



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 106233

(13) C2

(51) МПК

C07D 213/82 (2006.01)

C07D 239/36 (2006.01)

C07D 261/18 (2006.01)

C07D 271/06 (2006.01)

C07C 233/47 (2006.01)

A61K 31/21 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

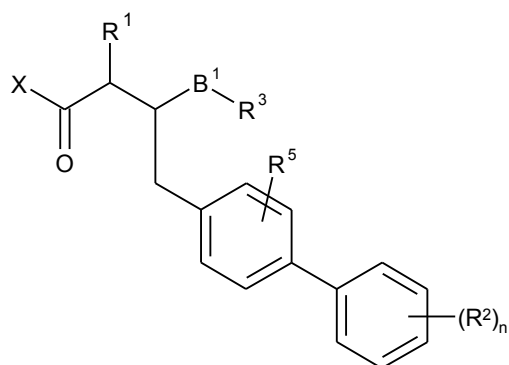
(21) Номер заявки:	а 2011 14061	(72) Винахідник(и):	Коппола Гарі Марк (US/US), Івакі Юкі (JP/US), Каркі Раджешрі Ганеш (IN/US), Каванами Тосіо (JP/US), Ксандер Гарі Майкл (US/US), Могі Мунето (JP/US), Сан Роберт (US/US)
(22) Дата подання заявки:	26.05.2010	(73) Власник(и):	НОВАРТИС АГ, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.08.2014	(74) Представник:	Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/181,756, 61/263,145, 61/324,943	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	GB 2 037 754 A, 16.07.1980 EP 0 497 192 A2, 05.08.1992 DATABASE WPI Week 199227 Thomson Scientific, London, GB; AN 1992-223453 XP002591646 & JP 4 149166 A (NIPPON KAYAKU KK) 22 May 1992 (1992-05-22) YAO W. ET AL.: "Potent P1' biphenylmethyl substituted aggrecanase inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 12, 2002, pages 101-104, XP002591647 Pergamon, Elsevier Science ISSN: 0960-894X
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	28.05.2009, 20.11.2009, 16.04.2010		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	26.03.2012, Бюл.№ 6		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	11.08.2014, Бюл.№ 15		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2010/057247, 26.05.2010		

(54) ЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ АМІНОПРОПІОНОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ІНГІБІТОРИ НЕПРИЛІЗИНУ

(57) Реферат:

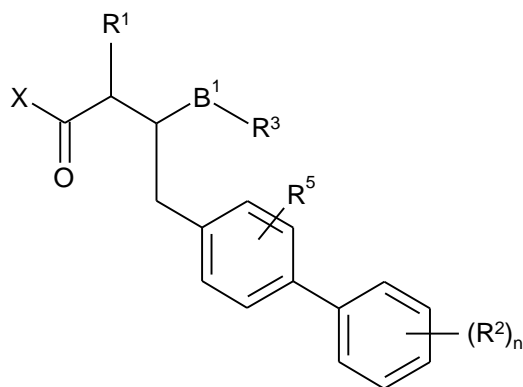
В заявці описана сполука формули I'

UA 106233 C2



Формула I'

або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , B^1 , X та n визначені в даній заявці. В заявці також описані спосіб одержання сполук, запропонованих в даному винаході, та їх застосування в терапії. В заявці також описані комбінація фармакологічно активних засобів та фармацевтична композиція.



РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Ендогенні передсердні натрійуретичні пептиди (ANP), що також називаються передсердними натрійуретичними факторами (ANF) у ссавців виконують роль діуретиків, натрійуретиків та судинорозширюючих засобів. Природні пептиди ANF метаболічно інактивуються, зокрема, руйнуючим ферментом, для якого встановлено, що він відповідає ферменту нейтральній ендопептидазі (NEP) ЕС 3.4.24.11, що також відповідальний, наприклад, за метаболічну інактивацію енкефалінів.

Нейтральна ендопептидаза (ЕС 3.4.24.11; енкефаліназа; атріопептидаза; NEP) є цинк-вмісною металопротеазою, яка розщеплює різні пептидні субстрати по амінній стороні гідрофобних залишків [див. Pharmacol Rev, Vol. 45, p. 87 (1993)]. Субстрати для цього ферменту включають, але не обмежуються тільки ними, передсердний натрійуретичний пептид (ANP, що також називається, як ANF), натрійуретичний пептид головного мозку (BNP), мет- та лей-енкефалін, брадікінін, нейрокінін А, ендотелін-1 та речовина Р. ANP є активним судинорозширюючим засобом та натрійуретичним засобом [див. J Hypertens, Vol. 19, p. 1923 (2001)]. Вливання ANP здоровим суб'єктам приводить до помітного відтворюваного посилення натрійурезу та діурезу, включаючи посилення фракційної екскреції натрію, швидкості сечовидділення та швидкості клубочкової фільтрації [див. J Clin Pharmacol, Vol. 27, p. 927 (1987)]. Однак, ANP має малий період напіввиведення з кровотоку та показано, що в мембранах коркового шару нирок NEP є основним ферментом, що забезпечує розкладання цього пептиду [див. Peptides, Vol. 9, p. 173 (1988)]. Таким чином, інгібітори NEP (інгібітори нейтральної ендопептидази, NEPi) повинні збільшувати вміст ANP у плазмі і, отже, можливо індукують натрійуретичні та діуретичні ефекти.

Цей фермент приймає участь у розкладанні різних біологічно активних олігопептидів, розщеплюючи пептидні зв'язки в амінній стороні гідрофобних амінокислотних залишків. Пептиди, що піддаються метаболізму, включають передсердний натрійуретичний пептид (ANP), бомбезин, брадікінін, пептид, зв'язаний з геном кальцитоніну, ендотеліні, енкефаліні, нейротензин, речовину Р та вазоактивний пептид кишечника. Деякі з цих пептидів мають активну судинорозширюючу та нейрогормональну функції, діуретичну та натрійуретичну активність або опосередковують поведінкові ефекти.

КОРОТКИЙ ВИКЛАД СУТІ ВИНАХОДУ

Задачею даного винаходу є одержання нових сполук, які застосовні як інгібітори нейтральної ендопептидази, наприклад, як інгібітори розкладаючого ANF ферменту у ссавців, таким чином, що вони пролонгують та посилюють діуретичний, натрійуретичний та судинорозширюючий вплив ANF у ссавців шляхом інгібування його розкладу на менш активні метаболіти.

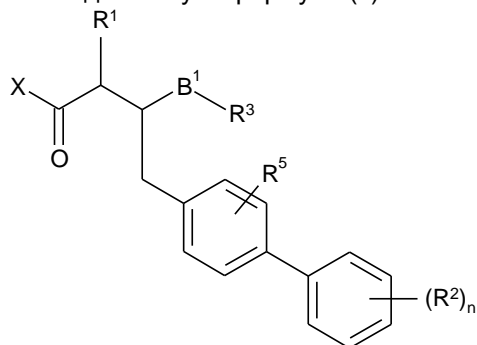
Таким чином, сполуки, запропоновані у даному винаході, є особливо підходящими для лікування патологічних станів та розладів, що реагують на інгібування нейтральної ендопептидази (NEP) ЕС 3.4.24.11.

Таким чином, сполуки, запропоновані у даному винаході, шляхом інгібування нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11 можуть посилювати біологічні ефекти біологічно активних пептидів. Таким чином, ці сполуки, зокрема, застосовні для лікування цілого ряду розладів, включаючи гіпертензію, легеневу гіпертензію, ізольовану систолічну гіпертензію, резистентну гіпертензію, захворювання периферичних судин, серцеву недостатність, застійну серцеву недостатність, гіпертрофію лівого шлуночку, стенокардію, ренальну недостатність (діабетичну або недіабетичну), ниркову недостатність (включаючи набряк та утримання солі), діабетичну нефропатію, недіабетичну нефропатію, нефротичний синдром, гломерулонефрит, склеродермію, гломерулярний склероз, протеїнурію при первинному захворюванні нирок, нирково-судинну гіпертензію, діабетичну ретинопатію та термінальну стадію ниркової недостатності (ТСНН), ендотеліальну дисфункцію, діастолічну дисфункцію, гіпертрофічну кардіоміопатію, діабетичну кардіоміопатію, суправентрикулярну та вентрикулярну аритмію, фібриляцію передсердь (ФП), фіброз серця, тріпотіння передсердь, шкідливе ремоделювання судин, стабілізацію бляшки, інфаркт міокарда (ІМ), фіброз нирок, полікістозне захворювання нирок (ПЗН), легеневу артеріальну гіпертензію, ниркову недостатність (включаючи набряк та утримання солі), циклічний набряк, хворобу Мен'єра, гіперальдостеронізм (первинний та вторинний) та гіперкальціурію, асцити. Крім того, внаслідок їх здатності посилювати вплив ANF, ці сполуки застосовні для лікування глаукоми. Додатковим наслідком їх здатності інгібувати нейтральну ендопептидазу ЕС 3.4.24.11 сполуки, запропоновані у даному винаході, можуть проявляти активність для лікування в інших областях, включаючи, наприклад, лікування порушення менструального циклу, передчасних пологів, прееклампсії, ендометріозу та репродуктивних розладів (особливо чоловічого та жіночого безпліддя, синдрому полікістозних яєчників, відторгнення трансплантату). Крім того, сполуки, запропоновані у даному винаході,

повинні лікувати астму, обструктивне апное у сні, запалення, лейкоз, біль, епілепсію, афективні розлади, такі як депресія, та психотичний патологічний стан, такий як слабоумство та стареча сплутаність свідомості, ожиріння та шлунково-кишкові порушення (особливо діарею та синдром подразненої товстої кишки), загоєння ран (особливо діабетичних та венозних виразок та пролежнів), септичний шок, модулювати секрецію шлункового соку, лікувати гиперренінемію, муковісцидоз, рестеноз, діабет типу 2, метаболічний синдром, ускладнення при діабеті та атеросклероз, чоловічу та жіночу статеву дисфункцію. В кращому варіанті втілення сполуки, запропоновані у даному винаході, застосовні для лікування серцево-судинних розладів.

Даний винахід відноситься до сполук, способів їх застосування та їх застосування, описаних в даному винаході. Приклади сполук, запропонованих в даному винаході, включають сполуки будь-якої з формул I' та I - VIIC або їх фармацевтично прийнятну сіль та сполуки, приведені в прикладах.

Тому даний винахід відноситься до сполуки формули (I'):



Формула I'

або її фармацевтично прийнятної солі, у якій:

R^1 позначає H, C_1 - C_7 -алкіл, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген, -SH, -S- C_1 - C_7 -алкіл або NR^aR^b ;

R^2 у кожному випадку незалежно позначає C_1 - C_7 -алкіл, галоген, NO_2 , CN, C_1 - C_7 -алканойламіногрупу, C_3 - C_7 -циклоалкіл, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, - NR^aR^b , C_6 - C_{10} -арил, гетероарил або гетероциклі, де R^a та R^b у кожному випадку незалежно позначають H або C_1 - C_7 -алкіл;

R^3 позначає A^1 -C(O) X^1 або A^2 - R^4 ;

R^4 позначає C_6 - C_{10} -арил або гетероарил, який може бути моноциклічним або біциклічним та який необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає гідроксигрупу, гідрокси- C_1 - C_7 -алкіл, нітрогрупу, - NR^aR^b , -C(O) C_1 - C_7 -алкіл, C(O)-O- C_1 - C_7 -алкіл, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген, C_1 - C_7 -алкіл, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, C_2 - C_7 -алкеніл, C_6 - C_{10} -арил, гетероарил, - $NHSO_2$ - C_1 - C_7 -алкіл та бензил; або R^4 позначає гетероциклі, який необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає оксогрупу, гідроксигрупу, гідрокси- C_1 - C_7 -алкіл, аміногрупу, C(O)-O- C_1 - C_7 -алкіл, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген, C_1 - C_7 -алкіл, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, C_6 - C_{10} -арил, гетероарил, - $NHSO_2$ - C_1 - C_7 -алкіл та бензил;

R^5 позначає H, галоген, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген, C_1 - C_7 -алкіл або галоген- C_1 - C_7 -алкіл; та

X та X^1 незалежно позначають OH, -O- C_1 - C_7 -алкіл, - NR^aR^b , - $NHS(O)_2$ - C_1 - C_7 -алкіл, - $NHS(O)_2$ -бензил або -O- C_6 - C_{10} -арил, де алкіл необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає C_6 - C_{10} -арил, гетероарил, гетероциклі, C(O) NH_2 , C(O) NH - C_1 - C_6 -алкіл та C(O) N (C_1 - C_6 -алкіл) $_2$;

B^1 позначає -C(O) NH - або - $NHC(O)$ -;

A^1 позначає зв'язок або лінійний або розгалужений C_1 - C_7 -алкілен, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, гідроксигрупу та O-ацетат; де два приєднаних до одного атому алкіли необов'язково можуть об'єднуватися з утворенням C_3 - C_7 -циклоалкілу; або

A^1 позначає лінійний або розгалужений C_1 - C_7 -алкенілен; або

A^1 позначає лінійний C_1 - C_4 -алкілен, де один або більша кількість атомів вуглецю замінені (замінені) гетероатомом, вибраним з групи, що включає O, NR^c ; та A^1 необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген та C_1 - C_7 -алкіл; де R^c у кожному випадку незалежно позначає H, C_1 - C_7 -алкіл, -C(O)-O- C_1 - C_7 -алкіл або - $CH_2C(O)OH$; або

A^1 позначає феніл або гетероарил, кожен з яких необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає C_1 - C_7 -алкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген, $-NR^aR^b$, $-OCH_2CO_2H$ та $-OCH_2C(O)NH_2$; або

5 A^1 позначає C_3 - C_7 -циклоалкіл;

A^1 позначає $-C_1$ - C_4 -алкілен- C_6 - C_{10} -арил-, $-C_1$ - C_4 -алкіленгетероарил- або $-C_1$ - C_4 -алкіленгетероциклі-, де A^1 може приєднуватися будь-яким боком; та

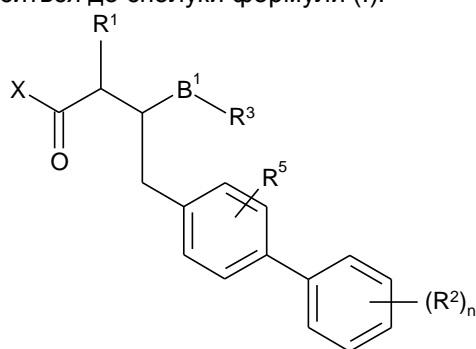
A^2 позначає зв'язок або лінійний або розгалужений C_1 - C_7 -алкілен, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, гідроксигрупу, О-ацетат та C_3 - C_7 -циклоалкіл;

10 n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

де кожен гетероарил являє собою моноциклічне або біциклічне ароматичне кільце, що містить 5-10 кільцевих атомів, вибраних з числа атомів вуглецю та від 1 до 5 гетероатомів, та

кожен гетероциклі являє собою моноциклічний насичений або частково насичений, але неароматичний фрагмент, що містить 4-7 кільцевих атомів, вибраних з числа атомів вуглецю та 1-5 гетероатомів, де кожен гетероатом гетероарилу або гетероциклілу незалежно вибраний з групи, що включає O, N та S.

Тому даний винахід відноситься до сполуки формули (I):



Формула I

або її фармацевтично прийнятної солі, у якій:

20 R^1 позначає H або C_1 - C_7 -алкіл;

R^2 у кожному випадку незалежно позначає C_1 - C_7 -алкіл, галоген, NO_2 , CN , C_1 - C_7 -алканоліламіногрупу, C_3 - C_7 -циклоалкіл, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, $-NR^aR^b$, C_6 - C_{10} -арил, гетероарил або гетероциклі, де R^a та R^b у кожному випадку незалежно позначають H або C_1 - C_7 -алкіл;

25 R^3 позначає $A^1-C(O)X^1$ або A^2-R^4 ;

R^4 позначає C_6 - C_{10} -арил або гетероарил, який може бути моноциклічним або біциклічним, та який необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає гідроксигрупу, гідрокси- C_1 - C_7 -алкіл, аміногрупу, $C(O)$ -O- C_1 - C_7 -алкіл, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген, C_1 - C_7 -алкіл, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, C_6 - C_{10} -арил, гетероарил, $-NHSO_2$ - C_1 - C_7 -алкіл та бензил; або R^4 позначає гетероциклі, який необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає оксогрупу, гідроксигрупу, гідрокси- C_1 - C_7 -алкіл, аміногрупу, $C(O)$ -O- C_1 - C_7 -алкіл, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген, C_1 - C_7 -алкіл, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, C_6 - C_{10} -арил, гетероарил, $-NHSO_2$ - C_1 - C_7 -алкіл та бензил;

R^5 позначає H, галоген, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген, C_1 - C_7 -алкіл або галоген- C_1 - C_7 -алкіл; та

35 X та X^1 незалежно позначають OH , $-O$ - C_1 - C_7 -алкіл, NR^aR^b , або $-O$ - C_6 - C_{10} -арил, де алкіл необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає C_6 - C_{10} -арил, гетероарил, гетероциклі, $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ - C_1 - C_6 -алкіл та $C(O)N$ (C_1 - C_6 -алкіл) $_2$;

40 B^1 позначає $-C(O)NH-$ або $-NHC(O)-$;

A^1 позначає зв'язок або лінійний або розгалужений C_1 - C_7 -алкілен, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, гідроксигрупу та О-ацетат; де два приєднаних до одного атому алкіли необов'язково можуть об'єднуватися з утворенням C_3 - C_7 -циклоалкілу; або

45 A^1 позначає феніл або гетероарил, кожен з яких необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає C_1 - C_7 -алкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген, $-NR^aR^b$, $-OCH_2CO_2H$ та $-OCH_2C(O)NH_2$; або

A¹ позначає C₃-C₇-циклоалкіл;

A¹ позначає -C₁-C₄-алкілен-C₆-C₁₀-арил-, -C₁-C₄-алкіленгетероарил- або -C₁-C₄-алкіленгетероцикліл-, де A¹ може приєднуватися будь-яким боком; та

A² позначає зв'язок або лінійний або розгалужений C₁-C₇-алкілен, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, C₁-C₇-алкоксигрупу, гідроксигрупу, О-ацетат та C₃-C₇-циклоалкіл;

n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

де кожен гетероарил являє собою моноциклічне або біциклічне ароматичне кільце, що містить 5-10 кільцевих атомів, вибраних з числа атомів вуглецю та від 1 до 5 гетероатомів, та

кожен гетероцикліл являє собою моноциклічний насичений або частково насичений, але неароматичний фрагмент, що містить 4-7 кільцевих атомів, вибраних з числа атомів вуглецю та 1-5 гетероатомів, де кожен гетероатом гетероарилу або гетероциклілу незалежно вибраний з групи, що включає O, N та S.

У іншому варіанті втілення даний винахід відноситься до способу лікування у суб'єкта розладів або захворювань, що реагують на інгібування нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11 (NEP), шляхом введення суб'єкту сполуки будь-якої з формул I' та I-VIIC або її фармацевтично прийнятної солі у терапевтично ефективній кількості, таким чином, що у суб'єкта піддається лікуванню розлад або захворювання, що реагує на інгібування нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11 (NEP).

У ще одному варіанті втілення даний винахід відноситься до способу лікування гіпертензії, легеневої гіпертензії, ізольованої систолічної гіпертензії, резистентної гіпертензії, захворювання периферичних судин, серцевої недостатності, застійної серцевої недостатності, гіпертрофії лівого шлуночку, стенокардії, ренальної недостатності (діабетичної або недіабетичної), ниркової недостатності (включаючи набряк та утримання солі), діабетичної нефропатії, недіабетичної нефропатії, нефротичного синдрому, гломерулонефриту, склеродермії, гломерулярного склерозу, протеїнурії при первинному захворюванні нирок, нирково-судинної гіпертензії, діабетичної ретинопатії та термінальної стадії ниркової недостатності (ТСНН), ендотеліальної дисфункції, діастолічної дисфункції, гіпертрофічної кардіоміопатії, діабетичної кардіоміопатії, суправентрикулярної та вентрикулярної аритмії, фібриляції передсердь (ФП), фіброзу серця, тріпотіння передсердь, шкідливого ремоделювання судин, стабілізації бляшки, інфаркту міокарда (ІМ), фіброзу нирок, полікістозного захворювання нирок (ПЗН), легеневої артеріальної гіпертензії, ниркової недостатності (включаючи набряк та утримання солі), циклічного набряку, хвороби Мен'єра, гіперальдостеронізму (первинного та вторинного) та гіперкальциурії, асцитів, глаукоми, розладів менструального циклу, передчасних пологів, прееклампсії, ендометріозу та репродуктивних розладів (особливо чоловічого та жіночого безпліддя, синдрому полікістозних яєчників, відторгнення трансплантату), астми, обструктивного апноє у сні, запалення, лейкозу, болю, епілепсії, афективних розладів, таких як депресія, та психотичного патологічного стану, такого як слабоумство та стареча сплутаність свідомості, ожиріння та шлунково-кишкових розладів (особливо діареї та синдрому подразненої товстої кишки), загоєння ран (особливо діабетичних та венозних виразок та пролежнів), септичного шоку, порушення функції вироблення шлункового соку, гіперреніємії, муковісцидозу, рестенозу, діабету типу 2, метаболічного синдрому, ускладнень при діабеті та атеросклерозу, чоловічої та жіночої статевої дисфункції; що включає введення суб'єкту сполуки будь-якої з формул I' та I-VIIC або її фармацевтично прийнятної солі у терапевтично ефективній кількості, таким чином, що суб'єкт піддається лікуванню.

У ще одному варіанті втілення даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, що містять сполуку будь-якої з формул I' та I-VIIC або її фармацевтично прийнятну сіль та один або більшу кількість фармацевтично прийнятних носіїв.

У ще одному варіанті втілення даний винахід відноситься до комбінацій, що містять сполуку будь-якої з формул I' та I-VIIC або її фармацевтично прийнятну сіль, та фармацевтичних комбінацій одного або більшої кількості терапевтично активних засобів.

У іншому варіанті втілення даний винахід відноситься до способу інгібування у суб'єкта нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11 шляхом введення суб'єкту сполуки будь-якої з формул I' та I-VIIC або її фармацевтично прийнятної солі у терапевтично ефективній кількості, таким чином, що інгібується нейтральна ендопептидаза ЕС 3.4.24.11.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Сполуки, запропоновані у даному винаході

Приведені нижче в даному винаході посилання на сполуки формули I або I' у рівному ступені застосовні до сполук будь-якої з формул IA-VIIC.

Приведені нижче в даному винаході посилання на варіанти здійснення у рівному ступені застосовні до сполук формули I або I' та до сполук будь-якої з формул IA-VIIC у тому ступені, у якому використовуються варіанти здійснення.

Нижче описані різні варіанти здійснення даного винаходу. Слід розуміти, що характеристики, зазначені для кожного варіанту здійснення, можна об'єднати з іншими зазначеними характеристиками та отримати інші варіанти здійснення.

В одному варіанті втілення даний винахід відноситься до сполуки формули I або I', або її фармацевтично прийнятної солі, у якій:

R^1 позначає H або C_1 - C_7 -алкіл;

R^2 у кожному випадку незалежно позначає C_1 - C_7 -алкіл, галоген, C_3 - C_7 -циклоалкіл, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, $-NR^aR^b$, C_6 - C_{10} -арил, гетероарил або гетероцикліл, де R^a та R^b у кожному випадку незалежно позначають H або C_1 - C_7 -алкіл;

R^3 позначає A^1 - $C(O)X^1$ або A^2 - R^4 ;

R^4 позначає C_6 - C_{10} -арил або гетероарил, який може бути моноциклічним або біциклічним, та який необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген, C_1 - C_7 -алкіл, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, C_6 - C_{10} -арил, гетероарил, $-NHSO_2$ - C_1 - C_7 -алкіл та бензил;

R^5 позначає H; та

X та X^1 незалежно позначають OH, $-O$ - C_1 - C_7 -алкіл або NR^aR^b ;

B^1 позначає $-C(O)NH-$ або $-NHC(O)-$;

A^1 позначає лінійний або розгалужений C_1 - C_7 -алкілен, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, гідроксигрупу та O-ацетат; де два приєднаних до одного атому алкіли необов'язково можуть об'єднуватися з утворенням C_3 - C_7 -циклоалкілу; або

A^1 позначає феніл або гетероарил, кожен з яких необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає C_1 - C_7 -алкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген, $-NR^aR^b$, $-OCH_2CO_2H$ та $-OCH_2C(O)NH_2$; та

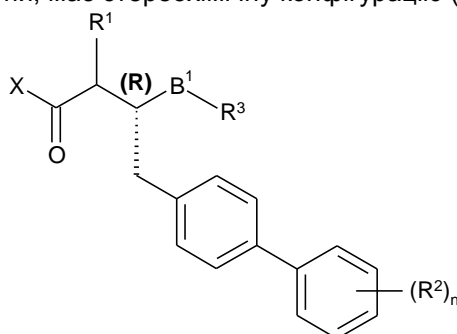
A^2 позначає зв'язок або лінійний або розгалужений C_1 - C_7 -алкілен, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, гідроксигрупу, O-ацетат та C_3 - C_7 -циклоалкіл; та

n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

де кожен гетероарил являє собою моноциклічне або біциклічне ароматичне кільце, що містить 5-10 кільцевих атомів, вибраних з числа атомів вуглецю та від 1 до 5 гетероатомів, та

кожен гетероцикліл являє собою моноциклічний насичений або частково насичений, але неароматичний фрагмент, що містить 4-7 кільцевих атомів, вибраних з числа атомів вуглецю та 1-5 гетероатомів, де кожен гетероатом гетероарилу або гетероциклілу незалежно вибраний з групи, що включає O, N та S.

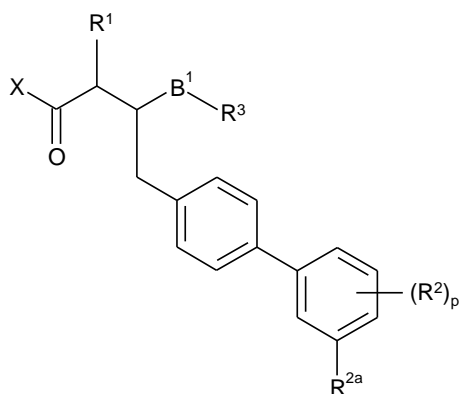
Деякі сполуки формули I або I' включають сполуки формули IA, у яких атом вуглецю, до якого приєднані біфенільні групи, має стереохімічну конфігурацію (R):



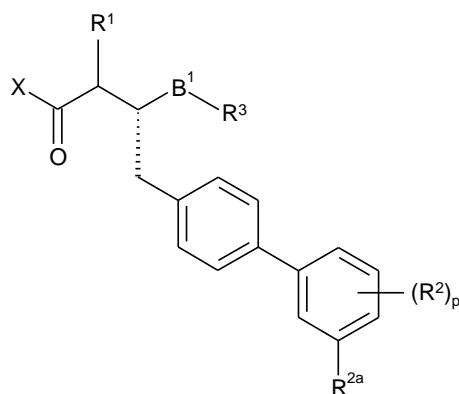
Формула IA

або їх фармацевтично прийнятну сіль, у якій X, R^1 , R^2 , B^1 , R^3 та n приймають значення, приведені вище для формули I або I'.

В одному варіанті втілення даний винахід відноситься до сполук формули I або I' або їх фармацевтично прийнятної солі, у якій n дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5; $R^{2'}$ позначає галоген та приєднаний у мета-положенні та інші необов'язкові групи R^2 незалежно являють собою C_1 - C_7 -алкіл, NO_2 , CN, галоген, C_3 - C_7 -циклоалкіл, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, NR^bR^c , C_6 - C_{10} -арил, гетероарил або гетероцикліл. Цей варіант здійснення ілюструється сполуками формул IB та IC:



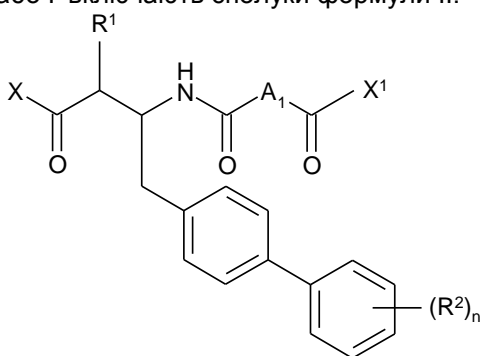
Формула IB



Формула IC

або їх фармацевтично прийнятною сіллю, у якій X, R¹, R², B¹, R³ приймають значення, приведені вище для формули I або I'; p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4 та R²ᵃ позначає галоген.

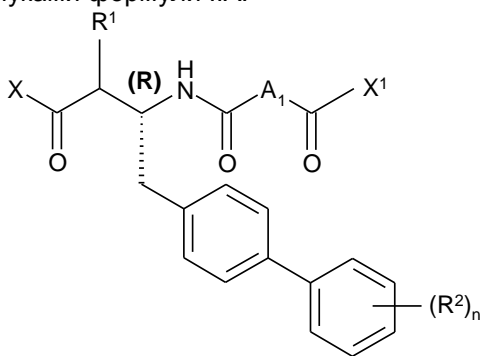
Деякі сполуки формули I або I' включають сполуки формули II:



Формула II

5 або їх фармацевтично прийнятну сіль, у якій X, X¹, A¹, R¹, R² та n приймають значення, приведені вище для формули I або I'.

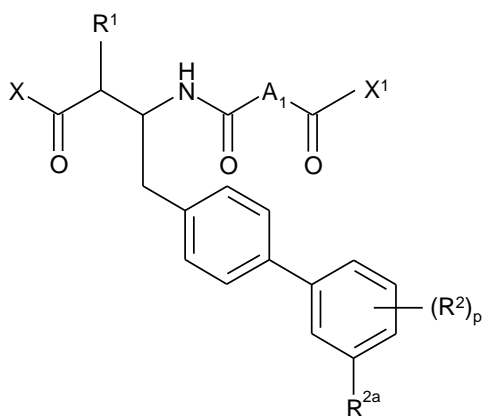
У іншому варіанті втілення даний винахід відноситься до сполук формули II, у яких атом вуглецю, до якого приєднані біфенільні групи, має стереохімічну конфігурацію (R). Цей варіант здійснення ілюструється сполуками формули IIA:



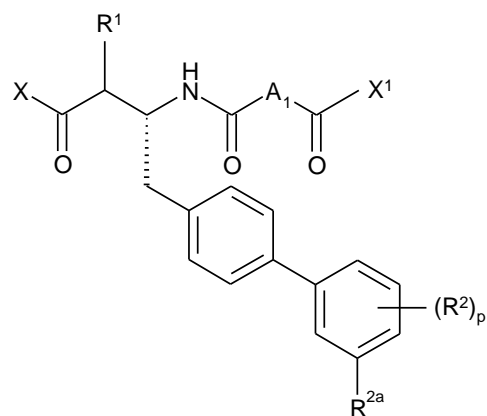
Формула IIA

10 або їх фармацевтично прийнятною сіллю, у якій X, X¹, A¹, R¹, R² та n приймають значення, приведені вище для формули I або I'.

Деякі сполуки формули I, I' або II включають сполуки формули IIB або IIC:



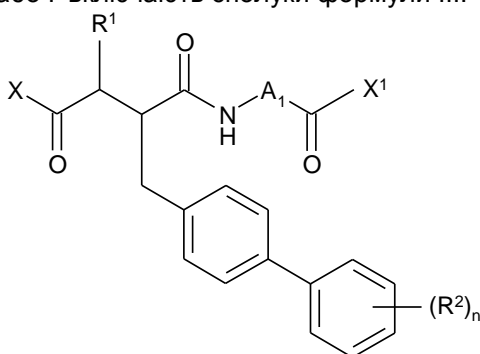
Формула II B



Формула II C

або їх фармацевтично прийнятну сіль, у якій X , X^1 , A^1 , R^1 , R^2 приймають значення, приведені вище для формули I або I'; p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4 та R^{2a} позначає галоген.

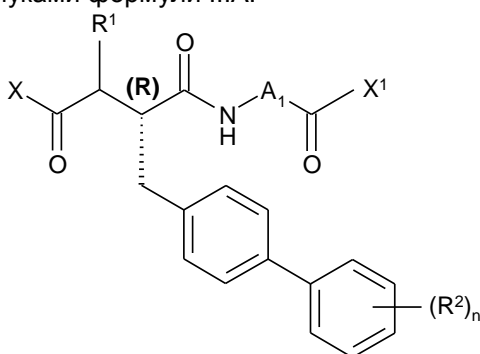
Деякі сполуки формули I або I' включають сполуки формули III:



Формула III

5 або їх фармацевтично прийнятну сіль, у якій X , X^1 , A^1 , R^1 , R^2 та n приймають значення, приведені вище для формули I або I'.

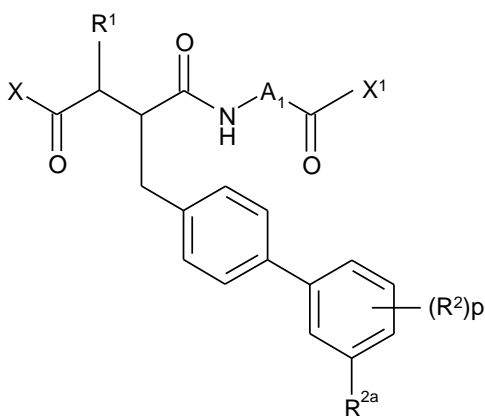
У іншому варіанті втілення даний винахід відноситься до сполук формули III, у яких атом вуглецю, до якого приєднані біфенільні групи, має стереохімічну конфігурацію (R). Цей варіант здійснення ілюструється сполуками формули IIIA:



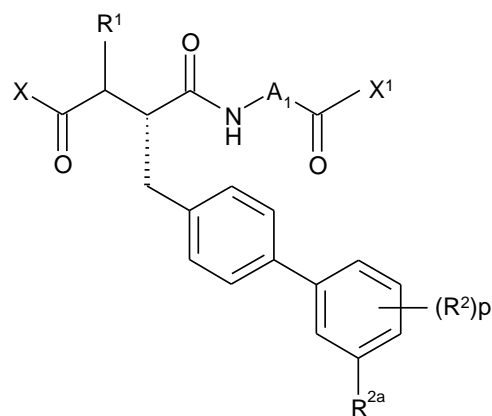
Формула IIIA

10 або їх фармацевтично прийнятну сіллю, у якій X , X^1 , A^1 , R^1 , R^2 та n приймають значення, приведені вище для формули I або I'.

Деякі сполуки формули III включають сполуки формули II B або II C:



Формула IIIB

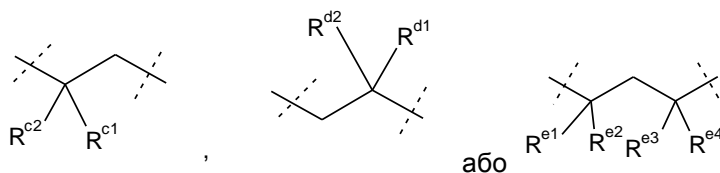


Формула IIIC

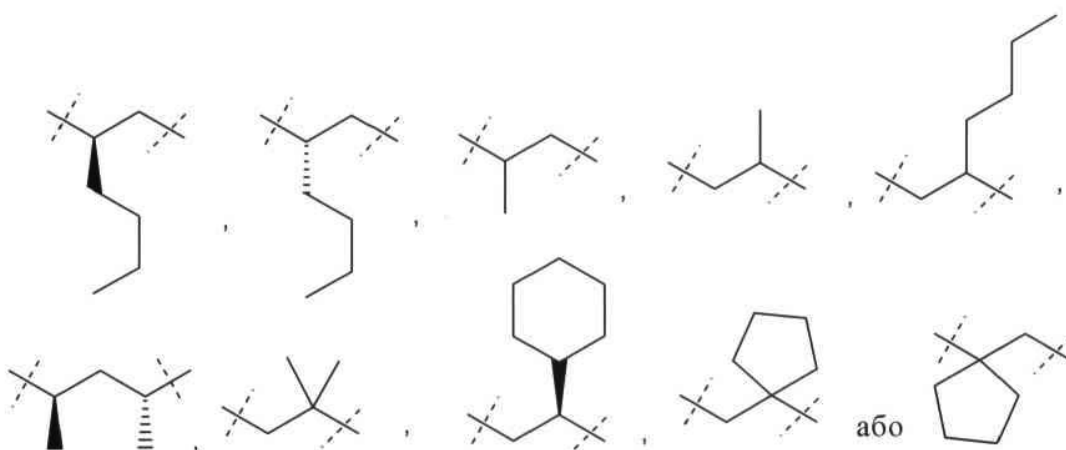
або їх фармацевтично прийнятну сіль, у якій X , X^1 , A^1 , R^1 , R^2 приймають значення, приведені вище для формули I або I'; p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4 та R^{2a} позначає галоген.

У іншому варіанті втілення даний винахід відноситься до сполуки будь-якої з формул I', I-IC, II-IIIC та III-IIIC або будь-яких класів або підкласів, описаних в даному винаході, або її фармацевтично прийнятної солі або сольову, у яких A^1 позначає лінійний C_1 - C_7 -алкілен, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, гідроксигрупу, О-ацетат та C_3 - C_7 -циклоалкіл; де два приєднаних до одного атому алкіли необов'язково можуть об'єднуватися з утворенням C_3 - C_7 -циклоалкілу.

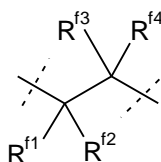
Інший варіант здійснення включає сполуки будь-якої з формул I', I-IC, II-IIIC та III-IIIC або будь-яких класів або підкласів, описаних в даному винаході, або їх фармацевтично прийнятну сіль, у яких A^1 позначає $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ або A^1 описується наступними формулами:



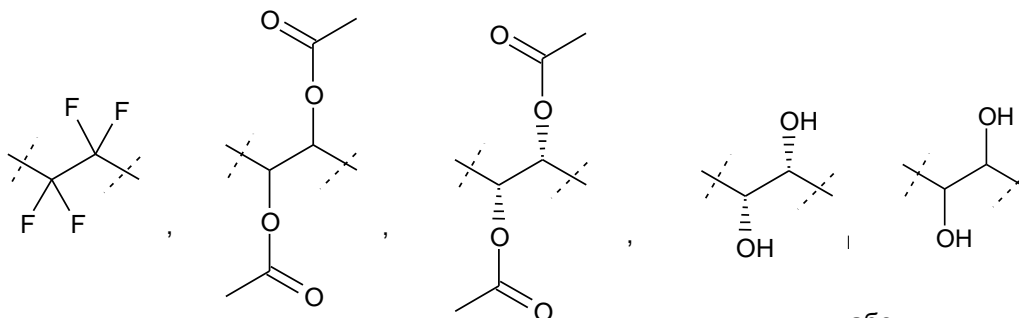
де R^{c1} , R^{c2} , R^{d1} , R^{d2} , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} та R^{e4} незалежно позначають H, галоген, C_3 - C_7 -циклоалкіл, або C_1 - C_7 -алкіл; та альтернативно R^{c1} та R^{c2} або R^{d1} та R^{d2} разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати C_3 - C_7 -циклоалкіл. В одному втіленні цього варіанту здійснення A^1 є одним з наступних:



Ще один інший варіант здійснення включає сполуки будь-якої з формул I', I-IC, II-IIIC та III-IIIC або будь-яких класів або підкласів, описаних в даному винаході, або їх фармацевтично прийнятну сіль, у яких A^1 описується наступними формулами:



де R^{f1} , R^{f2} , R^{f3} та R^{f4} незалежно позначають H, галоген, О-ацетат або C_1 - C_7 -алкіл. У іншому варіанті втілення A^1 є одним з наступних:

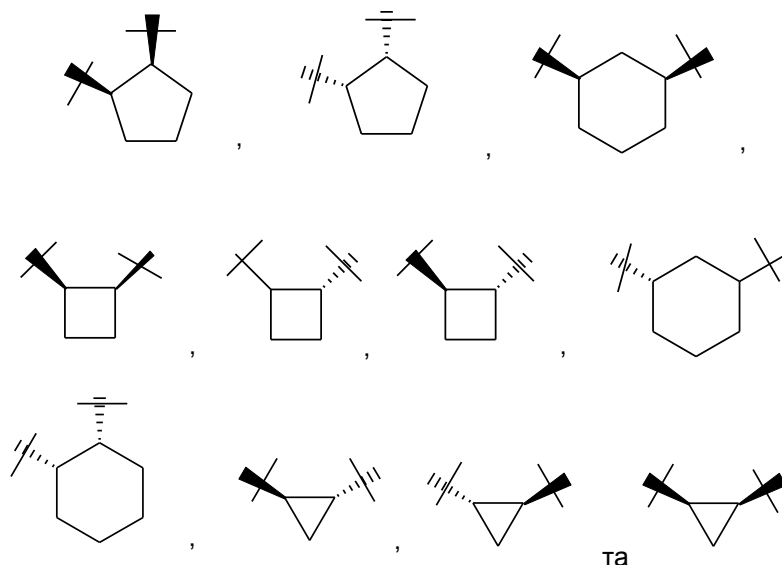


5

або

У ще одному варіанті втілення даний винахід відноситься до сполуки будь-якої з формул I', I-IC, II-IIIC та III-IIIC або будь-яких класів або підкласів, описаних в даному винаході, або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, у яких A^1 позначає C_3 - C_7 -циклоалкіл. Прикладами цього варіанту здійснення є сполуки будь-якої з формул I', I-IC, II-IIIC та III-IIIC, у яких A^1 вибраний з числа наступних:

10



та

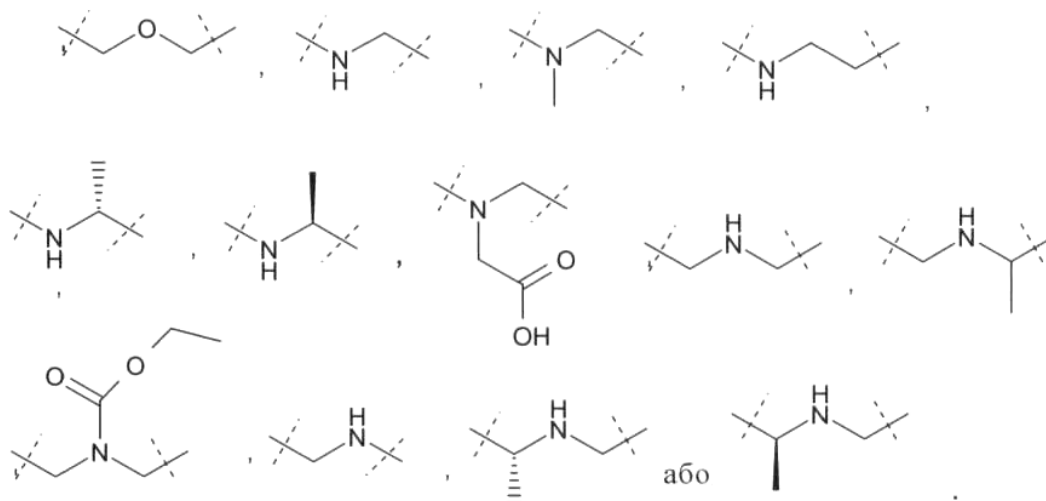
У ще одному варіанті втілення даний винахід відноситься до сполуки будь-якої з формул I', I-IC, II-IIIC та III-IIIC або будь-яких класів або підкласів, описаних в даному винаході, або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, у яких A^1 позначає лінійний або розгалужений C_2 - C_7 -алкенілен. Прикладом C_2 - C_7 -алкенілену є транс $CH=CH$.

15

У ще одному варіанті втілення даний винахід відноситься до сполуки будь-якої з формул I', I-IC, II-IIIC та III-IIIC або будь-яких класів або підкласів, описаних в даному винаході, або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, у яких A^1 позначає лінійний C_1 - C_4 -алкілен, де один або більша кількість атомів вуглецю замінений (замінені) гетероатомом, вибраним з групи, що включає O, NR^c ; та A^1 необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген та C_1 - C_7 -алкіл; де R^c у кожному випадку незалежно позначає H, C_1 - C_7 -алкіл, $-C(O)O$ C_1 - C_7 -алкіл або $CH_2C(O)OH$. Один інший варіант здійснення включає сполуки формул I', I-IC, II-IIIC та III-IIIC, у яких A^1 є одним з наступних:

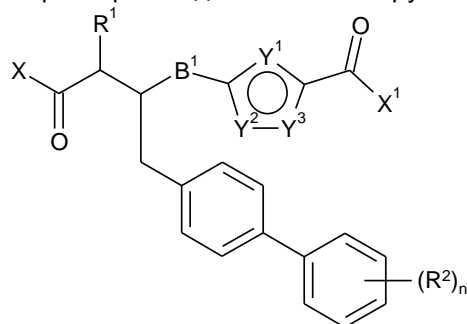
20

25



- У ще одному варіанті втілення даний винахід відноситься до сполуки будь-якої з формул I', I-IC, II-IC та III-IIIС або будь-яких класів або підкласів, описаних в даному винаході, або її фармацевтично прийнятної солі або сольовату, у яких A^1 позначає необов'язково заміщений феніл або гетероарил, де необов'язкові замісники є такими, як визначено для формули I або I'.

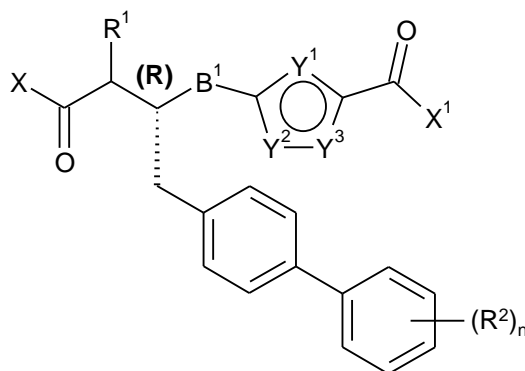
Деякі сполуки зазначеного вище варіанту здійснення включають сполуки будь-якої з формули I', I-IC, II-IC та III-IIIС або їх фармацевтично прийнятну сіль, у якій A^1 позначає 5-членний кільцевий гетероарил. Цей варіант здійснення ілюструється сполуками формули IV:



Формула IV

або їх фармацевтично прийнятною сіллю, у якій X , X^1 , B^1 , R^1 , R^2 та n приймають значення, приведені вище для формули I або I' та Y^1 , Y^2 та Y^3 незалежно позначають N, NH, S, O або CH та разом з кільцевими атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-членне гетероарильне кільце.

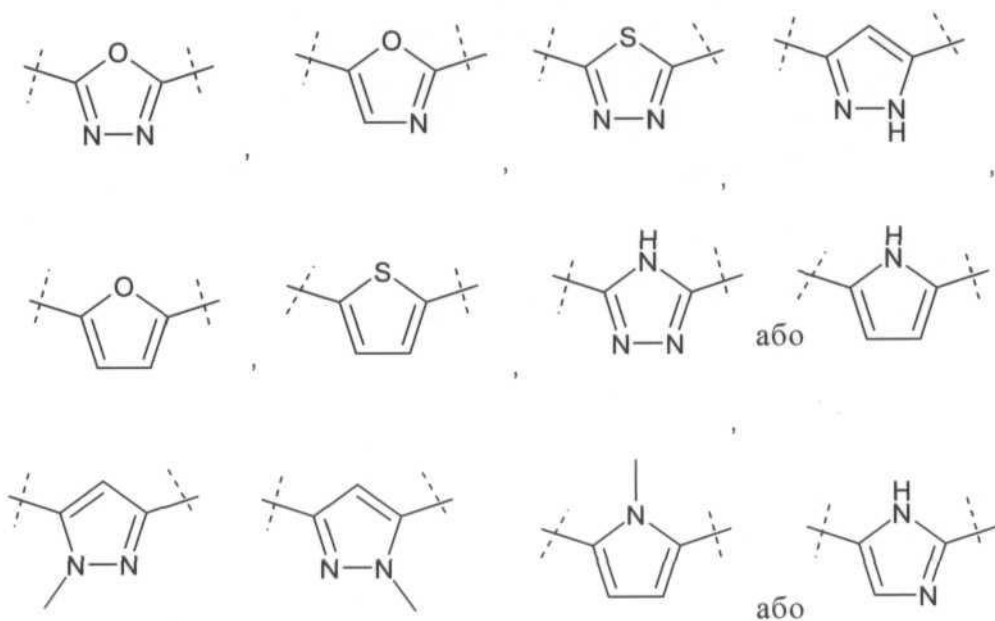
В одному втіленні цього варіанту здійснення даний винахід відноситься до сполук формули IVA:



Формула IVA

або їх фармацевтично прийнятної солі, у якій X , X^1 , B^1 , R^1 , R^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 та n приймають значення, приведені вище для формул I, I' або IV.

- В одному втіленні цього варіанту здійснення Y^1 , Y^2 та Y^3 та разом з кільцевими атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-членне гетероарильне кільце, вибране з групи, що включає
- 5 фуран, тіофен, пірол, піразол, оксазол, тiazол, оксадіазол, тіадіазол та триазол. Один інший варіант здійснення включає сполуки формули IV або VIA, або їх фармацевтично прийнятну сіль, у якій 5-членний гетероарил є одним з наступних:

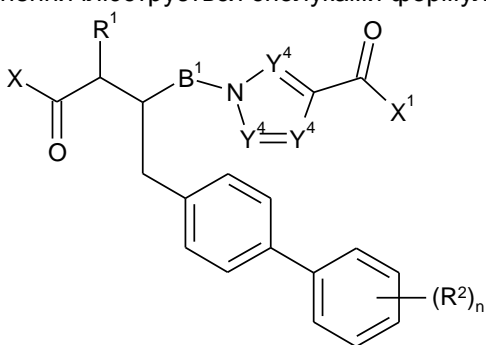


10

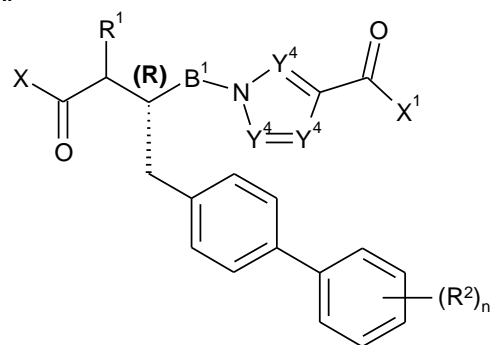
У іншому варіанті втілення даний винахід відноситься до сполук формули IV або IVA, у яких n дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5; R^2 позначає галоген в мета-положенні та інші необов'язкові групи R^2 незалежно являють собою C_1 - C_7 -алкіл, NO_2 , CN , галоген, C_3 - C_7 -циклоалкіл, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, NR^bR^c , C_6 - C_{10} -арил, гетероарил або гетероциклі.

15

У ще одному втіленні зазначеного вище варіанту здійснення даний винахід відноситься до сполук формули I', I-IC, II-IIC або III-IIIC, або їх фармацевтично прийнятної солі, у якій A^1 позначає 5-членний кільцевий гетероарил, приєднаний до аміду B^1 по атому азоту. Цей варіант здійснення ілюструється сполуками формул V або VA:



Формула V



Формула VA

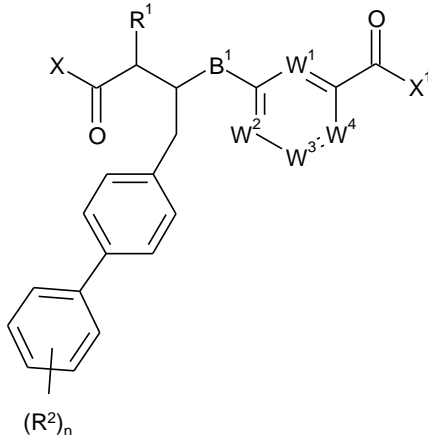
20

або їх фармацевтично прийнятною сіллю, у якій X , X^1 , B^1 , R^1 , R^2 та n приймають значення, приведені вище для формули I або I' та кожен Y^4 незалежно позначають N, S, O або CH. У іншому варіанті втілення даний винахід відноситься до сполук формули V або VA, у яких n дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5; R^2 позначає галоген в мета-положенні та інші необов'язкові групи R^2 незалежно являють собою C_1 - C_7 -алкіл, NO_2 , CN , галоген, C_3 - C_7 -циклоалкіл, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, NR^bR^c , C_6 - C_{10} -арил, гетероарил або гетероциклі.

25

У ще одному втіленні зазначеного вище варіанту здійснення даний винахід відноситься до сполуки будь-якої з формул I', I-IC, II-IIC та III-IIIC або будь-яких класів або підкласів, описаних в

- даному винаході, або її фармацевтично прийнятної солі або сольовату, у яких A^1 позначає феніл або 6-членний кільцевий гетероарил, де феніл та гетероарил необов'язково містять наступні замісники: C_1 - C_7 -алкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген, NR^aR^b , $-OCH_2CO_2H$, або $-OCH_2C(O)NH_2$. Одне втілення цього варіанту здійснення
- 5 включає сполуки будь-якої з формул I', I-IC, II-IIC та III-IIIC або їх фармацевтично прийнятну сіль, у яких A^1 приєднаний до аміду B^1 та до фрагментів $C(O)X^1$ в пара-положенні. Інше втілення цього варіанту здійснення включає сполуки будь-якої з формули I', I-IC, II-IIC та III-IIIC, у яких A^1 приєднаний до аміду B^1 та до фрагментів $C(O)X^1$ в мета-положенні. Сполуки цього варіанту здійснення включають сполуки формули VI:



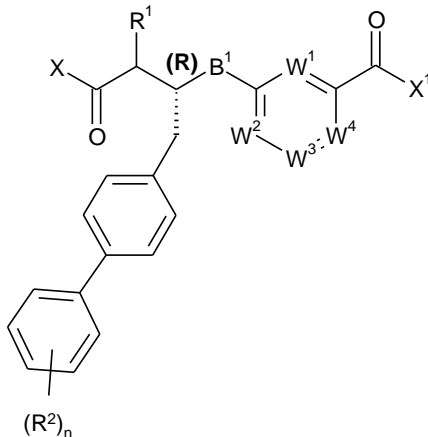
Формула VI

10

або їх фармацевтично прийнятну сіль, у якій X , X^1 , B^1 , R^1 , R^2 та n приймають значення, приведені вище для формули I або I' та W^1 , W^2 , W^3 та W^4 незалежно позначають N або CR^e , де кожен R^e незалежно позначає H, C_1 - C_7 -алкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген, $-NR^aR^b$, $-OCH_2CO_2H$ або $-OCH_2C(O)NH_2$. В одному

15 втіленні цього варіанту здійснення A^1 позначає феніл, піридин або піримідин.

У іншому варіанті втілення даний винахід відноситься до сполук формули VIA:

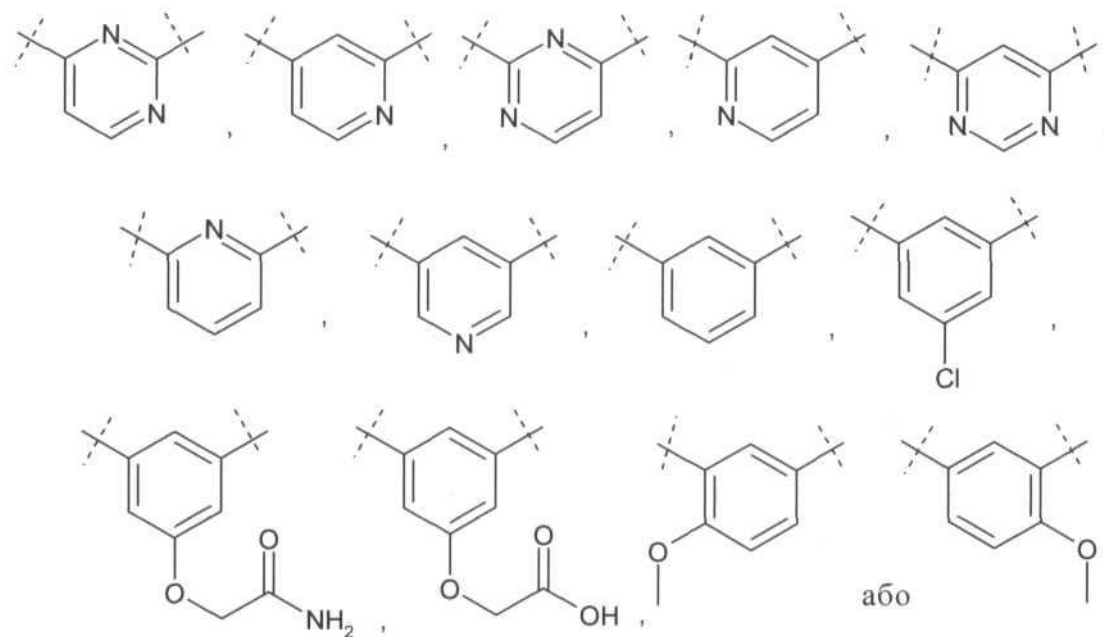


Формула VIA

або їх фармацевтично прийнятної солі, у якій X , X^1 , B^1 , R^1 , R^2 , W^1 , W^2 , W^3 та W^4 та n приймають значення, приведені вище для формул I, I' або VI.

20

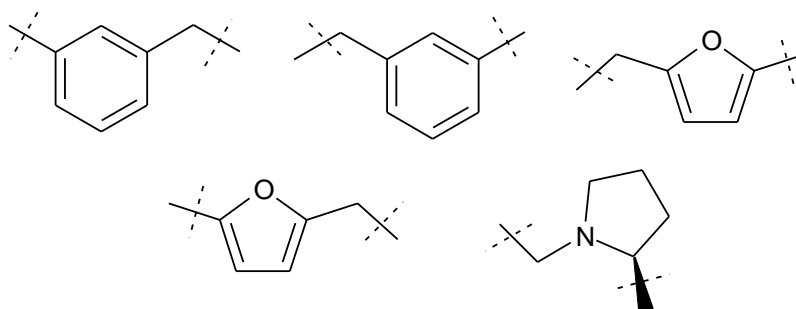
Один інший варіант здійснення включає сполуки формули VI або VIA, або їх фармацевтично прийнятну сіль, у якій A^1 є одним з наступних:



У іншому варіанті втілення даний винахід відноситься до сполук формули VI або VIA, або їх фармацевтично прийнятної солі, у якій n дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5; R^2 позначає галоген в мета-положенні та інші необов'язкові групи R^2 незалежно являють собою C_1 - C_7 -алкіл, NO_2 , CN, галоген, C_3 - C_7 -циклоалкіл, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, NR^bR^c , C_6 - C_{10} -арил, гетероарил або гетероцикліл.

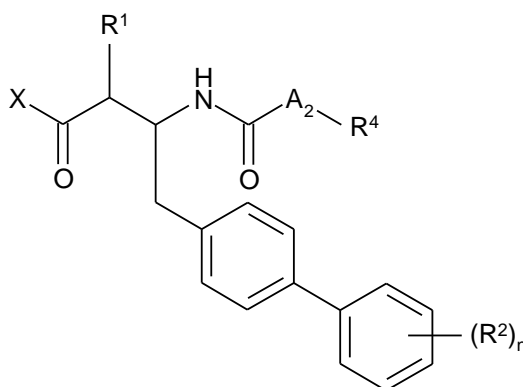
В одному втіленні попереднього варіанту здійснення даний винахід відноситься до сполук будь-якої з формул I', I-IC, IV-IVC, V-VC та VI-VIC або їх фармацевтично прийнятної солі, у яких B^1 позначає $-C(O)NH-$. У іншому варіанті втілення B^1 позначає $-NHC(O)-$.

Деякі сполуки зазначеного вище варіанту здійснення включають сполуки будь-якої з формул I', I-IC, II-IIIC та III-IIIC, або їх фармацевтично прийнятну сіль, у якій A^1 позначає $-C_1$ - C_4 -алкілен- C_6 - C_{10} -арил-, $-C_1$ - C_4 -алкіленгетероарил- або $-C_1$ - C_4 -алкіленгетероцикліл-, $-C_6$ - C_{10} -арил- C_1 - C_4 -алкілен-, $-C_1$ - C_4 -алкілен- C_1 - C_4 -алкілен або $-C_1$ - C_4 -алкіленгетероарил- або $-C_1$ - C_4 -алкіленгетероцикліл-, де алкіленовий фрагмент приєднаний до B^1 амідної групи та арильний, гетероарильний або гетероциклільний фрагменти приєднані до $C(O)X^1$. В іншому втіленні цього варіанту здійснення A^1 позначає $-CH_2$ -феніл- або $-феніл-CH_2-$. В іншому втіленні цього варіанту здійснення A^1 позначає $-CH_2$ -гетероарил або $-гетероарил-CH_2-$. У іншому варіанті втілення A^1 позначає $-CH_2$ -гетероцикліл або $-гетероцикліл-CH_2-$. Типовими прикладами A^1 є наступні:



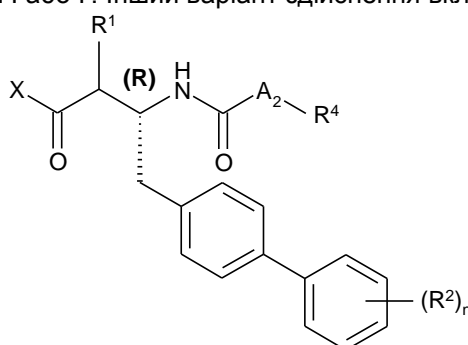
Деякі сполуки формули I або I' включають сполуки формули VII:

25



Формула VII

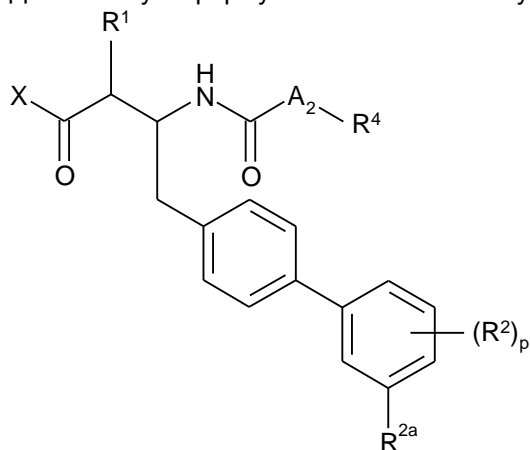
або їх фармацевтично прийнятну сіль, у якій X , A^2 , R^1 , R^2 , R^4 та n приймають значення, приведені вище для формули I або I'. Інший варіант здійснення включає сполуки формули VIIA:



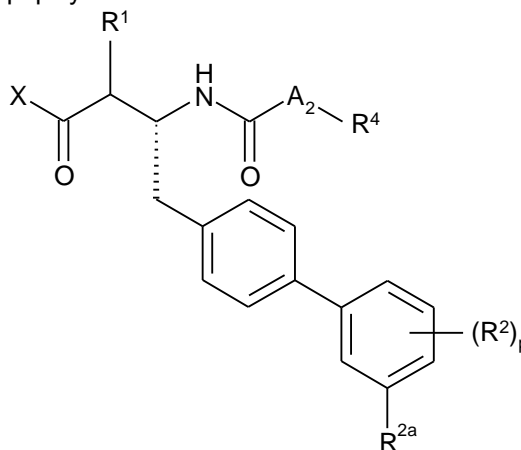
Формула VIIA

5 або їх фармацевтично прийнятну сіль, у якій X , A^2 , R^1 , R^2 , R^4 та n приймають значення, приведені вище для формули I або I'.

Деякі сполуки формули VII або VIIA описуються формулою VIIB або VIIC:



Формула VIIB

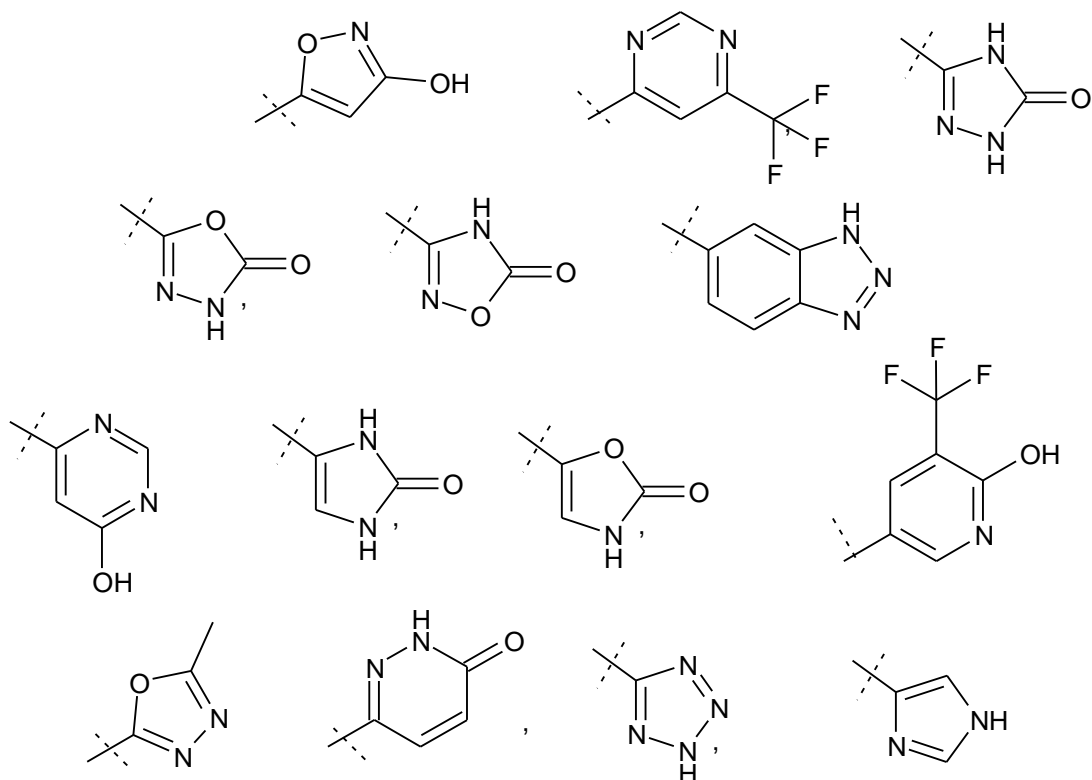


Формула VIIC

10 або їх фармацевтично прийнятна сіль, у якій X , A^2 , R^1 , R^2 , R^4 приймають значення, приведені вище для формули I або I'; p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4 та R^{2a} позначає галоген.

Інше втілення цього варіанту здійснення включає сполуки будь-якої з формул VII-VIIC або їх фармацевтично прийнятну сіль, у яких A^2 позначає $(CH_2)_p$ та p дорівнює 0, 1, 2, 3. В одному втіленні цього варіанту здійснення p дорівнює 0, тому A^2 позначає зв'язок. В іншому втіленні цього варіанту здійснення A^2 позначає CH_2 або CH_2-CH_2 .

15 В іншому втіленні цього варіанту здійснення даний винахід відноситься до сполук будь-якої з формул VII-VIIC або їх фармацевтично прийнятної солі, у якій R^4 позначає необов'язково заміщений C_6-C_{10} -арил. Типовими прикладами арилу є бензоімідазолон, бензоізотіазолон або



У ще одному втіленні зазначеного вище варіанту здійснення даний винахід відноситься до
 5 сполук будь-якої з формул VII-VIIC, або їх фармацевтично прийнятної солі, у якій R^4 позначає
 моноциклічний насичений або частково насичений гетероциклі, де гетероциклі містить
 щонайменше один гетероатом, вибраний з групи, що включає азот, сірку та кисень, та де
 гетероциклі необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з
 10 групи, що включає оксогрупу, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген, C_1 - C_7 -алкіл, галоген-
 C_1 - C_7 -алкіл, C_6 - C_{10} -арил, гетероарил, $-NHSO_2$ - C_1 - C_7 -алкіл та бензил. В одному кращому втіленні
 цього варіанту здійснення R^4 позначає піролідін або імідазолідін, де гетероциклі може бути
 зв'язаний з карбонільним фрагментом ($C(O)-A^2$) через атом вуглецю або азоту та гетероциклі
 необов'язково заміщений оксогрупою.

В одному варіанті втілення даний винахід відноситься до сполук будь-якої з формул I', I-IC,
 15 II-IIC, III-IIIC, IV, IVA, V, VA, VI, VIA та VII-VIIC або їх фармацевтично прийнятної солі, у яких R^1
 позначає H.

У іншому варіанті втілення даний винахід відноситься до сполук будь-якої з формул I', I-IC,
 II-IIC, III-IIIC, IV, IVA, V, VA, VI, VIA та VII-VIIC або їх фармацевтично прийнятної солі, у яких
 20 кожен R^2 незалежно позначає галоген, C_1 - C_7 -алкіл, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, гідроксигрупу, галоген-
 C_1 - C_7 -алкіл та n дорівнює 0, 1 або 2. У іншому варіанті втілення n дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5, R^2
 позначає галоген в мета-положенні та інші необов'язкові групи R^2 незалежно являють собою
 галоген, C_1 - C_7 -алкіл, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, гідроксигрупу або галогеналкіл. У ще одному варіанті
 втілення даний винахід відноситься до сполук будь-якої з формул I', I-IC, II-IIC, III-IIIC, IV, IVA, V,
 25 VA, VI, VIA та VII-VIIC або їх фармацевтично прийнятної солі, у яких n дорівнює 1 або 2, R^2
 позначає мета-хлор або мета-фтор та інша необов'язкова група R^2 являє собою галоген, C_1 - C_7 -
 алкіл, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, гідроксигрупу або галогеналкіл.

У ще одному варіанті втілення даний винахід відноситься до сполук будь-якої з формул I', I-
 IC, II-IIC, III-IIIC, I, IVA, V, VA, VI, VIA та VII-VIIC, або їх фармацевтично прийнятної солі, у якій X
 та X^1 незалежно позначають OH або $-O-C_1-C_7$ -алкіл (наприклад, $-O$ -етил, $-O$ -метил або $-O$ -н-
 30 бутіл). В одному кращому втіленні цього варіанту здійснення X та X^1 позначають OH. В іншому
 втіленні цього варіанту здійснення X та X^1 незалежно позначають $-O-C_1-C_7$ -алкіл, у яких алкіл
 містить як замісники C_6 - C_{10} -арил, гетероарил, гетероциклі, $C(O)NH_2$, $C(O)NH-C_1-C_6$ -алкіл, або
 $C(O)N(C_1-C_6-алкіл)_2$. Типовими прикладами X або X^1 є $-O-CH_2-C(O)N(CH_3)_2$, $-O-CH_2-CH_2$ -
 морфолін, $-O-CH_2$ -діоксолон або $-O$ -бензил. У ще одному втіленні цього варіанту здійснення X
 35 та X^1 позначають $-O-C_6-C_{10}$ -арил. Типовим прикладом $-O-C_6-C_{10}$ -арилу є $-O$ -(2,3-дигідро-1H-
 інден).

У іншому варіанті втілення групи X , X^1 , B^1 , A^1 , A^2 , R^2 , R^1 та R^4 є такими, як групи X , X^1 , A^1 , A^2 , B^1 , R^2 , R^1 та R^4 , визначені у приведеному нижче розділі Приклади.

У іншому варіанті втілення окремими сполуками, запропонованими в даному винаході, є перераховані в приведеному нижче розділі Приклади або їх фармацевтично прийнятна сіль.

5 Визначення

Для пояснення даного опису використовуються зазначені нижче визначення, якщо не зазначене інше, та, коли це є підходящим, терміни, що використовуються в однині, включають множину, та навпаки.

10 При використанні в даному винаході термін "алкіл" означає повністю насичений розгалужений або нерозгалужений (або той, що має лінійний ланцюг, або лінійний) вуглеводневий фрагмент, що містить від 1 до 20 атомів вуглецю. Краще, якщо алкіл містить від 1 до 7 атомів вуглецю та більш краще від 1 до 4 атомів вуглецю. Типові приклади алкілу включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, 3-метилгексил, 2,2- диметилпентил, 2,3-диметилпентил, н-гептил. Термін " C_1 - C_7 -алкіл" означає вуглеводень, що містить від 1 до 7 атомів вуглецю. Крім того, термін алкеніл включає "незаміщені алкіли" та "заміщені алкіли". Термін "алкілен" означає двовалентний алкільний радикал, у якому алкіл є таким, як визначено вище.

20 Термін "алкеніл" означає розгалужений або нерозгалужений вуглеводень, що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Термін " C_2 - C_7 -алкеніл" означає вуглеводень, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю та що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Типовими прикладами алкенілу є вініл, проп-1-еніл, аліл, бутеніл, ізопропініл або ізобутеніл. Термін "алкенілен" означає двовалентний алкенільний радикал, у якому алкеніл є таким, як визначено вище.

25 При використанні в даному винаході термін "галогеналкіл" означає алкіл, визначений в даному винаході, заміщений однією або більшою кількістю галогенідних груп, визначених в даному винаході. Краще, якщо галогеналкіл може являти собою моногалогеналкіл, дигалогеналкіл або полігалогеналкіл, включаючи пергалогеналкіл. Моногалогеналкіл може містити в алкільній групі один атом йоду, бром, хлору або фтору. Дигалогеналкільні та полігалогеналкільні групи можуть містити в алкільній групі два або більшу кількість однакових атомів галогенів або являти собою комбінацію різних галогенідних груп з алкілом. Краще, якщо полігалогеналкіл містить до 12 або 10, або 8, або 6, або 4, або 3, або 2 галогенідні групи. Типовими прикладами галогеналкілів є фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторетил, гептафторпропіл, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторетил, дифторпропіл, дихлоретил та дихлорпропіл. Пергалогеналкіл 35 означає алкіл, у якому всі атоми водню замінені на атоми галогенів. Термін "галоген- C_1 - C_7 -алкіл" означає вуглеводень, що містить від 1 до 7 атомів вуглецю та заміщений одним або більшою кількістю галогенідних груп.

40 При використанні в даному винаході термін "алкоксигрупа" означає алкіл-О-, де алкіл визначений вище в даному винаході. Типові приклади алкоксигруп включають, але не обмежуються тільки ними, метоксигрупу, етоксигрупу, пропоксигрупу, 2-пропоксигрупу, бутоксигрупу, трет-бутоксигрупу, пентилоксигрупу, гексилоксигрупу, циклопропілоксигрупу, циклогексилоксигрупу та т. п. Краще, якщо алкоксигрупи містять приблизно 1-7, більш краще приблизно 1-4 атоми вуглецю.

45 При використанні в даному винаході термін "циклоалкіл" означає насичені або частково ненасичені, але неароматичні моноциклічні, біциклічні або трициклічні вуглеводневі групи, що містять 3-12 атомів вуглецю, переважно 3-8 або 3-7 атомів вуглецю. В біциклічних або трициклічних циклоалкільних системах всі кільця є неароматичними. Типові моноциклічні вуглеводневі групи включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил та циклогексеніл. Типові біциклічні вуглеводневі групи включають борніл, 50 декагідронафтил, біцикло[2.1.1]гексил, біцикло[2.2.1]гептил, біцикло[2.2.1]гептеніл, біцикло[2.2.2]октил. Типові трициклічні вуглеводневі групи включають адамантил. Термін " C_3 - C_7 -циклоалкіл" означає циклічні вуглеводневі групи, що містять від 3 до 7 атомів вуглецю. Термін "циклоалкілалкіл" означає алкіл, заміщений циклоалкілом.

55 Термін "арил" означає моноциклічні або біциклічні ароматичні вуглеводневі групи, що містять в кільцевому фрагменті 6-10 атомів вуглецю. Термін "арил" також означає групу, у якій ароматичне кільце сконденсоване з одним або більшою кількістю циклоалкільних кілець, де радикал або положення приєднання знаходиться на ароматичному кільці або на сконденсованому циклоалкілі. Типовими прикладами арилу є феніл, нафтил, гексагідроінділ, інданіл або тетрагідронафтил. Термін " C_6 - C_{10} -арил" означає ароматичні вуглеводневі групи, що 60 містять в кільцевому фрагменті від 6 до 10 атомів вуглецю.

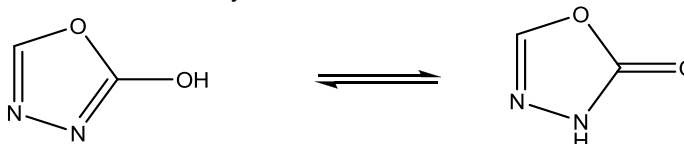
Термін "арилалкіл" означає алкіл, заміщений арилом. Типовими прикладами арилалкілу є бензил або феніл-CH₂CH₂-. Термін також включає заміщений арилалкільний фрагмент.

Термін "гетероарил" означає ароматичний моноциклічний або біциклічний гетероарил, що містить 5-10 кільцевих елементів, вибраних з числа атомів вуглецю та від 1 до 5 гетероатомів, та кожен гетероатом незалежно вибраний з групи, що включає O, N або S, де S та N можуть бути окиснені в різні окиснені стани. В біциклічній гетероарильній системі система є повністю ароматичною (тобто всі кільця є ароматичними).

Типові моноциклічні гетероарильні групи включають тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, піразоліл, тiazоліл, ізотіазоліл, окса-2,3-діазоліл, окса-2,4-діазоліл, окса-2,5-діазоліл, окса-3,4-діазоліл, тіа-2,3-діазоліл, тіа-2,4-діазоліл, тіа-2,5-діазоліл, тіа-3,4-діазоліл, 3-, 4- або 5-ізотіазоліл, 2-, 4- або 5-оксазоліл, 3-, 4- або 5-ізоксазоліл, 3- або 5-1,2,4-триазоліл, 4- або 5-1,2,3-триазоліл, тетразоліл, 2-, 3- або 4-піридил, 3- або 4-піридазиніл, 3-, 4- або 5-піразиніл, 2-піразиніл, 2-, 4- або 5-піримідиніл.

Термін "гетероарил" також означає групу, у якій гетероароматичне кільце сконденсоване з одним або більшою кількістю арильних, циклоаліфатичних або гетероциклічних кілець, де радикал або положення приєднання знаходиться на гетероароматичному кільці або на сконденсованому арильному кільці. Типовими прикладами біциклічного гетероарилу є індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, індолізиніл, пуриніл, хінолізиніл, хінолініл, ізохінолініл, циннолініл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіназолініл, хіноксалініл, тієно[2,3-b]фураніл, фуро[3,2-b]піраніл, 5H-піrido[2,3-d]-о-оксазиніл, 1H-піразоло[4,3-d]-оксазоліл, 4H-імідазо[4,5-d]тіазоліл, піразино[2,3-d]піридазиніл, імідазо[2,1-b]тіазоліл, імідазо[1,2-b][1,2,4]триазиніл, 7-бензо[b]тієніл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, бензоксапініл, бензоксазиніл, 1H-піроло[1,2-b][2]бензазапініл, бензофурил, бензотіофеніл, бензотриазоліл, піроло[2,3-b]піридиніл, піроло[3,2-c]піридиніл, піроло[3,2-b]піридиніл, імідазо[4,5-b]піридиніл, імідазо[4,5-c]піридиніл, піразоло[4,3-d]піридиніл, піразоло[4,3-c]піридиніл, піразоло[3,4-c]піридиніл, піразоло[3,4-d]піридиніл, піразоло[3,4-b]піридиніл, імідазо[1,2-a]піридиніл, піразоло[1,5-a]піридиніл, піроло[1,2-b]піридазиніл, імідазо[1,2-c]піримідиніл, піrido[3,2-d]піримідиніл, піrido[4,3-d]піримідиніл, піrido[3,4-d]піримідиніл, піrido[2,3-d]піримідиніл, піrido[2,3-b]піразиніл, піrido[3,4-b]піразиніл, піримідо[5,4-d]піримідиніл, піразино[2,3-b]піразиніл або піримідо[4,5-d]піримідиніл.

Якщо гетероарильний фрагмент заміщений гідроксигрупою, даний винахід також відноситься до його таутомерів, що містять оксогрупу. Наприклад, оксадіазол, заміщений гідроксигрупою, також включає оксооксадіазол або також відомий під назвою оксадіазолон. Таутомеризація представляється наступним чином:



При використанні в даному винаході термін "гетероциклі" або "гетероцикло" означає необов'язково заміщене, насичене або ненасичене неароматичне (частково ненасичене) кільце, яке являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членну моноциклічну систему та містить щонайменше один гетероатом, вибраний з групи, що включає O, S та N, де N та S також необов'язково можуть бути окиснені в різні окиснені стани. Для біциклічної та трициклічної гетероциклічної кільцевої системи неароматична кільцева система визначається, як така, що являє собою не повністю або частково ненасичену кільцеву систему. Тому біциклічні та трициклічні гетероциклічні кільцеві системи включають гетероциклічні кільцеві системи, у яких одне із конденсованих кілець є ароматичним, а інше (інші) є неароматичним(и). В одному варіанті втілення гетероциклічний фрагмент являє собою насичене моноциклічне кільце, що містить 5-7 кільцевих атомів та що необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з групи, що включає O, S або N. Гетероциклічна група може бути приєднана до гетероатому або атому вуглецю. Гетероцикліл може включати конденсовані або місткові кільця, а також спіроциклічні кільця. Приклади гетероциклів включають дигідрофураніл, діоксоланіл, діоксаніл, дитіаніл, піперазиніл, піролідін, дигідропіраніл, оксатіоланіл, дитіолан, оксатіаніл, тіоморфолінову групу, оксираніл, азиридиніл, оксетаніл, оксепаніл, азетидиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, піролідиніл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, морфолінову групу, піперазиніл, азепапініл, оксапініл, оксаазепаніл, оксатіаніл, тієпаніл, азепапініл, діоксепаніл та діазепаніл.

Термін "гідроксиалкіл" означає алкільний групи, описані вище, де алкільна група заміщена однією або більшою кількістю гідроксигруп.

Термін "галоген" включає фтор, бром, хлор, йод та т. п. Термін "пергалогенований" звичайно означає фрагмент, у якому всі атоми водню замінені атомами галогенів.

Термін "гетероатом" включає атоми будь-якого елементу крім вуглецю або водню. Кращими гетероатомами є азот, кисень, сірка та фосфор. У іншому варіанті втілення гетероатомом є азот, кисень або сірка.

Слід відмітити, що структура деяких із сполук, запропонованих в даному винаході, включає асиметричні атоми вуглецю. У відповідності з цим слід розуміти, що всі ізомери, утворення яких обумовлено такою асиметрією (наприклад, всі енантіомери та стереоізомери), входять у обсяг даного винаходу. Такі ізомери можна одержати в основному у чистому вигляді за допомогою класичних методик розділення та стереохімічно контрольованим синтезом. Крім того, структури та інші сполуки та фрагменти, розглянуті в даній заявці, також включають все їх таутомери.

При використанні в даному винаході термін "ізомери" означає різні сполуки, які мають одну і ту ж молекулярну формулу, але відрізняються розташуванням та конфігурацією атомів. Крім того, при використанні в даному винаході термін "оптичний ізомер" або "стереоізомер" означає будь-яку із різних стереоізомерних конфігурацій, які можуть існувати для даної сполуки, запропонованої в даному винаході, та включає геометричні ізомери. Слід розуміти, що замісник може бути приєднаний до атому вуглецю, що є хіральним центром. Тому даний винахід включає енантіомери, діастереоізомери або рацемати сполуки. "Енантіомери" являють собою пару стереоізомерів, які є дзеркальними відображеннями, що не накладаються одне на інше. Суміш двох енантіомерів складу 1:1 називається "рацемічною" сумішшю. Цей термін використовується для позначення рацемічної суміші, якщо це є підходящим. "Діастереоізомери" є стереоізомерами, які містять не менше двох асиметричних атомів, але які не є дзеркальними відображеннями одне іншого. Абсолютну стереохімічну конфігурацію описують за допомогою R-S системи Кана-Інгольда-Прелога. Якщо сполука є чистим енантіомером, тоді стереохімічну конфігурацію кожного хірального атому вуглецю можна описати, як R або S. Розділені сполуки, абсолютна конфігурація яких не встановлена, можна описати за допомогою символів (+) або (-) залежно від напрямку, у якому вони обертають площину поляризації світла при довжині хвилі лінії D натрію (право- або лівообертальні). Деякі сполуки, описані в даному винаході, містять один або більшу кількість асиметричних центрів та тому можуть утворювати енантіомери, діастереоізомери та інші стереоізомерні форми, абсолютну стереохімічну конфігурацію яких можна позначити, як (R)- або (S)-. В обсяг даного винаходу входять усі такі можливі ізомери, включаючи рацемічні суміші, оптично чисті форми та суміші проміжної сполуки. Оптично активні (R)- та (S)-ізомери можна одержати за допомогою хіральних синтонів або хіральних реагентів або виділити за звичайними методиками. Якщо сполука містить подвійний зв'язок, тоді замісники можуть бути у E або Z конфігурації. Якщо сполука являє собою дизаміщений циклоалкіл, тоді замісники циклоалкілу можуть бути в цис- або транс-конфігурації. Передбачається, що в обсяг даного винаходу входять усі таутомерні форми.

Будь-який асиметричний атом (наприклад, вуглецю тощо) сполуки (сполук), запропонованої в даному винаході, може бути у рацемічній або енантіомерно збагаченій формі, наприклад, у (R)-, (S)- або (R, S)-конфігурації. У деяких варіантах здійснення кожний асиметричний атом характеризується енантіомерним надлишком в (R)- або (S)-конфігурації, що становить не менше 50 %, енантіомерним надлишком, що становить не менше 60 %, енантіомерним надлишком, що становить не менше 70 %, енантіомерним надлишком, що становить не менше 80 %, енантіомерним надлишком, що становить не менше 90 %, енантіомерним надлишком, що становить не менше 95 %, або енантіомерним надлишком, що становить не менше 99 %. Замісники атомів, що утворюють кратний зв'язок, якщо це можливо, можуть бути в цис- (Z)- або транс (E)-формі.

Тому при використанні в даному винаході сполука, запропонована в даному винаході, може бути у формі одного з можливих ізомерів, поворотних ізомерів, атропоізомерів, таутомерів або їх сумішей, наприклад, у вигляді в основному чистих геометричних (цис- або транс-) ізомерів, діастереоізомерів, оптичних ізомерів (антиподів), рацематів або їх сумішей.

З використанням відмінностей фізико-хімічних характеристик компонентів будь-які отримані суміші ізомерів можна розділити на чисті або в основному чисті геометричні або оптичні ізомери, діастереоізомери, рацемати, наприклад, за допомогою хроматографії та/або фракційної кристалізації.

Всі отримані рацемати кінцевих або проміжних продуктів можна розділити на оптичні антиподи за відомими методиками, наприклад, шляхом розділення солей їх діастереоізомерів, отриманих з оптично активною кислотою або основою, з наступним виділенням оптично активної кислоти або основи. Зокрема, у такий спосіб можна використовувати основний фрагмент, щоб розділити сполуки, запропоновані в даному винаході, на оптичні антиподи,

наприклад, за допомогою фракційної кристалізації солі, утвореної з оптично активною кислотою, наприклад, винною кислотою, дибензоїлвинною кислотою, діацетилвинною кислотою, ди-О, О'-п-толуїлвинною кислотою, мигдальною кислотою, яблучною кислотою або камфор-10-сульфоною кислотою. Рацемічні продукти також можна розділити за допомогою хіральної хроматографії, наприклад, високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з використанням хірального сорбенту.

