



УКРАЇНА

(19) UA (11) 81642 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07C 217/34 (2006.01)

C07C 217/36 (2006.01)

C07C 217/00

C07C 229/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) КАЛЬЦИЛІТИЧНА СПОЛУКА, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТА СПОСІБ ПІДВИЩЕННЯ РІВНІВ
ПАРАТИРЕОІДНОГО ГОРМОНУ

1

2

(21) а200505005

(22) 25.11.2003

(24) 25.01.2008

(86) PCT/US2003/037461, 25.11.2003

(31) 60/429,105

(32) 26.11.2002

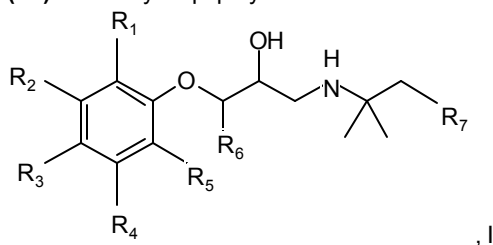
(33) US

(72) МАРКУС РОБЕРТ В., КАСІЛЛАС ЛІНДА Н.,
РАМАНДЖУЛ ДЖОШІ М., ІН/US, КАЛЛАХАН
ДЖЕЙМС ФРАНЦИС

(73) СМІТКЛАЙН БІЧАМ КОРПОРЕЙШН

(56) US 6022894 A, 08.02.2000

(57) 1. Сполука формули I



де:

R₁ і R₅ незалежно вибраний із групи, що включає Н і галоген;R₂, R₃ і R₄ незалежно вибраний із групи, що включає Н, галоген і J-K, де:

J є ковалентний зв'язок, нижчий алкілен або нижчий алкенілен; і

K є CO₂R₈, причому R₈ означає Н або нижчий алкіл;R₆ є Н або нижчий алкіл;R₇ є індан-2-іл,

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що включає

гідрохлорид 3-{3,4-дифтор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-

диметилетиламіно)пропокси]феніл}акрилової кислоти;

гідрохлорид 3-{3,4-дифтор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-

диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;

гідрохлорид етилового ефіру 3-{3,4-дифтор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-

диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;

гідрохлорид (E)-5-{3,4-дифтор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-

диметилетиламіно)пропокси]феніл}пент-4-єнової кислоти;

гідрохлорид 5-{3,4-дифтор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-

диметилетиламіно)пропокси]феніл}пентанової кислоти;

етиловий ефір 5-{3,4-дифтор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-

диметилетиламіно)пропокси]феніл}пентанової кислоти;

гідрохлорид етилового ефіру 3-{4-бром-3-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-

диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;

гідрохлорид 3-{4-бром-3-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-

диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;

гідрохлорид 3-{2,3-дифтор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-

диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;

гідрохлорид етилового ефіру 3-{2,3-дифтор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-

диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;

гідрохлорид (E)-3-{2,3-дифтор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-

диметилетиламіно)пропокси]феніл}акрилової кислоти;

гідрохлорид 3-{2,3-хлор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-

диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;

трифторацетат етилового ефіру 3-{2,3-хлор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-

(13) C2

(11) 81642

(19) UA

диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;
 гідрохлорид етилового ефіру 3-{4-фтор-3-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;
 гідрохлорид 3-{4-фтор-3-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;
 гідрохлорид етилового ефіру 3-{2-хлор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;
 гідрохлорид 3-{2-хлор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;
 етиловий ефір 3-{2,4-дихлор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;
 трифторацетат 5-{2,3-дихлор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пентанової кислоти;
 трифторацетат етилового ефіру 5-{2,3-дихлор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пентанової кислоти;
 гідрохлорид етилового ефіру 3-{2,3-дихлор-4-[2-(R)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(R)-метилпропокси]феніл}пропіонової кислоти;
 гідрохлорид етилового ефіру 3-{2,3-дихлор-4-[2-(S)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(S)-метилпропокси]феніл}пропіонової кислоти;
 гідрохлорид етилового ефіру 3-{2,3-дихлор-4-[2-(R)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(S)-метилпропокси]феніл}пропіонової кислоти;
 гідрохлорид етилового ефіру 3-{2,3-дихлор-4-[2-(S)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(R)-метилпропокси]феніл}пропіонової кислоти;
 гідрохлорид 3-{2,3-дихлор-4-[2-(R)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(R)-метилпропокси]феніл}пропіонової кислоти;
 гідрохлорид 3-{2,3-дихлор-4-[2-(S)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(S)-метилпропокси]феніл}пропіонової кислоти;

гідрохлорид 3-{2,3-дихлор-4-[2-(R)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(S)-метилпропокси]феніл}пропіонової кислоти;
 гідрохлорид 3-{2,3-дихлор-4-[2-(S)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(R)-метилпропокси]феніл}пропіонової кислоти;
 етиловий ефір 3-{3-хлор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;
 3-{3-хлор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоту;
 етиловий ефір 3-{3-бром-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;
 3-{3-бром-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоту;
 етиловий ефір 3-{3-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;
 3-{3-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоту і
 3-{4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоту.

3. Спосіб лікування захворювання або порушення, що характеризується аномальним гомеостазом кісток або мінералів, який **відрізняється** тим, що включає введення суб'єкту, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за п. 1.

4. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що порушення гомеостазу кісток або мінералів вибране з групи, що включає остеосаркому, періодонтальне захворювання, зрощення переломів, остеоартрит, ревматоїдний артрит, хворобу Педжета, зловживання захворювання, пов'язане з гуморальною гіперкальціємією, і остеопороз.

5. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що захворювання або порушення гомеостазу кісток або мінералів є остеопорозом.

6. Спосіб підвищення рівнів паратиреоїдного гормону в ссавців, який **відрізняється** тим, що включає введення суб'єкту, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за п. 1.

Даний винахід стосується нових сполук, здатних інгібувати активність кальцієвих рецепторів, і застосування таких сполук. Переважно вводити описані тут сполуки для забезпечення терапевтичного ефекту.

Даний винахід стосується нових каталітичних сполук, фармацевтичних композицій, що містять дані сполуки, і їхнього застосування як антагоністів кальцієвих рецепторів.

У ссавців позаклітинний Ca^{2+} знаходиться під твердим гомеостатичним контролем і регулює різні процеси, такі як згортання крові, нервову і м'язову

збудливість і правильне формування кісток. Позаклітинний Ca^{2+} інгібуює секрецію паратиреоїдного гормону (ПТГ) з паратиреоїдних клітин, інгібуює резорбцію кісток за допомогою остеокластів і стимулює секрецію кальцитоніну з С-клітин. Кальцій-рецепторні білки дають можливість визначенням спеціалізованим клітинам реагувати на зміни концентрації позаклітинного Ca^{2+} .

ПТГ являє собою основний, ендокринний фактор, що регулює гомеостаз Ca^{2+} у крові і позаклітинних рідинах. ПТГ при дії на клітини

кісток і нирок підвищує рівень Ca^{2+} у крові. Це збільшує позаклітинний Ca^{2+} , діючи як негативний сигнал зворотного зв'язку і придушуючи секрецію ПТГ. Взаємозв'язок між позаклітинним Ca^{2+} і секрецією ПТГ утворює важливий механізм, підтримуючи існуючий гомеостаз Ca^{2+} .

Позаклітинний Ca^{2+} діє безпосередньо на паратиреоїдні клітини, регулюючи секрецію ПТГ. Підтверджено наявність поверхневого білка паратиреоїдних клітин, що детектує зміни позаклітинного Ca^{2+} . Дивись [роботу Brown і ін., Nature 366:574, 1993]. У паратиреоїдних клітинах даний білок, кальцієвий рецептор, діє як рецептор для позаклітинного Ca^{2+} , детектує зміни концентрації позаклітинного Ca^{2+} і ініціює функціональну клітинну реакцію, секрецію ПТГ.

Позаклітинний Ca^{2+} впливає на різні клітинні функції, розглянуті в [роботі Nemeth і ін., Cell Calcium 11:319, 1990]. Наприклад, позаклітинний Ca^{2+} відіграє певну роль у парафолікулярних (С-клітинах) і паратиреоїдних клітинах. Дивись [роботу Nemeth, Cell Calcium 11:323, 1990. Також досліджена роль позаклітинного Ca^{2+} в остеокластах кісток. Дивись [роботу Zaidi, Bioscience Reports 10:493, 1990].

Відомо, що різні сполуки копіюють ефекти позаклітинного Ca^{2+} на кальцій-рецепторну молекулу. Кальциліти являють собою сполуки, здатні інгібувати кальцій-рецепторну активність, викликаючи тим самим зниження однієї або більше кальцій-рецепторних активностей, обумовлених позаклітинним Ca^{2+} . Кальциліти корисні як ключові молекули при відкритті, розробці, проектуванні, модифікації і/або конструюванні корисних кальцієвих модуляторів, що активні на Ca^{2+} -рецепторах. Такі кальциліти корисні при лікуванні різних хворобливих станів, що характеризуються аномальними рівнями одного або більш компонентів, наприклад, поліпептидів, таких як гормони, ферменти або фактори росту, експресія і/або секреція яких регулюється або зачіпається активністю на одному або декількох рецепторах Ca^{2+} . Цільові захворювання або порушення для кальцилітичних сполук включають захворювання, що торкаються аномального гомеостазу кісток і мінералів.

Аномальний кальцієвий гомеостаз характеризується однією або декількома з наступних активностей: аномальне підвищення або зниження кальцію в сироватці; аномальне підвищення або зниження сечовиділення кальцію; аномальне підвищення або зниження рівнів кальцію в кістках (наприклад, по оцінці за допомогою визначень мінеральної щільності кісток); аномальна абсорбція харчового кальцію; аномальне підвищення або зниження виробництва і/або вивільнення мессенджерів, що впливають на рівні кальцію в сироватці, таких як ПТГ і кальцитонін; і аномальна зміна реакції, викликана мессенджерами, що впливають на рівні кальцію в сироватці.

