 41,4; 36,3; 35,1; 33,0; 18,7; 14,5. MS: 238 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИКЛАД 168

Приготування 3-(3-(циклогексилметокси)-5-фторфеніл)пропан-1-аміну



3-(3-(Циклогексилметокси)-5-фторфеніл)пропан-1-амін було отримано за методикою, використаною для Прикладу 142.

Етап 1: Алкілування 3-бром-5-фторфенолу з використанням (бромметил) циклогексану за методикою, використаною у Прикладі 1, дало 1-бром-3-(циклогексил-метокси)-5-фторбензол. Вихід (1,1 г; 73 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,79-6,83 (m, 2H), 6,52 (dt, $J=10,4$; 2,0 Гц, 1H), 3,70 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,65-1,86 (m, 6H), 1,16-1,34 (m, 3H), 0,97-1,08 (m, 2H).

Етап 2: Реакція сполучення 1-бром-3-(циклогексилметокси)-5-фторбензолу з *N*-аліл-2,2,2-трифторацетамідом за методикою, використаною у Прикладі 10, за виключенням використання ДМФ в якості розчинника, дала (Е)-*N*-(3-(3-(циклогексилметокси)-5-фторфеніл)аліл)-2,2,2-трифторацетамід у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,44 г; 64 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,68 (t, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,79-6,86 (m, 2H), 6,65 (dt, $J=10,8$; 2,0 Гц, 1H), 6,45 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 6,31 (dt, $J=16,0$; 5,6 Гц, 1H), 3,95 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,77 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 1,58-1,80 (m, 6H), 1,10-1,28 (m, 3H), 0,90-1,06 (m, 2H).

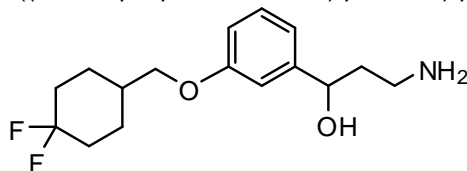
Етап 3: Гідрогенізація (Е)-*N*-(3-(3-(циклогексилметокси)-5-фторфеніл)аліл)-2,2,2-трифторацетаміду за методикою, використаною у Прикладі 10, дала *N*-(3-(3-(циклогексилметокси)-5-фторфеніл)пропил)-2,2,2-трифторацетамід у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,22 г; 97 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,55-6,57 (m, 1H), 6,43-6,52 (m, 2H), 3,73 (d, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,28 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,59 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 1,63-1,84 (m, 8H), 1,20-1,38 (m, 3H),

1,02-1,13 (m, 2H).

Етап 4: Зняття захисних груп з N-(3-(3-(циклогексилметокси)-5-фторфеніл)пропил)-2,2,2-трифторацетаміду за методикою, використаною у Прикладі 10, дала титульну сполуку Прикладу 168 у вигляді світло-жовтої олії (0,14 г; 86 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,55-6,57 (m, 1H), 6,42-6,51 (m, 2H), 3,73 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,63 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,59 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 1,68-1,88 (m, 8H), 1,16-1,38 (m, 3H), 1,02-1,13 (m, 2H).

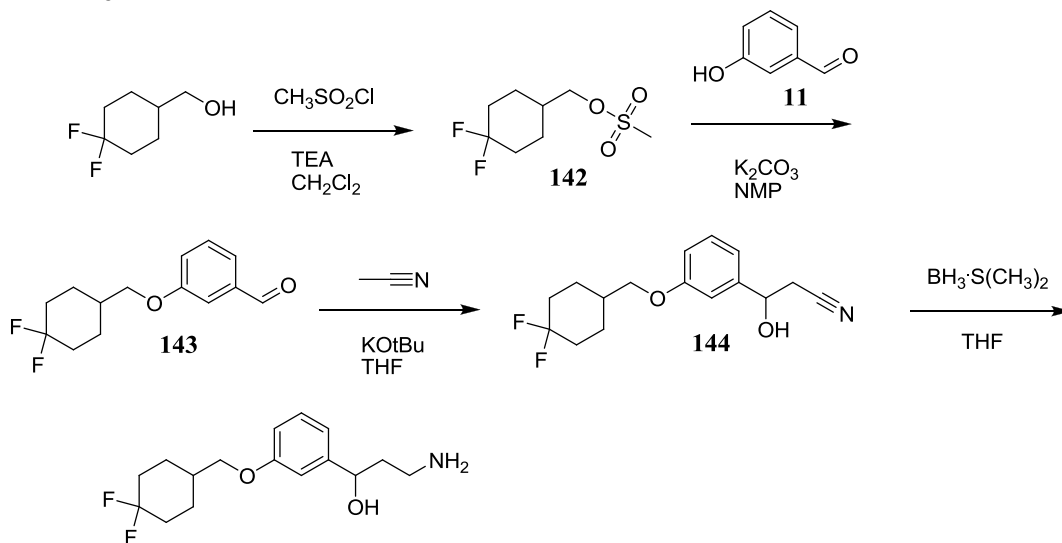
ПРИКЛАД 169

Приготування 3-аміно-1-(3-((4,4-дифторциклогексил)фенокси)феніл)пропан-1-олу



3-аміно-1-(3-((4,4-дифторциклогексил)фенокси)феніл)пропан-1-ол було отримано за методикою, показаною на Схемі 46.

СХЕМА 46



Етап 1: (4,4-Дифторциклогексил)метанол (0,7 г; 4,11 ммоль) перемішали в CH_2Cl_2 (5 мл) і охолодили в льодяній ванні. Додали TEA (0,499 г; 4,93 ммоль), потім додали метансульфоніл хлорид (0,518 г; 4,52 ммоль). Перемішування тривало всю ніч, після чого суміші дали нагрітись до кімнатної температури. Додали 1,0 N HCl (30 мл) і CH_2Cl_2 (30 мл) і перемішували 5 хвилин. Органічний шар висушили над Na_2SO_4 і випарували, отримавши (4,4-дифторциклогексил)метил метансульфонат (142) у вигляді олії. Вихід (0,92 г; 98 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4,06 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,88-1,70 (m, 5H), 1,29-1,19 (m, 2H).

Етап 2: Мезитат 142 (0,9 г; 3,94 ммоль), 3-гідроксибензальдегід (0,577 г; 4,73 ммоль), K_2CO_3 (0,817 г; 5,91 ммоль) і NMP (5 мл) нагрівали при 70 °C впродовж ночі. Додали H_2O (30 мл) і гексани (50 мл) і перемішували 1 годину. Органічний шар висушили над Na_2SO_4 і випарували. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт 20 % ефір/гексани) дала 3-((4,4-дифторциклогексил)метокси)бензальдегід (143) у вигляді олії. Вихід (0,559 г; 56 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,95 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,41-7,40 (m, 1H), 7,25 (dt, $J=6,8$; 2,8 Гц, 1H), 3,91 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,06-1,98 (m, 5H), 1,89-1,73 (m, 5H), 1,37-1,27 (m, 2H).

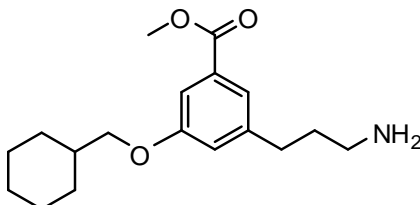
Етап 3: Калію t-бутоксид (2,59 ммоль, 2,6 мл 1,0M розчину в ТГФ) охолодили до -50 °C. Повільно додали ацетонітрил (0,106 г; 2,59 ммоль) і перемішували 15 хвилин. Додали бензальдегід 143 (0,55 г; 2,16 ммоль) в ТГФ (1,0 мл), і реакційній суміші дали нагрітись до 0 °C за 30 хвилин. Потім додали насичений NH_4Cl (20 мл) і EtOAc (30 мл) і перемішували 10 хвилин. Органічний шар висушили над Na_2SO_4 і випарували, отримавши 3-(3-((4,4-дифторциклогексил)метокси)феніл)-3-гідроксипропаннітрил (144) у вигляді олії. Вихід (0,622 г; 97 %): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,22 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,96-6,93 (m, 2H), 6,82 (ddd, $J=8,2$; 2,6; 0,8 Гц, 1H), 5,89 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,85-4,81 (m, 1H), 2,86 (ABd, $J=16,4$; 5,0 Гц, 1H), 2,77 (ABd, $J=16,8$; 6,8 Гц, 1H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 5H), 1,35-1,25 (m, 2H).

Етап 4: До нітрилу 144 (0,61 г; 2,07 ммоль) в ТГФ (5 мл) повільно додали $\text{BH}_3\cdot\text{S}(\text{CH}_3)_2$ (4,14 ммоль; 0,41 мл 10,0M розчину). Цю суміш переганяли 2,5 години, після чого охолодили до кімнатної температури. Повільно додали $\text{MeOH}\cdot\text{HCl}$ (25 мл 1,25M розчину) і перемішували 2

години. Після випаровування до сухості відрегулювали до лужної реакції за допомогою 1,0N NaOH (30 мл) і екстрагували EtOAc (50 мл). Органічну фазу висушили над Na₂SO₄ і випарили. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (10 % MeOH/CH₂Cl₂, потім 10 % 7N MeOH·NH₃/CH₂Cl₂) дала титульну сполуку Прикладу 169 у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,51 г; 82 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,16 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,86-6,83 (m, 2H), 6,73 (ddd, J=8,2; 2,6; 0,8 Гц, 1H), 4,60 (t, J=6,4 Гц, 1H), 3,80 (d, J=6,4 Гц, 1H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,88-1,72 (m, 5H), 1,60 (q, J=6,6 Гц, 2H), 1,34-1,25 (m, 2H).

ПРИКЛАД 170

Приготування метил 3-(3-амінопропил)-5-(циклогексилметокси)бензоату



Метил 3-(3-амінопропил)-5-(циклогексилметокси)бензоат було отримано за методикою, яку було використано у Прикладі 142.

Етап 1: Алкілювання етил 3-бром-5-гідроксибензоату з використанням (бромметил)циклогексану дало етил 3-бром-5-(циклогексилметокси)бензоат. Вихід (1,36 г; 100 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,72 (t, J=1,6 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=2,4; 1,2 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=2,4; 1,6 Гц, 1H), 4,35 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,76 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,67-1,88 (m, 6H), 1,38 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,16-1,32 (m, 3H), 1,01-1,11 (m, 2H).

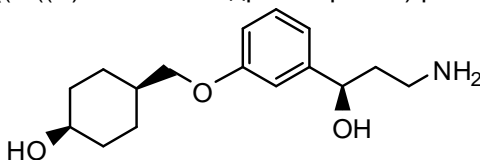
Етап 2: Реакція сполучення етил 3-бром-5-(циклогексилметокси)бензоату з N-аліл-2,2,2-трифторацетамідом дала (Е)-етил 3-(циклогексилметокси)-5-(3-(2,2,2-трифтор-ацетамідо)проп-1-еніл)бензоат у вигляді світло-жовтої твердої маси (0,94 г; 54 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,61 (t, J=1,2 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=2,4; 1,2 Гц, 1H), 7,05 (t, J=2,4 Гц, 1H), 6,57 (d, J=15,6 Гц, 2H), 6,42 (bs, 1H), 6,22 (dt, J=16,0; 6,4 Гц, 1H), 4,36 (q, J=7,2 Гц, 2H), 4,15 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,78 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,68-1,88 (m, 6H), 1,39 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,18-1,34 (m, 3H), 1,01-1,11 (m, 2H).

Етап 3: Гідрогенізація (Е)-етил 3-(циклогексилметокси)-5-(3-(2,2,2-трифтор-ацетамідо)проп-1-еніл)бензоату дала етил 3-(циклогексилметокси)-5-(3-(2,2,2-трифтор-ацетамідо)пропил)бензоат у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,50 г; 70 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,43 (t, J=1,2 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=2,4; 1,2 Гц, 1H), 6,99 (t, J=2,4 Гц, 1H), 4,33 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,78 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,20-3,27 (m, 2H), 2,66 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,67-1,92 (m, 8H), 1,04-1,39 (m, 8H).

Етап 4: Зняття захисних груп з етил 3-(циклогексилметокси)-5-(3-(2,2,2-трифтор-ацетамідо)пропил)бензоату і наступне нагрівання неочищеного продукту з розчином гідрохлорид-метанолу дали титульну сполуку Прикладу 170 гідрохлорид у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,30 г; 78 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,46 (t, J=1,2 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=2,4; 1,6 Гц, 1H), 7,03 (t, J=2,4 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,93 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,73 (t, J=8,0 Гц, 2H), 1,68-2,02 (m, 8H), 1,20-1,39 (m, 3H), 1,04-1,16 (m, 2H).

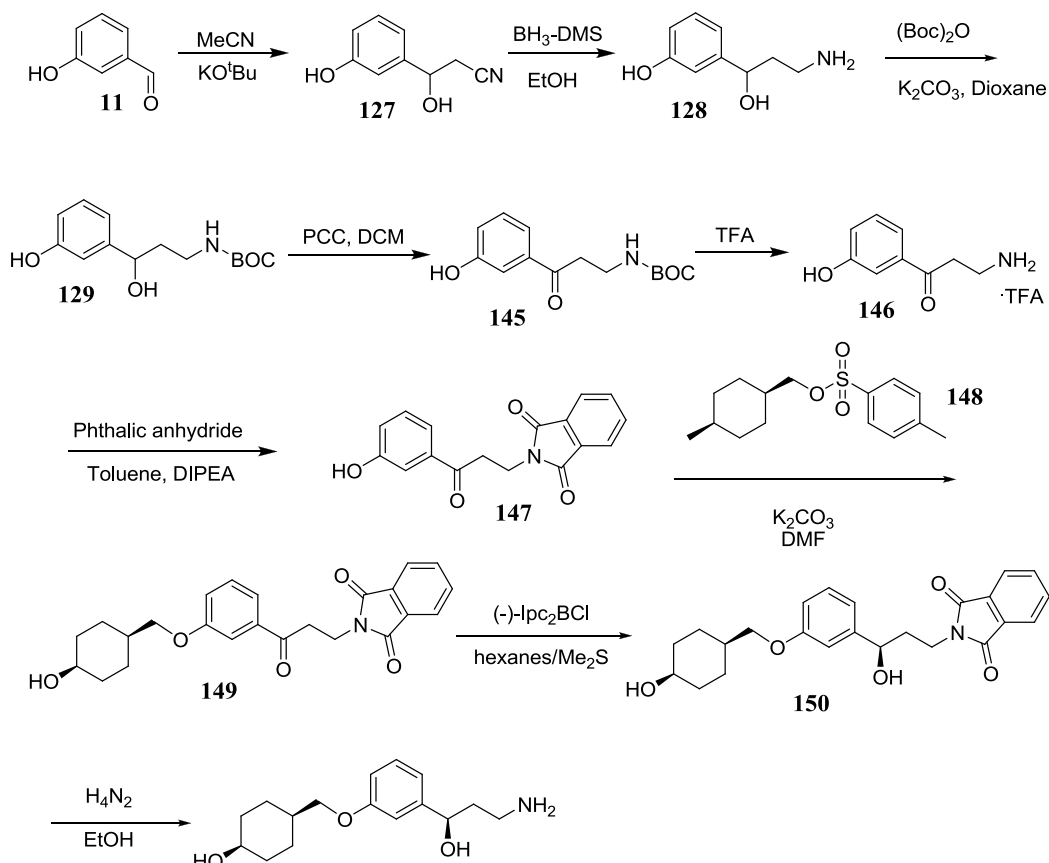
ПРИКЛАД 171

Приготування (1,4-cis)-4-((3-((R)-3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил)циклогексанолу



(1,4-cis)-4-((3-((R)-3-Аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил)циклогексанол було отримано за методикою, показаною на Схемі 47.

Схема 47



Етап 1: До суспензії KO^tBu (68,5 г; 614 ммоль) в ТГФ (350 мл), охолодженої до -50 °С, при перемішуванні додали краплями ацетонітрил (30,3 мл; 540 ммоль), за 5 хвилин. Отриману суміш перемішували при -50 °С 30 хвилин, після чого повільно додали розчин 3-гідроксибензальдегіду (30,0 г; 244 ммоль) в ТГФ (150 мл), за 10 хвилин. Суміші дали нагрітись до 0 °С і перемішували її ще 3 години, чого було досить для завершення реакції. Реакцію погасили повільним додаванням льодяної води і екстрагували з використанням EtOAc. Об'єднану органіку промили водою, розсолон і висушили над Na₂SO₄. Цей розчин концентрували під зниженим тиском, щоб отримати 3-гідрокси-3-(3-гідроксифеніл) пропаннітрил (127) у вигляді жовтої олії, яку було очищено за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 0 до 20 % EtOAc-гексани). Вихід (25,0 г; 62 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,90-6,93 (m, 1H), 6,82 (dd, J=8,0; 2,4 Гц, 1H), 4,91-5,03 (m, 1H), 2,76 (d, J=6,4 Гц, 2H).

Етап 2: До розчину нітрилу 127 (25,0 г; 153 ммоль) в ТГФ (400 мл), охолодженого до 0 °С, при перемішуванні додали BH₃·DMS (49,5 мл; 460 ммоль), після чого охолоджувальну ванну видалили. Отриману суміш поступово нагріли до температури перегонки, яку підтримували впродовж ночі. Потім суміш охолодили в льодяній ванні, і реакцію погасили великим надлишком MeOH. Після перемішування при кімнатній температурі, надлишковий розчинник видалили під зниженим тиском. Залишок знову обробили MeOH і випарили. Цю операцію було повторено тричі. Коричневу олію було перенесено в колонку для флеш-хроматографії з використанням силікагелю для вимивання (градієнт від 0 до 15 % (9:1 MeOH-NH₃)-DCM), щоб отримати 3-(3-аміно-1-гідроксипропил)фенол (128) у вигляді коричневої твердої маси. Вихід (25,0 г; 97 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,04-7,09 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,70 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,58 (dd, J=8,0; 2,0 Гц, 1H), 4,55 (dd, J=7,2; 5,6 Гц, 1H), 2,57-2,66 (m, 2H), 1,56-1,62 (m, 2H).

Етап 3: До розчину аміну 128 (25,0 г; 0,149 моль) в 1,4-діоксані (100 мл) додали K₂CO₃ (20,6 г; 150 ммоль), після чого повільно додали (Boc)₂O (36 мл; 150 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі 2 години, чого було досить для завершення реакції. Суміш погасили додаванням воли і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водою і розсолон. Потім його висушили над Na₂SO₄, профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очищення за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 0 до 20 % EtOAc-гексани) дала tert-бутил 3-гідрокси-3-(3-гідроксифеніл)пропилкарбамат (129) у вигляді майже білої твердої маси. Вихід (35,0 г; неочищений): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,05-7,10 (m, 1H), 6,70-6,76 (m, 2H), 6,59 (dd, J=8,0; 1,6 Гц, 1H), 5,11 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4,42-4,47 (m, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,92-2,98 (m, 2H),

1,61-1,67 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Етап 4: Суспензію РСС (42,3 г; 196 ммоль) і Целіту (43 г) в DCM (300 мл) при перемішуванні охолодили до 0 °С. До цього повільно додали карбамат 129 (35,0 г; 131 ммоль), за 15 хвилин. Реакційній суміші доли нагрілись до кімнатної температури при перемішуванні впродовж 2 годин, чого було досить для завершення перетворення. Реакційну масу профільтрували через шар Целіту, і промили цей шар дихлорметилом (DCM). Концентрування фільтрату дало чорну смолисту масу, яку було очищено за допомогою хроматографії (градієнт 30-50 % етилацетат-гексани), щоб отримати *tert*-бутил 3-(3-гідроксифеніл)-3-оксопропилкарбамат (145) у вигляді блідо-жовтої твердої маси. Вихід (20,3 г; 58 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,78 (s, 1H), 7,27-7,40 (m, 2H), 7,01 (dd, J=8,0; 1,6 Гц, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 3,22-3,27 (m, 2H), 3,08 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,36 (s, 9H).

Етап 5: До розчину TFA (80 мл) і DCM (200 мл) при перемішуванні повільно додали кетон 145 (20 г; 75 ммоль) при 0 °С. Отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Після завершення реакції, розчинник видалили під зниженим тиском, а залишок розтерли з толуолом. Повне видалення розчинника дало TFA сіль аміну 146. Неочищену масу було безпосередньо використано для подальшого перетворення. Вихід (21,0 г, неочищена). MS: 166 [M+1]⁺.

Етап 6: Розчин сполуки 146 (21,0 г; 72 ммоль) в суміші ацетонітрилу (100 мл) і толуолу (300 мл) охолодили до 0 °С. До цього додали DIPEA (23 мл, 179 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 10 хвилин. Після цього додали фталевий ангідрид (10,6 г; 72 ммоль). Потім реакційну суміш 2 години переганяли, використовуючи пристрій Dean-Stark. Після завершення реакції розчинник відігнали під зниженим тиском, а реакційну масу екстрагували DCM. Органічний шар промили водою і насиченим NH₄Cl, потім насиченим NaHCO₃. Далі здійснювали сушку над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під зниженим тиском, щоб отримати фенол 147 у вигляді майже білої твердої маси. Вихід (14 г, 62 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,79 (s, 1H), 7,82-7,88 (m, 4H), 7,38 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,01 (dd, J=8,0; 2,0 Гц, 1H), 3,91 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,37 (t, J=7,2 Гц, 2H). MS: 296 [M+1]⁺.

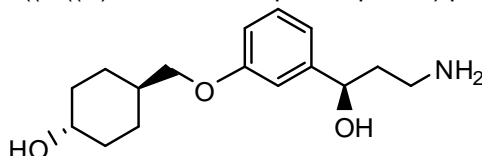
Етап 7: Алкілювання фенолу 147 *cis*-тозилатом 148 за методикою, використаною у Прикладі 72, за виключенням застосування K₂CO₃ замість Cs₂CO₃, дало кетон 149 у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,863 г; 32 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,78-7,86 (m, 4H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,15-7,19 (m, 1H), 4,26 (d, J=2,8 Гц, 1H), 3,89 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,81 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,75 (brs, 1H), 3,39 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,68-1,82 (m, 1H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,36-1,51 (m, 6H).