При використанні в даному винаході термін "фармацевтично прийнятні солі" означає солі, які зберігають біологічну ефективність та властивості сполук, запропонованих у даному винаході, та які не є небажаними в біологічному або іншому відношенні. У багатьох випадках сполуки, запропоновані в даному винаході, можуть утворювати солі з кислотою та/або основою внаслідок наявності аміногруп та/або карбоксигруп або аналогічних їм груп. Фармацевтично прийнятні солі приєднання з кислотами можна утворювати з неорганічними кислотами та з органічними кислотами, наприклад, ацетат, аспартат, бензоат, безилат, бікарбонат/карбонат, бісульфат/сульфат, борат, камзилат, цитрат, едизилат, езилат, форміат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гібензат, гідрохлорид/хлорид, гідробромід/бромід, гідройодид/йодид, ізетиноат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтилат, 2-насилат, нікотинат, нітрат, оротат, оксалат, пальміат, памоат, фосфат/гідрофосфат/дигідрофосфат, сахарат, стеарат, сукцинат, тартрат, тозилат та трифторацетат. Неорганічні кислоти, з яких можна утворювати солі, включають, наприклад, хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту та фосфорну кислоту тощо. Органічні кислоти, з яких можна утворювати солі, включають, наприклад, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, гліколеву кислоту, піровиноградну кислоту, щавлеву кислоту, малеїнову кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, коричну кислоту, мигдальну кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту та саліцилову кислоту. Фармацевтично прийнятні солі приєднання з основою можна утворювати з неорганічними та органічними основами. Неорганічні основи, з яких можна утворювати солі, включають, наприклад, солі натрію, калію, літію, амонію, кальцію, магнію, заліза, цинку, міді, марганцю та алюмінію і т.д.; особливо кращими є солі амонію, калію, натрію, кальцію та магнію. Органічні основи, з яких можна утворювати солі, включають, наприклад, первинні, вторинні та третинні аміни, заміщені аміни, включаючи природні заміщені аміни, циклічні аміни та основні іонообмінні смоли, переважно такі як ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, трипропіламін та етаноламін. Фармацевтично прийнятні солі, запропоновані в даному винаході, можна синтезувати з вихідної сполуки, основного або кислотного фрагменту за звичайними хімічними методиками. Звичайно такі солі можна одержати за реакцією вільних кислотних форм цих сполук зі стехіометричною кількістю відповідної основи (такої як гідроксид, карбонат, бікарбонат і т.п. Na, Ca, Mg або K) або за реакцією вільних основних форм цих сполук зі стехіометричною кількістю відповідної кислоти. Такі реакції звичайно проводять у воді або в органічному розчиннику або в їх суміші. Звичайно, якщо це можливо, кращими є неводні середовища, такі як ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил. Переліки додаткових підходящих солей наведені, наприклад, у публікаціях "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); та в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Будь-яка формула, наведена в даному винаході, також характеризує немічені форми, а також ізотопно-мічені форми сполук. Наприклад, будь-який атом водню, представлений, як "H" в будь-якій з формул в даному винаході, означає всі ізотопні форми водню (наприклад, ^1H , ^2H або D, ^3H); будь-який атом вуглецю, представлений, як "C" в будь-якій з формул в даному винаході означає всі ізотопні форми вуглецю (наприклад, ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C); будь-який атом азоту, представлений, як "N", означає всі ізотопні форми азоту (наприклад, ^{14}N , ^{15}N). Інші приклади ізотопів, які входять в обсяг даного винаходу, включають ізотопи кисню, сірки, фосфору, фтору, йоду та хлору, такі як ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I . В обсяг даного винаходу входять різні ізотопно-мічені сполуки, запропоновані у даному винаході, наприклад, в які включені радіоактивні ізотопи, такі як ^3H , ^{13}C , та ^{14}C . В одному варіанті втілення всі атоми в формулах в даному винаході мають природний ізотопний склад. У іншому варіанті втілення один або більша кількість атомів водню можуть бути збагачені за допомогою ^2H ; або/та один або більша кількість атомів вуглецю можуть бути збагачені за допомогою ^{11}C , ^{13}C або ^{14}C ; або/та один або більша кількість атомів азоту можуть бути збагачені за допомогою ^{14}N . Такі ізотопно-мічені сполуки застосовні для вивчення метаболізму (що містять ^{14}C), дослідження кінетики реакцій (що містять, наприклад, ^2H або ^3H), в методологіях детектування та візуалізації, таких як позитронна

емісійна томографія (ПЕТ) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ), включаючи дослідження розподілу лікарського засобу або субстрату в тканинах або променеву терапію пацієнтів. Зокрема, сполука, що містить ^{18}F або мічена ним, може бути особливо кращою для досліджень за допомогою ПЕТ або ОФЕКТ. Ізотопно-мічені сполуки, запропоновані у даному винаході, та їх проліки звичайно можна одержати за методиками, розкритими в схемах або в прикладах та синтезах, описаних нижче, шляхом заміни реагенту, що не містить ізотопу, на легко доступний ізотопно-мічений реагент.

Крім того, збагачення більш важкими ізотопами, переважно дейтерієм (тобто ^2H або D), може забезпечити деякі терапевтичні переваги, обумовлені їх більш високою метаболічною стабільністю, наприклад, збільшеною тривалістю напіввиведення *in vivo* або можливістю використання менших доз, або покращенням терапевтичного індексу. Слід розуміти, що в цьому контексті дейтерій розглядається як замісник в сполуці будь-якої з формул I' та I-VIIC. Концентрацію такого більш важкого ізотопу, зокрема, дейтерію, можна визначити за допомогою коефіцієнта ізотопного збагачення. Термін "коефіцієнт ізотопного збагачення" при використанні в даному винаході означає відношення вмісту ізотопу до вмісту конкретного ізотопу в природі. Якщо замісник у сполуці, запропонованій в даному винаході, означає дейтерій, то така сполука характеризується коефіцієнтом ізотопного збагачення для кожного позначеного атому дейтерію, рівним не менше 3500 (вміст дейтерію для кожного позначеного атома дейтерію дорівнює 52,5 %), не менше 4000 (вміст дейтерію дорівнює 60 %), не менше 4500 (вміст дейтерію дорівнює 67,5 %), не менше 5000 (вміст дейтерію дорівнює 75 %), не менше 5500 (вміст дейтерію дорівнює 82,5 %), не менше 6000 (вміст дейтерію дорівнює 90 %), не менше 6333,3 (вміст дейтерію дорівнює 95 %), не менше 6466,7 (вміст дейтерію дорівнює 97 %), не менше 6600 (вміст дейтерію дорівнює 99 %) або не менше 6633,3 (вміст дейтерію дорівнює 99,5 %).

Ізотопно-збагачені сполуки будь-якої з формул I' та I-VIIC звичайно можна одержати за стандартними методиками, відомими спеціалістам в даній галузі техніки, або за методиками, аналогічними описаним в прикладах та синтезах, що додаються, шляхом використання відповідного ізотопно-збагаченого реагенту замість використовуваного раніше ізотопно-незбагаченого реагенту.

Фармацевтично прийнятні сольвати в контексті даного винаходу включають такі, у яких розчинник, використаний при кристалізації, може бути ізотопно-заміщеним, наприклад, D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -ДМСО.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, тобто сполуки будь-якої з формул I' та I-VIIC, які містять групи, здатні виступати як донори та/або акцептори водневих зв'язків, можуть утворювати спільні кристали з підходящими речовинами, що утворюють спільні кристали. Ці спільні кристали можна одержати зі сполук будь-якої з формул I' та I-VIIC за відомими методиками спільної кристалізації. Такі методики включають здрібнювання, нагрівання, спільну сублімацію, спільне плавлення або взаємодію в розчині сполуки будь-якої з формул I' та I-VIIC з речовиною, що утворює спільні кристали, за умов кристалізації з виділенням утворених в такий спосіб спільних кристалів. Підходящі речовини, що утворюють спільні кристали, включають описані в WO 2004/078163. Отже, даний винахід також відноситься до спільних кристалів, що включають сполуку будь-якої з формул I' та I-VIIC.

При використанні в даному винаході термін "фармацевтично прийнятний носій" включає будь-який та всі розчинники, диспергуючі середовища, покриття, поверхнево-активні речовини, антиоксиданти, консерванти (наприклад, бактерицидні засоби, фунгіцидні засоби), ізотонічні агенти, агенти, що затримують усмоктування, солі, консерванти, лікарські засоби, стабілізатори лікарських засобів, зв'язуючі, інертні наповнювачі, розпушувачі, змащуючі агенти, підсолоджувачі, ароматизатори, барвники, аналогічні матеріали та їх комбінації, як це повинно бути відомо фахівцеві із загальною підготовкою в даній галузі техніки (див., наприклад, публікацію Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). За винятком випадків, коли звичайний носій несумісний з активним інгредієнтом, мається на увазі його використання в терапевтичних або фармацевтичних композиціях.

Термін "терапевтично ефективна кількість" сполуки, запропонованої в даному винаході, означає кількість сполуки, запропонованої в даному винаході, яка приводить до біологічної або медичної реакції суб'єкта, наприклад, зменшення або інгібування активності ферменту або білку, або полегшує симптоми, уповільнює або затримує прогресування захворювання або попереджає захворювання тощо. В одному необмежуючому варіанті здійснення термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки, запропонованої в даному винаході, яка при введенні суб'єктові ефективна для (1) щонайменше часткового ослаблення, пригнічення, попередження та/або полегшення протікання патологічного стану або порушення, або захворювання, (i) опосередкованого нейтральною ендопептидазою EC 3.4.24.11, або (ii)

пов'язаного з активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11, або (iii), що характеризується аномальною активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11; або (2) зменшення або інгібування активності нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11; або (3) зменшення або інгібування експресії нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11. В іншому необмежуючому

варіанті здійснення термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки, запропонованої в даному винаході, яка при введенні в клітину або тканину або в неклітинний біологічний матеріал або середовище ефективна щонайменше для часткового зменшення або інгібування активності нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11; або щонайменше для часткового зменшення або інгібування експресії нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11.

При використанні в даному винаході термін "суб'єкт" означає тварину. Краще, якщо твариною є ссавець. Суб'єкт також означає, наприклад, приматів (наприклад, людей), корів, овець, кіз, коней, собак, кішок, кроликів, щурів, мишей, риб, птахів тощо. У кращому варіанті здійснення суб'єктом є людина.

При використанні в даному винаході термін "інгібування" або "пригнічення" означає ослаблення або пригнічення даного патологічного стану, симптому або порушення, або захворювання або значне ослаблення вихідної біологічної активності або процесу.

При використанні в даному винаході термін "лікувати" або "лікування" будь-якого захворювання або порушення в одному варіанті здійснення означає поліпшення протікання захворювання або порушення (тобто уповільнення, зупинку або ослаблення розвинення захворювання або щонайменше одного з його клінічних симптомів). В іншому варіанті здійснення "лікувати" або "лікування" означає поліпшення щонайменше одного фізичного параметру, включаючи ті, які можуть не відчуватися пацієнтом. У ще одному варіанті здійснення "лікувати" або "лікування" означає зміну протікання захворювання або порушення, фізичне (наприклад, стабілізацію симптому, що проявляється) або фізіологічне, (наприклад, стабілізацію фізикального параметру), або і те, і інше. У ще одному варіанті здійснення "лікувати" або "лікування" означає попередження або затримку початку або розвитку, або прогресування захворювання або порушення.

При використанні в даному винаході (особливо у формулі винаходу) терміни, що використовуються в однині, включають однину і множину, якщо в даному винаході не зазначене інше та якщо це явно не суперечить контексту.

Термін "гіпертензія" означає патологічний стан, при якому тиск циркулюючої у організмі крові в кровоносних судинах вище нормального. Коли систолічний тиск перевищує 150 мм рт.ст. або діастолічний тиск перевищує 90 мм рт.ст. впродовж тривалого періоду часу, організм пошкоджується. Наприклад, надлишковий систолічний тиск може привести до руйнування кровоносних судин у будь-якому місці та, якщо він відбувається у головному мозку, це приводить до інсульту. Гіпертензія також може приводити до потовщення та звуження кровоносних судин, що в кінцевому рахунку може привести до атеросклерозу.

Термін "діабет типу 2" включаючи діабет типу 2, зв'язаний з гіпертензією, означає захворювання, при якому підшлункова залоза не виробляє достатню кількість інсуліну внаслідок порушення функції бета-клітин панкреатичних острівків та/або при якому відсутня чутливість до виробленого інсуліну (резистентність до інсуліну). Звичайно вміст глюкози в плазмі натще дорівнює менше 126 мг/дл, а переддіабет, наприклад, являє собою патологічний стан, який характеризується одним з наступних показників: порушення вмісту глюкози натще (110-125 мг/дл) та порушена переносимість глюкози (вміст глюкози натще менше 126 мг/дл та вміст глюкози після прийому їжі дорівнює від 140 до 199 мг/дл). Цукровий діабет типу 2 може бути зв'язаний та не зв'язаний з гіпертензією. Цукровий діабет часто виникає, наприклад, у афроамериканців, латино/іспаноамериканців, корінних американців, азіатоамериканців та жителів островів Тихого океану. Маркери резистентності до інсуліну включають HbA1C, HOMA IR, вимірні фрагменти колагену, TGF- β в сечі, PAI-1 та білок.

Усі методики, описані в даному винаході, можна проводити в будь-якому підходящому порядку, якщо в даному винаході не зазначене інше та якщо це явно не суперечить контексту. Використання будь-якого та усіх прикладів або вказівок на типові значення (наприклад, "такий як") у даному винаході призначене просто для кращого опису даного винаходу та не накладає обмеження на обсяг даного винаходу, що визначається формулою винаходу.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, одержують у вільній формі, у вигляді солі або у вигляді їх пролікарських похідних.

Якщо в одній молекулі містяться одночасно основна група та кислотна група, тоді сполуки, запропоновані в даному винаході, також можуть утворювати внутрішні солі, наприклад, цвіттеріонні молекули.

Даний винахід також відноситься до проліків сполук, запропонованих у даному винаході, які *in vivo* перетворюються в сполуки, запропоновані в даному винаході. Проліки являють собою активну або неактивну сполуку, яка після введення суб'єктові хімічно змінюється внаслідок фізіологічного впливу *in vivo*, такого як гідроліз, метаболізм тощо, з перетворенням у сполуку, запропоновану в даному винаході. Методики приготування та застосування проліків та їх застосовність добре відомі фахівцям у даній галузі техніки. Проліки можна по характеру розділити на дві неексклюзивні категорії, проліки-біологічні попередники та проліки-носії. Див. публікацію *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Звичайно проліки-біологічні попередники є сполуками, які неактивні або мають низьку активність у порівнянні з активною лікарською сполукою та містять одну або більшу кількість захисних груп, та перетворюються в активну форму внаслідок метаболізму або сольволізу. І активна форма ліків, і будь-який продукт метаболізму, що вивільнився, повинні мати прийнятно низьку токсичність. Проліки-носії є лікарськими сполуками, які містять фрагмент-переносник, наприклад, який поліпшує усмоктування або локалізує вивільнення в центрі (центрах) впливу. Для таких проліків-носіїв краще, щоб зв'язок між лікарським фрагментом та фрагментом-переносником був ковалентним, проліки були неактивними або менш активними, ніж лікарська сполука, та будь-який фрагмент-переносник, що вивільняється, був у прийнятному ступені нетоксичним. У випадку проліків, для яких фрагмент-переносник призначений для посилення усмоктування, вивільнення фрагменту-переноснику звичайно повинне бути швидким. В інших випадках переважно використовувати фрагмент, який забезпечує повільне вивільнення, наприклад, деякі полімери або інші фрагменти, такі як циклодекстрини. Проліки-носії, наприклад, можна використовувати для поліпшення однієї або більшої кількості наступних характеристик: збільшення ліпофільності, збільшення тривалості фармакологічного впливу, поліпшення специфічності на ділянці впливу, зменшення токсичності та побічних реакцій та/або поліпшення характеристик лікарського препарату (наприклад, стабільності, розчинності у воді, пригнічення небажаних органолептичних або фізико-хімічних характеристик). Наприклад, ліпофільність можна збільшити шляхом етерифікації (а) гідроксигруп ліпофільними карбоновими кислотами (наприклад, карбоною кислотою, що містить щонайменше один ліпофільний фрагмент) або (б) карбоксигруп ліпофільними спиртами (наприклад, спиртом, що містить щонайменше один ліпофільний фрагмент, наприклад, аліфатичними спиртами).

Типовими проліками є, наприклад, ефіри вільних карбонових кислот з S-ацил- та O-ацилпохідними тіолів, спиртів або фенолів, де ацил приймає значення, визначене у даному винаході. Кращими є фармацевтично прийнятні складні ефіри, які за допомогою гідролізу у фізіологічних умовах перетворюються у вихідну карбонову кислоту, наприклад, нижч. алкілові складні ефіри, циклоалкілові складні ефіри, нижч. алкенілові складні ефіри, бензилові складні ефіри, моно- або дизаміщені нижч. алкілові складні ефіри, такі як α (аміно-, моно- або ди-нижч.алкіламіно-, карбокси-, нижч. алкоксикарбоніл)-нижч. алкілові складні ефіри, α -(нижч. алканоліокси-, нижч. алкоксикарбоніл- або ди-нижч. алкіламінокарбоніл)-нижч. алкілові складні ефіри, такі як півалоїлоксиметилловий ефір і т.п. техніки, що звичайно застосовуються в даній галузі. Крім того, аміни маскують шляхом утворення арилкарбонілоксиметилпохідних, які *in vivo* розщеплюються естеразами з вивільненням вільного лікарського засобу та формальдегіду (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)). Крім того, лікарські засоби, що містять кислотну групу NH, таку як імідазольну, імідну, індольну і т.п., маскують за допомогою N-ацилоксиметильних груп (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Гідроксигрупи маскують шляхом утворення складних та простих ефірів. В EP 039051 (Sloan and Little) розкриті проліки, що є основами Маніха гідроксамових кислот, їх одержання та застосування.

Крім того, сполуки, запропоновані в даному винаході, включаючи їх солі, також можна одержати у формі їх гідратів або із включенням інших розчинників, що використовувалися для їх кристалізації.

ЗАГАЛЬНІ ПИТАННЯ СИНТЕЗУ

Сполуки, запропоновані у даному винаході, можна одержати за методиками, описаними на приведених нижче схемах, в прикладах, та за методиками, відомими в даній галузі техніки. Всі сполуки, описані в даному винаході, входять в обсяг даного винаходу як сполуки. Сполуки, запропоновані у даному винаході, або їх фармацевтично прийнятну сіль, можна синтезувати щонайменше за однією з методик, описаних на схемах 1-4.

В обсязі даного опису тільки група, що легко видалається, яка не є компонентом конкретних кінцевих шуканих сполук, запропонованих в даному винаході, називається "захисною групою", якщо в контексті не зазначене інше. Захист функціональних груп такими захисними групами, самі захисні групи та реакції їх відщеплення описані, наприклад, в стандартних довідниках,

таких як, наприклад, J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene та P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999.

Солі сполук, запропонованих в даному винаході, що містять щонайменше одну солеутворюючу групу, можна одержати за відомими методиками. Наприклад, солі сполук, запропонованих в даному винаході, що містять кислотні групи, можна одержати, наприклад, шляхом обробки цих сполук сполуками металів, такими як солі лужних металів підходящих органічних карбонових кислот, наприклад, натрієвою сіллю 2-етилгексанової кислоти; органічними сполуками лужних металів або лужноземельних металів, такими як відповідні гідроксиди, карбонати або гідрокарбонати, такі як гідроксид, карбонат або гідрокарбонат натрію або калію, відповідними сполуками кальцію або аміаком або підходящим органічним аміном, переважно використовувати стехіометричні кількості або невеликий надлишок солеутворюючого реагенту. Солі приєднання з кислотами сполук, запропонованих в даному винаході, одержують звичайним чином, наприклад, шляхом обробки сполук кислотою або підходящим іонообмінним реагентом. Внутрішні солі сполук, запропонованих в даному винаході, що містять кислотну та основну солеутворюючі групи, наприклад, вільну карбоксигрупу та вільну аміногрупу, можна одержати, наприклад, шляхом нейтралізації солей, таких як, солі приєднання з кислотами, до ізоелектричної точки, наприклад, слабкими основами, або шляхом обробки іонообмінниками.

Солі можна звичайним чином перетворити у вільні сполуки; солі металів та амонію можна перетворити, наприклад, шляхом обробки підходящими кислотами, та солі приєднання з кислотами, наприклад, шляхом обробки підходящим основним реагентом.

Суміші ізомерів, що одержують в контексті даного винаходу, можна розділити за відомою методикою на окремі ізомери; діастереоізомери можна розділити, наприклад, шляхом розподілу в багатофазній суміші розчинників, перекристалізацією та/або за допомогою хроматографічного розділення, наприклад, на силікагелі, або, наприклад, за допомогою рідинної хроматографії середнього тиску на колонці з оберненою фазою, та рацемати можна розділити, наприклад, шляхом утворення солей з оптично чистими солеутворюючими реагентами, та отриману таким чином суміш діастереоізомерів розділити, наприклад, за допомогою фракційної кристалізації або за допомогою хроматографії на колонках з оптично активними речовинами.

Проміжні та кінцеві продукти можна обробити та/або очистити за стандартними методиками, наприклад, за допомогою хроматографічних методик, методик розподілу, (пере)кристалізації та т. п.

Приведене нижче в цілому відноситься до всіх способів, зазначених вище та нижче в даному винаході.

Всі стадії способу, описані вище, можна виконати за відомих умов проведення реакцій, включаючи спеціально зазначені, за відсутності або звичайно у присутності розчинників або розріджувачів, включаючи, наприклад, розчинники або розріджувачі, які інертні по відношенню до використовуваних реагентів та розчиняють їх, за відсутності або у присутності каталізаторів, конденсуючих реагентів або нейтралізуючих реагентів, наприклад, іонообмінників, таких як катіонообмінники, наприклад, в H^+ формі, в залежності від природи реакції та/або реагентів при зниженій, нормальній або підвищеній температурі, наприклад, при температурі у діапазоні від приблизно -100 до приблизно 190 °C; включаючи, наприклад, від приблизно -80 до приблизно 150 °C, наприклад, від -80 до 60 °C, при кімнатній температурі, від -20 до 40 °C або при температурі кипіння використовуваного розчиннику, при атмосферному тиску або в закритій посудині, коли це доцільно, тоді під тиском та/або в інертній атмосфері, наприклад, в атмосфері аргону або азоту.

На всіх стадіях реакцій утворювані суміші ізомерів можна розділити на окремі ізомери, наприклад, діастереоізомери або енантіомери, або на будь-яку необхідну суміш ізомерів, наприклад, рацемати або суміші діастереоізомерів, наприклад, за методиками, аналогічними описаним в розділі "Додаткові стадії способу".

Розчинники, з числа яких можна вибрати розчинники, які є підходящими для будь-якої конкретної реакції, включають зазначені спеціально або, наприклад, воду, складні ефіри, такі як (нижч.) алкіл-(нижч.) алканоати, наприклад, етилацетат; прості ефіри, такі як аліфатичні прості ефіри, наприклад, діетиловий ефір, або циклічні прості ефіри, наприклад, тетрагідрофуран або діоксан, рідкі ароматичні вуглеводні, такі як бензол або толуол, спирти, такі як метанол, етанол або 1- або 2-пропанол, нітрили, такі як ацетонітрил, галогеновані вуглеводні, такі як метиленхлорид або хлороформ, амідні кислот, такі як диметилформамід або диметилацетамід, основи, такі як гетероциклічні азотисті основи, наприклад, піридин або N-метилпіролідін-2-он, ангідриди карбонових кислот, такі як ангідриди (нижч.) алканових кислот, наприклад, оцтовий ангідрид, циклічні, лінійні або розгалужені вуглеводні, такі як циклогексан, гексан або ізопентан,

або суміші цих розчинників, наприклад, водні розчини, якщо у описі способів не зазначене інше. Такі суміші розчинників також можна використовувати при обробці, наприклад, за допомогою хроматографії або розподілу.

5 Сполуки, включаючи їх солі, також можна одержати у вигляді гідратів або їх кристали можуть, наприклад, включати розчинник, що застосовується для кристалізації. Можуть міститися різні кристалічні форми.

Даний винахід також відноситься до таких варіантів здійснення способу, у яких сполука, отримувана на будь-якій стадії способу як проміжний продукт, застосовується як вихідна речовина, а потім виконується решта стадій способу, або у яких вихідна речовина утворюється за умов проведення реакції або застосовується у вигляді похідної, наприклад, в захищеній формі або у формі солі, або сполуку, отримувану за способом, запропонованим в даному винаході, одержують за умов проведення реакції та потім обробляють *in situ*.

10 Всі вихідні речовини, структурні фрагменти, реагенти, кислоти, основи, дегідратируючі реагенти, розчинники та каталізатори, що використовуються для синтезу сполук, запропонованих в даному винаході, є у продажу або їх можна одержати за методиками органічного синтезу, відомими спеціалісту із загальною підготовкою в даній галузі техніки (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

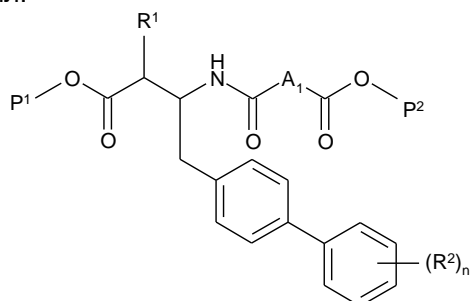
Сполуки, запропоновані у даному винаході, будь-якої з формул I' та I-VIII можна одержати за методиками, описаними в наступних розділах.

20 Аббревіатури:

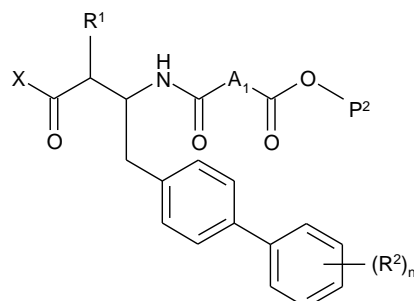
АТФ: аденозин-5'-трифосфат	АС: альдостеронсинтаза
Allos: алілоксикарбоніл	ВOC: трет-бутилкарбоксі
ВОР: бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфоній-гексафторфосфат	BINAP: рацемічний 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил
br: широкий	bs: широкий синглет
Ac: ацетил	атм.: атмосфера
Bn: бензил	Cbz: бензилоксикарбоніл
Bu, i-Bu та t-Bu: бутіл, ізобутіл та трет-бутіл	Pr та i-Pr: пропіл та ізопропіл
КДІ: 1,1'-карбонілдіімідазол	ЦОД: 1,5-циклооктадієн
ДБУ: 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен	ДЦК: 1,3-дициклогексилкарбодіімід
ДІАД: діізопропілазодикарбоксилат	ДАТС: (діетиламіно)трифторид сірки
d: дублет, dd: дублет дублетів	ДХМ: дихлорметан
ДІЕА: діетилізопропіламін	ДМЕ: 1,4-диметоксиетан
ДМФА: N,N-диметилформамід	ДМСО: диметилсульфоксид
ДІПЕА: N,N-діізопропілетиламін	ДМАП: N,N-диметиламінопіридин
Dppb: 1,2-біс(дифенілфосфіно)бутан	Dppe: 1,2-біс(дифенілфосфіно)етан
ДДМ: детектор з діодною матрицею	ДТТ: дитіотреїтол
ДФФА: дифенілфосфорилазид	EDCI, EDIC: N-етил-N'-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід-гідрохлорид
ЕДТК: етилендіамінтетраоцтова кислота	ІЕР: іонізація електророзпиленням
Et та EtOAc: етил та етилацетат	EDC: N-етил-N'-(3-диметиламіно-пропіл)-карбодіімідгідрохлорид
НАТУ: O-(7-азобензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній-гексафторфосфат	НОВt: 1-гідрокси-7-азабензотриазол
ВЕРХ: високоефективна рідинна хроматографія	PX та PXMC: рідинна хроматографія та рідинна хроматографія та мас-спектрометрія
год.: година(и)	НОAt: 1-гідрокси-7-азабензотриазол
ІЧ: інфрачервоний	ДАЛ: діізопропіламід літію
КНМДС: біс(триметилсиліл)амід калію	ЛНМДС: біс(триметилсиліл)амід літію
ТАС: тетраацетат свинцю	ННМДС: біс(триметилсиліл)амід натрію
MeOD: метанол-d4	MeOH: метанол
МС: мас-спектрометрія	m: мультиплет
хвил.: хвилина(и)	m/z: відношення маси до заряду
Ms: мезил	Me: метил
М та mM: молярна та мілімолярна концентрація	мг: міліграм
НВ: не визначено	ЯМР: ядерний магнітний резонанс
част./млн: частин на мільйон	Pr та iPr: пропіл та ізопропіл

Ph: феніл	Pd/C: паладій на вугіллі
PyBOP: бензотриазол-1-ілокси-трипіролідинофосфоній-гексафторфосфат	КТ: кімнатна температура
PIDA: біс(трифторацетат) йодбензолу	PIFA: діацетат йодбензолу
ПП: на полімерній підкладці	ОФ: обернена фаза
s: синглет та t: триплет	Ts тозил
ТФК: трифтороцтова кислота	ТГФ: тетрагідрофуран
Tf: трифлат	tBu: трет-бутил
ТШХ: тонкошарова хроматографія	Tris·HCl: аміотріс(гідроксиметил)-метангідрохлорид
мкл, мл та л: мікролітр, мілілітр та літр	TMS: триметилсиліл
РВК: розчинний у воді карбодіїмід (N-Етил-N'-(3-диметиламінопропіл)-карбодіїмід	УФ: ультрафіолетове випромінювання

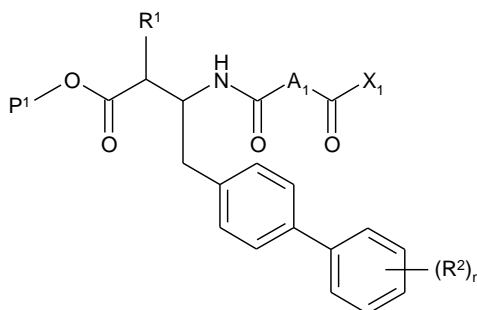
5 Сполуки, запропоновані у даному винаході, формули II можна одержати шляхом гідролізу проміжних продуктів А-С, у яких X , X^1 , A^1 , R^1 , R^2 та n приймають значення, приведені вище для формули I або I'; та P^1 та P^2 є підходящими захисними групами, вибраними з групи, що включає, але не обмежуючись тільки ними, метил, етил, ізопропіл, трет-бутил, метоксибензил або бензил.



Проміжний продукт А

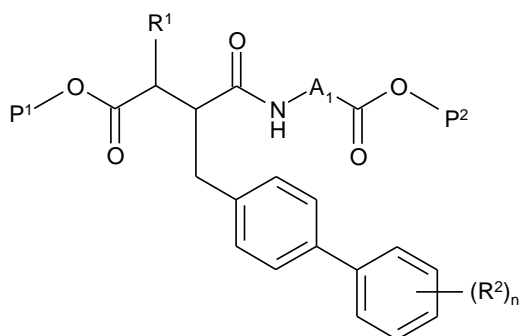


Проміжний продукт В

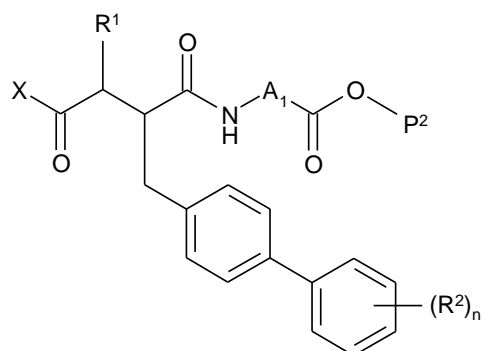


Проміжний продукт С

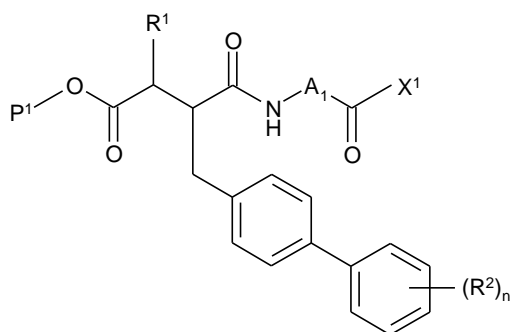
10 Сполуки, запропоновані у даному винаході, формули III можна одержати шляхом гідролізу проміжного продукту D, E або F, у якому X , X^1 , A^1 , R^1 , R^2 та n приймають значення, приведені вище для формули I або I'; та P^1 та P^2 можуть бути підходящими захисними групами, вибраними з групи, що включає, але не обмежуючись тільки ними, метил, етил, ізопропіл, трет-бутил, метоксибензил або бензил.



Проміжний продукт D

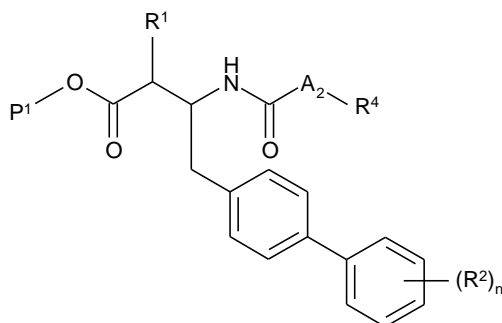


Проміжний продукт E



Проміжний продукт F

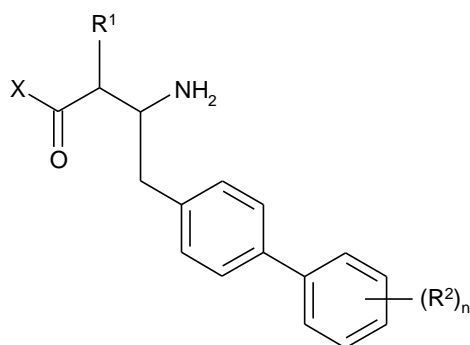
5 Сполуки, запропоновані у даному винаході, формули VII можна одержати шляхом гідролізу проміжного продукту G, у якому A^2 , R^1 , R^2 , R^4 та n приймають значення, приведені вище для формули I або I'; та P^1 може бути підходящою захисною групою, вибраною з групи, що включає, але не обмежуючись тільки ними, метил, етил, ізопропіл, трет-бутил, метоксибензил або бензил.



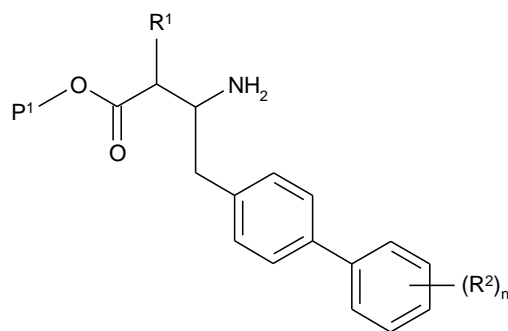
Проміжний продукт G

10 Для гідролізу проміжних продуктів A-G можна використовувати стандартні методики з використанням основи, вибраної з групи, що включає, але не обмежуючись тільки ними, NaOH, KOH або LiOH, або кислоти, вибраної з групи, що включає, але не обмежуючись тільки ними, TFA або HCl. Якщо P^1 або P^2 позначають бензил або метоксибензил, тоді кращою методикою видалення захисних груп є гідрування у присутності каталізатору, такого як, але не обмежуючись тільки ними, паладій на вугіллі, в атмосфері водню.

15 Проміжний продукт A, B, C або G можна одержати за наступною процедурою, що включає: конденсацію проміжного продукту H або I, у якому X, P^1 , R^1 , R^2 та n є такими, як описано вище:

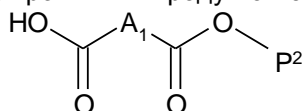


Проміжний продукт Н

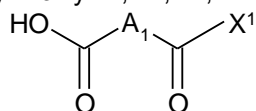


Проміжний продукт І

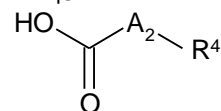
з проміжним продуктом J, K або L, у якому X^1 , A^1 , A^2 , R^4 та P^2 описані вище.



Проміжний продукт J



Проміжний продукт K



Проміжний продукт L

Можна використовувати відомі методики конденсації, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, перетворення проміжного продукту J, K або L в відповідний галогенангідрид кислоти з використанням таких реагентів, як тіонілхлорид або оксалілхлорид, або перетворення проміжного продукту J, K або L в змішаний ангідрид з використанням таких реагентів, як ClC(O)O-ізобутил- або 2,4,6-трихлорбензоїлхлорид, з наступною реакцією галогенангідриду кислоти або змішаного ангідриду з проміжним продуктом H або I у присутності або за відсутності основи, такої як третинний амін (наприклад, триетиламін, ДІПЕА, або N-метилморфолін) або похідна піридину (наприклад, піридин, 4-(диметиламіно)піридин або 4-піролідинопіридин). Альтернативно, проміжний продукт J, K, або L можна ввести в реакцію сполучення з H або I з використанням реагентів сполучення, таких як ДЦК, EDCI, PyBOP або BOP, у присутності або за відсутності реагенту, такого як 1-гідроксибензотриазол, 1-гідрокси-7-азабензотриазол або пентафторфенол.

Проміжний продукт G, у якому R^4 позначає тетразол, можна синтезувати у відповідності зі схемою 1:

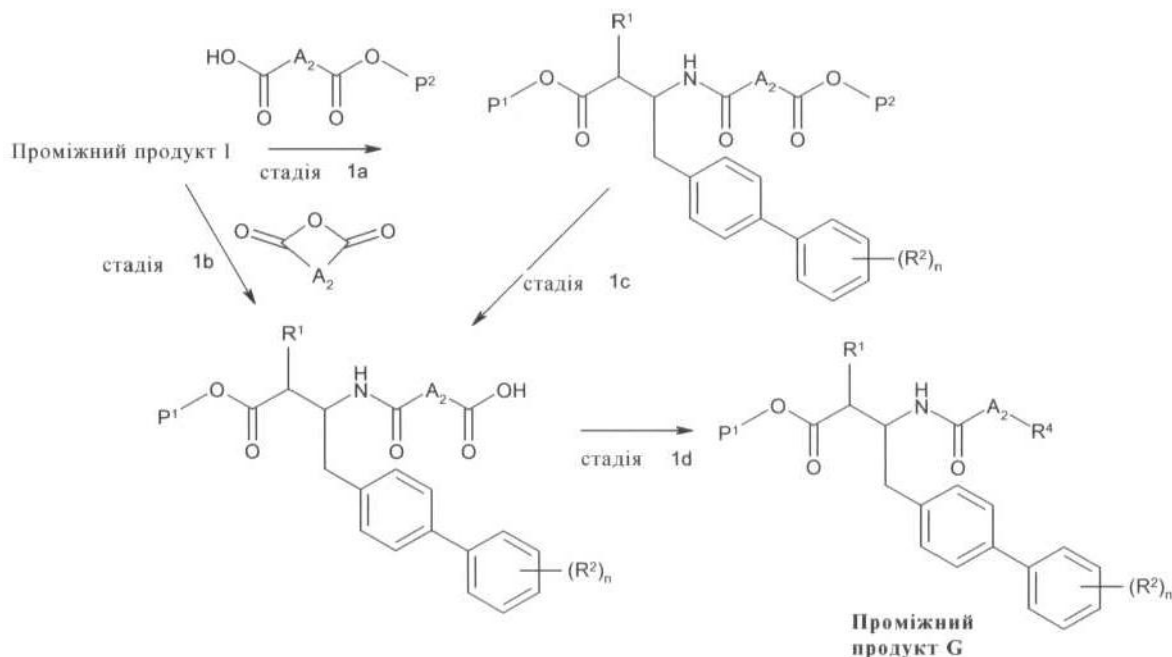


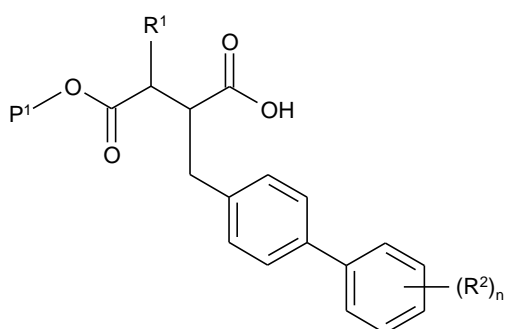
Схема 1

де A^2 , R^1 , R^2 , R^4 , P^1 , P^2 та n є такими, як визначено вище.

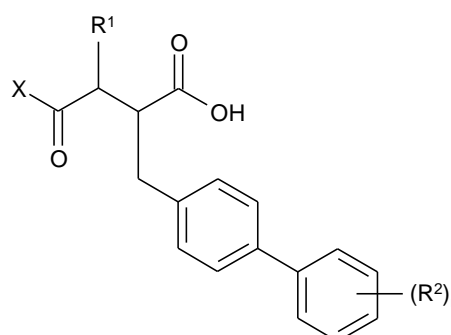
На стадії 1a проміжний продукт I вводять у реакцію з підходящою карбоною кислотою з використанням стандартних реагентів сполучення, вибраних з групи, що включає, але не

обмежуючись тільки ними, ДЦК, EDCI, PyBOP або BOP у присутності або за відсутності реагенту, такого як 1-гідроксибензотриазол, 1-гідрокси-7-азабензотриазол або пентафторфенол; з наступним видаленням захисної групи P^2 на стадії 1с з використанням основи, вибраної з групи, що включає, але не обмежуючись тільки ними, NaOH, KOH або LiOH, або кислоти, вибраної з групи, що включає, але не обмежуючись тільки ними, ТФК або HCl, або гідрування у присутності каталізатору, такого як, але не обмежуючись тільки ними, паладій на вугіллі, в атмосфері водню. Альтернативно, проміжний продукт I вводять у реакцію з підходящим ангідридом у присутності основи, вибраної з групи, що включає, але не обмежуючись тільки ними, піридин, триетиламін або діізопропілетиламін (стадія 1b); з наступним перетворенням карбонової кислоти в тетразол (стадія 1b) з використанням методики, аналогічної описаній у публікації Journal of Medicinal Chemistry 1998, 41, 1513.

Проміжний продукт D, E або F можна одержати за наступною процедурою, що включає: конденсацію проміжного продукту M, у якому X , P^1 , R^1 , R^2 та n є такими, як визначено вище:

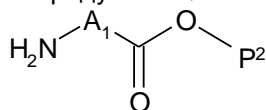


Проміжний продукт M

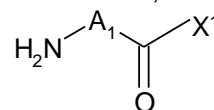


Проміжний продукт N

з проміжним продуктом Q або S, у якому X^1 , A^1 та P^2 приймають значення, визначені вище.



Проміжний продукт Q



Проміжний продукт S

Можна використовувати відомі методики конденсації, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, перетворення проміжного продукту M або N в галогенангідрид кислоти з використанням таких реагентів, як тіонілхлорид або оксалілхлорид, або перетворення проміжного продукту M або N в змішаний ангідрид з використанням таких реагентів, як ClC(O)O-ізобутил- або 2,4,6-трихлорбензоїлхлорид, з наступною реакцією хлорангідриду кислоти або змішаного ангідриду з проміжним продуктом Q або S у присутності або за відсутності основи, такої як третинний амін (наприклад, триетиламін, ДІПЕА, або N-метилморфолін) або похідна піридину (наприклад, піридин, 4-(диметиламіно)піридин або 4-піролідинопіридин); Альтернативно, проміжний продукт M або N можна ввести в реакцію сполучення з проміжним продуктом Q або S з використанням реагенту, такого як ДЦК, EDCI, PyBOP або BOP, у присутності або за відсутності реагенту, такого як 1-гідроксибензотриазол, 1-гідрокси-7-азабензотриазол або пентафторфенол.

Проміжний продукт M або N можна одержати за наступними загальними методиками, описаними на схемі 2:

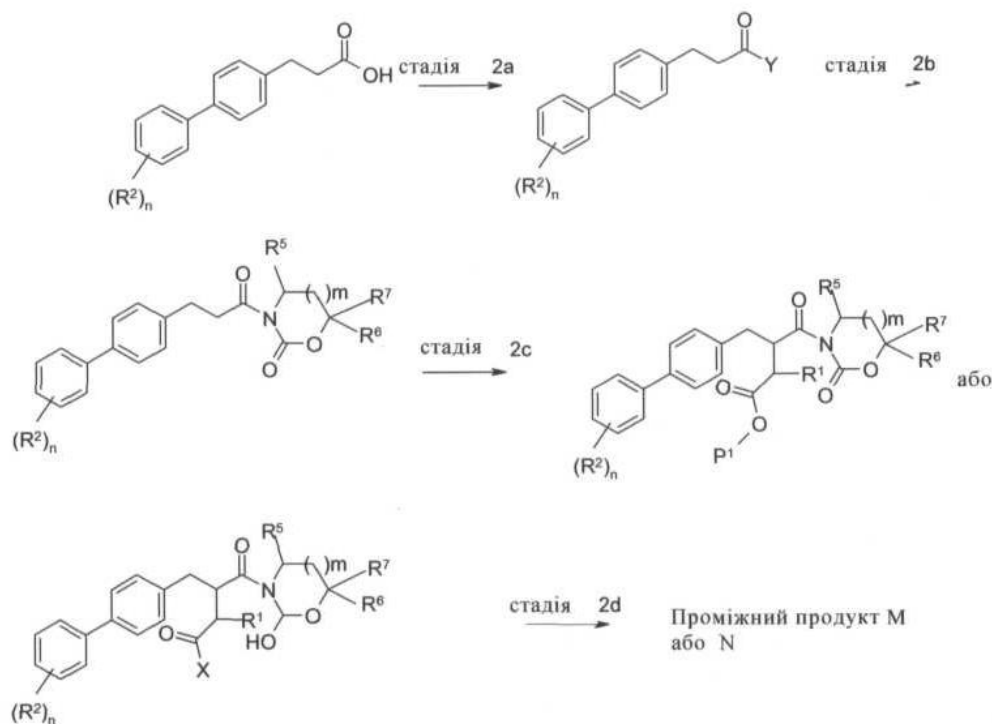


Схема 2

де R^1 , R^2 , X та n є такими, як визначено вище, та де $m=0$ або 1 ; P^1 є підходящою захисною групою, вибраною з групи, що включає, але не обмежуючись тільки ними, водень, метил, етил, пропіл, трет-бутил, метоксиметил, трет-бутилдиметилсиліл, тетрагідрофураніл, бензил, аліл або феніл; R^5 позначає, наприклад, водень, метил, етил, ізопропіл, бензил або феніл; R^6 та R^7 незалежно позначають водень, метил, етил, ізопропіл, бензил або феніл. Y вибраний з групи, що включає, але не обмежуючись тільки ними, хлор, бром, йод, бензотриазолоксигрупу, піридиній, N,N -диметиламінопіридиній, пентафторфеноксигрупу, феноксигрупу, 4-хлорфеноксигрупу, $-OCO_2Me$, $-OCO_2Et$, трет-бутоксикарбоніл або $-OCC(O)O$ -ізобутил.

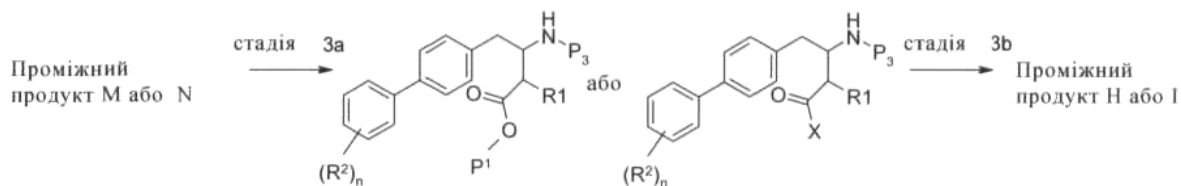
На стадії (2a) можна використовувати стандартні методики одержання відповідного галогенангідриду кислоти, такі як використання тіонілхлориду, оксалілхлориду; або можна використовувати стандартні методики одержання змішаного ангідриду або ацилпіридинієвого катіону, такі як використання півалоїлхлориду з третинним аміном (наприклад, триетиламіном, ДІПЕА, N -метилморфоліном) у присутності або за відсутності похідної піридину (наприклад, піридину, 4-(диметиламіно)піридину, 4-піролідинопіридину), 2,4,6-трихлорбензоїлхлориду з третинним аміном (наприклад, триетиламіном, ДІПЕА, N -метилморфоліном) у присутності або за відсутності похідної піридину (наприклад, піридину, 4-(диметиламіно)піридину, 4-піролідинопіридину), або $ClC(O)O$ - i -Bu з третинним аміном (наприклад, триетиламіном, ДІПЕА, N -метилморфоліном) у присутності або за відсутності похідної піридину (наприклад, піридину, 4-(диметиламіно)піридину, 4-піролідинопіридину); або можна використовувати стандартні методики одержання активованого складного ефіру, такі як використання 1-гідроксибензотриазолу, 1-гідрокси-7-азабензотриазолу або пентафторфенолу у присутності реагенту сполучення (наприклад, ДЦК, EDCI) або BOP.

На стадії (2b) можна використовувати стандартні методики одержання N -ацилоксазолідинонів ($m=0$). Ілюстративні приклади цієї реакції приведені у публікації Aldrichchimica Acta 1997, Vol. 30, pp. 3 – 12 та в цитованій в ній літературі; або можна використовувати стандартні методики одержання N -ацилоксазинанону ($m=1$). Ілюстративний приклад цієї реакції приведений у публікації Organic and Biomolecular Chemistry 2006, Vol. 4, No. 14, pp. 2753 – 2768.

На стадії (2c) можна використовувати стандартні методики алкілювання. Ілюстративний приклад приведений у публікації Chemical Reviews 1996, 96(2), 835 – 876 та в цитованій в ній літературі.

На стадії (2d) можна використовувати стандартні методики розщеплення N -ацилоксазолідинону або N -ацилоксазинанону. Ілюстративні приклади цієї реакції приведені у публікації Aldrichchimica Acta 1997, Vol. 30, pp. 3 – 12 та в цитованій в ній літературі.

Проміжний продукт Н або І можна одержати за наступними загальними методиками, описаними на схемах 3 та 4:



5

Схема 3

де R^1 , R^2 , X та n є такими, як визначено вище, та де P_3 є підходящою захисною групою, вибраною з групи, що включає, але не обмежуючись тільки ними, трет-бутил, бензил, трифенілфосфініл, трет-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, алілоксикарбоніл, ацетил або трифторацетил.

10

На стадії (3a) можна використовувати стандартні методики введення амінного фрагменту, такі як використання: одночасної обробки або послідовної обробки з утворенням відповідного ацилазиду шляхом використання тіонілхлориду (або ClCO_2R^8), NaN_3 (або TMSN_3) та R^9OH (де R^8 та R^9 позначають водень, метил, етил, трет-бутил, аліл, бензил або 4-метоксибензил); або одночасної обробки або послідовної обробки з утворенням відповідного ацилазиду за допомогою ДФФА та R^9OH (де R^9 є таким, як визначено вище); або стандартні методики перетворення в відповідний карбоксамід з наступною обробкою за допомогою еквіваленту NH_3 та одночасної обробки або послідовної обробки за допомогою ТАС або реагентами, що містять гіпервалентний йод (наприклад, PIDA, PIFA, $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$, PhIO) та R^9OH (де R^9 є таким, як визначено вище); або стандартні методики перетворення в відповідний карбоксамід та одночасної обробки або послідовної обробки за допомогою Br_2 та MOH (де M визначений в даному винаході наприклад, Na , K , Ba або Ca); або стандартні методики перетворення в відповідний карбоксамід та обробку за допомогою MOZ або NaBrO_2 (де Z визначений в даному винаході наприклад, Cl або Br); або стандартні методики перетворення в відповідний карбоксамід та обробку за допомогою $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ та R^9OH (де R^9 є таким, як визначено вище); або стандартні методики перетворення у відповідну гідроксамову кислоту з наступною обробкою за допомогою H_2NOH або H_2NOTMS та обробкою за допомогою Ac_2O , Woc_2O , R^{10}COCl , $\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{Cl}$, $\text{R}^{10}\text{PO}_2\text{Cl}$ (де R^{10} визначений в даному винаході, наприклад, Me , Et , tBu або феніл), тіонілхлоридом, EDCl , ДЦК , або 1-хлор-2,4-динітробензолом у присутності або за відсутності основи (наприклад, піридину, водного розчину Na_2CO_3 , триетиламіну, ДІПЕА) та обробкою за допомогою R^9OH у присутності основи (наприклад, ДБУ, ZOH , ДІПЕА) (де R^9 та Z є такими, як визначено вище).

20

На стадії (3b) можна використовувати стандартні методики видалення захисних груп P_3 , такі як лужний гідроліз з використанням NaOH , KOH або LiOH , кислотний гідроліз з використанням ТФК або HCl або гідрування з використанням паладію на вугіллі в атмосфері водню.

25

На схемі 4 описаний альтернативний синтез проміжного продукту Н або І:

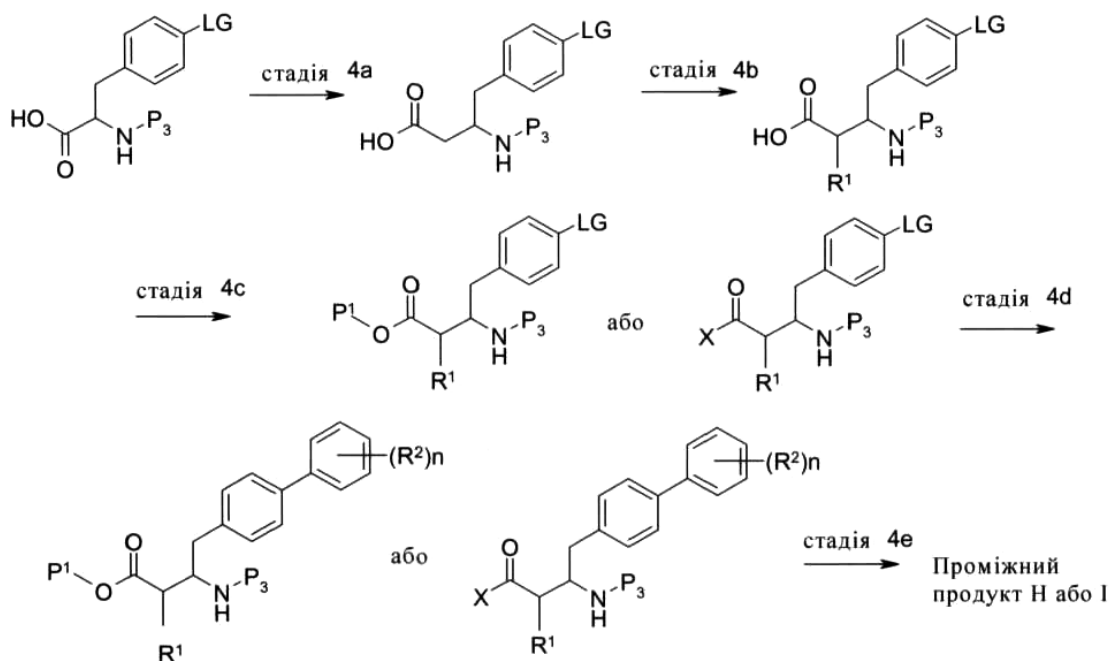


Схема 4

де LG позначає відхідну групу, вибрану з групи, що включає, але не обмежуючись тільки ними, Cl, Br, I, OMs, OTs або OTf.

На стадії (4a) можна використовувати стандартні методики гомологізації Арндта-Айстерта. Ілюстративний приклад цієї реакції приведений у публікації "Enantioselective synthesis β -amino acids, 2nd Edition", John Wiley and Sons, Inc., NJ (2005), їх можна використовувати без змін або використовувати аналогічні методики.

На стадії (4b) можна використовувати стандартні методики алкілювання, такі як використання R^1LG у присутності основи, такої як ДАЛ, NHMDS, LHMDS або KHMDS.

На стадії (4c) можна використовувати стандартні методики введення захисних груп в карбонову кислоту, такі як використання $TMSCHN_2$ (для метилового ефіру), P^1LG /основа (наприклад, K_2CO_3 , $NaHCO_3$, Cs_2CO_3 або K_3PO_4), тіонілхлорид (або оксалілхлорид)/ R^9OH , ДЦК (або EDCI)/ДМАП/ R^9OH , BOP/ R^9OK (або R^9ONa), $(R^9O)_2CHNMe_2$, КДІ/ДБУ/ R^9OH , де R^9 має таке ж значення, як визначено вище, або ізобутилен/ H_2SO_4 (для трет-бутилового ефіру).

На стадії (4d) можна використовувати стандартні методики проведення реакції сполучення Судзукі, такі як використання сполук паладію (або нікелю) [наприклад, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(OAc)_2$ /фосфін (наприклад, PPh_3 , $dppf$, PCy_3 , $P(tBu)_3$, XPhos), Pd/C , $Pd_2(dba)_3$ /фосфін (наприклад, PPh_3 , $dppf$, PCy_3 , $P(tBu)_3$, XPhos), $Ni(ЦОД)_2$ /фосфін (або $dppf$, $dppb$, PCy_3), $Ni(dppf)Cl_2$], основа (наприклад, KF , CsF , K_3PO_4 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , $NaOH$, KOH , $NaO-t-Bu$, $KO-t-Bu$), та $(R^2)_n-PhB(OH)_2$ [або $(R^2)_n-PhBF_3K$].

На стадії (4e) можна використовувати стандартні методики видалення захисних груп P_3 , такі як лужний гідроліз з використанням $NaOH$, KOH або $LiOH$, кислотний гідроліз з використанням ТФК або HCl або гідрування з використанням паладію на вугіллі в атмосфері водню.

Альтернативно, проміжний продукт H або I можна одержати шляхами синтезу, описаними у публікації Tetrahedron Letters, 2008, Vol. 49, No. 33, pp. 4977-4980, без змін або використовувати аналогічні методики та перетворити отримані боронові кислоти в заміщений біфеніл за методиками, описаними у публікації Organic Letters, 2002, Vol. 4, No. 22, pp. 3803 – 3805.

Альтернативно, проміжний продукт H або I можна одержати шляхами синтезу, описаними у публікації Tetrahedron: Asymmetry, 2006, Vol. 17, No. 2, pp. 205-209, без змін або використовувати аналогічні методики.

Альтернативно, проміжний продукт H або I можна одержати за способами реакції Маніха. Ілюстративні приклади цієї реакції приведені у публікації "Enantioselective synthesis β -amino acids, 2nd Edition", John Wiley and Sons, Inc., NJ (2005), їх можна використовувати без змін або використовувати аналогічні методики.

Альтернативно, проміжний продукт H або I можна одержати шляхом приєднання еноляту. Ілюстративні приклади цієї реакції приведені у публікації "Enantioselective synthesis β -amino

acids, 2nd Edition", John Wiley and Sons, Inc., NJ (2005), їх можна використовувати без змін або використовувати аналогічні методики.

Альтернативно, проміжний продукт H або I можна одержати за методиками аза-реакції Міхаеля. Ілюстративні приклади цієї реакції приведені у публікації "Enantioselective synthesis β -amino acids, 2nd Edition", John Wiley and Sons, Inc., NJ (2005), їх можна використовувати без змін або використовувати аналогічні методики.

Альтернативно, проміжний продукт H або I можна одержати шляхом синтезу, описаним у публікації Synlett, 2006, No. 4, pp. 539-542, без змін або використовувати аналогічні методики.

Синтез проміжних продуктів J, K та L також описаний в заявці на патент US, діло патентного повіреного № PAT053600-US-USP3, яка подана 16 квітня 2010 р., яка включена в даний винахід як посилання.

Даний винахід також включає будь-який варіант описаних способів, у якому проміжний продукт, отримуваний на будь-який його стадії, використовують як вихідну речовину та проводять решту стадій, або у якому вихідні речовини утворюються *in situ* за умов проведення реакції, або у якому компоненти реакції використовують у вигляді їх солей або оптично чистих антиподів.

Сполуки, запропоновані у даному винаході, та проміжні продукти також можна перетворити одну в іншу за загальновідомими методиками.

Іншим об'єктом даного винаходу є фармацевтична композиція, що містить сполуку, запропоновану в даному винаході, або її фармацевтично прийнятну сіль, та один або більшу кількість фармацевтично прийнятних носіїв. Фармацевтичну композицію можна приготувати для конкретних шляхів введення, таких як пероральне введення, парентеральне введення та ректальне введення тощо. Крім того, фармацевтичні композиції, запропоновані у даному винаході, можна приготувати у твердій формі, включаючи капсули, таблетки, пігулки, гранули, порошки або супозиторії, або у рідкій формі, включаючи розчини, суспензії або емульсії. Фармацевтичні композиції можна піддати звичайній фармацевтичній обробці, такій як стерилізація, та/або вони можуть містити звичайні інертні розріджувачі, змащуючі агенти або буферні агенти, а також допоміжні речовини, такі як консерванти, стабілізатори, змочуючі агенти, емульгатори та буферні агенти тощо.

Звичайно фармацевтичні композиції є таблетками або капсулами з желатину, що включають активний інгредієнт, а також

а) розріджувачі, наприклад, лактозу, декстрозу, сахарозу, маніт, сорбіт, целюлозу та/або гліцин;

б) змащуючі агенти, наприклад, діоксид кремнію, тальк, стеаринову кислоту, її магнієву або кальцієву сіль та/або поліетиленгліколь; для таблеток також

с) зв'язуючі, наприклад, алюмосилікат магнію, крохмальна паста, желатин, трагакантову камедь, метилцелюлозу, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози та/або полівінілпіролідон; за необхідності

д) розпушувачі, наприклад, крохмалі, агар, альгінову кислоту або її натрієву сіль, або шипучі суміші; та/або

е) абсорбенти, барвники, ароматизатори та підсолоджувачі.

На таблетки за методиками, відомими в даній галузі техніки, можна нанести плівкове покриття або ентросолубільне покриття.

Композиції, що підходять для перорального введення, включають ефективну кількість сполуки, запропонованої в даному винаході, у вигляді таблеток, коржів, водних або масляних суспензій, порошоків або гранул, що диспергуються, емульсій, твердих або м'яких капсул або сиропів, або еліксирів. Композиції, призначені для перорального застосування, одержують за будь-якою методикою, відомою в даній галузі техніки для приготування фармацевтичних композицій, та такі композиції можуть містити один або більшу кількість агентів, вибраних із групи, що включає підсолоджувачі, ароматизатори, барвники та консерванти, щоб одержати фармацевтично привабливі препарати, що мають приємний смак. Таблетки містять активний інгредієнт у суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними інертними наповнювачами, які є підходящими для виготовлення таблеток. Цими інертними наповнювачами є, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; грануючі агенти та розпушувачі, наприклад, кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; сполучні агенти, наприклад, крохмаль, желатин або камедь акації; і змащувальні агенти, наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки не містять покриття або на них за відомими методиками наносять покриття для затримки розпаду та усмоктування в шлунково-кишковому тракті, що забезпечує безперервний вплив протягом більш тривалого періоду часу. Наприклад, можна використовувати таку уповільнюючу речовину, як

гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат. Препарати для перорального застосування також можуть являти собою капсули із твердого желатину, у яких активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або капсули з м'якого желатину, у яких активний інгредієнт змішаний з водою або масляним середовищем, наприклад, арахісовим маслом, рідким парафіном або маслиновим маслом.

Деякі композиції для ін'єкцій являють собою ізотонічні водні розчини або суспензії, а супозиторії переважно готують із емульсій або суспензій жирів. Зазначені композиції можна стерилізувати та/або додавати до них допоміжні речовини, такі як консервуючі, стабілізуючі, змочуючі або емульгуючі агенти, стимулятори розчинення, солі для регулювання осмотичного тиску та/або буферні агенти. Крім того, вони також можуть містити інші терапевтично цінні речовини. Зазначені композиції одержують за звичайними технологіями змішування, гранулювання або нанесення покриттів та вони містять приблизно 0,1-75 %, переважно приблизно 1-50 % активного інгредієнту.

Композиції, що підходять для кризьшкірного введення, включають ефективну кількість сполуки, запропонованої в даному винаході, з носієм. Кращі носії включають фармакологічно прийнятні розчинники, що усмоктовуються, які сприяють проникненню через шкіру реципієнта. Наприклад, пристрої для кризьшкірного введення являють собою пов'язку, що включає захисний шар, резервуар, який містить сполуку необов'язково з носіями, необов'язково бар'єр, що регулює доставку сполуки через шкіру реципієнта із заданою швидкістю протягом пролонгованого періоду часу, та засіб закріплення пристрою на шкірі.

Композиції, що підходять для місцевого введення, наприклад, на шкіру або в очі, включають водні розчини, суспензії, мазі, креми, гелі або розпорошувальні композиції, наприклад, для подачі у вигляді аерозолі тощо. Такі пристрої місцевої дії є особливо підходящими для впливу на шкіру. Тому вони є особливо підходящими для використання в засобах місцевої дії, добре відомих у даній галузі техніки. Вони можуть містити солюбілізатори, стабілізатори, агенти, що регулюють тонічність, буферні агенти та консерванти.

При використанні в даному винаході місцеве введення також може являти собою інгаляційне або назальне введення. Звичайне введення проводять у вигляді сухого порошку (окремо або у вигляді суміші, наприклад, сухої суміші з лактозою, у вигляді сумішей з компонентами, наприклад, з фосфоліпідами) за допомогою інгалятора для сухих порошоків або у вигляді аерозольного спрею, що подається з контейнера, що знаходиться під тиском, за допомогою насоса, розпорошувального пристрою, атомізатору або пристрою типу небулайзер з використанням або без використання підходящого пропелента.

Даний винахід також відноситься до безводних фармацевтичних композицій та дозованих форм, що містять сполуки, запропоновані в даному винаході, у якості активних інгредієнтів, оскільки вода може полегшувати розкладання деяких сполук.

Безводні фармацевтичні композиції та дозовані форми, запропоновані в даному винаході, можна одержати з використанням безводних інгредієнтів або інгредієнтів, що мають низьку вологість в умовах низької вологості. Безводну фармацевтичну композицію можна приготувати та зберігати таким чином, щоб вона залишалася безводною. Відповідно до цього безводні композиції переважно упаковувати в матеріали, для яких відомо, що вони захищають від впливу води, таким чином, щоб їх було можна включити в підходящі набори препаратів. Приклади підходящих пакувальних засобів включають, але не обмежуються тільки ними, фольгу, що герметично запаюється, пластмаси, контейнери для разових доз (наприклад, флакони), блістерні упакування та стрічкове упакування.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій та дозованих форм, які включають один або більшу кількість агентів, які знижують швидкість, з якою буде розкладатися сполука, запропонована в даному винаході як активний інгредієнт. Такі агенти, які в даному винаході називають "стабілізаторами", включають, але не обмежуються тільки ними, антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота, буферні агенти, що регулюють рН, та сольові буферні агенти тощо.

Сполуки будь-якої з формул I' та I-VIIC у вільній формі або у формі фармацевтично прийнятної солі мають цінні фармакологічні характеристики, наприклад, здатність модулювати нейтральну ендопептидазу EC 3.4.24.11, наприклад, як показують дослідження *in vitro* та *in vivo*, описані в наступних розділах, та тому застосовні для терапії.

Сполуки, запропоновані у даному винаході, або їх фармацевтично прийнятна сіль, можуть бути застосовні для лікування захворювань, вибраних з групи, що включає: серцево-судинні порушення, такі як гіпертензію, легеневу гіпертензію, ізольовану систолічну гіпертензію, резистентну гіпертензію, захворювання периферичних судин, серцеву недостатність, застійну

серцеву недостатність, гіпертрофію лівого шлуночку, стенокардію, ренальну недостатність, ниркову недостатність (включаючи набряк та утримання солі), діабетичну нефропатію, недіабетичну нефропатію, циклічний набряк, хворобу Мен'єра, гіперальдостеронізм (первинний та вторинний) та гіперкальциурію, асцити, глаукому, порушення менструального циклу, передчасні пологи, прееклампсію, ендометріоз та репродуктивні порушення (особливо чоловіче та жіноче безпліддя, синдром полікістозних яєчників, відторгнення трансплантата), астму, обструктивне апное у сні, запалення, лейкоз, біль, епілепсію, афективні розлади, такі як депресію, та психотичний патологічний стан, такий як слабоумство та старчу сплутаність свідомості, ожиріння та шлунково-кишкові порушення (особливо діарею та синдром подразненої товстої кишки), загоєння ран (особливо діабетичних та венозних виразок та пролежнів), септичний шок, модуляції секреції шлункового соку, лікування гіперреніємії, муковісцидозу, рестенозу, діабету типу 2, ускладнення при діабеті та атеросклерозу, чоловічої та жіночої статевої дисфункції.

Таким чином, у іншому варіанті втілення даний винахід відноситься до застосування сполуки будь-якої з формул I' та I-VIIC або її фармацевтично прийнятної солі. У іншому варіанті втілення проводять терапію захворювання, вибраного з числа тих, протікання яких полегшується шляхом інгібування нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11. У іншому варіанті втілення захворювання вибрано з приведенного вище переліку, переважно гіпертензія, легенева гіпертензія, ізольована систолічна гіпертензія, резистентна гіпертензія, захворювання периферичних судин, серцева недостатність, застійна серцева недостатність, гіпертрофія лівого шлуночку, стенокардія, ренальна недостатність, ниркова недостатність (включаючи набряк та утримання солі), діабетична нефропатія, недіабетична нефропатія, діабет типу 2 та ускладнення при діабеті та найбільш краще серцево-судинні порушення, такі як гіпертензію, ренальну недостатність, включаючи набряк та застійну серцеву недостатність.

У іншому варіанті втілення даний винахід відноситься до способу лікування захворювання, протікання якого полегшується шляхом інгібування нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11, що включає введення сполуки будь-якої з формул I', I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV, IVA, V, VA, VI, VIA та VII-VIIC або її фармацевтично прийнятної солі у терапевтично ефективній кількості. У іншому варіанті втілення захворювання вибрано з приведенного вище переліку, переважно гіпертензія, легенева гіпертензія, ізольована систолічна гіпертензія, резистентна гіпертензія, захворювання периферичних судин, серцева недостатність, застійна серцева недостатність, гіпертрофія лівого шлуночку, стенокардія, ренальна недостатність, ниркова недостатність (включаючи набряк та утримання солі), діабетична нефропатія, недіабетична нефропатія, діабет типу 2 та ускладнення при діабеті та найбільш краще серцево-судинні порушення, такі як гіпертензія, ренальна недостатність, включаючи набряк та застійну серцеву недостатність.

Фармацевтична композиція або комбінація, запропонована в даному винаході, може містити в разовій дозі приблизно 1-1000 мг активного інгредієнта (інгредієнтів) для суб'єкта масою приблизно 50-70 кг, або приблизно 1-500 мг, або приблизно 1-250 мг, або приблизно 1-150 мг, або приблизно 0,5-100 мг, або приблизно 1-50 мг активних інгредієнтів. Терапевтично ефективна доза сполуки, фармацевтичної композиції або їх комбінацій залежить від виду суб'єкта, маси тіла, віку та індивідуального стану, порушення або захворювання, що піддається лікуванню, та його важкості. Лікар, клініцист або ветеринар із загальною підготовкою повинен легко визначити ефективну кількість кожного з активних інгредієнтів, необхідну для попередження, лікування або пригнічення прогресування порушення або захворювання.

Зазначені вище характеристики доз можна визначити за допомогою проведених *in vitro* та *in vivo* досліджень з використанням підходящих ссавців, наприклад, мишей, щурів, собак, мавп або ізольованих органів, тканин та їх препаратів. Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна використовувати *in vitro* у вигляді розчинів, наприклад, переважно водних розчинів, та *in vivo* ентерально, парентерально, переважно внутрішньовенно, наприклад, у вигляді суспензії або водного розчину.

Доза *in vitro* може знаходитися в діапазоні концентрацій, що становить приблизно від 10^{-3} до 10^{-9} М. Терапевтично ефективна кількість *in vivo* залежно від шляху введення може знаходитися в діапазоні, що становить приблизно 0,1-500 мг/кг або приблизно 1-100 мг/кг.

Активність сполуки, запропонованої в даному винаході, можна оцінити за допомогою проведених *in vitro* та *in vivo* методик та/або за допомогою описаних нижче проведених *in vitro* та *in vivo* методик, детально описаних в даній галузі техніки. Див. основане на часі життя флуоресценції інгібітору протеази дослідження профілю калікреїну 7 людини, Doering K, Meder G, Hinnenberger M, Woelcke J, Mayr LM, Hassiepen U Biomol Screen. 2009 Jan; 14(1):1-9.

Зокрема, інгібування *in vitro* рекомбінантної нейтральної ендопептидази людини (NEP, ЕС 3.4.24.11) можна вивчити наступним чином:

Рекомбінантну нейтральну ендопептидазу людини (експресовану в клітинах комах та очищену за стандартними методиками, кінцева концентрація 7 пМ) попередньо інкубують з досліджуваними сполуками при різних концентраціях впродовж 1 години при кімнатній температурі в 10 мМ буфері на основі фосфату натрію при рН 7,4, що містить 150 мМ NaCl та 0,05 % (мас./об.) CHAPS. Ферментативну реакцію ініціюють шляхом додавання синтетичного пептидного субстрату Cys(PT14)-Arg-Arg-Leu-Trp-OH до кінцевій концентрації, рівній 0,7 мкМ. Гідроліз субстрату приводить до збільшення часу життя флуоресценції (FLT) PT14, вимірюваного за допомогою зчитуючого пристрою FLT, як це описано в публікації Doering et al. (2009). Вплив сполуки на ферментативну активність визначають після проведеної впродовж 1 год. (t=60 хвил.) інкубації при кімнатній температурі. Значення IC₅₀, що відповідають концентраціям інгібітору, що приводить до зменшення на 50 % значень FLT, виміряним за відсутності інгібітору, розраховують за залежністю вираженою у відсотках ступеню інгібування від концентрації інгібітору за допомогою програмного забезпечення для лінійної регресії.

За даними досліджень (описаних вище) сполуки, запропоновані у даному винаході, характеризуються ефективністю інгібування, приведеною у представленій нижче таблиці 1.

Таблиця 1

Інгібуюча активність сполук

Приклад №	IC ₅₀ (нМ) для NEP людини
Приклад 3-25	18
Приклад 3-26	15
Приклад 3-27	15
Приклад 5-1	38
Приклад 5-4	7
Приклад 5-7	4
Приклад 5-11	3
Приклад 5-12	67
Приклад 5-36	42
Приклад 5-37	2,3
Приклад 5-39	0,7
Приклад 5-46	0,5
Приклад 5-47	2,7
Приклад 5-55	0,7
Приклад 6-1	75
Приклад 9-1	56
Приклад 11-1	1,1
Приклад 11-11	0,5
Приклад 11-14	0,07
Приклад 12-1	0,2
Приклад 14-1	0,8
Приклад 15-1	1,2

Сполуку, запропоновану в даному винаході, можна вводити одночасно щонайменше з одним іншим терапевтичним засобом, або до або після його введення. Сполуку, запропоновану в даному винаході, можна вводити окремо, таким же або іншим шляхом введення, або разом в одній і тій же фармацевтичній композиції.

В одному варіанті втілення даний винахід відноситься до продукту, що містить сполуку будь-якої з формул I' та I-VIIC або її фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один інший терапевтичний засіб, у вигляді об'єднаного препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування. В одному варіанті втілення лікування є лікування захворювання або патологічного стану, зв'язаного з активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11.

Продукти, що постачають у вигляді комбінованого препарату, містять композицію, що включає сполуку формул I' та I-VIIC та інший терапевтичний засіб (засоби) в одній і тій же фармацевтичній композиції, або сполуку будь-якої з формул I' та I-VIIC або її фармацевтично прийнятну сіль та інший терапевтичний засіб (засоби) в окремих формах, наприклад, у формі набору.

В одному варіанті втілення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуку будь-якої з формул I' та I-VIIC або її фармацевтично прийнятну сіль та інший терапевтичний засіб (засоби). Фармацевтична композиція необов'язково може включати фармацевтично прийнятний інертний наповнювач, описаний вище.

В одному варіанті втілення даний винахід відноситься до набору, що включає дві або більшу кількість окремих фармацевтичних композицій, щонайменше одна з яких містить сполуку будь-якої з формул I' та I-VIIC або її фармацевтично прийнятну сіль. В одному варіанті втілення набір включає пристосування для роздільного зберігання зазначених композицій, таке як контейнер, розділений флакон або розділений пакет з фольги. Прикладом такого набору є блистерне упакування, яке звичайно використовують для упакування таблеток, капсул тощо.

Набір, запропонований у даному винаході, можна застосовувати для введення різних дозованих форм, наприклад, перорально та парентерально, для введення окремих композицій з різними інтервалами, або для запобігання стикання окремих композицій однієї з іншою. Щоб сприяти дотриманню пацієнтом режиму лікування, набір, запропонований у даному винаході, звичайно включає посібник із введення.

У комбінованій терапії, запропонованій в даному винаході, сполука, запропонована в даному винаході, або її фармацевтично прийнятна сіль та інший терапевтичний засіб можуть бути виготовлені та/або приготовлені тим самим або різними виробниками. Крім того, сполука, запропонована в даному винаході, та інший терапевтичний засіб можуть бути об'єднані в комбінованому засобі: (i) до передачі комбінованого продукту лікарям (наприклад, у випадку набору, що включає сполуку, запропоновану в даному винаході, та інший терапевтичний засіб); (ii) самими лікарями (або під керівництвом лікаря) незадовго до введення; (iii) у самому пацієнті, наприклад, під час послідовного введення сполуки, запропонованої в даному винаході, та іншого терапевтичного засобу.

У відповідності з цим даний винахід відноситься до застосування сполуки будь-якої з формул I-VIIC або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування захворювання або патологічного стану, зв'язаного з активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11, де лікарський засіб приготовлений для введення разом з іншим терапевтичним засобом. Даний винахід також відноситься до застосування іншого терапевтичного засобу для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування захворювання або патологічного стану, зв'язаного з активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11, де лікарський засіб приготовлений для введення зі сполукою будь-якої з формул I' та I-VIIC або її фармацевтично прийнятною сіллю.

Даний винахід також відноситься до сполуки будь-якої з формул I' та I-VIIC або її фармацевтично прийнятної солі, призначеною для застосування в способі лікування захворювання або патологічного стану, зв'язаного з активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11, де сполука будь-якої з формул I' та I-VIIC або її фармацевтично прийнятна сіль приготовлено для введення разом з іншим терапевтичним засобом. Даний винахід також відноситься до іншого терапевтичного засобу, призначеного для застосування в способі лікування захворювання або патологічного стану, зв'язаного з активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11, де інший терапевтичний засіб приготовлено для введення разом зі сполукою будь-якої з формул I' та I-VIIC або її фармацевтично прийнятною сіллю. Даний винахід також відноситься до сполуки будь-якої з формул I' та I-VIIC або її фармацевтично прийнятної солі, призначеної для застосування в способі лікування захворювання або патологічного стану, зв'язаного з активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11, де сполука будь-якої з формул I' та I-VIIC або її фармацевтично прийнятну сіль вводять разом з іншим терапевтичним засобом. Даний винахід також відноситься до іншого терапевтичного засобу, призначеного для застосування в способі лікування захворювання або патологічного стану, зв'язаного з активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11, у якому інший терапевтичний засіб вводять разом зі сполукою будь-якої з формул I' та I-VIIC або її фармацевтично прийнятною сіллю.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки будь-якої з формул I' та I-VIIC або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування захворювання або патологічного стану, зв'язаного з активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11, при якому пацієнту попередньо (наприклад, не пізніше, ніж за 24 год.) вводили інший терапевтичний засіб. Даний винахід також відноситься до застосування іншого терапевтичного засобу для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування захворювання або патологічного стану, зв'язаного з активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11, при якому пацієнту попередньо (наприклад, не пізніше, ніж за 24 год.) вводили сполуку будь-якої з формул I' та I-VIIC або її фармацевтично прийнятну сіль.

В одному варіанті втілення інший терапевтичний засіб вибрано з групи, що включає: інгібітор HMG-Co-A редуктази, блокатор ангіотензинового рецептору (ARBs, антагоніст ангіотензинового рецептору II), інгібітор ангіотензинконвертуючого ферменту (ACE), блокатор кальцієвих каналів (CCB), антагоніст ендотеліну, інгібітор реніну, діуретик, міметик АроА-I, протидіабетичний засіб, засіб, що зменшує ожиріння, блокатор альдостеронового рецептору, блокатор ендотелінового рецептору, інгібітори альдостеронсинтази (ASI), інгібітор CETP або інгібітор фосфодіестерази типу 5 (PDE5).

Термін "в комбінації з" другим засобом або препаратом включає сумісне введення сполуки, запропонованої в даному винаході (наприклад, сполуки будь-якої з формул I' або I-VIII або сполуки, іншим чином описаної в даному винаході, або її фармацевтично прийнятної солі), разом з другим засобом або препаратом, спочатку введення сполуки, запропонованої в даному винаході, а потім введення другого засобу або препарату або спочатку введення другого засобу або препарату, а потім введення сполуки, запропонованої в даному винаході.

Термін "другий засіб" включає будь-який засіб, який відомий в даній галузі техніки для лікування, попередження або ослаблення симптомів порушення або захворювання, описаного в даному винаході, наприклад, порушення або захворювання, що реагує на інгібування нейтральної ендопептидази, такого як, наприклад, гіпертензія, легенева гіпертензія, ізольована систолічна гіпертензія, резистентна гіпертензія, захворювання периферичних судин, серцева недостатність, застійна серцева недостатність, гіпертрофія лівого шлуночку, стенокардія, ренальна недостатність (діабетична або недіабетична), ниркова недостатність (включаючи набряк та утримання солі), діабетична нефропатія, недіабетична нефропатія, нефротичний синдром, гломерулонефрит, склеродермія, гломерулярний склероз, протеїнурія при первинному захворюванні нирок, нирково-судинна гіпертензія, діабетична ретинопатія та термінальна стадія ниркової недостатності (ТСНН), ендотеліальна дисфункція, діастолічна дисфункція, гіпертрофічна кардіоміопатія, діабетична кардіоміопатія, суправентрикулярна та вентрикулярна аритмія, фібриляція передсердь (ФП), фіброз серця, тріпотіння передсердь, шкідливе ремоделювання судин, стабілізація бляшки, інфаркт міокарда (ІМ), фіброз нирок, полікістозне захворювання нирок (ПЗН), легенева артеріальна гіпертензія, ниркова недостатність (включаючи набряк та утримання солі), циклічний набряк, хворобу Мен'єра, гіперальдостеронізм (первинний та вторинний) та гіперкальціурія, асцити, глаукома, порушення менструального циклу, передчасні пологи, прееклампсія, ендометріоз та репродуктивні порушення (особливо чоловіче та жіноче безпліддя, синдром полікістозних яєчників, відторгнення трансплантата), астма, обструктивне апное у сні, запалення, лейкоз, біль, епілепсія, афективні розлади, такі як депресія, та психотичний патологічний стан, такий як слабоумство та стареча сплутаність свідомості, ожиріння та шлунково-кишкові порушення (особливо діарея та синдром подразненої товстої кишки), загоєння ран (особливо діабетичних та венозних виразок та пролежнів), септичний шок, порушення функції вироблення шлункового соку, гіперренінемія, муковісцидоз, рестеноз, діабет типу 2, метаболічний синдром, ускладнення при діабеті та атеросклероз, чоловічу та жіночу статеву дисфункцію.

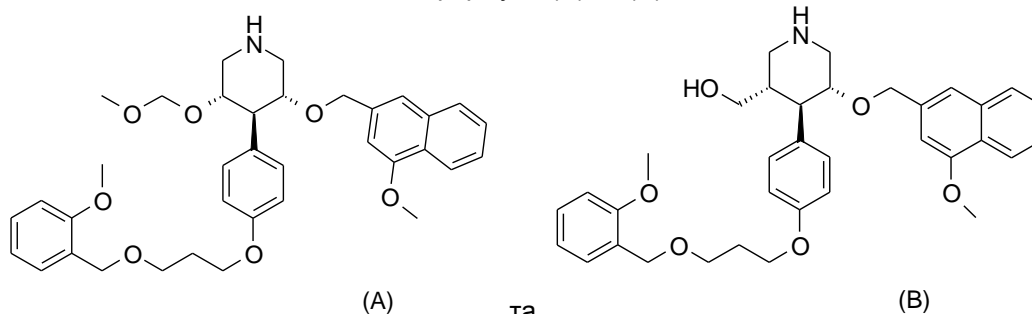
Приклади других засобів включають інгібітори HMG-Co-A редуктази, антагоністи ангіотензинового рецептору II, інгібітори ангіотензинконвертуючого ферменту (ACE), блокатори кальцієвих каналів (CCB), антагоністи ендотеліну, інгібітори реніну, діуретики, міметики АроА-I, протидіабетичні засоби, засоби, що зменшують ожиріння, блокатори альдостеронового рецептору, блокатори ендотелінового рецептору, інгібітори альдостеронсинтази (ASI) та інгібітори CETP.

Термін "інгібітор HMG-Co-A редуктази" (що також називаються інгібіторами бета-гідроксисета-метилглутарил-коферменту-А редуктази) включає активні засоби, які можна використовувати для зниження вмісту ліпідів, включаючи холестерин, у крові. Приклади включають аторвастатин, церивастатин, компактин, далвастатин, дигідрокомпактин, флуїндостатин, флувастатин, ловастатин, пітавастатин, мевастатин, правастатин, ривастатин, симвастатин та велостатин або їх фармацевтично прийнятні солі.

Термін "інгібітор ACE" (що також називаються інгібіторами ангіотензинконвертуючого ферменту) включає молекули, які перешкоджають ферментативному перетворенню ангіотензину I в ангіотензин II. Такі сполуки можна використовувати для регулювання артеріального тиску та для лікування застійної серцевої недостатності. Приклади включають алацеприл, беназеприл, беназеприлат, каптоприл, церонаприл, цилазаприл, делаприл, еналаприл, енаприлат, фозиноприл, імідаприл, лізиноприл, мовелтоприл, периндоприл, хінаприл, раміприл, спіраприл, темокаприл та трандолаприл або їх фармацевтично прийнятні солі.

Термін "антагоніст ендотеліну" включає босентан (див. EP 526708 A), тезосентан (див. WO 96/19459) або їх фармацевтично прийнятні солі.

Термін "інгібітор реніну" включає дитекирен (хімічна назва: [1S-[1R*,2R*,4R*(1R*,2R*)]]-1-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-L-пролін-L-феніл-аланін-N-[2-гідрокси-5-метил-1-(2-метилпропіл)-4-[[[2-метил-1-[(2-піридиніл-метил)аміно]карбоніл]бутил]аміно]карбоніл]гексил]-N-альфа-метил-L-гістидинамід); терлакірен (хімічна назва: [R-(R*,S*)]-N-(4-морфолінілкарбоніл)-L-фенілаланін-N-[1-(циклогексилметил)-2-гідрокси-3-(1-метилетокси)-3-оксопропіл]-S-метил-L-цистеїнамід); аліскірен (хімічна назва: (2S,4S,5S,7S)-5-аміно-N-(2-карбамоїл-2,2-диметилетил)-4-гідрокси-7-{[4-метокси-3-(3-метоксипропокси)феніл]метил}-8-метил-2-(пропан-2-іл)нонанагід) та занкірен (хімічна назва: [1S-[1R*[R*(R*)],2S*,3R*]]-N-[1-(циклогексилметил)-2,3-дигідрокси-5-метилгексил]-альфа-[[2-[[[4-метил-1-пиперазиніл]сульфоніл]-метил]-1-оксо-3-фенілпропіл]-аміно]-4-триазолпропанагід) або їх гідрохлориди, або SPP630, SPP635 та SPP800, розроблені фірмою Speedel, або RO 66-1132 та RO 66-1168 формули (A) та (B):

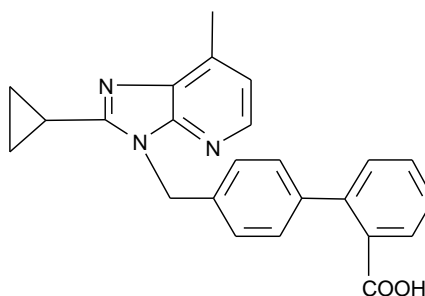


або їх фармацевтично прийнятні солі.

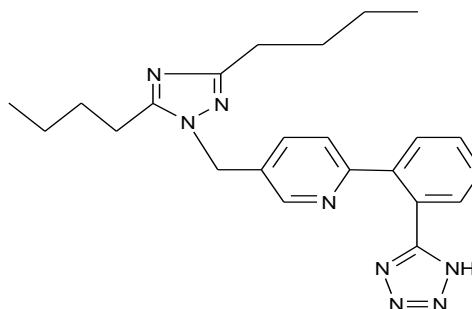
Термін "аліскірен", якщо він спеціально не визначений, означає і вільну основу і її сіль, переважно її фармацевтично прийнятну сіль, найбільш краще її геміфумарат.

Антагоніст ангіотензинового рецептору II або його фармацевтично прийнятна сіль означає активні інгредієнти, які зв'язуються з підтипом AT₁ рецептору ангіотензину II, але не приводять до активації рецептору. Внаслідок інгібування рецептору AT₁ ці антагоністи можна, наприклад, використовувати як гіпотензивні засоби або для лікування застійної серцевої недостатності.

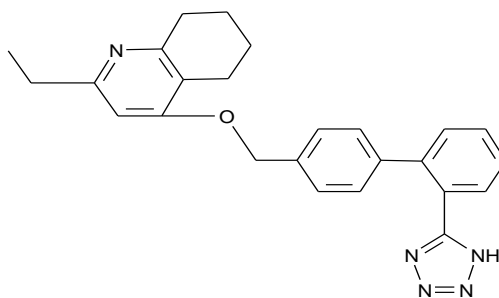
Клас антагоністів рецептору AT₁ включає сполуки, що мають різну структуру, особливо кращими є непептидні сполуки. Наприклад, можна відмітити сполуки, які вибрані з групи, що включає валсартан, лосартан, кандесартан, епросартан, ірбесартан, саприсартан, тазосартан, телмісартан, сполуку, що позначають як E-1477, наступної формули



сполуку, що позначають як SC-52458, наступної формули



та сполуку, що позначають як ZD-8731, наступної формули



або у кожному випадку її фармацевтично прийнятна сіль.