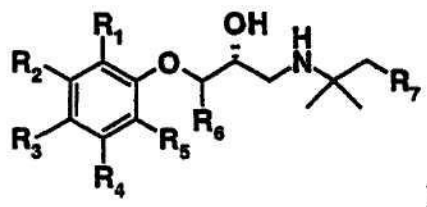
Таким чином, антагоністи кальцієвих рецепторів пропонують унікальний підхід стосовно фармакотерапії захворювань, зв'язаних з аномальним гомеостазом кісток або мінералів, таких як гіпаратиреоз, остеосаркома,

періодонтальне захворювання, зрощення переломів, остеоартрит, ревматоїдний артрит, хвороба Педжета, гуморальна гіперкальціємія, зв'язана зі злоякісним захворюванням і зрощенням переломів, і остеопороз.

Даний винахід представляє кальцилітичні сполуки. Термін "кальцилітичні сполуки" відноситься до сполук, здатних інгібувати кальцій-рецепторну активність. Здатність сполуки "інгібувати кальцій-рецепторну активність" означає, що дана сполука дає зниження однієї або більш кальцій-рецепторних активностей, викликаних позаклітинним Ca^{2+} .

Нижче описано застосування кальцилітичних сполук для інгібування кальцій-рецепторної активності і/або для забезпечення доброякісної дії на пацієнта. Крім того, нижче описані методики, які можна застосовувати для одержання додаткових кальцилітичних сполук.

Прикладом характерних кальцилітичних сполук є сполуки структури I, що мають хімічну формулу:



де:

R_1 і R_5 незалежно обрані з групи, що включає H і галоген;

R_2 , R_3 і R_4 незалежно обрані з групи, що включає H, галоген і J-K, де:

J означає ковалентний зв'язок, алкілен або алкеніл; і

K обраний із групи CO_2R_8 таким чином, що R_8 являє собою H або алкіл;

R_6 обраний із групи, що включає H або алкіл;

R_7 обраний із групи, що включає арил або конденсований арил, дигідро-, тетрагідро-конденсований арил, гетероарил, незаміщений або заміщений будь-яким замісником, обраним із групи, що включає OH, галоген, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкіл, CF_3 , OCF_3 , CN і NO_2 , і їх фармацевтично прийнятні солі і комплекси.

"Alk" означає або алкіл, або алкеніл. "Нижчий alk" означає або нижчий алкіл, або нижчий алкеніл, переважно нижчий алкіл.

Термін "алкеніл" означає необов'язково заміщену вуглеводневу групу, що містить, щонайменше, один подвійний зв'язок вуглець-вуглець і 2-6 з'єднаних разом атомів вуглецю. Алкенільна вуглеводнева група може бути лінійною. Лінійний алкеніл переважно має від 2 до 4 атомів вуглецю.

Термін "алкіл" означає необов'язково заміщену вуглеводневу групу, з'єднану простими зв'язками вуглець-вуглець і має від 1 до 6 з'єднаних разом атомів вуглецю. Алкільна вуглеводнева група може бути лінійною або містити одне або більш розгалужень. Розгалужений і лінійний алкіл переважно має від 1 до 4 атомів вуглецю, кожен з яких необов'язково може бути заміщеним. Кожен з алкільних

замісників незалежно обраний із групи, що включає: нижчий алкіл, незаміщений арил, OH, NH₂, NH-нижчий алкіл і M(нижчий алкіл)₂. Переважно присутні не більше двох замісників. Ще більш переважно, якщо алкіл являє собою нижчий алкіл, що є незаміщеним розгалуженим або лінійним алкілом, що має від 2 до 4 атомів вуглецю.

Термін "арил" означає необов'язково заміщену ароматичну групу, щонайменше, з одним кільцем, що має сполучену або конденсовану циклічну систему. Арил включає карбоциклічні арильні, гетероциклічні арильні і діарильні групи, кожна з яких необов'язково може бути заміщеною. Переважний арил являє собою необов'язково заміщений феніл або необов'язково заміщений піридил.

Термін "алкокси" означає атом кисню, з'єднаний з незаміщеним алкілом довжиною від 1 до 4 атомів вуглецю, переважно довжиною від 1 до 2 атомів вуглецю. Більш переважним алкокси є метокси.

Переважні сполуки, корисні в даному винаході, обрані з групи, що включає:

Гідрохлорид 3-{3,4-дифтор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}акрилової кислоти;

гідрохлорид 3-{3,4-дифтор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;

гідрохлорид етилового ефіру 3-{3,4-дифтор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;

гідрохлорид (E)-3-{3,4-дифтор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пент-4-енової кислоти;

гідрохлорид 5-{3,4-дифтор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пентанової кислоти;

етиловий ефір 5-{3,4-дифтор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пентанової кислоти;

гідрохлорид етилового ефіру 3-{4-бром-3-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;

гідрохлорид 3-{4-бром-3-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;

гідрохлорид 3-{2,3-дифтор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;

гідрохлорид етилового ефіру 3-{2,3-дифтор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;

гідрохлорид (E)-3-{2,3-дихлор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-

диметилетиламіно)пропокси]феніл}акрилової кислоти;

гідрохлорид 3-{2,3-хлор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;

трифторацетат етилового ефіру 3-{2,3-хлор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;

гідрохлорид етилового ефіру 3-{4-фтор-3-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;

гідрохлорид 3-{4-фтор-3-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;

гідрохлорид етилового ефіру 3-{2-хлор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;

гідрохлорид 3-{2-хлор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;

етиловий ефір 3-{2,4-дихлор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;

трифторацетат 5-{2,3-дихлор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пентанової кислоти;

трифторацетат етилового ефіру 5-{2,3-дихлор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пентанової кислоти;

гідрохлорид етилового ефіру 3-{2,3-дихлор-4-[2-(R)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(R)-метилпропокси]феніл}пропіонової кислоти;

гідрохлорид етилового ефіру 3-{2,3-дихлор-4-[2-(S)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(S)-метилпропокси]феніл}пропіонової кислоти;

гідрохлорид етилового ефіру 3-{2,3-дихлор-4-[2-(R)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(S)-метилпропокси]феніл}пропіонової кислоти;

гідрохлорид етилового ефіру 3-{2,3-дихлор-4-[2-(S)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(R)-метилпропокси]феніл}пропіонової кислоти;

гідрохлорид 3-{2,3-дихлор-4-[2-(R)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(R)-метилпропокси]феніл}пропіонової кислоти;

гідрохлорид 3-{2,3-дихлор-4-[2-(S)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(S)-метилпропокси]феніл}пропіонової кислоти;

гідрохлорид 3-{2,3-дихлор-4-[2-(R)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(S)-метилпропокси]феніл}пропіонової кислоти;

гідрохлорид 3-{2,3-дихлор-4-[2-(S)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(R)-метилпропокси]феніл}пропіонової кислоти;

етиловий ефір 3-{3-хлор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;

3-{3-хлор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;

етиловий ефір 3-{3-бром-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;

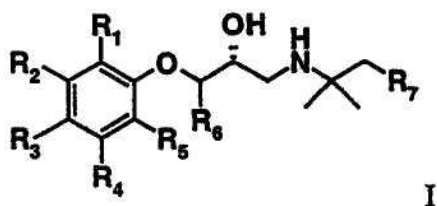
3-{3-бром-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;

етиловий ефір 3-{3-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти;

3-{3-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти і

3-{4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти.

Дана заявка демонструє здатність кальцилітичних сполук робити фізіологічно важливий вплив на клітину, ілюструючи здатність таких сполук підвищувати секрецію ПТГ, і також установлює цільове місце для кальцилітичних сполук.



де:

R₁ і R₅ незалежно обрані з групи, що включає H і галоген;

R₂, R₃ і R₄ незалежно обрані з групи, що включає H, галоген і J-K, де:

J означає ковалентний зв'язок, алкілен або алкеніл; і

K обраний із групи CO₂R₈ таким чином, щоб R₈ являв собою H або алкіл;

R₆ обраний із групи, що включає H або алкіл;

R₇ обраний із групи, що включає арил або конденсований арил, дигідро-, тетрагідро-конденсований арил, гетероарил, незаміщений або заміщений будь-яким замісником, обраним із групи, що включає OH, галоген, C₁₋₄ алкіл, C₁₋₄ алкокси, C₃₋₆ циклоалкіл, CF₃, OCF₃, CN і NO₂,

і їх фармацевтично прийнятні солі і комплекси.

Схеми синтезу

Синтез сполук загальної формули (I) можна провести, як описано нижче на схемах 1 і 2. Обробка фенолу 1 основою, такою як карбонат калію, у присутності нозілепоксиду 2 дає епоксидний проміжний продукт 3. Обробка 3 аміном, таким як 4, у розчиннику, такому як етанол, при підвищеній температурі дає аміноспирт 5. Взаємодія 5 по Хеку (Heck) з олефіном, таким як етилакрилат, дає α,β-ненасичений складний ефір 6, який омилують

основою, такою як гідроксид натрію, у етанолі і воді, забезпечуючи похідне акрилової кислоти 7. Акрилову кислоту 7 відновлюють у звичайних умовах, таких як водень у присутності каталізатора, наприклад, паладію на вуглєці, одержуючи кислоту 8, що етерифікують у звичайних умовах, одержуючи складний ефір 9.

Як показано на схемі 2, сполуки загальної формули (I) можна одержати галогенуванням фенолу, такого як етиловий ефір 3-(3-гідроксифеніл)пропіонової кислоти 10, одержуючи етиловий ефір 3-(4-бром-3-гідроксифеніл)пропіонової кислоти 11. Складний ефір 11 можна перетворити в епоксид 12, як описано вище. Епоксид 12 можна перетворити в пари кислота/складний ефір 13 і 14, як описано вище для синтезу 8 і 9.

Схема 1.