Етап 8: Відновлення кетону 149 за методикою, використаною у Прикладі 28, дало R- спирт 150 у вигляді безбарвної, прозорої олії. Вихід (0,566 г; 66 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,76-7,81 (m, 4H), 7,13 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,82-6,88 (m, 2H), 6,66-6,70 (m, 1H), 5,25 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4,52-4,58 (m, 1H), 4,26 (d, J=3,2 Гц, 1H), 3,75 (brs, 2H), 3,73 (d, J=6,8 Гц, 1H), 3,66-3,70 (m, 2H), 1,86-1,94 (m, 2H), 1,66-1,78 (m, 1H), 1,5-1,62 (m, 2H), 1,36-1,52 (m, 6H).

Етап 9: Зняття захисних груп зі сполуки 150 за методикою, використаною у Прикладі 7, дало титульну сполуку Прикладу 171 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,109 г; 80 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,157 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,81-6,87 (m, 2H), 6,70-6,75 (m, 1H), 4,59 (t, J=6,4 Гц, 1H), 3,72-3,78 (m, 3H), 3,26 (brs, 4H), 2,55-2,68 (m, 2H), 1,66-1,78 (m, 1H), 1,54-1,64 (m, 4H), 1,37-1,52 (m, 6H). ESI MS m/z 280,19 [m+H]⁺.

ПРИКЛАД 172

Приготування (1,4-*trans*)-4-((3-((R)-3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил)циклогексанолу



(1,4-*trans*)-4-((3-((R)-3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил)циклогексанол було отримано за методикою, використаною для Прикладу 171.

Етап 1: Алкілювання фенолу 147 *trans*-тозилатом дало 2-(3-(3-((*trans*)-4-гідроксициклогексил)метокси)феніл)-3-оксопропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,863 г; 32 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,78-7,86 (m, 4H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 1H), 4,48 (d, J=4,0 Гц, 1H), 3,89 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,77 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,38 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,26-3,35 (m, 1H), 1,72-1,86 (m, 2H), 1,52-1,68 (m, 1H), 0,88-1,18 (m, 6H).

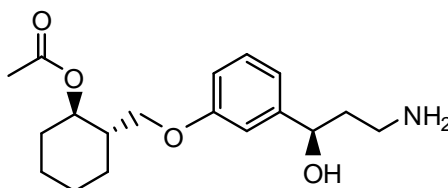
Етап 2: Відновлення 2-(3-(3-((*trans*)-4-гідроксициклогексил)метокси)феніл)-3-

оксопропил)ізоіндолін-1,3-діону дало 2-((R)-3-гідрокси-3-(3-(((trans)-4-гідроксицикло-
гексил)метокси)феніл)пропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді безбарвної прозорої олії. Вихід (0,566
г; 66 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,76–7,81 (m, 4H), 7,13 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,82–6,88 (m,
2H), 6,65–6,69 (m, 1H), 5,25 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4,52–4,58 (m, 1H), 4,48 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,69 (d,
5 J=6,4 Гц, 2H), 3,55–3,68 (m, 2H), 3,26–3,40 (m, 1H), 1,86–1,93 (m, 2H), 1,73–1,86 (m, 4H), 1,60
(brs, 1H), 0,96–1,21 (m, 5H).

Етап 3: Зняття захисних груп з 2-((R)-3-гідрокси-3-(3-(((trans)-4-гідроксицикло-
гексил)метокси)феніл)пропил) ізоіндолін-1,3-діону дало титульну сполуку Прикладу 172 у
10 вигляді безбарвної олії. Вихід (0,109 г; 80 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,15 (t, J=8,0 Гц,
1H), 6,81–6,87 (m, 2H), 6,69–6,73 (m, 1H), 4,59 (t, J=6,4 Гц, 1H), 3,71 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,20 (brs,
4H), 3,28–3,37 (m, 1H), 2,55–2,68 (m, 2H), 1,74–1,86 (m, 4H), 1,54–1,66 (m, 3H), 0,98–1,19 (m, 4H).
ESI MS m/z 280,19 [m+H] $^+$.

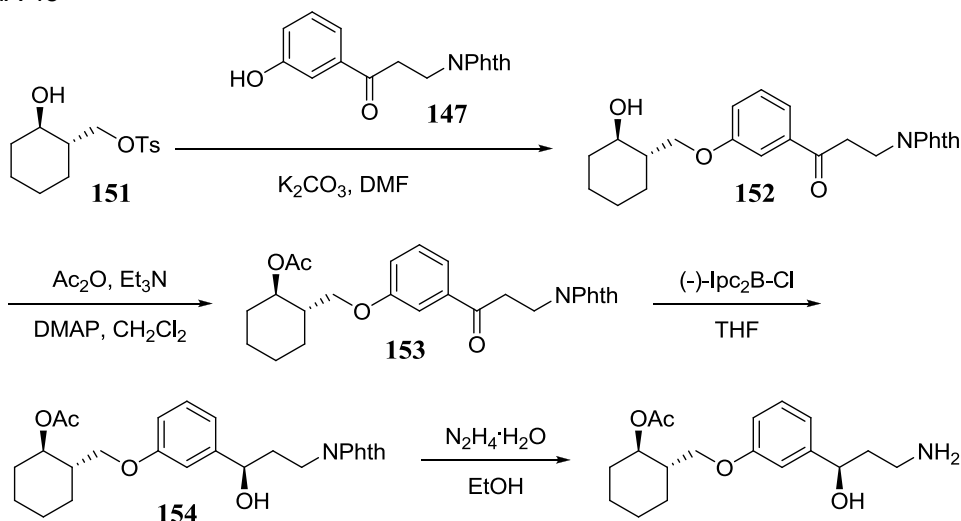
ПРИКЛАД 173

15 Приготування (1,2-транс)-2-((3-((R)-3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил)циклогексил
ацетату



(1,2-транс)-2-((3-((R)-3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил)циклогексил ацетат було
отримано за методикою, показаною на Схемі 48.

СХЕМА 48



20 Этап 1: Алкілювання фенолу 147 (±)-транс-тозилатом 151 за методикою, використаною в
Прикладі 171, і наступна очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 30 % до 50 %
EtOAc – гексани) дали неочищений (±)-транс-ефір 152 у вигляді білої твердої маси, яку було
використано на наступному етапі без подальшої очистки. Вихід (0,409 г; 29 %).

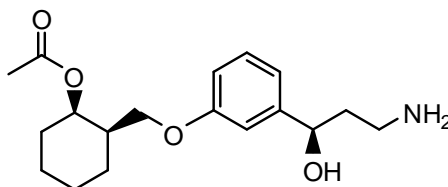
25 Этап 2: Ацетилювання спирту 152 сполукою AcCl за методикою, використаною в Прикладі
19, за виключенням додавання каталітичної кількості DMAP, і наступна очистка за допомогою
флеш-хроматографії (градієнт від 20 % до 50 % EtOAc – гексани) дали (±)-транс-ацетат 153 у
30 вигляді безбарвної олії. Вихід (0,174 г; 39 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,21–7,82 (m, 4H),
7,47–7,51 (m, 1H), 7,40 (dd, J=1,8; 2,5 Гц, 1H), 7,31 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,07 (ddd, J=0,8; 2,5; 8,2 Гц,
1H), 4,73 (ddd, J=4,5; 10; 10 Гц, 1H), 4,01 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,97 (dd, J=3,5; 9,2 Гц, 1H), 3,87 (dd,
J=5,7; 9,4 Гц, 1H), 3,37 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,86–2,05 (m, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,66–1,80 (m, 2H), 1,26–
1,42 (m, 4H).

35 Этап 3: Відновлення (±)-транс-кетону 153 сполукою (-)-Ipc₂BCl за методикою, використаною
в Прикладі 171, і наступна очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 30 % до
60 % EtOAc – гексани) дали (±)-транс-спирт 154 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,163 г; 90 %);
 ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,70–7,77 (m, 4H), 7,08 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,83–6,88 (m, 2H), 6,58–6,62
(m, 1H), 4,74 (ddd, J=4,3; 10,0; 10,0 Гц, 1H), 4,63 (t, J=6,7 Гц, 1H), 3,91 (dd, J=3,7; 9,4 Гц, 1H), 3,81
(dd, J=5,9; 9,2 Гц, 1H), 3,68–3,78 (m, 2H), 1,83–2,20 (m, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,67–1,80 (m, 2H), 1,25–
1,41 (m, 4H).

Етап 4: Зняття захисних груп з (±)-trans-спирту 154 за методикою, використаною в Прикладі 171, і наступна очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 30 % до 100 % 20-відсоткового 7N NH₃/MeOH/CH₂Cl₂ – CH₂Cl₂) дали титульну сполуку Прикладу 173 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,034 г; 30 %); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,20 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 6,76 (ddd, J=1,0; 2,5; 8,2 Гц, 1H), 4,77 (ddd, J=4,7; 10,0; 10,0 Гц, 1H), 4,68 (dd, J=5,5; 8,0 Гц, 1H), 3,95 (dd, J=3,5; 9,6 Гц, 1H), 3,86 (dd, J=5,7; 9,4 Гц, 1H), 2,66-2,79 (m, 2H), 1,70-2,06 (m, 7H), 1,89 (s, 3H), 1,24-1,44 (m, 4H); LC-MS (ESI+) 322,58 [M+H]⁺; RP-HPLC (обернено-фазна високоефективна рідинна хроматографія) (Метод 10): 94,1 %, t_R=6,17 хв.

ПРИКЛАД 174

Приготування (1,2-cis)-2-((3-((R)-3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил)циклогексил ацетату



(1,2-cis)-2-((3-((R)-3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил)циклогексил ацетат було отримано за методикою, використаною в Прикладі 173.

Етап 1: Алкілювання фенолу 147 (±)-cis-тозилатом і наступна очистка за допомогою флеш-хроматографії (20 % ацетон – гексани) дали неочищений 2-(3-(3-((±)-cis-2-гідроксициклогексил)метокси)феніл)-3-оксипропил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді білої твердої маси, яку було використано на наступному етапі без подальшої очистки. Вихід (0,43 г; 27 %).

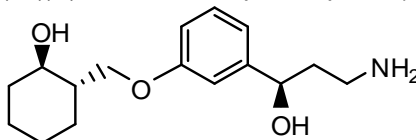
Етап 2: Ацетилювання 2-(3-(3-((±)-cis-2-гідроксициклогексил)метокси)феніл)-3-оксипропил)ізоіндолін-1,3-діону сполукою AcCl дало (±)-cis-2-((3-(3-(1,3-диоксоізоіндолін-2-іл)пропаноїл)фенокси)метил)циклогексил ацетат у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,182 г; 38 %): ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,37-7,84 (m, 4H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,41 (dd, J=1,8; 2,5 Гц, 1H), 7,33 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,09 (ddd, J=0,8; 2,5; 8,2 Гц, 1H), 5,19-5,21 (m, 1H), 4,02 (t, J=6,9 Гц, 2H), 3,80-3,91 (m, 2H), 3,38 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,02-2,11 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,88-1,96 (m, 1H), 1,73-1,82 (m, 1H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,45-1,58 (m, 4H), 1,34-1,44 (m, 1H).

Етап 3: Відновлення (±)-cis-2-((3-(3-(1,3-диоксоізоіндолін-2-іл)пропаноїл)фенокси)метил)циклогексил ацетату з використанням (-)-Ipc₂BCl дало (±)-cis-2-((3-((R)-3-(1,3-диоксоізоіндолін-2-іл)-1-гідроксипропил)фенокси)метил)циклогексил ацетат у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,161 г; 92 %); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,71-7,79 (m, 4H), 7,09 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,83-6,88 (m, 2H), 6,59-6,63 (m, 1H), 5,18-5,23 (m, 1H), 4,64 (t, J=6,7 Гц, 1H), 3,68-3,87 (m, 4H), 1,90-2,18 (m, 4H), 2,01 (d, J=3,1 Гц, 3H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,62-1,70 (m, 1H), 1,35-1,58 (m, 5H).

Етап 4: Зняття захисних груп з (±)-cis-2-((3-(3-(1,3-диоксоізоіндолін-2-іл)-1-гідроксипропил)фенокси)метил)циклогексил ацетату дало титульну сполуку Прикладу 174 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,082 г; 73 %): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,20 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 6,76 (ddd, J=1,0; 2,5; 8,2 Гц, 1H), 5,20-5,24 (m, 1H), 4,68 (dd, J=5,3; 7,8 Гц, 1H), 3,79-3,89 (m, 2H), 2,67-2,79 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,00 (d, J=1,6 Гц, 3H), 1,74-1,98 (m, 4H), 1,63-1,70 (m, 1H), 1,35-1,58 (m, 4H); LC-MS (ESI+) 322,55 [M+H]⁺; RP-HPLC (Метод 10): 94,7 %, t_R=6,22 хвилин.

ПРИКЛАД 175

Приготування (1,2-trans)-2-((3-((R)-3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил)циклогексанолу

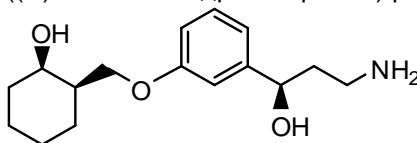


(1,2-транс)-2-((3-((R)-3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил)циклогексанол було отримано зі сполуки з Прикладу 173 за наступною методикою.

Відновлення за допомогою LiAlH₄ сполуки з Прикладу 173 за методикою, використаною в Прикладі 4, дало титульну сполуку Прикладу 175 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,024 г; 53 %); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,20 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 6,87-6,90 (m, 1H), 6,79 (ddd, J=0,8; 2,5; 8,2 Гц, 1H), 4,68 (dd, J=5,5; 7,8 Гц, 1H), 4,15 (dd, J=3,5; 9,2 Гц, 1H), 3,95 (dd, J=6,8; 9,2 Гц, 1H), 3,45 (ddd, J=4,3; 10; 10 Гц, 1H), 2,65-2,78 (m, 2H), 1,92-2,2 (m, 2H), 1,72-1,92 (m, 3H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,20-1,35 (m, 4H); LC-MS (ESI+) 280,44 [M+H]⁺; RP-HPLC (Метод 10): 94,5 %, t_R=5,33 хвилин.

ПРИКЛАД 176

Приготування (1,2-cis)-2-((3-((R)-3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил)циклогексанолу

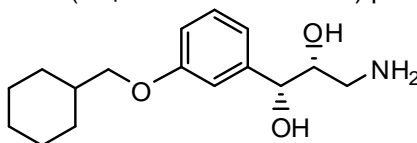


(1,2-cis)-2-((3-((R)-3-аміно-1-гідроксипропил)фенокси)метил)циклогексанол було отримано за методикою, використаною у Прикладі 175.

Етап 1: Відновлення за допомогою LiAlH_4 сполуки з Прикладу 174 дало титульну сполуку Прикладу 176 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,036 г; 55 %); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,20 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,92-6,94 (m, 1H), 6,87-6,90 (m, 1H), 6,79 (ddd, $J=0,8$; 2,5; 8,2 Гц, 1H), 4,68 (dd, $J=5,3$; 7,8 Гц, 1H), 4,05-4,09 (m, 1H), 4,02 (dd, $J=7,4$; 9,4 Гц, 1H), 3,81 (dd, $J=6,8$; 9,4 Гц, 1H), 1,75-1,97 (m, 4H), 1,62-1,75 (m, 2H), 1,26-1,57 (m, 5H); LC-MS (ESI+) 280,45 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RP-HPLC (Метод 10): 92,5 %, $t_R=5,33$ хвилин.

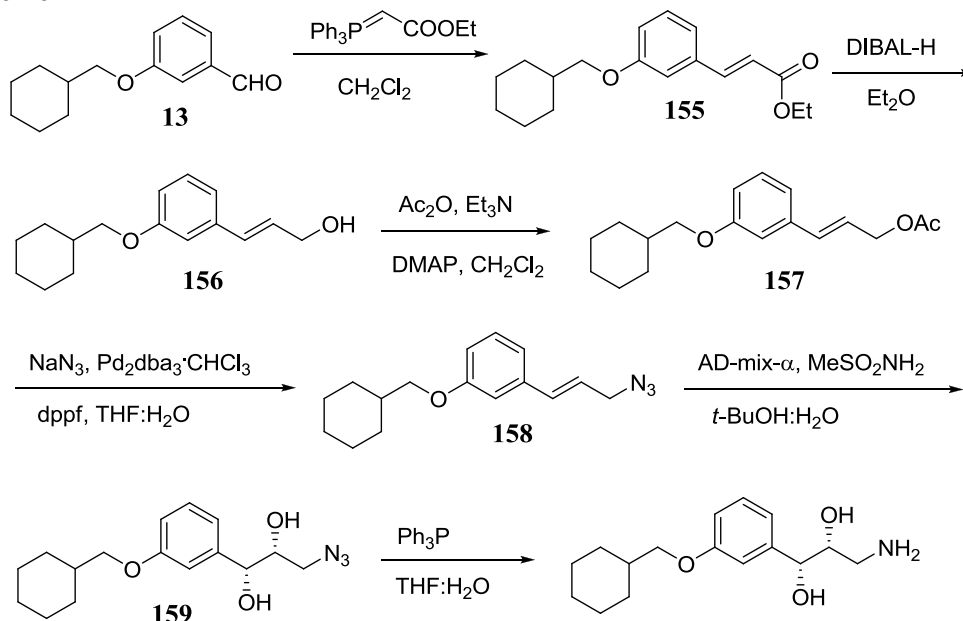
ПРИКЛАД 177

Приготування (1R, 2R)-3-аміно-1-(3-циклогексилметокси)феніл)пропан-1,2діолу



(1R, 2R)-3-аміно-1-(3-циклогексилметокси)феніл)пропан-1,2діол було отримано за методикою, показаною на Схемі 49.

Схема 49



Етап 1: До охолодженого на льоду розчину альдегіду 13 (3,88 г; 17,78 ммоль) в безводному дихлорметані (100 мл) в атмосфері аргону додали (карбетоксиметилен) трифенілфосфоран (6,95 г; 20,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C 5 хвилин, після чого дали нагрітись до кімнатної температури впродовж 2,5 годин і концентрували під зниженим тиском. Залишок ресуспендували в 10 % EtOAc/гексанах, перемішували 10 хвилин і відфільтрували осад, що утворився. Після концентрування фільтрату під зниженим тиском, його очистили за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, градієнт від 2 % до 10 % EtOAc/гексани), щоб отримати аліловий ефір 155 у вигляді білої твердої маси. Вихід (4,56 г; 89 %); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,58 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 6,94 (ddd, $J=1,0$; 2,5; 9,0 Гц, 1H), 6,63 (d, $J=15,8$ Гц, 1H), 4,16 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,78 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,58-1,82 (m, 6H), 1,08-1,30 (m, 3H), 1,29 (t, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,95-1,07 (m, 2H).

Етап 2: Розчин діізобутил алюмінію гідриду (1,0 M/ CH_2Cl_2 , 35 мл) додали до охолодженого на льоду ефіру 155 (4,52 г; 15,67 ммоль) в діетиловому ефірі (100 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C 30 хвилин, після чого поділили між водною HCl (1M, 80 мл) і ефіром. Органічний шар промили розсолон і висушили над безводним MgSO_4 . Концентрування

фільтрату під зниженим тиском дало спирт 156 у вигляді білої твердої маси. Вихід (3,84 г; 99,5 %); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,17 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,91-6,95 (m, 2H), 6,75 (ddd, $J=1,2$; 2,2; 7,8 Гц, 1H), 6,45-6,51 (m, 1H), 6,35 (dt, $J=4,9$; 16,0 Гц, 1H), 4,82 (t, $J=2,5$ Гц, 1H), 4,08 (td, $J=1,8$; 5,3 Гц, 2H), 3,75 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,58-1,81 (m, 6H), 1,08-1,28 (m, 3H), 0,95-1,08 (m, 2H).

Етап 3: Ацетилювання спирту 156 за методикою, використаною у Прикладі 19, за виключенням того, що реакцію провели у безводному CH_2Cl_2 в присутності каталітичної кількості DMAP, щоб після флеш-хроматографії (градієнт від 2 % до 20 % EtOAc/гексани) отримати аліл ацетат 157 у вигляді безбарвної олії. Вихід (1,947 г; 99 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,20 (t, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,96-6,99 (m, 2H), 6,80 (ddd, $J=1,2$; 2,2; 8,4 Гц, 1H), 6,57-6,63 (m, 1H), 6,34 (dt, $J=6,1$; 16,0 Гц, 1H), 4,65 (dd, $J=1,4$; 6,3 Гц, 2H), 3,75 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,58-1,81 (m, 6H), 1,08-1,28 (m, 3H), 0,95-1,08 (m, 2H).

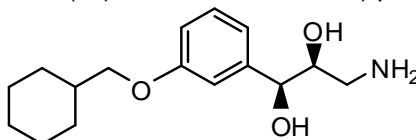
Етап 4: Розчин аліл ацетату 157 (1,928 г; 6,69 ммоль) в ТГФ: H_2O (4:1, 50 мл) піддали дегазації продувкою аргону впродовж 2 хвилин. Натрію азид (0,503 г; 7,74 ммоль), drpf (0,1634 г; 0,295 ммоль), $\text{Pd}_2\text{dba}_3\cdot\text{CHCl}_3$ (0,152 г; 147 ммоль) додали до реакційної суміші, яку дегазували 1-хвилинною продувкою аргonom, а потім прикладанням вакууму/аргону 3х. Реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону при $+60^\circ\text{C}$ 6 годин, а потім при кімнатній температурі ще 14 годин. Реакційну суміш поділили між EtOAc і розсолom, і водний шар екстрагували з використанням EtOAc. Об'єднану органічну фазу промили розсолom. Концентрування у вакуумі і наступна очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 2 % до 10 % EtOAc/гексани) дали аліл азид 158 у вигляді безбарвної олії. Вихід (1,39 г; 77 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,21 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,98-7,02 (m, 2H), 6,81 (ddd, $J=0,8$; 2,5; 8,4 Гц, 1H), 6,60-6,66 (m, 1H), 6,37 (dt, $J=6,7$; 15,7 Гц, 1H), 4,00 (dd, $J=1,2$; 6,7 Гц, 2H), 3,76 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,58-1,81 (m, 6H), 1,08-1,28 (m, 3H), 0,95-1,08 (m, 2H).