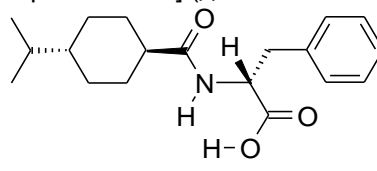
Кращими антагоністами рецептору AT_1 є такі засоби, які є у продажу, найбільш кращими є валсартан або його фармацевтично прийнятна сіль.

Термін "блокатор кальцієвих каналів (CCB)" включає дигідропіридини (DHP) та сполуки, що не являють собою DHP (наприклад, CCB типу дилтіазема та типу верапамілу). Приклади включають амлодипін, фелодипін, ріозидин, ісрадипін, лацидипін, нікардипін, ніфедипін, нігулдипін, нілудипін, німодипін, нісолдипін, нітрендипін та нівалдипін та краще, якщо він є представником сполук, що не являють собою DHP, вибраним з групи, що включає флунаризин, преніламін, дилтіазем, фендилін, галлопаміл, мібефрадил, аніпаміл, тіапаміл та верапаміл або їх фармацевтично прийнятні солі. CCB можна використовувати як гіпотензивні, протистенокардитичні або протиаритмічні лікарські засоби.

Термін "діуретик" включає похідні тіазиду (наприклад, хлортіазид, гідрохлортіазид, метилклотіазид та хлорталідон).

Термін "міметик АроА-I" включає пептиди D4F (наприклад, формули D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F).

Термін "протидіабетичний засіб" включає засоби, що посилюють секрецію інсуліну, які стимулюють секрецію інсуліну β -клітинами панкреатичних острівків. Приклади включають похідні бігуаніду (наприклад, метформін), сульфонілсечовини (СМ) (наприклад, толбутамід, хлорпропамід, толазамід, ацетогексамід, 4-хлор-N-[(1-піролідиніламіно)карбоніл]-бензолсульфонамід (глікопірамід), глібенкламід (глібурид), гліклазид, 1-бутил-3-метанілілсечовина, карбутамід, глібонурид, гліпізид, гліхідон, глізоксепід, глібутіазол, глібузол, глігексамід, глімідин, гліпінамід, фенбутамід та толіцикламід) або їх фармацевтично прийнятні солі. Інші приклади включають похідні фенілаланіну (наприклад, натеглілід [N-(транс-4-ізопропілциклогексилкарбоніл)-D-фенілаланін] (див. EP 196222 та EP 526171) формули



репаглілід [(S)-2-етокси-4-{2-[[3-метил-1-[2-(1-піперидиніл)феніл]бутил]аміно]-2-оксоетил}бензойна кислота] (див. EP 589874, EP 147850 A2, зокрема, в прикладі 11 на стор. 61, та в EP 207331 A1); дигідрат (2S)-2-бензил-3-(цис-гексагідро-2-ізоіндолінілкарбоніл)-пропіонату кальцію (наприклад, мітиглілід (див. EP 507534)) та глімепірид (див. EP 31058). Інші приклади включають інгібітори DPP-IV, агоністи GLP-1 та GLP-1.

DPP-IV забезпечує інактивацію GLP-1. Точніше, DPP-IV забезпечує вироблення антагоністу рецептору GLP-1 та тим самим зменшує тривалість фізіологічної реакції на GLP-1. GLP-1 є основним стимулятором секреції інсуліну підшлунковою залозою та робить безпосередній сприятливий вплив на видалення глюкози.

Інгібітор DPP-IV може бути пептидним або, переважно, непептидним. Інгібітори DPP-IV, у кожному випадку у загальному вигляді та зокрема розкриті, наприклад, у WO 98/19998, DE 19616486 A1, WO 00/34241 та WO 95/15309, у кожному випадку, зокрема, в змісті пунктів формули винаходу, що відносяться до сполук, в кінцевих продуктах робочих прикладів, кінцеві продукти, фармацевтичні препарати та формули винаходу включені в даний винахід як посилання на ці публікації. Кращими є ті сполуки, які спеціально розкриті в прикладі 3 в WO 98/19998 та в прикладі 1 в WO 00/34241 відповідно.

GLP-1 є інсулінотропним білком, який описаний, наприклад, у публікації W.E. Schmidt et al. in Diabetologia, 28, 1985, 704-707 та в US 5705483.

Термін "агоністи GLP-1" при використанні в даному винаході означає варіанти та аналоги GLP-1(7-36)NH₂, які розкриті, зокрема, у US 5120712, US 5118666, US 5512549, WO 91/11457 та

у публікації С. Orskov et al in J. Biol. Chem. 264 (1989) 12826. Термін "агоністи GLP-1" переважно включає такі сполуки, як GLP-1(7-37), у якій амідний фрагмент з кінцевою карбоксигрупою в Arg³⁶ замінений на Gly в положенні 37 молекули GLP-1(7-36)NH₂, та його варіанти та аналоги, включаючи GLN⁹-GLP-1(7-37), D-GLN⁹-GLP-1(7-37), ацетил-LYS⁹-GLP-1(7-37), LYS¹⁸-GLP-1(7-37) та, особливо, GLP-1(7-37)OH, VAL⁸-GLP-1(7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1(7-37), MET⁸-GLP-1(7-37) та 4-імідазопропіоніл-GLP-1. Особлива перевага також надається аналогу агоністу GLP - ексендину-4, описаному у публікації Greig et al. in Diabetologia 1999, 42, 45-50.

У визначення "протидіабетичного засобу" також включені засоби, що посилюють чутливість до інсуліну, які відновлюють порушену здатність інсулінового рецептору знижувати резистентність до інсуліну та тому підвищують чутливість до інсуліну. Приклади включають маючі гіпоглікемічну здатність похідні тiazолідиндіону (наприклад, глітазон, (S)-((3,4-дигідро-2-(фенілметил)-2H-1-бензопіран-6-іл)метил)тiazолідин-2,4-діон (енглітазон), 5-[[4-(3-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)-1-оксопропіл)-феніл]метил]-тiazолідин-2,4-діон (дарглітазон), 5-[[4-(1-метилциклогексил)метокси]-феніл]метил]-тiazолідин-2,4-діон (циглітазон), 5-[[4-(1-індоліл)етокси]феніл]метил]-тiazолідин-2,4-діон (DRF2189), 5-{4-[2-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)-етокси]}бензил]-тiazолідин-2,4-діон (BM-13,1246), 5-(2-нафтилсульфоніл)-тiazолідин-2,4-діон (AY-31637), біс{4-[(2,4-діоксо-5-тiazолідиніл)метил]-феніл}метан (YM268), 5-{4-[2-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)-2-гідроксietокси]-бензил]-тiazолідин-2,4-діон (AD-5075), 5-[4-(1-феніл-1-циклопропан-карбоніламіно)-бензил]-тiazолідин-2,4-діон (DN-108) 5-[[4-(2-(2,3-дигідроіндол-1-іл)етокси)феніл]метил]-тiazолідин-2,4-діон, 5-[3-(4-хлорфеніл)]-2-пропініл]-5-фенілсульфоніл]тiazолідин-2,4-діон, 5-[3-(4-хлорфеніл)]-2-пропініл]-5-(4-фторфенілсульфоніл)тiazолідин-2,4-діон, 5-[[4-(2-(метил-2-піридиніламіно)-етокси)феніл]метил]-тiazолідин-2,4-діон (розиглітазон), 5-[[4-(2-(5-етил-2-піридил)етокси)феніл]-метил]тiazолідин-2,4-діон (піоглітазон), 5-[[4-((3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-1-бензопіран-2-іл)метокси)-феніл]-метил]-тiazолідин-2,4-діон (троглітазон), 5-[6-(2-фторбензилокси)нафталін-2-ілметил]-тiazолідин-2,4-діон (MCC555), 5-[[2-(2-нафтил)-бензоксазол-5-іл]-метил]тiazолідин-2,4-діон (T-174) та 5-(2,4-діоксотiazолідин-5-ілметил)-2-метокси-N-(4-трифторметилбензил)бензамід (KRP297)).

Інші протидіабетичні засоби включають модулятори шляхів передачі сигналів для інсуліну, такі як інгібітори протейнтірозинфосфатаз (PTPases), протидіабетичні сполуки-міметики невеликих молекул та інгібітори глутамінфруктозо-6-фосфатамінотрансферази (GFAT); сполуки, що впливають на порушену регуляцію продукування глюкози в печінці, такі як інгібітори глюкозо-6-фосфатази (G6Pase), інгібітори фруктозо-1,6-бісфосфатази (F-1,6-Bpase), інгібітори глікогенфосфорилази (GP), антагоністи глюкагонового рецептору та інгібітори фосфоенолпіруваткарбоксикінази (PEPCK); інгібітори піруватдегідрогеназикінази (PDHK); інгібітори вивільнення шлунку; інсулін; інгібітори GSK-3; агоністи ретиноїдного рецептору X (RXR); агоністи бета-3 AR; агоністи роз'єднувальних білків (UCP); агоністи PPARγ неглітазонового типу; подвійні агоністи PPARα/PPARγ; протидіабетичні сполуки, що містять ванадій; інкретинові гормони, такі як глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) та агоністи GLP-1; антагоністи імідазолінового рецептору бета-клітин; міглітол; α₂-адренергічні антагоністи та їх фармацевтично прийнятні солі.

Термін "засіб, що зменшує ожиріння" включає інгібітори ліпази (наприклад, орлістат) та засоби пригнічення апетиту (наприклад, сибутрамін та фентермін).

Інгібітор альдостеронсинтази або його фармацевтично прийнятна сіль означає активний інгредієнт, який здатний інгібувати продукування альдостерону. Альдостеронсинтаза (CYP11B2) являє собою мітохондріальний фермент цитохром P450, що каталізує останню стадію продукування альдостерону в корі надниркових, тобто перетворення 11-дезоксикортикостерону в альдостерон. Відомо, що інгібування продукування альдостерону так званими інгібіторами альдостеронсинтази є ефективним варіантом лікування гіпокаліємії, гіпертензії, застійної серцевої недостатності, фібриляції передсердь або ниркової недостатності. Таке інгібування активності альдостеронсинтази спеціалісти в даній галузі техніки легко встановлюють за допомогою стандартних аналізів (див., наприклад, US 2007/0049616).

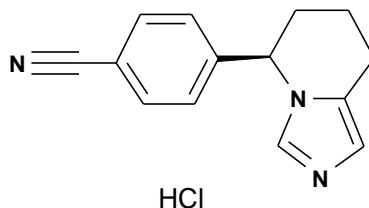
Клас інгібіторів альдостеронсинтази включає стероїдні та нестероїдні інгібітори альдостеронсинтази, останні є найбільш кращими.

Перевага надається наявним у продажу інгібіторам альдостеронсинтази або тем інгібіторам альдостеронсинтази, які затверджені до застосування органами охорони здоров'я.

Клас інгібіторів альдостеронсинтази включає сполуки, що мають різну структуру. Наприклад, можна відмітити сполуки, які вибрані з групи, що включає нестероїдні інгібітори ароматази

анастрозол, фадрозол (включаючи його (+)-енантіомер), а також стероїдний інгібітор ароматази екземестан або у кожному випадку, якщо це застосовне, її фармацевтично прийнятну сіль.

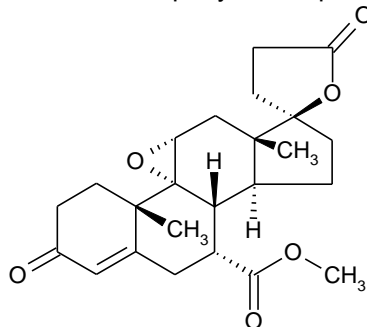
Найбільш кращим нестероїдним інгібітором альдостеронсинтази є (+)-енантіомер гідрохлориду фадрозолу (патенти US 4617307 та 4889861) формули



5

або, якщо це є підходящим, його фармацевтично прийнятна сіль.

Кращим стероїдним антагоністом альдостерону є еплеренон (див. EP 122232 A) формули



або спіронолактон; або у кожному випадку, якщо це є підходящим, його фармацевтично прийнятна сіль.

Інгібіторами альдостеронсинтази, застосовними в зазначеній комбінації, є сполуки та їх аналоги, загалом та конкретно розкриті, наприклад, в US2007/0049616, зокрема, у змісті пунктів формули винаходу, що відносяться до сполук, в кінцевих продуктах робочих прикладів, в описах кінцевих продуктів, фармацевтичних препаратів та в формулі винаходу в дану заявку включені як посилання зазначені в даній заявці публікації. Кращі інгібітори альдостеронсинтази, застосовні для використання в даному винаході, включають, без накладання обмежень (4-метоксибензил)метиламід 4-(6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-метилбензонітрил; 5-(2-хлор-4-ціанофеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-с]імідазол-5-карбонову кислоту; бутиловий ефір 4'-фтор-6-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-імідазо[1,5-а]азепін-5-іл)біфеніл-3-карбонітрилу; 5-(4-ціано-2-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-с]імідазол-5-карбонову кислоту; 4-фторбензиловий ефір 4-(6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-с]імідазол-5-іл)-2-метоксибензонітрилу; 5-(2-хлор-4-ціанофеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-с]імідазол-5-карбонову кислоту; метиловий ефір 5-(4-ціано-2-трифторметоксифеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-с]імідазол-5-карбонової кислоти; 2-ізопропоксиетиловий ефір 5-(4-ціано-2-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-с]імідазол-5-карбонової кислоти; 4-(6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-с]імідазол-5-іл)-2-метилбензонітрил; 4-(6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-фторбензонітрил; 4-(6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-с]імідазол-5-іл)-2-метоксибензонітрил; 3-фтор-4-(7-метил-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-с]імідазол-5-іл)бензонітрил; цис-3-фтор-4-[7-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил; 4'-фтор-6-(9-метил-6,7,8,9-тетрагідро-5H-імідазо[1,5-а]азепін-5-іл)біфеніл-3-карбонітрил; 4'-фтор-6-(9-метил-6,7,8,9-тетрагідро-5H-імідазо[1,5-а]азепін-5-іл)біфеніл-3-карбонітрил або у кожному випадку його (R)- або (S)-енантіомер; або якщо це є підходящим, його фармацевтично прийнятна сіль.

Термін інгібітори альдостеронсинтази також включають сполуки та аналоги, розкриті в WO2008/076860, WO2008/076336, WO2008/076862, WO2008/027284, WO2004/046145, WO2004/014914, WO2001/076574.

Крім того, інгібітори альдостеронсинтази також включають сполуки та аналоги, розкриті в заявках на патенти U.S. US2007/0225232, US2007/0208035, US2008/0318978, US2008/0076794, US2009/0012068, US20090048241 та в заявках на патенти PCT WO2006/005726, WO2006/128853, WO2006128851, WO2006/128852, WO2007065942, WO2007/116099, WO2007/116908, WO2008/119744 та в заявці на Європейський патент EP 1886695. Кращі інгібітори альдостеронсинтази, застосовні для використання в даному винаході, включають, без накладання обмежень, 8-(4-фторфеніл)-5,6-дигідро-8H-імідазо[5,1-с][1,4]оксазин; 4-(5,6-дигідро-8H-імідазо[5,1-с][1,4]оксазин-8-іл)-2-фторбензонітрил; 4-(5,6-дигідро-8H-імідазо[5,1-с][1,4]оксазин-8-іл)-2,6-дифторбензонітрил; 4-(5,6-дигідро-8H-імідазо[5,1-с][1,4]оксазин-8-іл)-2-

метоксибензонітрил; 3-(5,6-дигідро-8Н-імідазо[5,1-с][1,4]оксазин-8-іл)бензонітрил; 4-(5,6-дигідро-8Н-імідазо[5,1-с][1,4]оксазин-8-іл)фталонітрил; 4-(8-(4-ціанофеніл)-5,6-дигідро-8Н-імідазо[5,1-с][1,4]оксазин-8-іл)бензонітрил; 4-(5,6-дигідро-8Н-імідазо[5,1-с][1,4]оксазин-8-іл)нафталін-1-карбонітрил; 8-[4-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]-5,6-дигідро-8Н-імідазо[5,1-с][1,4]оксазин, розроблені фірмою Speedel, або у кожному випадку його (R)- або (S)-енантіомер; або якщо це є підходящим, його фармацевтично прийнятна сіль.

Термін "блокатор ендотелінового рецептору" включає босентан.

Термін "інгібітор CЕТР" означає сполуку, яка інгібує білок переносу холестерилового ефіру (CЕТР), що опосередковує перенос різних складних ефірів холестерину та тригліцеридів від ЛВГ (ліпопротеїни високої густини) до ЛНГ (ліпопротеїни низької густини) та ЛДНГ (ліпопротеїни дуже низької густини). Таке інгібування активності CЕТР спеціалісти в даній галузі техніки легко визначають за допомогою стандартних методик аналізу (див., наприклад, патент U.S. No. 6140343). Приклади включають сполуки, розкриті в патентах U.S. No. 6140343 та U.S. No. 6197786 (наприклад, етиловий ефір [2R,4S]4-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-метоксикарбоніламіно]-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти (торцетрапіб); сполуки, розкриті в патенті U.S. No. 6723752 (наприклад, (2R)-3-[[3-(4-хлор-3-етилфенокси)-феніл]-[[3-(1,1,2,2-тетрафторетокси)-феніл]-метил]-аміно]-1,1,1-трифтор-2-пропанол); сполуки, розкриті в заявці на патент U.S. No. 10/807838; похідні поліпептидів, розкриті в патенті U.S. No. 5512548; похідні розенолактону та фосфат-вмісні аналоги складного ефіру холестерину, описані у публікації J. Antibiot., 49(8): 815-816 (1996) та Bioorg. Med. Chem. Lett.; 6:1951-1954 (1996) відповідно. Крім того, інгібітори CЕТР також включають розкриті у WO2000/017165, WO2005/095409 та WO2005/097806.

Кращим інгібітором PDE5 є силденафіл.

Другий засіб, що представляє особливий інтерес, включає антагоністи ендотеліну, інгібітори реніну, антагоністи ангіотензинового рецептору II, блокатори кальцієвих каналів, діуретики, протидіабетичні засоби, такі як інгібітори DPPIV та інгібітори альдостеронсинтази.

Приклади здійснення даного винаходу

Всі вихідні речовини, структурні фрагменти, реагенти, кислоти, основи, дегідратуючі реагенти, розчинники та каталізатори, що використовуються для синтезу сполук, запропонованих в даному винаході, є у продажу або їх можна одержати за методиками органічного синтезу, відомими спеціалістам із загальною підготовкою в даній галузі техніки (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Крім того, сполуки, запропоновані у даному винаході, можна одержати за методиками органічного синтезу, відомими спеціалістам із загальною підготовкою в даній галузі техніки, приведеними в представлених нижче прикладах.

Приведені нижче приклади призначені для ілюстрації даного винаходу та їх не слід вважати обмежувачими. Температури вказані у стоградусній шкалі. Якщо не зазначене інше, всі випарювання проводять при зниженому тиску, переважно при тиску, приблизно рівному від 15 мм рт.ст. до 100 мм рт.ст. (= 20-133 мбар). Структуру кінцевих продуктів, проміжних продуктів та вихідних речовин підтверджують за допомогою стандартних аналітичних методів, наприклад, за допомогою мікроаналізу та спектроскопічних методів, наприклад, МС, ІЧ, ЯМР. Використані аббревіатури є такими, як прийнято в даній галузі техніки. Встановлено, що значення IC_{50} для сполук прикладів 5-1 - 15-3 знаходяться у діапазоні від приблизно 0,01 нМ до приблизно 10000 нМ для NEP.

Умови для вимірювання часу утримання є наступними:

Умови проведення ВЕРХ А:

Колонка: INERTSIL C8-3, 3 мкм×33 мм×3,0 мм при 40 °C

Швидкість потоку: 2 мл/хвил.

Рухома фаза: А) 5 мМ водний розчин $HCOONH_4$, В) $MeOH/CH_3CN$ (1/1, об./об.)

Градiєнтний режим: лінійний градiєнтний режим від 5 % А до 95 % В за 2 хвил.

Детектування: ДДМ-УФ при 200-400 нм

Умови проведення ВЕРХ В:

Колонка: INERTSIL C8-3, 3 мкм×33 мм×3,0 мм при 40 °C

Швидкість потоку: 2 мл/хвил.

Рухома фаза: А) 5 мМ водний розчин $HCOONH_4$, В) $MeOH/CH_3CN$ (1/1, об./об.)

Градiєнтний режим: лінійний градiєнтний режим від 40 % А до 95 % В за 2 хвил.

Детектування: ДДМ-УФ при 200-400 нм

Умови проведення ВЕРХ С:

Колонка: INERTSIL C8-3, 3 мкм×33 мм×3,0 мм при 40 °C

Швидкість потоку: 2 мл/хвил.

Рухома фаза: А) (5 мМ $\text{NH}_4^+\text{HCOO}^-$)/вода, В) $\text{MeOH}/\text{CH}_3\text{CN}$ (1/1, об./об.)

Гradientний режим: лінійний gradientний режим від 5 до 95 % В за 2 хвил.

Детектування: ДДМ-УФ при 200-400 нм

Умови проведення ВЕРХ D:

Колонка: INERTSIL C8-3, 3 мкм×33 мм×3,0 мм при 40 °C

Швидкість потоку: 2 мл/хвил.

Рухома фаза: А) 0,1 % водний розчин мурашиної кислоти, В) $\text{MeOH}/\text{CH}_3\text{CN}$ (1/1, об./об.)

Gradientний режим: лінійний gradientний режим від 5 % В до 95 % В за 2 хвил.

Детектування: ДДМ-УФ при 200-400 нм

Умови проведення ВЕРХ E:

Колонка: Inertsil C8-3, 3 мкм×33 мм×3,0 мм при 40 °C

Швидкість потоку: 2 мл/хвил.

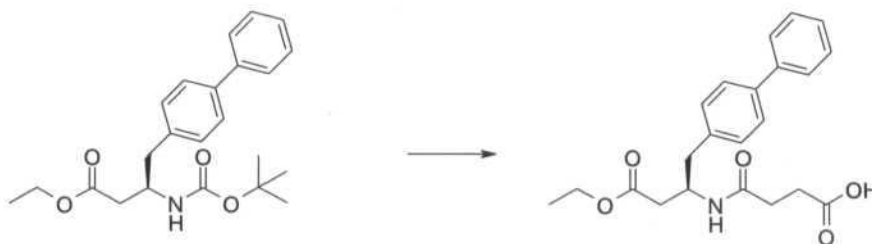
Рухома фаза: А) метанол/ацетонітрил (1/1, об./об.), В) 5 мМ водний розчин HCOONH_4

Gradientний режим: лінійний gradientний режим від 40 % В до 95 % А за 2 хвил.

Детектування: УФ при 214 нм

Відносну стереохімічну конфігурацію визначали за допомогою двомірного ЯМР. Можна очікувати, що за умов проведення реакції стереоцентр, що містить бісфенілметильну групу, буде рацемізуватися. Тому абсолютну стереохімічну конфігурацію визначали на основі відносної стереохімічної конфігурації та абсолютної стереохімічної конфігурації стереоцентру, що містить бісфенілметильну групу.

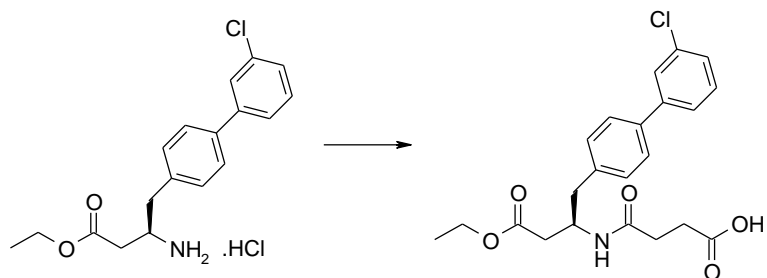
Приклад 1-1: Синтез (R)-4-(1-(біфеніл-4-іл)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутанової кислоти



проміжний продукт 2

До (R)-етил-4-(біфеніл-4-іл)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутаноату (230,1 мг, 0,600 ммоль) при кімнатній температурі додають розчин HCl в 1,4-діоксані (3,00 мл, 12,00 ммоль). Після перемішування впродовж 1 години реакційну суміш концентрують при зниженому тиску та одержують гідрохлорид етилового ефіру (R)-3-аміно-4-біфеніл-4-ілмасляної кислоти. Розчин гідрохлориду етилового ефіру (R)-3-аміно-4-біфеніл-4-ілмасляної кислоти, бурштинового ангідриду (72,1 мг, 0,720 ммоль) та ДІПЕА (0,126 мл, 0,720 ммоль) в дихлорметані (4 мл) перемішують впродовж 1 год. Реакцію зупиняють 10 % водним розчином лимонної кислоти та екстрагують дихлорметаном. Органічний шар відділяють та концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії на CN-модифікованому силікагелі (елюент: гептан/ EtOAc = від 100:0 до 0:100) та за допомогою ОФ-ВЕРХ (SunFire C18, H_2O (0,1 %ТФК)/ CH_3CN) та одержують (R)-4-(1-(біфеніл-4-іл)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутанову кислоту (148,2 мг). ВЕРХ: Час утримання = 1,64 хвил. (умови А); МС ($m+1$) = 384,1; ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ част./млн. 1,21 (t, $J=7,07$ Гц, 3 H) 2,31-2,39 (m, 2 H) 2,40-2,56 (m, 4 H) 2,77-2,92 (m, 2 H) 4,08 (q, $J=7,24$ Гц, 2 H) 4,33-4,48 (m, 1 H) 6,62 (d, $J=8,34$ Гц, 1 H) 7,30 (d, $J=8,08$ Гц, 2 H) 7,32-7,39 (m, 1 H) 7,41-7,49 (m, 2 H) 7,54-7,60 (m, 2H) 7,60-7,67 (m, 2 H) 10,02 (br. s., 1 H).

Приклад 1-2: Синтез (R)-4-(1-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутанової кислоти

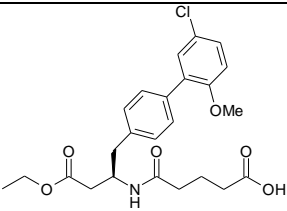
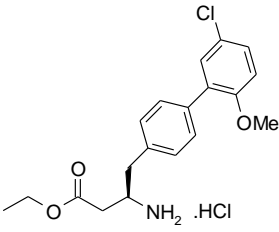
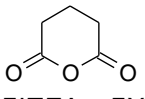
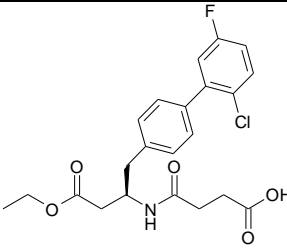
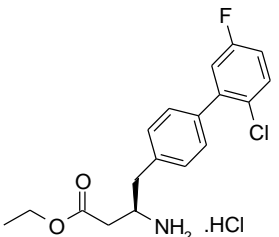
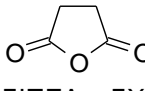
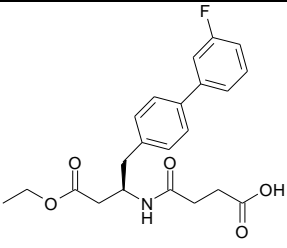
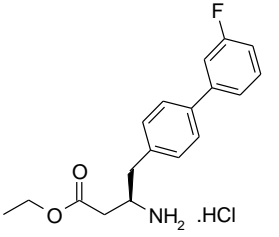
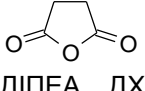
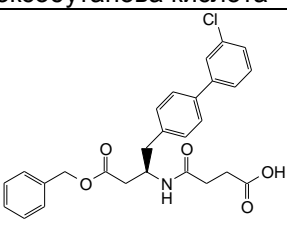
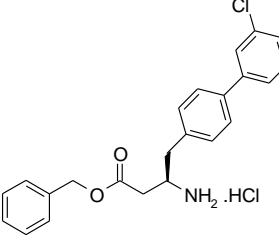
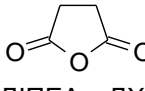
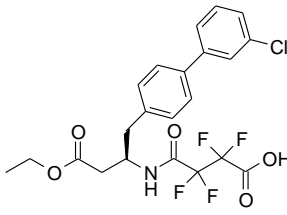
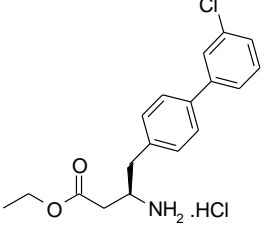
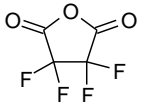


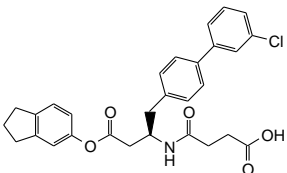
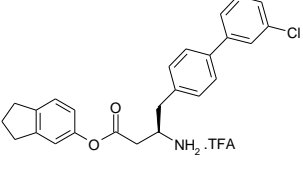
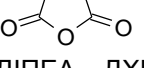
Розчин (R)-етил-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноатгідрохлориду (400 мг, 1,13 ммоль), бурштинового ангідриду (136 мг, 1,36 ммоль) та ДІПЕА (0,237 мл, 1,36 ммоль) в дихлорметані (5 мл) перемішують впродовж 2,5 год. Реакцію зупиняють 1 М водним розчином НСІ та екстрагують дихлорметаном. Органічний шар відділяють та концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням градієнтного режиму від 20 % MeCN/вода (0,1 % ТФК) до 100 % MeCN та одержують (R)-4-(1-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутанову кислоту (255 мг). ВЕРХ: Час утримання = 1,15 хвил. (умови В); МС (m+1) = 418,0; ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,29 (t, J=7,08 Гц, 3 H) 2,46-2,58 (m, 4 H) 2,64 – 2,67 (m, 2 H) 2,87 (A від ABX, J_{ab}=13,6 Гц, J_{ax}=7,8 Гц, 1 H) 2,99 (B від ABX, J_{ab}=13,6 Гц, J_{bx}=6,6 Гц, 1 H) 4,12 – 4,24 (m, 2 H) 4,47-4,55 (m, 1 H) 6,50 (br d, J=8,8 Гц, 1 H) 7,24-7,37 (m, 4 H) 7,43-7,46 (m, 1 H) 7,48-7,52 (m, 2H) 7,55 – 7,56 (m, 1 H).

Хіральна ВЕРХ: Час утримання = 3,59 хвил. Колонка: Daicel CHIRALPAK AD-H (4,6×100 мм); швидкість потоку = 1 мл/хвил...; елюент: EtOH (містить 0,1 % ТФК)/гептан = 4/6.

Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, аналогічно описаній у прикладі 1-2:

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 1-3	 (R)-5-(1-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-5-оксо-пентанова кислота	 NH ₂ .HCl	 ДІПЕА, ДХМ, КТ	1,57 хвил. (А)	432,1
Приклад 1-4	 (R)-5-(4-етокси-1-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)-4-оксобутан-2-іламіно)-5-оксопентанова кислота	 NH ₂ .HCl	 ДІПЕА, ДХМ, КТ	0,93 хвил. (В)	446,3

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 1-5	 <p>(R)-5-(1-(5'-хлор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-5-оксопентанова кислота</p>		 <p>ДІПЕА, ДХМ, КТ</p>	1,14 хвил. (В)	462,5
Приклад 1-6	 <p>(R)-4-(1-(2'-хлор-5'-фторбіфеніл-4-іл)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>		 <p>ДІПЕА, ДХМ, КТ</p>	0,97 хвил. (В)	436,2
Приклад 1-7	 <p>(R)-4-(4-етокси-1-(3'-фторбіфеніл-4-іл)-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>		 <p>ДІПЕА, ДХМ, КТ</p>	1,23 хвил. (В)	402,0
Приклад 1-8	 <p>(R)-4-(4-(бензилокси)-1-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>		 <p>ДІПЕА, ДХМ, КТ</p>	1,37 хвил. (В)	480,2
Приклад 1-9	 <p>(R)-4-(4-(бензилокси)-1-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>		 <p>Піридин, КТ</p>	1,32 хвил. (С)	490,2

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови	ВЕРХ-РТ (умови)	МС (M+1)
Приклад 1-10			 ДІПЕА, ДХМ, КТ	1,52 хвил. (В)	506,4

Приклад 1-3: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,29 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 1,86-1,97 (m, 2 H) 2,25-2,28 (m, 2 H) 2,34 (t, J=7,0 Гц, 2 H) 2,50 (A від ABX, J_{ab} =16,2 Гц, J_{ax} =5,6 Гц, 1 H) 2,56 (B від ABX, J_{ab} =16,2 Гц, J_{bx} =5,1 Гц, 1 H) 2,88 (A від ABX, J_{ab} =13,6 Гц, J_{ax} =7,8 Гц, 1 H) 2,98 (B від ABX, J_{ab} =13,6 Гц, J_{bx} =7,1 Гц, 1 H) 4,12-4,23 (m, 2 H) 4,50-4,58 (m, 1 H) 6,32 (br d, J=8,8 Гц, 1 H) 7,25-7,37 (m, 4 H) 7,43-7,46 (m, 1 H) 7,49-7,52 (m, 2 H) 7,55-7,56 (m, 1 H).

Приклад 1-4: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,29 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 1,86-1,97 (m, 2 H) 2,25-2,28 (m, 2 H) 2,34 (t, J=7,0 Гц, 2 H) 2,54 (A від ABX, J_{ab} =16,1 Гц, J_{ax} =5,6 Гц, 1 H) 2,58 (B від ABX, J_{ab} =16,1 Гц, J_{bx} =5,2 Гц, 1 H) 2,88 (A від ABX, J_{ab} =13,5 Гц, J_{ax} =7,6 Гц, 1 H) 2,97 (B від ABX, J_{ab} =13,5 Гц, J_{bx} =7,0 Гц, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 4,12-4,23 (m, 2 H) 4,50-4,59 (m, 1 H) 6,34 (br d, J=8,6 Гц, 1 H) 6,88-6,91 (m, 1 H) 6,96-7,04 (m, 2 H) 7,23 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 7,44-7,47 (m, 2 H).

Приклад 1-5: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,29 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 1,86-1,97 (m, 2 H) 2,25-2,36 (m, 4 H) 2,49-2,61 (m, 2 H) 2,88 (A від ABX, J_{ab} =13,6 Гц, J_{ax} =7,6 Гц, 1 H) 2,97 (B від ABX, J_{ab} =13,6 Гц, J_{bx} =6,8 Гц, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 4,12-4,23 (m, 2 H) 4,50-4,59 (m, 1 H) 6,34-6,36 (m, 1 H) 6,89 (d, J=8,6 Гц, 1 H) 7,21-7,28 (m, 3 H) 7,43 (d, J=8,1 Гц, 2 H).

Приклад 1-6: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,29 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,47-2,67 (m, 6 H) 2,89 (A від ABX, J_{ab} =13,7 Гц, J_{ax} =7,8 Гц, 1 H) 3,00 (B від ABX, J_{ab} =13,7 Гц, J_{bx} =6,7 Гц, 1 H) 4,12-4,24 (m, 2 H) 4,49-4,57 (m, 1 H) 6,51 (br d, J=8,6 Гц, 1 H) 6,97-7,07 (m, 2 H) 7,24-7,26 (m, 2 H) 7,36-7,43 (m, 3 H).

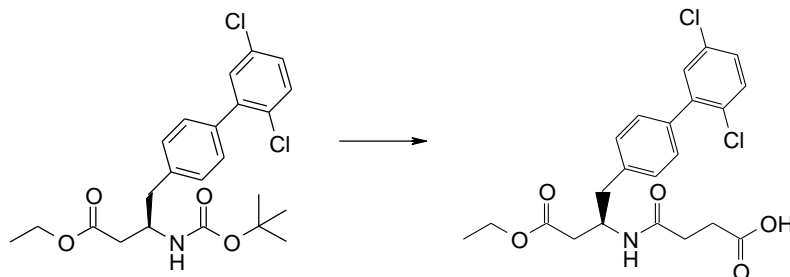
Приклад 1-7: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн. 1,16 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,23-2,27 (m, 2 H) 2,34-2,38 (m, 2 H) 2,40-2,47 (m, 2 H) 2,77 (d, J=6,6 Гц, 2 H) 3,99-4,06 (m, 2 H) 4,21-4,30 (m, 1 H) 7,14-7,19 (m, 1 H) 7,29 (d, J=8,4 Гц, 2 H) 7,46-7,52 (m, 3 H) 7,63 (d, J=8,4 Гц, 2 H) 7,91 (d, J=8,3 Гц, 1 H) 12,04 (s, 1 H).

Приклад 1-8: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 2,41-2,45 (m, 2 H) 2,50-2,64 (m, 4 H) 2,81-2,87 (m, 1 H) 2,95-3,00 (m, 1 H) 4,49 – 4,56 (m, 1 H) 5,12 (A від АВ, J=12,1 Гц, 1 H) 5,18 (B від АВ, J=12,1 Гц, 1 H) 6,39 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 7,18-7,54 (m, 13 H).

Приклад 1-9: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ част./млн. 1,22-1,25 (t, J=7,07 Гц, 3H), 2,61-2,63 (m, 2H), 2,91 (d, J=7,07 Гц, 2H), 4,09 (q, J=7,07 Гц, 2H), 4,52-4,59 (m, 1H), 7,32-7,34 (m, 3H), 7,04 (t, J=7,83 Гц, 1H), 7,52-7,56 (m, 3H), 7,59 (t, J=2,02 Гц, 1H).

Приклад 1-10: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 2,03-2,13 (m, 2 H), 2,44 (t, J=6,3 Гц, 2 H), 2,64 (t, J=6,6 Гц, 2 H), 2,70 (dd, J=16,2, 5,6 Гц, 1 H), 2,78 (dd, J=16,2, 5,1 Гц, 1 H), 2,83-2,98 (m, 5 H), 3,04 (dd, J=13,9, 6,8 Гц, 1 H), 4,57-4,69 (m, 1 H), 6,51 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 6,79 (dd, J=8,1, 2,3 Гц, 1 H), 6,90 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 7,18 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 7,26-7,31 (m, 3 H), 7,34 (t, J=7,7 Гц, 1 H), 7,43 (dt, J=7,3, 1,5 Гц, 1 H), 7,49 (d, J=8,1 Гц, 2 H), 7,54 (t, J=1,8 Гц, 1 H), 9,34 (br. s., 1 H).

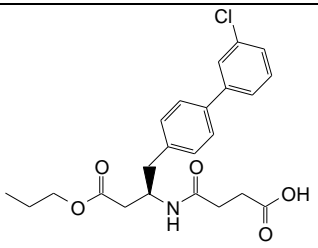
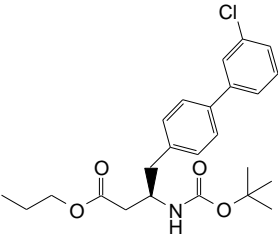
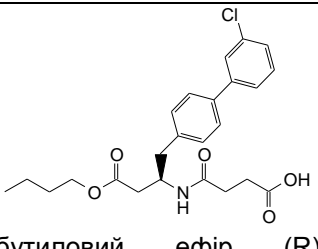
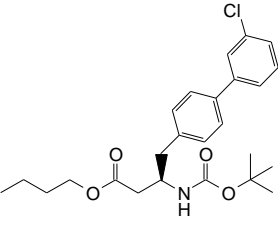
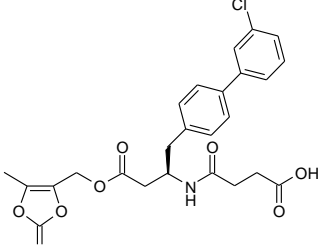
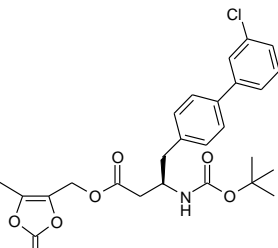
Приклад 1-11: Синтез (R)-4-(1-(2',5'-дихлорбіфеніл-4-іл)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутанової кислоти

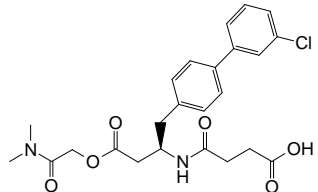
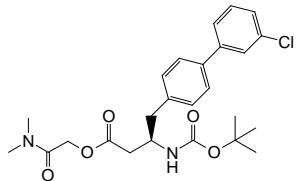
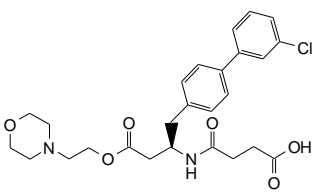
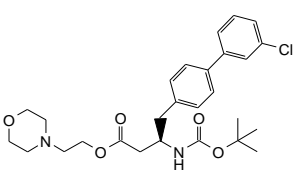


До (R)-етил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(2',5'-дихлорбіфеніл-4-іл)бутаноату (1,09 г, 2,33 ммоль) при кімнатній температурі додають 4 М розчин HCl в 1,4-діоксані (5,81 мл, 23,3 ммоль). Після перемішування впродовж 2 годин реакційну суміш концентрують при зниженому тиску та одержують (R)-етил-3-аміно-4-(2',5'-дихлорбіфеніл-4-іл)бутаноатгідрохлорид. Потім розчин

продукту, бурштинового ангідриду (280 мг, 2,80 ммоль) та ДІПЕА (0,489 мл, 2,80 ммоль) в дихлорметані (15 мл) перемішують впродовж 2 год. Реакцію зупиняють 1 М водним розчином HCl та екстрагують дихлорметаном. Органічний шар відділяють та концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням градієнтного режиму від 20 % MeCN/вода (0,1 % ТФК) до 100 % MeCN та одержують (R)-4-(1-(2',5'-дихлорбіфеніл-4-іл)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутанову кислоту (553 мг) у вигляді білої твердої речовини; ВЕРХ: Час утримання = 1,02 хвил. (умови В); МС (m+1) = 452,14; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,29 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 2,47-2,67 (m, 6 H) 2,89 (A від ABX, J_{ab}=13,7 Гц, J_{ax}=7,8 Гц, 1 H) 3,00 (B від ABX, J_{ab}=13,7 Гц, J_{bx}=6,7 Гц, 1 H) 4,12-4,24 (m, 2 H) 4,49-4,57 (m, 1 H) 6,53 (br d, J=8,8 Гц, 1 H) 7,23-7,26 (m, 3 H) 7,32-7,40 (m, 4 H).

Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, аналогічною описаній у прикладі 1-11:

Приклад	Продукт	Вихідна речовина	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 1-12	 <p>пропіловий ефір (R)-3-(3-карбоксипропі-оніламіно)-4-(3'-хлор-біфеніл-4-іл)-масляної кислоти</p>		1,24 хвил. (В)	432,3
Приклад 1-13	 <p>бутиловий ефір (R)-3-(3-карбоксипропі-оніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляної кислоти</p>		1,34 хвил. (В)	446,2
Приклад 1-14	 <p>5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл-метилловий ефір (R)-3-(3-карбоксипропі-оніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляної кислоти</p>		1,12 хвил. (В)	502,2

Приклад 1-15	 <p>диметилкарбамоїлметиловий ефір (R)-3-(3-карбоксипропіо-ніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляної кислоти</p>		0,89 хвил. (В)	475,3
Приклад 1-16	 <p>2-морфолін-4-ілетиловий ефір (R)-3-(3-карбоксипропіо-ніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляної кислоти</p>		0,99 хвил. (В)	503,5

Приклад 1-12: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн. 0,87 (t, J=7,5 Гц, 3 H), 1,49-1,61 (m, 2 H), 2,22-2,29 (m, 2 H), 2,32-2,39 (m, 2 H), 2,45 (dd, J=6,9, 3,4 Гц, 2 H), 2,78 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 3,94 (t, J=6,6 Гц, 2 H), 4,21-4,33 (m, 1 H), 7,29 (d, J=8,3 Гц, 2 H), 7,37-7,42 (m, 1 H), 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,58-7,65 (m, 3 H), 7,69 (t, J=1,9 Гц, 1 H), 7,92 (d, J=8,3 Гц, 1 H).

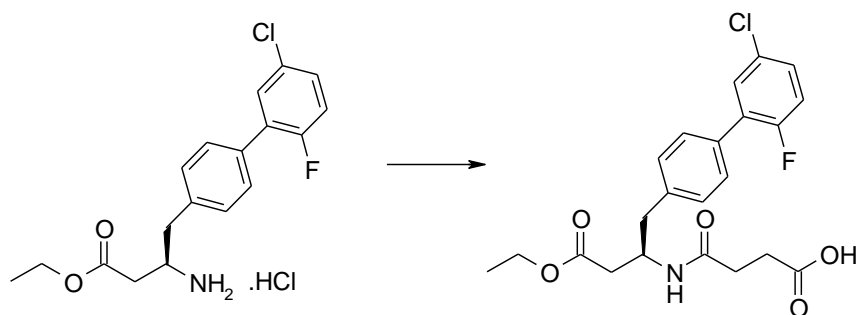
Приклад 1-13: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 0,94 (t, J=7,3 Гц, 3 H), 1,32-1,44 (m, 2 H), 1,56-1,67 (m, 2 H), 2,43-2,59 (m, 4 H), 2,65 (t, J=6,4 Гц, 2 H), 2,85 (dd, J=13,6, 8,1 Гц, 1 H), 2,99 (dd, J=13,6, 6,6 Гц, 1 H), 4,03-4,18 (m, 2 H), 4,43-4,56 (m, 1 H), 6,57 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 7,25 (d, J=8,3 Гц, 2 H), 7,28-7,32 (m, 1 H), 7,35 (t, J=7,7 Гц, 1 H), 7,41-7,46 (m, 1 H), 7,48 (d, J=8,1 Гц, 2 H), 7,55 (t, J=1,8 Гц, 1 H).

Приклад 1-14: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 2,17 (s, 3 H), 2,44 (t, J=6,2 Гц, 2 H), 2,48-2,57 (m, 1 H), 2,57-2,73 (m, 3 H), 2,87 (dd, J=13,6, 7,6 Гц, 1 H), 2,98 (dd, J=13,9, 7,1 Гц, 1 H), 4,47-4,58 (m, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 6,32 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 7,23 (d, J=8,1 Гц, 2 H), 7,30 (d, 1 H), 7,35 (t, J=7,7 Гц, 1 H), 7,44 (d, J=7,3 Гц, 1 H), 7,49 (d, J=8,1 Гц, 2 H), 7,54 (s, 1 H).

Приклад 1-15: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 2,48-2,59 (m, 3 H), 2,61-2,71 (m, 3 H), 2,91-3,06 (m, 8 H), 4,53-4,63 (m, 1 H), 4,67 (d, J=14,7 Гц, 1 H), 5,03 (d, J=14,7 Гц, 1 H), 7,30 (dt, J=7,8, 1,8 Гц, 1 H), 7,32-7,38 (m, 3 H), 7,45 (dt, J=7,6, 1,5 Гц, 1 H), 7,50 (d, J=8,1 Гц, 2 H), 7,55 (t, J=1,8 Гц, 1 H), 8,08 (d, J=9,3 Гц, 1 H).

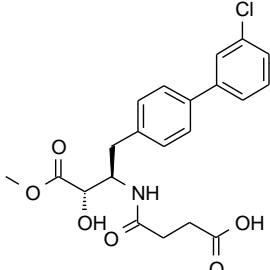
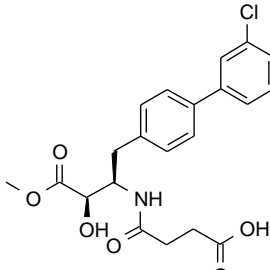
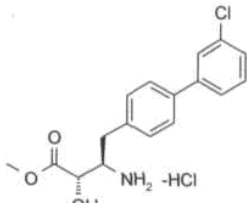
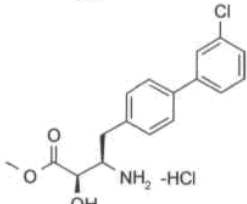
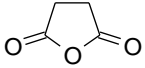
Приклад 1-16: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн. 2,20-2,32 (m, 2 H), 2,32-2,41 (m, 2 H), 2,42-2,50 (m, 1 H), 2,57 (dd, J=15,4, 5,6 Гц, 1 H), 2,80 (d, J=36,1 Гц, 2 H), 3,15 (br. s., 2 H), 3,31-3,50 (m, 4 H), 3,52-4,05 (m, 4 H), 4,25-4,40 (m, 3 H), 7,31 (d, J=8,3 Гц, 2 H), 7,39-7,43 (m, 1 H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,60-7,67 (m, 3 H), 7,70 (t, J=1,8 Гц, 1 H), 8,02 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 10,06 (br. s., 1 H), 12,17 (br. s., 1 H).

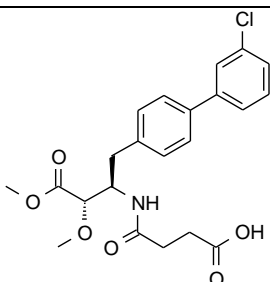
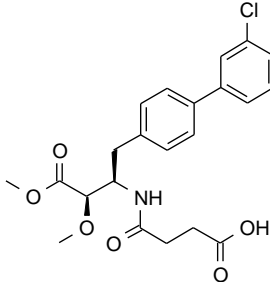
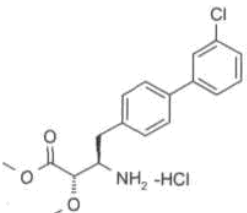
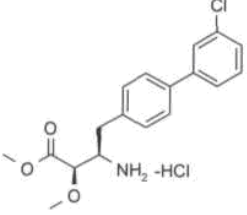
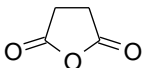
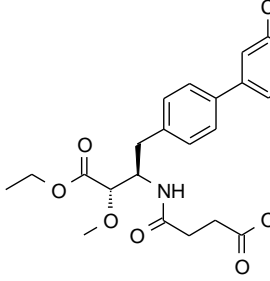
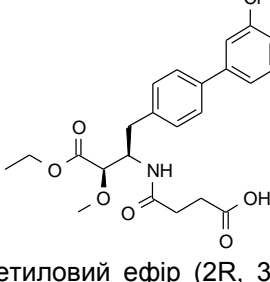
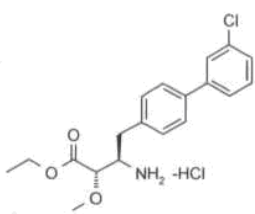
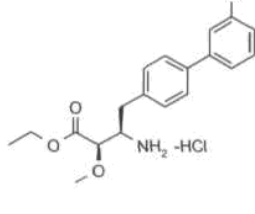
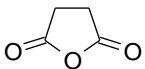
Приклад 1-17: Синтез (R)-4-(1-(5'-хлор-2'-фторбіфеніл-4-іл)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутанової кислоти

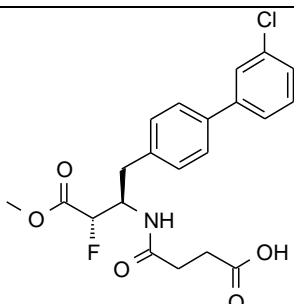
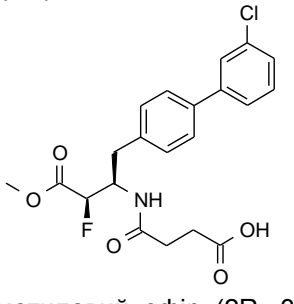
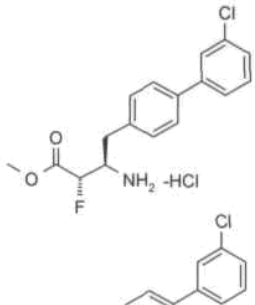
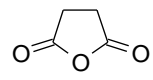
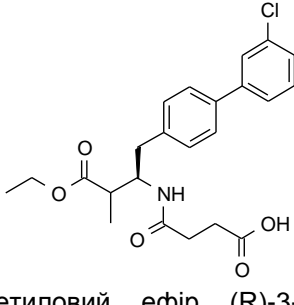
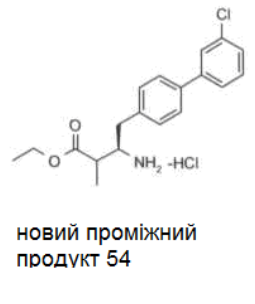
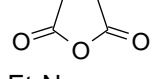
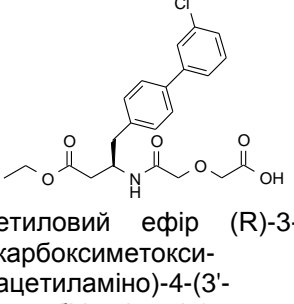
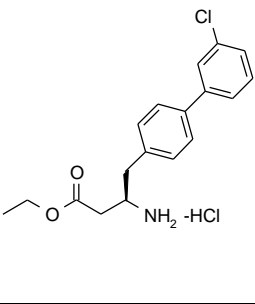
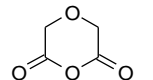


Розчин (R)-етил-3-аміно-4-(5'-хлор-2'-фторбіфеніл-4-іл)бутаноат-гідрохлориду (293 мг, 0,777 ммоль), бурштинового ангідриду (93 мг, 0,932 ммоль) та ДІПЕА (0,204 мл, 1,165 ммоль) в дихлорметані (4 мл) перемішують впродовж 1,5 години. Реакцію зупиняють 1 М водним розчином HCl та екстрагують дихлорметаном. Органічний шар відділяють та концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням градієнтного режиму від 20 % MeCN/вода (0,1 % ТФК) до 100 % MeCN та одержують (R)-4-(1-(5'-хлор-2'-фторбіфеніл-4-іл)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутанову кислоту (294 мг). ВЕРХ: Час утримання = 1,03 хвил. (умови В); МС (m+1) = 436,2; ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,28 (t, J=7,07 Гц, 3 H) 2,46-2,58 (m, 4 H) 2,64 – 2,68 (m, 2 H) 2,87 (A від ABX, J_{ab}=13,64 Гц, J_{ax}=7,83 Гц, 1 H) 2,99 (B від ABX, J_{ab}=13,64 Гц, J_{bx}=6,57 Гц, 1 H) 4,11 – 4,22 (m, 2 H) 4,47-4,56 (m, 1 H) 6,60 (br d, J=8,59 Гц, 1 H) 7,05 – 7,10 (m, 1 H) 7,23-7,27 (m, 3 H) 7,39-7,41 (m, 1 H) 7,44-7,46 (m, 2H).

Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, аналогічною описаній у прикладі 1-17:

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 1-18	 метиловий ефір (2S, 3R)-3-(3-карбокси-пропіоніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-гідроксимасляної кислоти  метиловий ефір (2R, 3R)-3-(3-карбокси-пропіоніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-гідроксимасляної кислоти	  проміжний продукт 50	 Et ₃ N, ДХМ	1,29 хвил. (A)	420,0

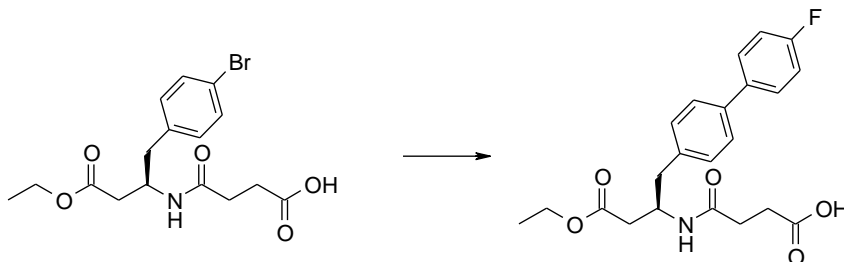
Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 1-19	 <p>метилловий ефір (2S, 3R)-3-(3-карбокси-пропіоніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-метоксимаєляної києлоти</p>  <p>метилловий ефір (2R, 3R)-3-(3-карбокси-пропіоніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-метоксимаєляної києлоти</p>	  <p>проміжний продукт 51</p>	 <p>ДІПЕА, ДХМ</p>	1,21 хвил. (А)	434,2
Приклад 1-20	 <p>етилловий ефір (2S, 3R)-3-(3-карбокси-пропіоніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-метокси-маєляної києлоти</p>  <p>етилловий ефір (2R, 3R)-3-(3-карбокси-пропіоніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-метоксимаєляної києлоти</p>	  <p>проміжний продукт 52</p>	 <p>ДІПЕА, ДХМ</p>	1,57 хвил. (А)	448,3

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 1-21	 <p>метиловий ефір (2S, 3R)-3-(3-карбокси-пропіоніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-фтормасляної кислоти</p>  <p>метиловий ефір (2R, 3R)-3-(3-карбокси-пропіоніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-фтормасляної кислоти</p>	 <p>проміжний продукт 53</p>	 <p>Et₃N, ДХМ</p>	0,83 хвил. (В)	422,1
Приклад 1-22	 <p>етиловий ефір (R)-3-(3-карбоксипропіоніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-метилмасляної кислоти</p>	 <p>новий проміжний продукт 54</p>	 <p>Et₃N, ДХМ</p>	0,98 хвил. (В)	432
Приклад 1-23	 <p>етиловий ефір (R)-3-(2-карбоксиметоксиацетиламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляної кислоти</p>		 <p>Et₃N, ДХМ</p>	0,75 хвил. (В)	434

Приклад 1-20: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ част./млн. 1,15 (t, J=7,07 Гц, 3 H), 2,24-2,34 (m, 4 H), 2,74 (dd, J=8,59, 13,39 Гц), 2,88 (dd, J=6,32, 13,39 Гц), 3,34 (s, 3H), 3,75 (d, J=2,78 Гц, 1 H),

4,04 (dd, J=7,07, 13,89 Гц, 2 H), 4,33-4,43 (m, 1 H), 7,31 (d, J=8,08 Гц, 2 H), 7,38-7,43 (m, 1 H), 7,48 (t, J=7,83 Гц, 1 H), 7,63 (d, J=3,34 Гц), 7,71 (t, J=1,77 Гц, 1 H), 7,95 (d, J=9,35 Гц, 1 H).

Приклад 2-1: Синтез етилового ефіру (R)-3-(3-карбоксипропіоніламіно)-4-(4'-фторбіфеніл-4-іл)-масляної кислоти



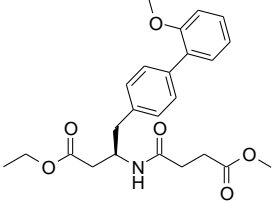
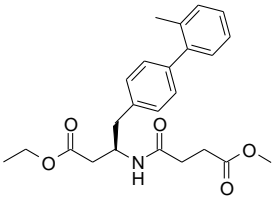
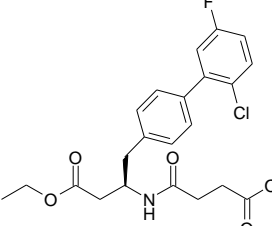
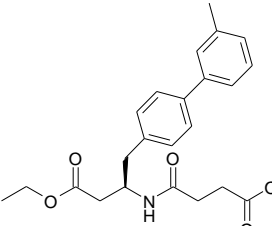
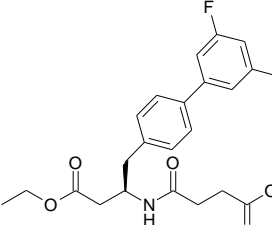
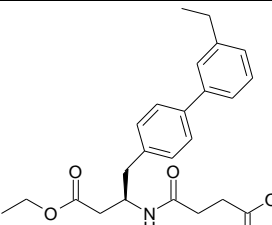
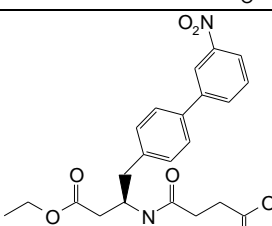
5

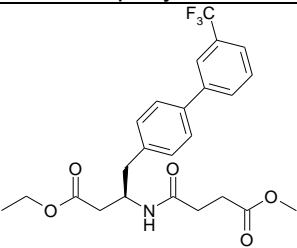
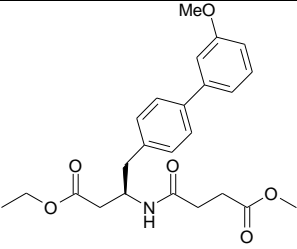
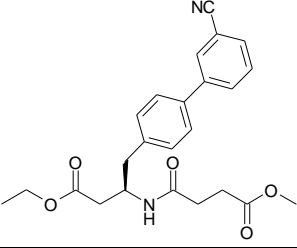
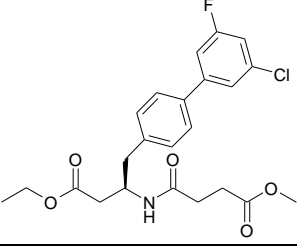
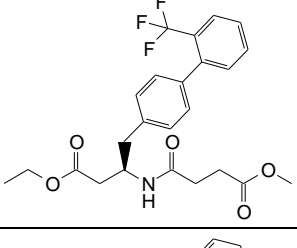
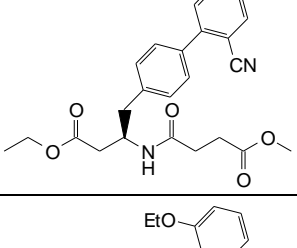
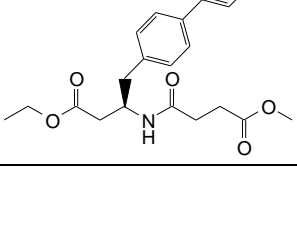
Суміш (R)-4-(1-(4-бромфеніл)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутанової кислоти (50 мг, 0,129 ммоль), 4-фторфенілборонової кислоти (27,2 мг, 0,194 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (14,96 мг, 0,013 ммоль) та водного розчину Na_2CO_3 (0,129 мл, 0,259 ммоль) в толуолі (1 мл) перемішують при 95 °C в атмосфері азоту. Після перемішування впродовж 13 годин розчин охолоджують до температури навколишнього середовища та потім реакцію зупиняють 1 М водним розчином HCl . Продукти екстрагують етилацетатом, промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ (SunFire C18, H_2O (0,1 % ТФК)/ CH_3CN) та потім ліофілізують та одержують етиловий ефір (R)-3-(3-карбоксипропіоніламіно)-4-(4'-фторбіфеніл-4-іл)-масляної кислоти (29,2 мг). ВЕРХ: Час утримання = 1,26 хвил. (умови В); МС ($m+1$) = 402,2; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ част./млн. 1,29 (t, J=7 Гц, 3 H) 2,47 – 2,67 (m, 6 H) 2,87 (A від ABX, J_{ab}=13,7 Гц, J_{ax}=7,9 Гц, 1 H) 2,99 (B від ABX, J_{ab}=13,7 Гц, J_{bx}=6,6 Гц, 1 H) 4,12 – 4,23 (m, 2 H) 4,47 – 4,55 (m, 1 H) 6,52 (br d, J=8,6 Гц, 1 H) 7,08 – 7,14 (m, 2 H) 7,24 (d, J=8,4 Гц, 2 H) 7,46 – 7,55 (m, 4 H).

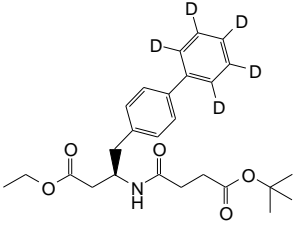
Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, аналогічною описаній у прикладі 2-1:

20

Приклад №	Продукт	Реагент	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 2-2		$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, п-хлорфенілборонова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3 , (R)-4-(1- (4-бромфеніл)-4-етокси-4- оксобутан-2-іламіно)-4- оксобутанова кислота	1,49 хвил. (В)	418,1
Приклад 2-3		$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, м-фторфенілборонова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3 , (R)-етил- 4-(4-бромфеніл)-3-(4- метокси-4- оксобутанамідо)-бутаноат	1,24 хвил. (В)	416,1
Приклад 2-4		$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, о-фторфенілборонова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3 , (R)-етил- 4-(4-бромфеніл)-3-(4- метокси-4- оксобутанамідо)-бутаноат	1,25 хвил. (В)	416,1
Приклад 2-5		$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, о-хлорфенілборонова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3 , (R)-етил- 4-(4-бромфеніл)-3-(4- метокси-4- оксобутанамідо)-бутаноат	1,33 хвил. (В)	432,1

Приклад №	Продукт	Реагент	ВЕРХ-RT (умови)	МС (М+1)
Приклад 2-6		$\text{Pd(PPh}_3)_4$, о-метоксифеніл-боронова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3 , (R)-етил- 4-(4-бромфеніл)-3-(4- метокси-4-оксо- бутанамідо)-бутаноат	1,22 хвил. (В)	428,2
Приклад 2-7		$\text{Pd(PPh}_3)_4$, о-толїлборонова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3 , (R)-етил-4-(4-бромфеніл)- 3-(4-метокси-4-оксо- бутанамідо)-бутаноат	1,35 хвил. (В)	412,2
Приклад 2-8		$\text{Pd(PPh}_3)_4$, 2-хлор-5-фторфеніл- боронова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3 , (R)-етил-4-(4-бромфеніл)- 3-(4-метокси-4-оксо- бутанамідо)-бутаноат	1,28 хвил. (В)	450,3
Приклад 2-9		$\text{Pd(PPh}_3)_4$, м-толїлборонова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3 , (R)-етил-4-(4-бромфеніл)- 3-(4-метокси-4- оксобутанамідо)-бутаноат	1,28 хвил. (В)	412,2
Приклад 2-10		$\text{Pd(PPh}_3)_4$, 3,5-дифторфеніл- боронова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3 , (R)-етил-4-(4-бромфеніл)- 3-(4-метокси-4-оксо- бутанамідо)-бутаноат	1,23 хвил. (В)	434,2
Приклад 2-11		$\text{Pd(PPh}_3)_4$, 3-етилфенілборонова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3 , (R)-етил- 4-(4-бромфеніл)-3-(4- метокси-4- оксобутанамідо)-бутаноат	1,40 хвил. (В)	426,3
Приклад 2-12		$\text{Pd(PPh}_3)_4$, 3-нітрофенілборонова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3 , (R)-етил- 4-(4-бромфеніл)-3-(4- метокси-4- оксобутанамідо)-бутаноат	1,16 хвил. (В)	443,2

Приклад №	Продукт	Реагент	ВЕРХ-RT (умови)	МС (М+1)
Приклад 2-13		$\text{Pd(PPh}_3)_4$, 3-(трифторметил)- фенілборонова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3 , (R)-етил-4-(4-бромфеніл)- 3-(4-метокси-4- оксобутанамідо)-бутаноат	1,39 хвил. (G)	466,1
Приклад 2-14		$\text{Pd(PPh}_3)_4$, 3-метоксифеніл-боронова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3 , (R)-етил- 4-(4-бромфеніл)-3-(4- метокси-4-оксо- бутанамідо)-бутаноат	1,19 хвил. (G)	428,2
Приклад 2-15		$\text{Pd(PPh}_3)_4$, 3-ціанобензолборонова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3 , (R)-етил- 4-(4-бромфеніл)-3-(4- метокси-4- оксобутанамідо)-бутаноат	0,98 хвил. (B)	423,2
Приклад 2-16		$\text{Pd(PPh}_3)_4$, 3-хлор-5-фторфеніл- боронова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3 , (R)-етил-4-(4-бромфеніл)- 3-(4-метокси-4-оксобутан- амідо)-бутаноат	1,45 хвил. (B)	450,1
Приклад 2-17		$\text{Pd(PPh}_3)_4$, 2-(трифторметил)- фенілборонова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3 , (R)-етил-4-(4-бромфеніл)- 3-(4-метокси-4- оксобутанамідо)-бутаноат	1,37 хвил. (B)	466,1
Приклад 2-18		$\text{Pd(PPh}_3)_4$, 2-ціанфенілборонова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3 , (R)-етил- 4-(4-бромфеніл)-3-(4- метокси-4- оксобутанамідо)-бутаноат	1,01 хвил. (B)	423,2
Приклад 2-19		$\text{Pd(PPh}_3)_4$, 2-етоксифеніл-боронова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3 , (R)-етил- 4-(4-бромфеніл)-3-(4- метокси-4-оксо- бутанамідо)бутаноат	1,29 хвил. (B)	442,2

Приклад №	Продукт	Реагент	ВЕРХ-RT (умови)	МС (М+1)
Приклад 2-20		комплекс PdCl ₂ (dppf).CH ₂ Cl ₂ , феніл-d5-боронова кислота, 2М водний розчин Na ₂ CO ₃ , (R)-трет- бутил-4-(1-(4-бромфеніл)- 4-етокси-4-оксобутан-2- іламіно)-4-оксобутаноат	1,42 хвил. (В)	445,2

Приклад 2-2: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,29 (t, J=7 Гц, 3 H) 2,47 – 2,67 (m, 6 H) 2,84 – 3,02 (m, 2 H) 4,12 – 4,24 (m, 2 H) 4,47 – 4,55 (m, 1 H) 6,52 (br d, J=9,3 Гц, 1 H) 7,24 – 7,26 (m, 2 H) 7,39 – 7,41 (m, 2 H) 7,48 – 7,51 (m, 4 H).

5 Приклад 2-3: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,29 (t, J=7 Гц, 3 H) 2,43 – 2,65 (m, 6 H) 2,84 – 3,02 (m, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 4,12 – 4,23 (m, 2 H) 4,47 – 4,55 (m, 1 H) 6,30 (br d, J=8,6 Гц, 1 H) 7,00 – 7,05 (m, 1 H) 7,26 – 7,29 (m, 3 H) 7,34 – 7,41 (m, 2 H) 7,51 (d, J=8,3 Гц, 2 H).

Приклад 2-4: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,28 (t, J=7 Гц, 3 H) 2,44 – 2,65 (m, 6 H) 2,85 – 3,02 (m, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 4,11 – 4,23 (m, 2 H) 4,48 – 4,56 (m, 1 H) 6,30 (br d, J=9,6 Гц, 1 H) 7,11 – 7,22 (m, 2 H) 7,25 – 7,33 (m, 3 H) 7,40 – 7,45 (m, 1 H) 7,48 – 7,50 (m, 2 H).

10 Приклад 2-5: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,29 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 2,44 – 2,65 (m, 6 H) 2,86 – 3,02 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 4,12 – 4,23 (m, 2 H) 4,49 – 4,57 (m, 1 H) 6,31 (br d, J=8,8 Гц, 1 H) 7,24 – 7,34 (m, 5 H) 7,37 – 7,39 (m, 2 H) 7,45 – 7,47 (m, 1 H).

Приклад 2-6: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,28 (t, J=7 Гц, 3 H) 2,44 – 2,66 (m, 6 H) 2,84 – 3,01 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 4,11 – 4,23 (m, 2 H) 4,48 – 4,56 (m, 1 H) 6,26 (br d, J=8,8 Гц, 1 H) 6,97 – 7,04 (m, 2 H) 7,22 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,29 – 7,33 (m, 2 H) 7,46 – 7,48 (m, 2 H).

Приклад 2-7: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,29 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,44 – 2,69 (m, 6 H) 2,85 – 3,01 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 4,12 – 4,23 (m, 2 H) 4,48 – 4,57 (m, 1 H) 6,30 (br d, J=8,6 Гц, 1 H) 7,21 – 7,26 (m, 8 H).

Приклад 2-8: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,29 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 2,44 – 2,69 (m, 6 H) 2,86 – 3,03 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 4,12 – 4,23 (m, 2 H) 4,48 – 4,57 (m, 1 H) 6,31 (br d, J=8,8 Гц, 1 H) 6,90 – 7,01 (m, 1 H) 7,05 – 7,08 (m, 1 H) 7,25 – 7,27 (m, 2 H) 7,36 – 7,43 (m, 3 H).

25 Приклад 2-9: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,28 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 2,41 – 2,65 (m, 9 H) 2,84 – 3,00 (m, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 4,11 – 4,23 (m, 2 H) 4,47 – 4,55 (m, 1 H) 6,29 (br d, J=8,9 Гц, 1 H) 7,16 – 7,39 (m, 6 H) 7,50 – 7,53 (m, 2 H).

Приклад 2-10: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,29 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 2,43 – 2,65 (m, 6 H) 2,84 – 3,02 (m, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 4,12 – 4,23 (m, 2 H) 4,46 – 4,55 (m, 1 H) 6,33 (br d, J=8,8 Гц, 1 H) 6,76 – 6,80 (m, 1 H) 7,06 – 7,12 (m, 2 H) 7,26 – 7,27 (m, 2 H) 7,48 (d, J=8,0 Гц, 2 H).

30 Приклад 2-11: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,27 – 1,30 (m, 6 H) 2,44 – 2,57 (m, 4 H) 2,62 – 2,74 (m, 4 H) 2,84 – 3,00 (m, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 4,13 – 4,23 (m, 2 H) 4,47 – 4,55 (m, 1 H) 6,30 (br d, J=7,6 Гц, 1 H) 7,17 – 7,26 (m, 3 H) 7,33 – 7,41 (m, 3 H) 7,52 (d, J=7,8 Гц, 2 H).

Приклад 2-12: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,30 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,41 – 2,65 (m, 6 H) 2,67 – 2,92 (m, 1 H) 3,00 – 3,05 (m, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 4,14 – 4,22 (m, 2 H) 4,48 – 4,56 (m, 1 H) 6,33 (br d, J=8,6 Гц, 1 H) 7,32 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 7,56 – 7,62 (m, 3 H) 7,89 – 7,91 (m, 1 H) 8,18 – 8,20 (m, 1 H) 8,44 (t, J=8,0 Гц, 1 H).

35 Приклад 2-13: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,29 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 2,44 – 2,65 (m, 6 H) 2,86 – 2,91 (m, 1 H) 2,98 – 3,03 (m, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 4,13 – 4,22 (m, 2 H) 4,47 – 4,56 (m, 1 H) 6,33 (br d, J=8,8 Гц, 1 H) 7,29 (d, J=8,2 Гц, 2 H) 7,53 (d, J=8,2 Гц, 2 H) 7,56 – 7,60 (m, 2 H) 7,75 (d, J=7,6 Гц, 1 H) 7,81 (s, 1 H).

Приклад 2-14: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,28 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 2,43 – 2,65 (m, 6 H) 2,84 – 2,89 (m, 1 H) 2,96 – 3,01 (m, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 4,11 – 4,23 (m, 2 H) 4,47 – 4,55 (m, 1 H) 6,30 (br d, J=8,8 Гц, 1 H) 6,87 – 6,90 (m, 1 H) 7,10 – 7,11 (m, 1 H) 7,15 – 7,17 (m, 1 H) 7,24 – 7,26 (m, 2 H) 7,34 (t, J=7,8 Гц, 2 H) 7,51 – 7,53 (m, 2 H).

45 Приклад 2-15: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,29 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,43 – 2,58 (m, 4 H) 2,61 – 2,65 (m, 2 H) 2,84 – 2,91 (m, 1 H) 2,98 – 3,03 (m, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 4,12 – 4,24 (m, 2 H) 4,47 – 4,55 (m, 1 H) 6,34 (br d, J=8,8 Гц, 1 H) 7,30 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,50 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,51 – 7,63 (m, 2 H) 7,78 – 7,81 (m, 1 H) 7,85 (br s, 1 H).

50 Приклад 2-16: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,29 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,43 – 2,57 (m, 4 H) 2,61 – 2,64 (m, 2 H) 2,87 (A від АВХ, J_{ab}=13,6 Гц, J_{ax}=7,8 Гц, 1 H) 2,99 (B від АВХ, J_{ab}=13,6 Гц, J_{bx}=6,6 Гц, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 4,12 – 4,23 (m, 2 H) 4,46 – 4,55 (m, 1 H) 6,34 (br d, J=8,6 Гц, 1 H)

7,05 (dt, J=8,3 та 2,0 Гц, 1 H) 7,15 – 7,19 (m, 1 H) 7,26 – 7,28 (m, 3 H) 7,35 – 7,36 (m, 1 H) 7,45 (d, J=8,1 Гц, 2 H).

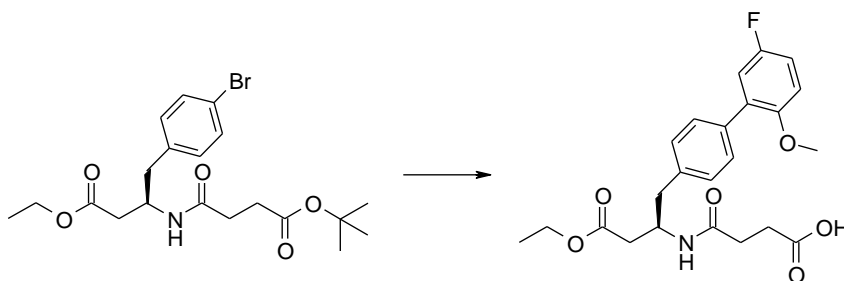
Приклад 2-17: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,29 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,43 – 2,69 (m, 6 H) 2,90 (A від ABX, J_{ab} =13,6 Гц, J_{ax} =7,8 Гц, 1 H) 2,99 (B від ABX, J_{ab} =13,6 Гц, J_{bx} =6,8 Гц, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 4,12 – 4,23 (m, 2 H) 4,49 – 4,57 (m, 1 H) 6,31 (br d, J=8,6 Гц, 1 H) 7,20 – 7,26 (m, 4 H) 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1 H) 7,44 – 7,47 (m, 1 H) 7,53 – 7,57 (m, 1 H) 7,73 (d, J=7,6 Гц, 2 H).

Приклад 2-18: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,29 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 2,44 – 2,65 (m, 6 H) 2,91 (A від ABX, J_{ab} =13,6 Гц, J_{ax} =7,8 Гц, 1 H) 3,01 (B від ABX, J_{ab} =13,6 Гц, J_{bx} =6,6 Гц, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 4,12 – 4,24 (m, 2 H) 4,48 – 4,57 (m, 1 H) 6,34 (br d, J=8,6 Гц, 1 H) 7,32 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,41 – 7,56 (m, 2 H) 7,62 – 7,66 (m, 1 H) 7,75 – 7,77 (m, 1 H) 7,81 – 7,84 (m, 2 H).

Приклад 2-19: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,28 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 1,35 (t, J=6,9 Гц, 3 H) 2,44 – 2,53 (m, 4 H) 2,44 – 2,53 (m, 4 H) 2,86 (A від ABX, J_{ab} =13,6 Гц, J_{ax} =8,1 Гц, 1 H) 2,98 (B від ABX, J_{ab} =13,6 Гц, J_{bx} =6,1 Гц, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,99 – 4,23 (m, 4 H) 4,48 – 4,56 (m, 1 H) 6,27 (br d, J=8,6 Гц, 1 H) 6,94 – 7,04 (m, 2 H) 7,20 – 7,22 (m, 2 H) 7,27 – 7,33 (m, 2 H) 7,41 – 7,52 (m, 2 H).

Приклад 2-20: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,28 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 1,43 (s, 9 H) 2,36 – 2,56 (m, 6 H) 2,84 – 3,01 (m, 4 H) 4,11 – 4,22 (m, 2 H) 4,47 – 4,56 (m, 1 H) 6,30 – 6,35 (m, 1 H) 7,25 – 7,27 (m, 2 H) 7,51 – 7,54 (m, 2 H).

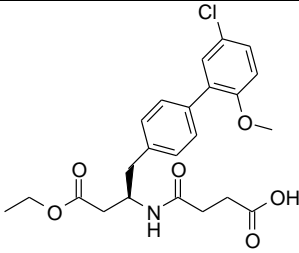
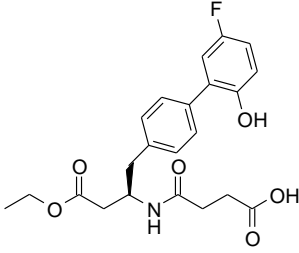
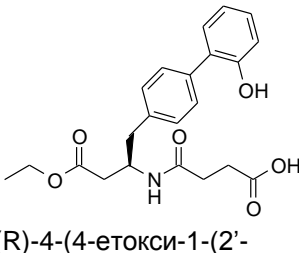
Приклад 2-21: Синтез (R)-4-(4-етокси-1-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутанової кислоти



До розчину (R)-трет-бутил-4-(1-(4-бромфеніл)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутаноату, проміжного продукту 9 (100 мг, 0,23 ммоль) та 5-фтор-2-метоксифенілборонової кислоти (57,6 мг, 0,34 ммоль) в толуолі (1 мл) та EtOH (0,1 мл) додають $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (26,1 мг, 0,023 ммоль) та Na_2CO_3 (47,9 мг, 0,45 ммоль). Після перемішування при 95 °C в атмосфері азоту впродовж 18 годин розчин охолоджують до температури навколишнього середовища та потім реакцію зупиняють 1 М водним розчином HCl. Неочищену речовину розбавляють етилацетатом, органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: гептан/EtOAc = від 100:0 до 30:70) та одержують (R)-трет-бутил-4-(4-етокси-1-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутаноат (65 мг). ВЕРХ: Час утримання = 1,44 хвил. (умови B); МС ($m+1$) = 488,3; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,32 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 1,48 (s, 9 H) 2,41-2,48 (m, 2 H) 2,51-2,63 (m, 4 H) 2,90 (dd, J=13,6, 6 Гц, 1 H) 3,02 (dd, J=13,6, 6 Гц, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 4,14-4,29 (m, 2 H) 4,49-4,63 (m, 1 H) 6,44 (d, J=8,6 Гц, 1 H) 6,89-6,97 (m, 1 H) 6,98-7,05 (m, 1 H) 7,05-7,11 (m, 1 H) 7,27 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,49 (d, J=8,1 Гц, 2 H).

Розчин (R)-трет-бутил-4-(4-етокси-1-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутаноату (65 мг, 0,13 ммоль) в 4М HCl в 1,4-діоксані (671 мкл, 2,68 ммоль) перемішують при кімнатній температурі. Після перемішування впродовж 1 год. реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ (SunFire C18, H_2O (0,1 % ТФК)/ CH_3CN) та потім ліофілізують та одержують (R)-4-(4-етокси-1-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутанову кислоту (23 мг). ВЕРХ: Час утримання = 1,66 хвил. (умови D); МС ($m+1$) = 432,3; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ част./млн. 1,17 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,21-2,32 (m, 2 H) 2,32-2,40 (m, 2 H) 2,40-2,48 (m, 2 H) 2,77 (d, J=6,8 Гц, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 4,03 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 4,19-4,33 (m, 1 H) 7,04-7,20 (m, 3 H) 7,23 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,43 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,93 (d, J=8,3 Гц, 1 H).

Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, аналогічною описаній у прикладі 2-21:

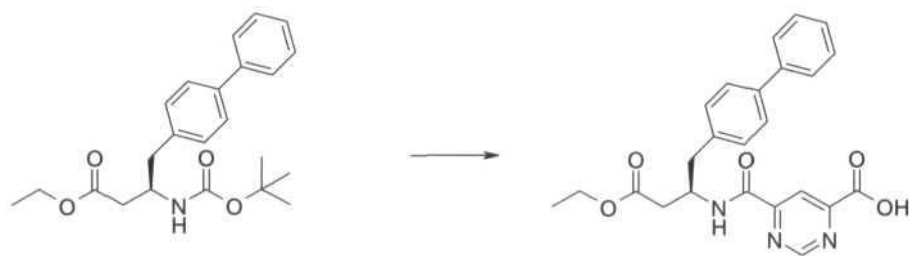
Приклад №	Продукт	Реагент	PXMC-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 2-22	 <p>(R)-4-(1-(5'-хлор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>	<p>$\text{Pd(PPh}_3)_4$, 5-хлор-2-метоксифе- нілборонова кислота, 2M водний розчин Na_2CO_3, (R)-трет-бутил-4-(1-(4- бромфеніл)-4-етокси-4- оксобутан-2-іламіно)-4- оксобутаноат</p>	1,63 хвил. (D)	448,2
Приклад 2-23	 <p>(R)-4-(4-етокси-1-(5'- фтор-2'-гідроксибіфеніл- 4-іл)-4-оксобутан-2- іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>	<p>$\text{Pd(PPh}_3)_4$, 5-фтор-2-гідроксифе- нілборонова кислота, 2M водний розчин Na_2CO_3, (R)-трет-бутил-4-(1-(4- бромфеніл)-4-етокси-4- оксобутан-2-іламіно)-4- оксобутаноат</p>	1,29 хвил. (A)	418,3
Приклад 2-24	 <p>(R)-4-(4-етокси-1-(2'- гідроксибіфеніл-4-іл)-4- оксобутан-2-іламіно)-4- оксобутанова кислота</p>	<p>$\text{Pd(PPh}_3)_4$, 2-гідроксифеніл-боронова кислота, 2M водний розчин Na_2CO_3, (R)-трет- бутил-4-(1-(4-бромфеніл)- 4-етокси-4-оксобутан-2- іламіно)-4-оксобутаноат</p>	1,65 хвил. (D)	400,3

Приклад 2-22: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 1,23 (t, $J=7,1$ Гц, 3 H) 2,36-2,58 (m, 6 H) 2,85 (d, $J=7,1$ Гц, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 4,10 (q, $J=7,1$ Гц, 2 H) 4,40-4,57 (m, 1 H) 7,01 (d, $J=8,6$ Гц, 1 H) 7,17-7,30 (m, 4 H) 7,39 (d, $J=8,1$ Гц, 2 H).

Приклад 2-23: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн. 1,16 (t, $J=7,2$ Гц, 1 H) 2,23-2,30 (m, 2 H) 2,34-2,40 (m, 2 H) 2,40-2,45 (m, 2 H) 2,75 (dd, $J=6,6, 3,3$ Гц, 2 H) 4,02 (q, $J=7,2$ Гц, 2 H) 4,19-4,30 (m, 1 H) 6,87-6,94 (m, 1 H) 6,93-7,02 (m, 1 H) 7,07 (dd, $J=9,7, 3,2$ Гц, 1 H) 7,22 (d, $J=8,1$ Гц, 2 H) 7,49 (d, $J=8,1$ Гц, 2 H) 7,94 (d, $J=8,1$ Гц, 1 H) 9,52 (s, 1 H).

Приклад 2-24: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн. 1,16 (t, $J=7,1$ Гц, 3 H) 2,22-2,32 (m, 2 H) 2,34-2,41 (m, 2 H) 2,43 (dd, $J=6,8, 3,3$ Гц, 2 H) 2,68-2,82 (m, 2 H) 4,02 (q, $J=7,1$ Гц, 2 H) 4,17-4,35 (m, 1 H) 6,80-6,89 (m, 1 H) 6,93 (d, $J=7,1$ Гц, 1 H) 7,09-7,17 (m, 1 H) 7,17-7,29 (m, 3 H) 7,46 (d, $J=8,3$ Гц, 2 H) 7,93 (d, $J=8,1$ Гц, 1 H) 9,46 (br. s., 1 H).

Приклад 3-1: Синтез (R)-6-(1-(біфеніл-4-іл)-4-етокси-4-оксобутан-2-ілкарбамоїл)піримідин-4-карбонової кислоти



Проміжний продукт 2

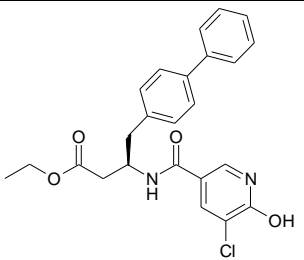
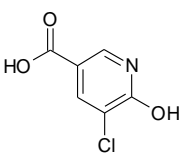
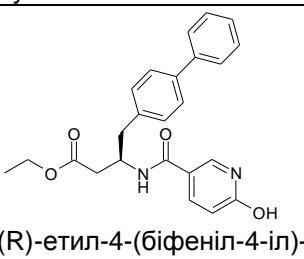
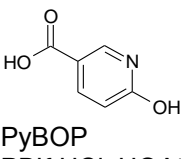
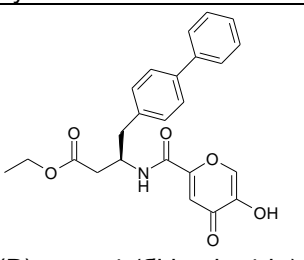
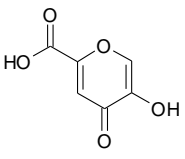
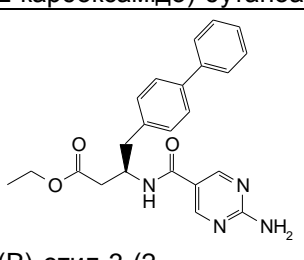
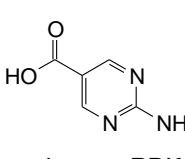
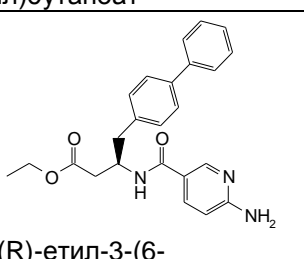
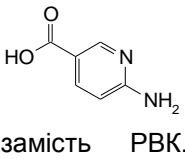
До (R)-етил-4-(біфеніл-4-іл)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутаноату (300 мг, 0,782 ммоль) при кімнатній температурі додають 4М розчин HCl в 1,4-діоксані (3,92 мл, 15,65 ммоль). Після перемішування впродовж 1 години реакційну суміш концентрують при зниженому тиску та одержують гідрохлорид етилового ефіру (R)-3-аміно-4-біфеніл-4-ілмасляної кислоти.