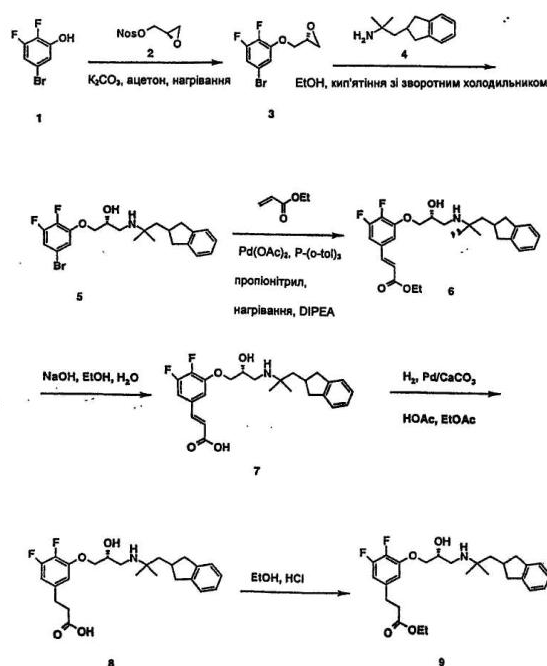
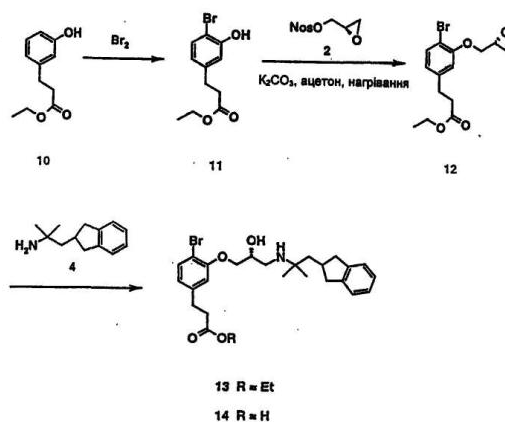


Схема 2.



Експериментальні методики

Наступні приклади приведені тільки з метою ілюстрації і ні яким чином не є обмежувальними.

Приклад 1

Одержання гідро хлориду (E)-3-{3,4-дифтор-5-

[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл]акрилової кислоти

(а) (R)-2-(5-бром-2,3-дифторфеноксиметил)оксиран

До ацетонного розчину (0,1М, 240мл) комерційно доступного 5-бром-2,3-дифторфенолу (5,0г, 23,93ммоль) додають K_2CO_3 (9,92г, 71,77ммоль) і дану суміш нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 30хв. Після охолодження даної суміші до кімнатної температури додають (2R)-(-)-гліцидил 3-нітробензолсульфонат (6,20г, 23,93ммоль) і отриману суміш нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури тверді речовини видаляють фільтруванням і добре промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують і розподіляють між етилацетатом і 1N HCl. Органічну частину промивають послідовно 5% $NaHCO_3$ і насиченим розчином солі, сушать ($MgSO_4$), фільтрують і концентрують до твердого стану.

Очищення методом РКХ (15% етилацетат/гексан) дає продукт у вигляді білої твердої речовини з виходом 97% (6,19г).

(b) (R)-1 -(5-бром-2,3-дифторфенокси)-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропан-2-ол

Етанольний розчин (0,2М, 93мл) оксирану приклади 1а (5г, 18,67ммоль) і 2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіну (вільна основа, 3,57г, 18,67ммоль) нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Після видалення розчинника сирі реакційну суміш очищають методом РКХ (5% CH_3OH/CH_2Cl_2), одержуючи чистий продукт у вигляді жовтого масла (твердне при стоянні) з виходом 84% (7,1г).

1H ЯМР (DMCO- d_6) δ : 9,05 (т, J=9,0Гц, 1H); 8,65 (т, J=9,0Гц, 1H); 7,40 (дд, J=9,75, 6,4, 2,2Гц, 1H); 7,34 (дд, J=6,7, 2,0, 2,0Гц, 1H); 7,1,8 (м, 2H); 7,10 (м, 2H); 6,0 (д, J=4,8Гц, 1H); 4,25 (м, 1H); 4,20 (м, 2H); 3,17 (м, 1H); 3,08 (м, 2H); 2,95 (м, 1H); 2,58 (м, 3H); 1,97 (д, J=5,43Гц, 2H); 1,39 (с, 6H). РХМС (m/z) M+N=454/456.

(с) Гідрохлорид (E)-3-{3,4-дифтор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл]акрилової кислоти

До розчину броміду приклади 1b (21,0г, 46,26ммоль) у дегазованому пропіонітрилі (0,2М, 230мл) додають $Pd(OAc)_2$ (0,52г, 2,31ммоль), $P(o-tol)_3$ (2,11г, 6,94ммоль), DIPEA (17,7мл, 101,76ммоль) і етилакрилат (6,51мл, 60,13ммоль). Реакційну колбу оснащують холодильником, для пропускання Ar і поміщають на попередньо нагріту баню (115°C) на 3,5 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрують через целіт і фільтрат концентрують, розподіляють між етилацетатом і 1N HCl. Шари розділяють і органічну частину промивають послідовно 5% $NaHCO_3$ і насиченим розчином солі, сушать, фільтрують і концентрують до коричневого масла.

Частину сирого залишку (6,2г) переносять у етанол і воду (0,2М, 50мл, 13мл) і обробляють 2N NaOH (13мл). Реакційну суміш перемішують при

кімнатній температурі протягом 12 годин. Етанол видаляють і водну частину (pH14) розбавляють до 200мл і тричі екстрагують порціями діетилового ефіру по 30мл. Додають при перемішуванні водну HCl, доводячи pH до 5, що викликає виділення продукту з розчину у вигляді смоли. Додають CH_2Cl_2 і двофазну суміш добре перемішують протягом 5-30хв. Даним способом продукт переводять у білу тверду речовину і виділяють фільтруванням у вигляді цвітеріона (3,3г, 70% для 2 стадій).

До ацетонітрильної суспензії цвітеріонного продукту додають 2M HCl у діетиловому ефірі. Даний матеріал швидко переходить у розчин і потім осаджується у вигляді білої кристалічної твердої речовини, даючи (E)-3-{3,4-дифтор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл]акрилову кислоту у вигляді чистої солі з HCl.

1H ЯМР (DMCO- d_6) δ : 12,53 (с, 1H); 8,91 (м, 1H); 8,58 (м, 1H); 7,54 (д, J=16,0Гц, 1H); 7,49 (м, 2H); 7,18 (м, 2H); 7,11 (м, 2H); 6,67 (д, J=16,0Гц, 1H); 6,0 (д, J=4,4Гц, 1H); 4,27 (м, 1H); 4,23 (м, 2H); 3,17 (м, 1H); 3,09 (дд, J=13,4, 7,05Гц, 2H); 2,96 (м, 1H); 2,56 (м, 3H); 1,96 (д, J=5,4Гц, 2H); 1,39 (с, 6H).

Приклад 2

Одержання гідрохлориду 3-{3,4-дифтор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл]пропіонової кислоти

До розчину акрилової кислоти приклади 1 (2,5г, 5,62ммоль) в оцтовій кислоті (30мл) і етилацетаті (20мл) додають 5% Pd/CaO_3 (0,50г). Реакційну колбу продувають H_2 і ізолюють у H_2 -камері на 15 годин. Дану суміш фільтрують через целіт і фільтрат концентрують до об'єму приблизно 5мл. Додають толуол (100мл) і 2M HCl у діетиловому ефірі (10мл) і розчин концентрують до білої твердої речовини.

Дану тверду речовину суспендують в ацетонітрилі і обробляють 2M HCl у діетиловому ефірі. Даний розчин концентрують досуха, одержуючи зазначену в заголовку сполуку, як сіль HCl у вигляді білої твердої речовини:

1H ЯМР (DMCO- D_6) δ : 9,0 (м, 1H); 8,6 (м, 1H); 7,19 (м, 2H); 7,11 (м, 2H); 6,98 (удаваний д, J=7,1Гц, 1H); 6,91 (м, 1H); 6,0 (широкий с, 1H); 4,27 (м, 1H); 4,14 (д, J=5,1Гц, 2H); 3,20 (м, 1H); 3,10 (м, 2H); 2,98 (м, 1H); 2,79 (т, J=7,7Гц, 2H); 2,58 (м, 5H); 1,97 (д, J=5,4Гц, 2H); 1,39 (с, 6H). РХМС (m/z) M+N=448.

Приклад 3

Одержання гідрохлориду етилового ефіру 3-{3,4-дифтор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-иметилетиламіно)пропокси]феніл]пропіонової кислоти

До суспензії пропіонової кислоти приклади 2 (2г) у етанолі (20мл) додають 2M HCl у діетиловому ефірі (2мл). Дану суміш нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури отриманий розчин концентрують до жовтого масла і сушать у вакуумі.

Вміст колби затвердіває, даючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді солі HCl (2г):

1H ЯМР (DMCO- d_6) δ : 9,05 (м, 1H); 8,62 (м, 1H);

7,18 (м, 2H); 7,11 (м, 2H); 6,98 (удаваний d, J=7,1Гц, 1H); 6,91 (м, 1H); 6,0 (широкий з, 1H); 4,27 (м, 1H); 4,14 (д, J=5,2Гц, 2H); 4,06 (квартет, J=7,1Гц, 2H); 3,18 (м, 1H); 3,09 (м, 2H); 2,98 (м, 1H); 2,82 (т, J=7,5Гц, 2H); 2,61 (м, 5H); 1,97 (д, J=5,4Гц, 2H); 1,39 (с, 6H); 1,17 (т, J=7,1Гц, 3H). PXMC (m/z) M+N=476.