Етап 5: Суміш AD-mix- α (2,313 г), t-BuOH (8 мл) і води (8 мл) перемішували при кімнатній температурі 5 хвилин, після чого додали MeSO_2NH_2 (0,156 г; 1,64 ммоль). Реакційну суміш охолодили до 0°C , додали аліл азид 158 (0,44 г; 1,47 ммоль) і перемішували при 0°C впродовж 21 години. Потім додали $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2,6 г), і суміш перемішували ще 1 годину, нагріваючи її до кімнатної температури. Суміш поділили між EtOAc і розсолom, і водний шар екстрагували EtOAc 2х. Об'єднану органічну фазу промили розсолom і висушили над безводним MgSO_4 . Концентрування під зниженим тиском дало азидо діол 159 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,52 г, кількісний); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,17 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,84-6,87 (m, 2H), 6,74-6,77 (m, 1H), 5,34 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 5,20 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,43 (t, $J=4,9$ Гц, 1H), 3,72 (d, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,64-3,71 (m, 1H), 3,08 (ABd, $J=3,3$; 12,7 Гц, 1H), 2,98 (ABd, $J=7,8$; 12,5 Гц, 1H), 1,58-1,81 (m, 6H), 1,10-1,28 (m, 3H), 0,95-1,07 (m, 2H).

Етап 6: Суміш азидо діолу 159 (0,52 г), трифенілфосфіну (0,508 г; 1,94 ммоль), ТГФ (10 мл) і води (0,5 мл) нагрівали при 60°C впродовж 3,5 годин, при 40°C впродовж 16 годин і концентрували під зниженим тиском. Залишок розчинили в CH_2Cl_2 і обробили гексаном, використовуючи ультразвук, щоб отримати суспензію білого осаду. Цю суспензію охолодили до 0°C , і відділили осад фільтрацією, щоб отримати титульну сполуку Прикладу 177 у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,248 г; 60 % після 2 етапів); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,20 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 6,79 (ddd, $J=1,0$; 2,5; 8,2 Гц, 1H), 4,44 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 3,76 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,8-3,64 (m, 1H), 2,46-2,54 (m, 2H), 1,81-1,90 (m, 2H), 1,64-1,81 (m, 4H), 1,13-1,38 (m, 3H), 1,02-1,13 (m, 2H); RP-HPLC (Метод 10) $t_R=6,28$ хвилин, 98,2 % (ППК); ESI MS m/z 280,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИКЛАД 178

Приготування (1S, 2S)-3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1,2-діолу



(1S, 2S)-3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1,2-діол було отримано за методикою, використаною у Прикладі 177.

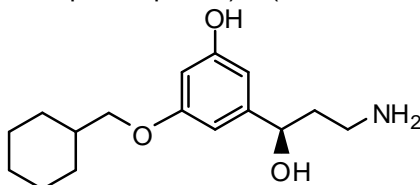
Етап 1. Аліл азид 158 було піддано дигідроксилюванню з використанням AD-mix- α , щоб отримати (1S, 2S)-3-азидо-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1,2-діол у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,58 г, кількісний); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,17 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,84-6,87 (m, 2H), 6,74-6,77 (m, 1H), 5,34 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 5,20 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,43 (t, $J=4,9$ Гц, 1H), 3,72 (d, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,64-3,71 (m, 1H), 3,08 (ABd, $J=3,3$; 12,7 Гц, 1H), 2,98 (ABd, $J=7,8$; 12,5 Гц, 1H), 1,58-1,81 (m, 6H), 1,10-1,28 (m, 3H), 0,95-1,07 (m, 2H).

Етап 2: Послідовні відновлення і гідроліз (1S, 2S)-3-азидо-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1,2-діолу з використанням Ph_3P дали титульну сполуку Прикладу 178 у

вигляді білої твердої маси. Вихід (0,261 г; 63 % після 2 етапів); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,20 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 6,79 (ddd, $J=1,0$; 2,5; 8,2 Гц, 1H), 4,44 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 3,76 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,58-3,64 (m, 1H), 2,46-2,54 (m, 2H), 1,81-1,90 (m, 2H), 1,64-1,81 (m, 4H), 1,13-1,38 (m, 3H), 1,02-1,13 (m, 2H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD) δ 159,6; 143,6; 129,0; 118,9; 113,6; 112,8; 76,5; 75,8; 73,3; 43,7; 38,0; 29,8; 26,5; 25,8; RP-HPLC (Метод 10) $t_R=6,27$ хвилин, 98,7 % (ППК); ESI MS m/z 280,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

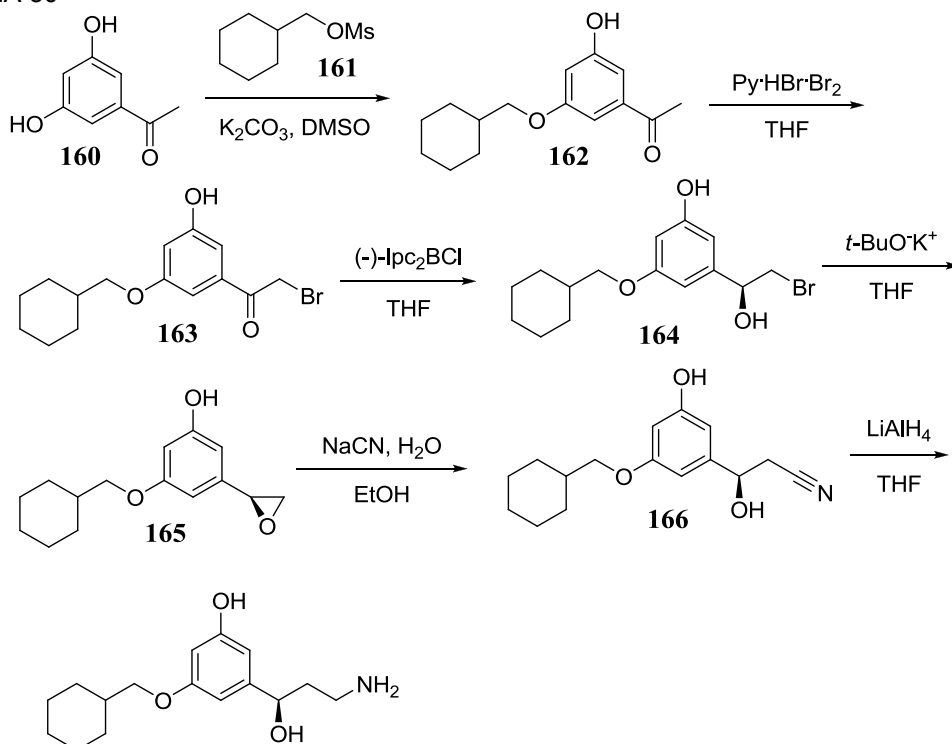
ПРИКЛАД 179

Приготування (R)-3-(3-аміно-1-гідроксипропил)-5-(циклогексилметокси)фенолу



10 (R)-3-(3-аміно-1-гідроксипропил)-5-(циклогексилметокси)фенол було отримано за методикою, показаною на Схемі 50.

СХЕМА 50



Етап 1: Суміш фенолу 160 (3,03 г; 19,9 ммоль), мезилату 161 (1,91 г; 9,93 ммоль) і K_2CO_3 (2,80 г; 20,3 ммоль) в безводному DMSO нагрівали 2,5 години при $+90^\circ\text{C}$, після чого охолодили до кімнатної температури. Реакційну суміш поділили між водою і EtOAc:гексанами (1:1), і водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднану органічну фазу промили розсолон, висушили над безводним MgSO_4 і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 % до 30 % EtOAc - гексани) і наступна кристалізація з гексанів дали моноалкіл фенол 162 у вигляді білих призм. Вихід (1,10 г; 45 %); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,72 (s, 1H), 6,88 (d, $J=2,15$ Гц, 2H), 6,53 (t, $J=2,35$ Гц, 1H), 3,74 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,58-1,80 (m, 6H), 1,06-1,28 (m, 3H), 0,96-1,06 (m, 2H).

Етап 2: Броминування кетону 162 піридинію трибромідом за методикою, описаною в Прикладі 127, і наступна очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 % до 20 % EtOAc - гексани) дали бромід 163 у вигляді жовтої олії. Вихід (0,805 г; 56 %); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,05-7,07 (m, 1H), 6,99-7,01 (m, 1H), 6,63 (t, $J=2,3$ Гц, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,76 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,65-1,88 (m, 6H), 1,12-1,34 (m, 3H), 0,98-1,10 (m, 2H).

Етап 3: (-)-DIP-Cl (приблизно 1,6 M, 5 мл, 8 ммоль) додали при перемішуванні в атмосфері аргону до розчину бромкетону 163 (0,80 г; 2,45 ммоль) в безводному ТГФ. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2,5 години і поділили між водним NH_4Cl (25 %) і ТГФ. Водний шар екстрагували з використанням EtOAc, об'єднану органічну фазу промили розсолон, висушили над безводним MgSO_4 і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою

флеш-хроматографії (градієнт від 10 % до 30 % EtOAc – гексани) gave alcohol 164 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,605 г; 75 %); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,30 (s, 1H), 6,35 (t, J=2,35 Гц, 2H), 6,17 (t, J=2,35 Гц, 1H), 5,65 (d, J=4,7 Гц, 1H), 4,60 (dt, J=4,5; 7,4 Гц, 1H), 3,66 (d, J=6,5 Гц, 2H), 3,58 (dd, J=4,1; 10,2 Гц, 1H), 3,46 (dd, J=7,4; 10,2 Гц, 1H), 1,58-1,80 (m, 6H), 1,07-1,27 (m, 3H), 0,92-1,04 (m, 2H).

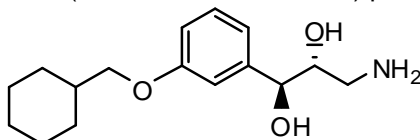
Етап 4: Розчин t-BuO-K⁺ (1М/ТГФ, 2,3 мл) додали в атмосфері аргону при перемішуванні до охолодженого (0 °С) розчину бром-спирту 164 (0,60 г; 1,82 ммоль) в безводному ТГФ. Реакційну суміш перемішували при 0 °С 15 хвилин, після чого додали водний NH₄Cl (25 %). Після розділення шарів, водний шар екстрагували EtOAc, і об'єднану органічну фазу промили розсоллом. Концентрування під зниженим тиском і наступна очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 % до 30 % EtOAc – гексани) дали епоксид 165 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,354 г; 78 %); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,40 (s, 1H), 6,25-6,27 (m, 1H), 6,22-6,23 (m, 1H), 6,19-6,21 (m, 1H), 3,75 (dd, J=2,5; 4,1 Гц, 1H), 3,66 (d, J=6,3 Гц, 2H), 3,00 (dd, J=4,3; 5,7 Гц, 1H), 2,70 (dd, J=2,5; 5,5 Гц, 1H), 1,58-1,80 (m, 6H), 1,07-1,27 (m, 3H), 0,92-1,04 (m, 2H).

Етап 5: Суміш епоксиду 165 (0,352 г; 1,42 ммоль), NaCN (0,1075 г; 2,19 ммоль) в EtOH:H₂O (5:3, 8 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском і поділили між розсоллом і EtOAc. Водний шар екстрагували EtOAc, об'єднані органічні шари промили розсоллом, висушили над безводним MgSO₄ і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 % до 50 % EtOAc – гексани) дала гідроксинітрил 166 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,123 г, 31 %); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,34 (br. s, 1H), 6,35-6,39 (m, 2H), 6,17 (t, J=2,15 Гц, 1H), 5,79 (br. s, 1H), 4,70 (t, J=5,9 Гц, 1H), 3,66 (d, J=6,3 Гц, 2H), 2,80 (ABd, J=4,9; 16,6 Гц, 1H), 2,71 (ABd, J=6,8; 16,8 Гц, 1H), 1,56-1,78 (m, 6H), 1,04-1,27 (m, 3H), 0,92-1,04 (m, 2H).

Етап 6: Відновлення гідроксинітрилу 166 з використанням LiAlH₄ за методикою, описаною в Прикладі 4, і наступна очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 40 % до 100 % 20 % 7N NH₃/MeOH/CH₂Cl₂ – CH₂Cl₂) дали титульну сполуку Прикладу 179 у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,052 г; 42 %); ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 6,39 (t, J=1,6 Гц, 1H), 6,37 (t, J=1,76 Гц, 1H), 6,21 (t, J=2,3 Гц, 1H), 4,60 (dd, J=5,5; 7,6 Гц, 1H), 3,71 (d, J=6,5 Гц, 2H), 2,68-2,81 (m, 2H), 1,65-1,90 (m, 8H), 1,15-1,36 (m, 3H), 1,00-1,11 (m, 2H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, CD₃OD) δ 160,8; 158,6; 147,4; 105,1; 103,1; 100,5; 73,3; 72,3; 38,2; 37,9; 29,8; 26,5; 25,8; LC-MS (ESI+) 280,38 [M+H]⁺; RP-HPLC (Метод 10): 96,0 %, tR=6,20 хвилин.

ПРИКЛАД 180

Приготування (1S, 2R)-3-аміно-1-(3-циклогексилметокси)феніл)пропан-1,2-діолу



(1S, 2R)-3-аміно-1-(3-циклогексилметокси)феніл)пропан-1,2-діол було отримано за методикою, описаною далі.

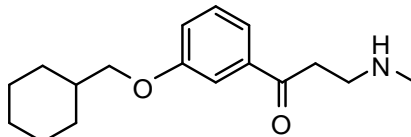
Етап 1: До охолодженої (-20 °С) суміші подрібнених у порошок 4Å молекулярних сит (2,81 г) і титану тетраізопропоксиду (2,4 мл; 8,2 ммоль) в безводному CH₂Cl₂ додали L-(+)-діізопропил тартрат (DIPT, 2,1 мл; 10,05 ммоль) в інертній атмосфері. Реакційну суміш перемішували при -20 °С 10 хвилин, після чого за 5 хвилин додали розчин алілового спирту 156 (1,99 г; 8,08 ммоль) в безводному CH₂Cl₂. після перемішування реакційної суміші при -20 °С впродовж 20 хвилин, додали розчин tert-бутил гідропероксиду (5,0-6,0 М в нонані, 0,9 мл, біля 4,95 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -20 °С впродовж 7,5 годин, тримали при -20 °С впродовж ночі, після чого перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 днів. До реакційної суміші додали водний розчин L-винної кислоти (10 %, 100 мл), суміш активно перемішували 2 години при кімнатній температурі, і розділили шари. Водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані водні шари промили розведеним розсоллом, висушили над безводним MgSO₄, і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, градієнт від 5 % до 30 % EtOAc/гексани) дала суміш (S)-(3-(циклогексилметокси)феніл)((R)-оксіран-2-іл)метанолу і DIPT (1:1,38 молярне співвідношення) у вигляді безбарвної олії, яку було використано на наступному етапі без додаткової очистки. Вихід (1,34 г); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,20 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,88-6,93 (m, 2H), 6,79 (ddd, J=1,0; 2,5; 8,2 Гц, 1H), 5,47 (d, J=4,7 Гц, 1H), 4,35 (t, J=4,9 Гц, 1H), 3,73 (d, J=6,3 Гц, 2H), 2,99 (ddd, J=2,7; 3,9; 6,65 Гц, 1H), 2,63-2,70 (m, 2H), 1,58-1,81 (m, 6H), 0,98-1,28 (m, 3H), 0,95-0,98 (m, 2H).

Етап 2: Розчин неочищеного (S)-(3-(циклогексилметокси)феніл)((R)-оксіран-2-іл)метанолу (0,255 г; 0,972 ммоль), гідроксиду амонію (водний, 25 %, 3 мл) і NH₃/MeOH (7N, 3 мл)

перемішували в товстостінній пляшці при кімнатній температурі впродовж 21 години, після чого концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, градієнт від 20 % до 100 % 7N NH₃/MeOH/CH₂Cl₂ – CH₂Cl₂) дала титульну сполуку Прикладу 180 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,0836 г; 67 %); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,20 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,90-6,95 (m, 2H), 6,78 (ddd, J=0,8; 2,5; 7,2 Гц, 1H), 4,51 (d, J=6,1 Гц, 1H), 3,76 (d, J=6,3 Гц, 2H), 3,61-3,66 (m, 1H), 2,81 (ABd, J=3,3; 13,1 Гц, 1H), 2,65 (ABd, J=7,8; 13,1 Гц, 1H), 1,81-1,91 (m, 2H), 1,66-1,80 (m, 4H), 1,15-1,38 (m, 3H), 1,01-1,14 (m, 2H); RP-HPLC (Метод 10): 97,3 %, t_R=6,25 хвилин.

ПРИКЛАД 181

Приготування 1-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-(метиламіно)пропан-1-ону

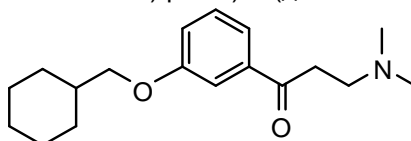


1-(3-(Циклогексилметокси)феніл)-3-(метиламіно)пропан-1-он було отримано за методикою, описаною далі.

Суміш вініл кетону 101 (0,341 г; 1,40 ммоль) і метиламіну (2,0 М в ТГФ, 1,0 мл) в абсолютному EtOH перемішували в товстостінній пляшці при кімнатній температурі 3 години і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 20 % до 100 % 20 % 7N NH₃/MeOH/CH₂Cl₂ – CH₂Cl₂) дала титульну сполуку Прикладу 181 у вигляді помаранчевої олії. Вихід (0,144 г; 38 %). Сполуку 181 розчинили в EtOAc і додали HCl/EtOH (7,4 М). Утворений осад розтерли з гексанами і відділили фільтрацією, щоб отримати титульну сполуку Прикладу 181 гідрохлорид у вигляді білої твердої маси. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,59 (ddd, J=1,2; 1,6; 7,8 Гц, 1H), 7,50 (dd, J=1,8; 2,5 Гц, 1H), 7,42 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,20 (ddd, J=0,8; 2,5; 8,2 Гц, 1H), 3,82 (d, J=6,3 Гц, 2H), 3,48 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,39 (t, J=6,1 Гц, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,67-1,90 (m, 6H), 1,15-1,39 (m, 3H), 1,05-1,15 (m, 2H); RP-HPLC (обернено-фазна високоефективна рідинна хроматографія) (Метод 10): 91,5 %, t_R=7,07 хвилин.

ПРИКЛАД 182

Приготування 1-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-(диметиламіно)пропан-1-ону

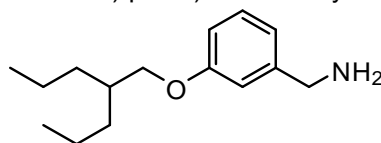


1-(3-(Циклогексилметокси)феніл)-3-(диметиламіно)пропан-1-он було отримано за методикою, описаною далі...

Суміш вініл кетону 101 (0,4321 г; 1,77 ммоль), диметиламіну гідрохлориду (0,242 г; 2,97 ммоль) і триетиламіну (0,5 мл; 3,59 ммоль) в абсолютному EtOH перемішували при кімнатній температурі 3 години і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 5 % до 500 % 20 % 7N NH₃/MeOH/CH₂Cl₂ – CH₂Cl₂) дала титульну сполуку Прикладу 182 у вигляді світло-помаранчевої олії. Вихід (0,227 г; 44 %). Сполуку 182 розчинили в EtOAc і додали HCl/EtOH (7,4 М). Утворений осад розтерли з гексанами і відділили фільтрацією, щоб отримати титульну сполуку Прикладу 182 гідрохлорид у вигляді білої твердої маси. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,61 (ddd, J=1,0; 1,6; 7,6 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=1,8; 2,5 Гц, 1H), 7,43 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,20 (ddd, J=0,8; 2,5; 8,2 Гц, 1H), 3,83 (d, J=6,3 Гц, 2H), 2,5-3,61 (m, 4H), 2,94 (s, 6H), 1,67-1,91 (m, 6H), 1,17-1,39 (m, 3H), 1,05-1,15 (m, 2H); ¹³C ЯМР (100 МГц, CD₃OD) δ 197,1; 159,9; 137,3; 129,8; 120,4; 120,3; 113,3; 73,6; 53,3; 42,7; 37,9; 33,0; 29,7; 26,4; 25,8; RP-HPLC (Метод 10): 92,4 %, t_R=7,18 хвилин.

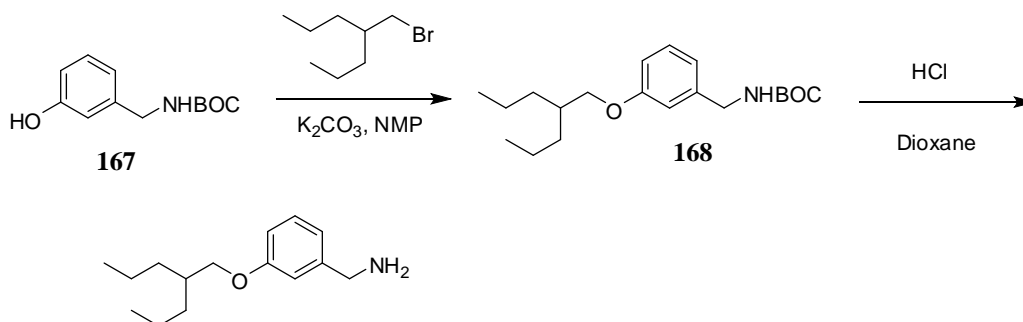
ПРИКЛАД 183

Приготування (3-(2-пропилпентилокси)феніл)метанаміну



(3-(2-Пропилпентилокси)феніл)метанамін було отримано за методикою, показаною на Схемі 51.