Потім до суспензії піримідин-4,6-дикарбонової кислоти (325 мг, 1,935 ммоль), гідрохлориду етилового ефіру (R)-3-аміно-4-біфеніл-4-ілмасляної кислоти (250 мг, 0,774 ммоль), гідрохлориду РВК (148 мг, 0,774 ммоль) та HOAt (105 мг, 0,774 ммоль) в ДМФА (4 мл) та H₂O (1 мл) додають ДІПЕА (0,135 мл, 0,774 ммоль). Після перемішування впродовж 14 годин реакцію зупиняють за допомогою H₂O та продукти екстрагують за допомогою EtOAc, промивають сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску.

Отриманий залишок очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ (SunFire C18, H₂O(0,1 % ТФК)/CH₃CN) та потім ліофілізують та одержують (R)-6-(1-(біфеніл-4-іл)-4-етокси-4-оксобутан-2-ілкарбамоїл)піримідин-4-карбонову кислоту (84,8 мг). ВЕРХ: Час утримання = 1,32 хвил. (умови В); МС (m+1) = 434,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн. 1,12 (t, J=7,0 Гц, 3 H) 2,65 (A від ABX, Jab=15,4 Гц, Jax=5,8 Гц, 1 H) 2,73 (B від ABX, Jab=15,4 Гц, Jbx=7,9 Гц) 2,91 (A від ABX, Jab=13,6 Гц, Jax=6,1 Гц, 1 H) 3,01 (B від ABX, Jab=13,6 Гц, Jbx=8,2 Гц, 1 H) 4,01 (q, J=7,0 Гц, 2 H) 4,59 – 4,68 (m, 1 H) 7,29 – 7,35 (m, 3 H) 7,41 – 7,45 (m, 2 H) 7,55 – 7,63 (m, 4 H) 8,32 (d, J=1,35 Гц, 1 H) 9,19 (d, J=9,1 Гц, 1 H) 9,50 (d, J=1,35 Гц, 1 H) 14,11 (br s, 1 H).

Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, аналогічною описаній у прикладі 3-1:

Приклад №	Продукт	Реагент	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 3-2	<p>етиловий ефір (R)-4-біфеніл-4-іл-3-[(2-гідроксипіримідин-5-карбоніл)-аміно]-масляної кислоти</p>		1,56 хвил. (A)	406,2
Приклад 3-3	<p>етиловий ефір (R)-4-біфеніл-4-іл-3-[(піримідин-4-карбоніл)-аміно]-масляної кислоти</p>		1,73 хвил. (A)	390

Приклад 3-4	 <p>(R)-етил-4-(біфеніл-4-іл)-3-(5-хлор-6-гідроксинікотинамідо)-бутаноат</p>	 <p>PyBOP замість PBK.HCl та HOAt</p>	1,69 хвил. (D)	439,0
Приклад 3-5	 <p>(R)-етил-4-(біфеніл-4-іл)-3-(6-гідрокси-нікотинамідо)-бутаноат</p>	 <p>PyBOP замість PBK.HCl, HOAt</p>	1,55 хвил. (B)	405,2
Приклад 3-6	 <p>(R)-етил-4-(біфеніл-4-іл)-3-(5-гідрокси-4-оксо-4H-піран-2-карбоксамідо)-бутаноат</p>		1,65 хвил. (A)	422,2
Приклад 3-7	 <p>(R)-етил-3-(2-амінопіримідин-5-карбоксамідо)-4-(біфеніл-4-іл)бутаноат</p>	 <p>PyBOP замість PBK.HCl та HOAt</p>	1,58 хвил. (A)	405,8
Приклад 3-8	 <p>(R)-етил-3-(6-амінонікотинамідо)-4-(біфеніл-4-іл)бутаноат</p>	 <p>PyBOP замість PBK.HCl та HOAt</p>	1,65 хвил. (A)	404,3

Приклад 3-2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част./млн. 1,14 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,57 (d, J=7,1 Гц, 2 H) 2,83 – 2,92 (m, 2 H) 4,03 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 4,43 – 4,52 (m, 1 H) 7,29 – 7,36 (m, 3 H) 7,42 – 7,46 (m, 2 H) 7,58 – 7,65 (m, 4 H) 8,30 (d, J=8,4 Гц, 1 H) 8,64 (br s, 1 H).

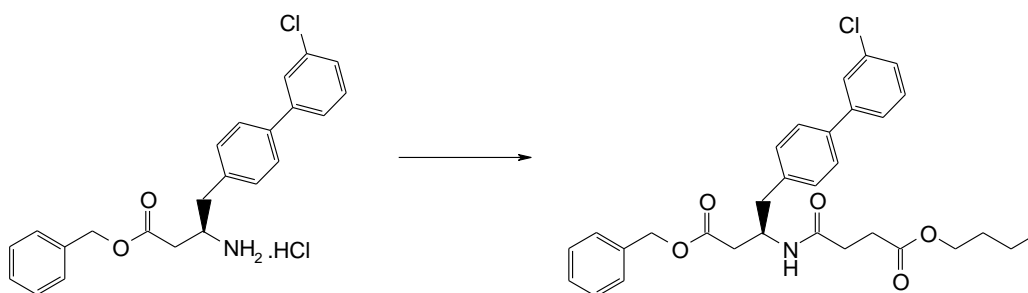
Приклад 3-4: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн. 1,13 (t, $J=7,1$ Гц, 3 H) 2,55 (d, $J=6,9$ Гц, 2 H) 2,82 – 2,92 (m, 2 H) 4,00 (q, $J=7,1$ Гц, 2 H) 4,43 – 4,52 (m, 1 H) 7,29 – 7,35 (m, 3 H) 7,42 – 7,46 (m, 2 H) 7,58 – 7,65 (m, 4 H) 7,93 – 7,96 (m, 1H) 8,10 (d, $J=2,3$ Гц, 1 H) 8,25 (d, $J=8,3$ Гц, 1 H) 12,53 (d, $J=6,1$ Гц, 1 H).

5 Приклад 3-5: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн. 1,13 (t, $J=7,1$ Гц, 3 H) 2,55 (d, $J=7,6$ Гц, 2 H) 2,81 – 2,92 (m, 2 H) 4,02 (q, $J=7,1$ Гц, 2 H) 4,43 – 4,52 (m, 1 H) 7,29 – 7,36 (m, 3 H) 7,42 – 7,46 (m, 2 H) 7,57 – 7,65 (m, 4 H) 7,78 – 7,81 (m, 1H) 7,92 (d, $J=2,3$ Гц, 1 H) 8,16 (d, $J=8,1$ Гц, 1 H) 11,92 (s, 1 H).

10 Приклад 3-6: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн. 1,13 (t, $J=7$ Гц, 3 H) 2,55 – 2,67 (m, 2 H) 2,83 – 2,94 (m, 2 H) 4,02 (q, $J=7$ Гц, 2 H) 4,46 – 4,55 (m, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 7,28–7,35 (m, 3 H) 7,42 – 7,46 (m, 2 H) 7,59 (d, $J=8,3$ Гц, 2 H) 7,63 (d, $J=7,0$ Гц, 2 H) 8,13 (s, 1 H) 8,89 (d, $J=8,6$ Гц, 1 H) 9,56 (s, 1 H).

15 Приклад 3-7: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн. 1,13 (t, $J=7$ Гц, 3 H) 2,56 – 2,58 (m, 2 H) 2,83 – 2,94 (m, 2 H) 4,02 (q, $J=7$ Гц, 2 H) 4,46 – 4,55 (m, 1 H) 7,19 (s, 2 H) 7,30–7,35 (m, 3 H) 7,42 – 7,46 (m, 2 H) 7,58 – 7,65 (m, 4H) 8,22 (d, $J=8,1$ Гц, 1 H) 8,60 (s, 1 H).

Приклад 3-9: Синтез (R)-бензил-3-(4-бутоксипропанамідо)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноату

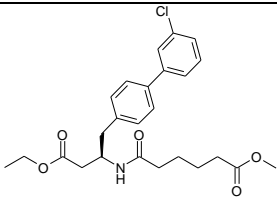
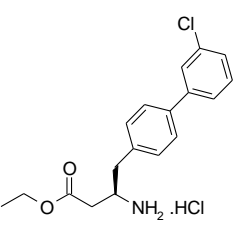
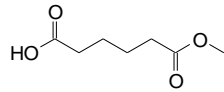
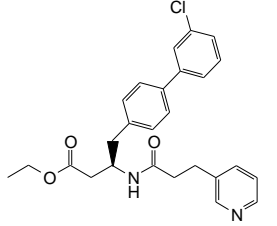
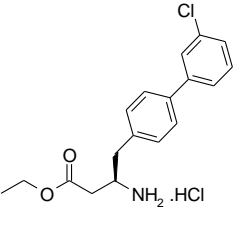
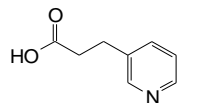
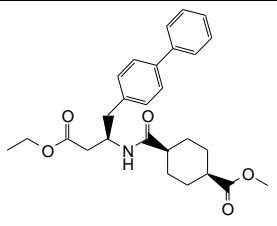
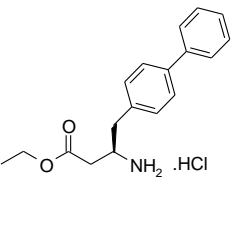
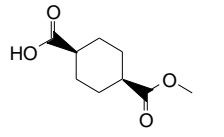
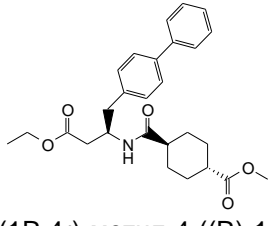
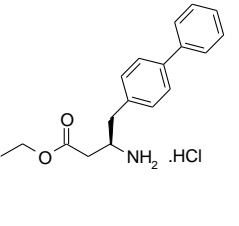
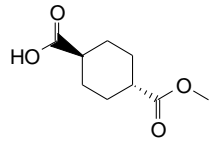


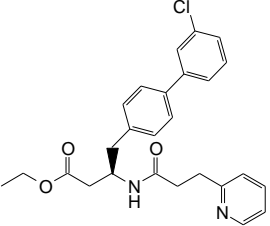
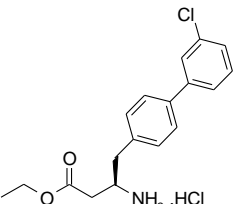
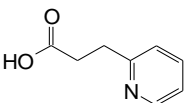
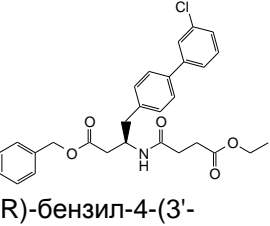
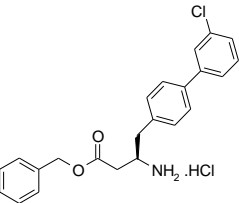
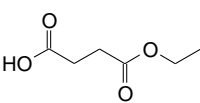
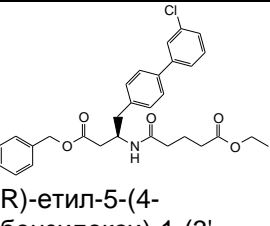
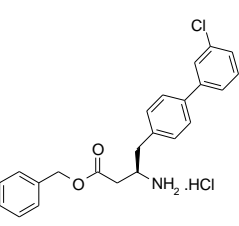
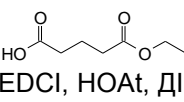
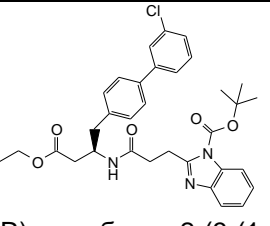
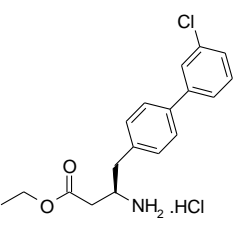
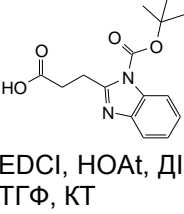
20

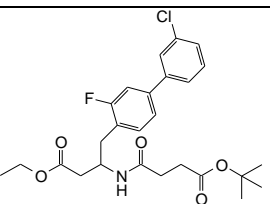
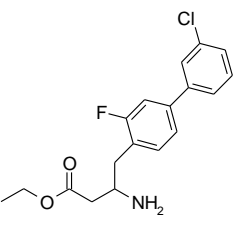
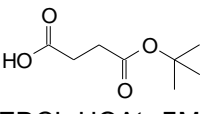
Суміш (R)-бензил-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноатгідрохлориду (150 мг, 0,360 ммоль), 4-бутоксипропанамідої кислоти (107 мг, 0,540 ммоль, чистота 88 %), EDCI (104 мг, 0,540 ммоль), ДІПЕА (0,094 мл, 0,540 ммоль) та HOAt (73,6 мг, 0,540 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш розбавляють водою та потім тверду речовину, яка осіла, збирають у лійці, промивають за допомогою H_2O та сушать при зниженому тиску та одержують неочищену речовину. Отриманий залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (гептан/ EtOAc = від 100:0 до 0:100) та одержують (R)-бензил-3-(4-бутоксипропанамідо)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноат (178,9 мг); ВЕРХ: Час утримання = 1,47 хвил. (умови В); МС ($m+1$) = 536,42; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ част./млн. 0,90 – 0,94 (m, 3 H) 1,31 – 1,40 (m, 2 H) 1,56 – 1,63 (m, 2 H) 2,39 – 2,42 (m, 2 H) 2,48 – 2,62 (m, 4 H) 2,84 (A від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{ax}=8,1$ Гц, 1 H) 2,97 (B від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{bx}=6,6$ Гц, 1 H) 4,07 (t, $J=6,7$ Гц, 2 H) 4,48 – 4,56 (m, 1 H) 5,12 (A від AB, $J=12,1$ Гц, 1 H) 5,18 (B від AB, $J=12,1$ Гц, 1 H) 6,27 (br d, $J=7,7$ Гц, 1 H) 7,20 (d, $J=8,3$ Гц, 1 H) 7,29 – 7,39 (m, 7 H) 7,42 – 7,47 (m, 3 H) 7,54 – 7,55 (m, 1 H).

35

Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, аналогічною описаній у прикладі 3-8:

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 3-10	 <p>(R)-метил-6-(1-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-6-оксгексаноат</p>		 <p>EDCI, HOAt, ДІПЕА, ДМФА, КТ</p>	1,40 хвил. (B)	460,5
Приклад 3-11	 <p>(R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(3-(піридин-3-іл)пропанамідо)-бутаноат</p>		 <p>EDCI, HOAt, ДМФА, КТ</p>	1,56 хвил. (A)	451,3
Приклад 3-12	 <p>(1S,4s)-метил-4-((R)-1-(біфеніл-4-іл)-4-етокси-4-оксобутан-2-ілкарбамоїл)цикло-гексанкарбоксилат</p>		 <p>EDCI, HOAt, ДІПЕА, ДМФА, КТ</p>	1,42 хвил. (B)	452,2
Приклад 3-13	 <p>(1R,4r)-метил-4-((R)-1-(біфеніл-4-іл)-4-етокси-4-оксобутан-2-ілкарбамоїл)цикло-гексанкарбоксилат</p>		 <p>EDCI, HOAt, ДІПЕА, ДМФА, КТ</p>	1,42 хвил. (B)	452,3

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 3-14	 <p>(R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(3-(піридин-2-іл)пропанамідо)-бутаноат</p>		 <p>EDCI, HOAt, ДІПЕА, ДМФА, КТ</p>	1,61 хвил. (А)	451,3
Приклад 3-16	 <p>(R)-бензил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(4-етокси-4-оксобутанамідо)бутаноат</p>		 <p>EDCI, HOAt, ДІПЕА, ДМФА, КТ</p>	1,56 хвил. (В)	508,3
Приклад 3-17	 <p>(R)-етил-5-(4-(бензилокси)-1-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-4-оксобутан-2-іламіно)-5-оксопентаноат</p>		 <p>EDCI, HOAt, ДІПЕА, ДМФА, КТ</p>	1,57 хвил. (В)	522,4
Приклад 3-18	 <p>(R)-трет-бутил-2-(3-(1-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-3-оксопропіл)-1Н-бензо[d]імідазол-1-карбоксилат</p>		 <p>EDCI, HOAt, ДІПЕА, ТГФ, КТ</p>	0,80 хвил. (В)	590,3

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 3-19	 <p>трет-бутил-4-(1-(3'-хлор-3-фторбіфеніл-4-іл)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутаноат</p>		 <p>EDCI, HOAt, ДМФА, КТ</p>	1,46 хвил. (В)	492,5

Приклад 3-10: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,29 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 1,58 – 1,64 (m, 4 H) 2,14 – 2,18 (m, 2 H) 2,28 – 2,32 (m, 2 H) 2,49 (A від ABX, J_{ab} =16,2 Гц, J_{ax} =5,3 Гц, 1 H) 2,53 (B від ABX, J_{ab} =16,2 Гц, J_{bx} =5,3 Гц, 1 H) 2,87 (A від ABX, J_{ab} =13,6 Гц, J_{ax} =8,1 Гц, 1 H) 2,99 (B від ABX, J_{ab} =13,6 Гц, J_{bx} =6,8 Гц, 1 H) 3,65 (s, 3 H) 4,11-4,23 (m, 2 H) 4,48-4,56 (m, 1 H) 6,18 (br d, J=8,8 Гц, 1 H) 7,26-7,37 (m, 4 H) 7,43 – 7,52 (m, 3 H) 7,56 (br t, J=1,8 Гц, 1 H).

Приклад 3-11: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,27 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,40 – 2,51 (m, 4 H) 2,77 – 2,83 (m, 1 H) 2,91 – 2,97 (m, 3 H) 4,08-4,20 (m, 2 H) 4,46-4,54 (m, 1 H) 6,22 – 6,24 (m, 1 H) 7,18-7,23 (m, 3 H) 7,29-7,37 (m, 2 H) 7,43-7,49 (m, 3 H) 7,55 – 7,57 (m, 2 H) 8,44 (d, J=4,8 Гц, 1 H) 8,48 (s, 1 H).

Приклад 3-12: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,29 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 1,53 – 2,20 (m, 9 H) 2,46 – 2,57 (m, 3 H) 2,86 (A від ABX, J_{ab} =13,6 Гц, J_{ax} =7,8 Гц, 1 H) 2,98 (B від ABX, J_{ab} =13,6 Гц, J_{bx} =6,6 Гц, 1 H) 3,65 (s, 3 H) 4,11-4,23 (m, 2 H) 4,47-4,55 (m, 1 H) 6,23 (br d, J=8,6 Гц, 1 H) 7,24 – 7,26 (m, 2 H) 7,31-7,35 (m, 1 H) 7,41 – 7,45 (m, 2 H) 7,51 – 7,59 (m, 4 H).

Приклад 3-13: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,29 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 1,36 – 1,51 (m, 4 H) 1,84 – 1,94 (m, 2 H) 1,98 – 2,06 (m, 3 H) 2,24 – 2,32 (m, 1H) 2,50 (A від ABX, J_{ab} =16,2 Гц, J_{ax} =5,3 Гц, 1 H) 2,53 (B від ABX, J_{ab} =16,2 Гц, J_{bx} =5,1 Гц, 1 H) 2,86 (A від ABX, J_{ab} =13,6 Гц, J_{ax} =7,8 Гц, 1 H) 2,98 (B від ABX, J_{ab} =13,6 Гц, J_{bx} =6,6 Гц, 1 H) 3,66 (s, 3 H) 4,11-4,23 (m, 2 H) 4,46-4,55 (m, 1 H) 6,19 (br d, J=8,8 Гц, 1 H) 7,24 – 7,26 (m, 2 H) 7,31-7,36 (m, 1 H) 7,41 – 7,45 (m, 2 H) 7,51 – 7,58 (m, 4 H).

Приклад 3-14: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,26 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 2,41 – 2,51 (m, 4 H) 2,62 – 2,66 (m, 2 H) 2,84 (A від ABX, J_{ab} =13,6 Гц, J_{ax} =7,6 Гц, 1 H) 2,92 (B від ABX, J_{ab} =13,6 Гц, J_{bx} =6,6 Гц, 1 H) 3,06 – 3,10 (m, 2 H) 4,08-4,19 (m, 2 H) 4,46-4,55 (m, 1 H) 6,78 (d, J=8,9 Гц, 1 H) 7,10 – 7,12 (m, 1 H) 7,16 (d, J=7,8 Гц, 1 H) 7,20-7,22 (m, 2 H) 7,29-7,31 (m, 1 H) 7,35 (t, J=7,7 Гц, 1 H) 7,42-7,47 (m, 3 H) 7,54 – 7,59 (m, 2 H) 8,48 (d, J=1,0 Гц, 1 H).

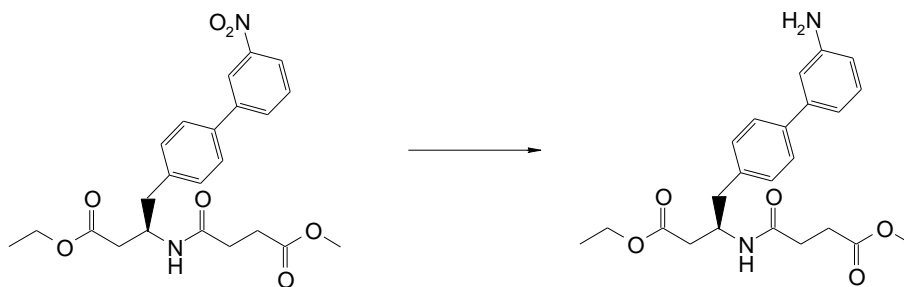
Приклад 3-16: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,24 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,38 – 2,42 (m, 2 H) 2,49 – 2,61 (m, 4 H) 2,82 – 3,00 (m, 2 H) 4,12 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 4,47 – 4,56 (m, 1 H) 5,12 (A від АВ, J=12,3 Гц, 1 H) 5,18 (B від АВ, J=12,3 Гц, 1 H) 6,26 (br d, J=8,6 Гц, 1 H) 7,20 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 7,29-7,46 (m, 10 H) 7,54 – 7,54 (m, 1 H).

Приклад 3-17: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,23 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 1,86 – 1,92 (m, 2 H) 2,14 – 2,18 (m, 2 H) 2,24 – 2,28 (m, 2 H) 2,50 – 2,63 (m, 2 H) 2,82 – 2,99 (m, 2 H) 4,11 (q, J=7,2 Гц, 2 H) 4,53 – 4,54 (m, 1 H) 5,12 (A від АВ, J=12,1 Гц, 1 H) 5,18 (B від АВ, J=12,1 Гц, 1 H) 6,12 – 6,14 (m, 1 H) 7,19 – 7,54 (m, 13 H).

Приклад 3-18: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,26 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 1,67 (s, 9 H) 2,46 – 2,57 (m, 2 H) 2,74 – 2,96 (m, 4 H) 3,41 – 3,45 (m, 2 H) 4,09 – 4,17 (m, 2 H) 4,50 – 4,59 (m, 1 H) 6,95 (br d, J=8,6 Гц, 1 H) 7,18 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,27 – 7,42 (m, 7 H) 7,51 (t, J=1,8 Гц, 1 H) 7,61 – 7,65 (m, 1 H) 7,86 – 7,93 (m, 1 H).

Приклад 3-19: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,28 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 1,43 (s, 9 H) 2,37 – 2,40 (m, 2 H) 2,50 – 2,59 (m, 4 H) 2,98 (d, J=7,3 Гц, 2 H) 4,13 – 4,21 (m, 2 H) 4,48 – 4,56 (m, 1 H) 6,35 (br d, J=8,8 Гц, 1 H) 7,22 – 7,44 (m, 6 H) 7,54 – 7,54 (m, 1 H).

Приклад 3-20: Синтез (R)-етил-4-(3'-амінобіфеніл-4-іл)-3-(4-метокси-4-оксобутанамідо)бутаноату



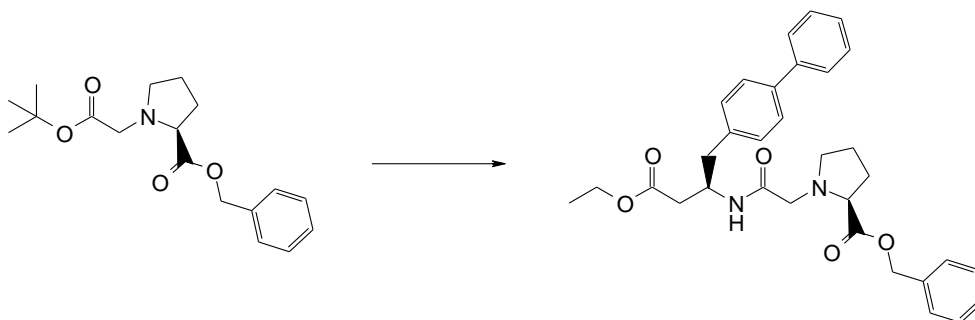
Суспензію (R)-етил-3-(4-метокси-4-оксобутанамідо)-4-(3'-нітробіфеніл-4-іл)бутаноату (123 мг, 0,278 ммоль) та Pd/C (59,2 мг, 0,028 ммоль) в EtOH (2 мл) перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі впродовж 5,5 годин. Реакційну суміш фільтрують та розчин концентрують та одержують (R)-етил-4-(3'-амінобіфеніл-4-іл)-3-(4-метокси-4-оксобутанамідо)бутаноат (105 мг); ВЕРХ: Час утримання = 0,84 хвил. (умови В); МС (m+1) = 413,1; ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,28 (t, J=7,2 Гц, 3 Н) 2,41 – 2,65 (m, 6 Н) 2,85 – 3,00 (m, 2 Н) 3,67 (s, 3 Н) 4,11 – 4,22 (m, 2 Н) 4,46 – 4,54 (m, 1 Н) 6,31 (br d, J=8,8 Гц, 1 Н) 6,71 – 6,74 (m, 1 Н) 6,95 – 7,02 (m, 2 Н) 7,21 – 7,25 (m, 3 Н) 7,48 – 7,50 (m, 2 Н).

Зазначену нижче сполуку одержують за методикою, аналогічною описаній у прикладі 3-20:

Приклад №	Продукт	Умови	ВЕРХ-РТ (умови)	МС (M+1)
Приклад 3-22	<p>(R)-бензил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(4-(2,3-дигідро-1Н-інден-5-ілокси)-4-оксобутан-амідо)бутаноат</p>	<p>Приклад ВВ-13, РуВОР, інданол, ДХМ, КТ</p>	1,73 хвил. (В)	596,5

Приклад 3-22: ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 2,03 – 2,11 (m, 2Н) 2,48 – 2,62 (m, 4 Н) 2,81 – 2,90 (m, 7 Н) 2,95 – 3,00 (m, 1 Н) 4,49 – 4,58 (m, 1 Н) 5,07 – 5,18 (m, 2 Н) 6,23 (br d, J=8,6 Гц, 1 Н) 6,79 – 6,82 (m, 1 Н) 6,92 (s, 1 Н) 7,15 – 7,20 (m, 3 Н) 7,29 – 7,45 (m, 10 Н) 7,52 – 7,53 (m, 1 Н).

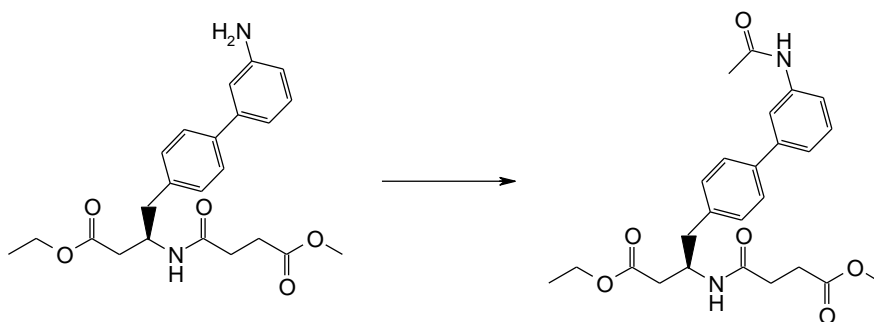
Приклад 3-23: Синтез трифторацетату (S)-бензил-1-(2-((R)-1-(біфеніл-4-іл)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-2-оксоетил)піролідін-2-карбоксилату



До розчину (S)-бензил-1-(2-трет-бутоксид-2-оксоетил)піролідін-2-карбоксилату (200 мг, 0,626 ммоль) та триетилсилану (0,250 мл, 1,565 ммоль) в ДХМ (3 мл) при кімнатній температурі додають ТФК (0,965 мл, 12,52 ммоль). Після перемішування впродовж 24 годин реакційну суміш концентрують та одержують неочищену речовину. До суспензії неочищеної речовини (R)-етил-3-аміно-4-(біфеніл-4-іл)бутаноатгідрохлориду (266 мг, 0,832 ммоль), РВК.НCl (0,180 г, 0,939 ммоль) та HOAt (128 мг, 0,939 ммоль) в ДМФА (4 мл) додають ДІПЕА (0,328 мл, 1,878 ммоль). Після перемішування впродовж 4 годин реакційну суміш розбавляють за допомогою H₂O та

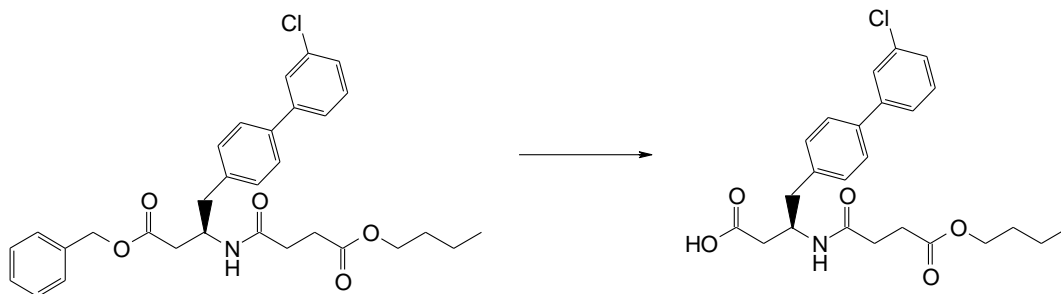
EtOAc. Продукти екстрагують за допомогою EtOAc, промивають сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують. Неочищену речовину двічі очищують за допомогою колонкової хроматографії (гептан/EtOAc = від 100:0 до 0:100). Потім, отриманий продукт очищують за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням градієнтного режиму від 20 % MeCN/вода (0,1 % ТФК) до 100 % MeCN та одержують трифторацетат (S)-бензил-1-(2-((R)-1-(біфеніл-4-іл)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-2-оксоетил)піролідин-2-карбоксилату (28,5 мг) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини; ВЕРХ: Час утримання = 1,84 хвил. (умови D); МС ($m+1$) = 529,3; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ част./млн. 1,25 – 1,28 (m, 3 H) 1,74 – 1,85 (m, 2 H) 1,91 – 1,98 (m, 1 H) 2,09 – 2,19 (m, 1 H) 2,35 – 2,41 (m, 1 H) 2,46 (A від ABX, $J_{ab}=15,7$ Гц, $J_{ax}=6,6$ Гц, 1 H) 2,59 (B від ABX, $J_{ab}=13,7$ Гц, $J_{bx}=5,7$ Гц, 1 H) 2,78 – 2,83 (m, 1 H) 2,86 (A від ABX, $J_{ab}=13,8$ Гц, $J_{ax}=8,1$ Гц, 1 H) 2,99 (B від ABX, $J_{ab}=13,7$ Гц, $J_{bx}=6,4$ Гц, 1 H) 3,08 (A від AB, $J=16,5$ Гц, 1 H) 3,35 (B від AB, $J=16,5$ Гц, 1 H) 3,41 (dd, $J=9,1$ та $5,1$ Гц, 1 H) 4,11 – 4,20 (m, 2 H) 4,46 – 4,55 (m, 1 H) 5,10 (A від AB, $J=12,4$ Гц, 1 H) 5,13 (B від AB, $J=12,4$ Гц, 1 H) 7,26 – 7,27 (m, 2 H) 7,31 – 7,38 (m, 6 H) 7,40 – 7,44 (m, 2 H) 7,49 – 7,56 (m, 4 H) 7,74 (br d, $J=8,6$ Гц, 1 H).

Приклад 3-24: Синтез (R)-етил-4-(3'-ацетамідобіфеніл-4-іл)-3-(4-метокси-4-оксобутанамідо)бутаноату



Розчин (R)-етил-4-(3'-амінобіфеніл-4-іл)-3-(4-метокси-4-оксобутанамідо)-бутаноату (70,5 мг, 0,171 ммоль), Et_3N (0,027 мл, 0,205 ммоль) та Ac_2O (0,019 мл, 0,205 ммоль) в ДХМ (1,7 мл) перемішують при кімнатній температурі впродовж 65 годин. Реакційну суміш розбавляють водою. Продукти екстрагують за допомогою ДХМ в пристрої для розділення фаз та концентрують та одержують неочищену речовину (98 мг). Неочищену речовину очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: ДХМ/MeOH=10:1) та одержують (R)-етил-4-(3'-ацетамідобіфеніл-4-іл)-3-(4-метокси-4-оксобутанамідо)бутаноат (71,5 мг); ВЕРХ: Час утримання = 1,45 хвил. (умови D); МС ($m+1$) = 455,4; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN , суміш поворотних ізомерів, дані для основного поворотного ізомеру) δ част./млн. 1,21 (t, $J=7,1$ Гц, 3 H) 2,07 (s, 3 H) 2,31 – 2,34 (m, 2 H) 2,40 – 2,51 (m, 4 H) 2,82 – 2,84 (m, 2 H) 3,58 (s, 3 H) 4,07 (q, $J=7,1$ Гц, 2 H) 4,34 – 4,43 (m, 1 H) 6,46 (br d, $J=8,9$ Гц, 1 H) 7,28 – 7,39 (m, 4 H) 7,52 – 7,54 (m, 3 H) 7,80 (s, 1 H) 8,37 (br s, 1 H).

Приклад 3-25: Синтез (R)-3-(4-бутокси-4-оксобутанамідо)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутанової кислоти

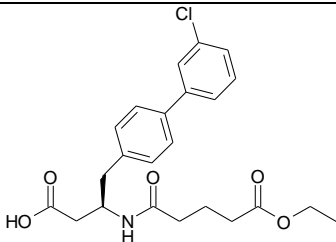
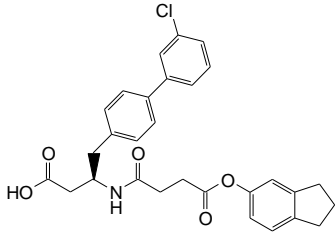
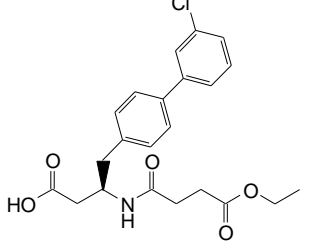


Суспензію (R)-бензил-3-(4-бутокси-4-оксобутанамідо)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноату (178,9 мг, 0,334 ммоль) та Pd/C (71,0 мг, 0,033 ммоль) в EtOAc (3 мл) перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі впродовж 1,5 години. Реакційну суміш фільтрують та концентрують та одержують неочищену речовину. Отриманий залишок очищують за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням градієнтного режиму від 20 % MeCN/вода (0,1 % ТФК) до 100 % MeCN та одержують (R)-3-(4-бутокси-4-оксобутанамідо)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутанову кислоту (90,7 мг)

у вигляді білої твердої речовини; ВЕРХ: Час утримання = 1,27 хвил. (умови В); МС (m+1) = 446,24; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 0,91 (t, J=7,5 Гц, 3 H) 1,31-1,40 (m, 2 H) 1,55-1,62 (m, 2 H) 2,43-2,47 (m, 2 H) 2,52-2,69 (m, 4 H) 2,93 (A від ABX, J_{ab} =13,7 Гц, J_{ax} =7,7 Гц, 1 H) 3,00 (B від ABX, J_{ab} =13,7 Гц, J_{bx} =6,8 Гц, 1 H) 4,07 (t, J=6,7 Гц, 2 H) 4,49 – 4,57 (m, 1 H) 6,31 (br d, J=8,6 Гц, 1 H) 7,26-7,37 (m, 4 H) 7,43-7,46 (m, 1 H) 7,49-7,52 (m, 2 H) 7,55 (br t, J=1,8 Гц, 1 H).

Хіральна ВЕРХ: Час утримання = 4,33 хвил. Колонка: Daicel CHIRALPAK IA (4,6 × 100 мм); швидкість потоку = 1 мл/хвил.; елюент: EtOH (містить 0,1 % ТФК)/гептан = від 10/90 до 70/30 за 10 хвил. (лінійний градієнтний режим).

Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, аналогічною описаній у прикладі 3-24:

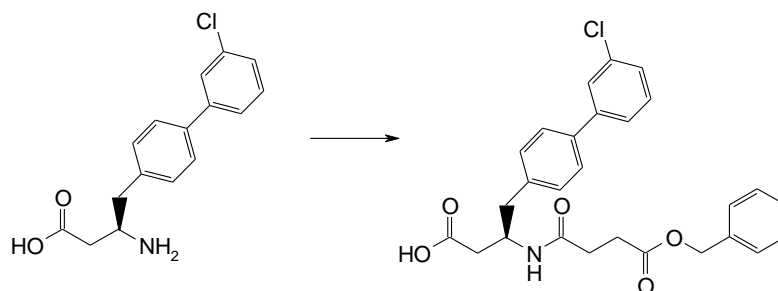
Приклад №	Продукт	Умови	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 3-26	 (R)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(5-етокси-5-оксопентанамідо)бутанова кислота	Pd/C, H ₂ , EtOAc, КТ	1,08 хвил. (В)	432,4
Приклад 3-27	 (R)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(4-(2,3-дигідро-1Н-інден-5-ілокси)-4-оксобутанамідо)бутанова кислота	Pd/C, H ₂ , EtOAc, ацетон, КТ	1,36 хвил. (В)	506,4
Приклад 3-28	 (R)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(4-етокси-4-оксобутан-амідо)бутанова кислота	Pd/C, H ₂ , EtOAc, КТ	1,00 хвил. (В)	418,4

Приклад 3-26: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,23 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 1,86-1,93 (m, 2 H) 2,57 (A від ABX, J_{ab} =16,3 Гц, J_{ax} =5,7 Гц, 1 H) 2,64 (B від ABX, J_{ab} =16,3 Гц, J_{bx} =5,2 Гц, 1 H) 2,94 (A від ABX, J_{ab} =13,7 Гц, J_{ax} =7,6 Гц, 1 H) 2,99 (B від ABX, J_{ab} =13,7 Гц, J_{bx} =7,2 Гц, 1 H) 4,10 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 4,51 – 4,60 (m, 1 H) 6,17 (br d, J=8,6 Гц, 1 H) 7,26-7,37 (m, 4 H) 7,43-7,45 (m, 1 H) 7,49-7,52 (m, 2 H) 7,55 (br t, J=1,8 Гц, 1 H).

Приклад 3-27: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 2,07 (квінтет, J=7,4 Гц, 2 H) 2,51-2,63 (m, 4 H) 2,82-3,02 (m, 8 H) 4,50 – 4,59 (m, 1 H) 6,28 (d, J=8,6 Гц, 1 H) 6,78-6,81 (m, 1 H) 6,91 (d, J=1,8 Гц, 1 H) 7,26-7,36 (m, 6 H) 7,41-7,44 (m, 1 H) 7,47-7,50 (m, 2 H) 7,53-7,54 (m, 1 H).

Приклад 3-28: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,24 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 2,44-2,69 (m, 6 H) 2,93 (A від ABX, J_{ab} =13,7 Гц, J_{ax} =7,8 Гц, 1 H) 3,00 (B від ABX, J_{ab} =13,7 Гц, J_{bx} =6,7 Гц, 1 H) 4,12 (q, J=7,2 Гц, 2 H) 4,49 – 4,57 (m, 1 H) 6,35 (br d, J=8,6 Гц, 1 H) 7,26-7,37 (m, 4 H) 7,43-7,46 (m, 1 H) 7,49-7,52 (m, 2 H) 7,55 (br t, J=1,6 Гц, 1 H).

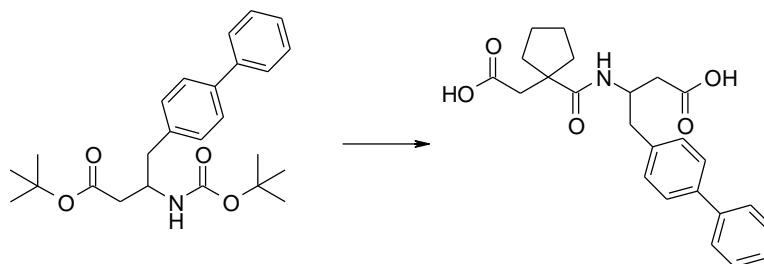
Приклад 3-29: Синтез (R)-3-(4-(бензилокси)-4-оксобутанамідо)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутанової кислоти



5

Розчин монобензилового ефіру бурштинової кислоти (71,1 мг, 0,342 ммоль), EDCI (65,5 мг, 0,342 ммоль) та HOAt (46,5 мг, 0,342 ммоль) в ДМФА (1 мл), яку перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 години, додають до розчину (R)-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутанової кислоти (66 мг, 0,228 ммоль) та ДІПЕА (0,080 мл, 0,456 ммоль) в суміші розчинників ДМФА (2 мл) та води (2 мл). Реакційну суміш перемішують впродовж 3 годин та потім розбавляють за допомогою H_2O . Продукти двічі екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують та одержують неочищену речовину. Отриманий залишок очищують за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням градієнтного режиму від 20 % MeCN/вода (0,1 % ТФК) до 100 % MeCN та одержують (R)-3-(4-(бензилокси)-4-оксобутанамідо)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутанову кислоту (42,4 мг) у вигляді білої твердої речовини; ВЕРХ: Час утримання = 1,22 хвил. (умови В); МС (m+1) = 480,35; 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 2,44-2,75 (m, 6 H) 2,86-2,99 (m, 2 H) 4,48-4,56 (m, 1 H) 5,11 (s, 2 H) 6,29 (br d, J=8,6 Гц, 1 H) 6,97-7,07 (m, 10 H) 7,25-7,36 (m, 2 H) 7,42-7,50 (m, 2 H) 7,54 (br t, J=1,6 Гц, 1 H).

Приклад 3-30: Синтез 4-(біфеніл-4-іл)-3-(1-(карбоксиметил)-циклопентан-карбоксамідо)бутанової кислоти



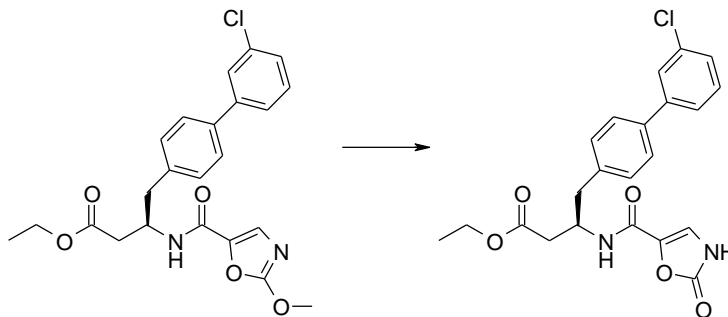
До трет-бутил-4-(біфеніл-4-іл)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутаноату (110 мг, 0,267 ммоль) додають 4 М розчин HCl в 1,4-діоксані (0,668 мл, 2,67 ммоль). Після перемішування впродовж 1 години реакційну суміш концентрують та одержують неочищений гідрохлорид трет-бутилового ефіру 3-аміно-4-біфеніл-4-ілмасляної кислоти. Потім до розчину EDCI (51,2 мг, 0,267 ммоль), 1-гідрокси-7-азабензотриазолу (36,4 мг, 0,267 ммоль) та 6:1 суміші 1-(2-(бензилокси)-2-оксоетил)циклопентанкарбонової кислоти та 2-(1-(бензилоксикарбоніл)циклопентил)оцтової кислоти (65,6 мг, 0,214 ммоль) в ДМФА (1 мл), яку завчасно перемішують впродовж 1,5 години, додають неочищений гідрохлорид трет-бутилового ефіру 3-аміно-4-біфеніл-4-ілмасляної кислоти та ДІПЕА (0,093 мл, 0,535 ммоль). Після перемішування впродовж 2,5 годин реакційну суміш розбавляють за допомогою H_2O та продукти екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують. Отриманий залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (гептан/EtOAc = від 100:0 до 0:100) та одержують неочищений трет-бутил-3-(1-(2-(бензилокси)-2-оксоетил)циклопентанкарбоксамідо)-4-(біфеніл-4-іл)бутаноат (38 мг).

Потім до розчину неочищеного трет-бутил-3-(1-(2-(бензилокси)-2-оксоетил)циклопентанкарбоксамідо)-4-(біфеніл-4-іл)бутаноату (38 мг) в ДХМ (0,7 мл) додають ТФК (0,263 мл, 3,42 ммоль). Після перемішування впродовж 1 години реакційну суміш концентрують та одержують неочищену 3-(1-(2-(бензилокси)-2-оксоетил)циклопентанкарбоксамідо)-4-(біфеніл-4-іл)бутанову кислоту (39 мг). Потім суспензію неочищеної речовини (39 мг) та Pd/C (16,6 мг, 7,8 мкмоль) в EtOH (1 мл) перемішують в

атмосфері водню при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Реакційну суміш фільтрують та концентрують та одержують неочищену речовину. Отриманий залишок очищують за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням градієнтного режиму від 20 % MeCN/вода (0,1 % ТФК) до 100 % MeCN та одержують 4-(біфеніл-4-іл)-3-(1-

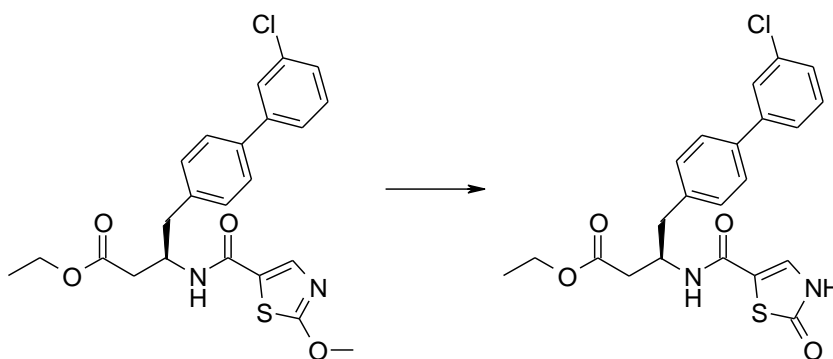
(карбоксиметил)циклопентанкарбоксамідо)бутанову кислоту (12,7 мг); ВЕРХ: Час утримання = 1,16 хвил. (умови В); МС ($m+1$) = 410,1; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ част./млн. 1,39-1,53 (m, 6 H) 1,83-1,98 (m, 2 H) 2,34-2,45 (m, 2 H) 2,53 (s, 2 H) 2,73-2,86 (m, 2 H) 4,21-4,33 (m, 1 H) 7,27 (d, $J=8,1$ Гц, 2 H) 7,32-7,37 (m, 2 H) 7,43-7,46 (m, 2 H) 7,55-7,58 (m, 2 H) 7,62-7,64 (m, 2 H) 7,84 (br d, $J=8,9$ Гц, 1 H).

Приклад 3-31: Синтез (R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-оксо-2,3-дигідрооксазол-5-карбоксамідо)бутаноату



До розчину (R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-метоксиоксазол-5-карбоксамідо)бутаноату, проміжного продукту 14 (103 мг, 0,23 ммоль) в діоксані (3 мл) додають 4 н. розчин HCl в діоксані (0,29 мл, 1,16 ммоль). Неочищену речовину перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 год. Неочищену речовину концентрують та розбавляють водою та EtOAc. Органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують. 50 % неочищеної речовини очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ (SunFire C18, H_2O (0,1 %ТФК)/ CH_3CN) та одержують (R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-оксо-2,3-дигідрооксазол-5-карбоксамідо)бутаноат (38 мг) у вигляді білої твердої речовини. ВЕРХ: Час утримання = 1,66 хвил. (умови А); МС ($m+1$) = 429,4; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ част./млн. 1,29 (t, $J=7,1$ Гц, 3 H) 2,51-2,69 (m, 2 H) 2,95 (dd, 1 H) 3,05 (dd, 1 H) 4,19 (q, 2 H) 4,58-4,75 (m, 1 H) 6,83 (d, $J=8,8$ Гц, 1 H) 7,26-7,33 (m, 4 H) 7,35 (t, $J=7,7$ Гц, 1 H) 7,45 (dt, $J=7,6$, 1,5 Гц, 1 H) 7,51 (d, $J=8,3$ Гц, 2 H) 7,56 (t, $J=1,8$ Гц, 1 H) 8,45 (br. s., 1 H).

Приклад 3-32: Синтез (R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-оксо-2,3-дигідротіазол-5-карбоксамідо)бутаноату

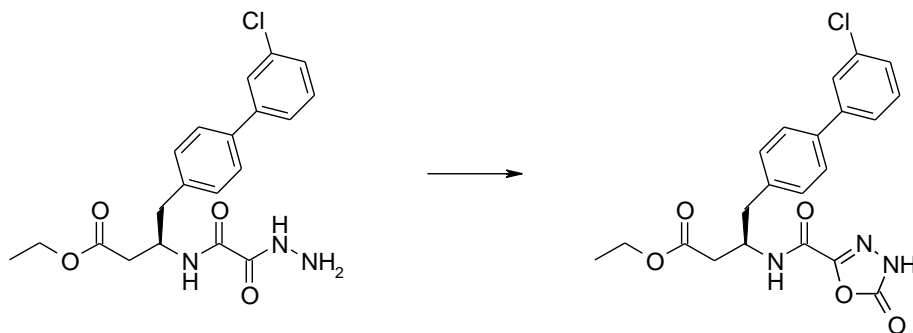


До розчину (R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-метокситіазол-5-карбоксамідо)бутаноату, проміжного продукту 13, (170 мг, 0,37 ммоль) в діоксані (5 мл) додають 4 М розчин HCl в діоксані (0,5 мл, 2,00 ммоль). Неочищену речовину перемішують при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Неочищену речовину концентрують. Частину неочищеної речовини очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ (SunFire C18, H_2O (0,1 %ТФК)/ CH_3CN) та одержують (95 мг) (R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-оксо-2,3-дигідротіазол-5-карбоксамідо)бутаноат у вигляді білої твердої речовини. ВЕРХ: Час утримання = 1,82 хвил. (умови D); МС ($m+1$) = 445,2. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ част./млн. 1,29 (t, $J=7,1$ Гц, 3 H) 2,46-2,70 (m, 2 H) 2,78-2,97 (m, 1 H)

3,07 (dd, $J=13,0, 6,2$ Гц, 1 H) 4,11-4,28 (m, 2 H) 4,51-4,69 (m, 1 H) 6,64 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,19-7,42 (m, 5 H) 7,44 (d, $J=6,1$ Гц, 1 H) 7,48-7,62 (m, 3H), 9,54 (br. s., 1 H).

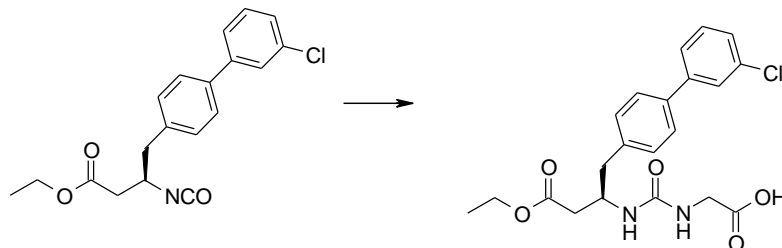
Приклад 3-33: Синтез (R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксамідо)бутаноату

5



До розчину (R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-гідразиніл-2-оксоацетамідо)бутаноату, проміжного продукту 12 (289 мг, 0,72 ммоль) в ТГФ (8,5 мл) при кімнатній температурі додають КДІ (139 мг, 0,86 ммоль). Після перемішування впродовж 18 годин при кімнатній температурі реакцію зупиняють за допомогою H_2O та 1M HCl та неочищену речовину розбавляють за допомогою EtOAc. Органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ (SunFire C18, H_2O (0,1 % ТФК)/ CH_3CN) та потім ліофілізують та одержують (R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксамідо)бутаноат (100 мг). ВЕРХ: Час утримання = 1,67 хвил. (умови А); МС ($m+1$) = 430,2; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ част./млн. 1,14 (t, $J=7,1$ Гц, 3 H) 2,52-2,70 (m, 2 H) 2,84 (dd, $J=13,7, 8,4$ Гц, 1 H) 2,90 (dd, $J=13,7, 8,4$ Гц, 1 H) 4,02 (q, $J=7,1$ Гц, 2 H) 4,42-4,58 (m, 1 H) 7,30 (d, $J=8,1$ Гц, 2 H) 7,37-7,43 (m, 1 H) 7,47 (t, $J=7,8$ Гц, 1 H) 7,57-7,66 (m, 3 H) 7,70 (t, $J=1,9$ Гц, 1 H) 8,98 (d, $J=8,8$ Гц, 1 H) 12,94 (s, 1 H).

Приклад 3-34: Синтез етилового ефіру (R)-3-(3-карбоксиметилуреїдо)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляної кислоти



До розчину трет-бутил-2-аміноацетату (19,08 мг, 0,145 ммоль) та ДІЕА (18,8 мг, 0,145 ммоль) в ДМФА (1 мл) додають проміжний продукт 45 (50 мг, 0,145 ммоль) та суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 год. Розчинник видаляють при зниженому тиску та одержують етиловий ефір (R)-3-(3-трет-бутоксикарбонілметилуреїдо)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляної кислоти.

Потім до розчину отриманого вище складного діефіру (70 мг, 0,147 ммоль) в метиленхлориді (2 мл) додають ТФК (4 мл) та суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 18 год. Розчинники видаляють при зниженому тиску та залишок очищують за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням градієнтного режиму від 35 % MeCN/вода до 100 % MeCN (+0,1 % ТФК). Ліофілізація відповідних фракцій забезпечує одержання шуканої сполуки; ВЕРХ: Час утримання 1,42 хвил. (умови С); МС 419,1 ($M+1$); 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ част./млн. 1,17 (t, $J=7,07$ Гц, 3H), 2,41 (d, $J=7,07$ Гц, 2H), 2,77-2,79 (m, 2H), 3,66-3,68 (m, 2H), 4,04 (q, $J=7,07$ Гц, 2H), 4,08-4,15 (m, 1H), 6,13 (t, $J=5,81$ Гц, 1H), 6,24 (d, $J=8,59$ Гц, 1H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,48 (t, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,62-7,64 (m, 3H), 7,71 (t, $J=1,77$ Гц, 1H), 12,42 (s, 1H).

Приклад 4-1: Синтез етилового ефіру (R)-4-біфеніл-4-іл-3-(2-1H-тетразол-5-ілацетиламіно)-масляної кислоти

40

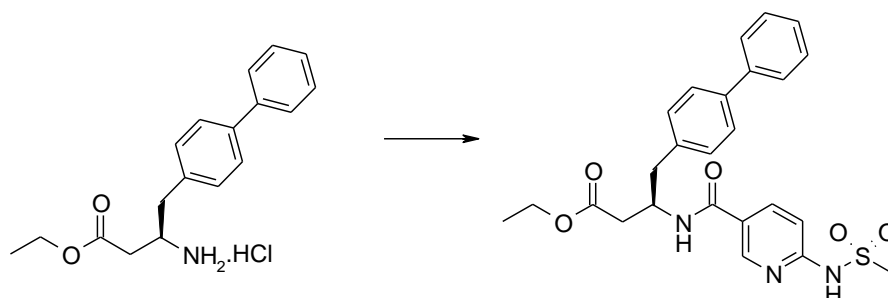


проміжний продукт 2

До розчину етилового ефіру (R)-4-біфеніл-4-іл-3-трет-бутоксикарбоніл-аміномасляної
кислоти (100 мг, 0,261 ммоль) в ДХМ (3 мл) при кімнатній температурі додають ТФК (1 мл, 12,98
ммоль) та суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 0,5 год. Цю суміш
5 концентрують при зниженому тиску та одержують трифторацетат етилового ефіру (R)-3-аміно-
4-біфеніл-4-ілмасляної кислоти. ВЕРХ: Час утримання = 1,50 хвил. (умови С); МС (m+1) = 384.

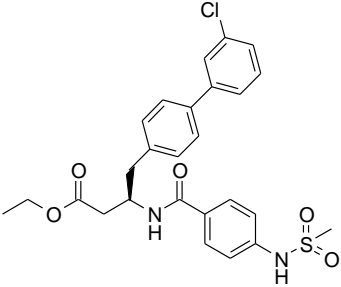
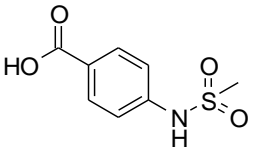
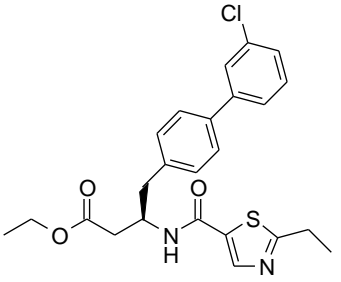
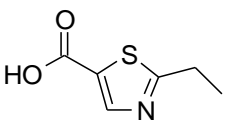
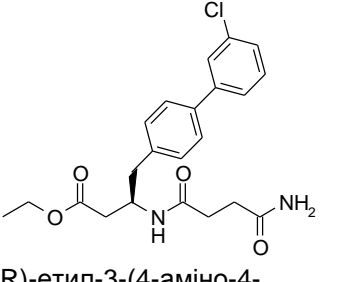
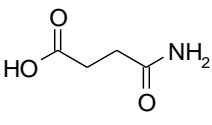
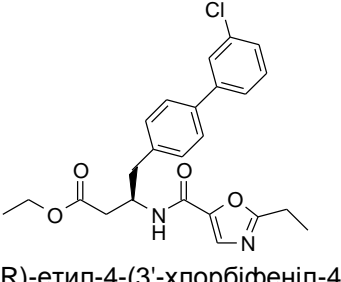
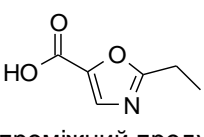
Потім до суспензії трифторацетату етилового ефіру (R)-3-аміно-4-біфеніл-4-ілмасляної
кислоти (0,074 г, 0,261 ммоль) в ДХМ (10 мл) при кімнатній температурі додають 1Н-тетразол-5-
оцтову кислоту (0,050 г, 0,392 ммоль). До суміші при температурі бані з льодом додають біс(2-
10 оксо-3-оксазолідиніл)фосфінхлорид (0,100 г, 0,392 ммоль) та відразу після цього ДІПЕА (0,137
мл, 0,783 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівають до кімнатної температури та
перемішують впродовж ночі. Реакційну суміш екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднаний
органічний шар промивають насиченим розчином NaHCO_3 , насиченим розчином NH_4Cl ,
сольовим розчином та сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують
15 при зниженому тиску та одержують етиловий ефір (R)-4-біфеніл-4-іл-3-(2-1Н-тетразол-5-
ілацетиламіно)-масляної кислоти. ВЕРХ: Час утримання = 1,04 хвил. (умови Е); МС (m+1) = 394.

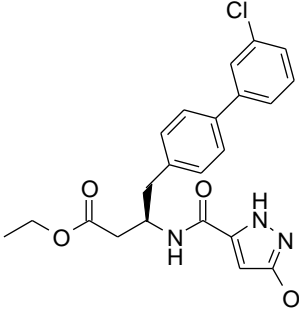
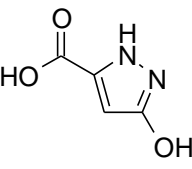
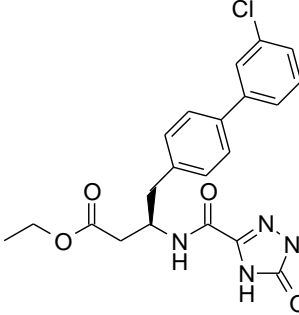
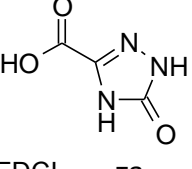
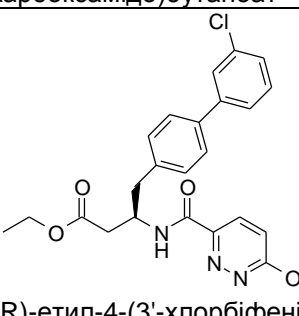
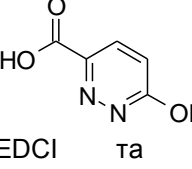
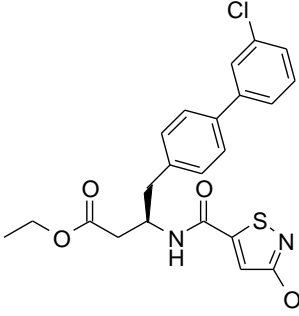
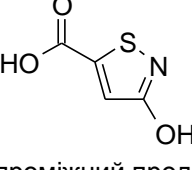
Приклад 4-2: Синтез (R)-етил-4-(біфеніл-4-іл)-3-(6-(метилсульфоніламідо)-
нікотинамідобутаноату

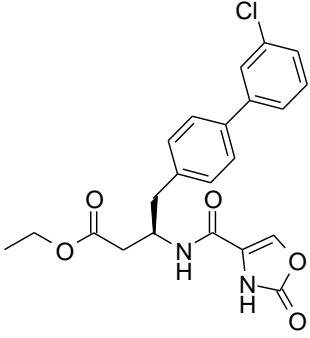
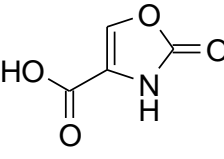
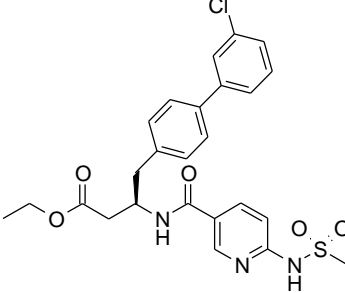
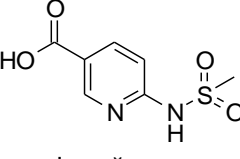


До розчину (R)-етил-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноатгідрохлориду (103 мг, 0,32
ммоль) та 6-(метилсульфоніламідонікотинової кислоти, проміжного продукту 15 (84 мг, 0,39
ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) та ДМФА (2 мл) при кімнатній температурі додають ТЕА (триетиламін)
25 (0,18 мл, 1,29 ммоль) та НАТУ (159 мг, 0,42 ммоль). Неочищену речовину перемішують при
кімнатній температурі впродовж 2 год. Неочищену речовину нейтралізують насиченим розчином
 NaHCO_3 , розбавляють за допомогою EtOAc . Органічний шар 6 разів промивають водою,
сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують. Неочищену речовину
очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ (SunFire C18, H_2O (0,1 %ТФК)/ CH_3CN) та одержують (R)-
30 етил-4-(біфеніл-4-іл)-3-(6-(метилсульфоніламідонікотинамідобутаноат у вигляді білої твердої
речовини (4,1 мг). ВЕРХ: Час утримання = 1,61 хвил. (умови А); МС (m+1) = 482,3. ^1H ЯМР (400
МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,22 (t, J=7,2 Гц, 3 H), 2,56 (t, J=4,8 Гц, 2 H), 2,84-2,92 (m, 1 H),
3,05 (dd, J=13,6, 6,1 Гц, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 4,08-4,18 (m, 2 H), 4,57-4,71 (m, 1 H), 7,03 (d, J=8,3 Гц,
1 H), 7,10 (d, J=8,3 Гц, 1 H), 7,22 (d, J=8,3 Гц, 2 H), 7,26-7,31 (m, 1 H), 7,33-7,40 (m, 2 H), 7,44-7,54
35 (m, 5 H), 7,98 (dd, J=8,8, 2,3 Гц, 1 H), 8,52 (s, 1 H).

Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, аналогічною описаній у прикладі 4-2:

Приклад №	Продукт	Реагент	PXMC-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 4-3	 <p>(R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(4-(метилсульфоніл-амідо)-бензамідо)бутаноат</p>	 <p>EDCI та HOAt використовують замість HATU</p>	1,68 хвил. (A)	515,2
Приклад 4-4	 <p>(R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-етилтіазол-5-карбоксамідо)бутаноат</p>	 <p>проміжний продукт 26</p>	1,63 хвил. (A)	457,2
Приклад 4-5	 <p>(R)-етил-3-(4-аміно-4-оксобутанамідо)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноат</p>	 <p>EDCI та HOAt використовують замість HATU</p>	1,49 хвил. (A)	417,3
Приклад 4-6	 <p>(R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-етилізоксазол-5-карбоксамідо)бутаноат</p>	 <p>проміжний продукт 23</p>	1,60 хвил. (A)	441,3

Приклад №	Продукт	Реагент	PXMC-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 4-7	 <p>(R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(3-гідрокси-1H-піразол-5-карбоксамідо)бутаноат</p>		1,82 хвил. (A)	428,2
Приклад 4-8	 <p>(R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)бутаноат</p>	 EDCI та HOAt використовують замість HATU	1,86 хвил. (D)	429,2
Приклад 4-9	 <p>(R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(6-гідроксипіридазин-3-карбоксамідо)бутаноат</p>	 EDCI та HOAt використовують замість HATU	1,82 хвил. (D)	440,2
Приклад 4-10	 <p>(R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(3-гідроксиізотіазол-5-карбоксамідо)бутаноат</p>	 проміжний продукт 20 EDCI та HOAt використовують замість HATU	1,56 хвил. (A)	445,3

Приклад №	Продукт	Реагент	РХМС-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 4-11	 <p>(R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-оксо-2,3-дигідрооксазол-4-карбоксамідо)бутаноат</p>	 <p>проміжний продукт 19 EDCI та HOAt використовують замість HATU</p>	1,79 хвил. (D)	429,1
Приклад 4-12	 <p>(R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(6-(метилсульфоніл-амідо)нікотинамідо)бутаноат</p>	 <p>проміжний продукт 15</p>	1,81 хвил. (D)	516,2

Приклад 4-3: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 1,13 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,52-2,67 (m, 2 H) 2,88 (dd, J=13,3, 8,0 Гц, 1 H) 2,95 (dd, J=13,3, 8,0 Гц, 1 H) 3,05 (s, 3 H) 4,02 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 4,46-4,65 (m, 1 H) 7,23 (d, J=8,8 Гц, 2 H) 7,34 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,36-7,42 (m, 1 H) 7,46 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,59-7,66 (m, 3 H) 7,69 (t, J=1,8 Гц, 1 H) 7,75 (d, J=8,6 Гц, 2 H) 8,31 (d, J=8,3 Гц, 1 H) 10,07 (s, 1 H).

Приклад 4-4: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 1,13 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 1,28 (t, J=7,5 Гц, 3 H) 2,59 (d, J=7,1 Гц, 2 H) 2,81-2,94 (m, 2 H) 2,97 (q, J=7,6 Гц, 2 H) 4,03 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 4,40-4,55 (m, 1 H) 7,32 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,36-7,42 (m, 1 H) 7,46 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,58-7,65 (m, 3 H) 7,69 (t, J=1,9 Гц, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,52 (d, J=8,3 Гц, 1 H).

Приклад 4-5: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 1,24 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,38-2,60 (m, 6 H) 2,78-2,94 (m, 2 H) 4,10 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 4,42-4,55 (m, 1 H) 7,32 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 7,40 (t, J=7,83 Гц, 1 H) 7,50-7,53 (m, 4 H) 7,60 (t, J=1,89 Гц, 1 H).

Приклад 4-6: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 1,13 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 1,25 (t, J=7,6 Гц, 3 H) 2,53-2,65 (m, 2 H) 2,80 (q, J=7,6 Гц, 2 H) 2,84-2,96 (m, 2 H) 4,02 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 4,42-4,60 (m, 1 H) 7,31 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 7,37-7,42 (m, 1 H) 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,60-7,65 (m, 3 H) 7,69 (t, J=1,9 Гц, 1 H) 8,48 (d, J=8,6 Гц, 1 H).

Приклад 4-7: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 1,13 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,52-2,65 (m, 2 H) 2,85 (dd, J=13,6, 5,8 Гц, 1 H) 2,91 (dd, J=13,6, 5,8 Гц, 1 H) 4,02 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 4,38-4,60 (m, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 7,31 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 7,37-7,42 (m, 1 H) 7,46 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,58-7,65 (m, 3 H) 7,69 (t, J=1,8 Гц, 1 H) 8,10 (d, J=8,6 Гц, 1 H).

Приклад 4-8: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 1,22 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 2,56-2,72 (m, 2 H) 2,95 (d, J=7,3 Гц, 2 H) 4,11 (q, J=7,2 Гц, 2 H) 4,53-4,73 (m, 1 H) 7,28-7,36 (m, 3 H) 7,39 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,48-7,55 (m, 3 H) 7,58 (t, J=1,8 Гц, 1 H).

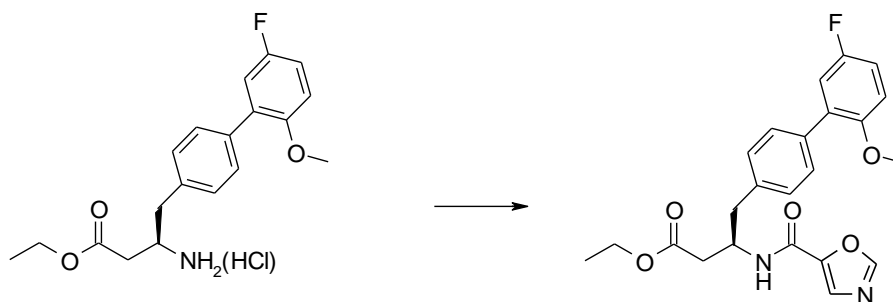
Приклад 4-9: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 1,13 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,53-2,71 (m, 2 H) 2,85 (dd, J=13,7, 8,3 Гц, 1 H) 2,96 (dd, J=13,7, 8,3 Гц, 1 H) 4,02 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 4,45-4,63 (m, 1 H) 6,93 (dd, J=9,9, 2,3 Гц, 1 H) 7,30 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,36-7,42 (m, 1 H) 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,61 (d, J=8,3 Гц, 3 H) 7,69 (t, J=1,8 Гц, 1 H) 7,75 (d, J=9,9 Гц, 1 H) 8,45 (d, J=9,1 Гц, 1 H) 13,41 (d, J=2,0 Гц, 1 H).

Приклад 4-10: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн. 1,13 (t, $J=7,1$ Гц, 3 H) 2,60 (d, $J=7,6$ Гц, 2 H) 2,90 (d, $J=6,8$ Гц, 2 H) 4,02 (q, $J=7,2$ Гц, 2 H) 4,39-4,53 (m, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 7,32 (d, $J=8,1$ Гц, 2 H) 7,37-7,43 (m, 1 H) 7,47 (t, $J=7,8$ Гц, 1 H) 7,60-7,66 (m, 3 H) 7,70 (t, $J=1,9$ Гц, 1 H) 8,72 (d, $J=8,3$ Гц, 1 H) 11,76 (br. s., 1 H).

5 Приклад 4-11: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,27 (t, $J=7,1$ Гц, 3 H) 2,47-2,69 (m, 2 H) 2,90 (dd, $J=13,6, 7,8$ Гц, 1 H) 3,06 (dd, $J=13,6, 6,6$ Гц, 1 H) 3,06 (широкий s, 1H) 4,07-4,28 (m, 2 H) 4,52-4,74 (m, 1 H) 7,21-7,37 (m, 5 H) 7,38-7,44 (m, 1 H) 7,48 (d, $J=8,1$ Гц, 2 H) 7,53 (t, $J=1,6$ Гц, 1 H) 9,50 (br. s., 1 H).

10 Приклад 4-12: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн. 1,13 (t, $J=7,1$ Гц, 3 H) 2,59 (d, $J=7,3$ Гц, 2 H) 2,76-3,03 (m, 2 H) 4,03 (q, $J=7,1$ Гц, 2 H) 4,39-4,66 (m, 1 H) 7,02 (d, 1 H) 7,28-7,54 (m, 4 H) 7,54-7,80 (m, 4 H) 8,05 (dd, $J=8,6, 2,3$ Гц, 1 H) 8,45 (d, $J=8,3$ Гц, 1 H) 8,61 (br. s., 1 H).

Приклад 4-13: Синтез (R)-етил-4-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)-3-(оксазол-5-карбоксамідо)бутаноату



15

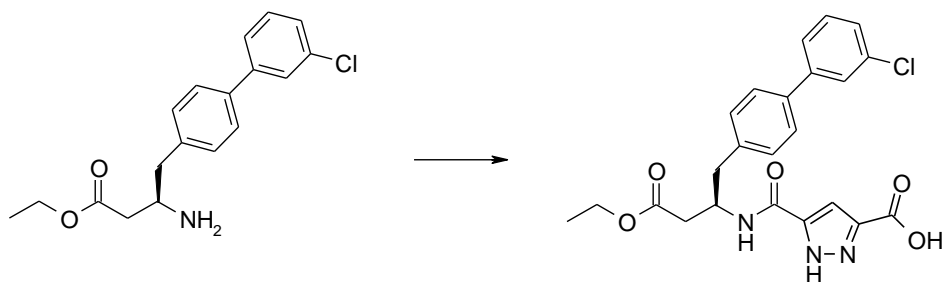
До розчину оксазол-5-карбонової кислоти (70 мг, 0,61 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) та ДХМ (1,5 мл) додають (R)-етил-3-аміно-4-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)бутаноатгідрохлорид, проміжний продукт 10 (150 мг, 0,41 ммоль), НАТУ (233 мг, 0,61 ммоль) та ТЕА (284 мкл, 2,04 ммоль). Після перемішування впродовж 2 годин реакцію зупиняють за допомогою H_2O та неочищену речовину розбавляють за допомогою EtOAc , органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ (SunFire C18, H_2O (0,1 % ТФК)/ CH_3CN) та потім ліофілізують та одержують (R)-етил-4-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)-3-(оксазол-5-карбоксамідо)бутаноат (157 мг). ВЕРХ: Час утримання = 1,50 хвил. (умови А); МС ($m+1$) = 427,4; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,19 (t, $J=7,2$ Гц, 3 H) 2,46-2,62 (m, 2 H) 2,86 (dd, $J=13,6, 8,1$ Гц, 1 H) 3,02 (dd, $J=13,6, 6,1$ Гц, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 4,05-4,15 (m, 2 H) 4,52-4,69 (m, 1 H) 6,76-6,82 (m, 1 H) 6,83-6,96 (m, 2 H) 7,11-7,21 (m, 3 H) 7,37 (d, $J=8,1$ Гц, 2 H) 7,61 (s, 1 H) 7,80 (s, 1 H).

30 Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, аналогічною описаній у прикладі 4-13:

Приклад 4-14	<p>(R)-етил-4-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)-3-(3-гідроксиізоксазол-5-карбоксамідо)бутаноат</p>		1,43 хвил. (А)	443,3
--------------	---	--	----------------	-------

35 Приклад 4-14: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 1,21 (t, $J=7,1$ Гц, 3 H) 2,61-2,68 (m, 2 H) 2,95 (d, $J=7,1$ Гц, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 4,10 (q, $J=7,1$ Гц, 2 H) 4,60-4,73 (m, 1 H) 6,43 (s, 1 H) 6,98-7,06 (m, 3 H) 7,27 (d, $J=8,1$ Гц, 2 H) 7,38-7,48 (m, 2 H) 8,78 (d, $J=8,8$ Гц, 1 H).

Приклад 4-15: Синтез 5-[(R)-1-(3'-хлорбіфеніл-4-ілметил)-2-етокси-карбонілетилкарбамоїл]-1Н-піразол-3-карбонової кислоти



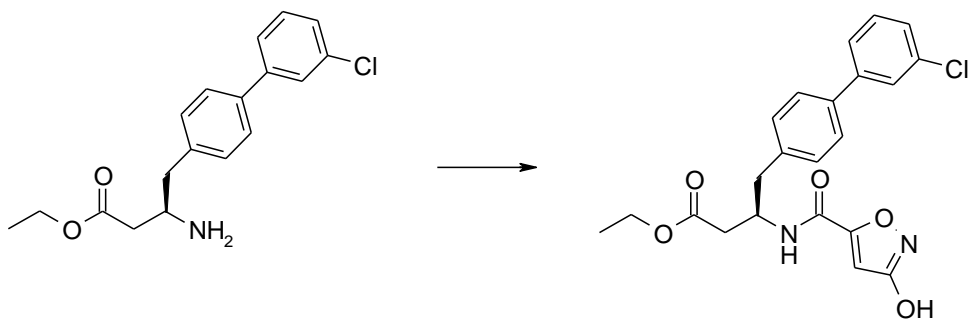
До суміші проміжного продукту 17-1 (130 мг, 0,367 ммоль), 1H-піразол-3,5-дикарбонової
 5 кислоти (74,5 мг, 0,477 ммоль), EDCI (91 мг, 0,477 ммоль) та HOBt (64,5 мг, 0,477 ммоль) в
 ДМФА (3 мл) додають триетиламін (149 мг, 0,203 ммоль) та суміш перемішують при кімнатній
 температурі впродовж 18 год. Всю нерозчинну речовину видаляють фільтруванням та фільтрат
 хроматографують за допомогою ВЕРХ з використанням градієнтного режиму від 10 %
 MeCN/вода до 100 % MeCN (+0,1 % ТФК). Ліофілізація відповідних фракцій забезпечує
 10 одержання шуканої сполуки; ВЕРХ: Час утримання 1,31 хвил. (умови С); МС 456,2 (M+1); ¹H
 ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн. 1,12 (t, J=7,07 Гц, 3H), 2,54-2,67 (m, 2H), 2,84-2,97 (m, 2H),
 4,02 (q, J=7,07 Гц, 2H), 4,54 (m, 1H), 7,11 (s, широкий, 1H), 7,32 (d, J=8,08 Гц, 2H), 7,39 (m, 1H),
 7,46 (t, 1H), 7,62 (d, J=8,08 Гц, 3H), 7,69 (s, 1H), 8,41 (s, широкий, 1H).

Зазначену нижче сполуку одержують за методикою, описаною у прикладі 4-15.

Приклад №	Продукт	Реагент	ВЕРХ-РТ (умови)	МС (M+1)
Приклад 4-16	 6-[(R)-1-(3'-Хлорбіфеніл-4-ілметил)-2-етоксикарбоніл-етилкарбамоіл]-піримідин-4-карбонова кислота		1,31 хвил. (С)	468,2

15 Приклад 4-16: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ част./млн. 1,11 (t, J=7,07 Гц, 3H), 2,59-2,79 (m, 2H), 2,87-2,92 (m, 1H), 2,98-3,04 (m, 1H), 4,01 (q, J=7,33 Гц, 2H), 4,57-4,66 (m, 1H), 7,30-7,32 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,45 (t, J=7,58 Гц, 1H), 7,59-7,61 (m, 3H), 7,68 (t, J=1,77 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 9,10 (d, J=9,35 Гц, 1H), 9,31 (s, 1H).

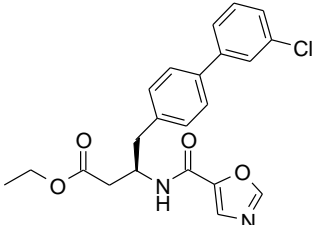
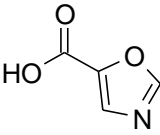
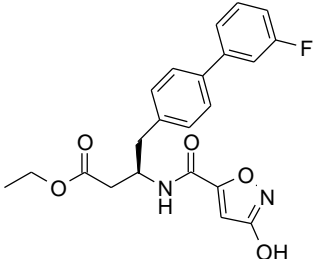
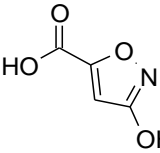
20 Приклад 4-17: Етиловий ефір (R)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-[(3-гідрокси-ізоксазол-5-карбоніл)-аміно]-масляної кислоти



25 До розчину проміжного продукту 16-1 (40,6 мг, 0,315 ммоль) та НАТУ (144 мг, 0,378 ммоль) в ДМФА (2 мл) додають піридин (74,7 мг, 0,76 мл, 0,944 ммоль) та суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 15 хвил. Потім додають проміжний продукт 17-1 та перемішування продовжують протягом 2 год. Всю нерозчинну речовину видаляють

фільтруванням та фільтрат хроматографують за допомогою ВЕРХ з використанням градієнтного режиму від 10 % MeCN/вода до 100 % MeCN (+0,1 % ТФК). Ліофілізація відповідних фракцій забезпечує одержання шуканої сполуки. ВЕРХ: Час утримання 1,36 хвил. (умови С); МС 429,1 (М+1); ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн. 1,13 (t, J=7,07 Гц, 3 Н) 2,60 (dd, J=6,95, 3,66 Гц, 2 Н) 2,81-2,95 (m, 2 Н) 4,02 (q, J=7,24 Гц, 2 Н) 4,49 (d, J=7,83 Гц, 1 Н) 6,49 (s, 1 Н) 7,31 (d, J=8,34 Гц, 2 Н) 7,37-7,43 (m, 1 Н) 7,47 (t, J=7,83 Гц, 1 Н) 7,59-7,66 (m, 3 Н) 7,70 (t, J=1,89 Гц, 1 Н) 8,83 (d, J=8,84 Гц, 1 Н).

Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, описаною у прикладі 4-17

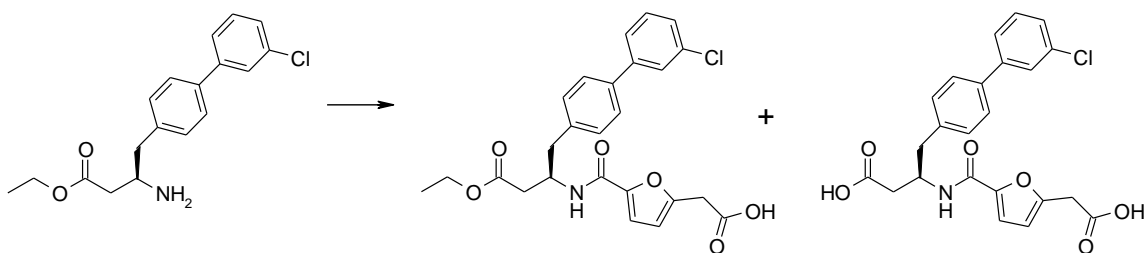
Приклад №	Продукт	Реагент	ВЕРХ-РТ (умови)	МС (М+1)
Приклад 4-18	 етиловий ефір (R)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-[(оксазол-5-карбоніл)-аміно]-масляної кислоти		1,48 хвил. (С)	413,1
Приклад 4-19	 етиловий ефір (R)-4-(3'-фторбіфеніл-4-іл)-3-[(3-гідроксиізоксазол-5-карбоніл)-аміно]-масляної кислоти		1,22 хвил. (С)	413,1

Приклад 4-18: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн. 1,12 (t, J=7,07 Гц, 3 Н) 2,60 (dd, J=6,95, 2,65 Гц, 2 Н) 2,82-2,96 (m, 2 Н) 4,02 (q, J=7,07 Гц, 2 Н) 4,45-4,58 (m, 1 Н) 7,31 (d, J=8,34 Гц, 2 Н) 7,37-7,42 (m, 1 Н) 7,47 (t, J=7,83 Гц, 1 Н) 7,58-7,65 (m, 3 Н) 7,69 (t, J=1,77 Гц, 1 Н) 7,72 (s, 1 Н) 8,55 (s, 1 Н) 8,63 (d, J=8,59 Гц, 1 Н).

Приклад 4-19: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн. 1,13 (t, J=7,07 Гц, 3 Н) 2,54-2,75 (m, 2 Н) 2,76-3,02 (m, 2 Н) 4,02 (q, J=7,07 Гц, 2 Н) 4,29-4,70 (m, 1 Н) 6,49 (s, 1 Н) 6,96-7,23 (m, 1 Н) 7,30 (d, J=8,08 Гц, 2 Н) 7,44-7,58 (m, 3 Н) 7,64 (d, J=8,08 Гц, 2 Н) 8,83 (d, J=8,59 Гц, 1 Н) 11,68 (s, 1 Н).

Приклад 4-20: етиловий ефір (R)-3-[(5-карбоксиметилфуран-2-карбоніл)-аміно]-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляної кислоти та

Приклад 4-21: (R)-3-[(5-Карбоксиметилфуран-2-карбоніл)-аміно]-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляна кислота

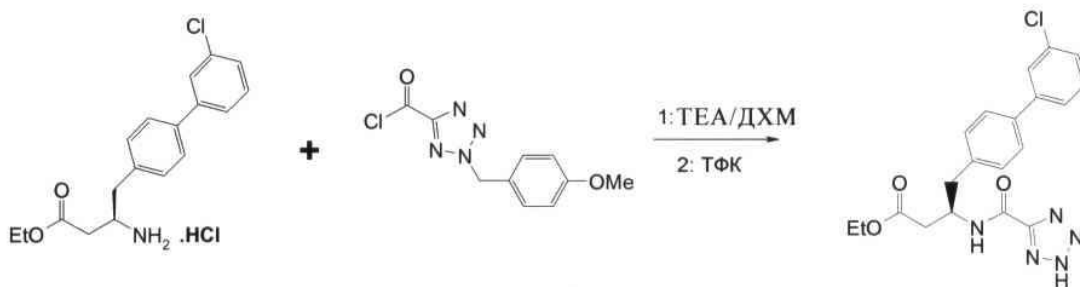


Реакцію проводять за методикою, аналогічною описаній у прикладі 4-15, з використанням проміжного продукту 16-1 та проміжного продукту 44 та одержують етиловий ефір (R)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-[(5-метоксикарбонілметилфуран-2-карбоніл)-аміно]-масляної кислоти. ВЕРХ: Час утримання 1,38 хвил. (умови С).

Потім до розчину отриманого вище складного діефіру (235 мг, 0,486 ммоль) в EtOH (5 мл) додають 1 н. NaOH (0,486 мл) та суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Розчинник видаляють при зниженому тиску та додають воду (4 мл). Розчин підкислюють за допомогою 1 н. HCl та суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію та розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням градієнтного режиму від 10 % MeCN/вода до 100 % MeCN (+0,1 % ТФК). Ліофілізація відповідних фракцій забезпечує одержання шуканих сполук. Етиловий ефір (R)-3-[(5-карбоксиметилфуран-2-карбоніл)-аміно]-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляної кислоти. ВЕРХ: Час утримання 1,35 хвил. (умови С); МС 470,0 (M+1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн. 1,13 (t, J=7,07 Гц, 3H), 2,50-2,64 (m, 2H), 2,81-2,95 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,01 (q, J=7,07 Гц, 2H), 4,51 (m, 1H), 6,99 (d, J=3,28 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,34 Гц, 2H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,62 (d, J=8,08 Гц, 3H), 7,69 (t, 1H), 8,24 (d, J=8,84 Гц, 1H).

(R)-3-[(5-Карбоксиметилфуран-2-карбоніл)-аміно]-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляна кислота. ВЕРХ: Час утримання 0,94 хвил. (умови С); МС 442,0 (M+1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн. 2,44-2,58 (m, 2H), 2,81-2,94 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,48 (m, 1H), 6,39 (d, J=3,28 Гц, 1H), 6,99 (d, J=3,54 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,34 Гц, 2H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,62 (d, J=8,34 Гц, 3H), 7,70 (t, J=1,77 Гц, 1H), 8,22 (d, J=8,84 Гц, 1H).

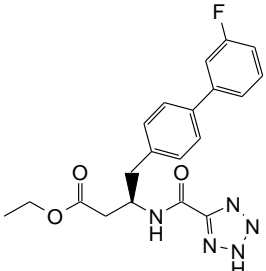
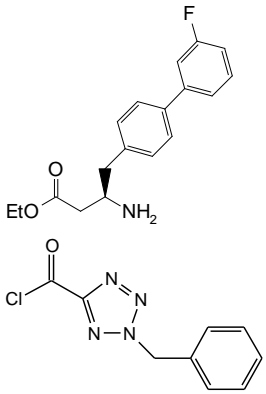
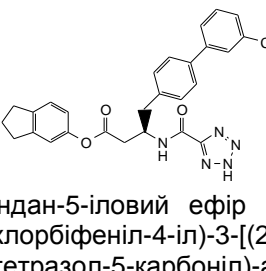
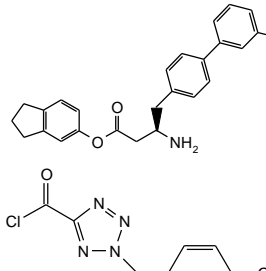
Приклад 4-22: Етиловий ефір (R)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-[(2H-тетразол-5-карбоніл)-аміно]-масляної кислоти



До розчину проміжного продукту 16-1 в ДХМ (8 мл) при кімнатній температурі додають 2-(4-метоксибензил)-2H-тетразол-5-карбонілхлорид та потім ТЕА (0,293 мл, 2,100 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 5 хвил. Реакцію зупиняють сольовим розчином та екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднаний органічний шар промивають сольовим розчином та сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії (від 15 до 40 % EtOAc/гептан). Отриманий залишок в ТФК (5 мл, 64,9 ммоль) нагрівають при 80 °C впродовж 0,5 години. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску та одержують етиловий ефір (R)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-[(2H-тетразол-5-карбоніл)-аміно]-масляної кислоти.