Приклад 4

Одержання гідрохлориду 5-{3,4-дифтор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пентанової кислоти

Зазначену в заголовку сполуку одержують в дві стадії способами, описаними вище для одержання сполуки прикладу 1, за винятком того, що використовують етил-4-пентеноат замість етилакрилату в реакції сполучення Хека, одержуючи етиловий ефір 5-{3,4-дифтор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пент-4-енової кислоти. Продукт реакції Хека, етиловий ефір гідролізують до карбонової кислоти способом, аналогічним описаному вище. Одержання солі HCl проводять описаним вище способом:

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 8,9 (широкий, 1H); 8,55 (широкий, 1H); 7,18 (м, 2H); 7,07 (м, 5H); 6,38 (с, 1H); 5,99 (широкий з, 1H); 4,25 (м, 1H); 4,15 (м, 2H); 3,36 (м, 2H); 3,19 (м, 1H); 3,08 (дд, J=13,3, 7,05Гц, 2H); 2,95 (м, 1H); 2,55 (м, 3H); 2,40 (с, 2H); 1,95 (д, J=5,3Гц, 2H); 1,39 (с, 6H). PXMC (m/z) M+N=474,6.

Приклад 5

Одержання 5-{3,4-дифтор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пентанової кислоти

Зазначену в заголовку кислоту одержують гідруванням у присутності каталітичного Pd/CaO₃ в оцтовій кислоті і етилацетаті способом, аналогічним описаному вище в прикладі 2:

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 8,75 (м, 1H); 8,50 (м, 1H); 7,19 (м, 2H); 7,10 (м, 2H); 6,90 (м, 2H); 5,95 (д, J=4,3Гц, 1H); 4,22 (м, 1H); 4,15 (м, 2H); 3,4 (м, 2H); 3,20 (м, 1H); 3,10 (дд, J=13,8, 7,2Гц, 2H); 2,98 (м, 1H); 2,60 (м, 3H); 2,24 (т, J=7,2Гц, 2H); 1,95 (д, J=5,7Гц, 2H); 1,56 (м, 2H); 1,51 (м, 2H); 1,38 (с, 6H). PXMC (m/z) M+N=476.

Приклад 6

Одержання етилового ефіру 5-{3,4-дифтор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пентанової кислоти

До розчину етилового ефіру 5-{3,4-дифтор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пент-4-енової кислоти прикладу 4 (12,0г, 23,95ммоль) у етанолі (250мл) додають 5% Pd/CaCO₃ (2,4г). Реакційну колбу продувають H₂ і ізолюють у H₂-камері на 15 годин. Дану суміш фільтрують через целіт і фільтрат концентрують. Колоночна хроматографія залишку (SiO₂, 5% CH₃OH/CH₂Cl₂) забезпечує чистий продукт - ефір, що перетворюють у сіль HCl, застосовуючи описаний вище спосіб.

Приклад 7

Одержання гідрохлориду етилового ефіру 3-{4-бром-3-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової

кислоти

(а) Етиловий ефір 3-(3-гідроксифеніл)пропіонової кислоти

До розчину комерційно доступної 3-(3-гідроксифеніл)пропіонової кислоти (25г, 150,4ммоль) у етанолі (250мл) додають концентровану сірчану кислоту (3,0мл). Розчин нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник видаляють у вакуумі і отримане масло розбавляють етилацетатом і поміщають у ділительну лійку. Органічну частину екстрагують двічі 5% NaHCO₃ і один раз насиченим розчином солі. Даний розчин сушать (MgO₄), фільтрують і концентрують до темного червоно-коричневого масла (30г). Даний матеріал переносять на наступну стадію без додаткового очищення.

(б) Етиловий ефір 3-(4-бром-3-гідроксифеніл)пропіонової кислоти

До розчину етилового ефіру 3-(3-гідроксифеніл)пропіонової кислоти (2,0г, 10,31ммоль) у хлороформі (0,2М, 51мл) при -10°C додають N-бромсукцинімід (1,93г, 10,83ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі розчин концентрують у вакуумі й очищають методом колоночної флеш-хроматографії (SiO₂, від 5 до 15% етилацетат/гексан), одержуючи продукт у вигляді безбарвного масла (0,45г, 16%).

(с) (R)-2-(5-бром-2,3-дифторфеноксиметил)оксиран

Суспензію етилового ефіру 3-(4-бром-3-гідроксифеніл)пропіонової кислоти (0,6г, 2,20ммоль) і K₂CO₃ (0,91г, 6,59ммоль) в ацетоні (0,1М, 22мл) нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 30хв. Після охолодження даної суміші до кімнатної температури додають (2R)-(-)-гліцидил 3-нітробензолсульфонат (0,57г, 2,20ммоль) і отриману суміш нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Тверді речовини видаляють фільтруванням і промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують і розподіляють між етилацетатом і 1N HCl. Органічну частину промивають послідовно 5% NaHCO₃ і насиченим розчином солі, сушать (MgO₄), фільтрують і концентрують до жовтого масла.

(д) Гідрохлорид етилового ефіру 3-{4-бром-3-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти

Розчин сирого оксирану (0,7г) і 2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіну (0,42г, 2,2ммоль) у етанолі (0,2М, 11мл) нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Після видалення розчинника сирі реакційну суміш очищають методом РКХ (5% CH₃OH/CH₂Cl₂), одержуючи чистий продукт у вигляді жовтого масла. Даний матеріал розчиняють в ацетонітрилі і CH₂Cl₂ і обробляють 2М HCl у діетиловому ефірі. Видалення розчинників і сушіння у вакуумі дають зазначену в заголовку сполуку як сіль HCl у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,5г, 44% для 2 стадій).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 8,70 (м, 1H); 8,52 (м, 1H); 7,47 (д, J=8,1Гц, 1H); 7,18 (м, 2H); 7,11 (м, 2H); 7,05

(д, J=1,7Гц, 1H); 6,79 (дд, J=8,1, 1,6Гц, 1H); 5,92 (д, J=4,7Гц, 1H); 4,15 (м, 1H); 4,05 (квартет, J=7,1Гц, 3H); 3,25 (м, 1H); 3,09 (м, 3H); 2,83 (т, J=7,4Гц, 2H); 2,64 (т, J=7,4Гц, 2H); 2,56 (м, 3H); 1,96 (д, J=5,5Гц, 2H); 1,39 (с, 6H); 1,17 (т, J=7,1Гц, 3H). РХМС (m/z) M+N=518/520.

Приклад 8

Одержання гідрохлориду 3-{4-бром-3-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти

До розчину етилового ефіру 3-{4-бром-3-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти прикладу 7 (0,25г, 0,48ммоль) у етанолі (4мл) і воді (0,8мл) додають 2N NaOH (0,36мл, 0,72ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Етанол видаляють і залишок розбавляють водою, доводять рН до 6 і екстрагують тричі CH_2Cl_2 . Органічну частину сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи чистий цвітеріон у вигляді білої твердої речовини.

До ацетонітрильної суспензії цвітеріонного продукту додають 2M HCl у діетиловому ефірі. Даний матеріал швидко переходить у розчин і потім осаджується у вигляді білої кристалічної речовини, даючи чисту сіль HCl, що виділяють фільтруванням і сушать у вакуумі (0,18г, 76%): ^1H ЯМР (DMCO- d_6) δ : 8,80 (м, 1H); 8,55 (м, 1H); 7,47 (д, J=8,1Гц, 1H); 7,19 (м, 2H); 7,11 (м, 2H); 7,05 (д, J=1,7Гц, 1H); 6,79 (дд, J=8,1, 1,7Гц, 1H); 5,93 (широкий с, 1H); 4,25 (м, 1H); 4,16 (м, 1H); 4,05 (м, 1H); 3,26 (м, 1H); 3,09 (м, 3H); 2,80 (т, J=7,6Гц, 2H); 2,62-2,52 (м, 5H); 1,96 (д, J=5,4Гц, 2H); 1,39 (с, 6H). РХМС (m/z) M+N=490/492.

Приклад 9

Одержання гідрохлориду 3-{2,3-дифтор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти

(а) 4-бром-2,3-дифтороксиранілметоксибензол
Розчин сирого 4-бром-2,3-дифторфенолу (0,40г) [отриманий із застосуванням опублікованої методики WOO121606] і (2R)-гліцидил 3-нітробензолсульфонату (0,49г) у сухому ацетоні (19мл) обробляють карбонатом калію (0,79г) і кип'ятять зі зворотним холодильником під азотом протягом 12 годин. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують, фільтрат концентрують у вакуумі і залишок піддають флеш-хроматографії (20% етилацетат/гексан), одержуючи необхідний продукт (0,33г) з виходом 71%.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,23-7,19 (м, 1H), 6,74-6,71 (м, 1H), 4,35-4,32 (м, 1H), 4,03-3,99 (м, 1H), 3,38-3,35 (м, 1H), 2,93-2,92 (м, 1H), 2,77-2,76 (м, 1H).