СХЕМА 51

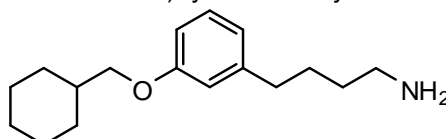


Етап 1: Фенол 167 піддають алкілуванню 4-бромгептаном за методикою, використаною для Прикладу 165, щоб отримати ефір 168.

Етап 2: Ефір 168 піддають операції зняття захисних груп за методикою, використаною для Прикладу 165, щоб отримати титульну сполуку Прикладу 183.

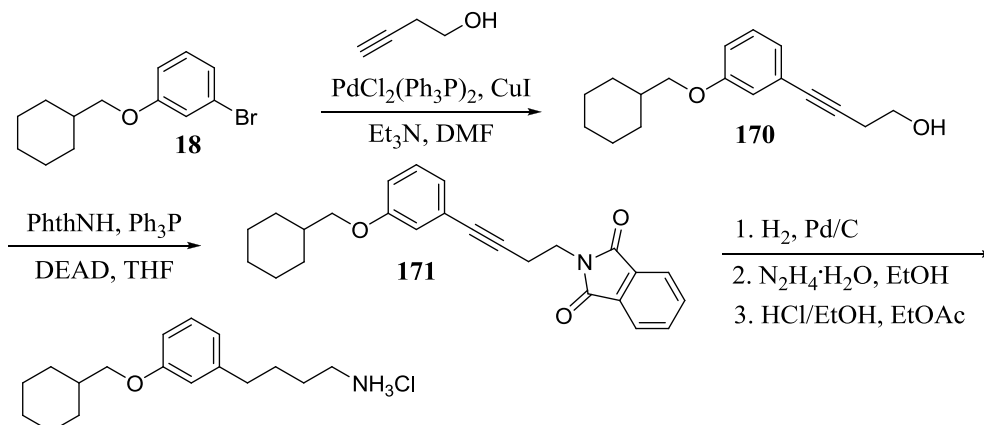
ПРИКЛАД 184

Приготування 4-(3-(циклогексилметокси)бутан-1-аміну



4-(3-(Циклогексилметокси)бутан-1-амін було отримано за методикою, показаною на Схемі 52.

СХЕМА 52



Етап 1: До дегазованого розчину броміду 18 (0,677 г; 2,52 ммоль) і 3-бутин-1-олу (0,270 г; 3,85 ммоль) в триетиламіні (5 мл) і DMF (10 мл) додали $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,0702 г; 0,100 ммоль) і CuI (0,0196 г; 0,103 ммоль). Отриману суміш піддали дегазації і перемішували в атмосфері аргону при 90 °C 3,5 години. Потім суміш охолодили до кімнатної температури і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 5 до 30 % EtOAc - гексани) дала 4-(3-(циклогексилметокси)феніл)бут-3-ин-1-ол (170) у вигляді жовтої олії. Вихід (0,494 г; 76 %); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,16-7,22 (m, 1H), 6,84-6,92 (m, 3H), 4,85 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,73 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,51-3,58 (m, 2H), 2,51 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,59-1,80 (m, 6H), 1,07-1,27 (m, 3H), 0,92-1,05 (m, 2H).

Етап 2: Конденсація спирту 170 фталімідом за Міцунобу за методикою, використаною в Прикладі 2, і наступна очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 5 % до 30 % EtOAc – гексани) дали фталімід 171 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,492 г; 67 %); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,80-7,91 (m, 4H), 7,16 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,84 (ddd, $J=0,8$; 2,5; 8,4 Гц, 1H), 6,78 (dt, $J=1,0$; 7,6 Гц, 1H), 6,71 (dd, $J=1,6$; 2,5 Гц, 1H), 3,80 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,67 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,76 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,57-1,78 (m, 6H), 1,07-1,27 (m, 3H), 0,93-1,04 (m, 2H).

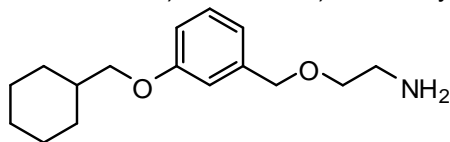
Етап 3: Гідрогенізація алкіну 171 за методикою, використаною в Прикладі 1, наступна фільтрація через Целіт і концентрування під зниженим тиском дали 2-(4-(3-(циклогексилметокси)феніл)бутил)ізоіндолін-1,3-діон у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,236 г; 97 %); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,77-7,86 (m, 4H), 7,10 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,64-6,72 (m, 3H), 3,69 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,56 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,52 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,50-1,79 (m, 10H), 1,07-1,28 (m, 3H), 0,91-1,04 (m, 2H).

Етап 4: Зняття захисних груп з 2-(4-(3-(циклогексилметокси)феніл)бутил)ізоіндолін-1,3-

діону за методикою, використаною в Прикладі 196, дало титульну сполуку Прикладу 184 гідрохлорид у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,0896 г; 50 %); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,14 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,67-6,78 (m, 3H), 3,72 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,91 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,63 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,59-1,90 (m, 10H), 1,15-1,37 (m, 3H), 1,01-1,13 (m, 2H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD) δ 159,7; 143,2; 129,2; 120,5; 114,7; 111,7; 73,2; 39,5; 38,0; 35,0; 29,8; 27,9; 26,9; 26,5; 25,8; RP-HPLC (Метод 2), $t_R=7,40$ хвилин, 97,4 % (ППК).

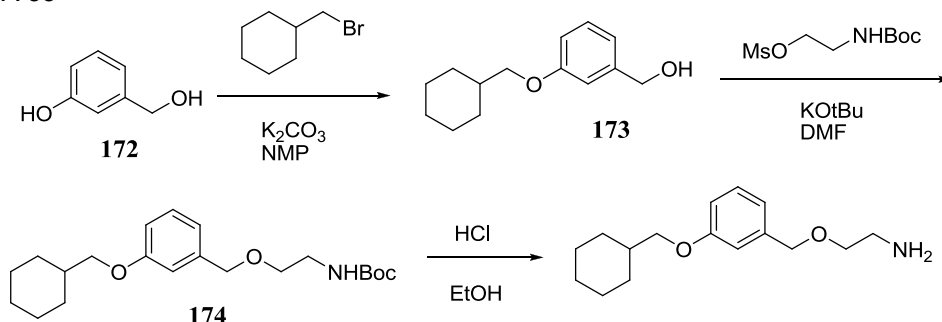
ПРИКЛАД 185

Приготування 2-(3-(циклогексилметокси)бензилокси)етанаміну



2-(3-(Циклогексилметокси)бензилокси)етанамін було отримано за методикою, показаною на Схемі 53.

СХЕМА 53



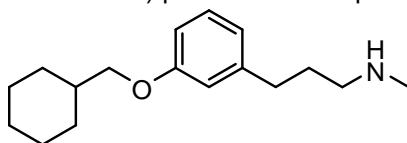
Етап 1: Алкілювання 3-гідроксибензилового спирту (172) бромметилциклогексаном за методикою, використаною в Прикладі 165, дає спирт 173.

Етап 2: Алкілювання спирту 173 за методикою, використаною в Прикладі 154, дає простий ефір 174.

Етап 3: Зняття захисних груп з ефіру 174 за методикою, використаною в Прикладі 5, дає титульну сполуку Прикладу 185.

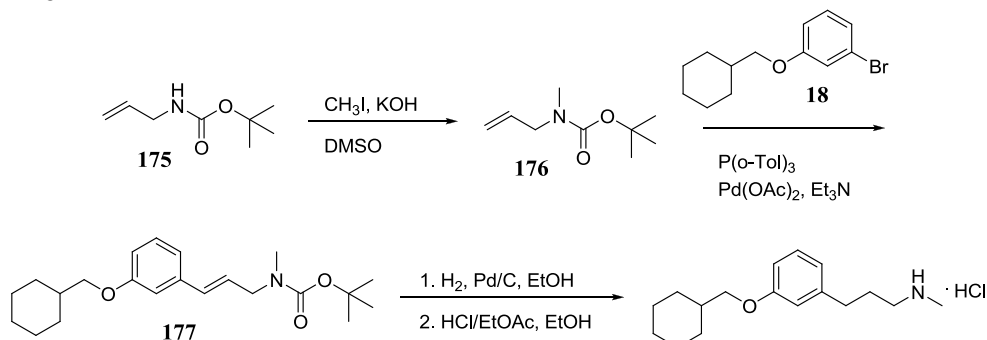
ПРИКЛАД 186

Приготування 3-(3-(циклогексилметокси)феніл-N-метилпропан-1-аміну



3-(3-(Циклогексилметокси)феніл-N-метилпропан-1-амін отримується за методикою, показаною на Схемі 54.

СХЕМА 54



Етап 1: Суміш аліламіну карбамату 175 (1,926 г; 12,2 ммоль), подрібненого у порошок КОН (0,734 г; 13,1 ммоль) в безводному DMSO (10 мл) перемішували при кімнатній температурі 5 хвилин. Потім додали розчин метил йодиду (2,276 г; 16,03 ммоль) в DMSO (2 мл), і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 66 годин. Додали водний NH_4Cl (25 %, 100 мл), і екстрагували продукт з використанням EtOAc (3 × 70 мл). Об'єднані органічні шари промили розсолон, висушили над безводним MgSO_4 , профільтрували і концентрували фільтрат під зниженим тиском, щоб отримати N-метилкарбамат 176 у вигляді

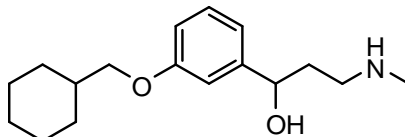
світло-жовтуватої рідини з низькою температурою кипіння. Вихід (1,595 г; 76 %); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,74 (ddt, $J=16,8$; 10,6; 5,7 Гц, 1H), 5,06-5,13 (m, 2H), 3,79 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Етап 2: Реакцію сполучення Неск карбамату 176 і броміду 18 провели за методикою, описаною в Прикладі 10, щоб отримати алкен 177.

Етап 3: Гідрогенізацію алкену 177 здійснили за методикою, яку було використано для Прикладу 1. Наступне зняття захисних груп Вос за методикою, описаною в Прикладі 5 дало титульну сполуку Прикладу 186 гідрохлорид.

ПРИКЛАД 187

Приготування 1-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-(метиламіно)пропан-1-олу

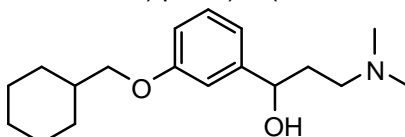


1-(3-(Циклогексилметокси)феніл)-3-(метиламіно)пропан-1-ол було отримано за методикою, яку було використано для Прикладу 173.

Хіральне відновлення сполуки Прикладу 181 і наступна очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 20 % до 100 % 20 % 7N $\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{CH}_2\text{Cl}_2$) дали титульну сполуку Прикладу 187 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,0335 г; 29 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,20 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,84-6,92 (m, 2H), 6,76 (ddd, $J=0,8$; 2,5; 8,2 Гц, 1H), 4,67 (dd, $J=5,5$; 7,6 Гц, 1H), 3,75 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,56-2,70 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,81-1,94 (m, 4H), 1,65-1,80 (m, 4H), 1,16-1,38 (m, 3H), 1,01-1,14 (m, 2H); RP-HPLC (Метод 10): 98,9 %, $t_R=6,68$ хвилин.

ПРИКЛАД 188

Приготування 1-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-(диметиламіно)пропан-1-олу

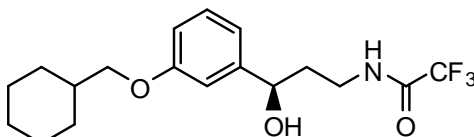


1-(3-(Циклогексилметокси)феніл)-3-(диметиламіно)пропан-1-ол було отримано за методикою, використаною для Прикладу 187.

Хіральне відновлення сполуки Прикладу 182 і наступна очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 20 % до 100 % 20 % 7N $\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{CH}_2\text{Cl}_2$) дають титульну сполуку Прикладу 188.

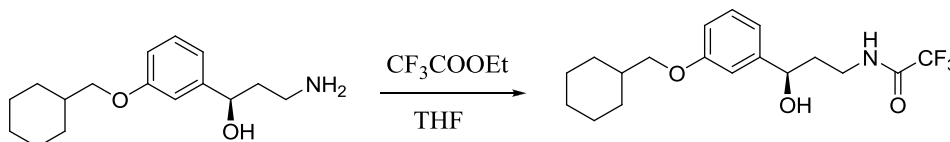
ПРИКЛАД 189

Приготування (R)-N-(3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідроксипропил)-2,2,2-трифторацетаміду



(R)-N-(3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідроксипропил)-2,2,2-трифторацетамід було отримано за методикою, показаною на Схемі 55.

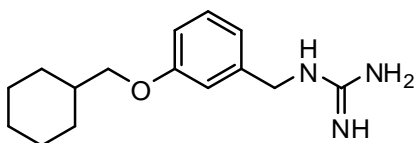
СХЕМА 55



Етил трифторацетат (0,3 мл; 2,52 ммоль) додали до розчину сполуки Прикладу 28 (0,3016 г; 1,145 ммоль) в CH_2Cl_2 . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 1 годину, після чого концентрували під зниженим тиском, щоб отримати титульну сполуку Прикладу 189 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,346 г; 84 %): ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,31 (t, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,18 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,82-6,87 (m, 2H), 6,74 (ddd, $J=1,2$; 2,3; 8,2 Гц, 1H), 5,27 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,494,55 (m, 1H), 3,72 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,22 (q, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,59-1,81 (m, 8H), 1,09-1,28 (m, 3H), 0,95-1,07 (m, 2H).

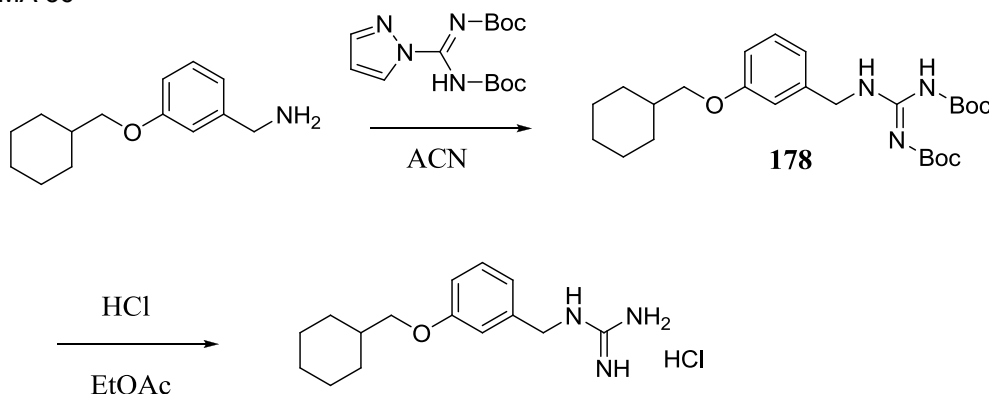
ПРИКЛАД 190

Приготування 1-(3-(циклогексилметокси)бензил)гуанідину



1-(3-(Циклогексилметокси)бензил)гуанідин було отримано за методикою, показаною на Схемі 56.

СХЕМА 56



5

Етап 1: Розчин N, N'-bis(tert-бутоксикарбоніл)-1H-піразол-1-карбоксамідину (0,71 г; 2,28 ммоль) і (3-(циклогексилметокси)феніл)метанаміну (0,50 г; 2,28 ммоль) в ацетонітрилі (15 мл) перемішували при 50 °С впродовж 18 годин в атмосфері аргону. Після охолодження до кімнатної температури, відділили фільтрацією білий осад, що утворився, і висушили під вакуумом, щоб отримати (Z)-tert-бутил (tert-бутоксикарбоніл аміно)(3-(циклогексилметокси)бензиламіно)метиленкарбамат. Вихід (400 мг, 38 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,47 (s, 1H), 8,61 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,20 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,77-6,86 (m, 3H), 4,44 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,72 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,60-1,80 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (s, 9H), 0,95-1,25 (m, 5H).

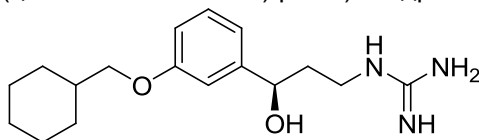
10

Етап 2: Зняття захисних груп Boc з (Z)-tert-butyl (tert-бутоксикарбоніл аміно)(3-(циклогексилметокси)бензиламіно)метиленкарбамату було здійснене за методикою, описаною в Прикладі 5, щоб отримати титульну сполуку Прикладу 190 як гідрохлорид. Вихід (140 мг, 95 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99 (t, J=6,4 Гц, 1H), 6,90-7,50 (m, 4H), 6,80-6,84 (m, 3H), 4,30 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,74 (d, J=6,0 Гц, 2H), 1,60-1,80 (m, 6H), 0,95-1,30 (m, 5H).

ПРИКЛАД 191

20

Приготування (R)-1-(3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідроксипропил)гуанідину



(R)-1-(3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідроксипропил)гуанідин було отримано за методикою, використаною у Прикладі 190.

25

Етап 1: Розчин N, N'-bis(tert-бутоксикарбоніл)-1H-піразол-1-карбоксамідину і сполуки Прикладу 28 в ацетонітрилі змішуються доти, доки при ТШХ вже не спостерігається сполуки Прикладу 28. Суміш концентрували під зниженим тиском і поділили між EtOAc і водою. Органічний шар висушили над MgSO₄, профільтрували і концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт EtOAc-гексани) дає (R, E)-tert-бутил (tert-бутоксикарбоніламіно)(3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідроксипропиламіно)метиленкарбамат.

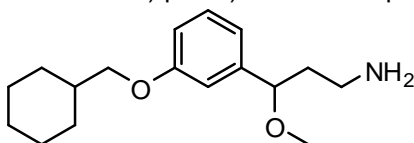
30

Етап 2: Зняття захисних груп Boc з (R, E)-tert-бутил (tert-бутоксикарбоніламіно)(3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-гідроксипропиламіно)метиленкарбамату за методикою, описаною в Прикладі 5, дає титульну сполуку Прикладу 191 як гідрохлорид.

ПРИКЛАД 192

35

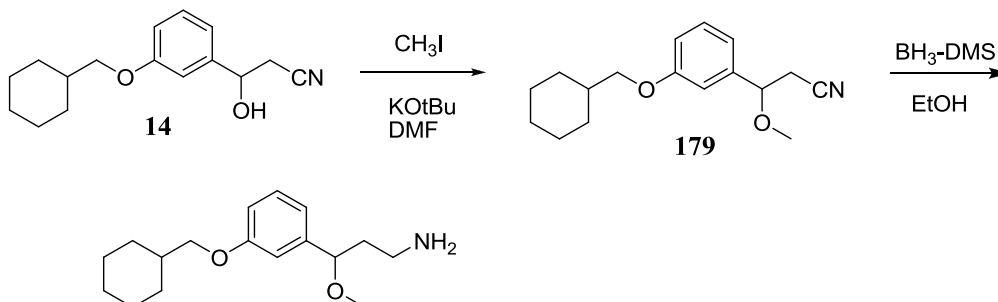
Приготування 3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-метоксипропан-1-аміну



3-(3-(Циклогексилметокси)феніл)-3-метоксипропан-1-амін було отримано за методикою,

показаною на Схемі 57.

СХЕМА 57

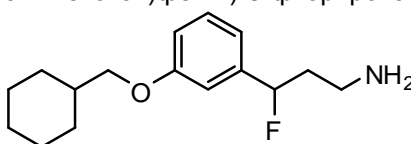


Етап 1: Алкілювання спирту 14, проведене за методикою, яку було використано для Прикладу 154, дало нітрil 179.

Етап 2: Відновлення нітрилу 179, проведене за методикою, яку було використано для Прикладу 171, дало титульну сполуку Прикладу 192.

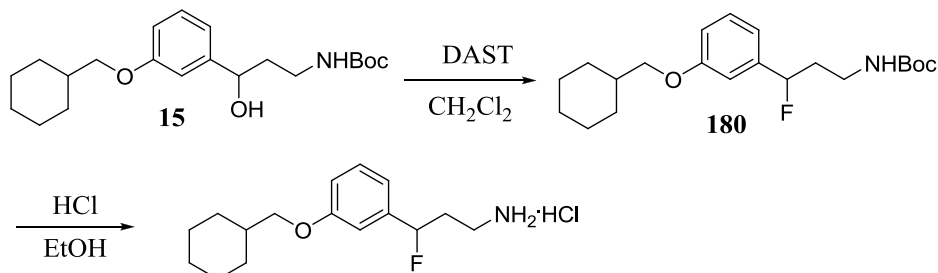
ПРИКЛАД 193

Приготування 3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-3-фторпропан-1-аміну



3-(3-(Циклогексилметокси)феніл)-3-фторпропан-1-амін було отримано за методикою, показаною на Схемі 58.

СХЕМА 58

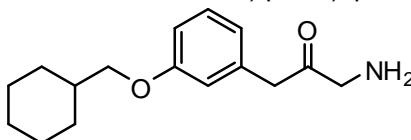


Етап 1. Диметиламіносірки трифторид (DAST, 0,15 мл; 1,145 ммоль) додали в атмосфері аргону до охолодженого (-78 °C) розчину спирту 15 (0,4086 г; 1,124 ммоль) в безводному CH₂Cl₂. Реакційну суміш перемішували при -78 °C 10 хвилин, після чого концентрували під зниженим тиском. Залишок обробили гексанами/EtOAc і відфільтрували осад, який утворився. Фільтрат концентрували під зниженим тиском, щоб отримати фторид 180, який було використано без очистки.