ВЕРХ: Час утримання = 1,31 хвил. (умови В); МС (m+1) = 414,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн. 1,11 (t, J=7,1 Гц, 3 H), 2,63 (dd, J=15,4, 5,6 Гц, 1 H), 2,72 (dd, J=15,4, 8,3 Гц, 1 H), 2,86-2,99 (m, 2 H), 4,02 (q, J=7,1 Гц, 2 H), 4,55-4,67 (m, 1 H), 7,32 (d, J=8,1 Гц, 2 H), 7,37-7,42 (m, 1 H), 7,46 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,60 (d, J=8,1 Гц, 3 H), 7,68 (t, J=1,8 Гц, 1 H), 9,37 (d, J=8,8 Гц, 1 H).

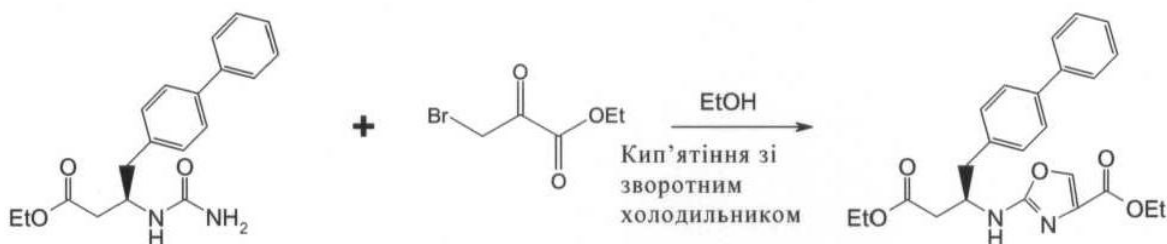
Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, аналогічною описаній у прикладі 4-22:

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови видалення захисної групи	ВЕРХ-РТ (умови)	МС (M+1)
Приклад 4-23	 <p>етиловий ефір (R)-4-(3'-фторбіфеніл-4-іл)-3-[(2H-тетразол-5-карбоніл)-аміно]-масляної кислоти</p>		1 атм. H ₂ , 10 % Pd/C, EtOH, КТ	1,12 хвил. (В)	398,2
Приклад 4-24	 <p>індан-5-іловий ефір (R)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-[(2H-тетразол-5-карбоніл)-аміно]-масляної кислоти</p>		ТФК, 80 °С	1,68 хвил. (В)	502,3

Приклад 4-23: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн. 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3 H), 2,59-2,67 (m, J=15,4, 5,6 Гц, 1 H), 2,72 (dd, J=15,4, 8,3 Гц, 1 H), 2,85-3,01 (m, 2 H), 4,02 (q, J=7,1 Гц, 2 H), 4,55-4,67 (m, 1 H), 7,11-7,19 (m, 1 H), 7,32 (d, J=8,3 Гц, 2 H), 7,42-7,51 (m, 3 H), 7,61 (d, J=8,3 Гц, 2 H), 9,34 (d, J=8,8 Гц, 1 H).

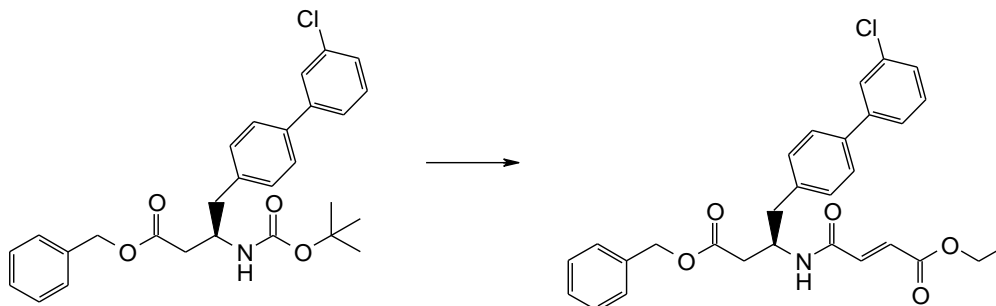
Приклад 4-24: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн. 1,95-2,06 (m, 2 H), 2,75-2,92 (m, 6 H), 2,95 (dd, J=13,5, 5,9 Гц, 1 H), 3,06 (dd, J=13,6, 8,1 Гц, 1 H), 4,64-4,76 (m, 1 H), 6,78 (dd, J=8,1, 2,3 Гц, 1 H), 6,88 (d, J=1,5 Гц, 1 H), 7,17 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 7,34-7,41 (m, 3 H), 7,46 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,59-7,65 (m, 3 H), 7,70 (t, J=1,8 Гц, 1 H), 8,43 (d, J=8,8 Гц, 1 H).

Приклад 4-25: Етиловий ефір 2-((R)-1-біфеніл-4-ілметил-2-етокси-карбонілетиламіно)-оксазол-4-карбонової кислоти



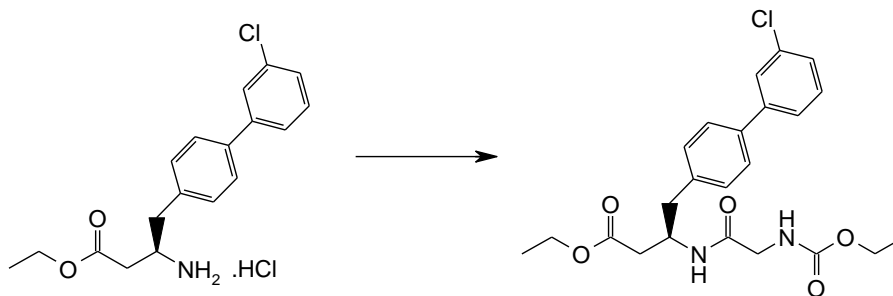
До суспензії етилового ефіру (R)-4-біфеніл-4-іл-3-уреїдомасляної кислоти (169 мг, 0,518 ммоль) в EtOH (5 мл) в бані з льодом додають етилбромпіруват (0,098 мл, 0,777 ммоль). Реакційну суміш нагрівають повільно до кімнатної температури та перемішують при кип'ятінні із зворотним холодильником впродовж ночі. Реакційну суміш концентрують та залишок переносять в EtOAc та H₂O. Об'єднаний органічний шар промивають сольовим розчином та сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують при зниженому тиску та одержують етиловий ефір 2-((R)-1-біфеніл-4-ілметил-2-етокси-карбонілетиламіно)-оксазол-4-карбонової кислоти. ВЕРХ: Час утримання = 1,42 хвил. (умови В); МС (m+1) = 423.

Приклад 4-26: Синтез (R,E)-етил-4-(4-(бензилокси)-1-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобут-2-еноату



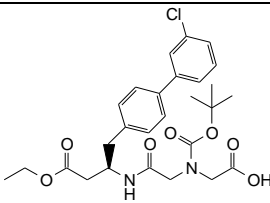
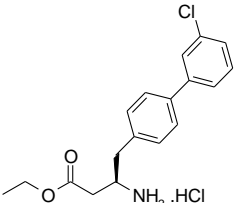
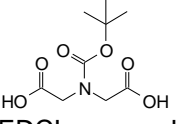
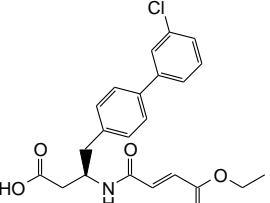
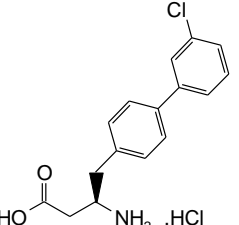
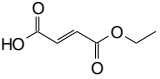
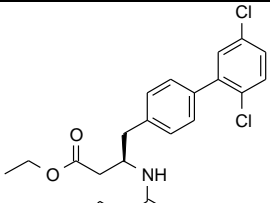
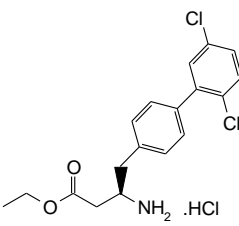
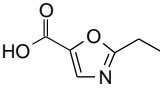
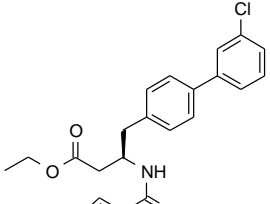
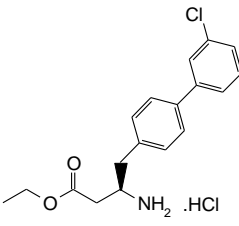
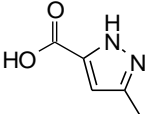
До (R)-бензил-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноату (87,6 мг, 0,183 ммоль) при кімнатній температурі додають розчин HCl в 1,4-діоксані (0,456 мл, 1,825 ммоль). Після перемішування впродовж 3 годин реакційну суміш концентрують при зниженому тиску та одержують (R)-бензил-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноатгідрохлорид. Цю суміш (R)-бензил-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноатгідрохлориду, моноетилового ефіру фумарової кислоти (33,4 мг, 0,220 ммоль), EDCI (63,3 мг, 0,330 ммоль), ДІПЕА (0,058 мл, 0,330 ммоль) та HOAt (44,9 мг, 0,330 ммоль) в ДМФА (1,8 мл) перемішують при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Реакційну суміш розбавляють водою та потім продукти екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар промивають за допомогою NH₄OH, 1М водним розчином HCl та сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують та одержують неочищену речовину. Отриманий залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (гептан/EtOAc = від 100:0 до 0:100) та одержують (R, E)-етил-4-(4-(бензилокси)-1-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобут-2-еноат (72,9 мг); ВЕРХ: Час утримання = 1,40 хвил. (умови В); МС (m+1) = 506,3; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,31 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,58 (A від ABX, J_{ab}=16,4 Гц, J_{ax}=5,3 Гц, 1 H) 2,6 (B від ABX, J_{ab}=16,4 Гц, J_{bx}=5,1 Гц, 1 H) 2,88 (A від ABX, J_{ab}=13,6 Гц, J_{ax}=8,1 Гц, 1 H) 3,03 (B від ABX, J_{ab}=13,6 Гц, J_{bx}=6,3 Гц, 1 H) 4,24 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 4,56 – 4,64 (m, 1 H) 5,12 (A від AB, J=12,1 Гц, 1 H) 5,18 (B від AB, J=12,1 Гц, 1 H) 6,57 (br d, J=9,1 Гц, 1 H) 6,77 (A від AB, J=15,4 Гц, 1 H) 6,81 (B від AB, J=15,4 Гц, 1 H) 7,19 (br d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,29 – 7,47 (m, 10 H) 7,53 – 7,54 (m, 1 H).

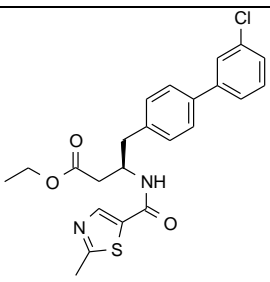
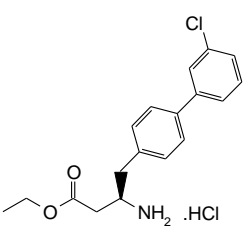
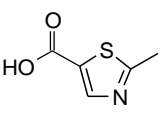
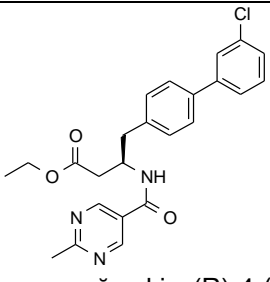
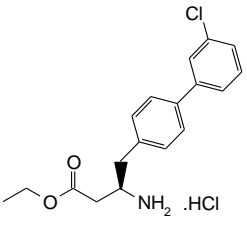
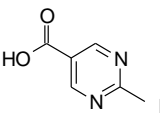
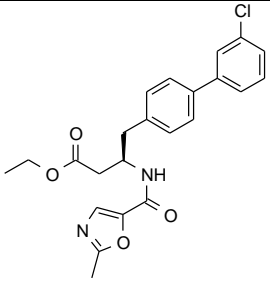
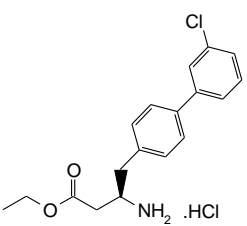
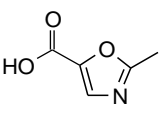
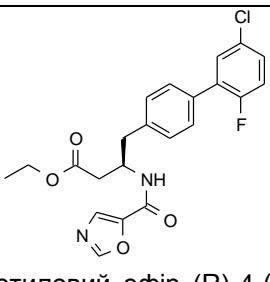
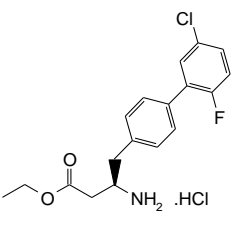
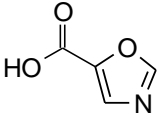
Приклад 4-27: Синтез (R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-(етоксикарбоніламіно)ацетамідо)бутаноату

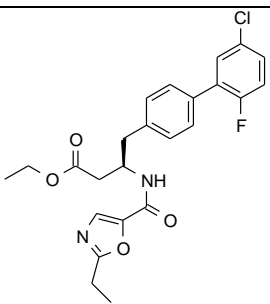
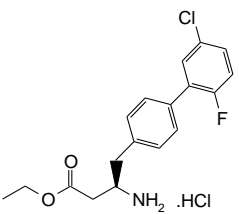
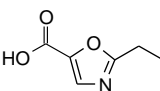
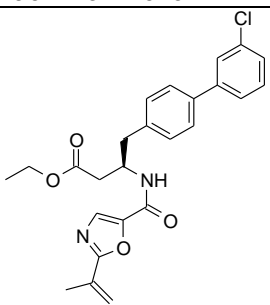
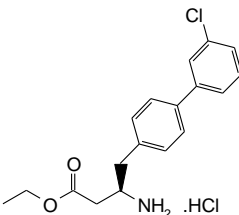
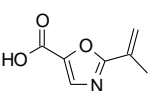


Суміш (R)-етил-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноатгідрохлориду (173 мг, 0,488 ммоль), 2-(етоксикарбоніламіно)оцтової кислоти (86 мг, 0,488 ммоль), EDCI (140 мг, 0,732 ммоль), ДІПЕА (0,128 мл, 0,732 ммоль) та HOAt (100 мг, 0,732 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 год. Реакційну суміш розбавляють водою та потім тверду речовину, що осіла, збирають у лунці, промивають за допомогою H₂O та сушать при зниженому тиску та одержують неочищену речовину. Отриманий залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (гептан/EtOAc = від 100:0 до 0:100) та одержують (R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-(етоксикарбоніламіно)ацетамідо)бутаноат (161 мг); ВЕРХ: Час утримання = 1,16 хвил. (умови В); МС (m+1) = 447,3; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,25 (t, J=7,07 Гц, 3 H) 1,29 (t, J=7,07 Гц, 3 H) 2,50 (A від ABX, J_{ab}=16,2 Гц, J_{ax}=5,3 Гц, 1 H) 2,54 (B від ABX, J_{ab}=16,2 Гц, J_{bx}=5,3 Гц, 1 H) 2,89 (A від ABX, J_{ab}=13,6 Гц, J_{ax}=7,8 Гц, 1 H) 2,99 (B від ABX, J_{ab}=13,6 Гц, J_{bx}=6,6 Гц, 1 H) 3,80 (be d, J=5,8 Гц, 2 H) 4,12 – 4,23 (m, 4 H) 4,48 – 4,56 (m, 1 H) 5,15 (br s, 1 H) 6,64 (br d, J=8,8 Гц, 1 H) 7,25 – 7,27 (m, 2 H) 7,29 – 7,38 (m, 2 H) 7,43 – 7,46 (m, 1 H) 7,49 – 7,52 (m, 2 H) 7,55 – 7,56 (m, 1 H).

Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, аналогічною описаній у прикладі 4-27:

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 4-28	 <p>(R)-2-(трет-бутоксикарбоніл(2-(1-(3'-хлорбіфеніл-4-ілокси)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-2-оксоетил)аміно)-оцтова кислота</p>		 <p>EDCI, HOAT, ДІПЕА, ДМФА, КТ</p>	1,53 хвил. (A)	533,2
Приклад 4-29	 <p>(R,E)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-ілокси)-3-(4-етокси-4-оксобут-2-енамідо)бутанова кислота</p>		 <p>EDCI, HOAT, ДІПЕА, ДМФА, КТ</p>	1,00 хвил. (B)	416,1
Приклад 4-30	 <p>етиловий ефір (R)-4-(2',5'-дихлорбіфеніл-4-ілокси)-3-[(2-етил-5-оксазол-5-карбоніл)-аміно]-масляної кислоти</p>		 <p>НАТУ, ТЕА, ДМФА/ДХМ, КТ</p>	1,64 хвил. (A)	476,2
Приклад 4-31	 <p>етиловий ефір (R)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-ілокси)-3-[(5-метил-2Н-піразол-3-карбоніл)-аміно]-масляної кислоти</p>		 <p>НАТУ, ТЕА, ДМФА/ДХМ, КТ</p>	1,66 хвил. (A)	426,1

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 4-32	 <p>етиловий ефір (R)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-[(2-метилтіазол-5-карбоніл)-аміно]-масляної кислоти</p>		 <p>НАТУ, ТЕА, ДМФА/ ДХМ, КТ</p>	1,69 хвил. (A)	443,2
Приклад 4-33	 <p>етиловий ефір (R)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-[(2-метилпіримідин-5-карбоніл)-аміно]-масляної кислоти</p>		 <p>НАТУ, ТЕА, ДМФА/ ДХМ, КТ</p>	1,66 хвил. (A)	438,2
Приклад 4-34	 <p>етиловий ефір (R)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-[(2-метилоксазол-5-карбоніл)-аміно]-масляної кислоти</p>		 <p>НАТУ, ТЕА, ДМФА/ ДХМ, КТ</p>	1,71 хвил. (A)	427,1
Приклад 4-35	 <p>етиловий ефір (R)-4-(5'-хлор-2'-фторбіфеніл-4-іл)-3-[(оксазол-5-карбоніл)-аміно]-масляної кислоти</p>		 <p>НАТУ, ТЕА, ДМФА/ ДХМ, КТ</p>	1,75 хвил. (A)	431,1

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 4-36	 <p>етиловий ефір (R)-4-(3'-хлор-2'-фторбіфеніл-4-іл)-3-[(2-етилноксазол-5-карбоніл)-аміно]-масляної кислоти</p>		 <p>НАТУ, ТЕА, ДМФА/ ДХМ, КТ</p>	1,81 хвил. (A)	459,1
Приклад 4-37	 <p>(R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-(проп-1-ен-2-іл)оксазол-5-карбоксамідо)-бутаноат</p>		 <p>НАТУ, ТЕА, ДМФА/ ДХМ, КТ</p>	1,86 хвил. (A)	453,2

Приклад 4-29: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,31 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 2,64 (A від ABX, J_{ab} =16,8 Гц, J_{ax} =5,1 Гц, 1 H) 2,68 (B від ABX, J_{ab} =16,8 Гц, J_{bx} =5,1 Гц, 1 H) 2,97 (A від ABX, J_{ab} =13,7 Гц, J_{ax} =8,1 Гц, 1 H) 3,08 (B від ABX, J_{ab} =13,7 Гц, J_{bx} =6,7 Гц, 1 H) 4,25 (q, J=7,2 Гц, 2 H) 4,58 – 4,67 (m, 1 H) 6,66 (d, J=8,8 Гц, 1 H) 6,80 (A від AB, J=15,4 Гц, 1 H) 6,97 (B від AB, J=15,4 Гц, 1 H) 7,27 – 7,37 (m, 4 H) 7,43 – 7,45 (m, 1 H) 7,51 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 7,55 – 7,56 (m, 1 H).

Приклад 4-30: ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн. 1,21 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 1,34 (t, J=7,6 Гц, 3 H) 2,68 (d, J=6,8 Гц, 2 H) 2,84-2,87 (m, 2 H) 2,98-3,00 (m, 2 H) 4,10 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 4,66-4,78 (m, 1 H) 7,27-7,37 (m, 6 H) 7,41-7,47 (m, 1 H) 7,54 (s, 1 H).

Приклад 4-31: ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн. 1,20 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 2,62 (d, J=7,1 Гц, 2 H) 2,93 (dd, J=13,6, 6,8 Гц, 1 H) 3,00 (dd, J=13,6, 7,3 Гц, 1 H) 4,09 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 4,60-4,76 (m, 1 H) 6,45 (s, 1 H) 7,24-7,40 (m, 4 H) 7,42-7,51 (m, 3 H) 7,54 (t, J=1,8 Гц, 1 H).

Приклад 4-32: ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн. 1,20 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 2,58-2,66 (m, 2 H) 2,68 (s, 3 H) 2,94 (dd, J=14,2, 7,8 Гц, 1 H) 2,99 (dd, J=13,6, 6,8 Гц, 1 H) 4,09 (q, J=7,2 Гц, 2 H) 4,58-4,76 (m, 1 H) 7,27-7,31 (m, 1 H) 7,33 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 7,37 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,46-7,49 (m, 1 H) 7,51 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,55 (t, J=1,9 Гц, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,49 (d, J=8,6 Гц, 1 H).

Приклад 4-33: ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн. 1,21 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,60-2,70 (m, 2 H) 2,72 (s, 3 H) 2,97 (dd, J=13,6, 8,1 Гц, 1 H) 3,03 (dd, J=13,9, 6,6 Гц, 1 H) 4,11 (q, J=7,2 Гц, 2 H) 4,67-4,81 (m, 1 H) 7,27-7,33 (m, 1 H) 7,33-7,41 (m, 3 H) 7,48-7,52 (m, 1 H) 7,54 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 7,57 (t, J=1,8 Гц, 1 H) 8,70 (d, J=8,3 Гц, 1 H) 8,92 (s, 2 H).

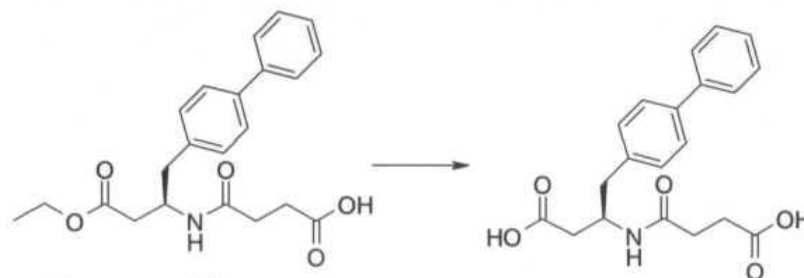
Приклад 4-34: ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн. 1,21 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 2,63 (d, J=6,6 Гц, 2 H) 2,94 (dd, J=13,9, 7,1 Гц, 1 H) 2,99 (dd, J=13,6, 7,6 Гц, 1 H) 4,10 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 4,62-4,74 (m, 1 H) 7,26-7,30 (m, 1 H) 7,30-7,39 (m, 3 H) 7,43-7,51 (m, 3 H) 7,53 (t, J=1,8 Гц, 1 H) 8,15 (s, 1 H).

Приклад 4-35: ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн. 1,20 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,64 (dd, J=15,4, 7,3 Гц, 1 H) 2,70 (dd, J=15,9, 6,3 Гц, 1 H) 2,99 (d, J=7,3 Гц, 2 H) 4,10 (q, J=7,2 Гц, 2 H) 4,65-4,79 (m, 1 H) 7,14 (dd, J=10,2, 8,7 Гц, 1 H) 7,30 (ddd, J=8,8, 4,1, 2,8 Гц, 1 H) 7,32-7,37 (m, 2 H) 7,37-7,46 (m, 3 H) 7,67 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,62 (d, J=8,6 Гц, 1 H).

Приклад 4-36: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 1,20 (t, $J=7,2$ Гц, 3 H) 1,33 (t, $J=7,7$ Гц, 3 H) 2,66 (d, $J=6,8$ Гц, 2 H) 2,83 (q, $J=7,6$ Гц, 2 H) 2,98 (d, $J=7,1$ Гц, 2 H) 4,10 (q, $J=7,1$ Гц, 2 H) 4,65-4,79 (m, 1 H) 7,14 (dd, $J=10,2, 8,7$ Гц, 1 H) 7,30 (ddd, $J=8,8, 4,1, 2,8$ Гц, 1 H) 7,32-7,37 (m, 2 H) 7,37-7,46 (m, 3 H) 7,54 (s, 1 H) 8,49 (d, $J=8,8$ Гц, 1 H).

Приклад 4-37: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,33 (t, $J=7,1$ Гц, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 2,57-2,72 (m, 2 H) 2,99 (dd, $J=13,6, 8,1$ Гц, 1 H) 3,16 (dd, $J=13,6, 6,3$ Гц, 1 H) 4,15-4,33 (m, 2 H) 4,60-4,82 (m, 1 H) 5,55 (s, 1 H) 6,10 (s, 1 H) 7,15 (d, $J=8,8$ Гц, 1 H) 7,34 (d, $J=8,1$ Гц, 3 H) 7,39 (t, $J=7,7$ Гц, 1 H) 7,48 (dt, $J=7,6, 1,5$ Гц, 1 H) 7,54 (d, $J=8,1$ Гц, 2 H) 7,58 (t, $J=1,8$ Гц, 1 H) 7,72 (s, 1 H).

Приклад 5-1: Синтез (R)-4-(біфеніл-4-іл)-3-(3-карбоксипропан-амідо)-бутанової кислоти

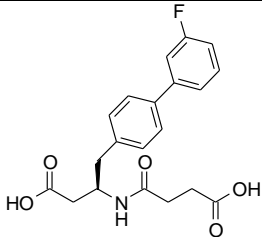
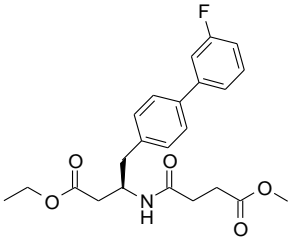
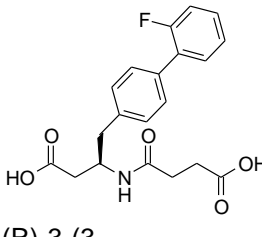
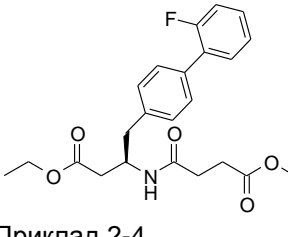
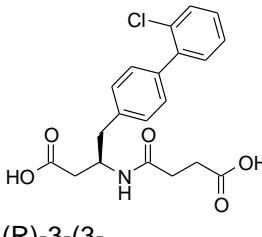
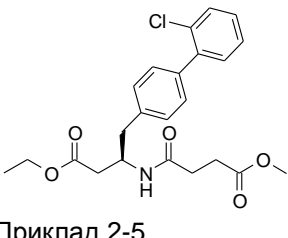
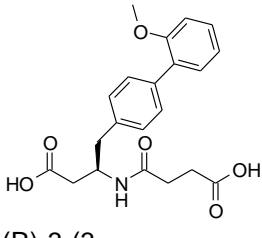
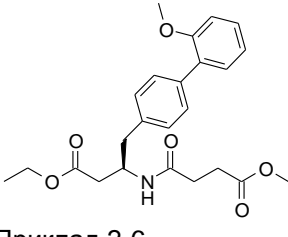


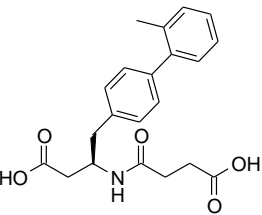
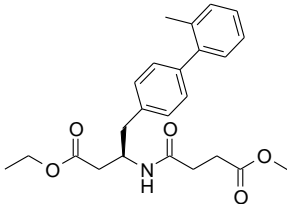
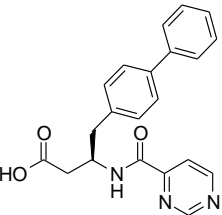
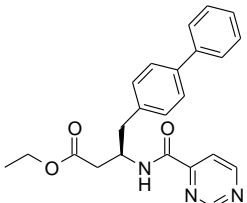
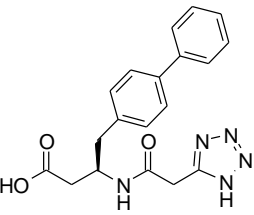
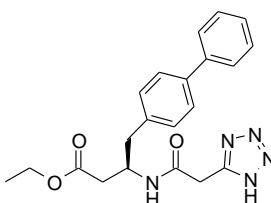
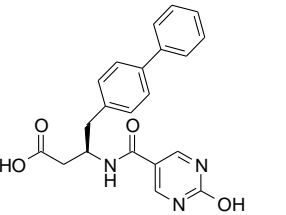
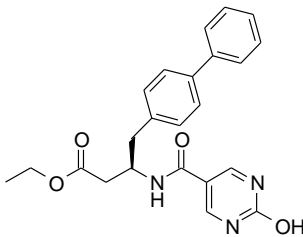
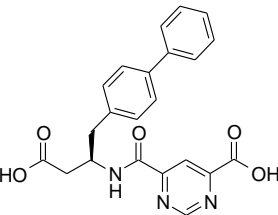
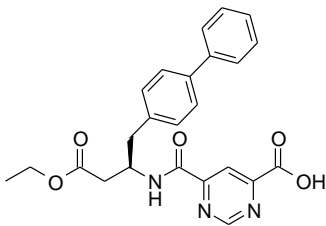
Приклад 1-1

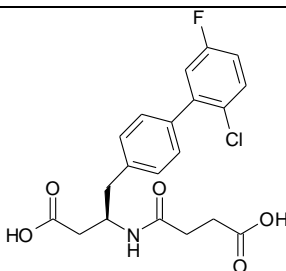
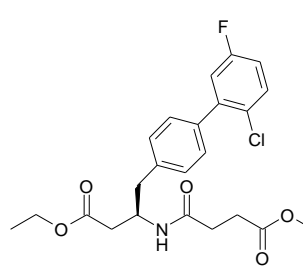
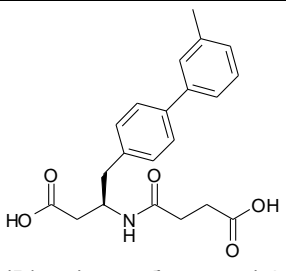
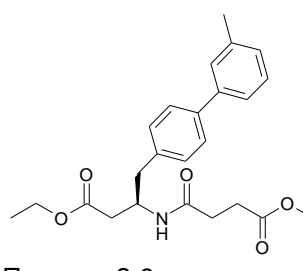
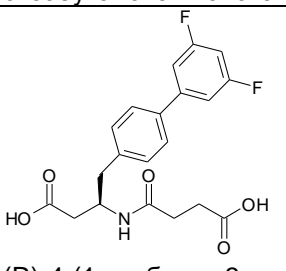
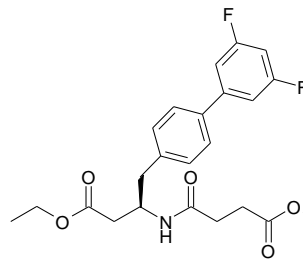
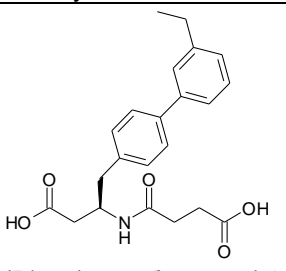
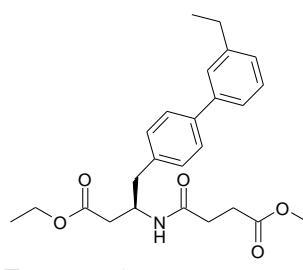
До розчину (R)-4-(1-(біфеніл-4-іл)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутанової кислоти (61,2 мг, 0,160 ммоль) в ТГФ (1,6 мл) та метанолі (0,2 мл) при кімнатній температурі додають 1М водний розчин NaOH (0,638 мл, 0,638 ммоль). Після перемішування впродовж 45 хвилин реакцію зупиняють водним розчином 0,1 М HCl та екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску та одержують (R)-4-(біфеніл-4-іл)-3-(3-карбоксипропан-амідо)бутанову кислоту (54,9 мг). ВЕРХ: Час утримання = 1,33 хвил. (умови А); МС ($m+1$) = 356,1; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,40-2,56 (m, 6 H) 2,83-2,94 (m, 2 H) 4,43-4,50 (m, 1 H) 7,29-7,32 (m, 3 H) 7,41 (t, 2 H, $J=7,7$ Гц) 7,53-7,60 (m, 4H).

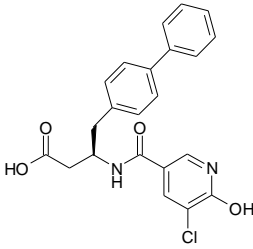
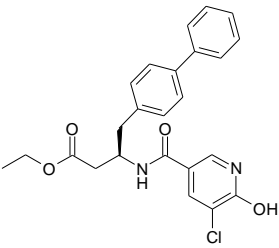
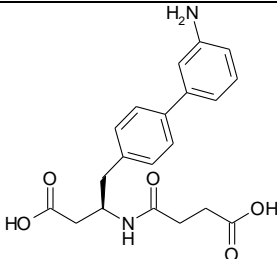
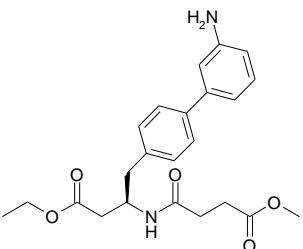
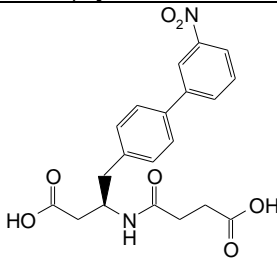
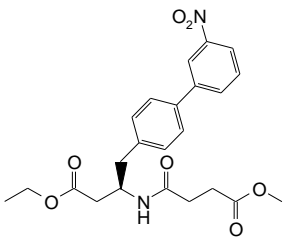
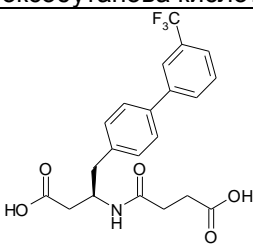
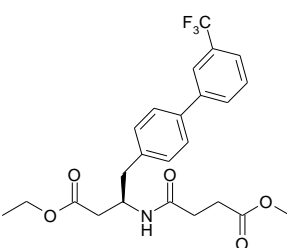
Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, аналогічною описаній у прикладі 5-1:

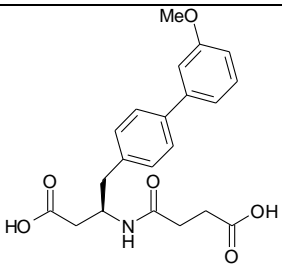
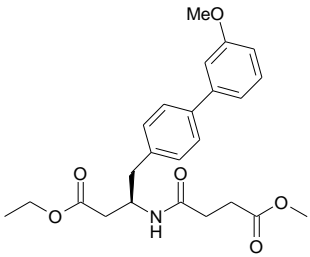
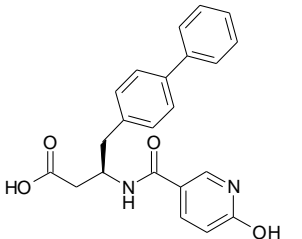
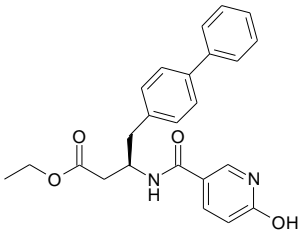
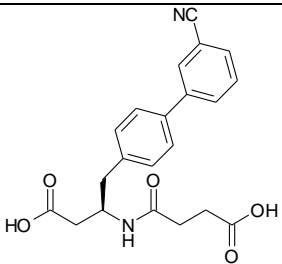
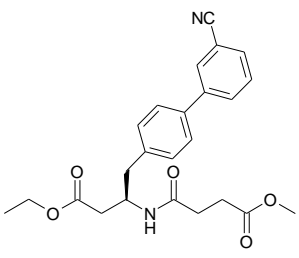
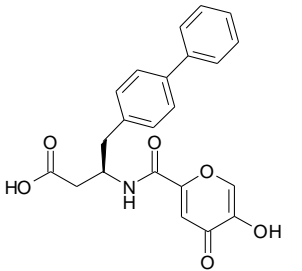
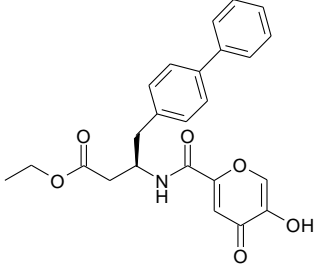
Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-РТ (умови)	МС ($M+1$)
Приклад 5-2	<p>(R)-3-(3-карбоксипропіоніл-аміно)-4-(4'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляна кислота</p>	<p>Приклад 2-2</p>	Водний розчин NaOH , ТГФ, MeOH , КТ	1,10 хвил. (А)	389,9
Приклад 5-3	<p>(R)-3-(3-карбоксипропіоніл-аміно)-4-(4'-фторбіфеніл-4-іл)-масляна кислота</p>	<p>Приклад 2-1</p>	Водний розчин NaOH , ТГФ, MeOH , КТ	0,87 хвил. (А)	373,9

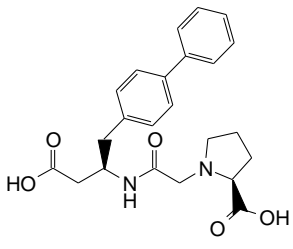
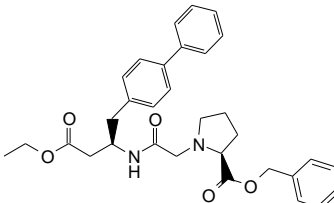
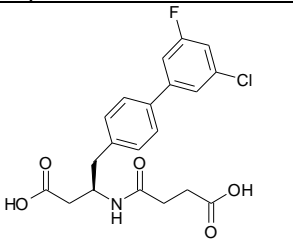
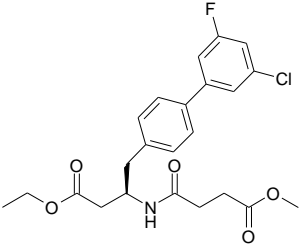
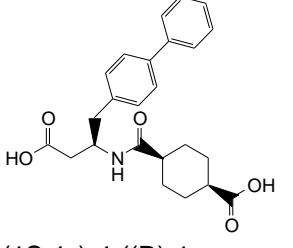
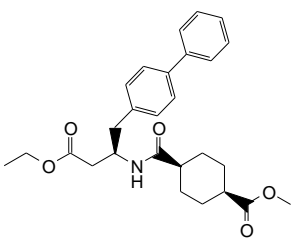
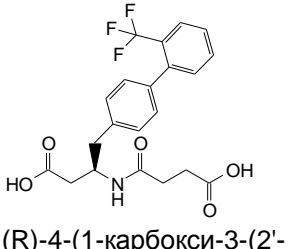
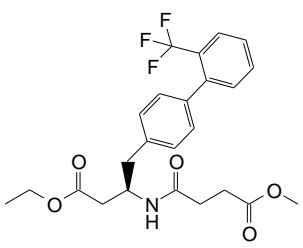
Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 5-4	 <p>(R)-3-(3-карбоксипропіоніл-аміно)-4-(3'-фторбіфеніл-4-іл)-масляна кислота</p>	 <p>Приклад 2-3</p>	Водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	0,69 хвил. (В)	374,0
Приклад 5-5	 <p>(R)-3-(3-карбоксипропіоніл-аміно)-4-(2'-фторбіфеніл-4-іл)-масляна кислота</p>	 <p>Приклад 2-4</p>	Водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	0,80 хвил. (В)	373,9
Приклад 5-6	 <p>(R)-3-(3-карбоксипропіоніл-аміно)-4-(2'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляна кислота</p>	 <p>Приклад 2-5</p>	Водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	0,74 хвил. (В)	390,0
Приклад 5-7	 <p>(R)-3-(3-карбоксипропіоніл-аміно)-4-(2'-метоксибіфеніл-4-іл)-масляна кислота</p>	 <p>Приклад 2-6</p>	Водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	0,61 хвил. (В)	386,1

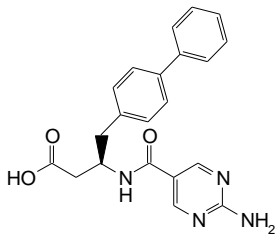
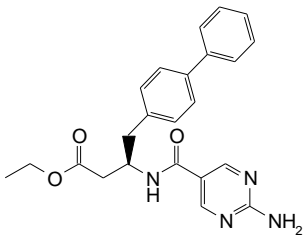
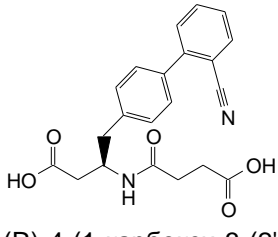
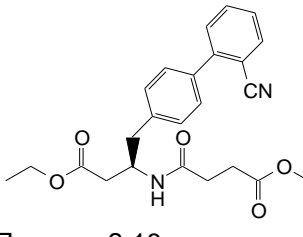
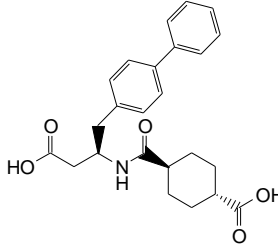
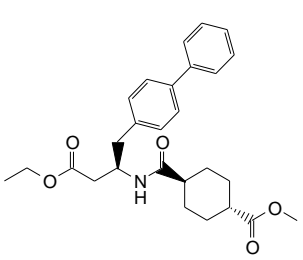
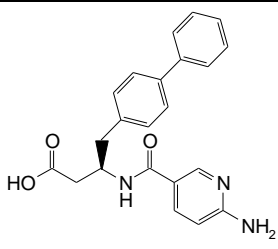
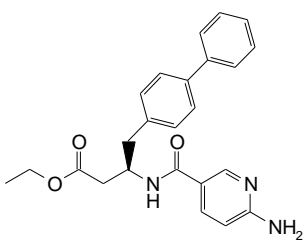
Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-РТ (умови)	МС (M+1)
Приклад 5-8	 <p>(R)-3-(3-карбоксипропіоніл-аміно)-4-(2'-метилбіфеніл-4-іл)-масляна кислота</p>	 <p>Приклад 2-7</p>	Водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	0,94 хвил. (B)	370,0
Приклад 5-9	 <p>(R)-4-біфеніл-4-іл-3-[(піримідин-4-карбоніл)-аміно]-масляна кислота</p>	 <p>Приклад 3-3</p>	водний розчин LiOH, EtOH, КТ.	0,67 хвил. (B)	362,0
Приклад 5-10	 <p>(R)-4-біфеніл-4-іл-3-(2-1H-тетразол-5-ілацетиламіно)-масляна кислота</p>	 <p>Приклад 4-1</p>	водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,19 хвил. (C)	366,0
Приклад 5-11	 <p>(R)-4-Біфеніл-4-іл-3-[(2-гідрокси-піримідин-5-карбоніл)-аміно]-масляна кислота</p>	 <p>Приклад 3-2</p>	водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	1,28 хвил. (A)	377,9
Приклад 5-12	 <p>6-((R)-1-Біфеніл-4-ілметил-2-карбокси-етилкарбамоїл)-піримідин-4-карбонова кислота</p>	 <p>Приклад 3-1</p>	водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	0,80 хвил. (B)	406,0

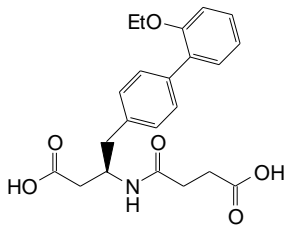
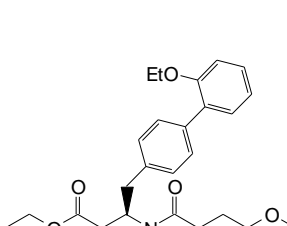
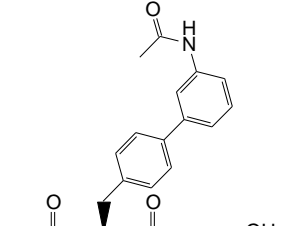
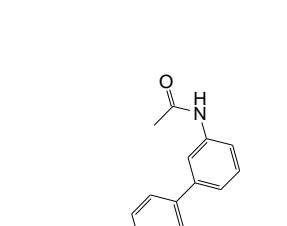
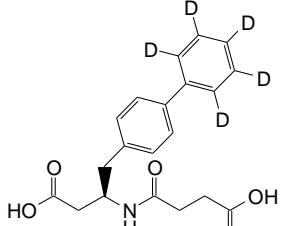
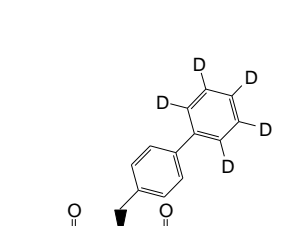
Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-РТ (умови)	МС (M+1)
Приклад 5-13	 <p>(R)-4-(1-карбокси-3-(2'-хлор-5'-фторбіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>	 <p>Приклад 2-8</p>	водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	0,74 хвил. (В)	408,2
Приклад 5-14	 <p>(R)-4-(1-карбокси-3-(3'-метилбіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>	 <p>Приклад 2-9</p>	водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	0,55 хвил. (В)	370,1
Приклад 5-15	 <p>(R)-4-(1-карбокси-3-(3',5'-дифторбіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>	 <p>Приклад 2-10</p>	водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	0,46 хвил. (В)	392,1
Приклад 5-16	 <p>(R)-4-(1-карбокси-3-(3'-етилбіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>	 <p>Приклад 2-11</p>	водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	0,70 хвил. (В)	384,3

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-РТ (умови)	МС (M+1)
Приклад 5-17	 <p>(R)-4-(біфеніл-4-іл)-3-(5-хлор-6-гідроксінікотинамідо)-бутанова кислота</p>	 <p>Приклад 3-4</p>	водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	1,40 хвил. (A)	411,2
Приклад 5-18	 <p>(R)-4-(3'-амінобіфеніл-4-іл)-3-(3-карбоксипропанамідо)бутанова кислота</p>	 <p>Приклад 3-20</p>	водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	0,88 хвил. (A)	371,2
Приклад 5-19	 <p>(R)-4-(1-карбокси-3-(3'-нітробіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>	 <p>Приклад 2-12</p>	водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	1,41 хвил. (D)	401,2
Приклад 5-20	 <p>(R)-4-(1-карбокси-3-(3-(трифторметил)біфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>	 <p>Приклад 2-13</p>	водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	1,59 хвил. (H)	424,2

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-РТ (умови)	МС (M+1)
Приклад 5-21	 <p>(R)-4-(1-карбокси-3-(3'-метоксибіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>	 <p>Приклад 2-14</p>	водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	1,44 хвил. (H)	386,2
Приклад 5-22	 <p>(R)-4-(біфеніл-4-іл)-3-(6-гідроксинікотинамідо)бутанова кислота</p>	 <p>Приклад 3-5</p>	водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	1,29 хвил. (B)	377,1
Приклад 5-23	 <p>(R)-4-(1-карбокси-3-(3'-ціанобіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>	 <p>Приклад 2-15</p>	водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	0,49 хвил. (B)	381,1
Приклад 5-24	 <p>(R)-4-(біфеніл-4-іл)-3-(5-гідрокси-4-оксо-4Н-піран-2-карбоксамідо)бутанова кислота</p>	 <p>Приклад 3-6</p>	водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	1,36 хвил. (A)	394,0

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-РТ (умови)	МС (M+1)
Приклад 5-26	 <p>трифторацетат (S)-1-(2-((R)-1-(біфеніл-4-іл)-3-карбоксипропан-2-іламіно)-2-оксоетил)піролідин-2-карбонової кислоти</p>	 <p>Приклад 3-23</p>	водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	1,20 хвил. (A)	411,2
Приклад 5-27	 <p>(R)-4-(1-карбокси-3-(3'-хлор-5'-фторбіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>	 <p>Приклад 2-16</p>	водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	1,02 хвил. (B)	408,1
Приклад 5-28	 <p>(1S,4s)-4-((R)-1-(біфеніл-4-іл)-3-карбоксипропан-2-ілкарбамоїл)цикло-гексанкарбонова кислота</p>	 <p>Приклад 3-12</p>	водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	0,82 хвил. (B)	410,1
Приклад 5-29	 <p>(R)-4-(1-карбокси-3-(2'-три фтор-метил)біфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>	 <p>Приклад 2-17</p>	водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	0,53 хвил. (B)	424,0

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-РТ (умови)	МС (M+1)
Приклад 5-30	 <p>(R)-3-(2-амінопіримідин-5-карбоксамідо)-4-(біфеніл-4-іл)бутанова кислота</p>	 <p>Приклад 3-7</p>	водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	1,36 хвил. (A)	377,0
Приклад 5-31	 <p>(R)-4-(1-карбокси-3-(2'-ціанобіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>	 <p>Приклад 2-18</p>	водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	1,11 хвил. (A)	381,1
Приклад 5-32	 <p>(1R,4r)-4-((R)-1-(біфеніл-4-іл)-3-карбоксипропан-2-ілкарбамоїл)циклогексанкарбонова кислота</p>	 <p>Приклад 3-13</p>	водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	0,61 хвил. (B)	410,1
Приклад 5-33	 <p>(R)-3-(6-амінонікотинамідо)-4-(біфеніл-4-іл)бутанова кислота</p>	 <p>Приклад 3-8</p>	водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	1,28 хвил. (A)	376,2

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-РТ (умови)	МС (M+1)
Приклад 5-34	 <p>(R)-4-(1-карбокси-3-(2'-етоксибіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>	 <p>Приклад 2-19</p>	водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	1,51 хвил. (D)	400,5
Приклад 5-35	 <p>(R)-4-(3'-ацетамідобіфеніл-4-іл)-3-(3-карбоксипропанамідо)бутанова кислота</p>	 <p>Приклад 3-24</p>	водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	1,18 хвил. (D)	413,2
Приклад 5-36	 <p>(R)-4-(1-карбокси-3-(2',3',4',5',6'-d₅-біфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>	 <p>Приклад 2-20</p>	водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, °C 50	0,68 хвил. (B)	361,2

Приклад 5-2: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн. 2,38-2,42 (m, 2 H) 2,45-2,54 (m, 4 H) 2,82-2,94 (m, 2 H) 4,42-4,48 (m, 1 H) 7,12-7,16 (m, 2 H) 7,31 (d, J=8,4 Гц, 2 H) 7,41 (d, J=8,6 Гц, 2 H) 7,54 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,58 (d, J=8,6 Гц, 2 H).

5 Приклад 5-3: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн. 2,39-2,42 (m, 2 H) 2,45-2,54 (m, 4 H) 2,85 (A від ABX, J_{ab}=13,6 Гц, J_{ax}=7,6 Гц, 1 H) 2,91 (B від ABX, J_{ab}=13,6 Гц, J_{bx}=6,2 Гц, 1 H) 4,42-4,48 (m, 1 H) 7,12 – 7,16 (m, 2 H) 7,31 (A від AB, J=8,2 Гц, 2 H) 7,52 (B від AB, J=8,2 Гц, 2 H) 7,58 – 7,62 (m, 2 H)

10 Приклад 5-4: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн. 2,39-2,44 (m, 2 H) 2,46-2,55 (m, 4 H) 2,86 (A від ABX, J_{ab}=13,6 Гц, J_{ax}=7,6 Гц, 1 H) 2,92 (B від ABX, J_{ab}=13,6 Гц, J_{bx}=6,3 Гц, 1 H) 4,42-4,49 (m, 1 H) 7,01 – 7,06 (m, 1 H) 7,32 (br d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,39 – 7,45 (m, 2 H) 7,55 (d, J=8,1 Гц, 2 H)

15 Приклад 5-5: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн. 2,40-2,43 (m, 2 H) 2,46-2,56 (m, 4 H) 2,87 (A від ABX, J_{ab}=13,5 Гц, J_{ax}=7,7 Гц, 1 H) 2,93 (B від ABX, J_{ab}=13,5 Гц, J_{bx}=6,2 Гц, 1 H) 4,43-4,50 (m, 1 H) 7,13 – 7,18 (m, 1 H) 7,20 – 7,24 (m, 1 H) 7,31– 7,35 (m, 3 H) 7,44 – 7,48 (m, 3 H) 7,99 (br d, J=8,3 Гц, 1 H)

Приклад 5-6: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн. 2,39-2,43 (m, 2 H) 2,45-2,57 (m, 4 H) 2,87 (A від ABX, J_{ab}=13,6 Гц, J_{ax}=7,6 Гц, 1 H) 2,94 (B від ABX, J_{ab}=13,6 Гц, J_{bx}=6,1 Гц, 1 H) 4,44-4,51 (m, 1 H) 7,28 – 7,35 (m, 7 H) 7,46 (br d, J=7,9 Гц, 1 H)

Приклад 5-7: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,40-2,52 (m, 6 H) 2,83 – 2,92 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 4,44 – 4,47 (m, 1 H) 6,96 – 7,05 (m, 2 H) 7,23 – 7,30 (m, 4 H) 7,39-7,41 (m, 2 H)

Приклад 5-8: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,21 (s, 3 H) 2,41-2,55 (m, 6 H) 2,82 – 2,94 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 4,45 – 4,48 (m, 1 H) 7,15 – 7,28 (m, 8 H)

5 Приклад 5-9: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,56 (dd, $J=5,81$, 15,92 Гц, 1H), 2,66 (dd, $J=7,07$, 15,92 Гц, 1H), 2,90 (dd, $J=6,06$, 13,64 Гц, 1H), 3,00 (dd, $J=8,08$, 13,64 Гц, 1H), 4,53-4,64 (m, 1H), 7,30 (d, $J=8,34$ Гц, 2H), 7,33 (t, $J=7,58$, 1H), 7,56 (d, $J=8,34$ Гц, 2H), 7,62 (d, $J=7,07$ Гц, 2H), 7,95 (dd, $J=1,26$, 5,05 Гц, 1H), 9,01-9,07 (m, 2H), 9,33 (d, $J=1,52$ Гц, 1H), 12,28 (s, 1H).

10 Приклад 5-10: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,36-2,49 (m, 2 H), 2,75-2,86 (m, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 4,19-4,31 (m, 1 H), 7,26 (d, $J=8,3$ Гц, 2 H), 7,31-7,38 (m, 1 H), 7,45 (t, $J=7,6$ Гц, 2 H), 7,56 (d, $J=8,3$ Гц, 2 H), 7,61-7,67 (m, 2 H), 8,40 (d, $J=8,1$ Гц, 1 H), 12,26 (br. s., 1 H), 16,02 (br. s., 1 H).

15 Приклад 5-11: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,46-2,59 (m, 2 H), 2,86-2,88 (m, 2 H), 4,41-4,49 (m, 1 H), 7,29-7,36 (m, 3 H), 7,42 – 7,46 (m, 2 H), 7,58 – 7,65 (m, 4 H), 8,26 (d, $J=8$ Гц, 1 H), 8,64 (br s, 2 H) 12,24 (br. s., 1 H).

Приклад 5-12: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,54-2,70 (m, 2 H), 2,88 – 3,03 (m, 2 H), 4,56-4,65 (m, 1 H), 7,29-7,34 (m, 3 H), 7,41 – 7,45 (m, 2 H), 7,55 – 7,63 (m, 4 H), 8,33 (s, 1 H), 9,15 (d, $J=9,1$ Гц, 1 H), 9,49 (s, 1 H), 12,30 (br s, 1 H), 14,11 (br s, 1 H).

20 Приклад 5-13: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,38-2,57 (m, 6 H) 2,87 (A від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{ax}=7,6$ Гц, 1 H) 2,95 (B від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{bx}=6,1$ Гц, 1 H) 4,44-4,51 (m, 1 H) 7,06-7,14 (m, 2 H) 7,31-7,37 (m, 5 H) 7,48 (dd, $J=8,8$ та 5,1 Гц, 1 H).

Приклад 5-14: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,39 (s, 3 H) 2,39-2,55 (m, 6 H) 2,85 (A від ABX, $J_{ab}=13,5$ Гц, $J_{ax}=7,5$ Гц, 1 H) 2,90 (B від ABX, $J_{ab}=13,5$ Гц, $J_{bx}=6,4$ Гц, 1 H) 4,42 – 4,49 (m, 1 H) 7,13 (br d, $J=7,3$ Гц, 1 H) 7,26 – 7,30 (m, 3 H) 7,36-7,40 (m, 2 H) 7,52 (d, $J=8,3$ Гц, 2 H).

25 Приклад 5-15: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,38-2,55 (m, 6 H) 2,86 (A від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{ax}=7,8$ Гц, 1 H) 2,93 (B від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{bx}=6,1$ Гц, 1 H) 4,42 – 4,49 (m, 1 H) 6,86-6,92 (m, 1 H) 7,19-7,25 (m, 2 H) 7,33-7,35 (m, 2 H) 7,55-7,58 (m, 2 H).

30 Приклад 5-16: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 1,27 (t, $J=7,6$ Гц, 3 H) 2,39-2,55 (m, 6 H) 2,70 (q, $J=7,6$ Гц, 2 H) 2,85 (A від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{ax}=7,5$ Гц, 1 H) 2,90 (B від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{bx}=6,4$ Гц, 1 H) 4,42 – 4,49 (m, 1 H) 7,16 (br d, $J=7,6$ Гц, 1 H) 7,28-7,33 (m, 3 H) 7,38-7,42 (m, 2 H) 7,52-7,54 (m, 2 H).

35 Приклад 5-17: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,47-2,50 (m, 2 H) 2,82-2,91 (m, 2 H) 4,40-4,49 (m, 1 H) 7,29 (d, $J=8,3$ Гц, 2 H) 7,31-7,36 (m, 1 H) 7,42-7,46 (m, 2 H) 7,59 (d, $J=8,4$ Гц, 2 H) 7,63-7,65 (m, 2 H) 7,95 (br d, $J=2,3$ Гц, 1 H) 8,11 (br d, $J=2,3$ Гц, 1 H) 8,25-8,27 (m, 1 H) 12,24 (br s, 1 H) 12,48 (br s, 1 H).

Приклад 5-18: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,38-2,55 (m, 6 H) 2,86 (A від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{ax}=7,8$ Гц, 1 H) 2,92 (B від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{bx}=6,3$ Гц, 1 H) 4,43 – 4,50 (m, 1 H) 7,26 (br d, $J=7,3$ Гц, 1 H) 7,35 (d, $J=8,1$ Гц, 2 H) 7,51 – 7,58 (m, 4 H) 7,64 (br d, $J=7,8$ Гц, 1 H).

40 Приклад 5-19: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,39-2,42 (m, 2 H) 2,45-2,56 (m, 4 H) 2,88 (A від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{ax}=7,6$ Гц, 1 H) 2,95 (B від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{bx}=6,2$ Гц, 1 H) 4,44 – 4,51 (m, 1 H) 6,86-6,89 (m, 1 H) 7,38-7,41 (m, 2 H) 7,63-7,70 (m, 3 H) 8,02-8,04 (m, 1 H) 8,18-8,21 (m, 1 H) 8,45 (br t, $J=1,9$ Гц, 1 H).

Приклад 5-20: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,39-2,56 (m, 6 H) 2,87 (A від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{ax}=7,6$ Гц, 1 H) 2,93 (B від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{bx}=6,3$ Гц, 1 H) 4,43 – 4,50 (m, 1 H) 7,36 (d, $J=8,3$ Гц, 2 H) 7,58 – 7,62 (m, 4 H) 7,85-7,87 (m, 2 H).

45 Приклад 5-21: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,39-2,54 (m, 6 H) 2,85 (A від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{ax}=7,5$ Гц, 1 H) 2,91 (B від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{bx}=6,3$ Гц, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 4,42 – 4,49 (m, 1 H) 6,86-6,89 (m, 1 H) 7,11-7,17 (m, 2 H) 7,29-7,34 (m, 3 H) 7,52-7,54 (m, 2 H).

50 Приклад 5-22: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,43-2,46 (m, 2 H), 2,81-2,91 (m, 2 H) 4,40-4,49 (m, 1 H) 6,33 (d, $J=9,6$ Гц, 1 H) 7,28-7,35 (m, 3 H) 7,42-7,46 (m, 2 H) 7,58 (d, $J=8,1$ Гц, 2 H) 7,63-7,65 (m, 2 H) 7,81 (dd, $J=9,6$, 2,8 Гц, 1 H) 7,93 (br s, 1 H) 8,14 (d, $J=8,3$ Гц, 1 H) 11,92 (br s, 1 H) 12,19 (br s, 1 H).

Приклад 5-23: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,39-2,42 (m, 2 H) 2,44-2,55 (m, 4 H) 2,86 (A від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{ax}=7,6$ Гц, 1 H) 2,93 (B від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{bx}=6,3$ Гц, 1 H) 4,43 – 4,50 (m, 1 H) 7,36 (d, $J=8,3$ Гц, 2 H) 7,58-7,63 (m, 3 H) 7,66-7,69 (m, 1 H) 7,91-7,94 (m, 1 H) 7,97 (br t, $J=1,5$ Гц, 1 H).

55 Приклад 5-24: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,50-2,61 (m, 2 H) 2,83-2,94 (m, 2 H) 4,43-4,52 (m, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 7,28-7,35 (m, 3 H) 7,44 (t, $J=7,7$ Гц, 2 H) 7,58-7,65 (m, 4 H) 8,12 (s, 1 H) 8,86 (d, $J=8,3$ Гц, 1 H) 9,55 (s, 1 H) 12,25 (br s, 1 H).

Приклад 5-25: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн. 1,66-2,47 (m, 10 H) 2,71-2,83 (m, 2 H) 3,31-3,46 (m, 3 H) 4,18-4,49 (m, 2 H) 7,26-7,28 (m, 2 H) 7,32-7,36 (m, 1 H) 7,43-7,47 (m, 2 H) 7,57-7,66 (m, 4 H) 7,86 (d, $J=8,3$ Гц, 1 H) 12,31 (br s, 2 H).

5 Приклад 5-26: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн. 1,80-2,03 (m, 3 H) 2,27-2,31 (m, 1 H) 2,39-2,52 (m, 2 H) 2,75-2,81 (m, 1 H) 2,85-2,89 (m, 1 H) 2,95-3,03 (m, 1 H) 3,41-3,78 (m, 2 H) 3,90-3,99 (m, 1 H) 4,14-4,20 (m, 1 H) 4,28-4,35 (m, 1 H) 7,28-7,37 (m, 3 H) 7,44-7,48 (m, 2 H) 7,58-7,65 (m, 2 H) 8,45 (br s, 1 H) 12,34 (br s, 1 H).

10 Приклад 5-27: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,38-2,54 (m, 6 H) 2,86 (A від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{ax}=7,6$ Гц, 1 H) 2,93 (B від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{bx}=6,2$ Гц, 1 H) 4,42 – 4,49 (m, 1 H) 7,13-7,17 (m, 1 H) 7,31-7,37 (m, 3 H) 7,46-7,47 (m, 1 H) 7,54-7,57 (m, 2 H).

Приклад 5-28: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 1,49-1,71 (m, 6 H) 2,01-2,11 (m, 2 H) 2,14-2,21 (m, 1 H) 2,44-2,56 (m, 3 H) 2,83 (A від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{ax}=8,0$ Гц, 1 H) 2,91 (B від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{bx}=6,3$ Гц, 1 H) 4,43 – 4,51 (m, 1 H) 7,28-7,32 (m, 3 H) 7,38-7,42 (m, 2 H) 7,52 (d, $J=8,1$ Гц, 2 H) 7,56-7,59 (m, 2 H) 7,71 (br d, $J=8,6$ Гц, 1 H).

15 Приклад 5-29: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,39-2,42 (m, 2 H) 2,45-2,56 (m, 4 H) 2,87 (A від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{ax}=7,8$ Гц, 1 H) 2,94 (B від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{bx}=6,1$ Гц, 1 H) 4,44 – 4,51 (m, 1 H) 7,23 (A від AB, $J=8,0$ Гц, 2 H) 7,28 (B від AB, $J=8,0$ Гц, 2 H) 7,35 (d, $J=7,6$ Гц, 1 H) 7,50-7,53 (m, 1 H) 7,60-7,63 (m, 1 H) 7,75 (d, $J=7,8$ Гц, 1 H)

20 Приклад 5-30: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн. 2,45-2,56 (m, 2 H) 2,83-2,93 (m, 2 H) 4,43-4,52 (m, 1 H) 7,18 (s, 2 H) 7,29-7,35 (m, 3 H) 7,42-7,46 (m, 2 H) 7,58-7,65 (m, 4 H) 8,19 (d, $J=8,1$ Гц, 1 H) 8,60 (s, 2 H) 12,21 (br s, 1 H).

25 Приклад 5-31: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,39-2,43 (m, 2 H) 2,46-2,57 (m, 4 H) 2,90 (A від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{ax}=7,8$ Гц, 1 H) 2,97 (B від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{bx}=6,1$ Гц, 1 H) 4,45 – 4,52 (m, 1 H) 7,37-7,39 (m, 2 H) 7,49-7,53 (m, 3 H) 7,57-7,59 (m, 1 H) 7,70-7,74 (m, 1 H) 7,80-7,82 (m, 1 H).

Приклад 5-32: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 1,33-1,49 (m, 4 H) 1,68-1,72 (m, 1 H) 1,79-1,83 (m, 1 H) 1,96-2,01 (m, 2 H) 2,05-2,13 (m, 1 H) 2,17-2,25 (m, 1 H) 2,43-2,55 (m, 2 H) 2,80-2,95 (m, 2 H) 4,42-4,49 (m, 1 H) 7,28-7,32 (m, 3 H) 7,38-7,43 (m, 2 H) 7,52-7,59 (m, 4 H).

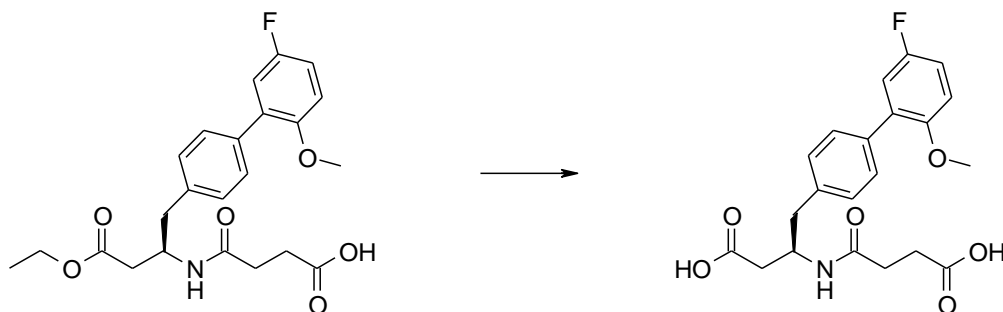
30 Приклад 5-33: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн. 2,48-2,55 (m, 2 H) 2,84-2,96 (m, 2 H) 4,44-4,53 (m, 1 H) 6,94 (br s, 1 H) 7,30-7,35 (m, 3 H) 7,42-7,46 (m, 2 H) 7,57-7,64 (m, 4 H) 8,17-8,60 (br m, 5 H) 12,27 (br s, 1 H).

Приклад 5-34: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 1,30 (t, $J=7,0$ Гц, 3 H) 2,39-2,56 (m, 6 H) 2,82-2,93 (m, 2 H) 4,02 (q, $J=7,0$ Гц, 2 H) 4,42 – 4,49 (m, 1 H) 6,96-7,03 (m, 2 H) 7,23-7,28 (m, 4 H) 7,44 (d, $J=8,4$ Гц, 2 H).

35 Приклад 5-35: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,14 (s, 3 H) 2,39-2,43 (m, 2 H) 2,45-2,56 (m, 4 H) 2,82-2,94 (m, 2 H) 4,02 (q, $J=7,0$ Гц, 2 H) 4,42 – 4,49 (m, 1 H) 7,30-7,38 (m, 4 H) 7,49-7,55 (m, 3 H) 7,80 (br s, 1 H).

40 Приклад 5-36: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,39-2,55 (m, 6 H) 2,85 (A від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{ax}=7,5$ Гц, 1 H) 2,90 (B від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{bx}=6,3$ Гц, 1 H) 4,42 – 4,49 (m, 1 H) 6,86-6,92 (m, 1 H) 7,31 (d, $J=8,1$ Гц, 2 H) 7,53-7,55 (m, 2 H).

Приклад 5-37: Синтез (R)-4-(1-карбокси-3-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанової кислоти



45

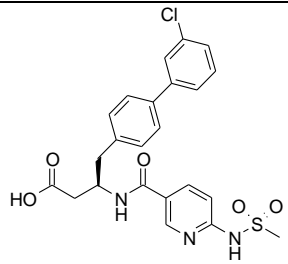
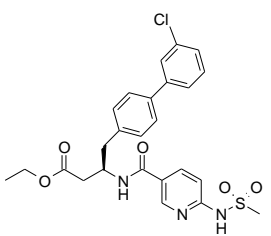
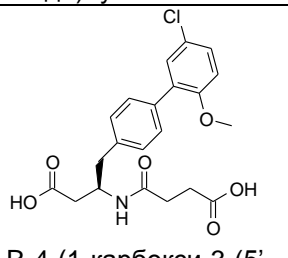
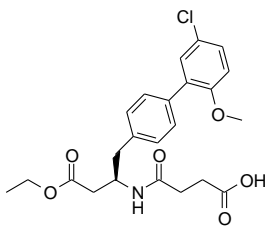
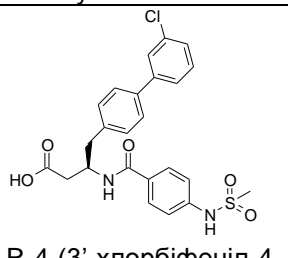
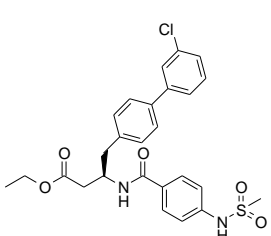
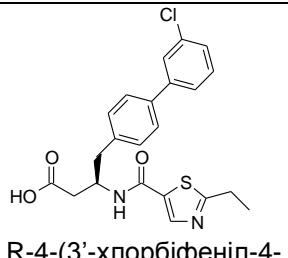
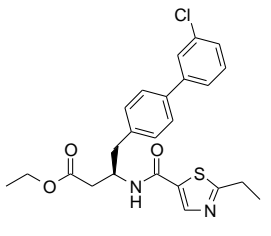
До розчину (R)-4-(4-етокси-1-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутанової кислоти (83 мг, 0,192 ммоль) в MeOH (2 мл) додають 1 н. NaOH (4 мл, 4 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 годин неочищену речовину концентрують при зниженому тиску для видалення MeOH та розбавляють за допомогою EtOAc.

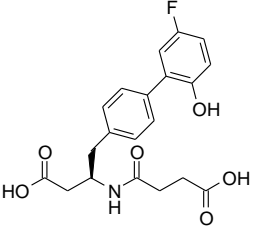
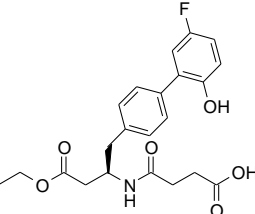
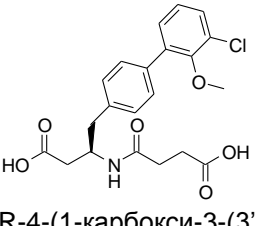
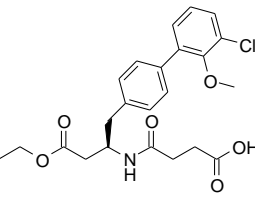
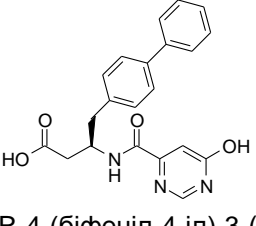
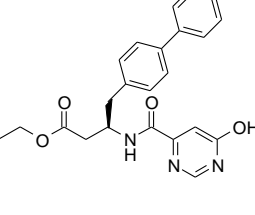
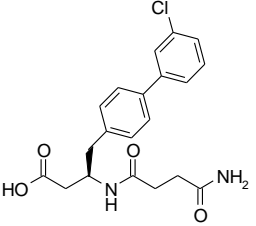
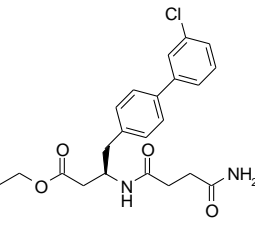
50 Органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ

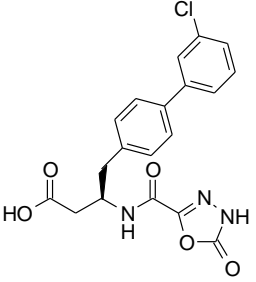
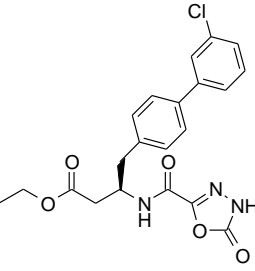
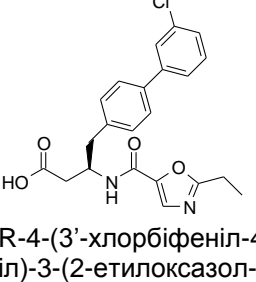
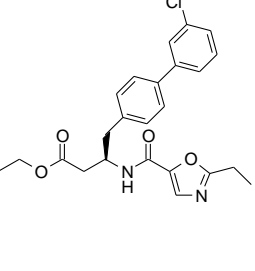
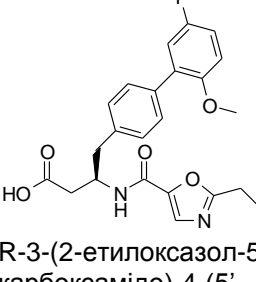
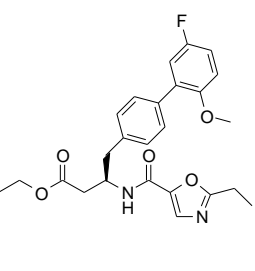
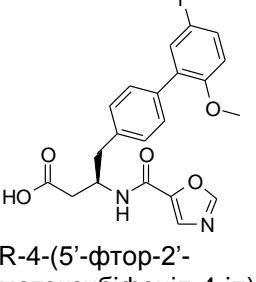
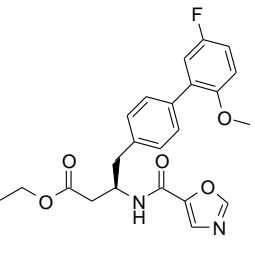
(SunFire C18, H₂O(0,1 % ТФК)/CH₃CN) та потім ліофілізують та одержують (R)-4-(1-карбокси-3-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанову кислоту (58 мг). ВЕРХ: Час утримання = 1,46 хвил. (умови D); МС (m+1) = 404,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн. 2,36-2,59 (m, 6 H) 2,84 (dd, J=13,4, 6,3 Гц, 1 H) 2,91 (dd, J=13,4, 6,3 Гц, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 4,34-4,56 (m, 1 H) 6,95-7,08 (m, 3 H) 7,26 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,42 (d, J=8,3 Гц, 2 H).

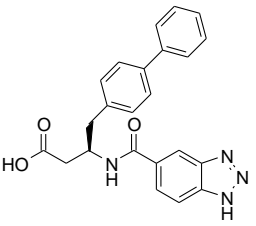
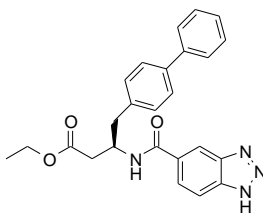
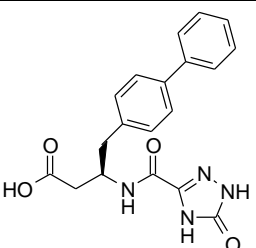
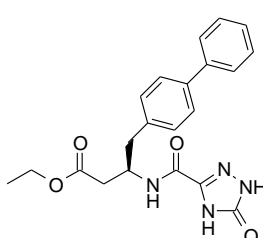
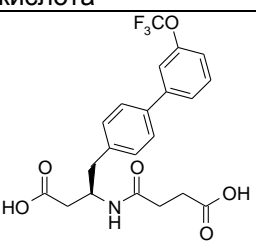
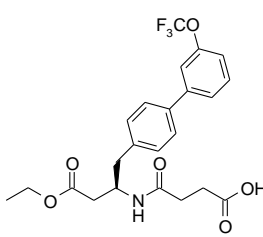
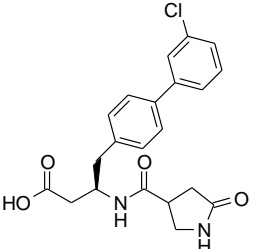
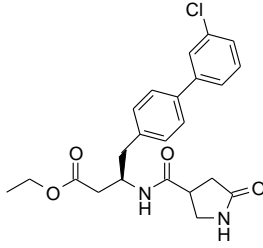
5

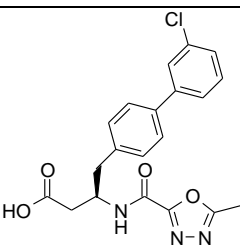
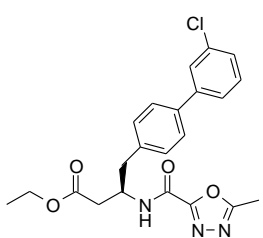
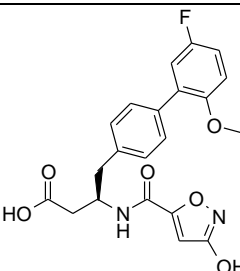
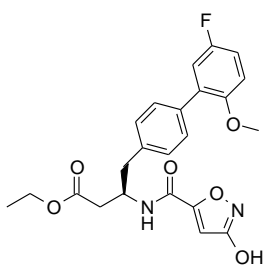
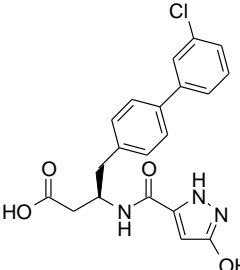
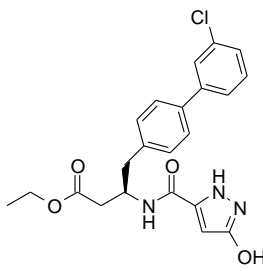
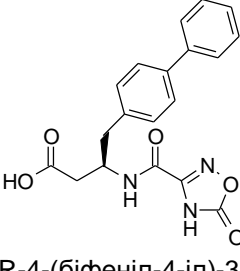
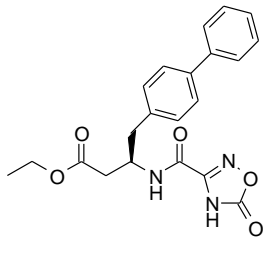
Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, аналогічною описаній у прикладі 5-37:

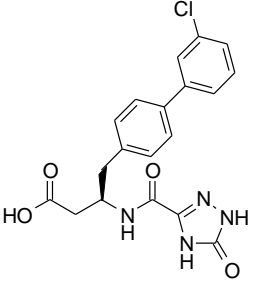
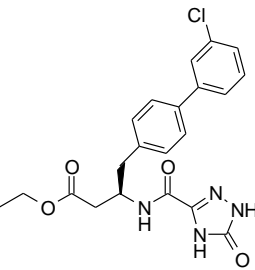
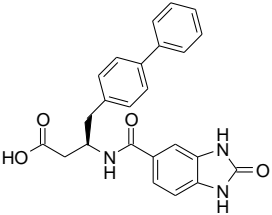
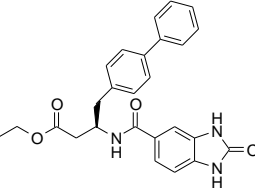
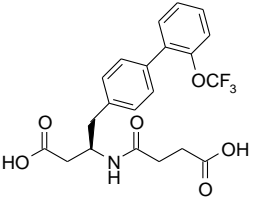
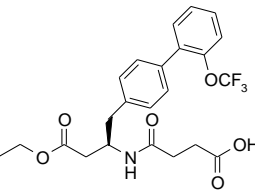
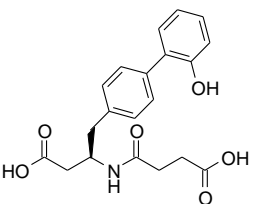
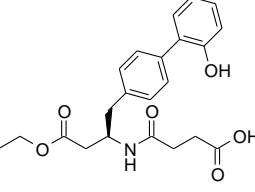
Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	РХМС-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 5-38	 <p>R-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(6-(метилсульфоніламідонікотинамідо)бутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,68 хвил. (D)	488,1
Приклад 5-39	 <p>R-4-(1-карбокси-3-(5'-хлор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,52 хвил. (D)	420,1
Приклад 5-40	 <p>R-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(4-(метилсульфоніламідобензамідо)бутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,57 хвил. (D)	487,2
Приклад 5-41	 <p>R-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-етилтіазол-5-карбоксамідо)бута-нова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,65 хвил. (D)	429,1

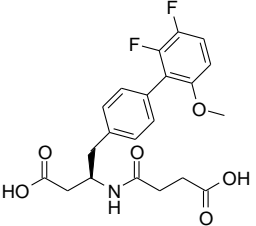
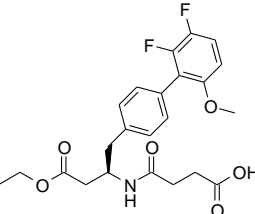
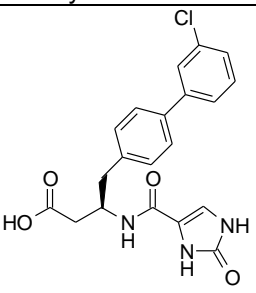
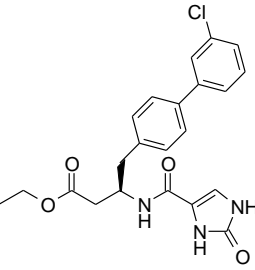
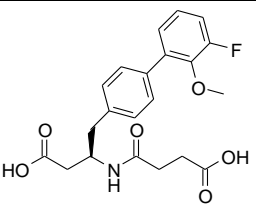
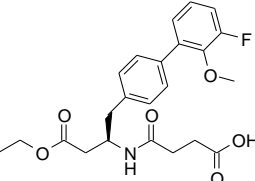
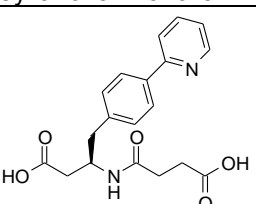
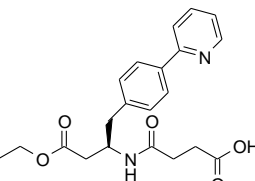
Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	РХМС-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 5-42	 <p>R-4-(1-карбокси-3-(5'-фтор-2'-гідроксибіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,42 хвил. (D)	390,2
Приклад 5-43	 <p>R-4-(1-карбокси-3-(3'-хлор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,53 хвил. (D)	420,2
Приклад 5-44	 <p>R-4-(біфеніл-4-іл)-3-(6-гідроксипіримідин-4-карбоксамідо)-бутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,45 хвил. (D)	378,1
Приклад 5-45	 <p>(R)-3-(4-аміно-4-оксобутанамідо)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,26 хвил. (A)	389,3

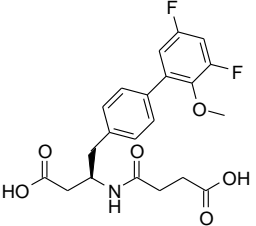
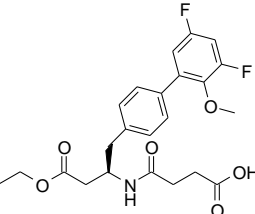
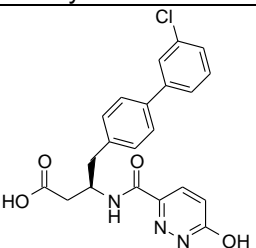
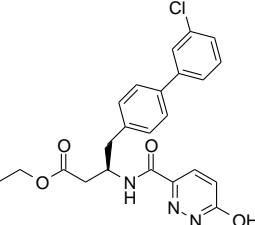
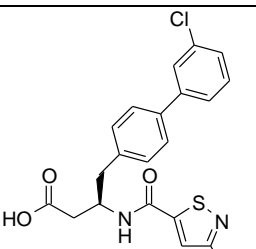
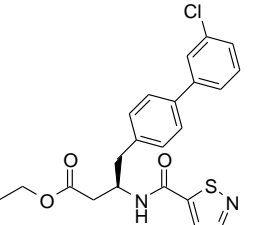
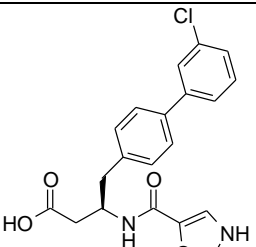
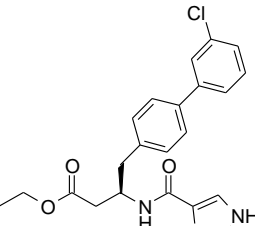
Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	РХМС-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 5-46	 <p>R-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(5-оксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксамідо)бутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,53 хвил. (D)	402,2
Приклад 5-47	 <p>R-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-етилказол-5-карбоксамідо)бута-нова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,60 хвил. (D)	413,3
Приклад 5-48	 <p>R-3-(2-етилказол-5-карбоксамідо)-4-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)бутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,38 хвил. (D)	427,2
Приклад 5-49	 <p>R-4-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)-3-(оксазол-5-карбоксамідо)-бутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,37 хвил. (D)	399,3

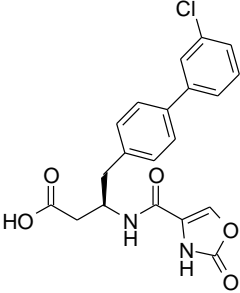
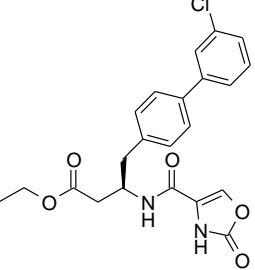
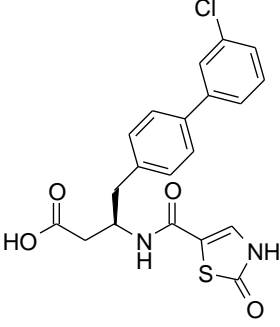
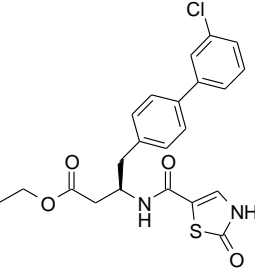
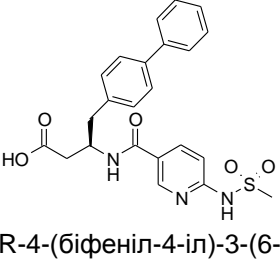
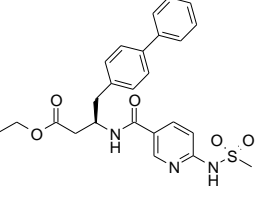
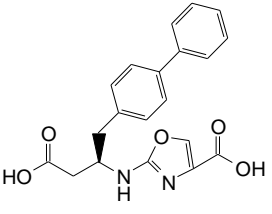
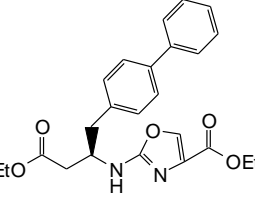
Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	PXMC-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 5-50	 <p>R-3-(1H-бензо[d][1,2,3]три-азол-5-карбоксамідо)-4-(біфеніл-4-іл)бутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,50 хвил. (D)	401,1
Приклад 5-51	 <p>R-4-(біфеніл-4-іл)-3-(5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)-бутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,39 хвил. (D)	367,1
Приклад 5-52	 <p>R-4-(1-карбоксі-3-(3'-(трифторметокси)біфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксо-бутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,57 хвил. (D)	440,1
Приклад 5-53	 <p>(3R)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(5-оксопіролідін-3-карбоксамідо)бутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,37 хвил. (D)	401,3

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	РХМС-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 5-54	 <p>R-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-карбоксамідо)бута-нова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,44 хвил. (D)	400,2
Приклад 5-55	 <p>R-4-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)-3-(3-гідрокси-ізоксазол-5-карбоксамідо)-бутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,37 хвил. (D)	415,1
Приклад 5-56	 <p>R-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(3-гідрокси-1H-піразол-5-карбоксамідо)-бутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,52 хвил. (D)	400,2
Приклад 5-57	 <p>R-4-(біфеніл-4-іл)-3-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксамідо)бута-нова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,77 хвил. (D)	368,2

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	PXMC-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 5-58	 <p>R-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(5-оксо-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамідо)бутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,63 хвил. (D)	401,1
Приклад 5-59	 <p>R-4-(біфеніл-4-іл)-3-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензо[d]імідазол-5-карбоксамідо)-бутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,46 хвил. (D)	416,0
Приклад 5-60	 <p>R-4-(1-карбокси-3-(2'-(трифторметокси)біфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксо-бутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,41 хвил. (D)	440,0
Приклад 5-61	 <p>R-4-(1-карбокси-3-(2'-гідроксибіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,16 хвил. (D)	372,2

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	PXMC-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 5-62	 <p>R-4-(1-карбокси-3-(2'',3'-дифтор-6'-метоксибіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,34 хвил. (D)	422,2
Приклад 5-63	 <p>R-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-4-карбоксамідо)-бутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,16 хвил. (D)	400,1
Приклад 5-64	 <p>R-4-(1-карбокси-3-(3'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,29 хвил. (D)	404,1
Приклад 5-65	 <p>R-4-(1-карбокси-3-(4-піридин-2-іл)феніл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,43 хвил. (D)	356,2

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	РХМС-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 5-66	 <p>R-4-(1-карбокси-3-(3",5'-дифтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,42 хвил. (D)	422,0
Приклад 5-67	 <p>R-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(6-гідроксипіридазин-3-карбоксамідо)-бутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,78 хвил. (D)	412,1
Приклад 5-68	 <p>R-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(3-гідрокси-ізотіазол-5-карбоксамідо)-бутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,53 хвил. (D)	417,1
Приклад 5-69	 <p>R-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-оксо-2,3-дигідрооксазол-5-карбоксамідо)бутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,79 хвил. (D)	401,2

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	PXMC-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 5-70	 <p>R-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-оксо-2,3-дигідрооксазол-4-карбоксамідо)бута-нова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,62 хвил. (D)	401,1
Приклад 5-71	 <p>R-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-оксо-2,3-дигідротіазол-5-карбоксамідо)бута-нова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,73 хвил. (D)	417,2
Приклад 5-72	 <p>R-4-(біфеніл-4-іл)-3-(6-(метилсульфоніл-амідо)нікотинамідо)-бутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,49 хвил. (D)	454,2
Приклад 5-73	 <p>2-((R)-1-Біфеніл-4-ілметил-2-карбоксетиламіно)-оксазол-4-карбонова кислота</p>		Водний розчин NaOH, EtOH, КТ	1,28 хвил. (A)	367,0

Приклад 5-38: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,65 (d, $J=7,1$ Гц, 2 H) 2,91-3,07 (m, 2 H) 3,26 (s, 3 H) 4,70 (m, 1 H) 7,04 (d, $J=8,8$ Гц, 1 H) 7,26-7,33 (m, 1 H) 7,33-7,44 (m, 3 H) 7,47-7,56 (m, 3 H) 7,57 (t, $J=1,9$ Гц, 1 H) 8,02 (dd, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1 H) 8,55 (d, $J=1,78$ Гц, 1 H).