(б) (R)-1-(4-бром-2,3-дифторфенокси)-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропан-2-ол

Суміш 2-(5-бром-2,3-дифторфеноксиметил)оксирану прикладу 8а (2,12г, 8ммоль) і 2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіну (1,51г, 8ммоль) поміщають в абсолютний етанол (32мл) і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі. Після витрати усього епоксиду реакційну суміш охолоджують,

концентрують і піддають флеш-хроматографії (10% метанол/дихлорметан), одержуючи необхідний продукт (3,06г, 84%). МС (EP) m/z 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(с) Етиловий ефір (E)-3-{2,3-дифтор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}акрилової кислоти

У герметичну пробірку на 150мл завантажують за допомогою стрижня, що перемішує, (R)-1-(4-бром-2,3-дифторфенокси)-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропан-2-ол (3,06г) 1 і пропіонітрил (70мл). До суміші додають послідовно $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,151г), $\text{P}(\text{O-tol})_3$ (0,82г), етилакрилат (1,35г), триетиламін (2,73г) і обезкиснюють реакційну суміш, барботуючи азот протягом 15хв. Герметичну пробірку щільно закривають і занурюють у попередньо нагріту (120°C) масляну баню. Реакційну суміш нагрівають при даній температурі протягом 12 годин. Охолоджують до температури навколишнього середовища і концентрують при зниженому тиску. Сирий залишок очищують методом колоночної флеш-хроматографії, елюючи спочатку 50% EtOAc у гексані і 100% EtOAc. У цей час суміші елюючих розчинників переключають на 100% дихлорметан, 5% MeOH у дихлорметані, а потім 8% MeOH у дихлорметані. Продукт збирають і концентрують, одержуючи необхідний продукт (2,40г, 75%) у вигляді ясно-жовтої піни. МС (EP) m/z 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(д) Етиловий ефір 3-{2,3-дифтор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти

У круглодонну колбу на 250мл, постачену магнітною мішалкою, вносять сполуку прикладу 8 (2,40г) і 100мл абсолютного етанолу. До суміші додають 0,24г (10% мас/мас.) каталізатора (Pd/CaCO_3) і поміщають в атмосферу водню. Через 16год. перемішування усі вихідні матеріали витрачаються. Реакційну суміш фільтрують через набивання з целіту, промивають додатково кількістю етанолу і концентрують, одержуючи сирий продукт (2,35г, 98%). МС (EP) m/z 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(е) Гідрохлорид 3-{2,3-дифтор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти

Розчин складного ефіру (1,6г) у етанолі (30мл) обробляють 2,5N NaOH (6мл) і перемішують при кімнатній температурі під аргоном протягом ночі. Етанол видаляють у вакуумі і водному шарі розбавляють водою (10мл) і потім екстрагують ефіром (3×20мл). Водний шар збирають і доводять рН до 5 за допомогою концентрованої HCl при перемішуванні. Висаджену білу тверду речовину збирають фільтруванням і сушать на повітрі, одержуючи 1,3г (86%) білої твердої речовини: МС (EP) m/z 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Дану кислоту (0,65г) суспендують у сухому ацетонітрилі (15мл) і обробляють 2,0M HCl (4мл) в ефірі. Через кілька хвилин реакційна суміш стає гомогенною, коли руйнується біла тверда речовина. Реакційну суміш перемішують ще 10хв., після чого її фільтрують і сушать, одержуючи

зазначену в заголовку сполуку (0,52г, 15 74%). МС (EP) m/z 448 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,63 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,13-6,90 (м, 6H), 5,86 (д, 1H), 4,14 (широкий, 1H), 4,05 (д, 2H), 3,13-3,09 (м, 1H), 3,04 і 3,00 (дд, 2H), 2,93-2,89 (м, 1H), 2,75 (т, 2H), 2,55-2,44 (м, 5H), 1,89 (д, 2H), 1,31 (с, 6H).

Приклад 10

Одержання гідрохлориду 3-{2,3-дифтор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти

Кислоту прикладу 9 (0,65г) розчиняють в абсолютному етанолі (10мл) і додають каталітичну кількість концентрованої сірчаної кислоти. Реакційну суміш перемішують і нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрують, потім розбавляють етилацетатом і промивають 2,5N NaOH (2×10мл), насиченим розчином солі (10мл), сушать над сульфатом натрію.

Фільтрат концентрують, очищають методом ВЕРХ і перетворюють у сіль HCl, застосовуючи стандартний протокол. МС (EP) m/z 476 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,72 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,20-6,99 (м, 6H), 5,93 (д, 1H), 4,20 (широкий, 1H), 4,12 (д, 2H), 4,04 (квartet, 2H), 3,20-3,16 (м, 1H), 3,11 і 3,07 (дд, 2H), 3,00-2,96 (м, 1H), 2,85 (т, 2H), 2,62-2,51 (м, 5H), 1,95 (д, 2H), 1,37 (с, 6H), 1,15 (т, 3H).

Приклад 11

Одержання гідрохлориду (E)-3-{2,3-дихлор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}акрилової кислоти

(a) 4-бром-2,3-дихлорфенол

У круглодонній колбі на 250мл розчиняють 10г 2,3-дихлорфенолу в суміші розчинників (крижана оцтова кислота (16мл) і хлороформ (4мл)) і охолоджують до 10°C. До даної суміші додають по краплі бром (3,45мл) у 15мл крижаної оцтової кислоти, підтримуючи температуру. Реакційну суміш енергійно перемішують при додаванні бром у продовжують енергійне перемішування протягом 0,5 години, після закінчення додавання. У даний момент реакційну суміш виливають у колбу, що містить 60мл води і 30мл дихлорметану. Органічний шар відокремлюють і водний шар екстрагують дихлорметаном (3×50мл). Органічні шари поєднують, промивають насиченим бікарбонатом натрію (3×100мл) і насиченим розчином солі (100мл) і сушать над сульфатом натрію. Сирий продукт (9,65г) переносять на наступну стадію без якого-небудь очищення. 1H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ : 7,47 і 6,89 (AB kvartet, 2H), 5,69 (широкий, 1H).

(b) 4-бром-2,3-дихлороксиранілметокси бензол Розчин сирого 4-бром-2,3-дихлорфенолу (7,96г) і (2R)-гліцидил 3-нітробензолсульфонату (8,52г) у сухому ацетоні (250мл) обробляють карбонатом калію (13,61г) і кип'ятять зі зворотним холодильником під азотом протягом 12 годин. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі, залишок піддають флеш-хроматографії (20% етилацетат/гексан), одержуючи необхідний продукт (6,94г) з виходом 71%. 1H ЯМР (400МГц,

CDCl₃) δ : 7,48 і 6,82 (д, 2H), 4,37 і 4,34 (дд, 1H), 4,06 і 4,03 (дд, 1H), 3,42-3,39 (м, 1H), 2,96-2,94 (м, 1H), 2,85-2,83 (м, 1H).

(c) (R)-1-(4-бром-2,3-дихлорфенокси)-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропан-2-ол

Суміш епоксиду (0,5г) і інданіламіну (0,32г) вносять в абсолютний етанол (16мл) і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі. Після витрати усього епоксиду реакційну суміш охолоджують, концентрують і очищають методом флеш-хроматографії (10% метанол/дихлорметан), одержуючи 86% необхідного продукту (0,71г). МС (EP) m/e 488 $[M+H]^+$.

(d) Етиловий ефір (E)-3-{2,3-дихлор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}акрилової кислоти

У герметичну пробірку на 75мл завантажують за допомогою стрижня, що перемішує, бромід (0,9г) і пропіонітрил (10мл). До даної суміші додають послідовно Pd(OAc)₂ (0,042г), P(O-tol)₃ (0,23г) і етилакрилат (0,40мл) і обезкиснюють реакційну суміш, барботуючи азот протягом 15хв. Герметичну трубку щільно закривають і занурюють у попередньо нагріту (120°C) масляну баню. Реакційну суміш нагрівають при даній температурі протягом 12 годин. Охолоджують до температури навколишнього середовища і концентрують при зниженому тиску. Сирий залишок очищають методом колоночної флеш-хроматографії, елюючи спочатку 50% EtOAc у гексані і 100% EtOAc. У цей час суміші елюючих розчинників переключають на 100% ДХМ, 5% Меон у дихлорметані, а потім 8% МеОН у ДХМ. Продукт збирають і концентрують, одержуючи необхідний продукт (0,95г) з виходом 98% у вигляді ясно-жовтої піни. МС (EP) m/e 506 $[M+H]^+$.

(e) (E)-3-{2,3-дихлор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}акрилової кислоти гідрохлорид

Розчин складного ефіру (5,0г) у етанолі (49мл) обробляють 2,5N NaOH (4,5мл) і перемішують під аргоном протягом ночі. Етанол видаляють у вакуумі і водний шар розбавляють водою (10мл) і потім екстрагують ефіром (3×100мл). Водний шар збирають і доводять рН до 4 за допомогою концентрованої HCl при перемішуванні. Висаджену білу тверду речовину збирають фільтруванням і сушать на повітрі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (3,92г, 83%). МС (EP) m/e 478 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,76 і 7,15 (AB kvartet, 2H), 7,66 (д, 1H), 7,06-6,97 (м, 4H), 6,41 (д, 1H), 4,12-3,92 (м, 3H), 3,20 (широкий, 1H), 2,95 і 2,92 (дд, 2H), 2,84 і 2,81 (дд, 2H), 2,70 і 2,67 (дд, 2H), 2,50-2,43 (м, 2H), 1,67 (д, 2H), 1,10 (с, 6H).

Приклад 12

Одержання гідрохлориду 3-{2,3-хлор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти

У круглодонну колбу на 250мл, постачену магнітною мішалкою, поміщають акрилову кислоту прикладу 11 (2,0г), 100мл абсолютного етанолу і 50мл метанолу. До даної суміші додають 0,2г (10%

мас/мас.) каталізатора (5% родій/ Al_2O_3) і поміщають в атмосферу водню. Через 16 год. перемішування усі вихідні матеріали витрачаються. Реакційну суміш фільтрують через набивання з целіту, промивають додатково кількістю метанолу і концентрують, одержуючи необхідний продукт (1,96 г) з виходом 98%. МС (ЕР) m/e 480,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Кислоту (0,5 г) суспендують у сухому ацетонітрилі (10 мл) і обробляють 1,0 М HCl (5,2 мл) в ефірі. Реакційну суміш перемішують протягом 15 хв., потім концентрують, одержуючи ясно-жовту піну з кількісним виходом. МС (ЕР) m/e 480,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,64 (т, 1H), 8,45 (т, 1H), 7,27 (д, 1H), 7,15-7,04 (м, 4H), 5,86 (д, 1H), 4,20-4,03 (м, 3H), 3,37-2,82 (м, 10H), 2,55-2,45 (м, 2H), 1,93 (д, 2H), 1,35 (с, 6H).