Етап 2. Розчин фториду 180 в EtOAc обробили HCl/EtOH, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 30 хвилин, після чого концентрували під зниженим тиском. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 % до 50 % EtOAc – гексани) дала титульну сполуку Прикладу 193 у вигляді безбарвної олії. Вихід (0,0784 г; 23 %): ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 7,22-7,27 (m, 1H), 6,80-6,90 (m, 3H), 5,50 (ddd, J=4,3; 8,6; 47,9 Гц, 1H), 3,76 (d, J=6,3 Гц, 2H), 2,70-2,82 (m, 2H), 1,66-2,14 (m, 8H), 1,16-1,38 (m, 3H), 1,02-1,14 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (CD₃OD, 376 МГц) δ -178,7 (ddd, J=16,7; 31,0; 47,7 Гц); RP-HPLC (Метод 2) t_R=6,94 хвилин, 96,5 % (ППК).

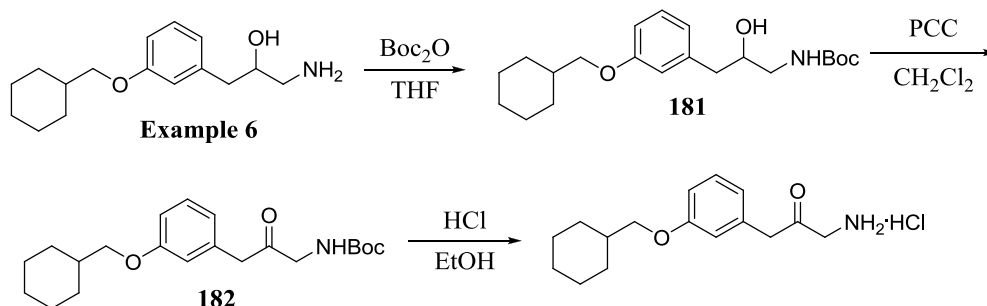
ПРИКЛАД 194

Приготування 1-аміно-3-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-2-ону



1-Аміно-3-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-2-он було отримано за методикою, показаною на Схемі 59.

СХЕМА 59



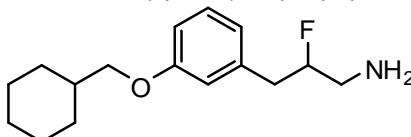
Етап 1: Сполуку з Прикладу 6 захищено групами Boc_2O за методикою, яку було використано для Прикладу 5, щоб отримати карбамат 181.

Етап 2: Окислення спирту 181 з використанням PCC за методикою, яку було використано для Прикладу 5, дає кетон 182.

Етап 3: Зняття захисних груп з кетону 182 за методикою, яку було використано для Прикладу 5, дає титульну сполуку Прикладу 194 як гідрохлорид.

ПРИКЛАД 195

Приготування 3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-2-фторпропан-1-аміну



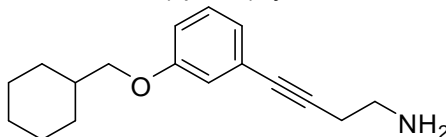
3-(3-(Циклогексилметокси)феніл)-2-фторпропан-1-амін було отримано за методикою, яку було використано для Прикладу 193.

Етап 1. *tert*-Бутил 3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-2-гідроксипропилкарбамат і DAST реагують між собою, щоб дати *tert*-бутил 3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-2-фторпропилкарбамат.

Етап 2. Зняття захисних груп з *tert*-бутил 3-(3-(циклогексилметокси)феніл)-2-фторпропилкарбамату дає титульну сполуку Прикладу 193 як гідрохлорид.

ПРИКЛАД 196

Приготування 4-(3-(циклогексилметокси)феніл)бут-3-ин-1-аміну

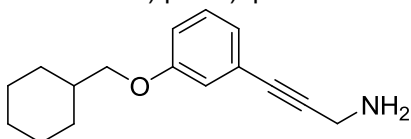


4-(3-(Циклогексилметокси)феніл)бут-3-ин-1-амін було отримано за методикою, використаною у Прикладі 1.

Зняття захисних груп з фталіміду 171 було здійснено за методикою, використаною у Прикладі 1, за виключенням того, що реакційну суміш нагрівали при 50 °C впродовж 24 годин. Очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 10 % до 50 % 10 % 7N $\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{CH}_2\text{Cl}_2$) дала титульну сполуку Прикладу 196 у вигляді безбарвної олії. Цю олію розчинили в невеликій кількості EtOAc, і додали HCl/EtOH (7,4M, 0,1 мл). Утворений осад відділили фільтрацією, промили EtOAc і гексанами і сушили під вакуумом впродовж ночі, щоб отримати титульну сполуку Прикладу 196 як гідрохлорид у вигляді білої твердої маси (0,100 г; 55 %); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,19 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,94-6,99 (m, 2H), 6,88 (ddd, $J=0,98$; 2,5; 8,4 Гц, 1H), 3,74 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,16 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,82 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,65-1,88 (m, 6H), 1,15-1,37 (m, 3H), 1,01-1,13 (m, 2H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD) δ 159,4; 129,3; 123,9; 123,75; 117,4; 114,9; 83,2; 83,1; 73,4; 38,4; 37,9; 29,7; 26,4; 25,8; 17,8; RP-HPLC (Метод 2), $t_R=7,25$ хвилин, 98,8 % (ППК).

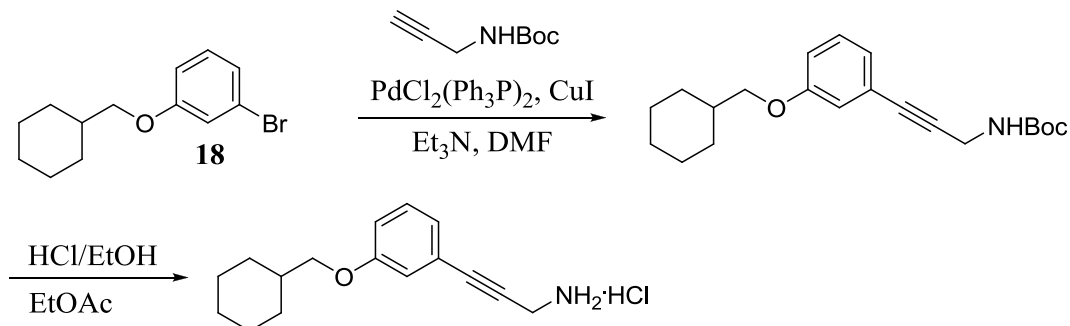
ПРИКЛАД 197

Приготування 3-(3-(циклогексилметокси)феніл)проп-2-ин-1-аміну



3-(3-(Циклогексилметокси)феніл)проп-2-ин-1-амін було отримано так, як показано на Схемі

Схема 57

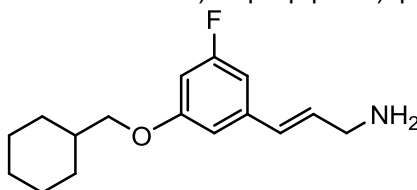


Етап 1: Реакція сполучення Соногашіри між бромідом 18 і *tert*-бутил проп-2-инілкарбаматом за методикою, використаною в Прикладі 196, і наступна очистка за допомогою флеш-хроматографії (градієнт від 5 % до 30 % EtOAc – гексани) дали *tert*-бутил 3-(3-(циклогексилметокси)феніл)проп-2-инілкарбамат у вигляді жовтої олії. Вихід (0,325 г; 49 %); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,31 (br.t, 1H), 7,22 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,86-6,94 (m, 3H), 3,94 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,74 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,58-1,80 (m, 6H), 1,37 (s, 9H), 1,10-1,28 (m, 3H), 0,94-1,06 (m, 2H).

Етап 2: Зняття захисних груп з *tert*-бутил 3-(3-(циклогексилметокси)феніл)проп-2-инілкарбамату за методикою, використаною в Прикладі 5, дало титульну сполуку Прикладу 197 як гідрохлорид у вигляді білої твердої маси. Вихід (0,1655 г; 63 %); ^1H ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD) δ 7,25 (dt, $J=0,6$; 8,2 Гц, 1H), 7,01 (dt, $J=1,0$; 7,4 Гц, 1H), 6,92-6,98 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,75 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,68-1,89 (m, 6H), 1,15-1,38 (m, 3H), 1,10-1,14 (m, 2H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, CD $_3$ OD) δ 159,5; 129,6; 123,8; 122,5; 117,4; 115,8; 86,6; 79,8; 73,4; 37,8; 29,7; 29,6; 26,4; 25,7; RP-HPLC (Метод 2), $t_R=7,25$ хвилин, 98,8 % (ППК), LC-MS m/z 244,31 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИКЛАД 198

Приготування (Е)-3-(3-(циклогексилметокси)-5-фторфеніл)проп-2-ен-1-аміну



(Е)-3-(3-(циклогексилметокси)-5-фторфеніл)проп-2-ен-1-амін було отримано за методикою, описаною для Прикладу 10.

Етап 1: Зняття захисних груп з (Е)-N-(3-(3-(циклогексилметокси)-5-фторфеніл)аліл)-2,2,2-трифторацетаміду за методикою, використаною в Прикладі 10, дало титульну сполуку Прикладу 198 у вигляді світло-жовтої олії. Вихід (0,10 г, 95 %): ^1H ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD) δ 6,68-6,74 (m, 2H), 6,44-6,52 (m, 2H), 6,34 (dt, $J=16,0$; 6,0 Гц, 1H), 3,75 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,38 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 1,66-1,80 (m, 6H), 1,16-1,38 (m, 3H), 1,02-1,14 (m, 2H).

БІОЛОГІЧНІ ПРИКЛАДИ

ПРИКЛАД 199

ПРОБА НА ПРИГНІЧЕННЯ ІЗОМЕРАЗИ IN VITRO

В цій пробі визначалась здатність запропонованих тут сполук пригнічувати активність ізомераз в циклі перетворень родопсину.

Реакції пригнічення ізомераз здійснювались по суті так, як описано (Stecher et al., J. Biol. Chem. 274:8577-85 (1999); дивись також Golczak et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:8162-67 (2005)). Джерелом ізомераз циклу перетворень родопсину були мембрани мікросом ретинального пігментного епітелію (РПЕ) великої рогатої худоби.

Приготування мембран мікросом РПЕ

Екстракти мембран мікросом ретинального пігментного епітелію (РПЕ) великої рогатої худоби отримували у відповідності до описаних методів (Golczak et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:8162-67 (2005)) і зберігали при -80°C . Неочищені екстракти мікросом РПЕ відтавали у водяній ванні при 37°C , після чого їх негайно переносили на лід. 50 мл неочищених мікросом РПЕ поміщали в 50-мл гомогенізатор з тефлону-скла (Fisher Scientific, номер за каталогом 0841416M) на льоду, оснащений ручним буром DeWalt, і гомогенізували 10 разів вниз і вгору на льоду при максимальній швидкості. Цю операцію повторювали, доки розчин мікросом РПЕ не ставав гомогенізованим. Потім гомогенат піддавали центрифугуванню (ротатор 50.2 Ti (Beckman, Fullerton, США), 13,000 об./хв.; 15360 Rcf (відносна відцентрова сила)) впродовж 15 хвилин при

4 °C. Супернатант збирали і піддавали центрифугуванню при 42000 об./хв. (160,000 Rcf; ротор 50.2 Ti) впродовж 1 години при 4 °C. Супернатант видаляли, а осад суспендували в 12 мл (кінцевий об'єм) холодного 10 mM MOPS буферу, pH 7,0. ресуспендовані мембрани РПЕ 5-мл аліквотами гомогенізували в скло-скляному гомогенізаторі (Fisher Scientific, номер за каталогом K885500-0021) до високого ступеня гомогенності. Концентрацію білку визначали за допомогою кількісного аналізу вмісту білків BCA у відповідності до протоколу виробника (Pierce, Rockford, IL). Гомогенізовані препарати РПЕ зберігались при температурі -80 °C.

Виділення апоклітинного ретинальдегід-зв'язуючого білку людини (CRALBP)

Рекомбінантний апоклітинний ретинальдегід-зв'язуючий білок людини (CRALBP) було клоновано, і його експресія була забезпечена у відповідності до стандартних методів молекулярної біології (дивись Crabb et al., Protein Science 7:746-57 (1998); Crabb et al., J. Biol. Chem. 263:18688-92 (1988)). В короткому викладі, загальну РНК отримували з клітин ARPE19, що зливаються (American Type Culture Collection, Manassas, VA), кДНК синтезували з використанням оліго(dT)₁₂₋₁₈ праймеру, а потім ДНК, кодуючу CRALBP, було ампліфіковано в двох послідовних полімеразних ланцюгових реакціях (дивись Crabb et al., J. Biol. Chem. 263:18688-92 (1988); Intres, et al., J. Biol. Chem. 269:25411-18 (1994); GenBank Accession No. L34219.1). Продукт ПЛР було субклоновано у вектор pTrcHis2-TOPO TA у відповідності до протоколу виробника (Invitrogen Inc., Carlsbad, США; номер за каталогом K4400-01), а потім цю послідовність було підтверджено у відповідності до стандартних методів секвенування нуклеїнової кислоти. Рекомбінантний CRALBP людини з 6xHis-маркером було експресовано в One Shot TOP 10 хімічно компетентних клітинах E. coli (Invitrogen), а рекомбінантний поліпептид було виділено з лізатів клітин E. coli cell lysates за допомогою афінної хроматографії з використанням нікелевих (Ni) Sepharose XK16-20 колонок для BEPX (Amersham Bioscience, Pittsburgh, США; номер за каталогом 17-5268-02). Очищений CRALBP людини з 6xHis-маркером було піддано діалізу проти 10 mM bis-tris-Propane (BTP), а аналіз було здійснено методом електрофорезу в поліакриламідному гелі в присутності додецилсульфату натрію (SDS-PAGE). Молекулярна вага рекомбінантного CRALBP людини склала приблизно 39 kDa.

Аналіз ізомерази

Описані тут сполуки і контрольні сполуки розчиняли в етиловому спирті до 0,1 М. Десятикратні серійні розведення (10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} М) в етиловому спирті кожної сполуки приготували для аналізу активності ізомерази.

Аналіз ізомерази здійснювали в 10 mM bis-tris-пропановому (BTP) буфері, pH 7,5; 0,5 % бичачому сироватковому альбуміні (BSA) (розведеному в буфері BTP), 1 mM натрію пірофосфаті, 20 мкМ повністю trans ретинолі (в етиловому спирті) і 6 мкМ апо-CRALBP. Тестові сполуки (2 мкл) (кінцеве розведення 1/15 основного матеріалу для серійних розведень) додавались до вказаної реакційної суміші, до якої вводились мікросоми РПЕ. Такий самий об'єм етилового спирту додавався до контрольної реакції (за відсутності тестової сполуки). Потім додавались мікросоми бичачого РПЕ (9 мкл) (дивись вище), і суміші переносили в 37°C, щоб ініціювати реакцію (загальний об'єм = 150 мкл). Реакції зупиняли через 30 хвилин додаванням метилового спирту (300 мкл). Потім додавали гептан (300 мкл) і вмішували в реакційну суміш переливанням. Ретиноїд екстрагували шляхом перемішування реакційної суміші і наступного центрифугування в мікроцентрифузі. Верхню органічну фазу переносили у флакони для BEPX, а потім аналізували за допомогою BEPX з використанням системи Agilent 1100 HPLC з колонкою з прямою фазою: SILICA (Agilent Technologies, dp 5μ, 4,6 мм x 25 см; Метод прогону мав швидкість потоку 1,5 мл/хв.; об'єм інжекції 100 мкл). Компонентами розчинника були 20 % і 80 %, відповідно 2 % ізопропанолу в EtOAc 100 % гексану.

Площа під кривою A₃₁₈ nm представляла пік 11-cis ретинолу; її обчислювали за допомогою програмного забезпечення Agilent Chemstation і реєстрували в ручному режимі. Значення IC₅₀ (концентрація сполуки, яка забезпечує 50 % пригнічення утворення 11-cis ретинолу in vitro) обчислювали за допомогою програмного забезпечення GraphPad Prism® 4 Software (Irvine, США). Всі тести проводили двічі. Значення IC₅₀ для сполуки 28 показане на Фіг. 4.

Залежний від концентрації вплив описаних тут сполук на реакцію ізомеризації ретинолу також оцінювався за допомогою рекомбінантної ферментативної системи людини. Зокрема, аналіз ізомерази людини in vitro здійснювався суттєво так, як описано у Golczak et al. 2005, PNAS 102: 8162-8167, ref. 3). Гомогенат клону клітин HEK293, експресуючих рекомбінантний RPE65 і LRAT людини, був джерелом зорових пігментів, а в якості субстрату використовувався екзогенний повністю trans-ретинол (біля 20 мкМ). Рекомбінантний CRALBP людини (біля 80 мкг/мл) додавали для посилення утворення 11cis-ретинолу. Реакційна суміш на основі 200 мкл Bis-Tris фосфатного буферу (10 mM, pH 7,2) також містить 0,5 % BSA і 1 mM NaPPi. В цьому аналізі, реакція здійснювалась при 37°C в дублікаті впродовж однієї години і припинялась

- 5 додаванням 300 мкл метилового спирту. Кількість продукту реакції, 11-*cis*-ретинолу, визначалась за допомогою ВЕРХ після екстракції гептану з реакційної суміші. Одиниці площі піку (PAUs), які відповідають 11-*cis*-ретинолу на хроматографах ВЕРХ, реєструвались, а криві залежності від концентрації аналізувались за допомогою програми GraphPad Prism у відношенні значень IC₅₀. Здатність численних, описаних тут сполук пригнічувати реакцію ізомеризації оцінюється кількісно з визначенням відповідної величини IC₅₀. Наступні таблиці 9A і 9B підсумовують значення IC₅₀ для різних сполук, описаних тут, визначені за допомогою одного з двох вказаних методів.

ТАБЛИЦЯ 9A

Дані пригнічення утворення ізомерази людини *in vitro*

IC ₅₀ (мкМ)	Сполука/Номер Прикладу
< 0,01 мкМ	4, 13, 15, 17, 28, 30, 34, 35, 45, 48, 55, 56, 72, 74, 87, 88, 169, 171, 172, 175, 176
>0,01 мкМ - < 0,1 мкМ	1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 12, 16, 20, 25, 29, 32, 36, 37, 46, 47, 49, 54, 66, 67, 68, 69, 71, 73, 75, 81, 83, 90, 92, 93, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 114, 115, 123, 130, 131, 147, 148, 154, 158, 161, 163, 166, 170, 173, 174, 178, 179, 180, 187, 193, 197
>0,1 мкМ - < 1 мкМ	8, 11, 14, 18, 26, 31, 33, 38, 41, 44, 50, 51, 52, 53, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 70, 78, 80, 82, 84, 85, 86, 89, 91, 94, 96, 99, 101, 102, 122, 124, 125, 126, 127, 129, 135, 139, 140, 143, 150, 151, 152, 153, 156, 157, 162, 164, 165, 167, 168, 177, 181, 198
>1 мкМ - < 10 мкМ	40, 42, 76, 77, 79, 95, 98, 100, 109, 113, 128, 133, 134, 136, 137, 138, 142, 144, 145, 146, 149, 159, 160, 184, 190, 196
>10 мкМ	170, 182
Активність не виявляється	119, 120, 121, 141

10

ТАБЛИЦЯ 9B

Дані пригнічення утворення бичачої ізомерази *in vitro*

IC ₅₀ (мкМ)	Сполука/Номер Прикладу
< 1 мкМ	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 28, 29
>1 мкМ - < 10 мкМ	8, 18, 19

ПРИКЛАД 200

АНАЛІЗ МИШАЧОЇ ІЗОМЕРАЗИ *IN VIVO*

- 15 Здатність описаних тут сполук пригнічувати ізомеразу визначалась шляхом аналізу мишачої ізомерази *in vivo*. Відомо, що короткочасне піддавання ока дії інтенсивного світла ("фото обезбарвлення" зорового пігменту або просто "відбілювання") фото-ізомеризує майже весь 11-*cis*-ретинал в сітківці. Відновлення 11-*cis*-ретиналу після відбілювання може використовуватись для оцінки активності ізомерази *in vivo*. Уповільнене відновлення, засвідчене зниженими рівнями оксиму 11-*cis*-ретиналу, вказує на пригнічення реакції ізомеризації. Всі операції здійснювались суттєво так, як описано у Golczak et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:8162-67 (2005). Дивись також Deigner et al., Science, 244: 968-71 (1989); Gollapalli et al., Biochim Biophys Acta. 1651: 93-101 (2003); Parish, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 14609-13 (1998); Radu, et al., Proc Natl Acad Sci USA 101: 5928-33 (2004).

- 25 Адаптованим до темряви 6-тижневим самцям мишей CD-1 (альбіноси) орально через зонд вводили тестову сполуку (0,03 – 3 мг/кг), розчинену в 100 мкл кукурудзяної олії, що містить 10 % етилового спирту (5 тварин на групу). Мишам вводили сполуку з Прикладу 4 (3-аміно-1-(3-(циклогексилметокси)феніл)пропан-1-ол) (Сполуку 4). Після 2-24 годин перебування в темряві, мишей піддавали фото-відбілюванню, використовуючи 5000 люксів білого світла впродовж 10 хвилин. Потім мишам давали 2 години на відновлення в темряві. Тварин умертвляли інгаляцією двоокису вуглецю. Ретиноїди екстрагували з ока і оцінювали регенерацію 11-*cis*-ретиналу через різні часові інтервали.

Екстракція ретиноїдів з ока

Всі етапи здійснювались в темряві з мінімальним освітленням червоним світлом (слабке

лабораторне освітлення і ліхтарики з червоним фільтром для точкового освітлення при необхідності) (дивись, наприклад, Maeda et al., J. Neurochem 85:944-956, 2003; Van Hooser et al., J Biol Chem 277:19173-82, 2002). Відразу видалені у мертвих тварин очі поміщались у рідкий азот для зберігання.