Приклад 5-39: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,36-2,60 (m, 6 H) 2,84 (dd, J=13,4, 6,1 Гц, 1 H) 2,91 (dd, J=13,4, 6,1 Гц, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 4,34-4,58 (m, 1 H) 7,03 (d, J=8,6 Гц, 1 H) 7,18-7,31 (m, 4 H) 7,39 (d, J=8,1 Гц, 2 H).

5 Приклад 5-40: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,51-2,70 (m, 2 H) 2,79-2,99 (m, 2 H) 3,05 (s, 3 H) 4,41-4,62 (m, 1 H) 7,22 (d, J=8,8 Гц, 2 H) 7,33 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,36-7,43 (m, 1 H) 7,46 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,56-7,66 (m, 3 H) 7,69 (t, J=1,8 Гц, 1 H) 7,76 (d, J=8,6 Гц, 2 H) 8,30 (d, J=8,3 Гц, 1 H) 10,09 (s, 1 H) 12,24 (s, 1 H).

10 Приклад 5-41: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 1,28 (t, J=7,6 Гц, 3 H) 2,51-2,60 (m, 2 H) 2,84-2,94 (m, 2 H) 2,97 (q, J=7,6 Гц, 2 H) 4,36-4,56 (m, 1 H) 7,32 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 7,37-7,42 (m, 1 H) 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,60-7,66 (m, 3 H) 7,70 (t, J=1,8 Гц, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,60 (d, J=8,3 Гц, 1 H) 12,30 (br. s., 1 H).

Приклад 5-42: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,23-2,31 (m, 2 H) 2,31-2,43 (m, 4 H) 2,76 (d, J=6,6 Гц, 2 H) 4,16-4,30 (m, 1 H) 6,87-7,02 (m, 2 H) 7,07 (dd, J=9,6, 3,0 Гц, 1 H) 7,21 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 7,50 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,90 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 9,51 (br. s., 1 H).

15 Приклад 5-43: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,33-2,60 (m, 6 H) 2,85 (dd, J=13,7, 6,1 Гц, 1 H) 2,94 (dd, J=13,7, 6,1 Гц, 1 H) 3,45 (s, 3 H) 4,35-4,57 (m, 1 H) 7,14 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,21-7,34 (m, 3 H) 7,38 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1 H) 7,47 (d, J=8,3 Гц, 2 H).

20 Приклад 5-44: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,64 (d, J=5,8 Гц, 2 H) 3,01 (d, J=6,8 Гц, 2 H) 4,51-4,74 (m, 1 H) 7,00 (br. s., 1 H) 7,25-7,35 (m, 3 H) 7,40 (t, J=7,6 Гц, 2 H) 7,53 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,58 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 8,21 (br. s., 1 H).

Приклад 5-45: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,38-2,55 (m, 6 H) 2,85 (dd, J=13,6, 6,3 Гц, 1 H) 2,93 (dd, J=13,6, 6,3 Гц, 1 H) 4,40-4,56 (m, 1 H) 7,27-7,37 (m, 3 H) 7,40 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,54-7,56 (m, 3 H) 7,60 (t, J=1,8 Гц, 1 H).

25 Приклад 5-46: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,51-2,63 (m, 2 H) 2,84 (dd, J=13,6, 8,3 Гц, 1 H) 2,89 (dd, J=13,6, 8,3 Гц, 1 H) 4,40-4,55 (m, 1 H) 7,30 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 7,37-7,42 (m, 1 H) 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,58-7,66 (m, 3 H) 7,70 (t, J=1,9 Гц, 1 H) 8,95 (d, J=8,6 Гц, 1 H) 12,93 (s, 1 H).

30 Приклад 5-47: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 1,25 (t, J=7,6 Гц, 3 H) 2,51-2,59 (m, 2 H) 2,80 (q, J=7,6 Гц, 2 H) 2,84-2,94 (m, 2 H) 4,41-4,56 (m, 1 H) 7,31 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,37-7,42 (m, 1 H) 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,63 (d, J=8,3 Гц, 3 H) 7,70 (t, J=1,9 Гц, 1 H) 8,45 (d, J=8,6 Гц, 1 H) 12,27 (br. s., 1 H).

Приклад 5-48: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 1,33 (t, J=7,6 Гц, 3 H) 2,64 (d, J=6,8 Гц, 2 H) 2,84 (q, J=7,6 Гц, 2 H) 2,98 (d, J=7,01 Гц, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 4,62-4,75 (m, 1 H) 6,94-7,06 (m, 3 H) 7,27 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,40 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 7,54 (s, 1 H).

35 Приклад 5-49: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,51-2,62 (m, 2 H) 2,84 (dd, J=13,7, 7,9 Гц, 1 H) 2,91 (dd, J=13,7, 7,9 Гц, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 4,42-4,55 (m, 1 H) 7,05-7,19 (m, 3 H) 7,25 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,42 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,73 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 8,63 (d, J=8,6 Гц, 1 H).

40 Приклад 5-50: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,69 (d, J=6,8 Гц, 2 H) 2,95-3,10 (m, 2 H) 4,68-4,79 (m, 1 H) 7,21-7,33 (m, 1 H) 7,33-7,47 (m, 4 H) 7,49-7,65 (m, 4 H) 7,76-7,97 (m, 2 H) 8,20-8,42 (m, 1 H).

Приклад 5-51: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,62 (d, J=6,6 Гц, 2 H) 2,96 (d, J=7,3 Гц, 2 H) 4,54-4,68 (m, 1 H) 7,28-7,36 (m, 3 H) 7,40 (t, J=7,7 Гц, 2 H) 7,56 (dd, J=17,2, 7,8 Гц, 4 H).

45 Приклад 5-52: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,34-2,45 (m, 2 H) 2,45-2,59 (m, 4 H) 2,86 (dd, J=13,4, 6,0 Гц, 1 H) 2,93 (dd, J=13,4, 6,0 Гц, 1 H) 4,40-4,55 (m, 1 H) 7,19-7,26 (m, 1 H) 7,34 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,46-7,49 (m, 1 H) 7,51 (t, J=8,0 Гц, 1 H) 7,56 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 7,61 (d, J=7,8 Гц, 1 H).

50 Приклад 5-53: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,04-2,26 (m, 2 H) 2,31-2,46 (m, 2 H) 2,69-2,88 (m, 2 H) 2,94-3,21 (m, 2 H) 4,18-4,37 (m, 1 H) 7,28 (d, J=7,1 Гц, 2 H) 7,35-7,43 (m, 1 H) 7,43-7,54 (m, 2 H) 7,63 (d, J=8,2 Гц, 3 H) 7,70 (t, J=1,9 Гц, 1 H) 7,98 (dd, J=8,3, 2,3 Гц, 1 H) 12,22 (br. s., 1 H).

Приклад 5-54: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,57 (s, 3 H) 2,68 (d, J=6,6 Гц, 2 H) 2,92-3,08 (m, 2 H) 4,64-4,74 (m, 1 H) 7,25-7,33 (m, 1 H) 7,33-7,44 (m, 3 H) 7,44-7,55 (m, 3 H) 7,57 (t, J=1,8 Гц, 1 H).

55 Приклад 5-55: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,64 (d, J=6,3 Гц, 2 H) 2,97 (d, J=7,1 Гц, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 4,58-4,73 (m, 1 H) 6,43 (s, 1 H) 6,96-7,08 (m, 3 H) 7,27 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,42 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 8,71 (d, J=8,3 Гц, 1 H).

Приклад 5-56: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,52-2,67 (m, 2 H) 2,80-2,96 (m, 2 H) 4,38-4,54 (m, 1 H) 5,90 (br. s., 1 H) 7,30 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,35-7,42 (m, 1 H) 7,46 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,61 (d, J=8,3 Гц, 3 H) 7,69 (t, J=1,9 Гц, 1 H) 8,08 (br. s., 1 H).

Приклад 5-57: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,48-2,55 (m, 1 H) 2,64 (d, J=6,8 Гц, 1 H) 2,88-3,00 (m, 2 H) 4,32-4,69 (m, 1 H) 7,26-7,35 (m, 3 H) 7,41 (t, J=7,5 Гц, 2 H) 7,49-7,65 (m, 4 H).

Приклад 5-58: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,62 (d, J=6,6 Гц, 2 H) 2,92-3,01 (m, 2 H) 4,59-4,64 (m, 1 H) 7,28-7,43 (m, 4 H) 7,48-7,56 (m, 3 H) 7,59 (t, J=1,9 Гц, 1 H).

5 Приклад 5-59: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,64 (d, J=6,6 Гц, 2 H) 3,01 (d, J=7,1 Гц, 2 H) 4,63-4,75 (m, 1 H) 7,05 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 7,26-7,32 (m, 1 H) 7,35 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 7,37-7,43 (m, 2 H) 7,44 (d, J=1,0 Гц, 1 H) 7,48 (dd, J=8,1, 1,77 Гц, 1 H) 7,52-7,60 (m, 4 H).

Приклад 5-60: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,30-2,44 (m, 2 H) 2,44-2,64 (m, 4 H) 2,87 (dd, J=13,7, 6,4 Гц, 1 H) 2,95 (dd, J=13,7, 6,4 Гц, 1 H) 4,42-4,53 (m, 1 H) 7,27-7,52 (m, 8 H).

10 Приклад 5-61: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,22-2,32 (m, 2 H) 2,32-2,44 (m, 4 H) 2,76 (d, J=6,6 Гц, 2 H) 4,16-4,29 (m, 1 H) 6,82-6,88 (m, 1 H) 6,89-6,97 (m, 1 H) 7,08-7,17 (m, 1 H) 7,17-7,28 (m, 3 H) 7,47 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,90 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 9,47 (br. s., 1 H) 12,14 (br. s., 1 H).

Приклад 5-62: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,22-2,31 (m, 2 H) 2,33-2,42 (m, 4 H) 2,72-2,85 (m, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 4,16-4,34 (m, 1 H) 6,92 (ddd, J=9,4, 3,79, 1,8 Гц, 1 H) 7,21-7,33 (m, 4 H) 7,34-7,45 (m, 1 H) 7,92 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 12,14 (br. s., 2 H).

15 Приклад 5-63: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,42-2,48 (m, 2 H) 2,85 (d, J=6,8 Гц, 2 H) 4,30-4,46 (m, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,30 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,36-7,42 (m, 1 H) 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,63 (d, J=8,1 Гц, 3 H) 7,67-7,77 (m, 2 H) 10,13 (br. s., 1 H) 10,22 (br. s., 1 H) 12,26 (br. s., 1 H).

20 Приклад 5-64: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,35-2,60 (m, 6 H) 2,85 (dd, J=13,7, 6,4 Гц, 1 H) 2,93 (dd, J=13,7, 6,4 Гц, 1 H) 3,65 (s, 3 H) 4,37-4,58 (m, 1 H) 7,05-7,18 (m, 3 H) 7,30 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,44 (d, J=8,3 Гц, 2 H).

Приклад 5-65: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,38-2,56 (m, 6 H) 2,85 (dd, J=13,4, 7,3 Гц, 1 H) 2,89 (dd, J=13,4, 7,3 Гц, 1 H) 4,40-4,52 (m, 1 H) 7,26-7,35 (m, 3 H) 7,36-7,46 (m, 2 H) 7,52-7,61 (m, 3 H).

25 Приклад 5-66: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,31-2,58 (m, 6 H) 2,68-2,99 (m, 2 H) 3,63 (s, 3 H) 4,33-4,56 (m, 1 H) 6,92-7,18 (m, 3 H) 7,30-7,38 (m, 1 H) 7,38-7,46 (m, 2 H).

Приклад 5-67: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,51-2,65 (m, 2 H) 2,86 (dd, J=13,7, 8,1 Гц, 1 H) 2,95 (dd, J=13,7, 8,1 Гц, 1 H) 4,42-4,61 (m, 1 H) 6,89-6,99 (m, 1 H) 7,30 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 7,37-7,42 (m, 1 H) 7,42-7,51 (m, 1 H) 7,62 (d, J=8,1 Гц, 3 H) 7,69 (t, J=1,8 Гц, 1 H) 7,76 (d, J=9,9 Гц, 1 H) 8,41 (d, J=9,1 Гц, 1 H) 12,26 (br. s., 1 H) 13,40 (s, 1 H).

30 Приклад 5-68: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,51-2,57 (m, 2 H) 2,90 (d, J=6,8 Гц, 2 H) 4,34-4,52 (m, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,31 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,39 (dd, J=7,6, 1,77 Гц, 1 H) 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,59-7,66 (m, 3 H) 7,70 (t, J=1,8 Гц, 1 H) 8,74 (d, J=8,6 Гц, 1 H).

35 Приклад 5-69: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,61 (d, J=6,6 Гц, 2 H) 2,89-3,02 (m, 2 H) 4,53-4,71 (m, 1 H) 7,16-7,37 (m, 4 H) 7,39 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,45-7,57 (m, 3 H) 7,59 (t, J=1,8 Гц, 1 H) 8,20 (d, 1 H).

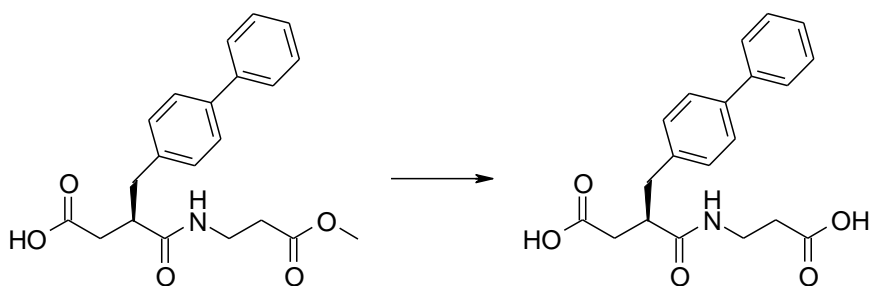
Приклад 5-70: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,41-2,57 (m, 2 H) 2,73-2,96 (m, 2 H) 4,35-4,46 (m, 1 H) 7,30 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 7,35-7,44 (m, 1 H) 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,57-7,67 (m, 4 H) 7,70 (t, J=1,9 Гц, 1 H) 8,23 (d, J=8,3 Гц, 1 H) 11,14 (s, 1 H) 12,29 (br. s., 1 H).

40 Приклад 5-71: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,58 (dd, J=6,8, 1,8 Гц, 2 H) 2,95 (dd, J=7,0, 3,4 Гц, 2 H) 4,53-4,66 (m, 1 H) 7,27-7,36 (m, 3 H) 7,36-7,43 (m, 2 H) 7,49-7,57 (m, 3 H) 7,59 (t, J=1,7 Гц, 1 H).

Приклад 5-72: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,60-2,71 (m, 2 H) 3,03 (dd, J=6,9, 4,7 Гц, 2 H) 3,28 (s, 3 H) 4,65-4,76 (m, 1 H) 7,06 (d, J=8,8 Гц, 1 H) 7,23-7,38 (m, 3 H) 7,38-7,47 (m, 2 H) 7,50-7,64 (m, 5 H) 8,03 (dd, J=8,8, 2,3 Гц, 1 H) 8,17 (d, 1 H) 8,56 (br. s., 1 H).

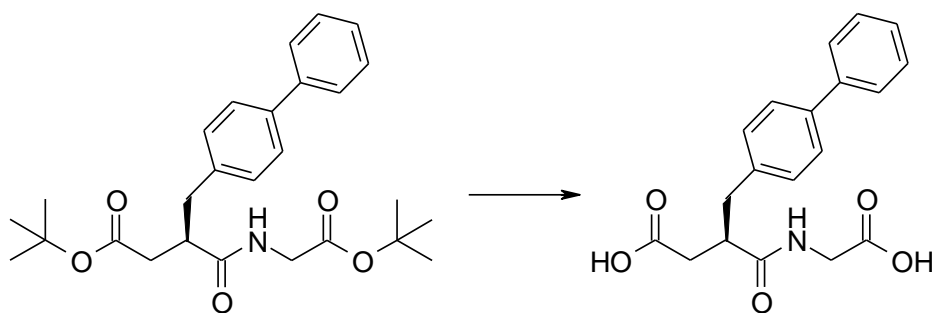
45 Приклад 5-73: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,43-2,59 (m, 2 H) 2,82-2,95 (m, 2 H) 4,04-4,16 (m, 1 H) 7,30 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 7,34 (t, J=7,3 Гц, 1 H) 7,45 (t, J=7,6 Гц, 2 H) 7,59 (d, J=8,1 Гц, 3 H) 7,64 (d, J=8,6 Гц, 2 H) 8,03 (s, 1 H) 12,45 (br. s., 2 H).

50 Приклад 6-1: Синтез (R)-3-(біфеніл-4-ілметил)-4-(2-карбоксиетиламіно)-4-оксобутанової кислоти



До розчину (R)-3-(біфеніл-4-ілметил)-4-(3-метокси-3-оксопропіламіно)-4-оксобутанової
 5 кислоти (22,1 мг, 0,060 ммоль) в ТГФ (0,6 мл) та метанолі (0,1 мл) при кімнатній температурі
 додають 1М водний розчин NaOH (0,12 мл, 0,12 ммоль). Після перемішування впродовж 3 годин
 додатково додають 1М водний розчин NaOH (0,12 мл, 0,12 ммоль). Реакційну суміш
 перемішують впродовж 30 хвилин та реакцію зупиняють за допомогою 0,5 мл 1М водного
 розчину HCl та 0,5 мл сольового розчину. Цю суміш двічі екстрагують етилацетатом та
 10 органічний шар концентрують при зниженому тиску та одержують (R)-3-(біфеніл-4-ілметил)-4-(2-
 карбоксиетиламіно)-4-оксобутанову кислоту (16,4 мг). ВЕРХ: Час утримання = 1,04 хвил. (умови
 А); МС (m+1) = 356,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн. 2,13-2,31 (m, 3 H) 2,59-2,65 (m, 1
 H) 2,81-2,90 (m, 2 H) 3,12-3,27 (m, 2 H) 7,26 (d, 2 H, J=8 Гц) 7,34 (t, 1 H, J=7,4 Гц) 7,45 (t, 2 H,
 J=7,7 Гц) 7,57 (d, 2 H, J=8,1 Гц) 7,63-7,65.

Приклад 7-1: Синтез (R)-3-біфеніл-4-ілметил-N-карбоксиметилбурштинової кислоти



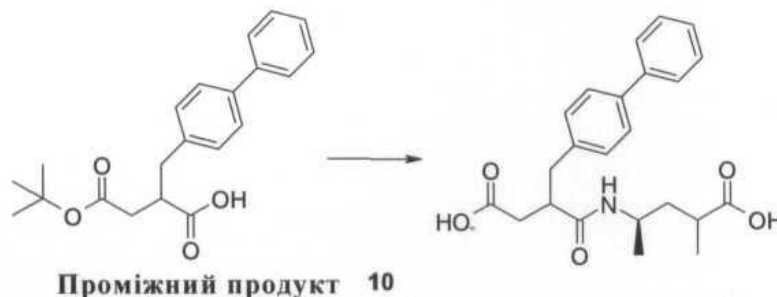
Розчин (R)-трет-бутил-3-(біфеніл-4-ілметил)-4-(2-трет-бутоксид-2-оксоетиламіно)-4-
 20 оксобутаноату (40 мг, 0,088 ммоль) та ТФК (0,5 мл, 6,49 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) перемішують
 впродовж 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують при зниженому
 тиску, та отриманий залишок суспендують в ДХМ (0,5 мл) та гептан (2 мл), та збирають в лійці
 та одержують (R)-3-біфеніл-4-ілметил-N-карбоксиметилбурштинову кислоту (9,6 мг). ВЕРХ: Час
 утримання = 1,26 хвил. (умови А); МС (m+1) = 342,0; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн. 2,39
 25 (dd, J=16,67, 5,31 Гц, 1 H) 2,63-2,82 (m, 2 H) 2,98-3,14 (m, 2 H) 3,84 та 3,95 (AB, 2 H, J=17,8 Гц)
 7,26-7,33 (m, 3 H) 7,40 (t, J=7,71 Гц, 2 H) 7,56 (dd, J=19,96, 8,08 Гц, 4 H).

Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, аналогічною описаній у прикладі 7-1:

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 7-2	 (R)-3-біфеніл-4-ілметил-N-(3-карбоксипропіл)-бурштинова кислота	 Проміжний продукт 3	ТФК, ДХМ, КТ	1,35 хвил. (А)	370,0

Приклад 7-2: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн. 1,51-1,58 (m, 2 H) 2,12-2,21 (m, 3 H) 2,49-2,65 (m, 2 H) 2,81-2,89 (m, 2 H) 2,94-3,08 (m, 2 H) 7,26 (d, 2 H, $J=8,1$ Гц) 7,32-7,36 (m, 1 H) 7,43-7,46 (m, 2 H) 7,57 (d, 2 H, $J=8,0$ Гц) 7,63-7,65 (m, 2H).

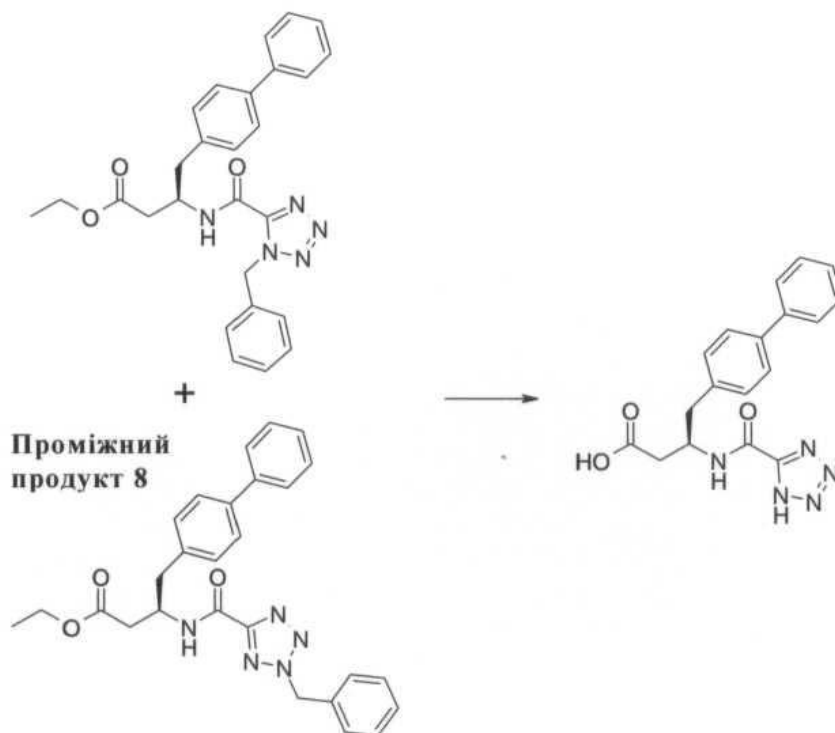
Приклад 8-1: Синтез (R)-4-(2-біфеніл-4-ілметил-3-карбоксипропіоніл-аміно)-2-метилпентанової кислоти



При перемішуванні до розчину 4-трет-бутилового ефіру 2-біфеніл-4-ілметилбурштинової
кислоти (100 мг, 0,29 ммоль) в ДМФА (10 мл) додають НОБт (45 мг, 0,29 ммоль) та EDCI (56 мг,
0,29 ммоль) та суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин, потім
додають трифторацетат етилового ефіру (2R,4R)-4-аміно-2-метилпентанової кислоти (47 мг,
0,29 ммоль) та триетиламін (89 мг, 0,87 ммоль) та суміш перемішують при кімнатній
температурі впродовж 5 год. Реакцію зупиняють водою та екстрагують етилацетатом.
Органічний шар промивають водою, сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію та
фільтрують. Розчинник видаляють при зниженому тиску та одержують 9-трет-бутиловий ефір, 1-
етилловий ефір (2R, 4R)-7-біфеніл-4-ілметил-2,4-диметил-6-оксононандикарбонової кислоти.

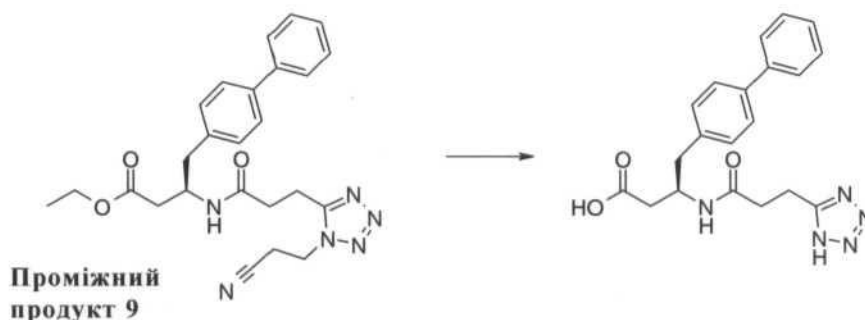
Потім до розчину 9-трет-бутилового ефіру, 1-етилового ефіру (2R, 4R)-7-біфеніл-4-ілметил-
2,4-диметил-6-оксононандикарбонової кислоти EtOH (4 мл) додають 1М водний розчин NaOH (4
мл) та суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 30 хвил. Цю суміш підкислюють
до pH 2-3 1М водним розчином HCl та екстрагують етилацетатом. Розчинник видаляють при
зниженому тиску та залишок очищують за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням
градієнтного режиму 10-100 % MeCN/вода (0,1 % ТФК). Ліофілізація відповідних фракцій
забезпечує одержання (R)-4-(2-біфеніл-4-ілметил-3-карбоксипропіоніл-аміно)-2-метилпентанової
кислоти. ВЕРХ: Час утримання = 1,13 хвил. (умови С); МС 398,2 (M+1); ^1H - ЯМР (400 МГц,
DMSO- d_6) δ част./млн. 0,93 (m, 6H), 1,23 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,82 (m,
1H), 3,72 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,71 (m, 1H),
12,07 (s, 1H).

Приклад 9-1: Синтез (R)-4-біфеніл-4-іл-3-[(1H-тетразол-5-карбоніл)-аміно]-масляної кислоти



До суміші етилового ефіру (R)-3-[(1-бензил-1H-тетразол-5-карбоніл)-аміно]-4-біфеніл-4-ілмасляної кислоти та етилового ефіру (R)-3-[(2-бензил-2H-тетразол-5-карбоніл)-аміно]-4-біфеніл-4-ілмасляної кислоти (180 мг, 0,383 ммоль) в EtOH (1 мл) та ТГФ (1 мл) додають 1М водний розчин LiOH (2 мл). Після перемішування впродовж 0,5 год. реакційну суміш підкислюють 1М водним розчином HCl. суміш екстрагують етилацетатом, сушать над Na₂SO₄ та концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють у MeOH та гідрують за допомогою 10 % Pd/C при кімнатній температурі впродовж 3 годин та при 40 °C впродовж 2 год. Реакційну суміш концентрують та очищують за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою та одержують (R)-4-біфеніл-4-іл-3-[(1H-тетразол-5-карбоніл)-аміно]-масляну кислоту. ВЕРХ: Час утримання = 1,18 хвил. (умови D); МС (m+1) = 352; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн. 2,56 (dd, J=5,81, 15,92 Гц, 1H), 2,67 (dd, J=7,58, 15,92 Гц, 1H), 2,85-2,99 (m, 2H), 4,55-4,64 (m, 1H), 7,26-7,35 (m, 3H), 7,43 (dd, J=7,83, 7,83 Гц, 2H), 7,56 (d, J=8,08 Гц, 2H), 7,62 (d, J=7,07 Гц, 2H), 9,28 (d, 8,84 Гц, 1H), 12,28 (s, 1H).

Приклад 10-1: (R)-4-Біфеніл-4-іл-3-(3-1H-тетразол-5-ілпропіонаміно)-масляна кислота

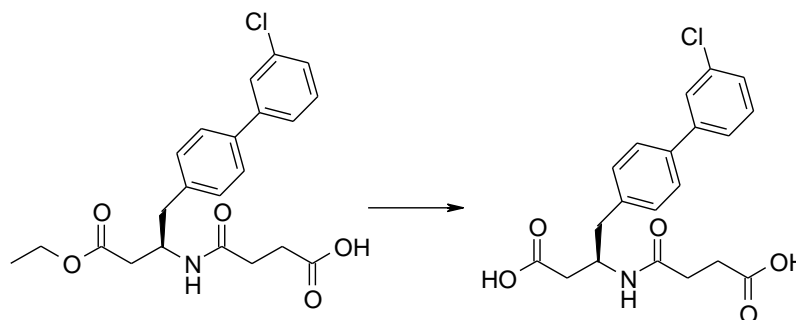


До розчину етилового ефіру (R)-4-біфеніл-4-іл-3-{3-[1-(2-ціаноетил)-1H-тетразол-5-іл]-пропіонаміно}-масляної кислоти (137 мг, 0,297 ммоль) в ДХМ (8 мл) при кімнатній температурі додають ДБУ (1,507 мл, 10,00 ммоль) та суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 год. Реакційну суміш екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднаний органічний шар промивають насиченим розчином NH₄Cl, сольовим розчином та сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, від 2 до 10 % EtOH/ДХМ) та

одержують етиловий ефір (R)-4-біфеніл-4-іл-3-(3-Н-тетразол-5-ілпропіонаміно)-масляної кислоти (37 мг). До отриманого ефіру в EtOH (2 мл) при кімнатній температурі додають 1М водний розчин NaOH (1 мл, 1,0 ммоль) та суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 год. До реакційної суміші додають 1 мл 1М водного розчину HCl до pH=4 та суміш очищують за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою [від 30 до 60 % ацетонітрил-H₂O (0,1 % ТФК)] та одержують (R)-4-біфеніл-4-іл-3-(3-Н-тетразол-5-ілпропіонаміно)-масляну кислоту. ВЕРХ: Час утримання = 1,24 хвил. (умови С); МС (m+1) = 380; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн. 2,37 (dd, J=6,7, 2,1 Гц, 2 H), 2,53 (t, J=7,6 Гц, 2 H), 2,69-2,82 (m, 2 H), 3,02 (t, J=7,7 Гц, 2 H), 4,17-4,29 (m, 1 H), 7,22 (d, J=8,3 Гц, 2 H), 7,34 (tt, J=7,3, 1,3 Гц, 1 H), 7,42-7,48 (m, 2 H), 7,57 (d, J=8,3 Гц, 2 H), 7,64 (dd, J=8,2, 1,1 Гц, 2 H), 8,00 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 12,21 (br. s., 1 H), 15,92 (br. s., 1 H).

Хіральна ВЕРХ: Час утримання = 5,64 хвил. Колонка: Daicel CHIRALCEL OJ-H (4,6 × 100 мм); швидкість потоку = 1 мл/хвил.; елюент: EtOH (містить 0,1 % ТФК)/гептан = 2/8.

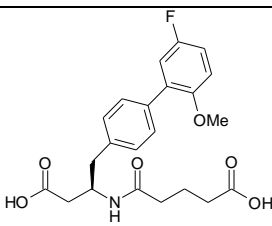
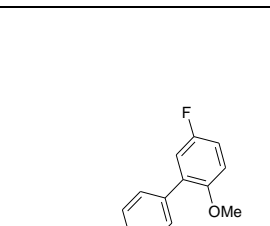
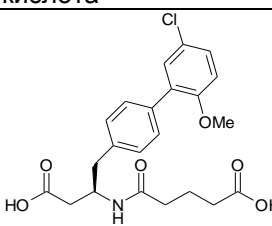
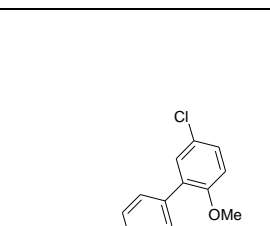
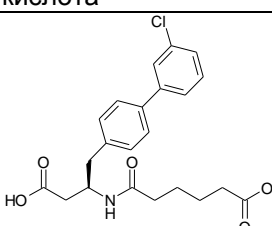
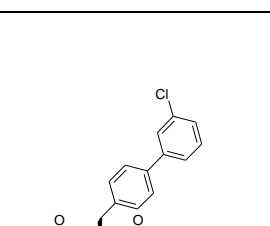
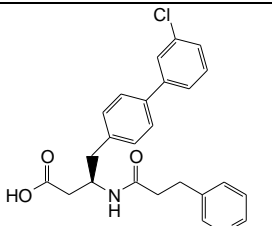
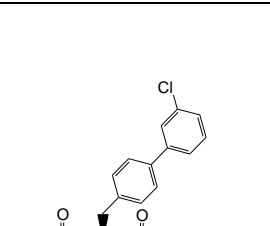
Приклад 11-1: Синтез (R)-4-(1-карбокси-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанової кислоти

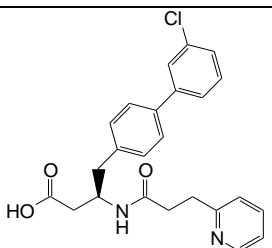
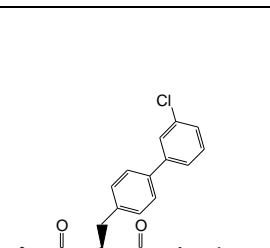
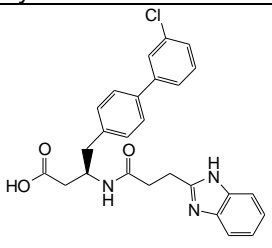
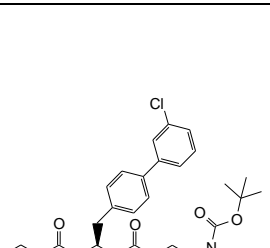

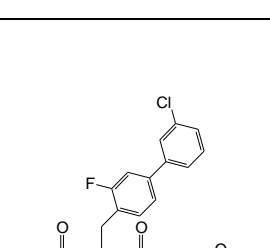
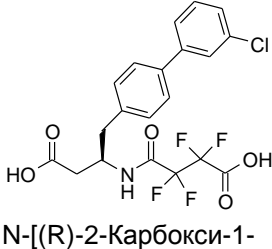
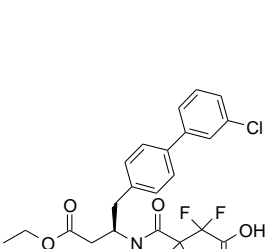


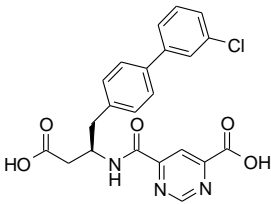
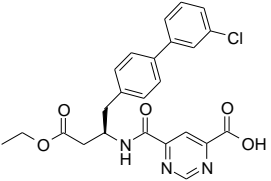
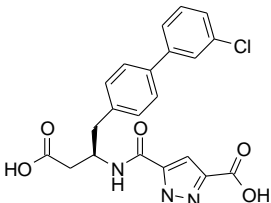
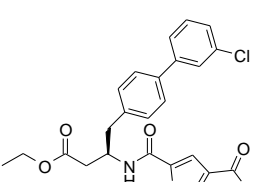
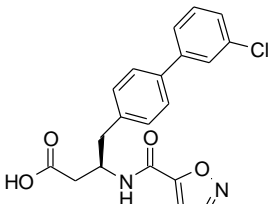
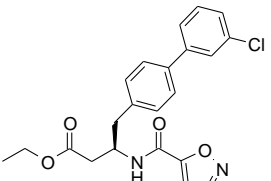
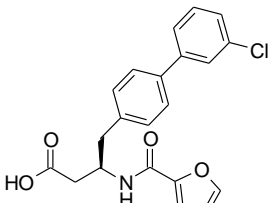
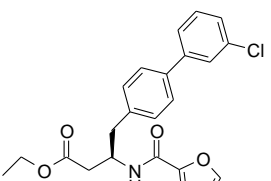
До розчину (R)-4-(1-(біфеніл-4-іл)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутанової кислоти (110 мг, 0,263 ммоль) в ТГФ (2 мл) та метанолі (0,2 мл) при кімнатній температурі додають 1М водний розчин NaOH (1,053 мл, 1,053 ммоль). Після перемішування впродовж 1 години реакцію зупиняють 0,1 М водним розчином HCl, та розчин розбавляють за допомогою ДХМ (15 мл) та перемішують впродовж 1,5 години. Тверду речовину, що осіла, збирають в лійці, промивають водою, ДХМ, гептаном та потім ДХМ в зазначеному порядку та сушать при зниженому тиску та одержують (R)-4-(1-карбокси-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанову кислоту (66 мг). ВЕРХ: Час утримання = 0,87 хвил. (умови В); МС (m+1) = 390,0; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн. 2,39-2,55 (m, 6 H) 2,86 (A від ABX, J_{ab}=13,6 Гц, J_{ax}=7,6 Гц, 1 H) 2,92 (B від ABX, J_{ab}=13,6 Гц, J_{bx}=6,2 Гц, 1 H) 4,42-4,49 (m, 1 H) 7,30-7,34 (m, 3 H) 7,40 (t, J=7,4 Гц, 1 H) 7,51-7,56 (m, 3 H) 7,60 (t, J=1,8 Гц, 1 H).

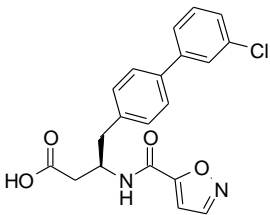
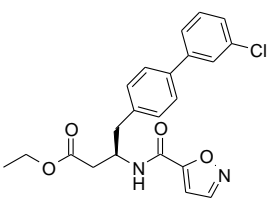
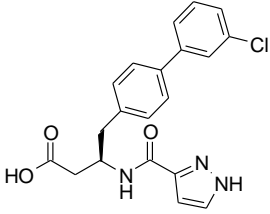
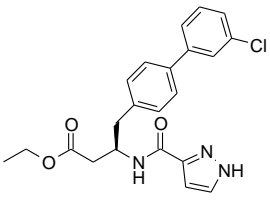
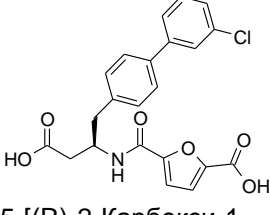
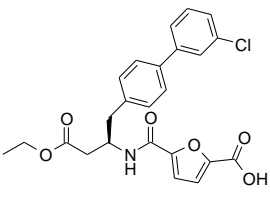
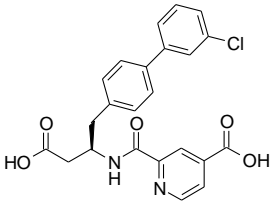
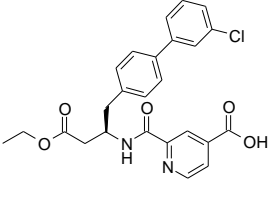
Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, аналогічною описаній у прикладі 11-1:

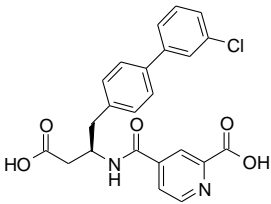
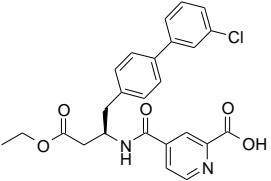
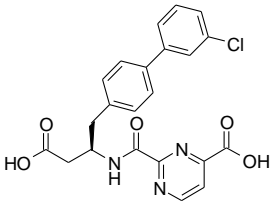
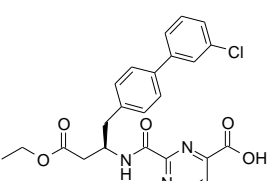
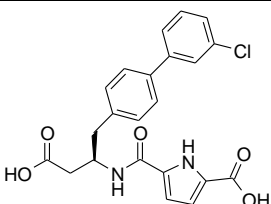
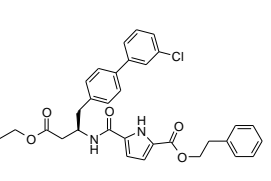
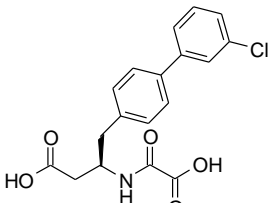
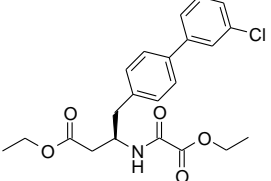
Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-РТ (умови)	МС (M+1)
Приклад 11-2	 (R)-5-(1-карбокси-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-5-оксопентанова кислота		Водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	0,79 хвил. (В)	404,1

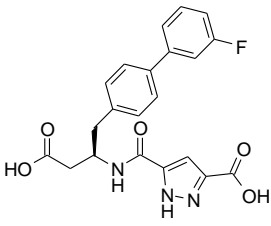
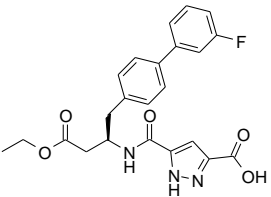
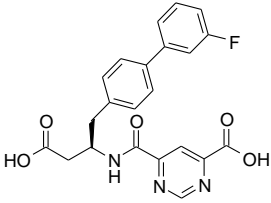
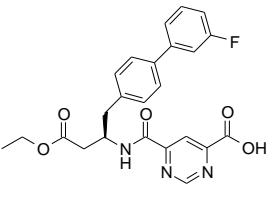
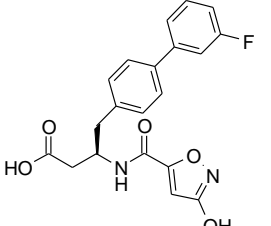
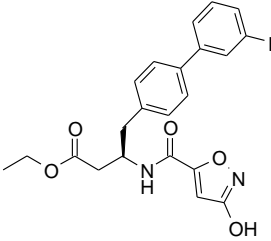
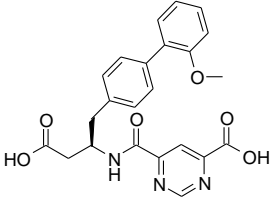
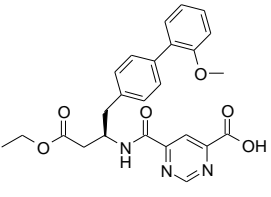
Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 11-3	 <p>(R)-5-(1-карбокси-3-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-5-оксопентанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	0,65 хвил. (В)	418,2
Приклад 11-4	 <p>(R)-5-(1-карбокси-3-(5'-хлор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-5-оксопентанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	0,63 хвил. (В)	434,3
Приклад 11-5	 <p>(R)-6-(1-карбокси-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-6-оксогексанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	1,40 хвил. (А)	418,3
Приклад 11-6	 <p>(R)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(3-(піридин-3-іл)пропанамідо)-бутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	1,40 хвил. (А)	423,3

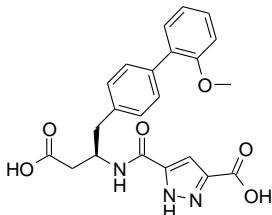
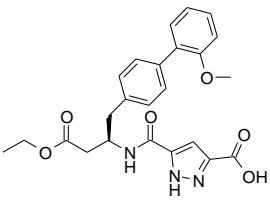
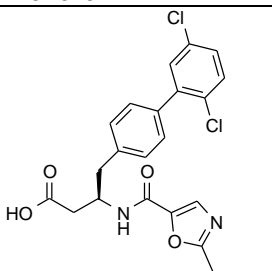
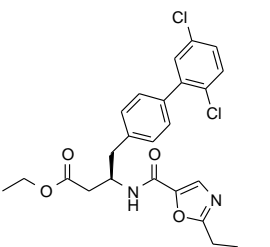
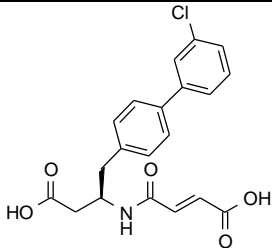
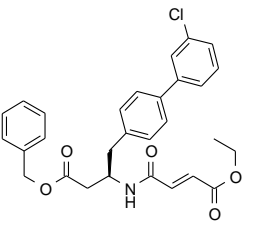
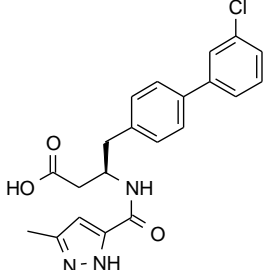
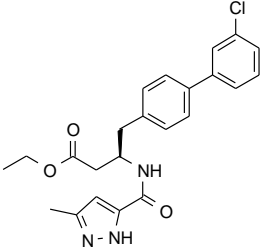
Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 11-7	 <p>(R)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(3-(піридин-2-іл)пропанамідо)-бутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	1,39 хвил. (А)	423,3
Приклад 11-9	 <p>(R)-3-(3-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)пропанамідо)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	1,50 хвил. (В)	462,3
Приклад 11-10	 <p>4-(1-карбокси-3-(3'-хлор-3-фторбіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксо-бутанова кислота</p>		Водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, 50 °C	0,72 хвил. (В)	408,2
Приклад 11-11	 <p>N-[(R)-2-Карбокси-1-(3'-хлорбіфеніл-4-ілметил)-етил]-2,2,3,3-тетрафтор-бурштинова кислота</p>		Водний розчин NaOH, EtOH, КТ	1,16 хвил. (С)	462,2

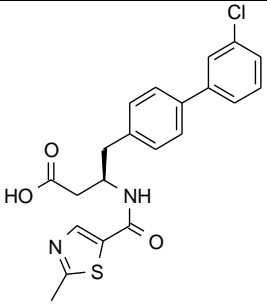
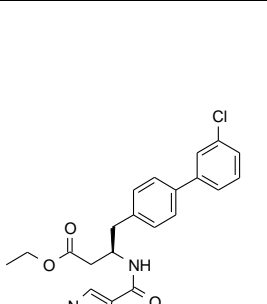
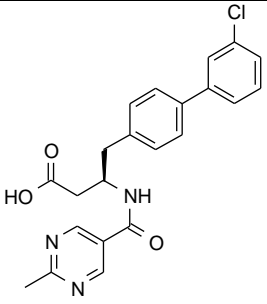
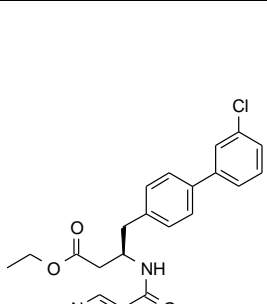
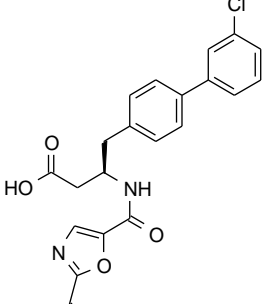
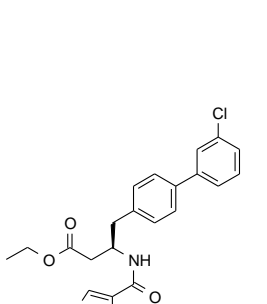
Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 11-12	 <p>6-[(R)-2-Карбокси-1-(3'-хлорбіфеніл-4-ілметил)-етил-карбамоїл]-піримідин-4-карбонова кислота</p>		Водний розчин NaOH, EtOH, КТ	1,34 хвил. (C)	440,2
Приклад 11-13	 <p>5-[(R)-2-Карбокси-1-(3'-хлорбіфеніл-4-ілметил)-етилкарбамоїл]-1H-піразол-3-карбонова кислота</p>		Водний розчин NaOH, EtOH, 50 °C	1,09 хвил. (C)	428,2
Приклад 11-14	 <p>(R)-4-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-3-[(3-гідроксиізоксазол-5-карбоніл)-аміно]-масляна кислота</p>		Водний розчин NaOH, EtOH, КТ	1,17 хвил. (C)	401,0
Приклад 11-15	 <p>(R)-4-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-3-[(оксазол-5-карбоніл)-аміно]-масляна кислота</p>		Водний розчин NaOH, EtOH, КТ	1,12 хвил. (C)	385,2

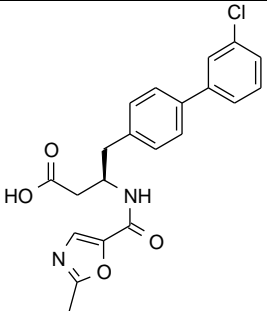
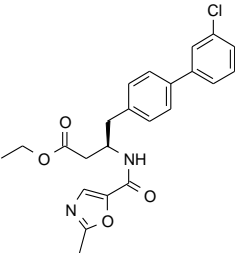
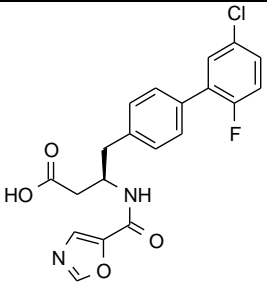
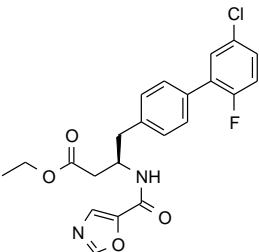
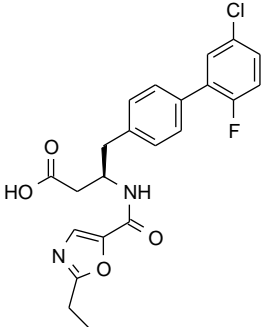
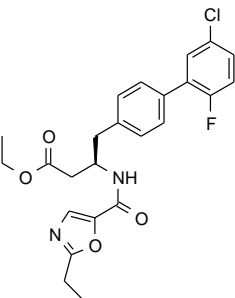
Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 11-16	 <p>(R)-4-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-3-[(ізоксазол-5-карбоніл)-аміно]-масляна кислота</p>		BCl ₃ , ДХМ, КТ	1,15 хвил. (C)	385,1
Приклад 11-17	 <p>(R)-4-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-3-[(1Н-піразол-3-карбоніл)-аміно]-масляна кислота</p>		Водний розчин NaOH, EtOH, 50 °C	1,18 хвил. (C)	384,3
Приклад 11-18	 <p>5-[(R)-2-Карбокси-1-(3'-хлорбіфеніл-4-ілметил)-етилкарбамоїл]-фуран-2-карбонова кислота</p>		Водний розчин NaOH, EtOH, 50 °C	1,08 хвил. (C)	428,2
Приклад 11-19	 <p>2-[(R)-2-Карбокси-1-(3'-хлорбіфеніл-4-ілметил)-етилкарбамоїл]-ізонікотинова кислота</p>		Водний розчин NaOH, EtOH, КТ	1,04 хвил. (C)	439,3

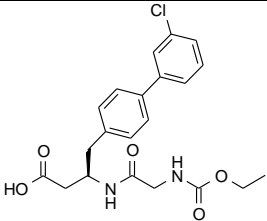
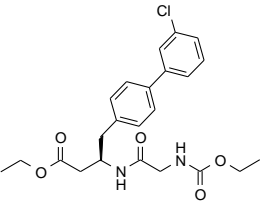
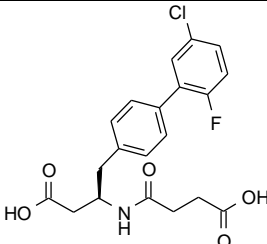
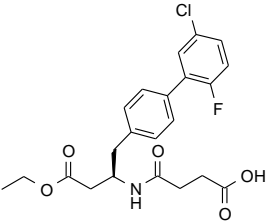
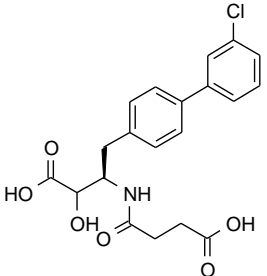
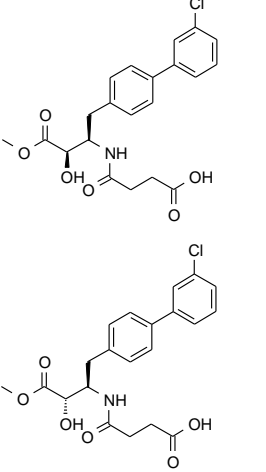
Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 11-20	 <p>4-[(R)-2-Карбокси-1-(3'-хлорбіфеніл-4-ілметил)-етил-карбамоїл]-піридин-2-карбонова кислота</p>		Водний розчин NaOH, EtOH, КТ	1,03 хвил. (C)	439,2
Приклад 11-21	 <p>2-[(R)-2-Карбокси-1-(3'-хлорбіфеніл-4-ілметил)-етилкарбамоїл]-піримідин-4-карбонова кислота</p>		Водний розчин NaOH, EtOH, КТ	0,89 хвил. (C)	440,1
Приклад 11-22	 <p>5-[(R)-2-Карбокси-1-(3'-хлорбіфеніл-4-ілметил)-етил-карбамоїл]-1H-пірол-2-карбонова кислота</p>		Водний розчин NaOH, EtOH, КТ	1,09 хвил. (C)	427,3
Приклад 11-23	 <p>(R)-4-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-3-(оксаліламіно)-масляна кислота</p>		Водний розчин NaOH, EtOH, КТ	0,9 хвил. (C)	362,1

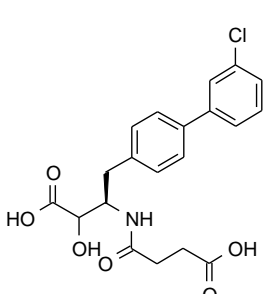
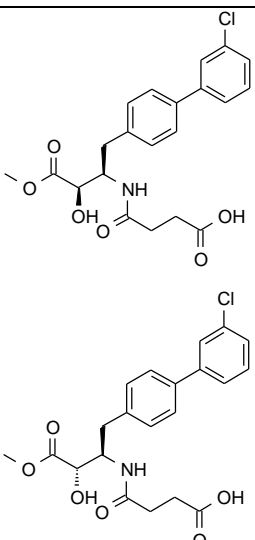
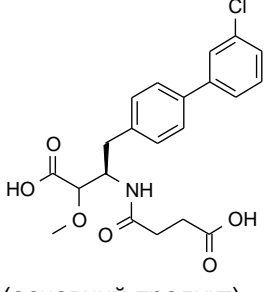
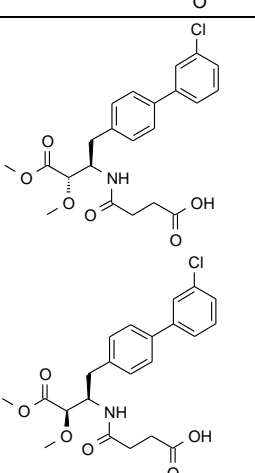
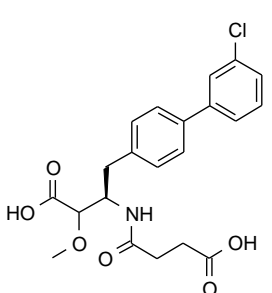
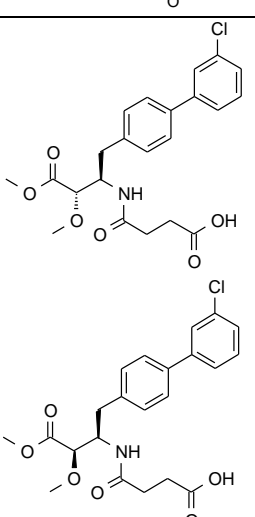
Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 11-24	 <p>5-[(R)-2-Карбокси-1-(3'-фторбіфеніл-4-ілметил)-етил-карбамоїл]-1H-піразол-3-карбонова кислота</p>		Водний розчин NaOH, EtOH, 50 °C	0,96 хвил. (C)	412,1
Приклад 11-25	 <p>6-[(R)-2-Карбокси-1-(3'-фторбіфеніл-4-ілметил)-етил-карбамоїл]-піримідин-4-карбонова кислота</p>		Водний розчин NaOH, EtOH, КТ	0,97 хвил. (C)	424,4
Приклад 11-26	 <p>(R)-4-(3'-Фторбіфеніл-4-іл)-3-[(3-гідроксиізоксазол-5-карбоніл)-аміно]-масляна кислота</p>		Водний розчин NaOH, EtOH, КТ	0,83 хвил. (C)	385,1
Приклад 11-27	 <p>6-[(R)-2-Карбокси-1-(2'-метоксибіфеніл-4-ілметил)-етил-карбамоїл]-піримідин-4-карбонова кислота</p>		Водний розчин NaOH, EtOH, КТ	1,22 хвил. (C)	436,2

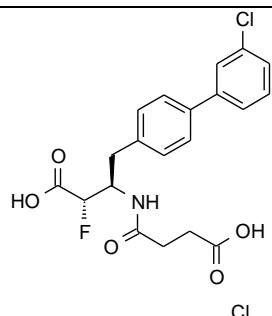
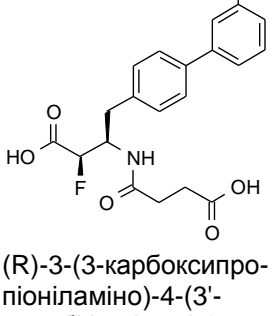
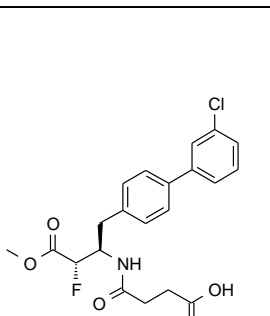
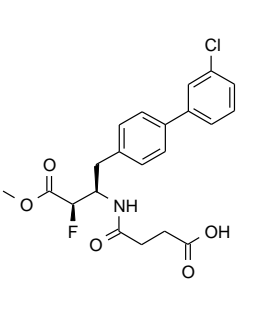
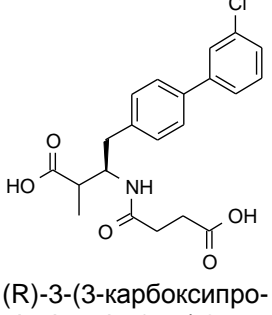
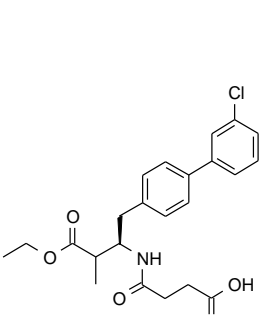
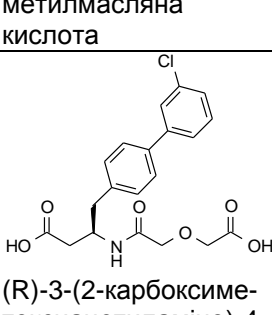
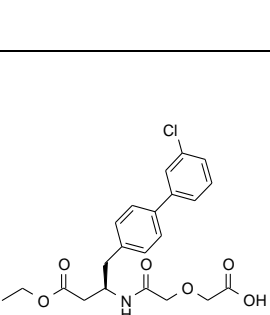
Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-РТ (умови)	МС (M+1)
Приклад 11-28	 <p>5-[(R)-2-Карбокси-1-(2'-метоксибіфеніл-4-ілметил)-етилкарбамоїл]-1H-піразол-3-карбонова кислота</p>		Водний розчин NaOH, EtOH, 50 °C	0,98 хвил. (C)	424,0
Приклад 11-29	 <p>(R)-4-(2',5'-Дихлорбіфеніл-4-іл)-3-[(2-етиліоксазол-5-карбоніл)-аміно]-масляна кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,52 хвил. (D)	448,1
Приклад 11-30	 <p>(E)-3-[(R)-2-Карбокси-1-(3'-хлорбіфеніл-4-ілметил)-етилкарбамоїл]-акрилова кислота</p>		Водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	1,12 хвил. (A)	388,3
Приклад 11-31	 <p>(R)-4-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-3-[(5-метил-2H-піразол-3-карбоніл)-аміно]-масляна кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,52 хвил. (D)	398,1

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 11-32	 <p>(R)-4-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-3-[(2-метилтіазол-5-карбоніл)-аміно]-масляна кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,56 хвил. (D)	415,0
Приклад 11-33	 <p>(R)-4-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-3-[(2-метилпіримідин-5-карбоніл)-аміно]-масляна кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,56 хвил. (D)	410,1
Приклад 11-34	 <p>(R)-4-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-3-[(2-ізопропініл-оксазол-5-карбоніл)-аміно]-масляна кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,75 хвил. (D)	425,1

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 11-35	 <p>(R)-4-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-3-[(2-метилоксазол-5-карбоніл)-аміно]-масляна кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,63 хвил. (D)	399,1
Приклад 11-36	 <p>(R)-4-(5'-Хлор-2'-фторбіфеніл-4-іл)-3-[(оксазол-5-карбоніл)-аміно]-масляна кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,62 хвил. (D)	403,0
Приклад 11-37	 <p>(R)-4-(5'-Хлор-2'-фторбіфеніл-4-іл)-3-[(2-етилоксазол-5-карбоніл)-аміно]-масляна кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,73 хвил. (D)	431,1

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 11-38	 <p>(R)-4-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-етоксикарбоніл-аміноацетиламіно)-масляна кислота</p>		Водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	0,80 хвил. (В)	419,2
Приклад 11-39	 <p>(R)-3-(3-Карбоксипропіоніл-аміно)-4-(5'-хлор-2'-фторбіфеніл-4-іл)-масляна кислота</p>		Водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ	0,66 хвил. (В)	408,1
Приклад 11-40	 <p>(основной продукт) (R)-3-(3-карбоксипропіоніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-гідроксимасляна кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,07 хвил. (А)	406,0

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-РТ (умови)	МС (M+1)
Приклад 11-41	 <p>(другорядний продукт) (R)-3-(3-карбоксипропіоніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-гідроксимасляна кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,04 хвил. (A)	406,0
Приклад 11-42	 <p>(основний продукт) (R)-3-(3-карбоксипропіоніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-метоксимасляна кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	0,97 хвил. (A)	420,1
Приклад 11-43	 <p>(другорядний продукт) (R)-3-(3-карбоксипропіоніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-метоксимасляна кислота</p>		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	0,96 хвил. (A)	420,1

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 11-44	  (R)-3-(3-карбоксипропіоніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-фтормасляна кислота	 	Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,07 хвил. (А)	408,1
Приклад 11-45	 (R)-3-(3-карбоксипропіоніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-метилмасляна кислота		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	0,53 хвил. (В)	404
Приклад 11-46	 (R)-3-(2-карбоксиметоксиацетиламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляна кислота		Водний розчин NaOH, MeOH, КТ	0,37 хвил. (В)	406

Приклад 11-2: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн. 1,76-1,83 (m, 2 H) 2,15-2,21 (m, 4 H) 2,49 (A від ABX, J_{ab}=15,7 Гц, J_{ax}=7,3 Гц, 1 H) 2,53 (B від ABX, J_{ab}=15,7 Гц, J_{bx}=6,1 Гц, 1 H) 2,83 (A від ABX, J_{ab}=13,6 Гц, J_{ax}=8,3 Гц, 1 H) 2,93 (B від ABX, J_{ab}=13,6 Гц, J_{bx}=5,8 Гц, 1 H) 4,46 – 4,53 (m, 1 H) 7,30 – 7,33 (m, 3 H) 7,39 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,51-7,55 (m, 3 H) 7,59 – 7,60 (m, 1 H).

Приклад 11-3: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн. 1,77-1,84 (m, 2 H) 2,16-2,23 (m, 4 H) 2,39-2,42 (m, 2 H) 2,49 (A від ABX, J_{ab}=15,6 Гц, J_{ax}=7,5 Гц, 1 H) 2,53 (B від ABX, J_{ab}=15,6 Гц, J_{bx}=6,1 Гц, 1 H) 2,83 (A від ABX, J_{ab}=13,6 Гц, J_{ax}=6,1 Гц, 1 H) 2,91 (B від ABX, J_{ab}=13,6 Гц, J_{bx}=6,3 Гц, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 4,46 – 4,53 (m, 1 H) 6,97-7,04 (m, 2 H) 7,26 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,42 (d, J=8,1 Гц, 2 H).

Приклад 11-4: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 1,77-1,84 (m, 2 H) 2,16-2,24 (m, 4 H) 2,49 (A від ABX, $J_{ab}=15,6$ Гц, $J_{ax}=7,5$ Гц, 1 H) 2,54 (B від ABX, $J_{ab}=15,6$ Гц, $J_{bx}=6,1$ Гц, 1 H) 2,83 (A від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{ax}=8,2$ Гц, 1 H) 2,91 (B від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{bx}=6,1$ Гц, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 4,45 – 4,52 (m, 1 H) 7,03 (d, $J=8,6$ Гц, 1 H) 7,24 – 7,28 (m, 3 H) 7,39-7,41 (m, 2 H).

5 Приклад 11-5: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 1,49-1,56 (m, 4 H) 2,13 (t, $J=6,8$ Гц, 2 H) 2,23 (t, $J=6,9$ Гц, 2 H) 2,45-2,56 (m, 2 H) 2,80-2,86 (m, 1 H) 2,91-2,96 (m, 1 H) 4,46-4,53 (m, 1 H) 7,31-7,33 (m, 3 H) 7,40 (t, $J=8,0$ Гц, 1 H) 7,52-7,55 (m, 3 H) 7,59 (br t, $J=1,8$ Гц, 1 H).

10 Приклад 11-6: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,39-2,57 (m, 4 H) 2,80 (A від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{ax}=8,1$ Гц, 1 H) 2,89 (B від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{bx}=6,1$ Гц, 1 H) 3,04 (t, $J=7,1$ Гц, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 4,40 – 4,47 (m, 1 H) 7,27-7,29 (m, 2 H) 7,32-7,35 (m, 1 H) 7,41 (t, $J=7,8$ Гц, 1 H) 7,51-7,54 (m, 3 H) 7,59-7,60 (m, 1 H) 7,83-7,84 (m, 1 H) 8,28 (br d, $J=7,1$ Гц, 1 H) 8,55 (d, $J=5,6$ Гц, 1 H) 8,62 (s, 1 H).

15 Приклад 11-7: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,47 (A від ABX, $J_{ab}=15,7$ Гц, $J_{ax}=7,7$ Гц, 1 H) 2,54 (B від ABX, $J_{ab}=15,7$ Гц, $J_{bx}=5,8$ Гц, 1 H) 2,64-2,75 (m, 2 H) 2,80 (A від ABX, $J_{ab}=13,7$ Гц, $J_{ax}=8,3$ Гц, 1 H) 2,92 (B від ABX, $J_{ab}=13,7$ Гц, $J_{bx}=5,9$ Гц, 1 H) 3,17-3,21 (m, 2 H) 4,43 – 4,50 (m, 1 H) 7,28-7,35 (m, 3 H) 7,39-7,43 (m, 1 H) 7,51-7,54 (m, 3 H) 7,59 (br t, $J=1,9$ Гц, 1 H) 7,69-7,75 (m, 2 H) 8,29-8,32 (m, 1 H) 8,61 (d, $J=4,6$ Гц, 1 H).

20 Приклад 11-8: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,82-1,89 (m, 2 H) 2,29 (t, $J=7,3$ Гц, 2 H) 2,56 (A від ABX, $J_{ab}=16,4$ Гц, $J_{ax}=5,6$ Гц, 1 H) 2,64 (B від ABX, $J_{ab}=16,4$ Гц, $J_{bx}=5,1$ Гц, 1 H) 2,95 (A від ABX, $J_{ab}=13,8$ Гц, $J_{ax}=7,6$ Гц, 1 H) 2,99 (B від ABX, $J_{ab}=13,8$ Гц, $J_{bx}=7,2$ Гц, 1 H) 3,30 (s, 3 H) 3,38 (t, $J=5,9$ Гц, 2 H) 4,10 (q, $J=7,1$ Гц, 2 H) 4,52 – 4,57 (m, 1 H) 6,59 (br d, $J=8,6$ Гц, 1 H) 7,26-7,37 (m, 4 H) 7,42-7,45 (m, 1 H) 7,48-7,52 (m, 2 H) 7,55 (br t, $J=1,6$ Гц, 1 H).

25 Приклад 11-9: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{CN}+\text{D}_2\text{O}$) δ част./млн. 2,43-2,56 (m, 2 H) 2,71-2,91 (m, 4 H) 3,21-3,34 (m, 2 H) 4,39-4,46 (m, 1 H) 7,27 (d, $J=8,3$ Гц, 2 H) 7,34-7,49 (m, 7 H) 7,55-7,56 (m, 1 H) 7,65-7,70 (m, 2 H).

Приклад 11-10: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,38-2,41 (m, 2 H) 2,47-2,58 (m, 4 H) 2,85 – 2,90 (m, 1 H) 2,99 – 3,04 (m, 1 H) 4,48 – 4,55 (m, 1 H) 7,32-7,44 (m, 5 H) 7,53-7,56 (m, 1 H) 7,62-7,63 (m, 1 H).

30 Приклад 11-11: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ част./млн. 2,44-2,52 (m, 2H), 2,83-2,85 (d, $J=6,82$ Гц, 2H), 4,29-4,38 (m, 1H), 7,28-7,30 (d, $J=8,34$ Гц, 2H), 7,40-7,43 (t, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,62-7,65 (m, 3H), 7,71-7,72 (t, $J=1,77$ Гц, 1H), 9,42-9,45 (M, 1H), 12,32 (s, 1H).

35 Приклад 11-12: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ част./млн. 2,54-2,59 (m, 1H), 2,64-2,70 (m, 1H), 2,88-2,93 (m, 1H), 2,98-3,03 (m, 1H), 4,56-4,63 (m, 1H), 7,30-7,32 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,43-7,47 (t, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,59-7,61 (m, 3H), 7,67-7,68 (t, $J=2,02$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J=1,26$ Гц, 1H), 9,17-9,19 (d, $J=9,09$ Гц, 1H), 9,50 (d, $J=1,52$ Гц, 1H), 12,34 (s, 1H), 14,14 (s, 1H).

Приклад 11-13: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ част./млн. 2,46-2,60 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 7,31 (d, $J=8,34$ Гц, 2H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,62 (d, $J=8,34$ Гц, 3H), 7,69 (t, 1H).

40 Приклад 11-14: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ част./млн.) 2,75-2,99 (m, 1 H) 4,47 (d, $J=7,58$ Гц, 1 H) 6,49 (s, 1 H) 7,30 (d, $J=8,34$ Гц, 1 H) 7,37-7,43 (m, 1 H) 7,47 (t, $J=7,83$ Гц, 1 H) 7,63 (d, $J=8,08$ Гц, 2 H) 7,70 (t, $J=1,77$ Гц, 1 H) 8,80 (d, $J=8,59$ Гц, 1 H) 11,69 (s, 1 H) 12,04-12,58 (m, 1 H).

Приклад 11-15: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ част./млн. 2,81-2,96 (m, 2 H) 4,42-4,55 (m, 1 H) 7,31 (d, $J=8,34$ Гц, 2 H) 7,36-7,43 (m, 1 H) 7,47 (t, $J=7,83$ Гц, 1 H) 7,63 (d, $J=8,34$ Гц, 4 H) 7,69 (t, $J=1,77$ Гц, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,60 (d, $J=8,59$ Гц, 1 H) 12,29 (br. s., 1 H).

45 Приклад 11-16: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ част./млн. 2,53-2,64 (m, 2 H) 2,84-2,93 (m, 2 H) 4,41-4,59 (m, 1 H) 7,00 (d, $J=2,02$ Гц, 1 H) 7,31 (d, $J=8,08$ Гц, 2 H) 7,37-7,42 (m, 1 H) 7,47 (t, $J=7,83$ Гц, 1 H) 7,58-7,65 (m, 3 H) 7,70 (t, $J=1,77$ Гц, 1 H) 8,72 (d, $J=1,77$ Гц, 1 H) 8,95 (d, $J=8,59$ Гц, 1 H) 12,31 (br. s., 1 H).

50 Приклад 11-17: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ част./млн. 2,46-2,60 (m, 2H), 2,83-2,98 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 6,61 (d, $J=2,27$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=8,34$ Гц, 2H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,62 (d, $J=8,34$ Гц, 3H), 7,69 (t, 1H), 7,74 (d, $J=2,02$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J=8,84$ Гц, 1H).

Приклад 11-18: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ част./млн. 2,48-2,62 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 7,16 (d, $J=3,54$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=3,79$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=8,34$ Гц, 2H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,63 (d, $J=8,34$ Гц, 3H), 7,70 (t, 1H), 8,59 (d, $J=8,59$ Гц, 1H).

55 Приклад 11-19: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ част./млн. 2,54-2,67 (m, 2H), 2,88-2,92 (m, 1H), 2,99-3,05 (m, 1H), 4,53-4,62 (m, 1H), 7,31-7,33 (m, 2H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,43-7,47 (t, $J=7,58$ Гц, 1H), 7,60-7,62 (m, 3H), 7,68 (m, 1H), 7,86-7,87 (d, $J=4,55$ Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,62-8,63 (d, $J=4,80$ Гц, 1H), 8,80-8,83 (d, $J=9,09$ Гц, 1H).

60 Приклад 11-20: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ част./млн. 2,50-2,53 (m, 1H), 2,56-2,59 (t, $J=6,32$ Гц, 1H), 2,90-2,98 (m, 2H), 4,51-4,58 (m, 1H), 7,33-7,35 (d, $J=8,34$

Гц, 2H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,45-7,49 (t, J=7,83 Гц, 1H), 7,61-7,65 (m, 3H), 7,69-7,70 (t, J=1,77 Гц, 1H), 7,90-7,91 (dd, J=1,77 Гц, 5,05 Гц, 1H), 8,38-8,39 (m, 1H), 8,83-8,85 (dd, J=0,76 Гц, 5,05 Гц, 1H), 8,91-8,93 (d, J=8,34 Гц, 1H).

5 Приклад 11-21: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ част./млн. 2,45-2,55 (m, 1H), 2,59-2,67 (m, 1H), 2,88-2,93 (m, 1H), 2,99-3,05 (m, 1H), 4,51-4,61 (m, 1H), 7,32-7,34 (d, J=8,08 Гц, 2H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,44-7,48 (t, J=7,58 Гц, 1H), 7,60-7,62 (t, J=7,83 Гц, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,86-8,87 (d, J=4,04 Гц, 1H), 9,06 (s, 1H).

10 Приклад 11-22: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ част./млн. 2,49-2,53 (m, 2H), 2,90-2,92 (d, J=6,82 Гц, 2H), 4,42-4,51 (m, 1H), 6,72-6,73 (d, J=2,27 Гц, 2H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,45-7,49 (t, J=7,83 Гц, 1H), 7,62-7,66 (m, 3H), 7,70-7,71 (t, J=1,77 Гц, 1H), 8,27-8,29 (d, J=8,08 Гц, 1H), 11,96 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 12,75 (s, 1H).

15 Приклад 11-23: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ част./млн. 2,44-2,55 (m, 2H), 2,79-2,89 (m, 2H), 4,29-4,38 (m, 1H), 7,27-7,29 (d, J=8,08 Гц, 2H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,45-7,49 (t, J=8,08 Гц, 1H), 7,62-7,64 (d, J=8,08 Гц, 3H), 7,70-7,71 (m, 1H), 8,85-8,87 (d, J=9,09 Гц, 1H), 12,30 (s, 1H).

Приклад 11-24: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,46-2,60 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,44-7,52 (m, 3H), 7,62 (d, J=8,34 Гц, 2H), 8,38 (d, широкий, J=7,58 Гц, 1H).

20 Приклад 11-25: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ част./млн. 2,54-2,59 (m, 1H), 2,64-2,70 (m, 1H), 2,88-2,93 (m, 1H), 2,98-3,03 (m, 1H), 4,56-4,65 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,30-7,32 (d, J=8,34 Гц, 2H), 7,45-7,48 (m, 3H), 7,60-7,62 (d, J=8,34 Гц, 2H), 8,31-8,32 (d, J=1,26 Гц, 1H), 8,17-8,19 (d, J=9,09 Гц, 1H), 8,49 (d, J=1,26 Гц, 1H), 12,32 (s, 1H), 14,10 (s, 1H).

25 Приклад 11-26: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,52-2,62 (m, 2H) 2,83-2,92 (m, 2H) 4,47 (d, J=7,07 Гц, 1H) 6,49 (s, 1H) 7,11-7,21 (m, 1H) 7,30 (d, J=8,34 Гц, 2H) 7,42-7,55 (m, 3H) 7,64 (d, J=8,34 Гц, 2H) 8,80 (d, J=8,59 Гц, 1H) 11,68 (br. s., 1H) 12,30 (br. s., 1H).

30 Приклад 11-27: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,51-2,57 (m, 1H), 2,64-2,70 (m, 1H), 2,84-2,89 (dd, J=6,06 Гц, 1H), 2,96-3,01 (dd, J=7,83 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,54-4,63 (m, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 7,06-7,08 (dd, J=0,76 Гц, 1H), 7,22-7,24 (m, 3H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 8,33-8,34 (d, J=1,26 Гц, 1H), 9,16-9,18 (d, J=9,09 Гц, 1H), 9,49 (d, J=1,52 Гц, 1H), 12,31 (s, 1H), 14,13 (s, 1H).

Приклад 11-28: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,52-2,60 (m, 2H), 2,73 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,81-2,95 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,50 (m, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,08 (d, J=8,34 Гц, 1H), 7,15 (s, широкий, 1H), 7,23-7,26 (m, 3H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,38 (d, J=8,08 Гц, 2H), 8,39 (d, широкий, J=7,07 Гц, 1H).

35 Приклад 11-29: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 1,33 (t, J=7,6 Гц, 3H) 2,66 (d, J=6,8 Гц, 2H) 2,84 (q, J=7,6 Гц, 2H) 2,98 (dd, J=13,6, 8,1 Гц, 1H) 3,03 (dd, J=13,6, 6,6 Гц, 1H) 4,64-4,76 (m, 1H) 7,24-7,37 (m, 6H) 7,40-7,45 (m, 1H) 7,53 (s, 1H).

40 Приклад 11-30: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,40 – 2,51 (m, 2H) 2,79 – 2,90 (m, 2H) 4,29 – 4,38 (m, 1H) 6,47 (d, J=15,7 Гц, 1H) 6,88 (d, J=15,7 Гц, 1H) 7,28 – 7,30 (m, 2H) 7,39 – 7,41 (m, 1H) 7,47 (t, J=8,0 Гц, 1H) 7,62 – 7,65 (m, 2H) 7,70 – 7,71 (m, 1H) 8,54 (d, J=8,1 Гц, 1H) 7,31 (d, J=8,3 Гц, 2H) 7,40 – 7,43 (m, 1H) 7,47 – 7,50 (m, 1H) 7,62 – 7,65 (m, 3H) 7,69 – 7,71 (m, 1H) 8,54 (d, J=8,1 Гц, 1H).

45 Приклад 11-31: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,22 (s, 3H) 2,43-2,49 (m, 1H) 2,52-2,60 (m, 1H) 2,84 (dd, J=13,6, 6,1 Гц, 1H) 2,94 (dd, J=13,6, 8,1 Гц, 1H) 4,39-4,58 (m, 1H) 6,33 (s, 1H) 7,30 (d, J=8,3 Гц, 2H) 7,36-7,42 (m, 1H) 7,46 (t, J=7,8 Гц, 1H) 7,61 (d, J=8,3 Гц, 3H) 7,69 (t, J=1,9 Гц, 1H) 8,02 (d, J=7,8 Гц, 1H).

Приклад 11-32: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,51-2,56 (m, 2H) 2,89 (d, J=6,8 Гц, 2H) 3,31 (s, 3H) 4,33-4,57 (m, 1H) 7,31 (d, J=8,1 Гц, 2H) 7,37-7,42 (m, 1H) 7,46 (t, J=7,8 Гц, 1H) 7,60-7,66 (m, 3H) 7,69 (t, J=1,8 Гц, 1H) 8,15 (s, 1H) 8,50 (d, J=8,3 Гц, 1H) 12,24 (br. s., 1H).

50 Приклад 11-33: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,52-2,60 (m, 2H) 2,66 (s, 3H) 2,93 (d, J=6,8 Гц, 2H) 4,43-4,63 (m, 1H) 7,33 (d, J=8,1 Гц, 2H) 7,36-7,42 (m, 1H) 7,46 (t, J=7,8 Гц, 1H) 7,58-7,66 (m, 3H) 7,69 (t, J=1,8 Гц, 1H) 8,74 (d, J=8,3 Гц, 1H) 8,98 (s, 2H) 12,28 (br. s., 1H).

55 Приклад 11-34: ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ част./млн. 2,15 (s, 3H) 2,67 (d, J=6,6 Гц, 2H) 2,98 (dd, J=13,9, 8,3 Гц, 1H) 3,03 (dd, J=14,1, 6,8 Гц, 1H) 4,62-4,77 (m, 1H) 5,57 (s, 1H) 6,16 (s, 1H) 7,27-7,32 (m, 1H) 7,32-7,41 (m, 3H) 7,46-7,54 (m, 3H) 7,56 (t, J=1,8 Гц, 1H) 7,65 (s, 1H) 8,55 (d, J=8,6 Гц, 1H).

Приклад 11-35: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,42 (s, 3H) 2,63 (d, J=6,3 Гц, 2H) 2,99 (d, J=7,1 Гц, 2H) 4,59-4,73 (m, 1H) 7,25-7,30 (m, 1H) 7,30-7,37 (m, 3H) 7,41-7,50 (m, 3H) 7,53 (t, J=1,8 Гц, 1H) 8,15 (s, 1H).

Приклад 11-36: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн. 2,51-2,61 (m, 2 H) 2,87 (dd, $J=13,1$, 5,6 Гц, 1 H) 2,94 (dd, $J=13,4$, 7,6 Гц, 1 H) 4,41-4,60 (m, 1 H) 7,29-7,38 (m, 3 H) 7,45 (ddd, $J=8,7$, 4,2, 2,8 Гц, 1 H) 7,49 (d, $J=6,8$ Гц, 2 H) 7,56 (dd, $J=6,8$, 2,5 Гц, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 8,59 (d, $J=8,6$ Гц, 1 H) 12,26 (br. s., 1 H).

5 Приклад 11-37: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 1,32 (t, $J=7,6$ Гц, 3 H) 2,66 (d, $J=6,8$ Гц, 2 H) 2,83 (q, $J=7,6$ Гц, 2 H) 2,98 (dd, $J=13,6$, 7,8 Гц, 1 H) 3,03 (dd, $J=14,7$, 6,8 Гц, 1 H) 4,61-4,80 (m, 1 H) 7,13 (dd, $J=18,9$, 10,1 Гц, 1 H) 7,25-7,32 (m, 1 H) 7,32-7,37 (m, 2 H) 7,37-7,45 (m, 3 H) 7,54 (s, 1 H).

10 Приклад 11-38: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн. 1,15 (t, $J=7,73$ Гц, 3 H) 2,39 (d, $J=6,8$ Гц, 2 H) 2,79 (d, $J=6,8$ Гц, 2 H) 3,46 – 3,56 (m, 2 H) 3,91 – 4,01 (m, 2 H) 4,21 – 4,29 (m, 1 H) 7,14 – 7,17 (m, 1 H) 7,28 (d, $J=8,3$ Гц, 2 H) 7,39 – 7,42 (m, 1 H) 7,48 (t, $J=7,83$ Гц, 1 H) 7,61 – 7,64 (m, 3 H) 7,69 – 7,70 (m, 1 H) 7,84 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H) 12,23 (br s, 1 H).

15 Приклад 11-39: ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ част./млн. 2,39 – 2,56 (m, 6 H) 2,87 (A від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{ax}=7,6$ Гц, 1 H) 2,94 (B від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{bx}=6,1$ Гц, 1 H) 4,43 – 4,50 (m, 1 H) 7,15 – 7,20 (m, 1 H) 7,31 – 7,35 (m, 3 H) 7,45 – 7,48 (m, 3 H).

20 Приклад 11-40: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн. 2,24-2,37 (m, 4H), 2,73 (dd, 1H, $J=7,83$, 13,4 Гц), 2,88 (dd, 1H, $J=7,33$, 13,4 Гц), 3,93 (s, 1H), 4,26-4,36 (m, 1H), 5,35 (bs, 1H), 7,33 (d, 2H, $J=8,08$ Гц), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,48 (t, 1H, $J=7,83$ Гц), 7,63 (d, 3H, $J=8,34$ Гц), 7,70 (t, 1H, $J=2,02$ Гц), 7,73 (d, 1H, $J=9,09$ Гц), 12,26 (bs, 2H).

25 Приклад 11-41: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн. 2,21-2,33 (m, 4H), 2,65-2,81 (m, 2H), 4,02 (d, 1H, $J=4,04$ Гц), 4,24-4,32 (m, 1H), 5,56 (bs, 1H), 7,27 (d, 2H, $J=8,34$ Гц), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,47 (t, 1H, $J=7,83$ Гц), 7,58 (d, 2H, $J=8,34$ Гц), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,69 (t, 1H, $J=1,77$ Гц), 7,96 (d, 1H, $J=8,84$ Гц), 12,03 (bs, 1H), 12,60 (bs, 1H).

30 Приклад 11-42: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн. 2,22-2,37 (m, 4H), 2,74 (dd, 1H, $J=8,34$, 13,4 Гц), 2,86 (dd, 1H, $J=6,82$, 13,4 Гц), 3,34 (s, 3H), 3,62 (d, 1H, $J=2,78$ Гц), 4,34-4,44 (m, 1H), 7,31 (d, 2H, $J=8,34$ Гц), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,48 (t, 1H, $J=7,83$ Гц), 7,63 (d, 3H, $J=8,34$ Гц), 7,71 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, $J=9,35$ Гц).

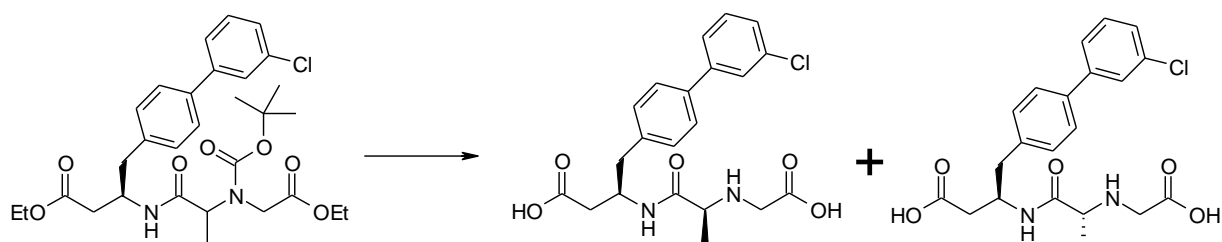
35 Приклад 11-43: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн. 2,17-2,37 (m, 4H), 2,64-2,81 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,77 (d, 1H, $J=4,04$ Гц), 4,25-4,34 (m, 1H), 7,25 (d, 2H, $J=8,08$ Гц), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,47 (t, 1H, $J=7,83$ Гц), 7,56-7,64 (m, 3H), 7,68 (t, 1H, $J=1,77$ Гц), 8,05 (d, 1H, $J=8,84$ Гц), 12,05 (bs, 1H), 12,89 (bs, 1H).