Приклад 13

Одержання трифторацетата етилового ефіру 3-{2,3-хлор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти

Кислоту прикладу 12 (2,0 г) розчиняють в абсолютному етанолі (50 мл) і додають каталітичну кількість концентрованої сірчаної кислоти. Реакційну суміш перемішують і нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Наступного дня реакційну суміш концентрують, розбавляють етилацетатом і промивають 2,5 N NaOH (2×20 мл), насиченим розчином солі (20 мл) і сушать над сульфатом натрію. МС (ЕР) m/e 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Етиловий ефір (33,7 г) розчиняють у сухому ацетонітрилі і поміщають в інертну атмосферу. До даної суміші додають 6 мл трифтороцтової кислоти, перемішують протягом 15 хв. і концентрують, одержуючи густий ясно-жовтий сироп з кількісним виходом (41,2 г). МС (ЕР) m/e 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,35 (широкий, 2H), 7,31-3,0 (д, 1H), 7,20-7,08 (м, 5H), 5,91 (широкий, 1H), 4,20-4,02 (м, 5H), 3,27-3,20 (м, 1H), 3,09, 3,05 (дд, 1H), 2,95 (т, 1H), 2,61-2,47 (м, 5H), 1,93 (д, 2H), 1,35 (с, 6H), 1,28 (д, 3H), 1,16 (т, 3H).

Приклад 14

Одержання гідрохлориду етилового ефіру 3-{4-фтор-3-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти

(a) (R)-2-(5-бром-2-фторфеноксиметил)оксиран

Розчин сирого 5-бром-2-фторфенолу (4,0 г), отриманого з застосуванням літературної методики [EP0238272], і (2R)-гліцидил 3-нітробензолсульфонату (5,37 г) у сухому ацетоні (175 мл) обробляють карбонатом калію (8,58 г) і кип'ятять зі зворотним холодильником під азотом протягом 12 годин. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі, залишок піддають флеш-хроматографії (20% етилацетат/гексан), одержуючи необхідний продукт (4,25 г) з виходом 82%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,15-6,96 (м, 3H), 4,33 і 4,30 (дд, 1H), 4,02 і 4,00 (дд, 1H), 3,41-3,37 (м, 1H), 2,97 (м, 1H), 2,78 (м, 1H).

(b) (R)-1-(5-бром-2-фторфенокси)-3-(2-індан-2-

іл-1,1-диметилетиламіно)пропан-2-ол

Суміш епоксиду (3,0 г) і інданіламіну (2,24 г) поміщають в абсолютний етанол (60 мл) і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі. Після витрати усього епоксиду реакційну суміш охолоджують, концентрують і очищають методом флеш-хроматографії (10% метанол/дихлорметан), одержуючи 87% необхідний продукт (4,55 г). МС (ЕР) m/e 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(c) Етиловий ефір (E)-3-{4-фтор-3-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}акрилової кислоти

У герметичну пробірку завантажують за допомогою стрижня, що перемішує, бромід (5,20 г) і пропіонітрил (60 мл). До даної суміші додають послідовно $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,54 г), $\text{P}(\text{O-tol})_3$ (2,91 г) і етилакрилат (1,95 мл) і обезкиснюють реакційну суміш барбуючи азот протягом 15 хв. Герметичну пробірку щільно закривають і занурюють у попередньо нагріту (120°C) масляну баню. Реакційну суміш нагрівають при даній температурі протягом 12 годин. Охолоджують до температури навколишнього середовища і концентрують при зниженому тиску. Сирий залишок очищають методом колоночної флеш-хроматографії, елюючи спочатку 50% EtOAc у гексані і 100% EtOAc . У цей час суміші елюючих розчинників переключають на 100% ДХМ, 5% MeOH у дихлорметані, а потім 8% MeOH у ДХМ. Продукт збирають і концентрують, одержуючи необхідний продукт (4,81 г) з виходом 88% у вигляді ясно-жовтої піни. МС (ЕР) m/e 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(d) Гідрохлорид етилового ефіру 3-{4-фтор-3-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пент-4-енової кислоти

У круглодонну колбу на 250 мл, постачену магнітною мішалкою, завантажують етилакрилат (3,2 г, 7 ммоль), 100 мл абсолютного етанолу. До даної суміші додають 0,32 г (10% мас/мас.) каталізатора (Pd/CaCO_3) і поміщають в атмосферу водню. Через 16 год. перемішування усі вихідні матеріали витрачаються. Реакційну суміш фільтрують через набивання з целіту, промивають додатково кількістю етанолу і концентрують, одержуючи необхідний продукт 7 (3,12 г, 97%). МС (ЕР) m/z 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Складний ефір 7 (0,5 г, 1 ммоль) суспендують у сухому ацетонітрилі (10 мл) і обробляють 2,0 М HCl (3 мл, 5 екв.) в ефірі. Через кілька хвилин реакційна суміш стає гомогенною, коли руйнується біла тверда речовина. Реакційну суміш перемішують ще 10 хв., після чого фільтрують і сушать, одержуючи необхідну сіль (0,43 г, 80%). МС (ЕР) m/z 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,56 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,28-7,15 (м, 6H), 6,91-6,88 (м, 1H), 5,98 (д, 1H), 4,26 (широкий, 1H), 4,19-4,14 (м, 2H), 4,13 (квartet, 2H), 3,30-3,24 (м, 1H), 3,18 і 3,14 (дд, 2H), 3,09-3,02 (м, 1H), 2,90 (т, 2H), 2,71-2,57 (м, 5H), 2,02 (д, 2H), 1,45 (с, 6H), 1,28 (т, 3H).

Приклад 15

Одержання гідрохлориду 3-{4-фтор-3-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти

Розчин складного ефіру прикладу 14 (2,58г, 5,6ммоль) у етанолі (250мл) обробляють 2,5N NaOH (10мл, 4,5екв.) і перемішують при кімнатній температурі під аргоном протягом ночі. Етанол видаляють у вакуумі і водному шарі розбавляють водою (30мл) і потім екстрагують ефіром (3×100мл). Водний шар збирають і доводять рН до 5 концентрованою HCl при перемішуванні. Висаджену білу тверду речовину збирають фільтруванням і сушать на повітрі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку 8 (1,98г, 81%). МС (ЕР) m/z 430 [M+H]⁺.

Кислоту 8 (0,10г, 0,23ммоль) суспендують у сухому ацетонітрилі (5мл) і обробляють 2,0M HCl (1мл, 5екв.) в ефірі. Через кілька хвилин реакційна суміш стає гомогенною, коли біла тверда речовина руйнується. Реакційну суміш перемішують ще 10хв., після чого її фільтрують і сушать, одержуючи необхідну сіль (96мг, 89%). МС (ЕР) m/z 430 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ: 8,61 (т, 1H), 8,43 (т, 1H), 7,20-7,07 (м, 6H), 6,84-6,81 (м, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,20 (широкий, 1H), 4,12-4,07 (м, 2H), 3,22-3,17 (м, 1H), 3,11 і 3,07 (дд, 2H), 3,01-2,97 (м, 1H), 2,79 (т, 2H), 2,62-2,49 (м, 5H), 1,95 (д, 2H), 1,38 (с, 6H).

Приклад 16

Одержання гідрохлориду етилового ефіру 3-{2-хлор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти

(а) Етиловий ефір 3-(2-хлор-5-гідроксифеніл)пропіонової кислоти

До розчину етилового ефіру 3-(3-гідроксифеніл)пропіонової кислоти (1,0г, 5,15ммоль) у діетиловому ефірі (50мл) при 0°C додають сульфурилхлорид (0,493мл, 6,18ммоль). Через 2,5 години при 0°C реакцію гасять насиченим карбонатом натрію (50мл). Водний шар екстрагують етилацетатом. Органічні частини поєднують і сушать сульфатом магнію. Розчинник видаляють у вакуумі, одержуючи сирий продукт, що очищають методом колоночної хроматографії (10% етилацетат/гексан). Зазначену в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної олії (0,73г, вихід 62%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 6,96 (д, J=10,1Гц, 1H); 6,54(д, J=2,97Гц, 1H); 6,46 (дд, J=8,6, 3,0Гц, 1H); 3,96 (дд, J=12,5 5,3Гц, 2H); 2,82-2,78 (м, 2H); 1,08-1,00 (м, 3H).

(б) Гідрохлорид етилового ефіру 3-{2-хлор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти

Застосовуючи описані вище в прикладах 1а-б методики, перетворюють етиловий ефір 3-(2-хлор-5-гідроксифеніл)пропіонової кислоти в зазначену в заголовку сполуку: РХМС (m/z) M+H=474,4.

Приклад 17

Одержання гідрохлориду 3-{2-хлор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти

Етиловий ефір прикладу 16 омилують, одержуючи зазначену в заголовку сполуку. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 8,78 (с, 1H); 8,46 (с, 1H); 7,36 (д, J=8,7Гц, 2H); 7,20-7,18 (м, 2H); 7,12-7,16 (м, 2H); 6,90 (с, 1H); 6,86 (д, J=3,0Гц, 1H); 4,02-3,98 (м, 2H);

3,36-3,32 (м, 2H); 3,12-3,04 (м, 2H); 2,90-2,84 (м, 2H); 2,62-2,44 (м, 6H); 1,38 (с, 6H). РХМС (m/z) M+H=446/448.

Приклад 18

Одержання етилового ефіру 3-{2,4-дихлор-5-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти

До розчину етилового ефіру 3-{3-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти (0,35г, 0,683ммоль, отриманої з етилового ефіру 3-(3-гідроксифеніл)пропіонової кислоти описаними тут способами) у хлороформі (6,8мл) додають N-хлорсукцинімід (0,27г, 2,05ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник видаляють у вакуумі і сирий продукт очищають методом ВЕРХ з оберненою фазою (65% CH₃CN/H₂O з 0,1% TFA). Чистий продукт одержують у вигляді білої твердої речовини (0,12г, вихід 30%): ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,2 (с, 1H); 7,26 (с, 1H); 7,18-7,12 (м, 4H); 6,86 (с, 1H); 4,51 (с, 1H); 4,28-4,18 (м, 2H); 4,16-4,12 (м, 2H); 3,40 (м, 1H); 3,22-3,18 (м, 2H); 3,14 (дд, J=15, 7,6Гц, 2H); 3,00 (т, J=7,5Гц, 2H); 2,26-2,22 (м, 2H); 2,60 (т, J=7,5 Гц, 2H); 2,54 (м, 1H); 2,08 (м, 2H); 1,52 (с, 6H); 1,26 (т, J=7,1Гц, 3H). РХМС (m/z) M+H=508/510/512.