Потім очі переносили в 500 мкл bis-tris пропанового буферу (10 мМ, pH ~7,3) і 20 мкл 0,8М гідроксил аміну (pH~7,3). Спочатку очі розрізали на невеличкі кусочки ножицями для радужки, які потім ретельно гомогенізували при 30000 об./хв. за допомогою механічного гомогенізатору (Polytron PT 1300 D) в пробірці, доки не залишалось видимої тканини. В кожну пробірку додавали по 500 мкл метилового спирту і 500 мкл гептану. Пробірки встановлювали на вортекс, де їх вміст ретельно перемішувався впродовж 15 хвилин при кімнатній температурі. Органічну фазу відділяли від водної фази центрифугуванням впродовж 10 хвилин при 13K об./хв., 4 °C. 240 мкл розчину з верхнього шару (органічна фаза) відбирали і переносили в чисті 300-мкл скляні мікроставки у флакони для ВЕРХ за допомогою скляної піпетки, після чого флакони герметично закривали.

Зразки аналізувались з використанням системи Agilent 1100 HPLC на колонці з прямою фазою: SILICA (Beckman Coutlier, dp 5 мкм, 4,6 мм x 250 мм). Метод прогону передбачав швидкість потоку 1,5 мл/хв.; компоненти розчинника були наступними: 15 % розчинника 1 (1 % ізопропанол в етилацетаті) і 85 % розчинника 2 (100 % гексани). Об'єм завантаження для кожного зразка становив 100 мкл; довжина хвилі детекції становила 360 нм. Площу під кривою для оксиму 11-cis ретиналу обчислювали за допомогою програми Agilent Chemstation і реєстрували в ручному режимі. Обробка даних здійснювалась з використанням програми Prism.

Мишей з позитивного контролю (яким сполуку не вводили) забивали повністю адаптованими до темряви для аналізу вмісту ретиноїдів в оці. Підданих "відбілюванню" контрольних мишей (яким сполуку не вводили) забивали, виділяли ретиноїди і аналізували відразу після піддавання тварин дії світла.

Зміна в часі інгібіторної активності Сполуки 4 у відношенні ізомерази представлена на Фіг. 1 Залежність від концентрації інгібіторної активності Сполуки 4 у відношенні ізомерази представлена на Фіг. 2. Обчислена ED₅₀ (доза сполуки, яка забезпечує 50 % пригнічення відновлення 11-cis ретиналу (оксиму)) становила 0,32 мг/кг для Сполуки 4.

Додатковий експеримент було проведено для визначення величини ED₅₀ Сполуки 4 при щоденному введенні тваринам впродовж одного тижня. Сполуку 4 вводили п'яти групам мишей в дозах від 0,015 to 4 мг/кг орально через зонд 1 раз на день. Після введення останньої дози на день 7 мишей тримали 4 години в темряві, після чого піддавали фото-відбілюванню під дією 5000 люксів білого світла впродовж 10 хвилин. Потім цим мишам давали 2 години для відновлення в темряві. Тварин умертвляли інгаляцією двоокису вуглецю, з їх очей екстрагували ретиноїди і оцінювали регенерацію 11-cis-ретиналу. Ці дані представлені на Фіг. 3.

Було проведене також дослідження залежності від часу інгібіторної активності сполуки з Прикладу 28 (Сполуки 28) у відношенні ізомерази. Самцям мишей лінії Balb/c (4/групу) вводили 0,3 мг Сполуки 28-HCl (у воді) на кг маси тіла орально, через шлунковий зонд. Потім тварин піддавали фото-відбілюванню під дією 5000 люксів білого світла впродовж 10 хвилин через 2, 4, 8, 16 і 24 години після введення препарату, після чого їх повертали у темряву для відновлення вмісту 11-cis-ретиналу в їх очах. Мишей забивали через 2 години після фото-відбілювання, видаляли очі і аналізували вміст ретиноїдів за допомогою ВЕРХ.

Повний ефект спостерігався через 4 години після введення Сполуки 28. Контрольних мишей для оцінки відновлення (їм вводили тільки розчинник) піддавали такій самій обробці світлом і давали їм 2 години для відновлення в темряві, після чого забивали і аналізували вміст ретиноїдів в очах. Контрольних мишей для оцінки дії світла (їм вводили тільки розчинник) забивали для аналізу відразу після фото-відбілювання. Результати представлені на Фіг. 5. Максимальний ефект досягався приблизно через 4 години після орального введення Сполуки 28. Відновлення було суттєво пригніченим у всі наступні інтервали часу, повертаючись до норми через 24 години. Саме 4-годинний інтервал було обрано для оцінок в подальших дослідженнях.

Дослідження пригнічення ізомерази in vivo доза-реакція було проведене зі Сполукою 28. Самцям мишей лінії Balb/c (8/групу) орально вводили 0,03; 0,1; 0,3; 1 і 3 мг/кг Сполуки 28-HCl в стерильній воді у вигляді розчину, і через 4 години після введення їх піддавали фото-відбілюванню. Відновлення і аналіз ретиноїдів здійснювались так, як описано вище. Контрольних мишей для оцінки дії темряви, яким вводили тільки розчинник, забивали повністю адаптованими до темряви без обробки світлом, і аналізували. Контрольні миші для оцінки відновлення і контрольні миші для оцінки дії світла були такими ж, як у початковій фазі експерименту. Результати представлені на Фіг. 6. Пригнічення відновлення демонструвало

залежність від дози, величину ED₅₀ було обчислено як 0,18 мг/кг (n=8). Подібний експеримент було проведено зі сполукою з Прикладу 29 (Сполукою 29). Обчислена за отриманими даними величина ED₅₀ становила 0,83 мг/кг.

В іншому експерименті самцям мишей лінії Balb/c вводили Сполуку 28-HCl, як і раніше, але введення повторювали двічі на день впродовж 7 днів підряд. Цих тварин піддавали фото-відбілюванню через 4 години після введення останньої дози. Відновлення і аналіз ретиноїдів здійснювались так, як описано для початкової фази експериментів, і величина ED₅₀ склала 0,16 мг/кг в цьому дослідженні (n=8). Сполука 28 ефективно пригнічувала ізомеризацію у мишей у дозо-залежний спосіб. Максимальне пригнічення досягалось через 4 години після введення сполуки.

В подібних експериментах самкам щурів лінії Sprague-Dawley (n=4) вводили одну дозу Сполуки 28-HCl в стерильній воді за допомогою шлункового зонду. Залежність від часу і дози після одноразового введення щурам були дуже подібними до того, що спостерігалось у мишей (ED₅₀=0,12 мг/кг).

В Таблиці 10 наведені дані щодо пригнічення ізомерази in vivo.

ТАБЛИЦЯ 10

Дані щодо пригнічення ізомерази in vivo

Приклад №	% пригнічення 1 мг/кг, 4 г	ED ₅₀ (мг/кг)
1	68	
2	1	
3	12	
4	94	0,32
5		1
7	17	4,2
9	6	
12	59	
13	41	
14	89	
15	91	
16	60	
17	96	
20	98	
28	98	0,18
29		0,83
30	57	
35	95	
45	98	
47	6	
48	47	
55	82	
56	10	
72	13	
73	23	
74	6	
77	22	
88	78	
107	62	
125	4	
130	3	

*Сполуки з Прикладів 6, 8, 10-11, 18, 49 і 75 не виявляли активності в цій конкретній пробі.

ПРИКЛАД 201

Приготування системи культивування ретинальних нейрональних клітин

Цей приклад описує методи для приготування довгострокової культури ретинальних

нейрональних клітин. Всі сполуки і реактиви можуть бути отримані від Sigma Aldrich Chemical Corporation (St. Louis, США) або від інших постачальників.

Культура ретинальних нейрональних клітин

Свинячі очі були отримані від Karowsin Meats, Inc. (Graham, США). Очі були вилущені, а м'язи і тканини були зчищені з очниці. Очі розрізали навпіл по екватору, і невральну сітківку відсікали від передньої частини ока в буферному сольовому розчині, у відповідності до стандартних методів, відомих в цій галузі. В стислому викладі, сітківку, цилиарне тіло і скловидне тіло відсікали від передньої половини ока одним куском і обережно відділяли сітківку від прозорого скловидного тіла. Кожну сітківку роз'єднували папаїном (Worthington Biochemical Corporation, Lakewood, США), потім інактивували фетальною бичачою сироваткою (FBS) і додавали 134 Kunitz одиниць/мл DNaseI. Ферментативним шляхом роз'єднані клітини розтирали і збирали центрифугуванням, ресуспендували в модифікованому за Дульбекко середовищі Ігла (середовище DMEM)/F12) (Gibco BRL, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, США), яке містить приблизно 25 мкг/мл інсуліну, близько 100 мкг/мл трансферину, близько 60 мкМ путресцину, близько 30 нМ селену, близько 20 нМ прогестерону, близько 100 О/мл пеніциліну, близько 100 мкг/мл стрептоміцину, близько 0,05 М Hepes і близько 10 % фетальної бичачої сироватки (FBS). Дисоційовані первинні ретинальні клітини наносили на покриті Poly-D-lysine і Matrigel (BD, Franklin Lakes, США) покривне скло, яке поміщали в 24-лункові планшети для тканинної культури (Falcon Tissue Culture Plates, Fisher Scientific, Pittsburgh, США). Клітини підтримували в культурі від 5 днів до 1 місяця в 05 мл живильного середовища (як вище, але тільки з 1 % FBS) при 37°C і 5 % CO₂.

Імуноцитохімічний аналіз

Ретинальні нейрональні клітини культивують впродовж 1, 3, 6 і 8 тижнів, і ці клітини аналізують методами імуногістохімії через певні інтервали часу. Імуноцитохімічний аналіз здійснюється у відповідності до стандартних методів, відомих в цій галузі. Паличкові фоторецептори ідентифікують шляхом мічення специфічним до родопсину антитілом (мишачим моноклональним, розведеним близько 1:500; Chemicon, Temecula, США). Антитіло до нейрофіламенту середньої ваги (NFM кроляче поліклональне, розведене близько 1:10,000, Chemicon) використовується для ідентифікації гангліонарних клітин; антитіло до β3-тубуліну (G7121 мишаче моноклональне, розведене близько 1:1000, Promega, Madison, США) використовується для ідентифікації загалом інтернейронів і гангліонарних клітин, а антитіла до калбіндину (AB1778 кроляче поліклональне, розведене близько 1:250, Chemicon) і калретиніну (AB5054 кроляче поліклональне, розведене близько 1:5000, Chemicon) використовуються для ідентифікації субпопуляцій калбіндин- і калретинін-експресуючих інтернейронів у внутрішньому нуклеарному шарі. В стислому викладі, культури ретинальних клітин фіксують 4 % параформальдегідом (Polysciences, Inc, Warrington, США) та/або етиловим спиртом, промивають у фізіологічному розчині, забуференому фосфатом Дульбекко (DPBS), і інкубують з первинним антитілом близько 1 години при 37 °C. Потім клітини промивають DPBS, інкубують з вторинним антитілом (Alexa 488- або Alexa 568-кон'юговані вторинні антитіла (Molecular Probes, Eugene, США)), і промивають DPBS. Ядра забарвлюють 4', 6-діамідино-2-феніліндолом (DAPI, Molecular Probes), а культури промивають DPBS перед видаленням покривних скелець і їх монтуванням за допомогою Fluoromount-G (Southern Biotech, Birmingham, США) на скляних слайдах для огляду і аналізу.

Виживання зрілих нейронів сітківки в різні інтервали часу в культурі засвідчується гістохімічним аналізом. Фоторецепторні клітини ідентифікуються за допомогою антитіла до родопсину; гангліонарні клітини ідентифікуються за допомогою NFM антитіла; а амакринові і горизонтальні клітини ідентифікуються шляхом фарбування антитілом, специфічним до калретиніну.

Культури аналізуються шляхом підрахунку мічених родопсином фоторецепторів і мічених NFM гангліонарних клітин на мікроскопі Olympus IX81 або CZX41 (Olympus, Токуо, Японія). Обчислюють 20 полів зору на одне покривне скельце, використовуючи 20x об'єктив. Для кожних умов в кожному експерименті цим методом аналізували 6 покривних скелець. Підраховувались клітини, які не піддавались дії стресогенного фактору, а клітини, які піддавались дії такого фактору нормалізувались до кількості клітин в контролі. Очікується, що представлені в даному описі сполуки сприяють у дозо-залежний і залежний від часу спосіб виживанню зрілих нейронів сітківки.

ПРИКЛАД 202

Вплив запропонованих сполук на виживання клітин сітківки

Цей приклад описує використання системи культивування зрілих ретинальних клітин, яка містить клітинний стресогенний фактор, для визначення впливу описаних тут сполук на

життєздатність клітин сітківки.

Культури ретинальних клітин готувались так, як описано в Прикладі 201. A2E додавався в якості стресогенного фактору для клітин сітківки. Після культивування клітин близько тижня застосовувався хімічний стрес – A2E. Для цього A2E розводили в етиловому спирті і додавали до клітинних культур в концентрації близько 0, 10 мкМ, 20 мкМ і 40 мкМ. Культури оброблялись впродовж приблизно 24 і 48 годин. A2E отримується від д-ра Koji Nakanishi (Columbia University, New York City, США) або синтезується за методикою Parish et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:14602-13 (1998)). Потім до культури додавали якусь із описаних тут сполук. До інших культур ретинальних клітин описану тут сполуку додавали до застосування стресогенного фактору або одночасно з ним. Культури підтримувались в інкубаторі для тканинних культур впродовж дії стресу при 37 °C і 5 % CO₂. Потім клітини аналізували методами імуноцитохімії, як описано в Прикладі 201.

Аналіз апоптозу

Культури ретинальних клітин готувались, як описано в Прикладі 201, і культивувались впродовж приблизно 2 тижнів, після чого їх піддавали дії стресогенного фактору у вигляді білого світла близько 6000 люксів на 24 години з наступним 13-годинним періодом спокою. Пристрій було сконструйовано так, щоб рівномірно посилати світло потрібної довжини хвилі на конкретні лунки 24-лункових планшет. Цей пристрій оснащується флуоресцентною холодною білою лампою (GE P/N FC12T9/CW), підключеною до джерела живлення перемінним струмом. Лампа змонтована всередині стандартного інкубатору для тканинної культури. Щоб викликати стрес від білого світла, відповідні лунки з клітинами розміщували безпосередньо під флуоресцентною лампою. Рівень CO₂ підтримувався біля 5 %, а температура планшет була на рівні 37 °C. Температура контролювалась за допомогою тонких термодатчиків. Інтенсивність світла від всіх пристроїв вимірювалась і регулювалась фотометром від Extech Instruments Corporation (P/N 401025; Waltham, США). Якесь з описаних тут сполук додавалась до лунок культуральної планшети перед піддаванням клітин дії білого світла, а до інших лунок після дії білого світла. Для оцінки апоптозу, TUNEL здійснювався, як тут описано.

Аналіз апоптозу проводився також після піддавання клітин сітківки дії голубого світла. Клітини сітківки культивувались, як описано в Прикладі 201. Після вирощування клітин близько 1 тижня, застосовувався стрес голубим світлом. Голубе світло забезпечувало виготовлене на замовлення джерело світла, яке містило дві групи з 24 (4 × 6) діодів, які емітують голубе світло (Sunbrite LED P/N SSP-01TWB7UWB12), розміщених так, що кожний СЕД призначався для єдиної лунки 24-лункової планшети одноразового використання. Перша група діодів розміщувалась над 24-лунковою планшетою, заповненою клітинами, а друга група розміщувалась під планшетою з клітинами, завдяки чому обидві групи могли одночасно викликати світловий стрес в клітинах. Весь апарат розміщувався всередині стандартного інкубатору для тканинних культур. Рівень CO₂ підтримувався біля 5 %, а температура культуральної планшети становила біля 37 °C. Температура контролювалась тонкими термодатчиками. Струм до кожного СЕД контролювався індивідуально окремим потенціометром, що забезпечувало рівномірний світловий вихід для всіх СЕД. Планшети з клітинами піддавались дії приблизно 2000 люксів стресогенного голубого світла впродовж 2 годин або 48 годин, після чого передбачався 14-годинний період спокою. Одна або більше з описаних тут сполук вводились в лунки культуральних планшет перед піддаванням цих клітин дії голубого світла, а в інші лунки після дії голубого світла. Щоб оцінити апоптоз, здійснювався TUNEL, як тут описується.

Щоб оцінити апоптоз, TUNEL здійснювався у відповідності до стандартних методів, які практикують в цій галузі, і у відповідності до інструкцій виробника. В стислому викладі, культуру клітин сітківки спочатку фіксують 4 % параформальдегідом, а потім етиловим спиртом, після чого промивають в DPBS. Фіксовані клітини інкубують з ферментом TdT (0,2 одиниці/мкл кінцевої концентрації) в реакційному буфері (Fermentas, Hanover, MD), комбінованому з Chroma-Tide Alexa568-5-dUTP (0,1 мкМ кінцевої концентрації) (Molecular Probes) впродовж 1 години при 37 °C. Культури промивались DPBS і інкубувались з первинним антитілом впродовж ночі при 4 °C або впродовж 1 години при 37 °C. Потім клітини промивали DPBS, інкубували з Alexa 488-кон'югованими вторинними антитілами і знову промивали DPBS. Ядра фарбували DAPI, а культури промивали DPBS перед видаленням покривних скелець і їх монтують за допомогою Fluoromount-G на слайдах для огляду і аналізу.

Культури аналізувались шляхом підрахунку мічених TUNEL ядер на мікроскопі Olympus IX81 або CZX41 (Olympus, Токуо, Японія). Обчислювали 20 полів зору на одне покривне скельце, використовуючи 20x об'єктив. Для кожних умов в кожному експерименті цим методом аналізували 6 покривних скелець. Підраховували клітини, які не піддались дії стресогенного

фактору, а клітини, які піддались дії такого фактору нормалізувались до кількості клітин в контролі. Дані аналізувались за допомогою критерію Ст'юдента для однієї вибірки. Очікується, що сполуки за цим винаходом зменшують індукований A2E апоптоз і смерть клітин в культурах клітин сітківки у дозо-залежний і залежний від часу спосіб.

5 ПРИКЛАД 203

Модель ушкодження світлом на мишах *in vivo*

Цей Приклад описує дію описаної тут сполуки в моделі ушкодження світлом *in vivo* на мишах.

Піддавання дії інтенсивного білого світла може викликати фото-пошкодження сітківки.

10 Ступінь пошкодження, викликаного світлом, можна оцінити шляхом визначення вмісту асоційованого з цитоплазматичним гістоном фрагменту ДНК (моно- і олігонуклеосом) в оці (дивись, наприклад, Wenzel et al., Prog. Retin. Eye Res. 24:275-306 (2005)).

Адаптованим до темряви самцям мишей лінії Balb/c (альбіноси, 10/групу) за допомогою шлунокового зонду вводили сполуку з Прикладу 4 (Сполуку 4) в різних дозах (0,03; 0,1; 0,3; 1 і 3 мг/кг) або тільки розчинник. Через 6 годин після введення, тварин піддавали обробці світлом (8000 люксів білого світла впродовж 1 години). Мишей забивали після 40-годинного відновлення в темряві, їх сітківки висікали. Виявлення смерті клітин методом ELISA здійснювалось у відповідності до інструкцій виробника (Roche Applied Science, Cell Death Detection ELISA plus Kit). Вміст фрагментованої ДНК в сітківках визначався для оцінки активності Сполуки 4 щодо захисту сітківки; результати представлені на Фіг. 7. Сполука 4 має величину ED₅₀ 0,3 мг/кг.

20 ПРИКЛАД 204

Електроретинографічне (ЕРГ) дослідження

ЕРГ експерименти здійснювались з використанням 11-16-тижневих мишей лінії BALB/c обох статей (n=5). Всі дослідження передбачали фармакодинамічну оцінку адаптованих до темряви (скотопічних, з домінуванням паличок) і адаптованих до світла (фотопічних, з домінуванням колбочок) ЕРГ реакцій. Експерименти проводились з використанням сполуки з Прикладу 4 (Сполуки 4). Всі процедури реєстрації даних виконувались згідно того самого протоколу і на тому самому устаткуванні. Дані окремих досліджень групувались для створення сумарних графіків.

30 Результати чотирьох незалежних досліджень були об'єднані для побудови функції доза-реакція між введенням Сполуки 4 і змінами в амплітуді скотопічної b-хвилі (0,01 кд.с/м²), через 4 години після однократного введення препарату (базова форма, розчинена в кукурудзяній олії). Виявлена залежність представлена на Фіг. 8. Як показано на Фіг. 8, типова сигмоїдальна функція доза-реакція відносно добре підійшла до отриманих даних (R²=0,62). Визначена на основі цієї підгонки величина ED₅₀ склала 0,23 мг/кг.

35 Вплив на систему колбочок оцінювався на основі реєстрації і визначення функції інтенсивності ЕРГ b-хвилі-реакція у фотопічних умовах. В таких дослідженнях типово оцінювались два параметри: максимальна реакція (V_{max}), вимірювана в мікрвольтах, і константа напівнасичення (k), вимірювана в кд.с/м².

40 Результати трьох незалежних досліджень були об'єднані для оцінки впливу однократного введення Сполуки 4 на фототопічну ЕРГ (11-16-тижневі миші лінії BALB/c обох статей, n=5). Як показано на Фіг. 9, Сполука 4 не чинила впливу на максимальну фотопічну реакцію (V_{max}). Однак константа напівнасичення (фотопічна k) збільшилась при розрахованій величині ED₅₀ 0,36 мг/кг.

ПРИКЛАД 205

45 Вплив запропонованих сполук на зменшення ліпофусцинових флуорофорів

Цей приклад описує здатність описаної тут сполуки знижувати рівень існуючого A2E в сітківці мишей, а також попереджати утворення A2E.

Очі мутантних мишей *abca4*-null (*abca4* -/-) (дивись, наприклад, Weng et al., Cell 98:13-23 (1999)) характеризуються підвищеним накопиченням ліпофусцинових флуорофорів, таких як A2E (дивись, наприклад, Karan et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:4164-69 (2005)). Сполуку з Прикладу 4 (Сполуку 4) (1 мг/кг) або розчинник вводили щоденно впродовж 3 місяців за допомогою шлунокового зонду мишам *abca4*^{-/-} приблизно двомісячного віку. Мишей забивали через 3 місяці після обробки. Сітківки і РПЕ видаляли для аналізу на A2E.