40 Приклад 11-44: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн. 2,20-2,39 (m, 4H), 2,65-2,87 (m, 2H), 4,37-4,56 (m, 1H), 4,91 (d, 0,5H, $J=2,78$ Гц), 5,04 (d, 0,5H, $J=3,03$ Гц), 7,29 (d, 2H, $J=8,34$ Гц), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,47 (t, 1H, $J=7,83$ Гц), 7,58-7,65 (m, 3H), 7,69 (t, 1H, $J=1,77$ Гц), 8,27 (d, 1H, $J=8,59$ Гц), 12,05 (bs, 1H), 13,57 (bs, 1H).

45 Приклад 11-45: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн. 1,10 (d, $J=7,1$ Гц, 3 H), 2,17-2,37 (m, 4 H), 2,57-2,78 (m, 3 H), 4,19-4,31 (m, $J=9,2$, 9,2, 4,5, 4,3 Гц, 1 H), 7,30 (d, $J=8,1$ Гц, 2 H), 7,37-7,42 (m, 1 H), 7,47 (t, $J=7,8$ Гц, 1 H), 7,57-7,65 (m, 3 H), 7,70 (t, $J=1,8$ Гц, 1 H), 7,86 (d, $J=8,8$ Гц, 1 H), 12,21 (br. s., 2 H).

50 Приклад 11-46: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн. 2,45 (dd, $J=6,6$, 3,5 Гц, 1 H), 2,82 (d, $J=7,1$ Гц, 1 H), 3,88 (dd, $J=20,2$, 15,2 Гц, 1 H), 4,03 (s, 1 H), 4,29-4,41 (m, 1 H), 7,29 (d, $J=8,3$ Гц, 1 H), 7,37-7,43 (m, 1 H), 7,48 (t, $J=8,0$ Гц, 1 H), 7,62 (d, $J=8,3$ Гц, 2 H), 7,70 (t, $J=1,8$ Гц, 1 H), 7,89 (d, $J=8,8$ Гц, 1 H), 11,65-13,45 (m, 1 H).

55 Приклад 11-47/48: (R)-3-[(S)-2-(Карбоксиметиламіно)-пропіонаміно]-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляна кислота та (R)-3-[(R)-2-(карбоксиметиламіно)-пропіонаміно]-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляна кислота



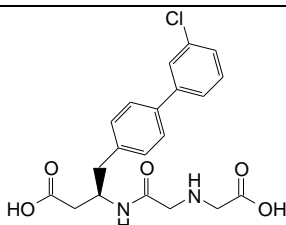
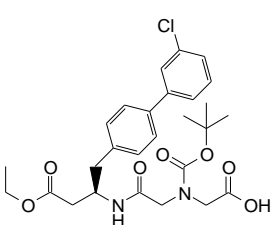
50

До розчину етилового ефіру (R)-3-[2-(трет-бутоксикарбонілетоксикарбоніл-метиламіно)-пропіонаміно]-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляної кислоти (290 мг, 0,504 ммоль) в ТГФ (3 мл) та

MeOH (0,5 мл) при кімнатній температурі додають 2М NaOH (1,009 мл, 2,017 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі. суміш концентрують досуха та неочищену речовину переносять в ДХМ (3,00 мл), до якого додають ТФК (3,89 мл, 50,4 ммоль), та суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 год. Реакційну суміш концентрують для очищення за допомогою ВЕРХ. ВЕРХ з оберненою фазою [від 25 до 50 % АЦН-Н₂O (0,1 %ТФК) впродовж 10 хвилин на колонці Sunfire C18] забезпечує одержання (R)-3-[(S)-2-(карбоксиметиламіно)-пропіоніламіно]-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляної кислоти та (R)-3-[(R)-2-(карбоксиметиламіно)-пропіоніламіно]-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляної кислоти.

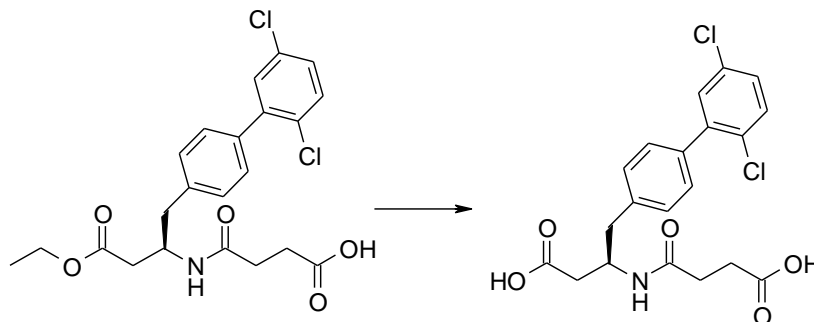
(R)-3-[(S)-2-(Карбоксиметиламіно)-пропіоніламіно]-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляна кислота: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн. 1,28 (d, J=7,1 Гц, 3 H), 2,40 (dd, J=15,7, 8,3 Гц, 1 H), 2,51-2,56 (m, 1 H), 2,76 (dd, J=13,4, 8,1 Гц, 1 H), 2,87 (dd, J=13,4, 5,3 Гц, 1 H), 3,43-3,52 (m, 3 H), 3,67 (q, J=6,7 Гц, 1 H), 4,25-4,36 (m, 1 H), 7,30 (d, J=8,3 Гц, 2 H), 7,38-7,43 (m, 1 H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,59-7,65 (m, 3 H), 7,70 (t, J=1,8 Гц, 1 H), 8,41 (d, J=8,3 Гц, 1 H). МСВР (мас-спектрометрія високого розділення): Розраховано для C₂₁H₂₃ClN₂O₅: 418,1295; знайдено: m/z 418,1307. РХМС (умови А): 419 (M+1); час утримання = 0,93 хвил.; (R)-3-[(R)-2-(Карбоксиметиламіно)-пропіоніламіно]-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляна кислота: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн. 1,17 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 2,41-2,49 (m, 0 H), 2,51-2,57 (m, 1 H), 2,73 (dd, J=13,4, 9,1 Гц, 1 H), 2,91 (dd, J=13,4, 4,8 Гц, 1 H), 3,55-3,67 (m, 2 H), 3,67-3,74 (m, 1 H), 4,26-4,40 (m, 1 H), 7,29 (d, J=8,3 Гц, 2 H), 7,39-7,44 (m, 0 H), 7,48 (t, J=7,8 Гц, 0 H), 7,59-7,65 (m, 3 H), 7,69 (t, J=1,8 Гц, 1 H), 8,43 (d, J=8,6 Гц, 1 H). МСВР: Розраховано для C₂₁H₂₃ClN₂O₅: 418,1295; знайдено: m/z 418,1305. РХМС (умови А): 419 (M+1); час утримання = 0,99 хвил.

Зазначену нижче сполуку одержують за методикою, аналогічною описаній у прикладі 11-47/48:

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 11-49	 <p>(R)-3-[2-(Карбоксиметиламіно)-ацетиламіно]-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляна кислота</p>		1,12 хвил. (А)	405,2

Приклад 11-49: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн. 2,39 – 2,50 (m, 2 H), 2,77 – 2,89 (m, 2 H), 3,61 – 3,71 (m, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 4,26 – 4,35 (m, 1 H), 7,31 (d, J=8,3 Гц, 2 H), 7,40 – 7,43 (m, 1 H), 7,47 – 7,50 (m, 1 H), 7,62 – 7,65 (m, 3 H), 7,69 – 7,70 (m, 1 H), 8,49 (d, J=7,3 Гц, 1 H).

Приклад 12-1: Синтез (R)-4-(1-карбокси-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанової кислоти

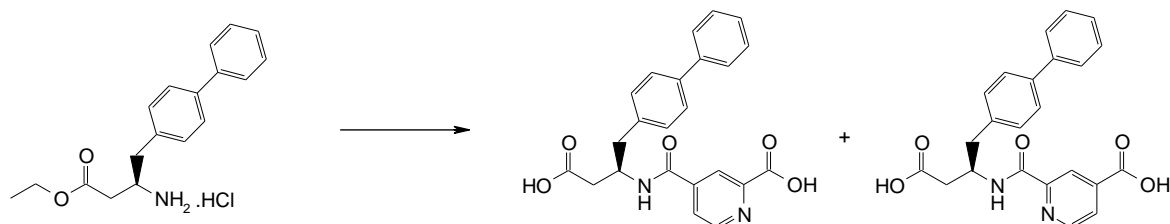


До розчину (R)-4-(1-(2',5'-дихлорбіфеніл-4-іл)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутанової кислоти (106 мг, 0,234 ммоль) в ТГФ (2 мл) та MeOH (0,1 мл) при кімнатній температурі додають 1М водний розчин NaOH (1,406 мл, 1,406 ммоль). Після перемішування впродовж 4,5 годин реакцію зупиняють 0,1 М водним розчином HCl (3 мл) та продукти екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивають сольовим розчином,

сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Неочищену речовину розтирають з ДХМ. Осади збирають в лійці, промивають за допомогою ДХМ та сушать при зниженому тиску та одержують (R)-4-(1-карбокси-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)пропан-2-іламіно)-4-оксобутанову кислоту (64,0 мг) у вигляді білої твердої речовини; ВЕРХ: Час утримання = 1,24 хвил. (умови А); МС (m+1) = 424,07; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ част./млн. 2,38-2,42 (m, 2 H) 2,45-2,57 (m, 4 H) 2,87 (A від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{ax}=7,6$ Гц, 1 H) 2,95 (B від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{bx}=6,1$ Гц, 1 H) 4,44-4,51 (m, 1 H) 7,30-7,37 (m, 6 H) 7,47 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H).

Приклад 13-1: Синтез (R)-4-(1-(біфеніл-4-іл)-3-карбоксипропан-2-ілкарбамоїл)піколінової кислоти

Приклад 13-2: Синтез (R)-2-(1-(біфеніл-4-іл)-3-карбоксипропан-2-ілкарбамоїл)ізонікотинової кислоти



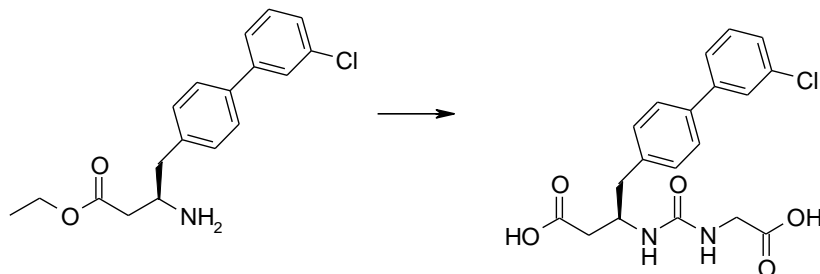
До розчину (R)-етил-3-аміно-4-(біфеніл-4-іл)бутаноатгідрохлориду (200 мг, 0,625 ммоль), гідрату 2,4-піридиндикарбонової кислоти (151 мг, 0,813 ммоль), EDCI (132 мг, 0,688 ммоль) та 1-гідрокси-7-азабензотриазолу (94 мг, 0,688 ммоль) в ДМФА (6 мл) додають ДІПЕА (0,164 мл, 0,938 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 3 годин. Потім реакційну суміш розбавляють за допомогою H_2O . Тверду речовину, що осіла, збирають в лійці та сушать при зниженому тиску. До розчину неочищеної речовини в ТГФ (8 мл) та MeOH (1 мл) додають 1 М водний розчин NaOH (2,5 мл, 2,5 ммоль). Після перемішування впродовж 1 години реакцію зупиняють за допомогою 5 % лимонної кислоти та сольовим розчином та продукти екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують. Отриманий залишок очищують за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням градієнтного режиму від 20 % MeCN/вода (0,1 % ТФК) до 100 % MeCN та одержують (R)-4-(1-(біфеніл-4-іл)-3-карбоксипропан-2-ілкарбамоїл)піколінову кислоту та (R)-2-(1-(біфеніл-4-іл)-3-карбоксипропан-2-ілкарбамоїл)ізонікотинову кислоту у вигляді білих твердих речовин відповідно (приклад 13-1: 33 мг; приклад 13-2: 36 мг). Приклад 13-1, ВЕРХ: Час утримання = 1,50 хвил. (умови D); МС (m+1) = 405,1; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ част./млн. 2,53-2,62 (m, 2 H) 2,88-2,97 (m, 2 H) 4,50-4,59 (m, 1 H) 7,31-7,35 (m, 3 H) 7,42-7,45 (m, 2 H) 7,57-7,64 (m, 4 H) 7,89 (dd, $J=5$, 1,6 Гц, 1 H) 8,83 (dd, $J=5$, 0,8 Гц, 1 H) 8,37 (dd, $J=1,6$, 0,8 Гц) 8,89 (d, $J=8,3$ Гц, 1 H). Приклад 13-2, ВЕРХ: Час утримання = 1,24 хвил. (умови А); МС (m+1) = 405,1; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ част./млн. 2,52-2,68 (m, 2 H) 2,91 (A від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{ax}=6,1$ Гц, 1 H) 3,01 (B від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{bx}=8,1$ Гц, 1 H) 4,56-4,65 (m, 1 H) 7,29-7,34 (m, 3 H) 7,41-7,45 (m, 2 H) 7,55-7,64 (m, 4 H) 7,99 (dd, $J=5$, 1,6 Гц, 1 H) 8,34 (dd, $J=1,6$, 0,8 Гц, 1 H) 8,84 (dd, $J=5$, 0,8 Гц, 1 H) 8,90 (d, $J=9,1$ Гц, 1 H) 12,26 (br s, 1 H) 13,87 (br s, 1 H).

Зазначену нижче сполуку одержують за методикою, аналогічною описаній у прикладі 13-1 та 13-2:

Приклад №	Продукт	Умови	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 13-3	<p>(R)-3-(2-амінопіримідин-4-карбоксамідо)-4-(біфеніл-4-іл)бутанова кислота</p>	<p>РувОР, ДІПЕА, ДМФА, КТ; водний розчин NaOH, ТГФ, MeOH, КТ</p>	1,37 хвил. (А)	377,0

Приклад 13-3: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,55 (d, $J=6,6$ Гц, 2 H) 2,91 (A від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{ax}=6,3$ Гц, 1 H) 2,96 (B від ABX, $J_{ab}=13,6$ Гц, $J_{bx}=7,6$ Гц, 1 H) 4,46-4,55 (m, 1 H) 6,86 (br s, 2 H) 7,02 (d, $J=4,8$ Гц, 1 H) 7,28-7,36 (m, 3 H) 7,42-7,46 (m, 2 H) 7,58-7,65 (m, 4 H) 8,39 (d, $J=9,1$ Гц, 1 H) 8,45 (d, $J=4,8$ Гц, 1 H).

5 Приклад 14-1: Синтез (R)-3-(3-Карбоксиметилуреїдо)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляної кислоти



10 До розчину проміжного продукту 16-1 (90 мг, 0,254 ммоль) та етилізоціанатоацетату (39,4 мг, 0,305 ммоль) в ДМФА (3 мл) додають піридин (2,93 г, 37,1 ммоль) та суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 год. Розчинник видаляють при зниженому тиску та залишок використовують на наступній стадії без обробки.

15 Потім отриманий вище залишок розчиняють у EtOH (1 мл) та додають 1 н. NaOH (3 мл, 3 ммоль). Цю суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 год., потім підкислюють за допомогою 1 н. HCl. Цю суміш екстрагують за допомогою EtOAc та органічну фазу промивають водою, сольовим розчином, потім сушать над сульфатом натрію. Розчинник видаляють при зниженому тиску та залишок очищують за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням градієнтного режиму від 10 % MeCN/вода до 100 % MeCN (+0,1 % ТФК).
20 Ліофілізація відповідних фракцій забезпечує одержання шуканої сполуки; ВЕРХ: Час утримання 0,98 хвил. (умови С); МС 391,3 (M+1); ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ част./млн. 2,34 (d, $J=7,33$ Гц, 2H), 2,79 (d, $J=6,57$ Гц, 2H), 3,67 (d, $J=5,56$ Гц, 2H), 4,04-4,12 (m, 1H), 6,15 (t, $J=5,81$ Гц, 1H), 6,23 (d, $J=8,34$ Гц, 1H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,48 (t, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,62-7,65 (m, 3H), 7,71 (t, $J=1,77$ Гц, 1H), 12,32 (s, br, 2H).

25 Приклад 15-1: (R)-4-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-3-[(2H-тетразол-5-карбоніл)-аміно]-масляна кислота

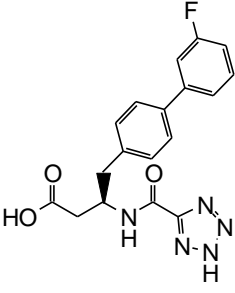
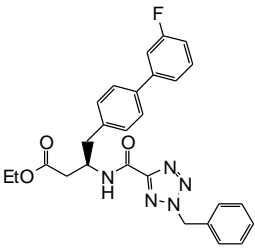
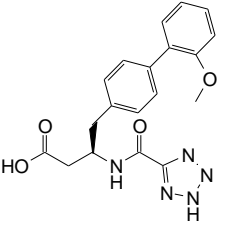
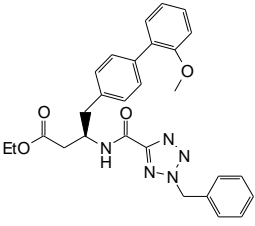


30 До суспензії вихідної речовини в MeOH (5 мл) при кімнатній температурі додають NaOH (2 мл, 6,00 ммоль) та суміш перемішують до закінчення реакції. Реакційну суміш підкислюють до pH <4 та очищують за допомогою ВЕРХ (від 15 до 60 % ацетонітрил- H_2O з додаванням 0,1 % ТФК) та одержують (R)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-[(2H-тетразол-5-карбоніл)-аміно]-масляну кислоту (80 мг).

35 ВЕРХ: Час утримання = 0,95 хвил. (умови В); МС (m+1) = 386,1; ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 2,52-2,61 (m, 1 H), 2,61-2,72 (m, 1 H), 2,84-2,99 (m, 2 H), 4,51-4,64 (m, 1 H), 7,31 (d, $J=8,1$ Гц, 2 H), 7,36-7,41 (m, 1 H), 7,46 (t, $J=7,8$ Гц, 1 H), 7,61 (d, $J=8,3$ Гц, 3 H), 7,68 (t, $J=1,9$ Гц, 1 H), 9,31 (d, $J=8,8$ Гц, 1 H), 12,32 (br. s., 1 H).

Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, аналогічною описаній у прикладі 15-1:

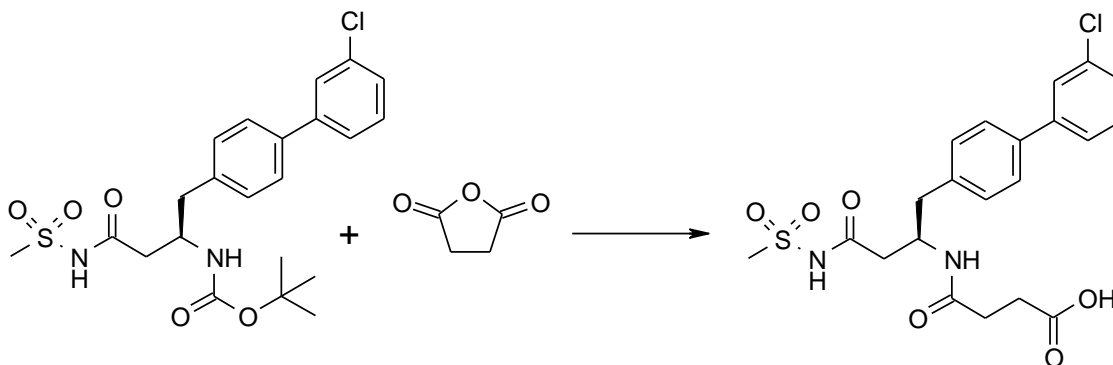
40

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина та умови гідролізу	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 15-2	 (R)-4-(3'-Фторбіфеніл-4-іл)-3-[(2H-тетразол-5-карбоніл)-аміно]-масляна кислота	 1 атм. H ₂ , Pd/C, EtOH, КТ потім водний розчин NaOH та EtOH	1,26 хвил. (A)	370,2
Приклад 15-3	 (R)-4-(2'-Метоксибіфеніл-4-іл)-3-[(2H-тетразол-5-карбоніл)-аміно]-масляна кислота	 1 атм. H ₂ , Pd/C, EtOH, КТ потім водний розчин NaOH та EtOH	1,24 хвил. (A)	382,2

Приклад 15-2: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн. 2,52-2,72 (m, 2 H), 2,86-3,00 (m, 2 H), 4,52-4,65 (m, 1 H), 7,11-7,20 (m, 1 H), 7,31 (d, J=8,1 Гц, 2 H), 7,43-7,51 (m, 3 H), 7,61 (d, J=8,3 Гц, 2 H), 9,28 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 12,29 (br. s., 1 H).

5 Приклад 15-3: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн. 2,52-2,60 (m, J=15,9, 5,8 Гц, 1 H), 2,67 (dd, J=15,9, 7,8 Гц, 1 H), 2,87 (dd, J=13,6, 5,8 Гц, 1 H), 2,95 (dd, J=13,6, 8,3 Гц, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 4,52-4,64 (m, 1 H), 7,00 (td, J=7,4, 1,1 Гц, 1 H), 7,08 (d, J=9,1 Гц, 1 H), 7,22-7,27 (m, 3 H), 7,28-7,34 (m, 1 H), 7,37 (d, J=8,3 Гц, 2 H), 9,30 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 12,28 (br. s., 1 H).

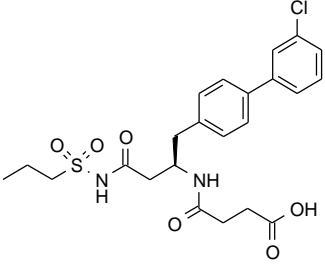
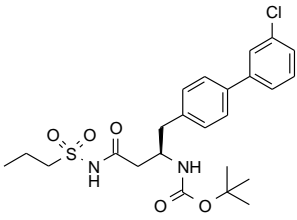
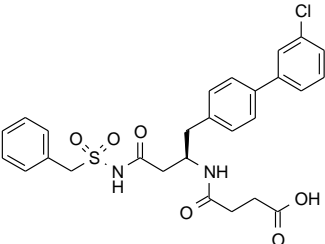
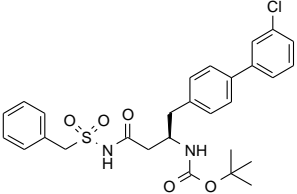
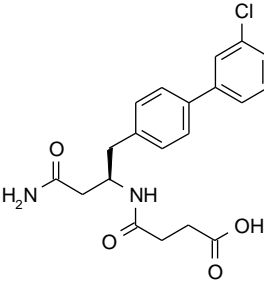
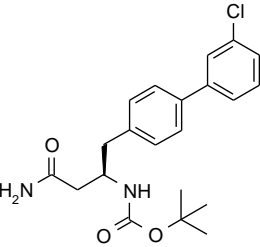
10 Приклад 16-1: N-[(R)-1-(3'-Хлорбіфеніл-4-ілметил)-3-метансульфоніламіно-3-оксипропіл]-бурштинова кислота



15 Трет-бутиловий ефір [(R)-1-(3'-хлорбіфеніл-4-ілметил)-3-метансульфоніл-аміно-3-оксипропіл]-карбамінової кислоти (150 мг, 0,321 ммоль) обробляють за допомогою 4М HCl в діоксані. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1 години реакційну суміш концентрують у вакуумі. До цього залишку в ДХМ (2 мл) додають бурштиновий ангідрид (48,2 мг, 0,482 ммоль) та триетиламін (0,112 мл, 0,803 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 годин реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc та промивають за допомогою 1М HCl та сольовим розчином. Органічний шар сушать над Na₂SO₄ та концентрують. Залишок очищують за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою (SunFire C18, 0,1 %ТФК в H₂O/CH₃CN) та одержують N-[(R)-1-(3'-хлорбіфеніл-4-ілметил)-3-метансульфоніламіно-3-оксипропіл]-бурштинову кислоту (63 мг). ВЕРХ: час утримання = 1,32

хвил. (умови А); МС (m+1) = 467; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн. 2,22-2,29 (m, 2 Н), 2,32-2,54 (m, 4 Н), 2,77 (d, 2 Н, J=6,82 Гц), 3,17 (s, 3 Н), 4,31 (dt, 1 Н, J=7,33, 13,9 Гц), 7,28 (d, 2 Н, J=8,08 Гц), 7,38-7,43 (m, 1 Н), 7,48 (t, 1 Н, J=7,83 Гц), 7,62 (d, 3 Н, J=8,34 Гц), 7,70 (t, 1 Н, J=2,02 Гц), 7,89 (d, 1 Н, J=8,34 Гц), 11,70 (s, 1 Н), 12,04 (s, 1 Н).

Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, аналогічною описаній у прикладі 16-1:

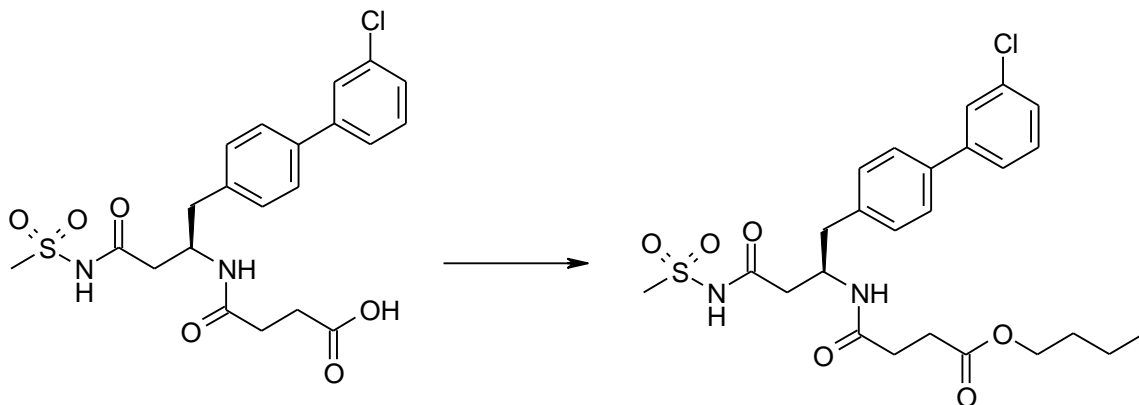
Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	ВЕРХ-РТ (умови)	МС (M+1)
Приклад 16-2	 <p>N-[(R)-1-(3'-Хлорбіфеніл-4-ілметил)-3-оксо-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-пропіл]-бурштинова кислота</p>		1,26 хвил. (умови А)	495
Приклад 16-3	 <p>N-[(R)-1-(3'-Хлорбіфеніл-4-ілметил)-3-оксо-3-фенілметан-сульфоніламінопропіл]-бурштинова кислота</p>		1,34 хвил. (умови А)	543
Приклад 16-4	 <p>N-[(R)-2-Карбамоіл-1-(3'-хлорбіфеніл-4-ілметил)-етил]-бурштинова кислота</p>		1,33 хвил. (умови А)	389

Приклад 16-2: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн. 0,96 (t, 3 Н, J=7,33 Гц), 1,66 (dd, 2 Н, J=7,33, 15,2 Гц), 2,25 (t, 2 Н, J=7,07 Гц), 2,31-2,45 (m, 4 Н), 2,76 (d, 2 Н, J=6,82 Гц), 3,25-3,32 (m, 2 Н), 4,30 (dd, 1 Н, J=7,83, 14,7 Гц), 7,28 (d, 2 Н, J=8,34 Гц), 7,38-7,43 (m, 1 Н), 7,48 (t, 1 Н, J=7,83 Гц), 7,63 (d, 3 Н, J=8,08 Гц), 7,70 (t, 1 Н, J=1,77 Гц), 7,89 (d, 1 Н, J=8,34 Гц), 11,61 (s, 1 Н), 12,04 (s, 1 Н).

Приклад 16-3: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн. 2,24-2,31 (m, 2 Н), 2,34-2,40 (m, 2 Н), 2,44 (d, 2 Н, J=6,82 Гц), 2,78 (d, 2 Н, J=6,82 Гц), 4,26-4,36 (m, 1 Н), 4,67 (s, 2 Н), 7,25-7,33 (m, 4 Н), 7,34-7,43 (m, 4 Н), 7,48 (t, 1 Н, J=7,58 Гц), 7,63 (d, 3 Н, J=8,34 Гц), 7,70 (t, 1 Н, J=1,77 Гц), 7,92 (d, 1 Н, J=8,34 Гц), 11,60 (s, 1 Н), 12,05 (s, 1 Н).

Приклад 16-4: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн. 2,19-2,29 (m, 4Н), 2,36 (dd, 2Н, J=6,57, 6,57 Гц), 2,72 (dd, 1Н, J=7,83, 13,6 Гц), 2,81 (dd, 1Н, J=5,31, 13,6 Гц), 4,17-4,27 (m, 1Н), 6,83 (s, 1Н), 7,28 (d, 3Н, J=8,34 Гц), 7,38-7,43 (m, 1Н), 7,47 (t, 1Н, J=7,83 Гц), 7,58-7,65 (m, 3Н), 7,69 (t, 1Н, J=1,77 Гц), 7,78 (d, 1Н, J=8,34 Гц), 12,05 (s, 1Н).

Приклад 16-5: Синтез бутилового ефіру N-[(R)-1-(3'-хлорбіфеніл-4-ілметил)-3-метансульфоніламіно-3-оксопропіл]-бурштинової кислоти



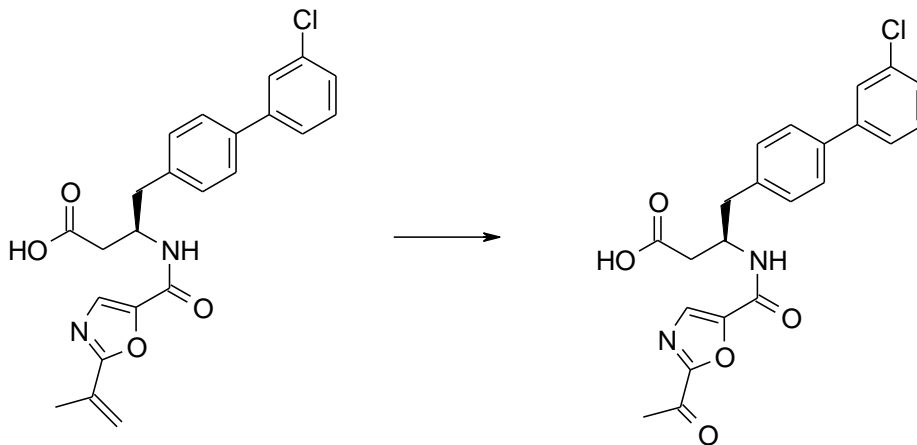
5

До розчину N-[(R)-1-(3'-хлорбіфеніл-4-ілметил)-3-метансульфоніламіно-3-оксопропіл]-бурштинової кислоти (50 мг, 0,107 ммоль) в н-бутанолі (2 мл) додають тіонілхлорид (9,38 мкл, 0,128 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 50 °С та перемішують впродовж 1 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрують та очищують за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою (SunFire C18, 0,1 %ТФК в H₂O/CH₃CN) та одержують

10 бутиловий ефір N-[(R)-1-(3'-хлорбіфеніл-4-ілметил)-3-метансульфоніламіно-3-оксопропіл]-бурштинової кислоти (32 мг). ВЕРХ час утримання = 1,56 хвил. (умови А); МС (m+1) = 523; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн. 0,86 (t, 3H, J=7,33 Гц), 1,22-1,34 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 2H), 2,23-2,33 (m, 2H), 2,35-2,44 (m, 3H), 2,45-2,55 (m, 3H), 2,71-2,83 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,96 (t, 2H, J=6,57 Гц), 4,27-4,38 (m, 1H), 7,28 (d, 2H, J=8,08 Гц), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,48 (t, 1H J=7,83 Гц), 7,62 (d, 3H, J=8,34 Гц), 7,70 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J=8,34 Гц), 11,71 (s, 1H).

15

Приклад 17: (R)-3-(2-Ацетилксазол-5-карбоксамідо)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутанова кислота



20

Через розчин (R)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-(проп-1-ен-2-іл)оксазол-5-карбоксамідо)бутанової кислоти (60 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (2 мл) та MeOH (2 мл) при -78 °С впродовж 30 сек. пропускають озон. Через 30 сек. припиняють пропускати озон та впродовж 10 хвилин пропускають кисень. Після пропускання кисню впродовж 10 хвилин баню, що охолоджує до -78 °С, видаляють та реакцію зупиняють трифенілфосфіном на полімерній підкладці та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 год. Через 2 години реакційну суміш фільтрують для видалення трифенілфосфіноксиду на полімерній підкладці та фільтрат збирають та концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ (SunFire C18, H₂O(0,1 % ТФК)/CH₃CN) та потім ліофілізують та одержують

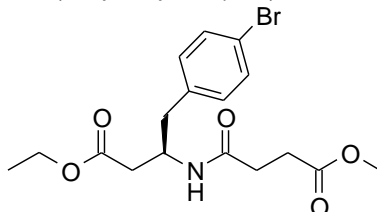
25 (R)-3-(2-ацетилксазол-5-карбоксамідо)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутанову кислоту (13 мг). ВЕРХ: Час утримання = 1,67 хвил. (умови D); МС (m+1) = 427,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн. 2,53-2,59 (m, 2 H) 2,60 (s, 3 H) 2,87 (dd, J=10,9, 3,3 Гц, 1 H) 2,94 (dd, J=10,9, 5,1 Гц, 1

30

H) 4,46-4,60 (m, 1 H) 7,31 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,36-7,43 (m, 1 H) 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,62 (d, J=8,3 Гц, 3 H) 7,69 (t, J=1,9 Гц, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,86 (d, J=8,6 Гц, 1 H) 12,31 (br. s., 1 H).

Вихідні речовини або проміжні продукти одержують наступним чином:

Проміжний продукт 1: (R)-Етил-4-(4-бромфеніл)-3-(4-метокси-4-оксобутанамідо)бутаноат



5

До (R)-етил-4-(4-бромфеніл-4-іл)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутаноату (2,02 г, 5,23 ммоль) при кімнатній температурі додають 4М розчин HCl в 1,4-діоксані (13,1 мл, 52,3 ммоль). Після перемішування впродовж 1 години реакційну суміш концентрують при зниженому тиску та одержують гідрохлорид етилового ефіру (R)-3-аміно-4-бромфеніл-4-ілмасляної кислоти. До розчину гідрохлориду етилового ефіру (R)-3-аміно-4-бромфеніл-4-ілмасляної кислоти додають бурштиновий ангідрид (0,707 г, 7,06 ммоль) та ДІПЕА (2,06 мл, 11,8 ммоль) в дихлорметані (20 мл) та перемішують впродовж 4 годин. Реакцію зупиняють 0,1 М водним розчином HCl. Продукти екстрагують етилацетатом та промивають сольовим розчином. Органічний шар сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску та одержують (R)-4-(1-(4-бромфеніл)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутанову кислоту (2,26 г). До розчину отриманого залишку (2,26 г) в толуолі (25 мл) та MeOH (25 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту порціями додають TMSCHN₂ в гексанах (5,85 мл, 11,70 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 1,5 год., потім реакцію зупиняють за допомогою AcOH (0,5 мл; 8,78 ммоль) та розчин перемішують впродовж 10 хв. Розчин концентрують та отриманий залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії на 40 г силікагелю (елюент: гептан/EtOAc = від 100:0 до 0:100) та одержують (R)-етил-4-(4-бромфеніл)-3-(4-метокси-4-оксобутанамідо)бутаноат (1,92 г). ВЕРХ: Час утримання = 1,04 хвил. (умови В); МС (ІЕР+) = 400 (m+1), 402,0 (m+3; 100 %); ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,28 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 2,40-2,53 (m, 4 H) 2,60-2,64 (m, 2 H) 2,79 (A від ABX, J_{ab}=13,7 Гц, J_{ax}=7,85 Гц, 1 H) 2,90 (B від ABX, J_{ab}=13,7 Гц, J_{bx}=6,65 Гц, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 4,10 – 4,22 (m, 2 H) 4,39 – 4,47 (m, 1 H) 6,29 (br d, J=8,6 Гц, 1 H) 7,06 (d, J=8,4 Гц, 2 H) 7,40 – 7,42 (m, 2 H).

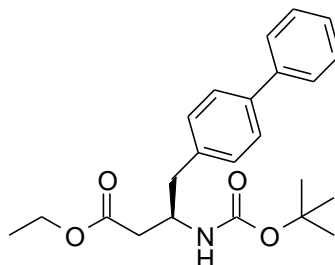
10

15

20

25

Проміжний продукт 2: (R)-Етил-4-(біфеніл-4-іл)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутаноат



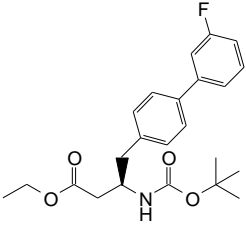
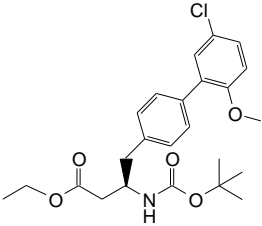
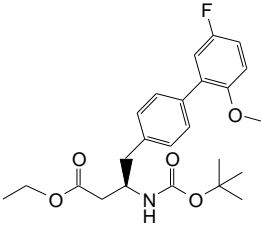
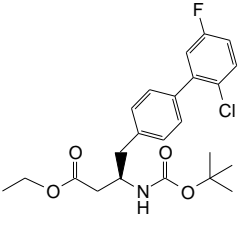
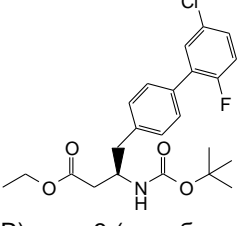
Суміш (R)-етил-4-(4-бромфеніл)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутаноату (1,5 г, 3,88 ммоль), фенілборонової кислоти (0,710 г, 5,82 ммоль), Pd(Ph₃P)₄ (0,449 г, 0,388 ммоль) та водного розчину Na₂CO₃ (3,88 мл, 7,77 ммоль) в толуолі (25 мл) перемішують при 95 °С в атмосфері азоту впродовж 14 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та реакцію зупиняють сольовим розчином. Цю суміш двічі екстрагують етилацетатом та об'єднаний органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (гептан/EtOAc = від 100:0 до 50:50) та одержують (R)-етил-4-(біфеніл-4-іл)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутаноат (1,30 г); ВЕРХ: Час утримання = 1,61 хвил. (умови В); МС (ІЕР+) = 328,0 (m-tBu+2); 284,1 (m-Boc+2; 100 %); ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,28 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,48 (A від ABX, J_{ab}=16,1 Гц, J_{ax}=5,9 Гц, 1 H) 2,53 (B від ABX, J_{ab}=16,0 Гц, J_{bx}=5,3 Гц, 1 H) 2,83 – 3,00 (m, 2 H) 4,14 – 4,19 (m, 3 H) 5,06 (br s) 7,26 – 7,27 (m, 2 H) 7,31-7,35 (m, 2 H) 7,43 (t, J=7,6 Гц, 2H) 7,52-7,58 (m, 4 H).

30

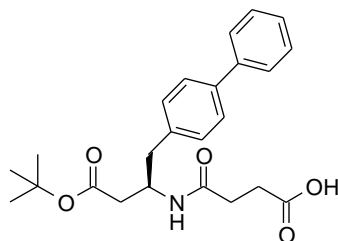
35

40

Зазначені нижче проміжні продукти одержують за методикою, аналогічною описаній для проміжного продукту 2:

Проміжний продукт №	Продукт	Умови	ВЕРХ-RT (умови)	МС (ІЕР+; 100 %)
Проміжний продукт 2-2	 <p>(R)-етил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(3'-фторбіфеніл-4-іл)бутаноат</p>	$\text{Pd(PPh}_3)_4$, 3-фторбензолборо-нова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3 , толуол, 95 °C	1,61 хвил. (В)	302,1 (m-BOC+2)
Проміжний продукт 2-3	 <p>(R)-етил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(5'-хлор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)бутаноат</p>	комплекс $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5-хлор-2-метокси-фенілборонова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3 , толуол, 95 °C	1,58 хвил. (В)	348,1 (m-BOC+2)
Проміжний продукт 2-4	 <p>(R)-етил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)бутаноат</p>	комплекс $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, 5-фтор-2-метоксифеніл-боронова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3 , толуол, 95 °C	1,42 хвил. (В)	332,2 (m-BOC+2)
Проміжний продукт 2-5	 <p>(R)-етил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(2'-хлор-5'-фторбіфеніл-4-іл)бутаноат</p>	$\text{Pd(PPh}_3)_4$, 2-хлор-5-фторфенілборонова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3 , толуол, 95 °C	1,49 хвил. (В)	336,1 (m-BOC+2)
Проміжний продукт 2-6	 <p>(R)-етил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(5'-хлор-2'-фторбіфеніл-4-іл)бутаноат</p>	$\text{Pd(PPh}_3)_4$, 5-хлор-2-фторфенілборонова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3 , ДМЕ, 95 °C	1,47 хвил. (В)	336,1 (m-BOC+2)

Проміжний продукт 3: (R)-4-(1-(Біфеніл-4-іл)-4-трет-бутоксикарбоніламіно)-4-оксобутанова кислота

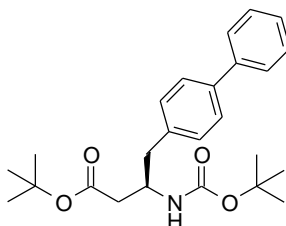


До (R)-трет-бутил-4-(біфеніл-4-іл)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутаноату (26,4 мг, 0,064 ммоль) при кімнатній температурі додають 4М HCl в 1,4-діоксані (0,321 мл, 1,283 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 45 хвил. та концентрують при зниженому тиску. До розчину отриманого залишку в дихлорметані (0,4 мл) додають бурштиновий ангідрид (7,70 мг, 0,077 ммоль) та ДІПЕА (0,013 мл, 0,077 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 14 годин та концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ (SunFire C-18, H₂O (0,1 %ТФК)/CH₃CN) та одержують (R)-4-(1-(біфеніл-4-іл)-4-трет-бутоксикарбоніламіно)-4-оксобутанову кислоту (9,5 мг). ВЕРХ: Час утримання = 1,70 хвил. (умови А); МС (ІЕР+) = 412,1 (m+1); 356,0 (m-tBu+2; 100 %); ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,48 (s, 9 H) 2,36-2,51 (m, 4 H) 2,64 – 2,67 (m, 2 H) 2,87 (A від ABX, Jab=13,5 Гц, Jax=5,7 Гц, 1 H), 2,97 (Jab=13,5 Гц, Jbx=6,2 Гц, 1 H) 7,24-7,26 (m, 2 H) 7,31-7,35 (m, 1 H) 7,43 (t, J=7,75 Гц, 2 H) 7,53(d, J=8,0 Гц, 2 H) 7,57 (d, J=7,6 Гц, 2 H).

Зазначені нижче проміжні продукти одержують за методикою, аналогічною описаній для проміжного продукту 3:

Проміжний продукт №	Продукт	Вихідна речовина	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Проміжний продукт 3-2	<p>етиловий ефір (R)-4-(4-бромфеніл)-3-(3-карбоксипропіонаміно)-масляної кислоти</p>		0,90 хвил. (В)	385,9

Проміжний продукт 4: (R)-Трет-бутил-4-(біфеніл-4-іл)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутаноат

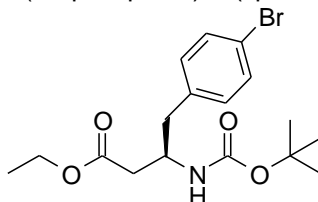


Розчин (R)-2-(біфеніл-4-ілметил)-4-трет-бутоксикарбоніламінобутаної кислоти (100 мг, 0,294 ммоль), ДФФА (0,076 мл, 0,353 ммоль) та Et₃N (0,049 мл, 0,353 ммоль) в толуолі (1,5 мл) перемішують при 100 °С в атмосфері азоту впродовж 2 год. Додають tBuOH (0,281 мл, 2,94 ммоль) та суміш кип'ятять із зворотним холодильником впродовж 5 год. при такій же температурі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та розчинник видаляють. До отриманого залишку додають етилацетат та органічний шар промивають 5 % водним розчином лимонної кислоти, H₂O, насиченим водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином. Органічний шар сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії на 40 г силікагелю (гептан/EtOAc = від 100:0 до 50:50) та одержують відповідний ізоціанат (35,7 мг). Отриманий ізоціанат розчиняють у tBuOH (0,3 мл) та розчин перемішують при 80 °С впродовж 20 годин. Реакційну суміш концентрують та залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії на 12 г силікагелю (гептан/EtOAc = від 100:0 до 70:30) та одержують (R)-трет-

бутил-4-(біфеніл-4-іл)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутаноат (26,4 мг, 22 %). ВЕРХ: Час утримання = 1,74 хвил. (умови В); МС (ІЕР+) = 356,0 (m-tBu+2) 300,0 (m-tBux2+3; 100 %); ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,41 (s, 9 H) 1,47 (s, 9 H) 2,36 (A від ABX, Jab=15,6 Гц, Jax=6,2 Гц, 1 H) 2,44 (B від ABX, Jab=15,5 Гц, Jbx=5,45 Гц) 2,82 – 2,97 (m, 2 H) 4,15 (br s) 5,09 (br d) 7,6-7,35 (m, 3H) 7,41 – 7,45 (m, 2 H) 7,51-7,56 (m, 4 H).

5

Проміжний продукт 5: (R)-Етил-4-(4-бромфеніл)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутаноат



До суспензії (R)-4-(4-бромфеніл)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутанової кислоти (9,98 г, 27,9 ммоль) та NaHCO₃ (4,68 г, 55,7 ммоль) в ДМФА (45 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту додають етилийодид (6,75 мл, 84 ммоль). Після перемішування впродовж 71 години реакцію зупиняють за допомогою H₂O (300 мл) та потім тверду речовину, що осіла, збирають та промивають за допомогою H₂O (500 мл) та одержують (R)-етил-4-(4-бромфеніл)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутаноат (10,25 г, 94 %). ВЕРХ: Час утримання = 1,48 хвил. (умови В); МС (ІЕР+) = 329,9 (m-tBu+2); 286,0 (m-BOC+2; 100 %); ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,27 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 1,40 (s, 9 H), 2,43 (A від ABX, Jab=15,8 Гц, Jax=5,7 Гц, 1 H) 2,50 (B від ABX, Jab=15,8 Гц, Jbx=5,4 Гц, 1 H) 2,74 – 2,90 (m, 2 H) 4,11 (br s) 4,15 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 5,04 (br d) 7,07 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 7,40-7,43 (m, 2 H).

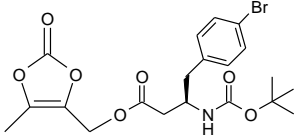
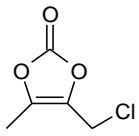
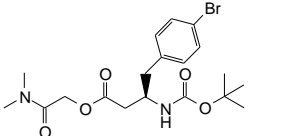
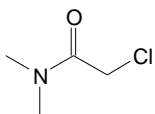
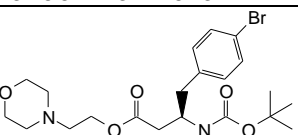
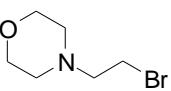
10

15

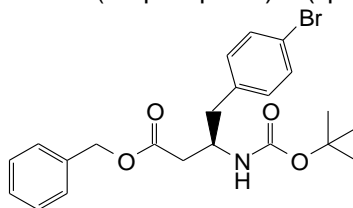
Зазначені нижче проміжні продукти одержують за методикою, аналогічною описаній для проміжного продукту 5:

20

Проміжний продукт №	Продукт	Умови	ВЕРХ-RT (умови)	МС (ІЕР+; 100 %)
Проміжний продукт 5-2	<p>(R)-бензил-4-(4-бромфеніл)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутаноат</p>	BnBr, NaHCO ₃ , ДМФА, КТ	1,56 хвил. (В)	348 (m-BOC+2)
Проміжний продукт 5-3	<p>пропіловий ефір (R)-4-(4-бромфеніл)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-масляної кислоти</p>	н-пропілйодид, NaHCO ₃ , ДМФА, КТ	1,47 хвил. (В)	400 (m+1)
Проміжний продукт 5-4	<p>бутиловий ефір (R)-4-(4-бромфеніл)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-масляної кислоти</p>	н-бутилйодид, NaHCO ₃ , ДМФА, КТ	1,55 хвил. (В)	414 (m+1)

Проміжний продукт №	Продукт	Умови	ВЕРХ-РТ (умови)	МС (ІЕР+; 100 %)
Проміжний продукт 5-5	 5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-ілметилловий ефір (R)-4-(4-бромфеніл)-3-трет-бутоксикарбоніламіномасляної кислоти	 K_2CO_3 , ДМФА, КТ	1,28 хвил. (В)	470 (m+1)
Проміжний продукт 5-6	 диметилкарбамоіл-метилловий ефір (R)-4-(4-бромфеніл)-3-трет-бутоксикарбоніламіномасляної кислоти	 K_2CO_3 , ДМФА, КТ	1,65 хвил. (В)	444 (m+1)
Проміжний продукт 5-7	 2-морфолін-4-ілетилловий ефір (R)-4-(4-бромфеніл)-3-трет-бутоксикарбоніламіномасляної кислоти	 K_2CO_3 , ДМФА, КТ	1,19 хвил. (В)	471 (m+1)

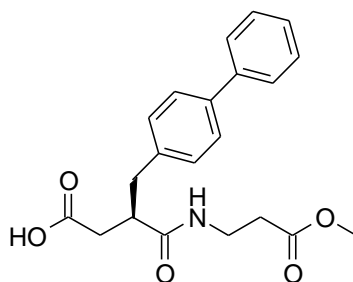
Проміжний продукт 5-2: (R)-Бензил-4-(4-бромфеніл)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутаноат



До суспензії (R)-4-(4-бромфеніл)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутанової кислоти (5,02 г, 14,01 ммоль) та $NaHCO_3$ (3,53 г, 42,0 ммоль) в ДМФА (20 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту додають бензилбромід (5,10 мл, 42 ммоль). Після перемішування впродовж 46 годин реакційну суміш розбавляють за допомогою H_2O (200 мл) та потім тверду речовину, що осіла, збирають та промивають за допомогою H_2O (500 мл) та потім гептаном (200 мл) та одержують (R)-бензил-4-(4-бромфеніл)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутаноат (5,61 г, 89 %).

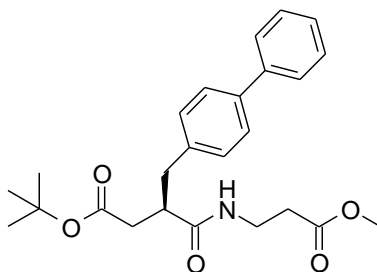
ВЕРХ: Час утримання = 1,56 хвил. (умови В); МС (ІЕР+) = 392,1 (m-tBu+2); 348,1 (m-Boc+2; 100 %); 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,39 (s, 9 H) 2,48 (A від ABX, J_{ab}=15,9 Гц, J_{ax}=5,6 Гц, 1 H) 2,54 (B від ABX, J_{ab}=15,9 Гц, J_{bx}=5,3 Гц, 1 H) 2,72 – 2,88 (m, 2 H) 4,11 (br s, 1 H) 5,02 (br s, 1 H) 5,10 (A від AB, J=12,1 Гц, 1 H) 5,16 (A від AB, J=12,1 Гц, 1 H) 7,00 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,34-7,39 (m, 7 H).

Проміжний продукт 6: (R)-3-(Біфеніл-4-ілметил)-4-(3-метокси-3-оксопропіламіно)-4-особутанова кислота



До розчину (R)-трет-бутил-3-(біфеніл-4-ілметил)-4-(3-метокси-3-оксопропіламіно)-4-оксобутаноату (40 мг, 0,094 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) при кімнатній температурі додають ТФК (0,15 мл). суміш перемішують впродовж 2 годин та потім концентрують при зниженому тиску та одержують (R)-3-(біфеніл-4-ілметил)-4-(3-метокси-3-оксопропіламіно)-4-оксобутанову кислоту (33,5 мг, 96 %). ВЕРХ: Час утримання = 1,20 хвил. (умови А); МС (m+1) = 370,1; ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 2,21 – 2,29 (m, 1 H) 2,38 – 2,45 (m, 1 H) 2,62 – 2,66 (m, 1 H) 2,75 – 3,00 (m, 4 H) 3,29 – 3,37 (m, 1 H) 3,45 – 3,53 (m, 4 H) 6,12 (br s, 1 H) 7,23 (d, J=8 Гц, 2 H) 7,32 – 7,35 (m, 1 H) 7,41-7,45 (m, 2 H) 7,53 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,56 – 7,59 (m, 2 H).

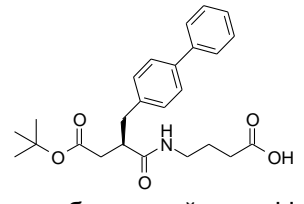
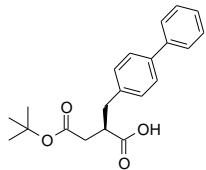
Проміжний продукт 7: (R)-Трет-бутил-3-(біфеніл-4-ілметил)-4-(3-метокси-3-оксопропіламіно)-4-оксобутаноат



Розчин (R)-2-(біфеніл-4-ілметил)-4-трет-бутоксикар-4-оксобутанової кислоти (142 мг, 0,417 ммоль), гідрохлориду метилового ефіру 3-амінопропіонової кислоти (76 мг, 0,542 ммоль), гідрохлориду РВК (120 мг, 0,626 ммоль), 1-гідрокси-7-азабензотриазолу (85 мг, 0,626 ммоль) та ДІПЕА (0,219 мл, 1,251 ммоль) в ДМФА (4 мл) перемішують при кімнатній температурі в атмосфері азоту впродовж 13 годин. Реакцію зупиняють за допомогою H₂O. Продукти екстрагують етилацетатом, промивають 1М водним розчином HCl та потім сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії на 12 г силікагелю (гептан/EtOAc = від 70:30 до 0:100) та одержують (R)-трет-бутил-3-(біфеніл-4-ілметил)-4-(3-метокси-3-оксопропіламіно)-4-оксобутаноат (164 мг, 91 %). ВЕРХ: Час утримання = 1,59 хвил. (умови А); МС (ІЕР+) = 425,4 (m); 369,4 (m-tBu+1; 100 %); ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 2,24 – 2,44 (m, 2 H) 2,67-2,79 (m, 3 H) 2,89-2,96 (m, 1 H) 3,28 – 3,36 (m, 1 H) 3,45 – 3,53 (m, 1 H) 7,23 (d, J=5,8 Гц, 2 H) 7,33 (t, J=7,35 Гц, 1 H) 7,41 – 7,44 (m, 2 H) 7,51 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,58 (d, J=7,4 Гц, 2 H).

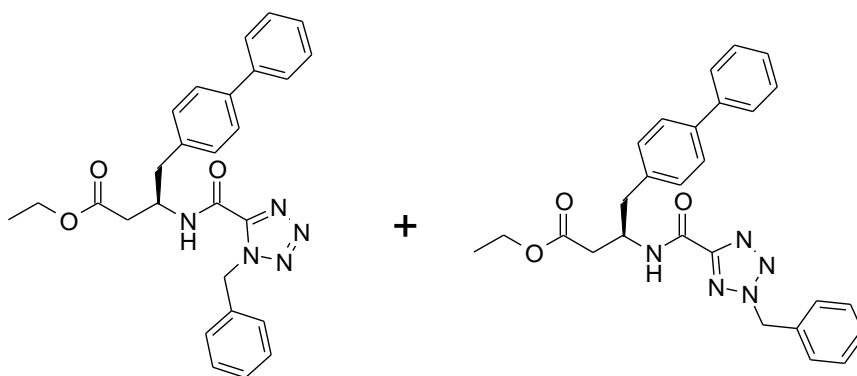
Зазначені нижче проміжні продукти одержують за методикою, аналогічною описаній для проміжного продукту 7:

Проміжний продукт №	Продукт	Вихідна речовина	Умови	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Проміжний продукт 7-2	<p>трет-бутиловий ефір (R)-3-біфеніл-4-ілметил-N-трет-бутоксикар-бонілметил бурштинової кислоти</p>		<p>H₃N⁺ Cl⁻ РВК.HCl, НОAt, ДІПЕА, ДМФА, КТ</p>	1,64 хвил. (В)	454,1

Проміжний продукт №	Продукт	Вихідна речовина	Умови	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Проміжний продукт 7-3	 трет-бутиловий ефір (R)-3-біфеніл-4-ілметил-N-(3-карбоксипропіл)-бурштинової кислоти		$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ РВК.НCl, HOAt, ДІПЕА, ДМФА, КТ	1,71 хвил. (А)	426,1

Проміжний продукт 8: Етиловий ефір (R)-3-[(1-бензил-1H-тетразол-5-карбоніл)-аміно]-4-біфеніл-4-ілмасляної кислоти та етиловий ефір (R)-3-[(2-бензил-2H-тетразол-5-карбоніл)-аміно]-4-біфеніл-4-ілмасляної кислоти

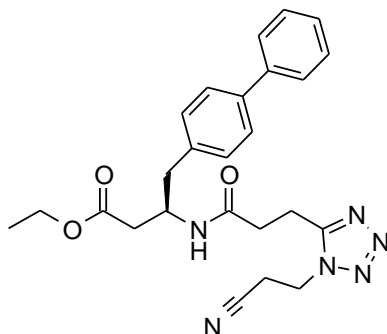
5



(R)-Етил-4-(біфеніл-4-іл)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутаноат (117 мг, 0,305 ммоль) обробляють 4М розчином HCl в діоксані (2 мл). Після перемішування впродовж 0,5 години реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. До розчину отриманого залишку та Et₃N (0,106 мл, 0,763 ммоль) в ДХМ (3 мл) додають бензил-Н-тетразол-5-карбонілхлорид (суміш 1- та 2-бензильних ізомерів, 82 мг, 0,366 ммоль, отримана у відповідності з публікацією J.Med.Chem. 1986, 29, 538-549). Після перемішування впродовж 10 хвилин додають Et₃N (0,106 мл, 0,763 ммоль) та хлорангідрид кислоти (82 мг, 0,366 ммоль). Після перемішування впродовж 0,5 години реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають за допомогою H₂O та сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄ та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержують етиловий ефір (R)-3-[(1-бензил-1H-тетразол-5-карбоніл)-аміно]-4-біфеніл-4-ілмасляної кислоти та етиловий ефір (R)-3-[(2-бензил-2H-тетразол-5-карбоніл)-аміно]-4-біфеніл-4-ілмасляної кислоти. ВЕРХ: Час утримання = 1,51 хвил. (умови D); МС = 470,0 (m+1); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ част./млн. 1,27 (t, J=7,07, 7,07 Гц, 3H), 2,57-2,70 (m, 2H), 3,00 (dd, J=7,58, 13,77 Гц, 1H), 3,12 (dd, J=6,57, 13,77 Гц, 1H), 4,12-4,23 (m, 2H), 4,71-4,80 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 7,27-7,45 (m, 9H), 7,52 (d, J=8,34 Гц, 2H), 7,56 (d, J=8,46 Гц, 2H), 7,75 (d, J=7,33 Гц, 1H).

Проміжний продукт 9: Етиловий ефір (R)-4-біфеніл-4-іл-3-{3-[1-(2-ціаноетил)-1H-тетразол-5-іл]-пропіонаміно}-масляної кислоти

25

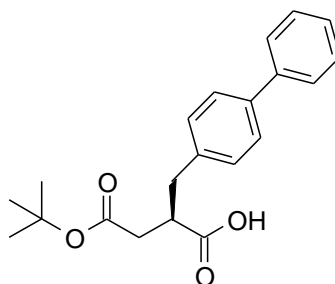


До розчину етилового ефіру (R)-4-біфеніл-4-іл-3-трет-бутоксикарбоніламіномасляної кислоти (400 мг, 1,04 ммоль) в ДХМ (10 мл) при кімнатній температурі додають ТФК (2,009 мл, 26,1 ммоль) та суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 год. Цю суміш концентрують при зниженому тиску. До отриманої солі з ТФК в ДХМ (10 мл) при температурі бані з льодом додають бурштиновий ангідрид (125 мг, 1,25 ммоль) та потім ТЕА (0,363 мл, 2,61 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 16 год. Цю суміш концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, від 2 до 5 % EtOH/ДХМ) та одержують етиловий ефір (R)-4-біфеніл-4-іл-3-(3-карбоксипропіоніламіно)-масляної кислоти (200 мг). ВЕРХ: Час утримання = 1,53 хвил. (умови С); МС = 384 (m+1).

Потім до розчину етилового ефіру (R)-4-біфеніл-4-іл-3-(3-карбоксипропіоніламіно)-масляної кислоти (200 мг, 0,522 ммоль) в ТГФ (10 мл) при кімнатній температурі додають EDC.HCl (120 мг, 0,626 ммоль) та HOBt (96 мг, 0,626 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин потім додають 3-амінопропіонітрил (0,046 мл, 0,626 ммоль) та ТЕА (0,087 мл, 0,626 ммоль). Через 1 годину додають 0,5 екв. EDC.HCl, HOBt та 3-амінопропіонітрил та перемішують впродовж 16 год. Реакцію зупиняють сольовим розчином та екстрагують етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивають сольовим розчином та сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, від 2 до 5 % EtOH/ДХМ) та одержують етиловий ефір (R)-4-біфеніл-4-іл-3-[3-(2-ціаноетилкарбамоїл)-пропіоніламіно]-масляної кислоти (218 мг, вихід 96 %). ВЕРХ: Час утримання = 0,77 хвил. (умови Е); МС = 436 (m+1).

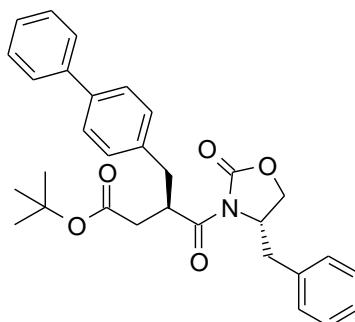
Потім до розчину етилового ефіру (R)-4-біфеніл-4-іл-3-[3-(2-ціаноетилкарбамоїл)-пропіоніламіно]-масляної кислоти (204 мг, 0,468 ммоль) в ТГФ (10 мл) при кімнатній температурі додають Ph₃P (307 мг, 1,17 ммоль) та суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 10 хвил. Потім до суміші при температурі бані з льодом додають ДІАД (0,228 мл, 1,171 ммоль) та триметилсилілазид (0,155 мл, 1,171 ммоль). Отриману суміш повільно нагрівають до кімнатної температури та перемішують впродовж 16 год. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії (силікагель, від 1 до 3 % EtOH/ДХМ) та одержують етиловий ефір (R)-4-біфеніл-4-іл-3-[3-[1-(2-ціаноетил)-1H-тетразол-5-іл]-пропіоніламіно]-масляної кислоти (137 мг, вихід 64 %). ВЕРХ: Час утримання = 1,61 хвил. (умови С); МС = 461 (m+1).

Проміжний продукт 10: (R)-2-(Біфеніл-4-ілметил)-4-трет-бутоксикарбоніламіно-4-оксобутанова кислота



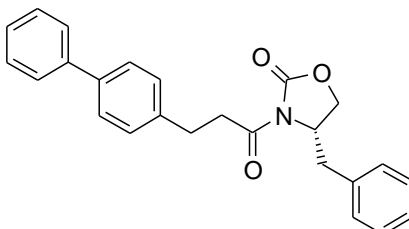
При перемішуванні до розчину (R)-трет-бутил-4-((S)-4-бензил-2-оксооксазилідин-3-іл)-3-(біфеніл-4-ілметил)-4-оксобутаноату (1,20 г, 2,402 ммоль) в суміші розчинників ТГФ (20 мл) та води (5 мл) при 0 °С впродовж 5 хвилин додають водний розчин H₂O₂ (0,960 мл, 9,61 ммоль) та водний розчин LiOH (4,80 мл, 4,80 ммоль). Після перемішування впродовж 1,5 години реакцію зупиняють насиченим водним розчином Na₂SO₃ (10 мл) при 0 °С, та перемішують впродовж 10 хвилин при такій же температурі. Реакційну суміш нагрівають до температури навколишнього середовища при перемішуванні впродовж 0,5 години. Потім до суміші додають насичений водний розчин NaHCO₃ та сольовий розчин. Продукт екстрагують етилацетатом, промивають 1М водним розчином HCl, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії на 120 г силікагелю (гептан/EtOAc = від 75:25 до 0:100) та одержують (R)-2-(біфеніл-4-ілметил)-4-трет-бутоксикарбоніламіно-4-оксобутанову кислоту (765 мг, 93 %). ВЕРХ: Час утримання = 1,63 хвил. (умови D); МС = 338,6 (m-1); ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,43 (s, 9 H) 2,41 (A від ABX, J_{ab}=16,67 Гц, J_{ax}=4,55 Гц, 1 H) 2,52-2,67 (B від ABX, J_{ab}=16,75 Гц, J_{bx}=8,45 Гц, 1 H) 2,74-2,89 (m, 1 H) 3,06-3,22 (m, 2 H) 7,22-7,29 (m, 2 H) 7,30-7,37 (m, 1 H) 7,43 (t, J=7,58 Гц, 2 H) 7,53 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,57 (d, J=7,8 Гц, 2 H).

Проміжний продукт 11: Синтез (R)-трет-бутил-4-((S)-4-бензил-2-оксооксазилідин-3-іл)-3-(біфеніл-4-ілметил)-4-оксобутаноату



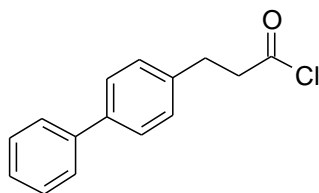
При перемішуванні розчин (S)-4-бензил-3-(3-(біфеніл-4-іл)пропаноїл)оксазолідин-2-ону (проміжний продукт 12: 5,01 г, 13,00 ммоль) в ТГФ (180 мл) охолоджують до -73,8 °С та впродовж 5 хвилин додають 1М ТГФ розчин гексаметилдисиліламіду натрію (14,30 мл, 14,30 ммоль). Через 30 хвилин впродовж 5 хвилин по краплям додають розчин трет-бутилбромацетату (2,495 мл, 16,90 ммоль) в ТГФ (20 мл). Розчин перемішують при -74 °С впродовж 1 години та реакцію зупиняють насиченим водним розчином NH₄Cl (100 мл) та нагрівають до температури навколишнього середовища. Тверду речовину, що осіла, відфільтровують та промивають етилацетатом (50 мл). Органічну фазу відділяють, промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄ та концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок суспендують в MeOH (70 мл) та потім фільтрують та збирають тверду речовину (5,9 г) у вигляді суміші шуканого продукту та вихідної речовини. Цю суміш очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії на 120 г силікагелю (гептан/EtOAc = від 90:10 до 50:50) та одержують (R)-трет-бутил-4-((S)-4-бензил-2-оксооксазілідин-3-іл)-3-(біфеніл-4-ілметил)-4-оксобоутаноат (2,40 г, 37 %). ВЕРХ: Час утримання = 1,74 хвил. (умови В); МС = 499,4 (m+); 443,4 (m-tBu+1; 100 %); ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,41 (s, 9 H) 2,42 (dd, J=16,67, 4,04 Гц, 1 H) 2,71 (ddd, J=16,55, 13,26, 9,60 Гц, 2 H) 2,87 (dd, J=16,93, 10,86 Гц, 1 H) 3,04 (dd, J=13,14, 6,32 Гц, 1 H) 3,32 (dd, J=13,39, 3,03 Гц, 1 H) 3,92 (t, J=8,34 Гц, 1 H) 4,07 (dd, J=8,97, 2,15 Гц, 1 H) 4,48-4,58 (m, 2 H) 7,20-7,30 (m, 3 H) 7,30-7,36 (m, 5 H) 7,42 (t, J=7,58 Гц, 2 H) 7,52 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,56 (d, J=7,8 Гц, 2 H).

Проміжний продукт 12: (S)-4-Бензил-3-(3-(біфеніл-4-іл)пропаноїл)-оксазолідин-2-он



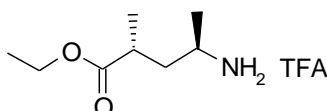
До 1,6 М розчину n-BuLi в гексані (12,1 мл, 19,3 ммоль) при -71,6 °С в атмосфері азоту впродовж 10 хвилин по краплям додають розчин (S)-(-)-4-бензил-2-оксазолідинону (3,26 г, 18,4 ммоль) в сухому ТГФ (80 мл). Під час додавання розчин нагрівається до -60,5 °С та перемішують впродовж 1 години в бані твердий діоксид вуглецю/MeOH. При -72 °С впродовж 5 хвилин по краплям додають 3-(біфеніл-4-іл)пропаноїлхлорид (проміжний продукт 13: 5,46 г, 22,31 ммоль) в сухому ТГФ (20 мл). Під час додавання розчин нагрівається до -56,5 °С. Після перемішування 10 хвилин при такій же температурі, реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури та перемішування продовжують протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрують та зібраний осад промивають за допомогою 20 мл (10 мл×2) MeOH та потім за допомогою 150 мл H₂O та одержують шуканий продукт (4,26 г). Продукти, що містяться в маточному розчині, екстрагують етилацетатом, промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок суспендують в 80 мл MeOH та суспензію фільтрують та промивають за допомогою 20 мл MeOH (1,79 г). Ці дві фракції змішують та одержують (S)-4-бензил-3-(3-(біфеніл-4-іл)пропаноїл)оксазолідин-2-он (6,05 г, 85 % за 2 стадії). Час утримання = 1,77 хвил. (умови А); МС (m+1) = 387,3; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 2,77 (dd, J=13,39, 9,35 Гц, 1 H) 2,99-3,15 (m, 2 H) 3,20-3,43 (m, 3 H) 4,09-4,24 (m, 2 H) 4,68 (dddd, J=9,76, 6,73, 3,47, 3,28 Гц, 1 H) 7,18 (d, J=7,07 Гц, 2 H) 7,23-7,37 (m, 6 H) 7,42 (t, J=7,58 Гц, 2 H) 7,53 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,57 (d, J=7,8 Гц, 2 H).

Проміжний продукт 13: 3-(Біфеніл-4-іл)пропаноїлхлорид



Суміш 3-(4-біфеніл)пропіонової кислоти (5 г, 22,10 ммоль) та SOCl_2 (4,03 мл, 55,2 ммоль) кип'ятять із зворотним холодильником в атмосфері азоту при 85°C впродовж 1,5 години. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску та одержують 3-(біфеніл-4-іл)пропаноїлхлорид (5,46 г). Цю речовину використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Проміжний продукт 14: Трифторацетат етилового ефіру (2R,4R)-4-аміно-2-метилпентанової кислоти

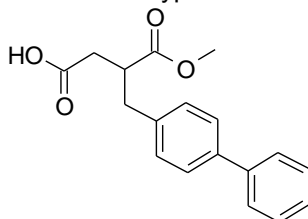


При перемішуванні до розчину етилового ефіру 2-(трифенілфосфаніліден)-пропіонової кислоти (3,11 г, 8,57 ммоль) в метиленхлориді (20 мл) додають розчин 3,3-диметил-N-((R)-1-метил-2-оксоетил)-бутирамід (J. Med. Chem. 41, 6 (1998) (1,35 г, 7,79 ммоль) в метиленхлориді (20 мл) та суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 год. Розчинник видаляють при зниженому тиску та залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії з використанням градієнтного режиму 10-50 % гептан/ EtOAc та одержують етиловий ефір (E)-(R)-4-трет-бутоксикарбоніламіно-2-метилпент-2-енової кислоти. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3); δ част./млн. 1,22 (d, $J=6,44$ Гц, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,91 (s, 3H), 4,19 (q, 2H), 6,51 (d, широкий, $J=7,45$ Гц, 1H).

Потім розчин етилового ефіру (E)-(R)-4-трет-бутоксикарбоніламіно-2-метилпент-2-енової кислоти (1,83 г, 7,11 ммоль) в етилацетаті (75 мл) гідрують над 10 % Pt/C (183 мг) при 1 атм. впродовж 18 год. Каталізатор відфільтровують через целіт та розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою хіральної ВЕРХ та одержують етиловий ефір (2R, 4R)-4-трет-бутоксикарбоніламіно-2-метилпентанової кислоти, ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3); δ част./млн. 1,13 (t, 3H), 1,18 (m, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,81 (s, 1H), 2,50 (m, 1H), 3,72 (m широкий, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,33 (m широкий, 1H).

Потім етиловий ефір (2R, 4R)-4-трет-бутоксикарбоніламіно-2-метилпентанової кислоти (142 мг, 0,548 ммоль) додають до трифтороцтової кислоти (5 мл). Через 10 хвилин розчинник видаляють при зниженому тиску. Метиленхлорид додають та розчинник видаляють при зниженому тиску та одержують трифторацетат етилового ефіру (2R, 4R)-4-аміно-2-метилпентанової кислоти. Цю речовину використовують без обробки в наступній реакції сполучення.

Проміжний продукт 15: 2-біфеніл-4-ілметилбурштинової кислоти 1-метиловий ефір



До розчину метилового ефіру (трифенілфосфаніліден)-оцтової кислоти (2,26 г, 6,77 ммоль) в метиленхлориді (25 мл) додають трет-бутилбромацетат (1,32 г, 6,77 ммоль) та суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 48 год. Розчинник видаляють при зниженому тиску та залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії з використанням градієнтного режиму 80-100 % гептан/ EtOAc та одержують 4-трет-бутиловий ефір, 1-метиловий ефір 2-(трифенілфосфаніліден)-бурштинової кислоти. МС 449,3 (M+1).

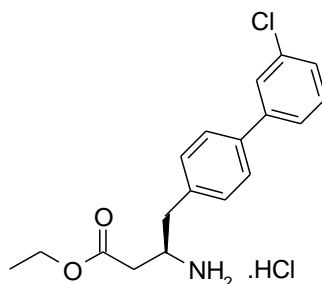
Потім суміш 4-трет-бутилового ефіру, 1-метилового ефіру 2-(трифенілфосфаніліден)-бурштинової кислоти (700 мг, 1,561 ммоль) та біфеніл-4-карбоксальдегід (278 мг, 1,419 ммоль) в толуолі (20 мл) кип'ятять із зворотним холодильником впродовж 4 днів. Розчинник видаляють при зниженому тиску та залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії з використанням градієнтного режиму 0-30 % гептан/ EtOAc та одержують 4-трет-бутиловий ефір, 1-метиловий ефір 2-[1-біфеніл-4-ілмет-(Z)-іліден]-бурштинової кислоти у вигляді масла, ^1H -

ЯМР (400 МГц, CDCl₃); δ част./млн. 1,47 (s, 9H), 3,52 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 7,37 (t, 1H), 7,46 (t, 4H), 7,62 (t, 4H), 7,89 (s, 1H).

Розчин 4-трет-бутилового ефірку, 1-метилового ефіру 2-[1-біфеніл-4-ілмет-(Z)-иліден]-бурштинової кислоти (410 мг, 1,163 ммоль) в етилацетаті (20 мл) гідрують над Pt/C (40 мг) при 1 атм. впродовж 18 год. Каталізатор відфільтровують через целіт та розчинник видаляють при зниженому тиску та одержують 4-трет-бутиловий ефір, 1-метиловий ефір 2-біфеніл-4-ілметилбурштинової кислоти. Енантіомери розділяють за допомогою хіральної ВЕРХ.

Потім 4-трет-бутиловий ефір, 1-метиловий ефір 2-біфеніл-4-ілметилбурштинової кислоти (160 мг, 0,451 ммоль) додають до трифтороцтової кислоти (5 мл). Через 10 хвилин розчинник видаляють при зниженому тиску. Додають метиленхлорид та розчинник видаляють при зниженому тиску та одержують 1-метиловий ефір 2-біфеніл-4-ілметилбурштинової кислоти. Цю речовину використовують без обробки в наступній реакції сполучення.

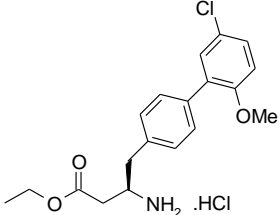
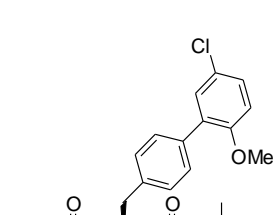
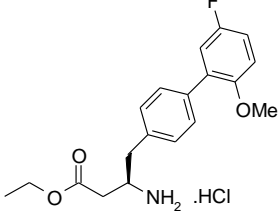
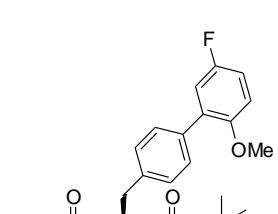
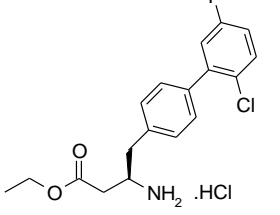
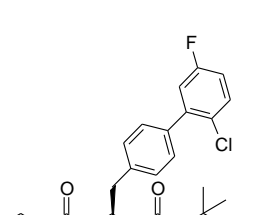
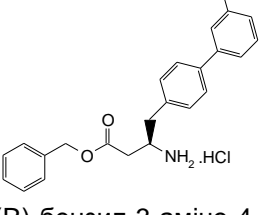
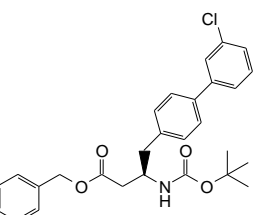
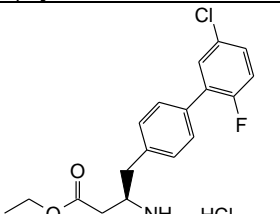
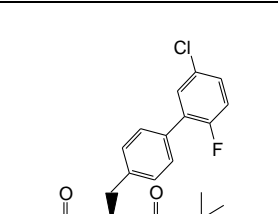
Проміжний продукт 16-1: Синтез (R)-етил-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноатгідрохлориду



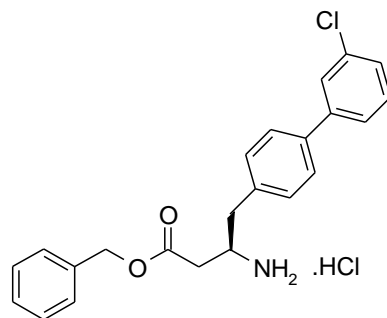
До (R)-етил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноату (3,33 г, 7,97 ммоль) при кімнатній температурі додають 4 М розчин HCl в 1,4-діоксані (19,9 мл, 18,0 ммоль). Після перемішування впродовж 0,5 години реакційну суміш концентрують при зниженому тиску та одержують (R)-етил-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноатгідрохлорид (2,90 г). ВЕРХ: Час утримання = 0,70 хвил. (умови В); МС (m+1) = 318,26; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,19 – 1,24 (m, 3 H) 2,73 – 2,78 (m, 1 H) 2,84 – 2,91 (m, 1 H) 3,05 – 3,11 (m, 1 H) 3,50 – 3,54 (m, 1 H) 3,92 (br s, 1 H) 4,14 – 4,17 (m, 2 H) 7,29 – 7,53 (m, 8 H) 8,73 (br s., 3 H).

Зазначені нижче проміжні продукти одержують за методикою, аналогічною описаній для проміжного продукту 16-1:

Проміжний продукт №	Продукт	Вихідна речовина	Умови	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Проміжний продукт 16-2	 (R)-етил-3-аміно-4-(біфеніл-4-іл)бутаноатгідрохлорид	 Проміжний продукт 2	4М HCl/1,4-діоксан	0,89 хвил. (В)	284,1
Проміжний продукт 16-3	 (R)-етил-3-аміно-4-(3'-фторбіфеніл-4-іл)бутаноатгідрохлорид	 Проміжний продукт 2-2	4М HCl/1,4-діоксан	0,94 хвил. (В)	302,1

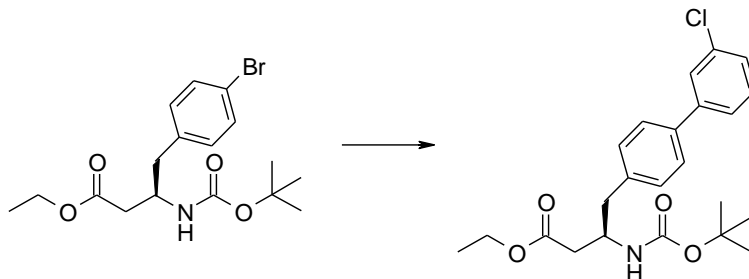
Проміжний продукт №	Продукт	Вихідна речовина	Умови	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Проміжний продукт 16-4	 (R)-етил-3-аміно-4-(5'-хлор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)бутаноатгідрохлорид	 Проміжний продукт 2-3	4М HCl/1,4-діоксан	0,94 хвил. (B)	348,2
Проміжний продукт 16-5	 (R)-етил-3-аміно-4-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)-бутаноатгідрохлорид	 Проміжний продукт 2-4	4М HCl/1,4-діоксан	1,38 хвил. (A)	332,2
Проміжний продукт 16-6	 (R)-етил-3-аміно-4-(2'-хлор-5'-фторбіфеніл-4-іл)-бутаноатгідрохлорид	 Проміжний продукт 2-5	4М HCl/1,4-діоксан	0,93 хвил. (B)	336,1
Проміжний продукт 16-7	 (R)-бензил-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноат	 Проміжний продукт 17-2	4М HCl/1,4-діоксан	1,20 хвил. (B)	380,2
Проміжний продукт 16-8	 (R)-етил-3-аміно-4-(5'-хлор-2'-фторбіфеніл-4-іл)бутаноат	 Проміжний продукт 2-6	4М HCl/1,4-діоксан	0,88 хвил. (B)	336,1

Проміжний продукт 16-7: (R)-Бензил-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноатгідрохлорид



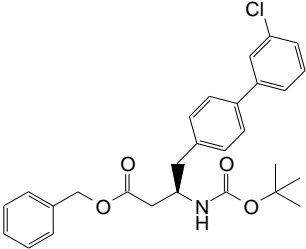
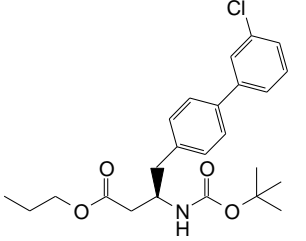
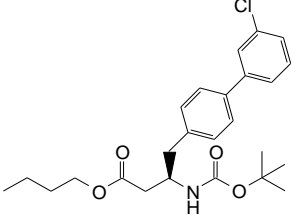
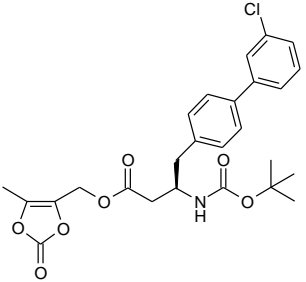
До (R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноату (3,561 г, 7,42 ммоль) при кімнатній температурі додають 4 М розчин HCl в 1,4-діоксані (18,55 мл, 74,2 ммоль). Після перемішування впродовж 4 годин реакційну суміш концентрують при зниженому тиску та одержують (R)-бензил-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноатгидрохлорид (3,11 г). ВЕРХ: Час утримання = 1,07 хвил. (умови В); МС (m+1) = 380,1; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 2,81 (А від АВХ, J_{ab}=17,4 Гц, J_{ax}=4,5 Гц, 1 H) 2,93 (В від АВХ, J_{ab}=17,4 Гц, J_{bx}=7,6 Гц, 1 H) 3,03 – 3,09 (m, 1 H) 3,50 (dd, J=4,9 та 13,5 Гц, 1 H) 3,98 (br s, 1 H) 5,09 (s, 2 H) 7,24 – 7,22 (m, 9 H) 7,35 – 7,38 (m, 1 H) 7,42 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 7,48 – 7,49 (m, 1 H) 8,78 (br s, 3 H).

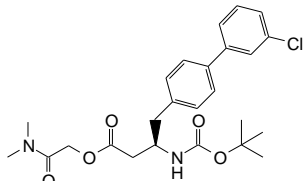
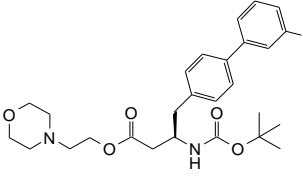
Проміжний продукт 17-1: Синтез (R)-етил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноату



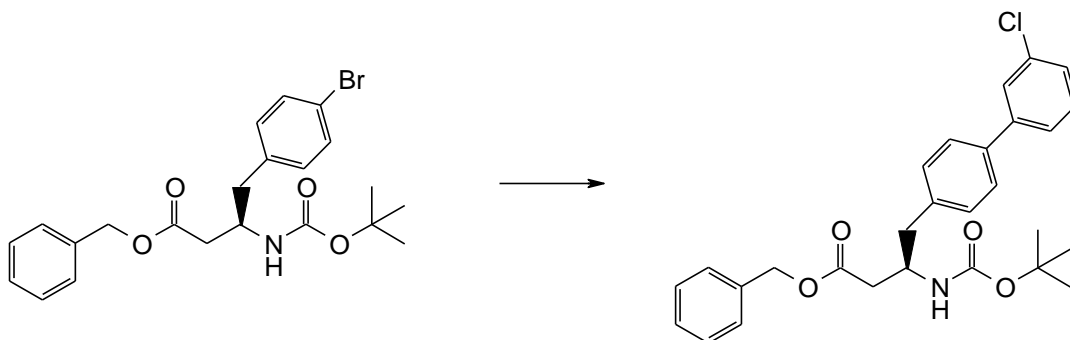
Суміш (R)-етил-4-(4-бромфеніл)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутаноату (4,89 г, 12,66 ммоль), 3-хлорфенілборонової кислоти (2,97 г, 18,99 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (1,463 г, 1,266 ммоль) та 2 М водного розчину Na₂CO₃ (12,66 мл, 25,3 ммоль) в 1,2-диметоксиетані (100 мл) перемішують при 95 °С в атмосфері азоту впродовж 3 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та реакцію зупиняють сольовим розчином. Дві фази розділяють. суміш двічі екстрагують етилацетатом з водного шару. Об'єднаний органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (гептан/EtOAc = від 100:0 до 70:30) та одержують (R)-етил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноат (3,33 г); ВЕРХ: Час утримання = 1,44 хвил. (умови В); МС (IEP+) = 318,26 (m-BOC+2; 100 %); ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,28 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 1,41 (s, 9 H) 2,47 (А від АВХ, J_{ab}=15,8 Гц, J_{ax}=5,9 Гц, 1 H) 2,52 (В від АВХ, J_{ab}=15,8 Гц, J_{bx}=5,4 Гц, 1 H) 2,83 – 2,89 (m, 1 H) 2,95 – 3,00 (m, 1 H) 4,17 (q, J=7,2 Гц, 2 H) 4,18 (br s, 1 H) 5,07 (br s, 1 H) 7,26 – 7,37 (m, 4 H) 7,43 – 7,51 (m, 3 H) 7,55 (br t, J=1,8 Гц, 1 H).