Приклад 19

Одержання 5-{2,3-дихлор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пентанової кислоти

(а) Етиловий ефір (Е)-3-{2,3-дихлор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пент-4-енової кислоти

У герметичну пробірку на 75мл завантажують за допомогою стрижня, що перемішує, (R)-1-(4-бром-2,3-дихлорфенокси)-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропан-2-ол прикладу 11 (2,0г) і пропіонітрил (50мл). До даної суміші додають послідовно Pd(OAc)₂ (0,09г), P(O-tol)₃ (0,5г), етил-4-пентеноат (1,05г) і діізопропіламін (2,08мл) і обезкиснюють реакційну суміш, барботуючи азотом протягом 15хв. Герметичну пробірку щільно закривають і занурюють у попередньо нагріту (120°C) масляну баню. Реакційну суміш нагрівають при даній температурі протягом 12 годин. Охолоджують до температури навколишнього середовища і концентрують при зниженому тиску. Сирий залишок очищають методом колоночної флеш-хроматографії, елюючи спочатку 50% EtOAc у гексані і 100% EtOAc. У цей час суміші елюючих розчинників переключають на 100% дихлорметан, 5% MeOH у дихлорметані, а потім 8% MeOH у дихлорметані. Продукт збирають і концентрують, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (2,0г) з виходом 92% у вигляді ясно-жовтої піни. МС (ЕР) m/e 534 [M+H]⁺.

(б) (Е)-3-{2,3-дихлор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пент-4-енова кислота

Розчин складного ефіру прикладу 19а (2,0г) у

етанолі (2 мл) обробляють 2,5N NaOH (6мл) і перемішують під азотом протягом ночі. Етанол випарюють, водний шар розбавляють водою (10мл) і потім екстрагують ефіром (3×100мл). Доводять рН водного шару до 5 концентрованою HCl, екстрагують дихлорметаном, сушать і концентрують, одержуючи ясно-жовту піну з виходом 81% (1,53г). МС (ЕР) m/e 506 [M+H]⁺.

(с) Трифторацетат 3-{2,3-дихлор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]фенілпент-4-енової кислоти

У круглодонну колбу на 250мл, постачену магнітною мішалкою, завантажують кислоту прикладу 19b (1,0г), 100мл абсолютного етанолу і 50мл метанолу. До даної суміші додають 0,2г (10% мас/мас.) каталізатора (5% родій/Al₂O₃) і поміщають в атмосферу водню. Через 16 годин перемішування усі вихідні матеріали витрачаються. Реакційну суміш фільтрують через набивання з целіту, промивають додатковою кількістю метанолу і концентрують. Отриманий ясно-жовтий сироп очищають методом ВЕРХ (елюють сумішшю CH₃CN/H₂O, що містить 0,1% TFA), одержуючи необхідний продукт із виходом 72% (0,88г). МС (ЕР) m/e 508 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400Мгц, DMSO-d₆) δ: 8,19 (широкий, 2H), 7,14 (д, 1H), 7,03-6,92 (м, 5H), 5,77 (широкий, 1H), 4,05-3,91 (м, 2H), 3,13-3,05 (м, 2H), 2,97-2,88 (м, 4H), 2,55-2,35 (м, 4H), 2,08 (т, 2H), 1,77 (д, 2H), 1,63-1,58 (м, 2H), 1,37-1,35 (м, 2H), 1,20 (д, 6H).

Приклад 20

Одержання трифторацетату етилового ефіру 3-{2,3-дихлор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]фенілпент-4-енової кислоти

Кислоту прикладу 19 (0,5г) розчиняють в абсолютному етанолі (10мл) і додають каталітичну кількість концентрованої сірчаної кислоти. Реакційну суміш перемішують і нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Наступного дня реакційну суміш концентрують і розбавляють етилацетатом, промивають 2,5N NaOH (2×20мл), насиченим розчином солі (20мл) і сушать над сульфатом натрію. Сирю суміш очищають методом ВЕРХ (елюють сумішшю CH₃CN/H₂O, що містить 0,1% TFA), одержуючи необхідний продукт із виходом 81% (0,43г). МС (ЕР) m/e 536 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400Мгц, DMSO-d₆) δ: 8,35-8,48 (широкий, 2H), 7,31-7,10 (м, 6H), 4,17-4,01 (м, 5H), 3,26-3,05 (м, 4H), 2,69-2,50 (м, 7H), 2,32 (т, 2H), 1,94 (д, 2H), 1,58-1,54 (т, 2H), 1,33 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,18 (т, 3H).

Приклад 21

Одержання

гідрохлориду етилового ефіру 3-{2,3-дихлор-4-[2-(R)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(R)-метилпропокси]фенілпропіонової кислоти

гідрохлориду етилового ефіру 3-{2,3-дихлор-4-[2-(S)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(S)-метилпропокси]фенілпропіонової кислоти

гідрохлориду етилового ефіру 3-{2,3-дихлор-4-[2-(R)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(S)-

метилпропокси]фенілпропіонової кислоти

гідрохлориду етилового ефіру 3-{2,3-дихлор-4-[2-(S)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(R)-

метилпропокси]фенілпропіонової кислоти

(а) 1-бром-2,3-дихлор-4-(1-метилалілокси)бензол

До холодної суміші буг-3-ен-1-олу (1,29г) і 4-бром-2,3-дихлорфенолу (4,35г) додають послідовно трифенілфосфін (5,65г) і DEAD (3,69г). Реакційну суміш повільно нагрівають до кімнатної температури при перемішуванні. Через 12 годин реакційну суміш концентрують і сирий залишок очищають методом колоночної флеш-хроматографії, елюючи EtOAc у гексані і одержуючи необхідний продукт (3,83г) з виходом 72% у вигляді ясно-жовтої піни. ¹H ЯМР (400Мгц, CDCl₃) δ: 7,44 і 6,77 (AB квартет, 2H), 5,95-5,87 (м, 1H), 5,31-5,20 (м, 2H), 4,81-4,78 (м, 1H), 1,52 (д, 3H).

(b) 2-[1-(4-бром-2,3-дихлорфенокс)етил]оксиран

1-бром-2,3-дихлор-4-(1-метилалілокси)бензол (2,5г), 1,1,1-трифторацетон (6,05мл) і бікарбонат натрію (2,12г) поміщають у суміш розчинників ацетонітрилу і води (2:1, 45мл) і охолоджують до 0°C. Додають трьома порціями оксон (5,19г) і реакційну суміш повільно нагрівають до кімнатної температури. По закінченню реакційну суміш фільтрують, концентрують і повторно розчиняють у етилацетаті. Даний розчин промивають насиченим NH₄Cl, насиченим розчином солі і сушать над сульфатом натрію. Після фільтрування його концентрують і очищають методом колоночної флеш-хроматографії елюючи EtOAc у гексані й одержуючи необхідний продукт (2,39г) з виходом 91% у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400Мгц, CDCl₃) δ: 7,48 (д, 2H), 6,97 (д, 1H), 6,83 (д, 1H), 4,40-4,38 (м, 1H), 4,15-4,08 (м, 1H), 3,25-3,21 (м, 1H), 3,18-3,16 (м, 1H), 2,89 (т, 1H), 2,85-2,68 (м, 3H), 1,49-1,44 (м, 6H).

(с) 3-(4-бром-2,3-дихлорфенокс)-1-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)бутан-2-ол

Суміш епоксиду (4,44г) і інданіламіну (2,69г) поміщають в абсолютний етанол (16мл) і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі. Після витрати усього епоксиду реакційну суміш охолоджують, концентрують і піддають флеш-хроматографії (10% метанол/дихлорметан), одержуючи 93% необхідного продукту (6,61г). МС (ЕР) m/e 502,4 [M+H]⁺.

(d) Етиловий ефір (E)-3-{2,3-дихлор-4-[2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1-метилпропокси]феніл}акрилової кислоти

У герметичну пробірку на 75мл завантажують за допомогою стрижня, що перемішує, бромід прикладу 21 (5,0г) і пропіонітрил (100мл). До даної суміші додають послідовно Pd(OAc)₂ (0,22г), P(O-tol)₃ (1,22г), етилакрилат (2,17мл) і N,N-діізопропілетиламін (7,10мл) і обезкиснюють реакційну суміш, барботуючи азотом протягом 15хв. Герметичну трубку щільно закривають і занурюють у попередньо нагріту (120°C) масляну баню. Реакційну суміш нагрівають при даній температурі протягом 12 годин. Охолоджують до

температури навколишнього середовища і концентрують при зниженому тиску. Сирий залишок очищають методом колоночної флеш-хроматографії, елюючи спочатку 50% EtOAc у гексані і 100% EtOAc. У цей час суміші елюючих розчинників переключають на 100% дихлорметан, 5% MeOH у дихлорметані, а потім 8% MeOH у ДХМ. Продукт збирають і концентрують, одержуючи необхідний продукт (5,10г) з виходом 98% у вигляді ясно-жовтої піни. МС (ЕР) m/e 520 [M+H]⁺.

(е) (Е)-3-{2,3-дихлор-4-[2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1-метилпропокси]феніл}акрилова кислота

Розчин складного ефіру прикладу 21d (5,0г) у етанолі (100мл) обробляють 2,5N NaOH (16мл) і перемішують при кімнатній температурі під аргоном протягом ночі. Етанол видаляють при зниженому тиску, водний шар розбавляють водою (10мл) і потім екстрагують ефіром (3×100мл). Водний шар збирають і доводять рН до 4 концентрованою HCl. Осаджену білу тверду речовину збирають фільтруванням і сушать на повітрі, одержуючи діастереомерні суміші з виходом 77% (3,64г). МС (ЕР) m/e 492 [M+H]⁺.