50 Сполука 4-НСІ достовірно знижувала рівні A2E (10,4 пікомолів/око) в сітківці мишей *abca4*^{-/-}, яким вводили 1 мг/кг/день впродовж трьох місяців, порівняно з мишами *abca4*^{-/-}, яким вводили тільки розчинник (18,9 пікомолів/око, p<0,001). Ці дані представлені на Фіг. 10.

60 Подібний експеримент було проведено зі старими мишами лінії balb/c (10-місячного віку). Піддослідні миші отримували 1 мг/кг/день Сполуки 4 впродовж 3 місяців, а контрольні миші отримували тільки розчинник. Результати представлені на Фіг. 11. Цей експеримент демонструє, що запропонована сполука демонструє здатність знижувати рівень існуючого A2E.

ПРИКЛАД 206

Вплив запропонованих сполук на активність ретиноїдного ядерного рецептору

Активність ретиноїдного ядерного рецептору асоціюється з трансдукцією нездорових фізіологічних, фармакологічних і токсикологічних ретиноїдних сигналів, які впливають на ріст

тканин і органів, розвиток, диференціацію і гомеостаз.

Вплив сполук з Прикладів 4, 28 і 29 (Сполуки 4, Сполуки 28 і Сполуки 29) і ефект агоніста рецептору ретиноїдної кислоти (RAR) (E-4-[2-(5,6,7,8-тетрагідро-5,5,8,8-тетраметил-2-нафтиленіл)-1-пропеніл] бензойна кислота) (TTNPB), а також повністю trans-ретиноїдної кислоти (at-RA), що є агоністом RAR і ретиноїдного X рецептору (RXR), досліджувались на RAR і RXR рецепторах суттєво так, як описано у Achkar et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:4879-84 (1996)). Результати цих аналізів представлені в Таблиці 11. Такі кількості, як 10 мкМ кожної з Сполуки 4-HCl, Сполуки 28-HCl і Сполуки 29-HCl не демонстрували жодного суттєвого впливу на ретиноїдні ядерні рецептори (RAR і RXR). Для порівняння, TTNPB і at-RA активували рецептори RXR $_{\alpha}$, RAR $_{\alpha}$, RAR $_{\beta}$ і RAR $_{\gamma}$ як і очікувалось (Таблиця 11).

Таблиця 11

Сполука	RAR $_{\alpha}$ EC ₅₀ (нМ)	RAR $_{\beta}$ EC ₅₀ (нМ)	RAR $_{\gamma}$ EC ₅₀ (нМ)	RXR $_{\alpha}$ EC ₅₀ (нМ)
TTNPB	5,5 +/- 4,5	0,3 +/- 0,1	0,065 +/- 0,005	N/A
at-RA	N/A	N/A	N/A	316 +/- 57
Сполука 4	N/D	N/D	N/D	N/D
Сполука 28	N/D	N/D	N/D	N/D
Сполука 29	N/D	N/D	N/D	N/D

N/D = Активності не виявлено; N/A = Не застосовно.

Коли тут використовуються межі значень для фізичних властивостей, таких як молекулярна вага, або хімічних властивостей, таких як формули, включеними в об'єм цього винаходу вважаються всі комбінації і підкомбінації меж, а також конкретні варіанти здійснення.

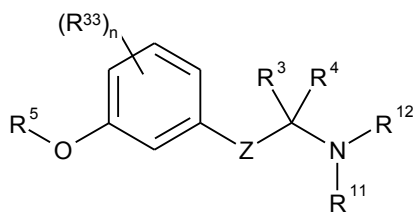
Різні варіанти здійснення даного винаходу, описані тут, можуть комбінуватись, забезпечуючи подальші варіанти здійснення. Всі патенти США, публікації патентних заявок США, патентні заявки США, патенти інших країн, патентні заявки інших країн, а також не патентні публікації, згадані в цьому описі та/або наведені в Переліку бібліографічних даних, вважаються включеними за посиланням у всій їх повноті.

З вищевикладеного має бути зрозумілим, що, хоча з метою ілюстрації тут були описані конкретні варіанти здійснення даного винаходу, можливі різні їх модифікації. Спеціалісти в цій галузі, використовуючи не більш ніж рутинне експериментування, зможуть придумати або виявити багато еквівалентів описаних тут конкретних варіантів здійснення. Такі еквіваленти вважаються такими, що охоплюються формулою винаходу, що додається. Загалом, використані у формулі винаходу терміни не повинні інтерпретуватись як такі, що обмежують винахідницький задум конкретними варіантами здійснення, розкритими в описі і в пунктах формули винаходу. Їх слід розуміти як такі, що включають всі можливі варіанти здійснення, разом зі всіма еквівалентами, на які поширюється формула винаходу. Відповідно, формула винаходу не обмежується наведеним описом.

Хоча тут показані і описані кращі варіанти здійснення даного винаходу, для спеціалістів в цій галузі має бути очевидним, що ці варіанти наведені тут тільки в якості прикладів. Численні варіації, зміни і заміщення можуть бути внесені спеціалістами в цій галузі без відходження від суті даного винаходу. Має бути зрозумілим, що при практичному застосуванні можуть використовуватись різні альтернативи описаних тут варіантів здійснення винаходу. Формула винаходу, що додається, визначає об'єм винаходу і охоплює способи і структури в межах об'єму винаходу і всі їх можливі еквіваленти.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (A) або її таутомер, стереоізомер, геометричний ізомер або фармацевтично прийнятний сольват, гідрат, або їх сіль:

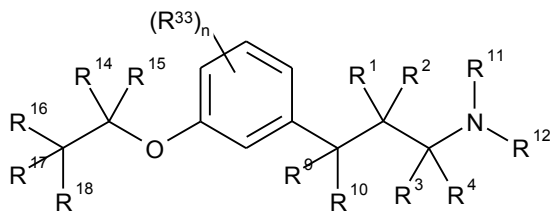


, формула (A)

в якій:

Z є -C(R⁹)(R¹⁰)-C(R¹)(R²);R¹ і R², кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, C₁-C₅алкілу, C₁-C₈фторалкілу або -OR⁶; або R¹ і R² разом утворюють оксо;R³ і R⁴ кожний є воднем, або R³ і R⁴ разом утворюють іміно;R⁵ є C₅-C₁₅алкілом, необов'язково заміщеним гідрокси, галогеном, C₁-C₈алкокси або ацетокси, або C₅-C₁₀карбоцикліалкілом, в якому карбоцикл є 4-, 5-, 6-, 7- або 8-членним неароматичним карбоциклом, необов'язково заміщеним гідрокси, галогеном, C₁-C₈алкокси або R⁶CO₂;R⁹ і R¹⁰, кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, C₁-C₅алкілу, необов'язково заміщеним гідрокси або галогеном, C₁-C₈фторалкілу або -OR¹⁹; або R⁹ і R¹⁰ утворюють оксо; або, необов'язково, R⁹ і R¹ разом утворюють прямий зв'язок, щоб забезпечити подвійний зв'язок; або, необов'язково, R⁹ і R¹ разом утворюють прямий зв'язок, і R¹⁰ з R² разом утворюють прямий зв'язок, щоб забезпечити потрійний зв'язок;R¹¹ і R¹² кожний є воднем;R⁶, R¹⁹ або R³⁴, кожний незалежно, є воднем або C₁-C₈алкілом;кожний R³³ незалежно вибирається з галогену, OR³⁴, карбоалкокси, C₁-C₈алкілу, необов'язково заміщеного гідрокси або фторалкілу; а n є 0, 1 або 2;за тієї умови, що R⁵ не є 2-(циклопропіл)-1-етилом або незаміщеним нормальним алкілом.2. Сполука за пунктом 1, в якій: Z є -C(R⁹)(R¹⁰)-C(R¹)(R²)-;R⁹ і R¹⁰, кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, C₁-C₅алкілу, необов'язково заміщеного гідрокси або галогеном, C₁-C₈фторалкілу або -OR¹⁹; або R⁹ і R¹⁰ утворюють оксо.

3. Сполука за пунктом 1, яка має структуру формули (C):



, формула (C)

в якій:

R¹⁴ і R¹⁵ кожний незалежно, вибираються з водню або алкілу;R¹⁶ і R¹⁷, кожний незалежно, вибираються з водню, C₁-C₁₃алкілу, гало або фторалкілу; або R¹⁶ і R¹⁷, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл; іR¹⁸ є водень, C₁-C₈алкокси або гідрокси.

4. Сполука за пунктом 3, в якій n є 0.

5. Сполука за пунктом 4, в якій кожний з R¹⁴ і R¹⁵ є воднем.

6. Сполука за пунктом 5, в якій:

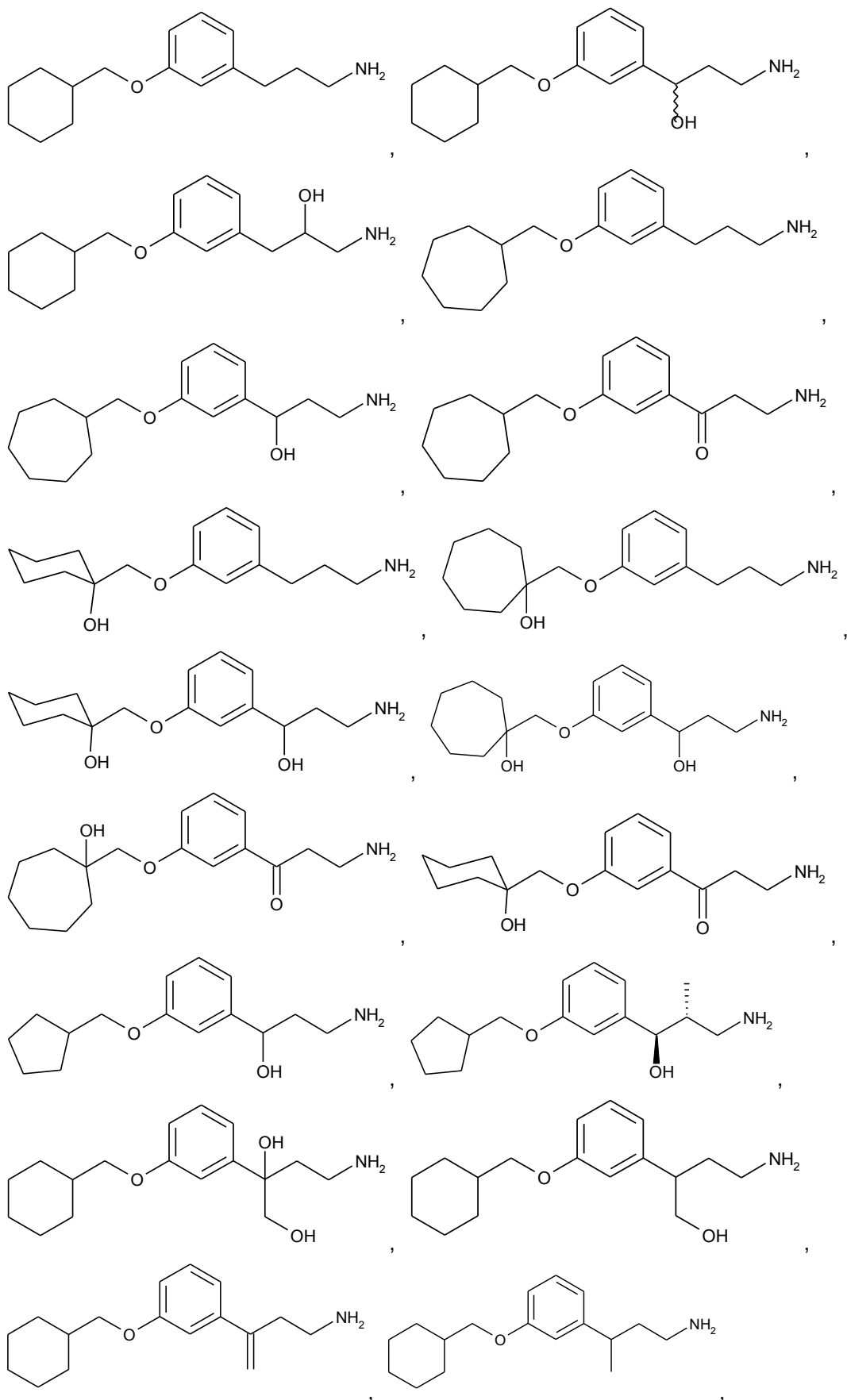
R¹ і R², кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, C₁-C₅алкілу або -OR⁶;R⁹ і R¹⁰, кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, C₁-C₅алкілу, необов'язково заміщеного гідрокси або галогеном, -OR¹⁹; або R⁹ і R¹⁰ разом утворюють оксо;R¹⁶ і R¹⁷, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоцикліл; іR¹⁸ вибирається з водню, алкокси або гідрокси.7. Сполука за пунктом 6, в якій R¹⁶ і R¹⁷, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклогексил або циклогептил, а R¹⁸ є воднем або гідрокси.8. Сполука за пунктом 6, в якій R¹⁶ і R¹⁷, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил або циклооктил, а R¹⁸ є воднем або гідрокси.

9. Сполука за пунктом 5, в якій:

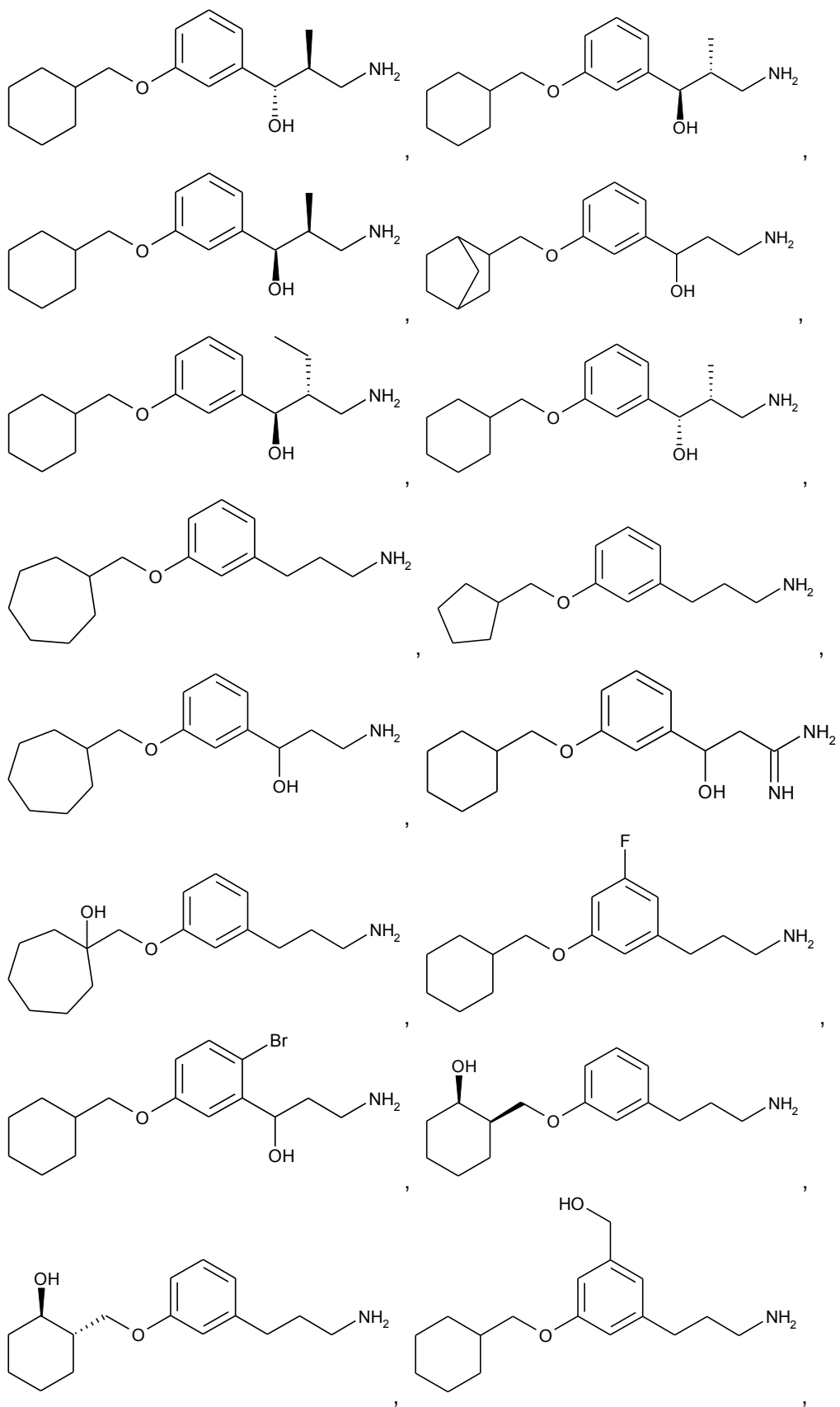
R¹ і R², кожний незалежно, вибираються з водню, галогену, C₁-C₅алкілу або -OR⁶; R¹⁶ і R¹⁷ незалежно вибираються з C₁-C₁₃алкілу; і R¹⁸ є воднем, гідрокси або алкокси.10. Сполука за пунктом 9, в якій R¹⁶ і R¹⁷, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють цикlopентил, циклогексил або циклогептил, а R¹⁸ є воднем або гідрокси.

11. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку за будь-яким із попередніх пунктів.

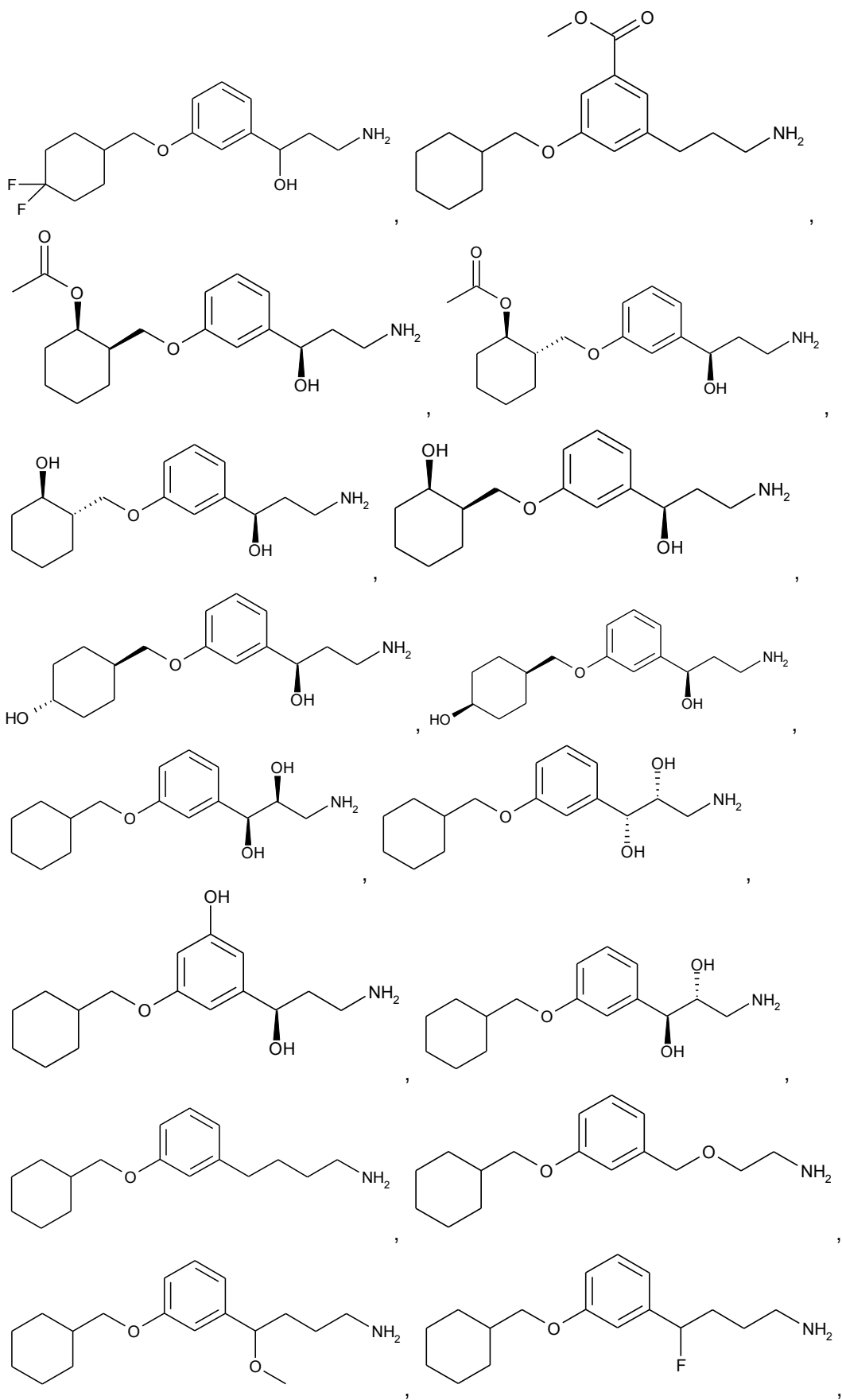
12. Сполука, яка вибрана з групи, що містить:

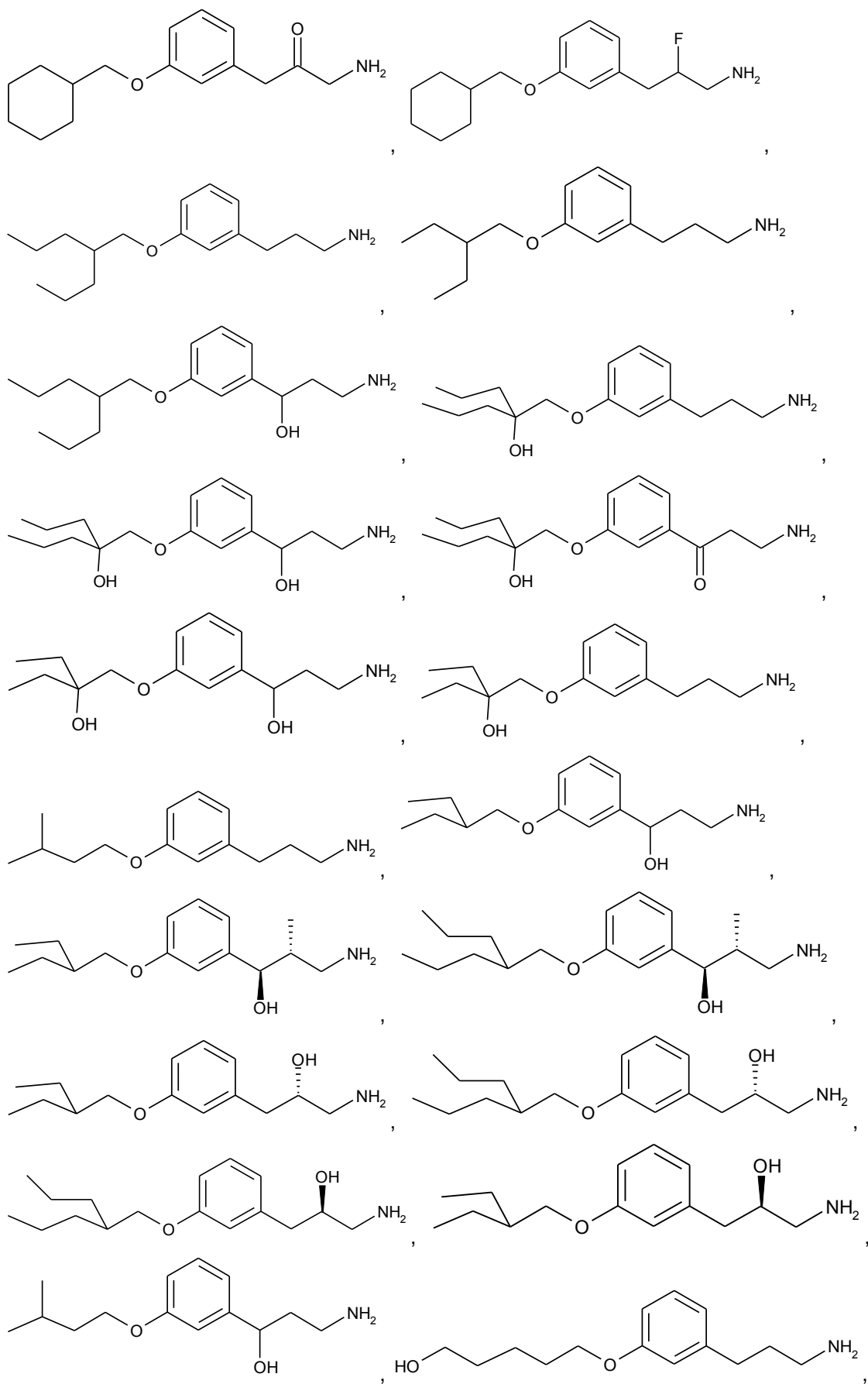


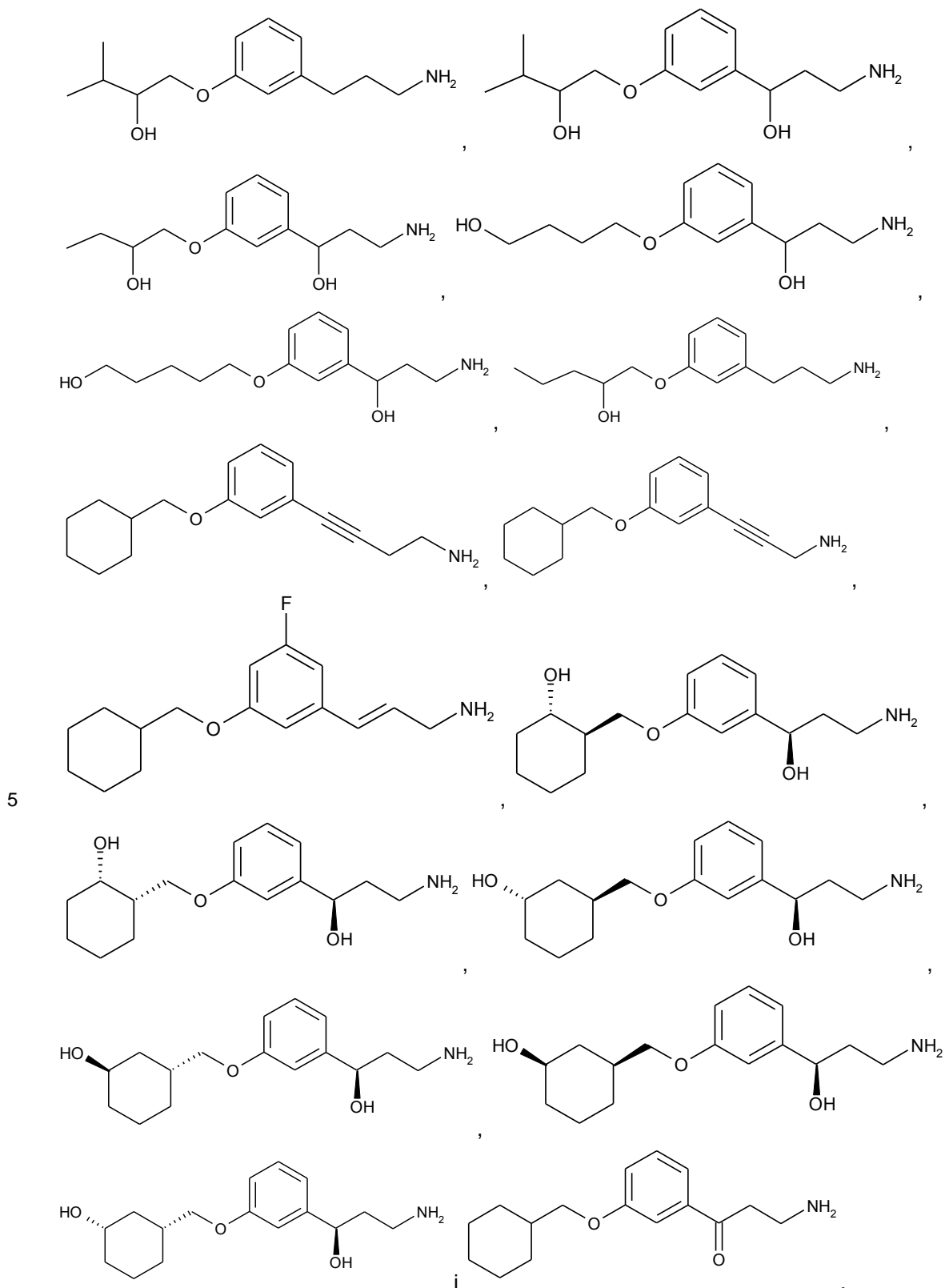
5



5

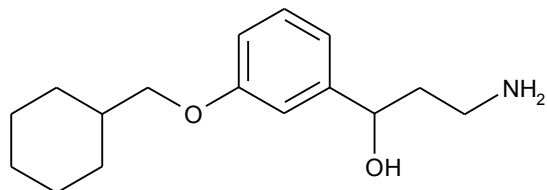






- 10 13. Сполука за пунктом 1, в якій $-Z-C(R^3)(R^4)NR^{11}R^{12}$ є $CH(OH)CH_2CH_2NH_2$.
14. Сполука за пунктом 3, в якій R^5 є $CH_2CR^{16}R^{17}R^{18}$; R^{18} є воднем або гідроксилем, і R^{16} та R^{17} є C_{1-4} алкілом або взяті разом утворюють карбоциклічне кільце з 5, 6, 7 або 8 атомами вуглецю в кільці, що необов'язково заміщене одним або двома замісниками, вибраними з атомів галогену, C_{1-4} алкоксигруп або C_{1-4} алкільних груп.
- 15 15. Сполука за пунктом 3, в якій R^{17} та R^{18} є C_{1-4} алкілом або взяті разом утворюють карбоциклічне кільце із 5, 6, 7 або 8 атомів вуглецю в кільці.

16. Сполука за пунктом 3, в якій $CR^{17}R^{18}$ утворюють циклогексил.
 17. Сполука за пунктом 3, в якій: R^{14} є воднем;
 R^{15} є воднем;
 R^{18} є воднем або гідроксилом;
 5 R^{16} та R^{17} є C_{1-4} алкілом або взяті разом утворюють карбоциклічне кільце з 5, 6, 7 або 8 атомами вуглецю в кільці, що необов'язково заміщене одним або двома замісниками, вибраними з атомів галогену або C_{1-4} алкоксигруп;
 R^3 є воднем;
 R^4 є воднем;
 10 R^{33} є галогеном, C_{1-4} алкокси, CO_2C_{1-4} алкілом та n дорівнює 1.
 18. Сполука або її стереізомер, фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват, що має структуру:



19. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку за пунктом 18.
 15 20. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій і будь-яку сполуку за пунктом 12.
 21. Сполука за будь-яким із пунктів 1-10 або її таутомер, стереоізомер, геометричний ізомер або фармацевтично прийнятний сольват, гідрат або сіль для застосування в лікуванні офтальмологічних хвороб або розладів у суб'єкта.
 20 22. Сполука за будь-яким із пунктів 12-17 або її таутомер, стереоізомер, геометричний ізомер або фармацевтично прийнятний сольват, гідрат або сіль для застосування в лікуванні офтальмологічних хвороб або розладів у суб'єкта.
 23. Сполука за пунктом 21, де офтальмологічною хворобою або розладом є вікова макулярна дегенерація або макулярна дистрофія Старгардта.
 25 24. Сполука за пунктом 22, де офтальмологічною хворобою або розладом є вікова макулярна дегенерація або макулярна дистрофія Старгардта.
 25. Сполука за пунктом 18 або її таутомер, стереоізомер, геометричний ізомер або фармацевтично прийнятний сольват, гідрат або сіль для застосування в лікуванні офтальмологічних хвороб або розладів у суб'єкта.
 30 26. Сполука за пунктом 25, де офтальмологічною хворобою або розладом є вікова макулярна дегенерація або макулярна дистрофія Старгардта.

Fig 1

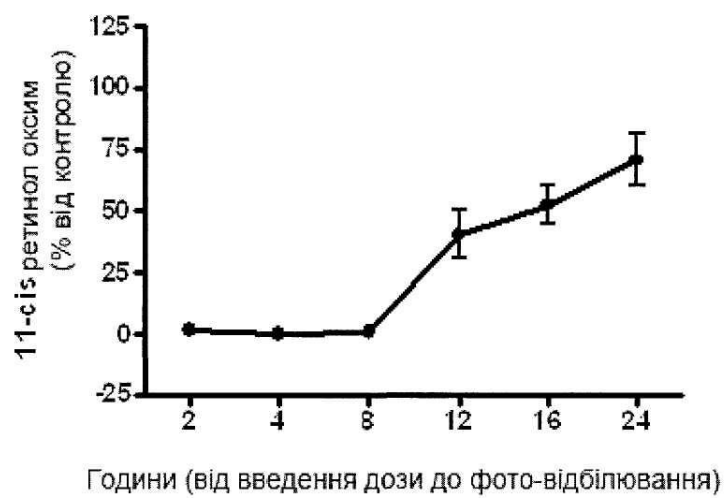
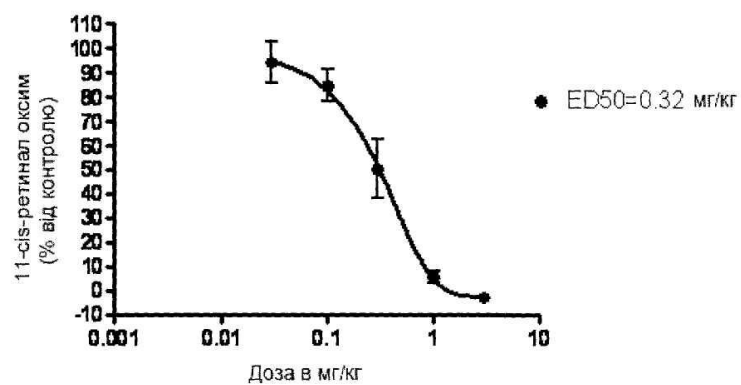
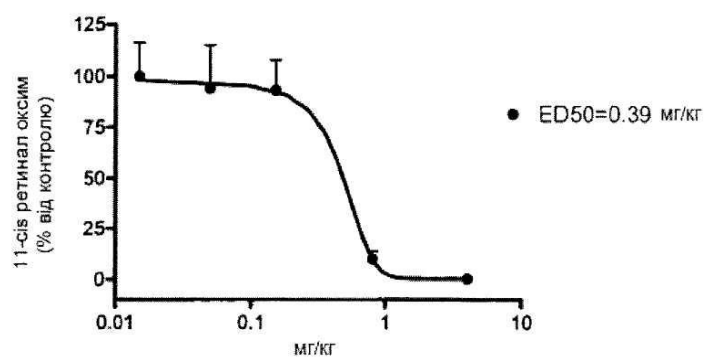


Fig 2



Фіг 3



Фіг 4

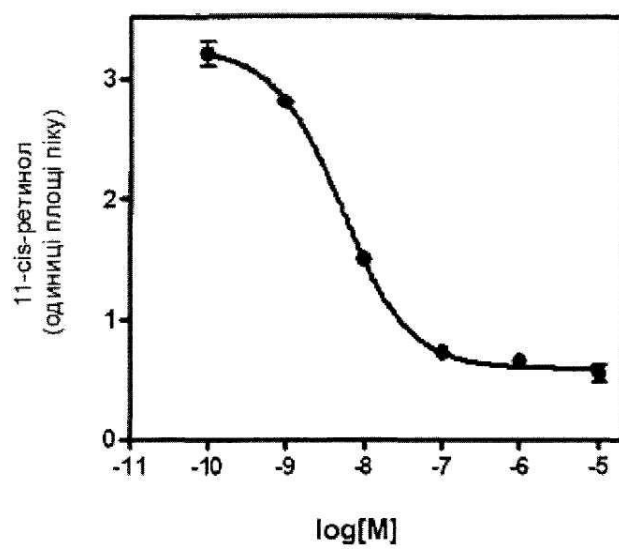


Fig 5

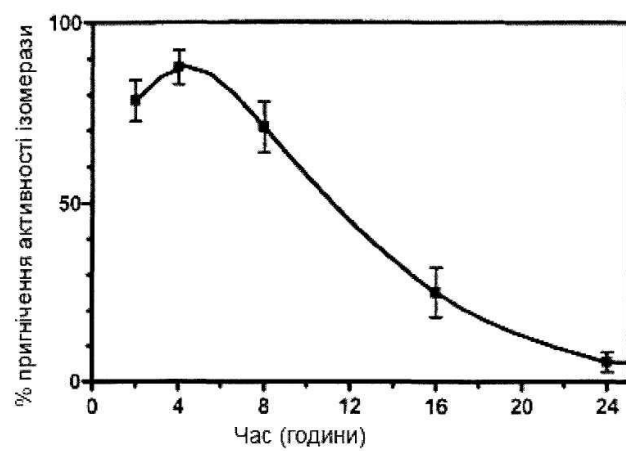


Fig 6

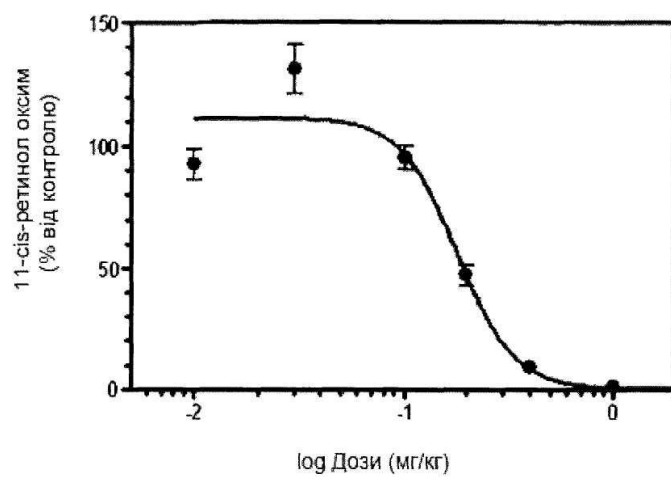


Fig 7

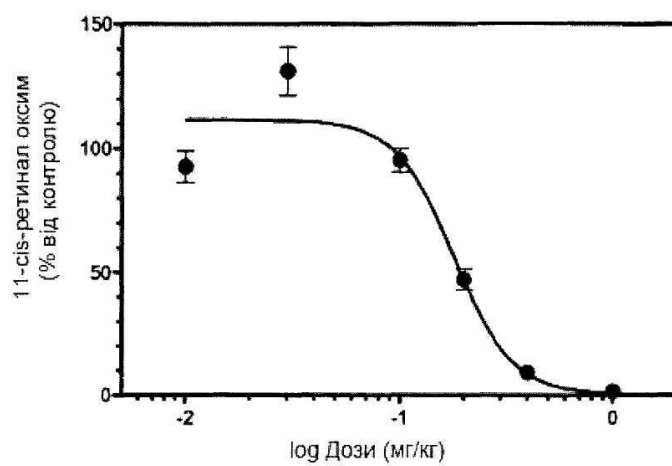
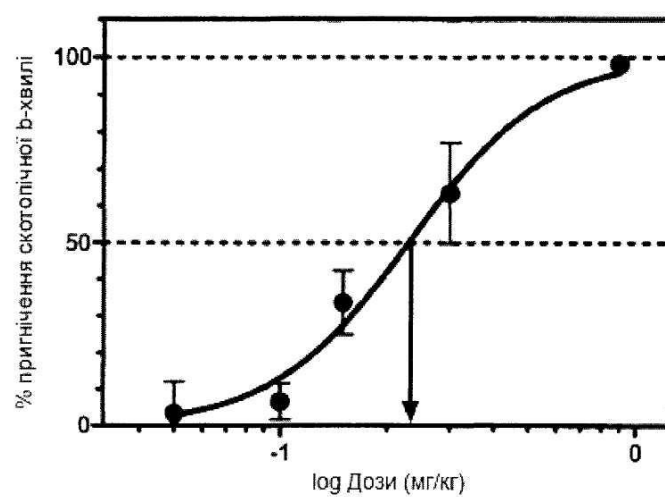
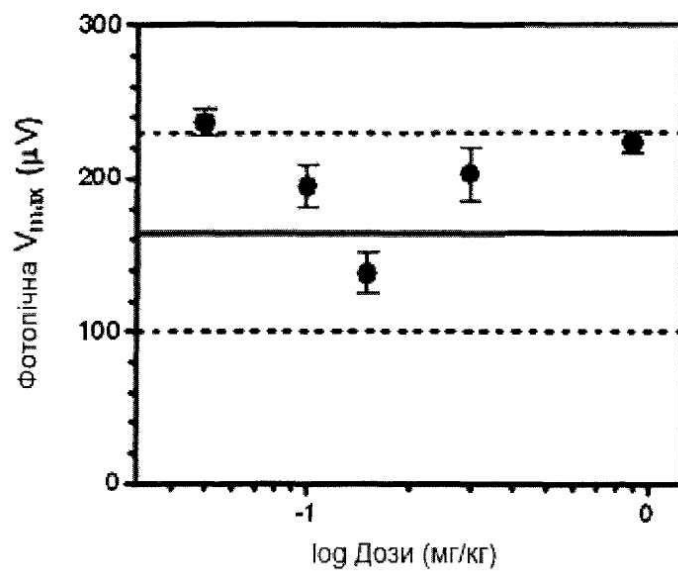


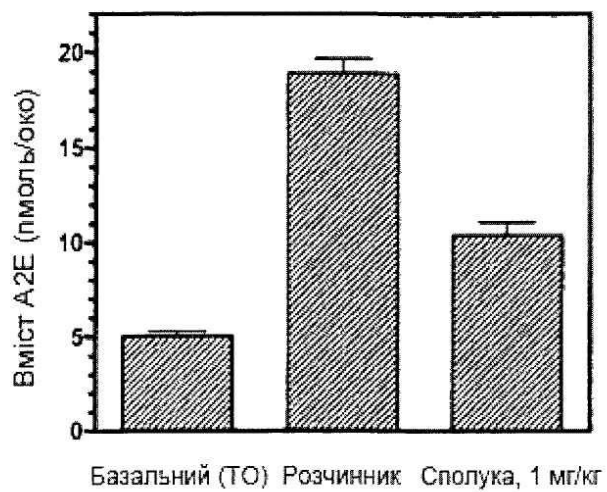
Fig 8



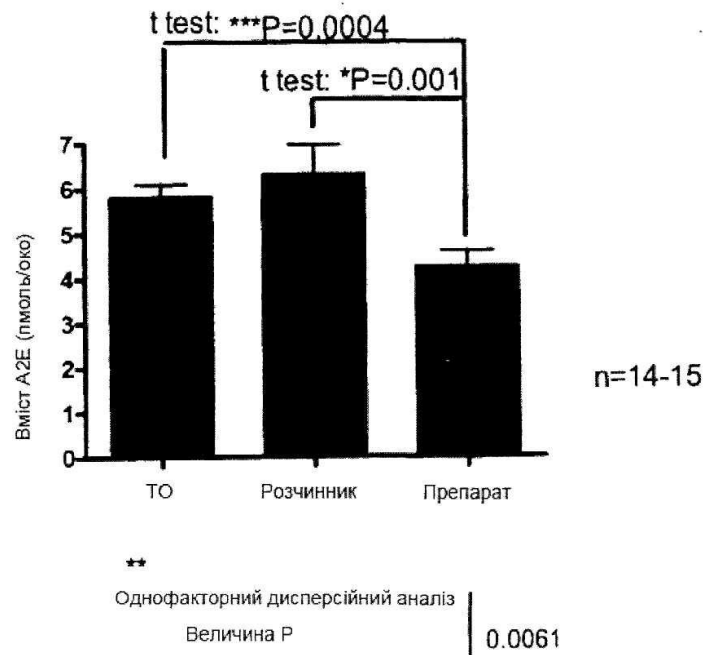
Фіг 9



Фіг 10



Фіг 11



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