(ф) 3-{2,3-дихлор-4-[2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1-метилпропокси]феніл}пропіонова кислота

У круглодонну колбу на 250мл, постачену магнітною мішалкою, завантажують акрилову кислоту прикладу 21е (0,58г) і 20мл абсолютного етанолу. До даної суміші додають 0,2г (10% мас/мас.) каталізатора (5% родій/Al₂O₃) і поміщають в атмосферу водню. Через 48 години перемішування усі вихідні матеріали витрачаються. Реакційну суміш фільтрують через набивання з целіту, промивають додатковою кількістю метанолу і концентрують, одержуючи необхідний продукт у вигляді суміші діастереомерів (0,58г). МС (ЕР) m/e 494 [M+H]⁺.

(г) Гідрохлорид етилового ефіру 3-{2,3-дихлор-4-[2-(R)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(R)-метилпропокси]феніл}пропіонової кислоти

Гідрохлорид етилового ефіру 3-{2,3-дихлор-4-[2-(S)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(S)-метилпропокси]феніл}пропіонової кислоти

Гідрохлорид етилового ефіру 3-{2,3-дихлор-4-[2-(R)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(S)-метилпропокси]феніл}пропіонової кислоти

Гідрохлорид етилового ефіру 3-{2,3-дихлор-4-[2-(S)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(R)-метилпропокси]феніл}пропіонової кислоти

Кислоту прикладу 20f (2,50г) розчиняють в абсолютному етанолі і додають каталітичну кількість концентрованої сірчаної кислоти. Реакційну суміш перемішують і нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Наступного дня реакційну суміш концентрують, розбавляють етилацетатом і промивають 2,5N NaOH, насиченим розчином соли і сушать (Na₂SO₄). Сирий залишок очищають методом колоночної флеш-хроматографії,

елюючи спочатку 50% EtOAc у гексані і 100% EtOAc. У цей час суміші елюючих розчинників переключають на 100% дихлорметан, 5% MeOH у дихлорметані, а потім 8% MeOH у ДХМ. Продукт збирають і концентрують, одержуючи необхідний продукт: 0,8г чистого продукту (продуктів) і ще 0,7г продукту з 10% домішок. Чистий продукт, що містить усі чотири діастереомери, розділяють методом ВЕРХ, одержуючи 100-250мг кожного індивідуального діастереомеру зі ступенем чистоти більш 99%. МС (ЕР) m/e 522 [M+H]⁺.

Кожен чистий стереомер суспендують у сухому ацетонітрилі й обробляють 1,0М HCl в ефірі. Через 15хв. реакційну суміш концентрують, одержуючи зазначені в заголовку сполуки у вигляді чистих діастереомерів: кожен індивідуальний діастереомер має молекулярну масу (за даними мас-спектрального аналізу), що узгоджується з молекулярною формулою: МС (ЕР) m/e 522 [M+H]⁺.

Приклад 22

Одержання

гідрохлориду 3-{2,3-дихлор-4-[2-(R)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(R)-метилпропокси]феніл}пропіонової кислоти

гідрохлориду 3-{2,3-дихлор-4-[2-(S)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(S)-метилпропокси]феніл}пропіонової кислоти

гідрохлориду 3-{2,3-дихлор-4-[2-(R)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(S)-метилпропокси]феніл}пропіонової кислоти

гідрохлориду 3-{2,3-дихлор-4-[2-(S)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)-1(R)-метилпропокси]феніл}пропіонової кислоти

Кожний з індивідуальних діастереомерних складних ефірів прикладу 21 омилюють водним NaOH і потім перетворюють у сіль соляної кислоти, обробляючи соляною кислотою в сухому ацетонітрилі й одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

Кожна індивідуальна діастереомерна кислота має молекулярну масу (за даними мас-спектрального аналізу), що узгоджується з молекулярною формулою: МС (ЕР) m/e 494 [M+H]⁺.

Приклад 23

Одержання етилового ефіру 3-{3-хлор-4-[(R)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти

Зазначену в заголовку сполуку одержують, дотримуючись загальної методики прикладу 1a-b за винятком того, що заміняють бром-2,3-дифторфенол на етиловий ефір 3-(3-хлор-4-гідроксифеніл)пропіонової кислоти.

Приклад 24

Одержання 3-{3-хлор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл}пропіонової кислоти

Зазначену в заголовку сполуку одержують, дотримуючись загальної методики прикладу 1 за винятком того, що заміняють бром-2,3-дифторфенол на складний ефір прикладу 23.

Приклад 25

Одержання етилового ефіру 3-{3-бром-4-[(R)-

2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл]пропіонової кислоти

Зазначену в заголовку сполуку одержують, дотримуючись загальної методики прикладу 1 за винятком того, що заміняють бром-2,3-дифторфенол на етиловий ефір 3-(3-бром-4-гідроксифеніл)пропіонової кислоти.

Приклад 26

Одержання 3-{3-хлор-4-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл]пропіонової кислоти

Зазначену в заголовку сполуку одержують, дотримуючись загальної методики прикладу 1 за винятком того, що заміняють бром-2,3-дифторфенол на складний ефір прикладу 25.

Приклад 27

Одержання етилового ефіру 3-{3-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл]пропіонової кислоти

(а) Етиловий ефір 3-(3-гідроксифеніл)пропіонової кислоти
Етанольний розчин (250мл) 3-(3-гідроксифеніл)пропіонової кислоти (25г, 100,4ммоль) і концентрованої сірчаної кислоти (3,0мл) нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 2 годин і потім при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляють, випарюючи на роторі, і залишок переносять у етилацетат. Органічну частину промивають послідовно 5% NaHCO_3 (2х) і насиченим розчином солі, сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують до коричневого масла (30г, кількісно), даний матеріал використовують без додаткового очищення.

(б) Етиловий ефір 3-{3-[(R)-1-оксиранилметокси]феніл]пропіонової кислоти

До ацетонowego розчину (0,15М, 170мл) етилового ефіру 3-(3-гідроксифеніл)пропіонової кислоти (5,0г, 25,77ммоль) додають K_2CO_3 (10,69г, 77,32ммоль) і дану суміш нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 30хв. Після охолодження суміші до кімнатної температури додають (2R)-(-)-гліцидил 3-нітробензолсульфонат (6,68г, 25,77ммоль) і отриману суміш нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури видаляють тверді речовини фільтруванням і добре промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують і розподіляють між етилацетатом і 1N HCl . Органічну частину промивають послідовно 5% NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують до твердого стану. Очищення методом РКХ (30% етилацетат/гексан) дає продукт у вигляді білої твердої речовини з виходом 93% (6,0г). РХМС (m/z) M+H: 187.

(с) Етиловий ефір 3-{3-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл]пропіонової кислоти

Етанольний розчин (0,2М, 100мл) зазначеного вище оксирану (5г, 20,0ммоль) і 2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіну (вільна основа, 3,78г,

20,0ммоль) нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 15 годин. Після видалення розчинника сиру реакційну суміш очищають методом РКХ (від 2 до 5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла з виходом 85% (7,5г). РХМС (m/z) M+H: 440.

Приклад 28

Одержання 3-(3-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл]пропіонової кислоти

До розчину етилового ефіру 3-{3-[(R)-2-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл]пропіонової кислоти (1,3г, 3,0ммоль) прикладу 27 у етанолі (12мл) і воді (3мл) додають 2N NaOH (3мл, 6,0ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Етанол видаляють і залишок розподіляють між діетиловим ефіром і водою. Водну частину промивають 3 рази діетиловим ефіром і потім доводять рН до 5.

Тверда речовина, що осаджується з водного шару, виділяють фільтруванням, одержуючи чистий цвітеріон у вигляді білої твердої речовини.

До ацетонітрильної суспензії цвітеріонного продукту додають 2M HCl у діетиловому ефірі. Речовина швидко переходить у розчин і потім осаджується у вигляді білої твердої речовини, таким чином одержується зазначена в заголовку сполука у вигляді солі HCl , що виділяють фільтруванням і сушать у вакуумі (0,85г, 63%). РХМС (m/z) M+H: 412.

Приклад 29

Одержання 3-{4-[(R)-гідрокси-3-(2-індан-2-іл-1,1-диметилетиламіно)пропокси]феніл]пропіонової кислоти

У круглодонну колбу на 25мл, постачену магнітною мішалкою, завантажують дихлорпропіонову кислоту (0,12г, 0,25ммоль) і 3мл абсолютного етанолу. До даної суміші додають 0,012г (10% мас/мас.) каталізатору (Pd/C) і поміщають в атмосферу водню. Перемішують при кімнатній температурі до завершення дихлорування. Реакційну суміш фільтрують через набивання з целіту, промивають додатково кількістю етанолу, концентрують і очищають методом ВЕРХ, одержуючи сіль TFA (36мг). МС (EP) m/z 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Усі приведені в даному описі публікації, включаючи (але не обмежуючись) патенти і патентні заявки, включені тут у вигляді посилань, начебто для кожної індивідуальної публікації конкретно й індивідуально зазначено, що вона включена тут у вигляді посилання, хоча вони досить повно викладені.

Наведений вище опис цілком розкриває даний винахід, включаючи його кращі варіанти. Модифікації і виправлення варіантів, докладно тут розкритих, включені до обсягу наведеної далі формули винаходу. Не уточнюючи додатково, вважають, що фахівець у даній галузі може, використовуючи наведений опис, застосовувати даний винахід повною мірою. Таким чином, приведені тут приклади складені тільки як ілюстративні і ніяким чином не обмежують обсяг даного винаходу. Варіанти даного винаходу, у яких

заявлені особливі властивості або переваги,
визначені таким чином.