Зазначені нижче проміжні продукти одержують за методикою, аналогічною описаній для проміжного продукту 17-1:

Проміжний продукт №	Продукт	Умови	ВЕРХ-RT (умови)	МС (ІЕР+; 100 %)
Проміжний продукт 17-2	 <p>(R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноат</p>	<p>$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 3-хлорфенілборонова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3, толуол, 95 °C</p>	1,74 хвил. (В)	380,2 (m-BOC+2)
Проміжний продукт 17-3	 <p>(R)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляної кислоти пропіловий ефір</p>	<p>$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 3-хлорфенілборонова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3, толуол, 95 °C</p>	1,66 хвил. (В)	432 (m+1)
Проміжний продукт 17-4	 <p>бутиловий ефір (R)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляної кислоти</p>	<p>$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 3-хлорфенілборонова кислота, 2М водний розчин Na_2CO_3, толуол, 95 °C</p>	1,73 хвил. (В)	446 (m+1)
Проміжний продукт 17-5	 <p>5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-ілметиловий ефір (R)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляної кислоти</p>	<p>$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, дициклогексил-(2',6'-диметоксибіфеніл-2-іл)-фосфан, 3-хлорфенілборонова кислота, K_3PO_4, толуол, 95 °C</p>	1,53 хвил. (В)	502 (m+1)

Проміжний продукт №	Продукт	Умови	ВЕРХ-RT (умови)	МС (ІЕР+; 100 %)
Проміжний продукт 17-6	 <p>Диметилкарбамоїл-метиловий ефір (R)-3-трет-бутоксикарбо-ніламіно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляної кислоти</p>	$\text{Pd(PPh}_3)_4$, 3-хлорфенілборонова кислота, K_3PO_4 , ДМФА, 95 °C	1,51 хвил. (В)	475 (m+1)
Проміжний продукт 17-7	 <p>2-морфолін-4-ілетиловий ефір (R)-3-трет-бутоксикарбо-ніламіно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляної кислоти</p>	$\text{Pd(PPh}_3)_4$, 3-хлорфенілборонова кислота, K_3PO_4 , ДМФА, 95 °C	1,51 хвил. (В)	503 (m+1)

Проміжний продукт 17-2: (R)-Бензил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноат

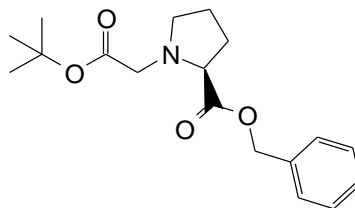


5

Суспензію (R)-бензил-4-(4-бромфеніл)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-бутаноату (2,00 г, 4,46 ммоль), 3-хлорфенілборонової кислоти (1,046 г, 6,69 ммоль), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,515 г, 0,446 ммоль) та водного розчину Na_2CO_3 (4,46 мл, 8,92 ммоль) в толуолі (30 мл) перемішують в атмосфері азоту при 95 °C впродовж 19 год. Реакційну суміш охолоджують до температури навколишнього середовища та розбавляють сольовим розчином та EtOAc. Продукти двічі екстрагують за допомогою EtOAc, промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують. Залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії на 90 г силікагелю (елюент: гептан/EtOAc = від 100:0 до 65:35) та одержують (R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноат (1,03 г); ВЕРХ: Час утримання = 1,74 хвил. (умови В); МС (ІЕР+) = 380,2 (m-BOC+2; 100 %); ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,40 (s, 9 H) 2,52 (A від ABX, $J_{ab}=15,9$ Гц, $J_{ax}=5,8$ Гц, 1 H) 2,58 (B від ABX, $J_{ab}=15,9$ Гц, $J_{bx}=5,6$ Гц, 1 H) 2,81 – 2,98 (m, 2 H) 4,19 (br s, 1 H) 5,07 (br d, 1 H) 5,12 (A від AB, $J=12,3$ Гц, 1 H) 5,17 (A від AB, $J=12,3$ Гц, 1 H) 7,20 – 7,22 (m, 2 H) 7,28 – 7,39 (m, 7 H) 7,42 – 7,47 (m, 3 H) 7,53 – 7,54 (m, 1 H).

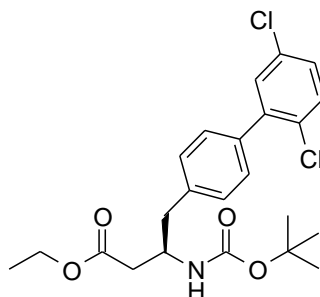
20

Проміжний продукт 18: Синтез (S)-бензил-1-(2-трет-бутоксикарбоніламіно)-2-піролідин-2-карбоксилату



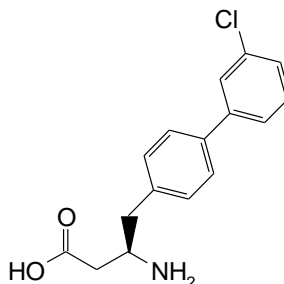
До суспензії (S)-бензилпіролідін-2-карбоксилатгідрохлориду (700 мг, 2,90 ммоль) та K_2CO_3 (1201 мг, 8,69 ммоль) в ДМФА (7 мл) додають трет-бутилбромацетат (0,535 мл, 3,62 ммоль). Після перемішування впродовж 71 години до реакційної суміші додають водний розчин K_2CO_3 (1,5 г K_2CO_3 /40 мл H_2O). Продукти екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар двічі промивають водою та один раз сольовим розчином, сушать над K_2CO_3 , фільтрують та концентрують та одержують (S)-бензил-1-(2-трет-бутоксид-2-оксоетил)піролідін-2-карбоксилат (458 мг); ВЕРХ: Час утримання = 1,38 хвил. (умови D); МС (m+1) = 320,2; 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,44 (s, 9 H) 1,81 – 2,03 (m, 3 H) 2,13 – 2,14 (m, 1 H) 2,82 – 2,88 (m, 1 H) 3,13 – 3,17 (m, 1 H) 3,46 (A від AB, J=17,3 Гц, 1 H) 3,49 (B від AB, J=17,3 Гц, 1 H) 3,73 (dd, J=8,8 та 4,8 Гц, 1 H) 5,15 (A від AB, J=12,4 Гц, 1 H) 5,17 (B від AB, J=12,4 Гц, 1 H) 7,29 – 7,38 (m, 5 H).

Проміжний продукт 19: Синтез (R)-етил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(2',5'-дихлорбіфеніл-4-іл)бутаноату



Суміш (R)-етил-4-(4-бромфеніл)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутаноату (1,005 г, 2,60 ммоль), 2,5-дихлорфенілборонової кислоти (0,745 г, 3,90 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (0,301 г, 0,260 ммоль) та 2 М водного розчину Na_2CO_3 (2,60 мл, 5,20 ммоль) в 1,2-диметоксиетані (20 мл) перемішують при 95 °C в атмосфері азоту впродовж 3 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та розбавляють сольовим розчином. Дві фази розділяють. Продукти двічі екстрагують з водного шару етилацетатом (2×100 мл). Об'єднаний органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (гептан/EtOAc = від 100:0 до 70:30) та одержують (R)-етил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(2',5'-дихлорбіфеніл-4-іл)бутаноат (1,09 г); ВЕРХ: Час утримання = 1,50 хвил. (умови B); МС (IEP+) = 352,00 (m-BOC+2; 100 %); 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,28 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 1,41 (s, 9 H) 2,45 – 2,58 (m, 2 H) 2,85 – 3,00 (m, 2 H) 4,17 (t, J=7,1 Гц, 2 H) 4,20 (br s, 1 H) 5,06 – 5,08 (m, 1 H) 7,23 – 7,28 (m, 3 H) 7,31 – 7,40 (m, 4 H).

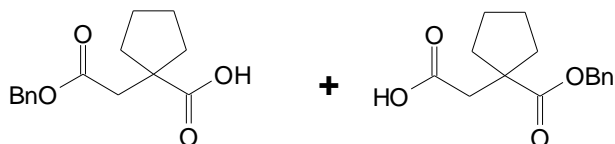
Проміжний продукт 20: Синтез гідрохлориду (R)-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутанової кислоти



Розчин (R)-бензил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноату (152 мг, 0,317 ммоль) та 1 М водний розчин NaOH (1,583 мл, 1,583 ммоль) в суміші розчинників MeOH (0,3 мл) та ТГФ (3 мл) перемішують впродовж 2 год. Реакцію зупиняють 1М водним розчином HCl (2,5 мл). Продукти екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують та одержують неочищену речовину.

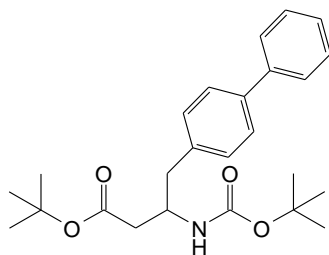
До неочищеної речовини додають 4 М розчин HCl в 1,4-діоксані (1,583 мл, 6,33 ммоль). Після перемішування впродовж 1 години тверду речовину, що осіла, збирають та сушать при зниженому тиску та одержують гідрохлорид (R)-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутанової кислоти (60,2 мг) у вигляді білої твердої речовини; ВЕРХ: Час утримання = 0,52 хвил. (умови В); МС (m+1) = 290,22; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн. 2,58-2,74 (m, 2 H) 2,99 – 3,11 (m, 2 H) 3,80 – 3,85 (m, 1 H) 7,34-7,45 (m, 4 H) 7,54-7,57 (m, 1 H) 7,62-7,65 (m, 3 H).

Проміжний продукт 21: Синтез суміші 1-(2-(бензилокси)-2-оксоетил)циклопентанкарбонової кислоти та 2-(1-(бензилоксикарбоніл)-циклопентил)оцтової кислоти



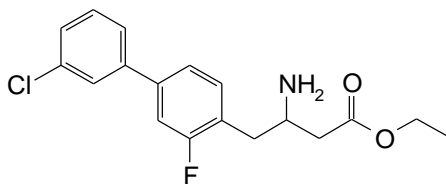
Розчин 2-оксаспіро[4.4]нонан-1,3-діону (3 г, 19,46 ммоль) в бензиловому спирті (2,023 мл, 19,46 ммоль) в толуолі (2 мл) перемішують при 100 °C впродовж 19 годин. Реакційну суміш охолоджують до температури навколишнього середовища та концентрують та одержують 6:1 суміш 1-(2-(бензилокси)-2-оксоетил)циклопентанкарбонової кислоти (4,89 г); ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,60-1,78 (m, 6 H) 2,19 – 2,24 (m, 2 H) 2,75 (s, 2 H) 5,11 (s, 2 H, основний ізомер) 5,13 (s, 2 H, другорядний ізомер) 7,30 – 7,37 (m, 5 H).

Проміжний продукт 22: Синтез трет-бутил-4-(біфеніл-4-іл)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутаноату



Розчин 4-(біфеніл-4-іл)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутанової кислоти (250 мг, 0,703 ммоль), tBuOH (0,135 мл, 1,407 ммоль), EDCI (270 мг, 1,407 ммоль) та 4-диметиламінопіридину (86,0 мг, 0,704 ммоль) в ДХМ (7 мл) перемішують при кімнатній температурі в атмосфері азоту впродовж 62 годин. Реакцію зупиняють водою та органічний шар відділяють та концентрують. Залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі та одержують трет-бутил-4-(біфеніл-4-іл)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-бутаноат (110 мг); ВЕРХ: Час утримання = 1,77 хвил. (умови В); МС (IEP+) = 412,1 (m+1) 300,0 (m-tBux2+3; 100 %); ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,41 (s, 9 H) 1,47 (s, 9 H) 2,36 (A від ABX, J_{ab}=15,5 Гц, J_{ax}=6,2 Гц, 1 H) 2,44 (B від ABX, J_{ab}=15,5 Гц, J_{bx}=5,6 Гц) 2,82 – 2,94 (m, 2 H) 4,11 – 4,17 (m, 1 H) 5,08 – 5,10 (m, 1 H) 7,25-7,34 (m, 3H) 7,41 – 7,44 (m, 2 H) 7,51-7,58 (m, 4 H).

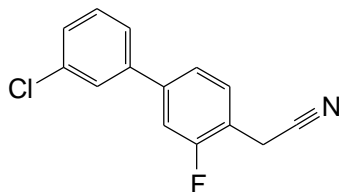
Проміжний продукт 23: Синтез етил-3-аміно-4-(3'-хлор-3-фторбіфеніл-4-іл)бутаноату



Суспензію цинку (479 мг, 7,33 ммоль) та 1,2-диброметану (0,032 мл, 0,366 ммоль) в ТГФ (8 мл) нагрівають при 70 °C в атмосфері азоту, потім додають декілька крапель етилбромацетату. Після перемішування впродовж 20 хвилин однією порцією додають розчин 2-(3'-хлор-3-фторбіфеніл-4-іл)ацетонітрилу (300 мг, 1,221 ммоль) в ТГФ (2 мл). Решту бромацетату по краплям додають впродовж 50 хвил. (повна кількість етилбромацетату: 4,88 ммоль). Після перемішування впродовж 15 хвилин при такій же температурі реакційну суміш охолоджують до температури навколишнього середовища. До реакційної суміші додають триацетоксиборогідрид натрію (2588 мг, 12,22 ммоль) та AcOH (8 мл). Реакційну суміш перемішують впродовж 13 годин та концентрують та одержують неочищену речовину. Неочищену речовину розбавляють за допомогою EtOAc та додають 2М водний розчин Na₂CO₃ до pH=10. Продукти екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар сушать над K₂CO₃, фільтрують та концентрують та одержують неочищену речовину. Отриманий залишок очищують за допомогою препаративної

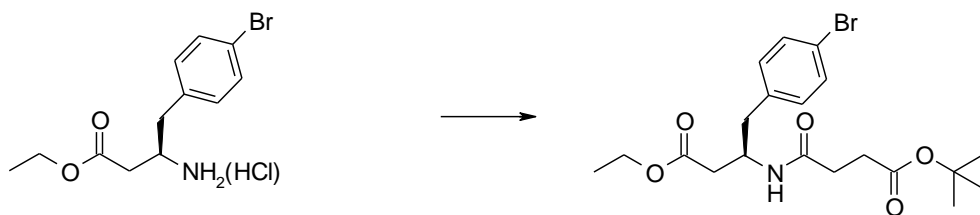
ВЕРХ з використанням градієнтного режиму від 20 % MeCN/вода (0,1 % NH₄OH) до 100 % MeCN та одержують етил-3-аміно-4-(3'-хлор-3-фторбіфеніл-4-іл)бутаноат (148 мг) у вигляді оранжевого масла; ВЕРХ: Час утримання = 0,85 хвил. (умови В); МС (m+1) = 336,13; ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,27 (t, J=7,1 Гц, 3 Н) 2,36 (A від ABX, J_{ab}=15,9 Гц, J_{ax}=8,8 Гц, 1 Н) 2,52 (B від ABX, J_{ab}=15,9 Гц, J_{bx}=4,0 Гц, 1 Н) 2,71 – 2,76 (m, 1 Н) 2,82 – 2,87 (m, 1 Н) 3,51 – 3,57 (m, 1 Н) 4,15 (d, J=7,1 Гц, 2 Н) 7,24 – 7,39 (m, 5 Н) 7,42 – 7,44 (m, 1 Н) 7,54 – 7,55 (m, 1 Н).

Проміжний продукт 24: Синтез 2-(3'-хлор-3-фторбіфеніл-4-іл)ацетонітрилу



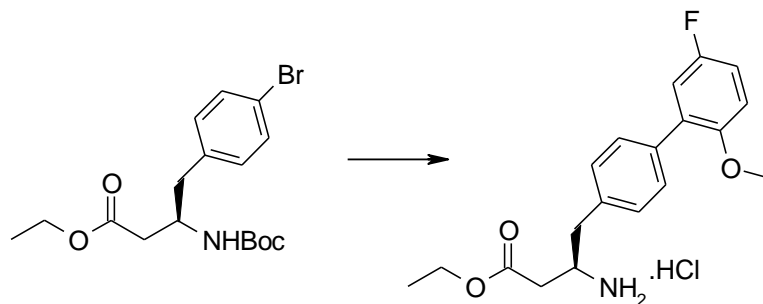
Суспензію 4-бром-2-фторбензилціаніду (3,50 г, 16,35 ммоль), 3-хлорбензолборонової кислоти (2,68 г, 17,17 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,110 г, 0,491 ммоль), K₂CO₃ (5,65 г, 40,9 ммоль) та тетрабутиламонійброміду (5,80 г, 17,99 ммоль) у воді (14 мл) перемішують в атмосфері азоту при 70 °С впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та розбавляють за допомогою EtOAc. Дві фази розділяють. Органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують. Отриманий залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (гептан/EtOAc = від 100:0 до 70:30) та одержують 2-(3'-хлор-3-фторбіфеніл-4-іл)ацетонітрил (3,52 г); ВЕРХ: Час утримання = 1,17 хвил. (умови В); ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 3,81 (s, 2 Н) 7,29 – 7,45 (m, 5 Н) 7,50 – 7,55 (m, 2 Н).

Проміжний продукт 25: (R)-Трет-бутил-4-(1-(4-бромфеніл)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутаноат



До розчину 4-трет-бутоксикарбоніламіно-4-оксобутанової кислоти (2,38 г, 13,64 ммоль) в ДМФА (30 мл) та ДХМ (30 мл) додають (R)-етил-3-аміно-4-(4-бромфеніл)бутаноатгідрохлорид (4 г, 12,4 ммоль), НАТУ (5,19 г, 13,64 ммоль) та ТЕА (6,91 мл, 49,6 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 годин реакцію зупиняють за допомогою H₂O та неочищену речовину розбавляють за допомогою EtOAc, органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску та одержують (R)-трет-бутил-4-(1-(4-бромфеніл)-4-етокси-4-оксобутан-2-іламіно)-4-оксобутаноат (4,0 г). ВЕРХ: Час утримання = 1,70 хвил. (умови А); МС (m+1) = 444,1.

Проміжний продукт 26: Гідрохлорид етилового ефіру (R)-3-аміно-4-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)-масляної кислоти



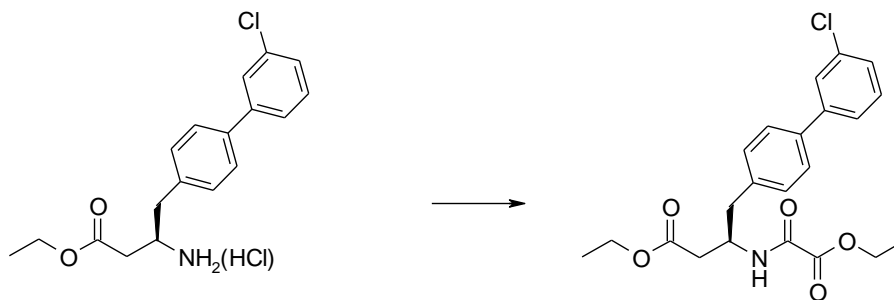
До розчину (R)-етил-4-(4-бромфеніл)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-бутаноату (3,12 г, 8,08 ммоль), та 5-фтор-2-метоксифенілборонової кислоти (2,2 г, 12,93 ммоль) в толуолі (52 мл) додають адукт PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (0,66 г, 0,81 ммоль) та 2М водний розчин Na₂CO₃ (8,1 мл,

16,16 ммоль). Після перемішування при 95 °С в атмосфері азоту впродовж 4 годин розчин охолоджують до температури навколишнього середовища та потім реакцію зупиняють водою з льодом. Неочищену речовину розбавляють етилацетатом. Органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску.

Отриманий залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: гептан/EtOAc = від 100:0 до 50:50) та одержують (R)-етил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)бутаноат (2,86 г). ВЕРХ: Час утримання = 1,80 хвил. (умови А); МС (m+1) = 432,2; ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,31 (t, J=7,1 Гц, 3 Н) 1,45 (s, 9 Н) 2,45-2,65 (m, 2 Н) 2,83-2,94 (m, 1 Н) 2,94-3,09 (m, 1 Н) 3,80 (s, 3 Н) 4,20 (q, J=7,2 Гц, 2 Н) 4,24-4,33 (m, 1 Н) 5,11 (br. s., 1 Н) 6,90-6,96 (m, 1 Н) 7,00 (dd, J=7,8, 3,3 Гц, 1 Н) 7,06 (dd, J=9,2, 3,2 Гц, 1 Н) 7,27 (d, J=7,8 Гц, 2 Н) 7,49 (d, J=7,8 Гц, 2 Н).

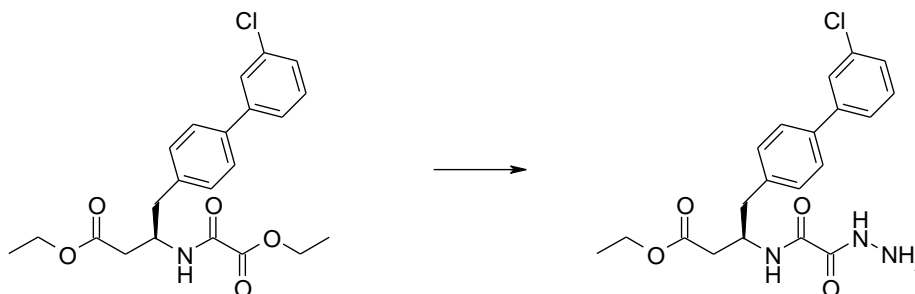
Розчин (R)-етил-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-4-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)бутаноату (2,86 г, 6,62 ммоль) в 4М НСІ в 1,4-діоксані (33,1 мл, 132 ммоль) перемішують при кімнатній температурі. Після перемішування впродовж 1 години реакційну суміш концентрують при зниженому тиску та одержують (R)-етил-3-аміно-4-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)бутаноатгідрохлорид (2,44 г). ВЕРХ: Час утримання = 1,46 хвил. (умови А); МС (m+1) = 332,3; ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,15 (t, J=6,4 Гц, 3 Н) 2,66-2,77 (m, 1 Н) 2,78-2,91 (m, 1 Н) 2,94-3,10 (m, 1 Н) 3,42-3,53 (m, 1 Н) 3,67 (s, 3 Н) 3,83-3,96 (m, 1 Н) 4,07 (q, J=6,8 Гц, 2 Н) 6,77-6,84 (m, 1 Н) 6,87-6,96 (m, 2 Н) 7,23 (d, J=7,1 Гц, 2 Н) 7,38 (d, J=7,1 Гц, 2 Н) 8,64 (br. s., 2 Н).

Проміжний продукт 27: (R)-Етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-етокси-2-оксоацетамідо)бутаноат



До розчину (R)-етил-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноатгідрохлориду (500 мг, 1,57 ммоль) в ДМФА (11 мл) при кімнатній температурі додають TEA (0,23 мл, 1,65 ммоль) та етил-2-хлор-2-оксоацетат (0,18 мл, 1,57 ммоль). Після перемішування впродовж 1 години при кімнатній температурі реакцію зупиняють за допомогою H₂O та неочищену речовину розбавляють за допомогою EtOAc. Органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: гептан/EtOAc = від 70:30 до 50:50) та одержують (R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-етокси-2-оксоацетамідо)бутаноат (550 мг). ВЕРХ: Час утримання = 1,88 хвил. (умови А); МС (m+1) = 418,3.

Проміжний продукт 28: (R)-Етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-гідразиніл-2-оксоацетамідо)бутаноат

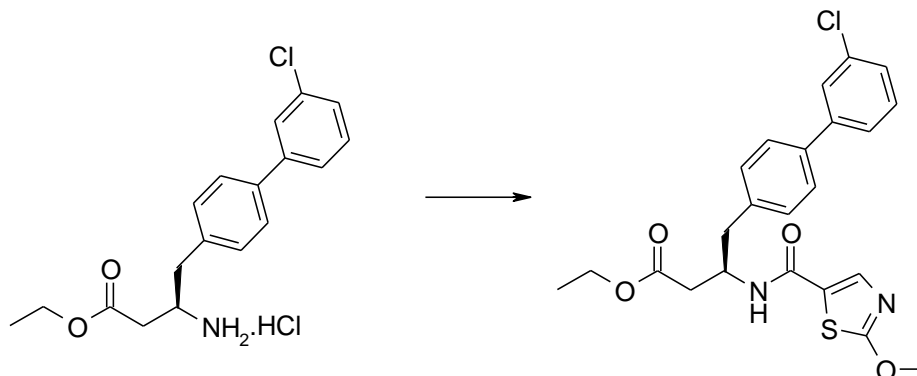


До розчину (R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-етокси-2-оксоацетамідо)-бутаноату (450 мг, 1,08 ммоль) в MeOH (24 мл) при -20 °С додають розчин 50 мас. % гідразину (0,068 мл, 1,08 ммоль) в MeOH (10 мл). Після перемішування впродовж 18 годин при кімнатній температурі реакційну суміш концентрують при зниженому тиску та одержують (R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-

іл)-3-(2-гідразиніл-2-оксоацетамідо)бутаноат (412 мг). ВЕРХ: Час утримання = 1,76 хвил. (умови А); МС (m+1) = 404,1.

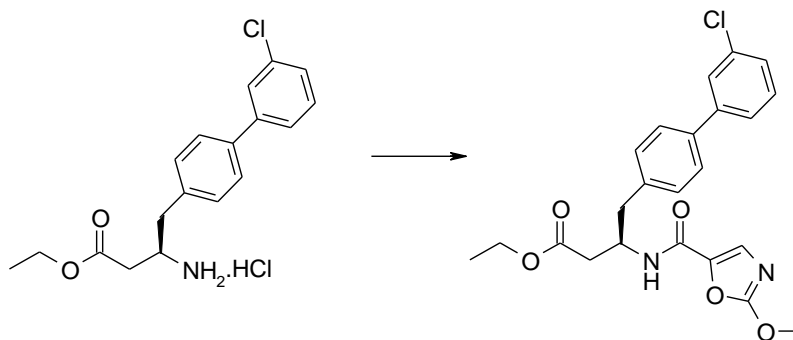
Проміжний продукт 29: (R)-Етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-метокси-тіазол-5-карбоксамідо)бутаноат

5



До розчину 2-метокситіазол-5-карбонової кислоти (80 мг, 0,50 ммоль) та (R)-етил-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноатгідрохлориду (160 мг, 0,45 ммоль) в ДМФА (5 мл) додають НАТУ (207 мг, 0,55 ммоль) та ТЕА (276 мг, 2,73 ммоль). Неочищену речовину перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 год. Неочищену речовину нейтралізують за допомогою 1 н. HCl та розбавляють водою та EtOAc. Органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують. Неочищену речовину очищують за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші від 30 % EtOAc/гептан до 70 % EtOAc/гептан та одержують (R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-метокситіазол-5-карбоксамідо)бутаноат (170 мг). ВЕРХ: Час утримання = 1,97 хвил. (умови D); МС (m+1) = 459,1. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,29 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,49-2,69 (m, 2 H) 2,93 (dd, J=13,6, 8,1 Гц, 1 H) 3,10 (dd, J=13,5, 6,2 Гц, 1 H) 4,09 (s, 3 H) 4,00-4,15 (m, 2 H) 4,53-4,69 (m, 1 H) 6,78 (d, J=8,6 Гц, 1 H) 7,25-7,32 (m, 3 H) 7,35 (t, J=7,71 Гц, 1 H) 7,44 (dt, J=7,6, 1,5 Гц, 1 H) 7,48-7,54 (m, 3 H) 7,55 (t, J=1,8 Гц, 1 H).

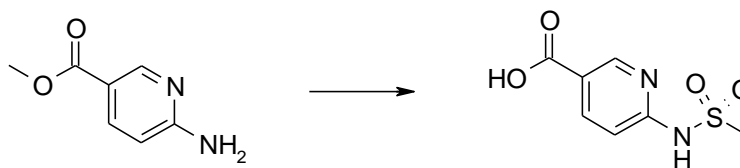
Проміжний продукт 30: (R)-Етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-метоксиоксазол-5-карбоксамідо)бутаноат



25

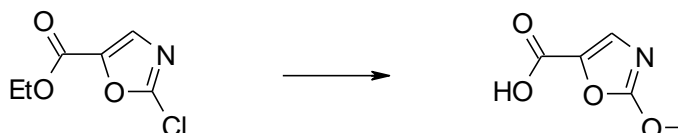
До розчину 2-метоксиоксазол-5-карбонової кислоти, проміжного продукту 16 (98 мг, 0,69 ммоль) та (R)-етил-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)бутаноатгідрохлориду (210 мг, 0,57 ммоль) в ДМФА (10 мл) та CH₂Cl₂ (4 мл) додають НАТУ (272 мг, 0,72 ммоль) та ТЕА (0,50 мл, 3,58 ммоль). Неочищену речовину перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 год. Неочищену речовину обробляють водою та розбавляють за допомогою EtOAc. Органічний шар промивають водою 3×, сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують. Неочищену речовину очищують за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші від 30 % EtOAc/гептан до 70 % EtOAc/гептан та одержують (R)-етил-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-(2-метоксиоксазол-5-карбоксамідо)бутаноат (122 мг). ВЕРХ: Час утримання = 1,89 хвил. (умови А); МС (m+1) = 443,2; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 1,28 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,52-2,66 (m, 2 H) 2,94 (dd, 1 H) 3,08 (dd, J=13,6, 6,3 Гц, 1 H) 4,12 (s, 3 H) 4,14-4,23 (m, 2 H) 4,60-4,71 (m, 1 H) 6,81 (d, J=8,8 Гц, 1 H) 7,25-7,32 (m, 3 H) 7,35 (t, J=7,7 Гц, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,43-7,47 (m, 1 H) 7,48-7,54 (m, 2 H) 7,55 (t, J=1,6 Гц, 1 H).

Проміжний продукт 31: 6-(Метилсульфоніламід)нікотинова кислота



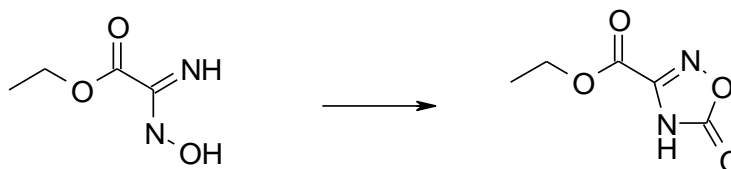
5 До розчину метил-6-амінінікотинату (1,0 г, 6,57 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) з ТЕА (0,96 мл, 6,90 ммоль) при охолодженні в бані з льодом повільно додають MsCl (0,54 мл, 6,90 ммоль). Неочищену речовину перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 год. Потім неочищену речовину концентрують. Неочищену речовину розчиняють у MeOH (20 мл) та до неочищеної речовини додають 1 н. NaOH (30 мл, 30 ммоль). Неочищену речовину перемішують при
10 кімнатній температурі впродовж 18 год. Неочищену речовину нейтралізують за допомогою 1 н. HCl (32 мл, 32 ммоль). Неочищену речовину концентрують для видалення MeOH та також видаляють деяку кількість води. Неочищену речовину розбавляють за допомогою CH_2Cl_2 та підлужують за допомогою 1 н. NaOH (30 мл). Водний шар екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 . Водний шар підкислюють концентрованою HCl до pH , рівного 1, за індикаторним папірцем.
15 Неочищену речовину розбавляють за допомогою EtOAc та водний шар екстрагують за допомогою EtOAc . Об'єднаний органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують та одержують 6-(метилсульфоніламід)нікотинову кислоту (421 мг) у вигляді жовтої твердої речовини. ВЕРХ: Час утримання = 0,40 хвил. (умови D); МС ($m+1$) = 217,2.

20 Проміжний продукт 32: 2-Метоксиоксазол-5-карбонова кислота



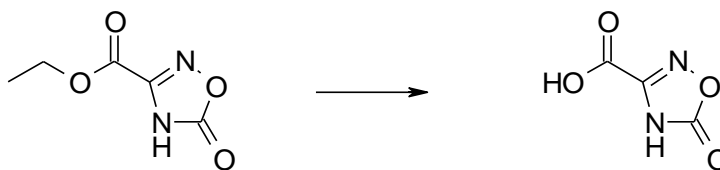
25 До розчину етил-2-хлороксазол-5-карбоксилату (510 мг, 2,90 ммоль) в безводному MeCN (10 мл) та безводному MeOH (10 мл) додають NaOMe (628 мг, 11,62 ммоль). Неочищену речовину перемішують при кип'ятінні із зворотним холодильником впродовж 2 год. До цієї неочищеної речовини додатково додають MeOH . Неочищену речовину кип'ятять із зворотним холодильником впродовж ще 4 годин. Неочищену речовину концентрують та повторно розчиняють у MeOH (10 мл). До цієї неочищеної речовини додають 1 н. NaOH (10 мл).
30 Неочищену речовину перемішують при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Неочищену речовину нейтралізують концентрованою HCl , значення pH встановлюють рівним 7 за індикаторним папірцем. Неочищену речовину концентрують та розбавляють водою. Водний шар підкислюють концентрованою HCl та розбавляють за допомогою EtOAc . Органічний шар промивають водою, сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують та одержують 2-метоксиоксазол-5-карбонову кислоту (290 мг). ВЕРХ: Час утримання = 0,58 хвил. (умови D); МС ($m+1$) = 144,0.

Проміжний продукт 33: Етил-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксилат



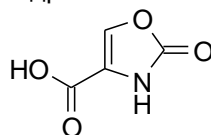
40 До розчину етил-2-(гідроксиаміно)-2-іміноацетату (2 г, 15,14 ммоль) в діоксані (15,00 мл) при кімнатній температурі додають КДІ (2,7 г, 16,65 ммоль) та ДБУ (2,5 мл, 16,65 ммоль). Після перемішування впродовж 1 години при 80°C реакцію зупиняють за допомогою 1 н. HCl та неочищену речовину розбавляють за допомогою EtOAc . Органічний шар промивають сольовим
45 розчином, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску та одержують етил-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксилат (2,4 г). ВЕРХ: Час утримання = 0,72 хвил. (умови D); МС 159,1 ($M+1$).

Проміжний продукт 34: 5-Оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-карбонова кислота



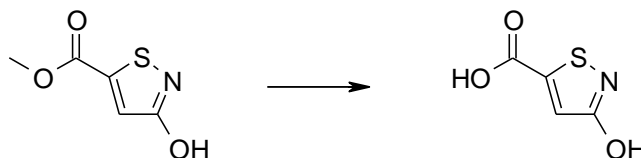
- 5 До розчину неочищеного етил-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-карбоксилату (2,4 г, 15,14 ммоль) в MeOH (2 мл) при кімнатній температурі додають 1 н. водний розчин NaOH (4 мл, 4 ммоль). Після перемішування впродовж 5 годин при кімнатній температурі реакцію зупиняють за допомогою 1 н. HCl (5 мл, 5 ммоль), неочищену речовину концентрують при зниженому тиску для видалення MeOH. Неочищену речовину розбавляють за допомогою EtOAc, органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску та одержують 5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-карбонову кислоту (1,9 г).

Проміжний продукт 35: 2-Оксо-2,3-дигідрооксазол-4-карбонова кислота



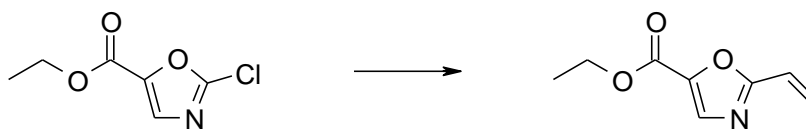
- 15 Цей проміжний продукт одержують у відповідності з публікацією: Okonya, J. F.; Hoffman, R. V.; Johnson, M. C.; J. Org. Chem. 2002, 67, 1102-1108.

Проміжний продукт 36: 3-Гідроксиізотіазол-5-карбонова кислота



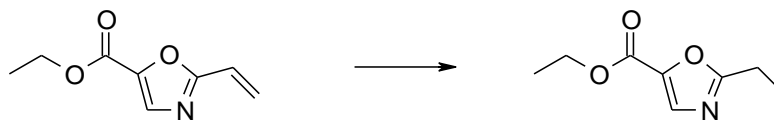
- 20 До розчину метил-3-гідроксиізотіазол-5-карбоксилату (300 мг, 1,73 ммоль) в MeOH (2 мл) додають 1 н. NaOH (6 мл, 6 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 годин неочищену речовину концентрують при зниженому тиску для видалення MeOH та розбавляють за допомогою EtOAc. Органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску та одержують 3-гідроксиізотіазол-5-карбонову кислоту (250 мг).

Проміжний продукт 37: Етил-2-вінілоксазол-5-карбоксилат



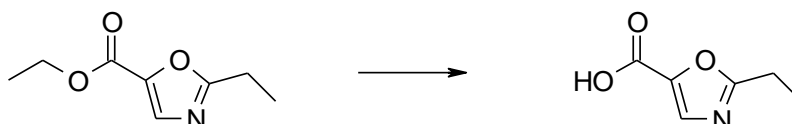
- 30 До розчину трибутил(вініл)станнану (1,1 мл, 3,83 ммоль) та етил-2-хлороксазол-5-карбоксилату (546 мг, 3,11 ммоль) в діоксані (37 мл) при кімнатній температурі додають Pd(PPh₃)₂Cl₂ (222 мг, 0,32 ммоль). Після перемішування при 100 °C в атмосфері азоту впродовж 4 годин розчин охолоджують до температури навколишнього середовища та потім реакцію зупиняють за допомогою H₂O. Неочищену речовину розбавляють за допомогою EtOAc, органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії (елюент: гептан/EtOAc = від 90:10 до 80:20) та одержують етил-2-вінілоксазол-5-карбоксилат (470 мг). ВЕРХ: Час утримання = 0,39 хвил. (умови В); МС (m+1) = 168,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн. 1,38 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 4,38 (q, J=7,2 Гц, 2 H) 5,88 (d, J=11,4 Гц, 1 H) 6,39 (d, J=17,7 Гц, 1 H) 6,69 (dd, J=17,6, 11,2 Гц, 1 H) 7,83 (s, 1 H).

Проміжний продукт 38: Етил-2-етилксазол-5-карбоксилат



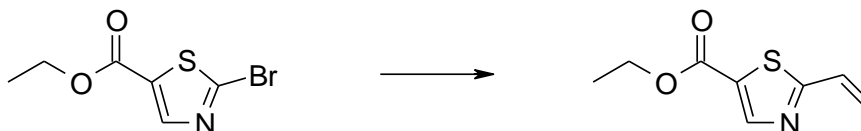
До розчину етил-2-вінілоксазол-5-карбоксилату (470 мг, 2,81 ммоль) в MeOH (7 мл) при кімнатній температурі додають 10 мас. % Pd/C (100 мг, 0,094 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі з подачею водню з балону впродовж 1 год. неочищену речовину відфільтровують для видалення Pd/C. Фільтрат збирають та концентрують та одержують етил-2-етилксазол-5-карбоксилат (470 мг). ВЕРХ: Час утримання = 1,09 хвил. (умови А); МС (m+1) = 170,3; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн. 1,35 (t, J=7,6 Гц, 3 H) 1,36 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 2,87 (q, J=7,7 Гц, 2 H) 4,35 (q, J=7,2 Гц, 2 H) 7,71 (s, 1 H).

Проміжний продукт 39: 2-Етилоксазол-5-карбонова кислота



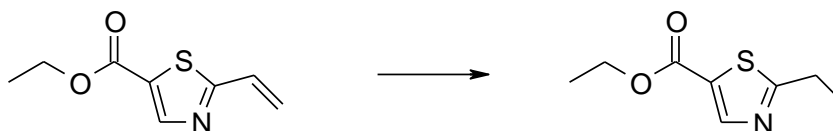
До розчину 2-етилксазол-5-карбоксилата (470 мг, 2,81 ммоль) в MeOH (10 мл) додають 1 н. NaOH (6 мл, 6 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 18 годин неочищену речовину концентрують при зниженому тиску для видалення MeOH та розбавляють за допомогою EtOAc. Органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску та одержують 2-етилксазол-5-карбонову кислоту (244 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн. 1,36 (t, J=7,7 Гц, 3 H) 2,89 (q, J=7,6 Гц, 2 H) 5,15 (br. s., 1 H) 7,69 (s, 1 H).

Проміжний продукт 40: Етил-2-вінілтіазол-5-карбоксилат



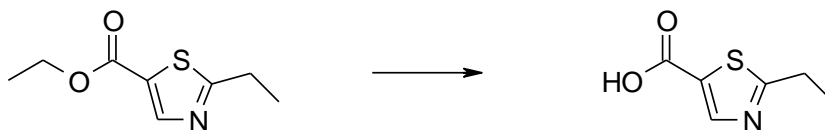
До розчину трибутил(вініл)станнану (0,92 мл, 3,14 ммоль) та етил-2-бромтіазол-5-карбоксилату (0,38 мл, 2,54 ммоль) в діоксані (33 мл) при кімнатній температурі додають Pd(PPh₃)₂Cl₂ (182 мг, 0,26 ммоль). Після перемішування при 100 °C в атмосфері азоту впродовж 4 годин розчин охолоджують до температури навколишнього середовища та потім реакцію зупиняють за допомогою H₂O. Неочищену речовину розбавляють за допомогою EtOAc, органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: гептан/EtOAc = від 90:10 до 80:20) та одержують етил-2-вінілтіазол-5-карбоксилат (418 мг). ВЕРХ: Час утримання = 0,45 хвил. (умови В); МС (m+1) = 184,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн. 1,37 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 4,35 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 5,71 (d, J=10,9 Гц, 1 H) 6,24 (d, J=17,4 Гц, 1 H) 6,93 (dd, J=17,4, 10,9 Гц, 1 H) 8,29 (s, 1 H).

Проміжний продукт 41: Етил-2-етилтіазол-5-карбоксилат



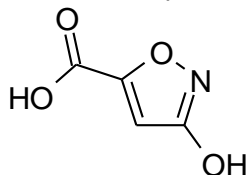
До розчину етил-2-вінілтіазол-5-карбоксилату (400 мг, 2,18 ммоль) в MeOH (7 мл) при кімнатній температурі додають 10 мас. % Pd/C (267 мг, 0,25 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі з подачею водню з балону впродовж 1 год. неочищену речовину відфільтровують для видалення Pd/C. Фільтрат концентрують та одержують етил-2-етилтіазол-5-карбоксилат (404 мг). ВЕРХ: Час утримання = 0,60 хвил. (умови В); МС (m+1) = 186,3; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн. 1,35 (t, J=7,3 Гц, 2 H) 1,39 (t, J=7,20 Гц, 2 H) 3,07 (q, J=7,58 Гц, 2 H) 4,35 (q, J=7,16 Гц, 2 H) 8,22 (s, 1 H).

Проміжний продукт 42: 2-Етилтіазол-5-карбонова кислота



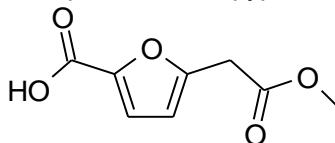
- 5 До розчину етил-2-етилтіазол-5-карбоксилату (400 мг, 2,159 ммоль) в MeOH (10 мл) додають 1 н. NaOH (6 мл, 6 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 18 год. неочищену речовину концентрують при зниженому тиску для видалення MeOH. Неочищену речовину розбавляють за допомогою EtOAc, органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску та одержують 2-етилтіазол-5-карбонову кислоту (282,4 мг). ВЕРХ: Час утримання = 0,78 хвил. (умови D); МС (m+3) = 160,4; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ част./млн. 1,40 (t, J=7,6 Гц, 3 H) 3,07 (q, J=7,6 Гц, 2 H) 5,08 (br. s., 1 H) 8,20 (s, 1 H).

Проміжний продукт 43: 3-Гідроксиізоксазол-5-карбонова кислота



- 15 До розчину метилового ефіру 3-гідроксиізоксазол-5-карбонової кислоти (286 мг, 2,0 ммоль) в метанолі (7 мл) додають 1 н. NaOH (4,0 мл, 4,0 ммоль) та суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 18 год. Розчинник видаляють при зниженому тиску та до залишку додають 4,0 мл 1 н. HCl. Отриманий розчин ліофілізують та одержують продукт, який використовують без обробки в наступних реакціях.

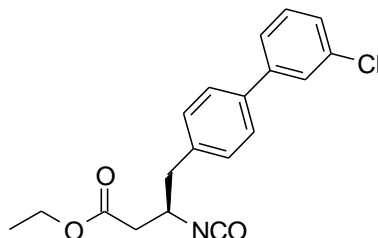
20 Проміжний продукт 44: 5-Метоксикарбонілметилфуран-2-карбонова кислота



- 25 До розчину метилового ефіру 5-метоксикарбонілметилфуран-2-карбонової кислоти (250 мг, 1,26 ммоль) в метанолі (5 мл) додають 1 н. NaOH (2,78 мл, 2,78 ммоль) та суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 18 год. Розчинник видаляють при зниженому тиску та до залишку додають 2,78 мл 1 н. HCl. Отриманий розчин ліофілізують та одержують 5-карбоксиметилфуран-2-карбонову кислоту.

- 30 Потім до розчину отриманої вище дикарбонової кислоти (220 мг, 1,29 ммоль) в метанолі (8 мл) додають смола Amberlyst-15 (50 мг) та суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 18 год. Смола відфільтровують та розчинник видаляють при зниженому тиску та одержують продукт, який використовують без обробки в наступних реакціях. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ част./млн. 3,75 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 6,45 (d, J=3,54 Гц, 1H), 7,29 (d, J=3,54 Гц, 1H), 10,17 (s, широкий, 1H).

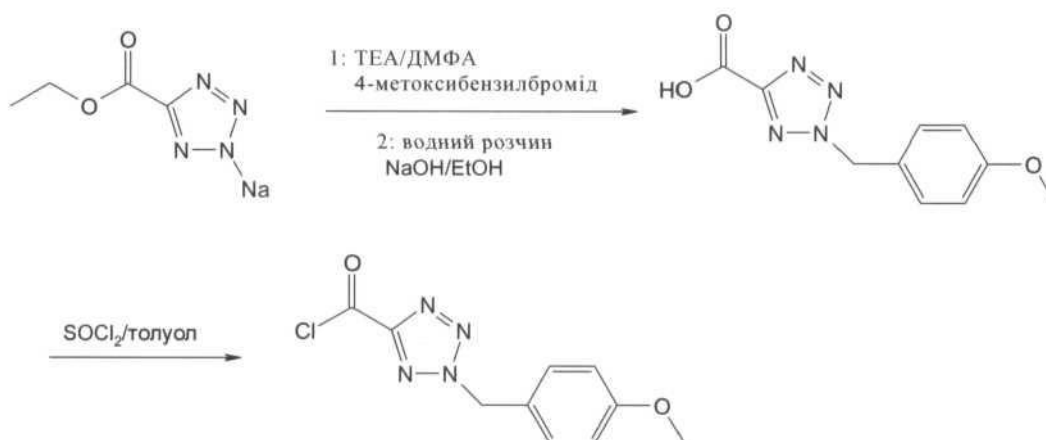
Проміжний продукт 45: Етиловий ефір (R)-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-3-ізоціанатомасляної кислоти



- 35 При енергійному перемішуванні до суміші 8 % водного розчину бікарбонату натрію (3 мл) та метиленхлориду (3 мл) при 0 °C додають трифосген (28,1 мг, 0,095 ммоль) та суміш перемішують при 0 °C впродовж 5 хвилин, додають потім проміжний продукт 17-1 (100 мг, 0,284 ммоль) та перемішування продовжують протягом ще 15 хвил. Органічний шар відділяють та

сушать над сульфатом натрію. Розчинник видаляють при зниженому тиску та одержують шукану сполуку. Її використовують без обробки в наступних реакціях.

Проміжний продукт 46: 2-(4-Метоксибензил)-2Н-тетразол-5-карбоніл-хлорид

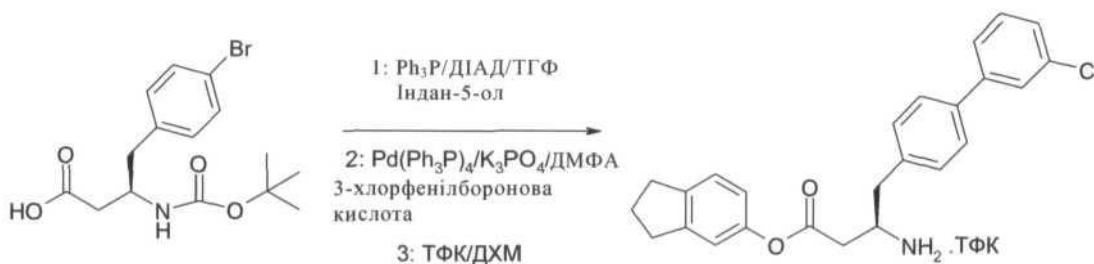


5

До розчину натрієвої солі етилового ефіру 1Н-тетразол-5-карбонової кислоти (500 мг, 3,05 ммоль) в ДМФА (5 мл) при кімнатній температурі додають 4-метоксибензилхлорид (747 мкл, 5,48 ммоль) та ТЕА (1500 мкл, 10,76 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі. До реакційної суміші додають воду та екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивають сольовим розчином та сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії (від 10 до 30 % EtOAc/гептан). До розчину очищеного залишку в EtOH (2 мл) при кімнатній температурі додають NaOH (2 мл, 2,000 ммоль) та суміш перемішують при кімнатній температурі. Після перемішування впродовж 1 години суміш концентрують при зниженому тиску для видалення EtOH та після підкислення до pH <5 екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивають сольовим розчином та сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують при зниженому тиску та одержують 2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-карбонову кислоту.

Потім до суміші 2-(4-метоксибензил)-2Н-тетразол-5-карбонової кислоти в толуолі (15 мл) при кімнатній температурі додають SOCl₂ (1 мл, 13,70 ммоль) та суміш нагрівають при 80 °C впродовж 3 годин. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску та одержують неочищений продукт, який використовують без додаткового очищення.

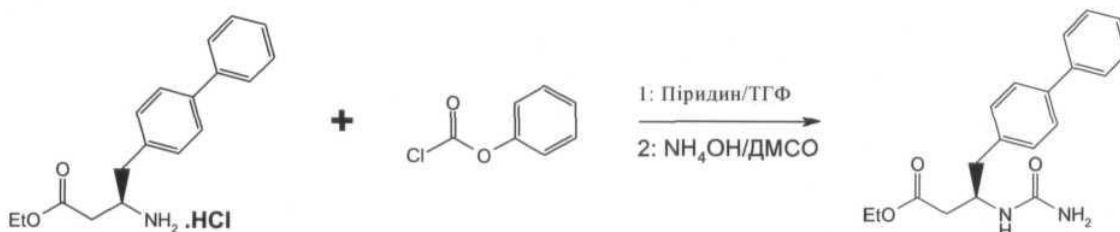
Проміжний продукт 47: Індан-5-іловий ефір (R)-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляної кислоти



До суспензії вос-(R)-3-аміно-4-(4-бромфеніл)-бутанової кислоти (500 мг, 1,396 ммоль) в ТГФ (12 мл) при кімнатній температурі додають 5-інданол (187 мг, 1,396 ммоль) та Ph₃P (403 мг, 1,535 ммоль). До суміші в бані з льодом додають ДІАД (0,326 мл, 1,675 ммоль) та суміш вилучають з бані з льодом перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску та очищують за допомогою колонкової хроматографії (від 5 до 20 % EtOAc/гептан) та одержують 450 мг твердої речовини. До розчину отриманої твердої речовини (200 мг, 0,422 ммоль) в ДМФА (5 мл) при кімнатній температурі додають 3-хлорфенілборонову кислоту (79 мг, 0,506 ммоль), трифосфат калію (134 мг, 0,632 ммоль) та Pd(PPh₃)₄ (48,7 мг, 0,042 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 100 °C впродовж ночі.

Реакцію зупиняють сольовим розчином та екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивають сольовим розчином та сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії (від 5 до 30 % EtOAc/гептан). До отриманого залишку (143 мг, 0,283 ммоль) в ДХМ (1 мл) при кімнатній температурі додають ТФК (1 мл, 12,98 ммоль) та суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 год. Цю суміш концентрують та одержують неочищену сіль, яку використовують без додаткового очищення. ВЕРХ: Час утримання = 1,27 хвил. (умови В); МС (m+1) = 406.

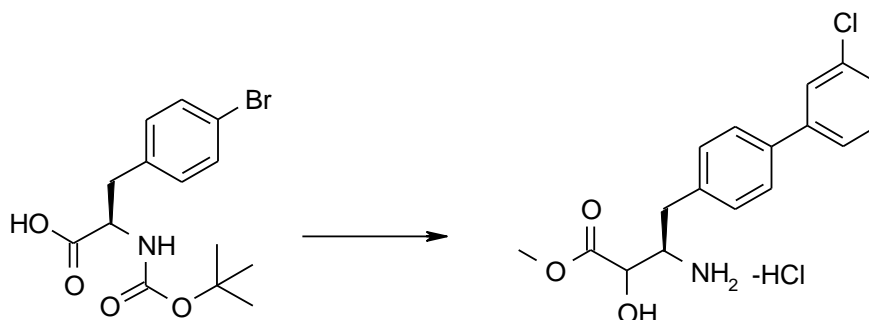
Проміжний продукт 48: Етиловий ефір (R)-4-біфеніл-4-іл-3-уреїдомасляної кислоти



До суспензії етилового ефіру (R)-3-аміно-4-біфеніл-4-ілмасляної кислоти (200 мг, 0,625 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °C додають фенолхлорформіат (0,087 мл, 0,688 ммоль) та піридин (0,126 мл, 1,563 ммоль). Цю суміш перемішують при 0 °C впродовж 5 хвилин, потім нагрівають до кімнатної температури. За протіканням реакції до її закінчення слідкують за допомогою РХМС. Реакційну суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивають за допомогою 1 н. HCl, H₂O, насиченим водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином та сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують та одержують неочищений залишок.

Потім до розчину отриманого залишку (0,252 г, 0,625 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) при кімнатній температурі додають гідроксид амонію (0,027 мл, 0,688 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі. Через 30 хвилин РХМС показує наявність невеликої кількості шуканого продукту та великої кількості вихідної речовини, тому додатково додають гідроксид амонію та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі до закінчення реакції. Реакційну суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивають за допомогою H₂O, 1 н. HCl, H₂O, 1 н. NaOH та сольовим розчином та сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії (від 2 до 6 % EtOH/ДХМ) та одержують етиловий ефір (R)-4-біфеніл-4-іл-3-уреїдомасляної кислоти (169 мг). ВЕРХ: Час утримання = 1,04 хвил. (умови В); МС (m+1) = 327.

Проміжний продукт 49: Гідрохлорид метилового ефіру (R)-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-гідроксимасляної кислоти



(R)-3-(4-Бромфеніл)-2-трет-бутоксикарбоніламінопропіонову кислоту (4,0 г, 11,6 ммоль), 3-хлорфенілборонову кислоту (2,36 г, 15,11 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,067 г, 0,058 ммоль) та 2М водний розчин Na₂CO₃ (8,0 мл) кип'ятять із зворотним холодильником в 1,2-диметоксиетані (70 мл) в атмосфері N₂ впродовж 2,5 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc та промивають за допомогою 1М HCl та сольовим розчином. Органічний шар сушать над Na₂SO₄ та концентрують. Залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, ДХМ/10 % MeOH в ДХМ = від 100:0 до

0:100) та одержують (R)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-пропіонову кислоту (містить домішки). ВЕРХ: Час утримання = 1,56 хвил. (умови А): МС (m+1) = 376.

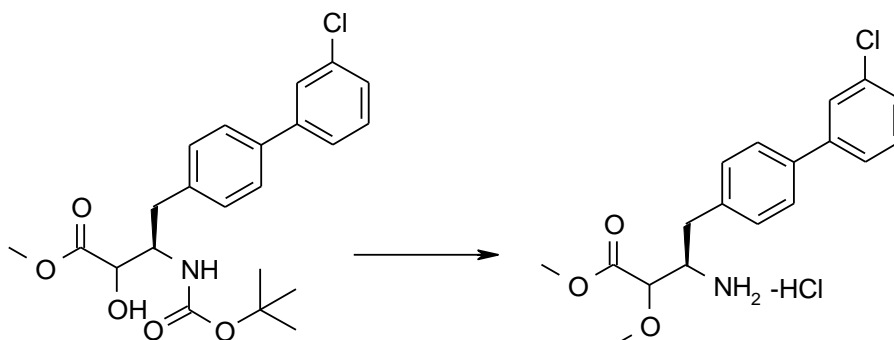
Її розчиняють у 1,2-диметоксигетані (40 мл) та додають Et₃N (1,46 мл, 10,5 ммоль) та етилхлорформіат (1,00 мл, 10,5 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 0,5 години отриманий осад видаляють фільтруванням. До фільтрату повільно додають NaBH₄ (0,44 г, 11,6 ммоль) в H₂O (5 мл). Після перемішування впродовж 2 годин реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc та промивають за допомогою H₂O та сольовим розчином. Органічний шар сушать над Na₂SO₄, концентрують та очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, елюент: гептан/EtOAc = від 100:0 до 0:100) та одержують трет-бутиловий ефір [(R)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-гідроксиметилетил]-карбамінової кислоти (2,8 г). ВЕРХ: Час утримання = 1,26 хвил. (умови А): МС (m+1-Boc) = 262. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн. 1,43 (s, 9 H), 2,90 (d, 2 H, J=7,33 Гц), 3,60 (dd, 1 H, J=5,05, 10,86 Гц), 3,72 (dd, 1 H, J=3,79, 11,12 Гц), 3,91 (bs, 1 H), 4,75 (bs, 1 H), 7,29-7,34 (m, 3 H), 7,37 (t, 1 H, J=7,83 Гц), 7,44-7,48 (m, 1 H), 7,51 (d, 2 H, J=8,08 Гц), 7,57 (t, 1 H, J=1,77 Гц).

Потім до розчину трет-бутилового ефіру [(R)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-гідроксиметилетил]-карбамінової кислоти (2,0 г, 5,53 ммоль) в ДХМ (30 мл) додають періодинан Деса-Мартіна (2,81 г, 6,63 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 годин реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc та промивають насиченим водним розчином NaHCO₃ та сольовим розчином. Органічний шар сушать над Na₂SO₄ та концентрують. Залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, елюент: гептан/EtOAc = від 100:0 до 0:100) та одержують трет-бутиловий ефір [(R)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-формілетил]-карбамінової кислоти (1,05 г). ВЕРХ: Час утримання = 1,27 хвил. (умови А): МС (m+1) = 360.

Його розчиняють у MeOH (20 мл) та AcOH (0,199 мл, 3,47 ммоль). До цього розчину повільно додають KCN (0,226 г, 3,47 ммоль) в H₂O (4 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc та промивають насиченим водним розчином NaHCO₃, H₂O та сольовим розчином. Органічний шар сушать над Na₂SO₄ та концентрують. Його обробляють при кімнатній температурі за допомогою 4М HCl в діоксані (20 мл) та MeOH (10 мл). Після перемішування впродовж ночі реакційну суміш концентрують. Залишок розчиняють у MeOH та обробляють за допомогою SOCl₂ (0,211 мл, 2,89 ммоль). Після перемішування при 50 °C впродовж 5 годин реакційну суміш концентрують досуха. Залишок розчиняють у ТГФ (10 мл) та обробляють насиченим водним розчином NaHCO₃ (5 мл) та Boc₂O (0,631 г, 2,89 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 годин реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc та промивають сольовим розчином. Органічний шар сушать над MgSO₄ та концентрують. Залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, елюент: гептан/EtOAc = від 100:0 до 0:100) та одержують метиловий ефір (R)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-гідроксимасляної кислоти (0,61 г). ВЕРХ: Час утримання = 1,01, 1,06 хвил. (умови В): МС (m+1-Boc) = 320. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ част./млн. 1,40 (s, 9 H), 2,77-3,05 (m, 2 H), 3,63 (s, 0,7 H), 3,77 (s, 2,3 H), 4,11 (s, 0,8 H), 4,25-4,40 (m, 1,2 H), 4,78-4,95 (m, 1 H), 7,27-7,40 (m, 4 H), 7,42-7,58 (m, 4 H).

(R)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-гідроксимасляної метиловий ефір (113 мг, 0,269 ммоль) обробляють за допомогою 4М HCl в діоксані (2 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1 години реакційну суміш концентрують. Залишок використовують на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ: Час утримання = 1,22, 1,29 хвил. (умови А): МС (m+1) = 320.

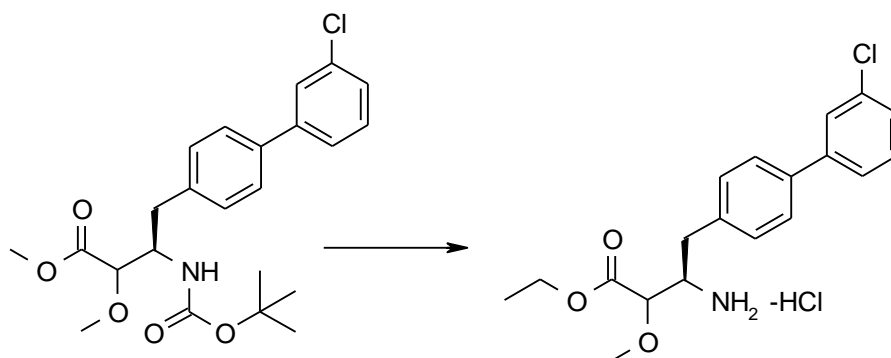
Проміжний продукт 50: Гідрохлорид метилового ефіру (R)-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-метоксимасляної кислоти



До розчину метилового ефіру (R)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-гідроксимасляної кислоти (610 мг, 1,45 ммоль) в CH_3CN (20 мл) додають йодметан (0,545 мл, 8,72 ммоль) та оксид срібла (1,35 г, 5,81 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 16 годин, додатково додають йодметан (0,545 мл, 8,72 ммоль) та оксид срібла (1,35 г, 5,81 ммоль) та перемішують впродовж 3 днів. Реакційну суміш фільтрують через шар целіту та фільтрат промивають сольовим розчином. Органічний шар сушать над MgSO_4 та концентрують. Залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, елюент: гептан/ EtOAc = від 100:0 до 0:100) та одержують метиловий ефір (R)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-метоксимасляної кислоти (500 мг). ВЕРХ: Час утримання = 1,20, 1,25 хвил. (умови В): МС ($m+1$ -Boc) = 334. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ част./млн. 1,37, 1,41 (s, 9 H), 2,72-3,03 (m, 2 H), 3,43, 3,71 (s, 3H), 3,63-3,82 (m, 1 H), 4,27-4,41 (m, 1 H), 4,68-5,04 (m, 1 H), 7,28-7,40 (m, 4 H), 7,41-7,61 (m, 4 H).

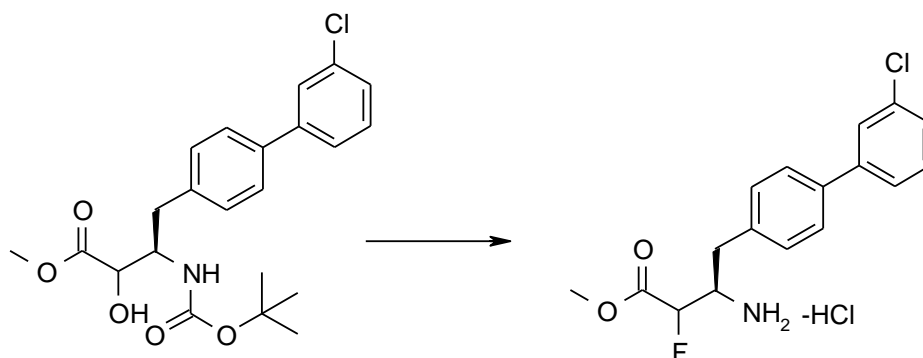
Метиловий ефір (R)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-метоксимасляної кислоти (200 мг, 0,461 ммоль) обробляють за допомогою 4М HCl в діоксані (3 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1 години реакційну суміш концентрують. Залишок використовують на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ: Час утримання = 1,26, 1,33 хвил. (умови А): МС ($m+1$) = 334.

Проміжний продукт 51: Гідрохлорид етилового ефіру (R)-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-метоксимасляної кислоти



До розчину метилового ефіру (R)-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-метоксимасляної кислоти (500 мг, 1,15 ммоль) в MeOH (5 мл) додають 2М водний розчин NaOH (5 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 годин реакційну суміш підкислюють за допомогою 2М HCl та екстрагують за допомогою EtOAc . Органічний шар сушать над Na_2SO_4 та концентрують. Залишок розчиняють у EtOH (5 мл) та обробляють за допомогою SOCl_2 (0,252 мл, 3,26 ммоль). Після перемішування при 55 °C реакційну суміш концентрують. Залишок використовують на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ: Час утримання = 1,49 хвил. (умови А): МС ($m+1$) = 348,2

Проміжний продукт 52: Гідрохлорид метилового ефіру (R)-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-фтормасляної кислоти

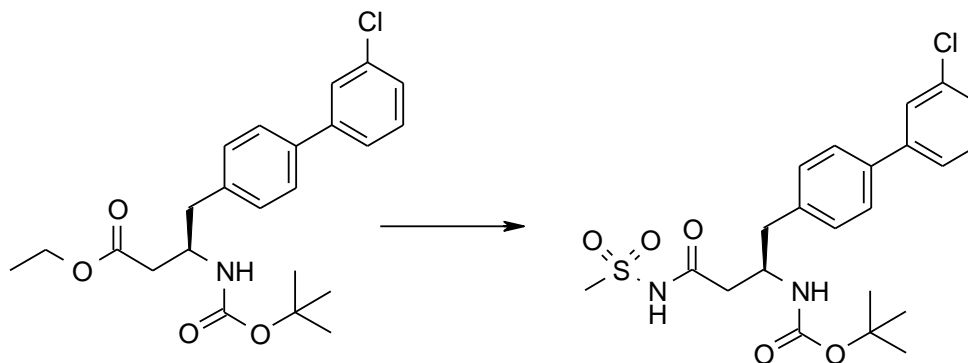


До розчину метилового ефіру (R)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-гідроксимасляної кислоти (220 мг, 0,524 ммоль) при 0 °C додають ДАТС (0,083 мл, 0,629

ммоля). Реакційну суміш поступово нагрівають до кімнатної температури та перемішують впродовж 1 год. Додатково додають ДАТС (0,083 мл, 0,629 ммоля) та перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 год. Реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc та промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 та сольовим розчином. Органічний шар сушать над Na_2SO_4 та концентрують. Залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, елюент: гептан/EtOAc = від 100:0 до 0:100) та одержують метиловий ефір (R)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-фтормасляної кислоти (63 мг). ВЕРХ: Час утримання = 1,36 хвил. (умови В): МС ($m+1$ -Вос) = 322,1 Н-ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ част./млн. 1,39 (s, 9 H), 2,84-2,95 (m, 2 H), 3,06 (bs, 0,5 H), 3,69 (s, 3 H), 4,43-4,61 (m, 1 H), 4,72-4,80 (m, 0,5 H), 5,00 (s, 0,5 H), 5,12 (s, 0,5 H), 7,28-7,34 (m, 3 H), 7,37 (t, 1 H, $J=7,58$ Гц), 7,42-7,47 (m, 1 H), 7,48-7,53 (m, 1 H), 7,55 (t, 1 H, $J=2,02$ Гц). 19F-ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ част./млн. -204,18.

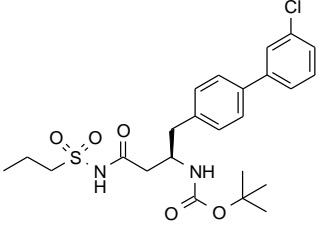
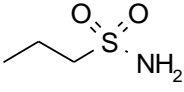
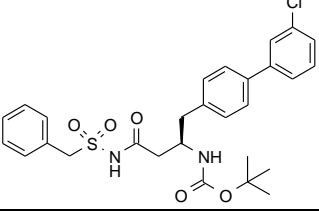
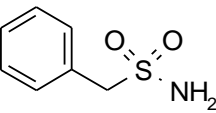
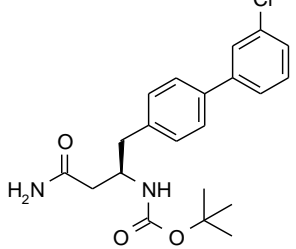
Метиловий ефір (R)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-фтормасляної кислоти (60 мг, 0,142 ммоля) обробляють за допомогою 4М HCl в діоксані (1,5 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1 години реакційну суміш концентрують. Залишок використовують на наступній стадії без додаткового очищення. ВЕРХ: Час утримання = 0,88 хвил. (умови В): МС ($m+1$) = 322.

Проміжний продукт 53-1: Трет-бутиловий ефір [(R)-1-(3'-хлорбіфеніл-4-ілметил)-3-метансульфоніламіно-3-оксопропіл]-карбаїнової кислоти



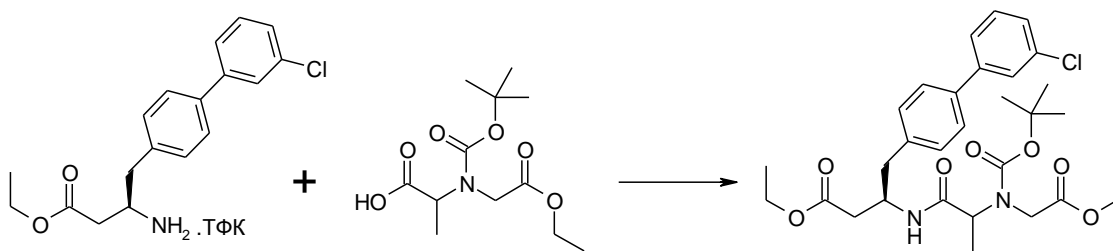
Етиловий ефір (R)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляної кислоти (250 мг, 0,598 ммоля) обробляють 2М водним розчином NaOH (1 мл) в ТГФ (1 мл) та EtOH (2 мл). Після перемішування впродовж 1 години реакційну суміш підкислюють за допомогою 1М HCl та екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 та концентрують у вакуумі. До розчину цього залишку в ДМФА (2 мл) додають метилсульфонамід (85 мг, 0,897 ммоля), EDC (172 мг, 0,897 ммоля), HOAt (98 мг, 0,718 ммоля) та Et_3N (0,125 мл, 0,897 ммоля). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc, промивають за допомогою 1М HCl та сольовим розчином. Органічний шар сушать над Na_2SO_4 та концентрують. Залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/10 %MeOH в ДХМ = від 100:0 до 0:100) та одержують трет-бутиловий ефір [(R)-1-(3'-хлорбіфеніл-4-ілметил)-3-метансульфоніламіно-3-оксопропіл]-карбаїнової кислоти (244 мг). ВЕРХ час утримання = 1,30 хвил. (умови В); МС ($m+1$) = 467; ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ част./млн. 1,30 (s, 9 H), 2,41-2,48 (m, 2 H), 2,70-2,78 (m, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 3,99-4,11 (m, 1 H), 7,28 (d, 2 H, $J=8,34$ Гц), 7,38-7,44 (m, 1 H), 7,48 (t, 1 H, $J=7,83$ Гц), 7,59-7,66 (m, 3 H), 7,69 (s, 1 H).

Зазначені нижче сполуки одержують за методикою, аналогічною описаній у прикладі 53-1:

Приклад	Продукт	Реагент	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 53-2			1,22 хвил. (умови В)	496
Приклад 53-3			1,33 хвил. (умови В)	544
Приклад 53-4		NH_4Cl	1,17 хвил. (умови В)	389

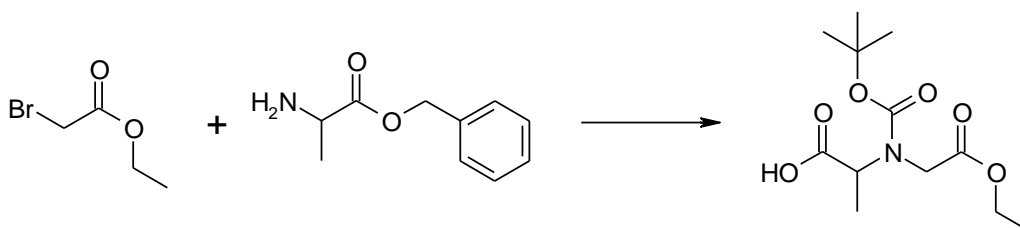
Проміжний продукт 54-1: Етиловий ефір (R)-3-[2-(трет-бутоксикарбоніл-етоксикарбонілметиламіно)-пропіонаміно]-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляної кислоти

5



До суспензії солі з ТФК 2-(трет-бутоксикарбонілетоксикарбоніл-метиламіно)пропіонової кислоти (197 мг, 0,714 ммоль) в ТГФ (10 мл) при кімнатній температурі додають EDCI (219 мг, 1,142 ммоль) та HOBt (164 мг, 1,071 ммоль). Цю суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин та потім додають розчин етилового ефіру (R)-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляної кислоти (202 мг, 0,571 ммоль) в ТГФ та TEA (0,199 мл, 1,428 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі. ВЕРХ з оберненою фазою [від 30 до 90 % АЦН-Н₂O (0,1 %ТФК) впродовж 10 хвилин на колонці X-Bridge Phenyl] забезпечує одержання шуканої сполуки (290 мг, вихід 71 %). РХМС (умови В): 575 (M+1); час утримання = 1,52 хвил.

Проміжний продукт 54-2: 2-(трет-Бутоксикарбонілетоксикарбоніл-метиламіно)-пропіонова кислота



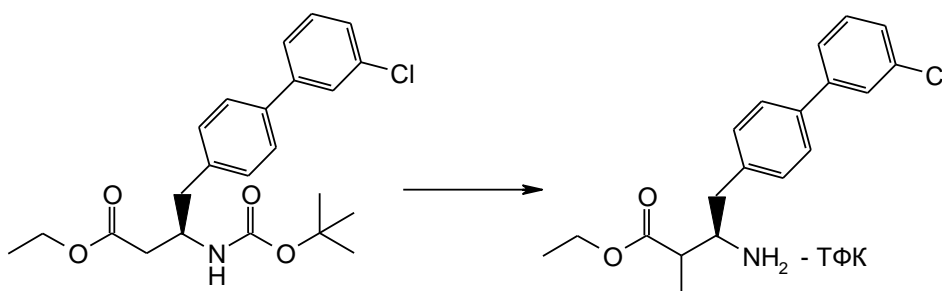
20

До розчину Н-DL-Ala-OBzl.п-тозилату (2,88 г, 8,20 ммоль) в ТГФ (80 мл) при кімнатній температурі додають TEA (3,43 мл, 24,60 ммоль) та потім етилбромацетат (1,096 мл, 9,84 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі. В реакційній суміші міститься деяку кількість білої твердої речовини. З реакційної суміші відфільтровують білу тверду речовину та концентрують для очищення. Флеш-хроматографія (силікагель, від 2 до 4 % EtOH/ДХМ) забезпечує одержання шуканої сполуки у вигляді масла (1,7 г, вихід 78 %). РХМС (умови В): 266 (M+1); час утримання = 0,70 хвил.

Потім до розчину бензилового ефіру 2-(етоксикарбонілметиламіно)-пропіонової кислоти (1,7 г, 6,41 ммоль) в ДХМ (80 мл) при 0 °С додають ВОС-ангідрид (2,232 мл, 9,61 ммоль) та потім TEA (2,68 мл, 19,22 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівають до кімнатної температури та перемішують впродовж ночі. Реакцію зупиняють сольовим розчином та екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднаний органічний шар промивають сольовим розчином та сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують та одержують неочищену речовину. Флеш-хроматографія (силікагель, від 5 до 10 % ацетон/гептан) забезпечує одержання шуканої сполуки у вигляді масла (1,66 г, вихід 71 %). РХМС (умови В): 366 (M+1); час утримання = 1,13 хвил.

Потім розчин бензилового ефіру 2-(трет-бутоксикарбоніл-етоксикарбонілметиламіно)-пропіонової кислоти в EtOAc гідрують з використанням H₂ з балону з використанням вологого каталізатору 10 % Pd/C впродовж 1 год. З реакційної суміші відфільтровують каталізатор та концентрують та одержують неочищену речовину для використання в наступній реакції.

Проміжний продукт 55: Трифторацетат етилового ефіру (R)-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-метилмасляної кислоти



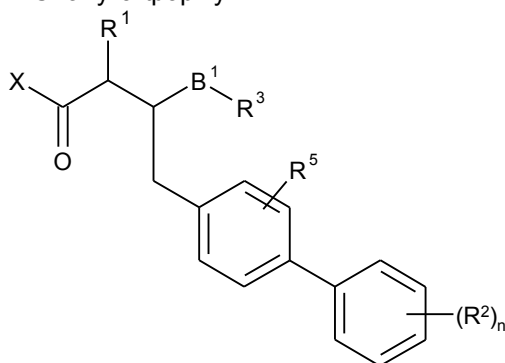
До розчину етилового ефіру (R)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-масляної кислоти (300 мг, 0,718 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78 °С додають LiHMDS/ТГФ (1М) (1,579 мл, 1,579 ммоль). Реакційну суміш перемішують при -78 °С впродовж 50 хвил. та потім до цієї суміші додають метилйодид (0,054 мл, 0,861 ммоль) та реакційну суміш повільно нагрівають до кімнатної температури та перемішують впродовж ночі. Реакцію зупиняють насиченим розчином NH₄Cl та екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивають сольовим розчином та сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують та одержують неочищену речовину. ВЕРХ з оберненою фазою [від 20 до 90 % АЦН-H₂O (0,1 %ТФК) впродовж 10 хвилин з використанням Sunfire C18] забезпечує одержання етилового ефіру (R)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-метилмасляної кислоти. РХМС (умови В): 432 (M+1); час утримання = 1,55 хвил. До розчину етилового ефіру (R)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-метилмасляної кислоти (240 мг, 0,556 ммоль) в ДХМ (2 мл) при кімнатній температурі додають ТФК (1,070 мл, 13,89 ммоль) та суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 години та реакцію проводять таким чином, що суміш концентрується, та одержують трифторацетат етилового ефіру (R)-3-аміно-4-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-метилмасляної кислоти. РХМС (умови В): 332 (M+1); час утримання = 1,00 хвил.

Можна бачити, що сполуки, запропоновані у даному винаході, застосовні як інгібітори активності нейтральної ендопептидази (ЕС 3.4.24.11) та тому застосовні для лікування захворювань та патологічних станів, зв'язаних з активністю нейтральної ендопептидази (ЕС 3.4.24.11), таких як захворювання, розкриті в даному винаході.

Слід розуміти, що даний винахід описано тільки у вигляді прикладу та без відхилення від обсягу та суті даного винаходу в нього можуть бути внесені зміни.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I'



Формула І'

або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

R¹ позначає Н, С₁-С₇-алкіл, гідроксигрупу, С₁-С₇-алкоксигрупу, галоген, -SH, -S-С₁-С₇-алкіл або NR^aR^b:

R^2 у кожному випадку незалежно позначає C_1 - C_7 -алкіл, галоген, NO_2 , CN , C_1 - C_7 -алканоліаміногрупу, C_3 - C_7 -циклоалкіл, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, - NR^aR^b , C_6 - C_{10} -арил, гетероарил або гетероциклілі, де R^a та R^b у кожному випадку незалежно позначають H або C_1 - C_7 -алкіл;

R^3 позначає $A^1-C(O)X^1$ або A^2-R^4 :

R⁴ позначає C₆-C₁₀-арил або гетероарил, який може бути моноциклічним або біциклічним та який необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає гідроксигрупу, гідроксі-C₁-C₇-алкіл, нітрогрупу, -NR^aR^b, -C(O)C₁-C₇-алкіл, C(O)-O-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₇-алкіл, галоген-C₁-C₇-алкіл, C₂-C₇-алкеніл, C₆-C₁₀-арил, гетероарил, -NHSO₂-C₁-C₇-алкіл та бензил; або R⁴ позначає гетероциклі, який необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає оксогрупу, гідроксигрупу, гідроксі-C₁-C₇-алкіл, аміногрупу, C(O)-O-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₇-алкіл, галоген-C₁-C₇-алкіл, C₆-C₁₀-арил, гетероарил, -NHSO₂-C₁-C₇-алкіл та бензил;

R⁵ позначає H, галоген, гідроксигрупу, C₁-C₇-алкоксигрупу, C₁-C₇-алкіл або галоген-C₁-C₇-алкіл;

X та X¹ незалежно позначають OH, -O-C₁-C₇-алкіл, -NR^aR^b, -NHS(O)₂-C₁-C₇-алкіл, -NHS(O)₂-бензил або -O-C₆-C₁₀-арил, де алкіл необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає C₆-C₁₀-арил, гетероарил, гетероцикліл, C(O)NH₂, C(O)NH-C₁-C₆-алкіл та C(O)N(C₁-C₆-алкіл)₂;

B^1 позначає $-C(O)NH-$ або $-NHC(O)-$:

A¹ позначає зв'язок або лінійний або розгалужений C₁-C₇-алкілен, який необов'язково містить один або більше кількості замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, C₃-C₇-циклоалкіл, C₁-C₇-алкоксигрупу, гідроксигрупу та О-ацетат; де два приєднаних до одного атома алкіли необов'язково можуть об'єднуватися з утворенням C₃-C₇-циклоалкілу; або

A^1 позначає лінійний або розгалужений C_1 - C_7 -алкенілен; або

A¹ позначає лінійний C₁-C₄-алкілен, де один або більша кількість атомів вуглецю замінені гетероатомом, вибраним з групи, що включає O, NR^c; та A¹ необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген та C₁-C₇-алкіл; де R^c у кожному випадку незалежно позначає H, C₁-C₇-алкіл, -C(O)-O-C₁-C₇-алкіл або -CH₂C(O)OH; або

A¹ позначає феніл або гетероарил, кожен з яких необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає C₁-C₇-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, галоген-C₁-C₇-алкіл, гідроксигрупу, C₁-C₇-алкоксигрупу, галоген, -NR^aR^b, -OCH₂CO₂H та -OCH₂C(O)NH₂; або A¹ позначає C₃-C₇-циклоалкіл;

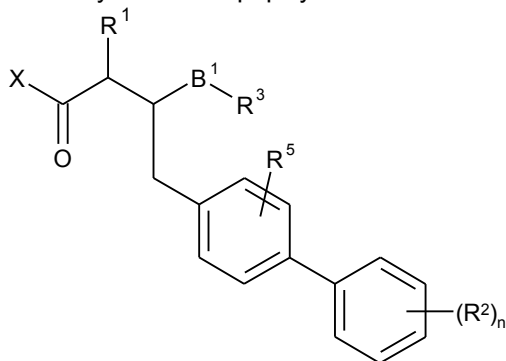
A¹ позначає -C₁-C₄-алкілен-C₆-C₁₀-арил-, -C₁-C₄-алкіленгетероарил- або -C₁-C₄-алкіленгетероциклі-, де A¹ може приєднуватися будь-якою стороною; та

A^2 позначає зв'язок або лінійний або розгалужений C_1 - C_7 -алкілен, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, гідроксигрупу, О-ацетат та C_3 - C_7 -циклоалкіл;

n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

де кожен гетероарил являє собою моноциклічне або біциклічне ароматичне кільце, що містить 5-10 кільцевих атомів, вибраних з числа атомів вуглецю та від 1 до 5 гетероатомів, та кожен гетероцикліл являє собою моноциклічний насичений або частково насичений, але неароматичний фрагмент, що містить 4-7 кільцевих атомів, вибраних з числа атомів вуглецю та 1-5 гетероатомів, де кожен гетероатом гетероарилу або гетероциклілу незалежно вибраний з групи, що включає O, N та S.

2. Сполука за п. 1 формули I



Формула I

або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій:

R¹ позначає H або C₁-C₇-алкіл;

R² у кожному випадку незалежно позначає C₁-C₇-алкіл, галоген, NO₂, CN, C₁-C₇-алканойламіногрупу, C₃-C₇-циклоалкіл, гідроксигрупу, C₁-C₇-алкоксигрупу, галоген-C₁-C₇-алкіл, -NRᵃRᵇ, C₆-C₁₀-арил, гетероарил або гетероцикліл, де Rᵃ та Rᵇ у кожному випадку незалежно позначають H або C₁-C₇-алкіл;

R³ позначає A¹-C(O)X¹ або A²-R⁴;

R⁴ позначає C₆-C₁₀-арил або гетероарил, який може бути моноциклічним або біциклічним та який необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає гідроксигрупу, гідроксі-C₁-C₇-алкіл, аміногрупу, C(O)-O-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₇-алкіл, галоген-C₁-C₇-алкіл, C₆-C₁₀-арил, гетероарил, -NHSO₂-C₁-C₇-алкіл та бензил; або R⁴ позначає гетероцикліл, який необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає оксогрупу, гідроксигрупу, гідроксі-C₁-C₇-алкіл, аміногрупу, C(O)-O-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкоксигрупу, галоген, C₁-C₇-алкіл, галоген-C₁-C₇-алкіл, C₆-C₁₀-арил, гетероарил, -NHSO₂-C₁-C₇-алкіл та бензил;

R⁵ позначає H, галоген, гідроксигрупу, C₁-C₇-алкоксигрупу, C₁-C₇-алкіл або галоген-C₁-C₇-алкіл; та

X та X¹ незалежно позначають OH, -O-C₁-C₇-алкіл, NRᵃRᵇ або -O-C₆-C₁₀-арил, де алкіл необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає C₆-C₁₀-арил, гетероарил, гетероцикліл, C(O)NH₂, C(O)NH-C₁-C₆-алкіл та C(O)N(C₁-C₆-алкіл)₂;

B¹ позначає -C(O)NH- або -NHC(O)-;

A¹ позначає зв'язок або лінійний або розгалужений C₁-C₇-алкілен, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, C₃-C₇-циклоалкіл, C₁-C₇-алкоксигрупу, гідроксигрупу та O-ацетат; де два приєднаних до одного атома алкіли необов'язково можуть об'єднуватися з утворенням C₃-C₇-циклоалкілу; або

A¹ позначає феніл або гетероарил, кожен з яких необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає C₁-C₇-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, галоген-C₁-C₇-алкіл, гідроксигрупу, C₁-C₇-алкоксигрупу, галоген, -NRᵃRᵇ, -OCH₂CO₂H та -OCH₂C(O)NH₂; або A¹ позначає C₃-C₇-циклоалкіл;

A¹ позначає -C₁-C₄-алкілен-C₆-C₁₀-арил-, -C₁-C₄-алкіленгетероарил- або -C₁-C₄-алкіленгетероцикліл-, де A¹ може приєднуватися будь-якою стороною; та

A² позначає зв'язок або лінійний або розгалужений C₁-C₇-алкілен, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, C₁-C₇-алкоксигрупу, гідроксигрупу, O-ацетат та C₃-C₇-циклоалкіл;

n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

де кожен гетероарил являє собою моноциклічне або біциклічне ароматичне кільце, що містить 5-10 кільцевих атомів, вибраних з числа атомів вуглецю та від 1 до 5 гетероатомів, та кожен гетероцикліл являє собою моноциклічний насичений або частково насичений, але неароматичний фрагмент, що містить 4-7 кільцевих атомів, вибраних з числа атомів вуглецю та

1-5 гетероатомів, де кожен гетероатом гетероарилу або гетероциклілу незалежно вибраний з групи, що включає O, N та S.

3. Сполука за п. 1 або 2, у якій:

R^1 позначає H або C_1 - C_7 -алкіл;

5 R^2 у кожному випадку незалежно позначає C_1 - C_7 -алкіл, галоген, C_3 - C_7 -циклоалкіл, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, $-NR^aR^b$, C_6 - C_{20} -арил, гетероарил або гетероцикліл, де R^a та R^b у кожному випадку незалежно позначають H або C_1 - C_7 -алкіл;

R^3 позначає A^1 - $C(O)X^1$ або A^2 - R^4 ;

10 R^4 позначає C_6 - C_{20} -арил або гетероарил, кожен з яких може бути моноциклічним або біциклічним та кожен з яких необов'язково може містити один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген, C_1 - C_7 -алкіл, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, C_6 - C_{10} -арил, гетероарил, $-NHSO_2$ - C_1 - C_7 -алкіл та бензил;

R^5 позначає H; та

X та X^1 незалежно позначають OH, $-O$ - C_1 - C_7 -алкіл або NR^aR^b ;

15 B^1 позначає $-C(O)NH-$ або $-NHC(O)-$;

A^1 позначає лінійний або розгалужений C_1 - C_7 -алкілен, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, гідроксигрупу та O-ацетат; де два приєднаних до одного атома алкіли необов'язково можуть об'єднуватися з утворенням C_3 - C_7 -циклоалкілу; або

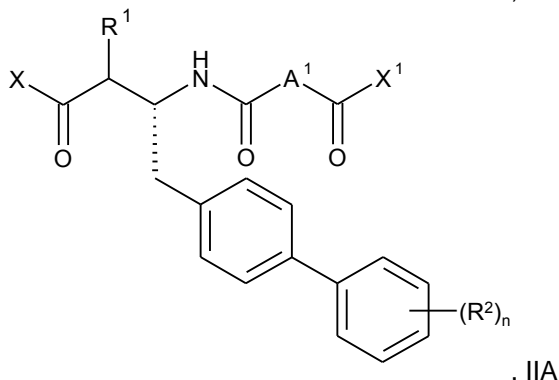
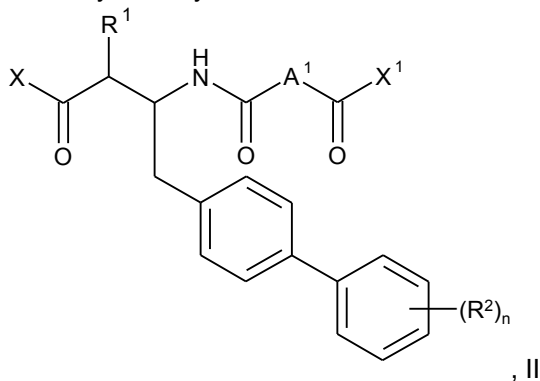
20 A^1 позначає феніл або гетероарил, кожен з яких необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає C_1 - C_7 -алкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген, $-NR^aR^b$, $-OCH_2CO_2H$ та $-OCH_2C(O)NH_2$; та

A^2 позначає зв'язок або лінійний або розгалужений C_1 - C_7 -алкілен, який необов'язково містить один або більшу кількість замісників, незалежно вибраних з групи, що включає галоген, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, гідроксигрупу, O-ацетат та C_3 - C_7 -циклоалкіл; та

25 n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

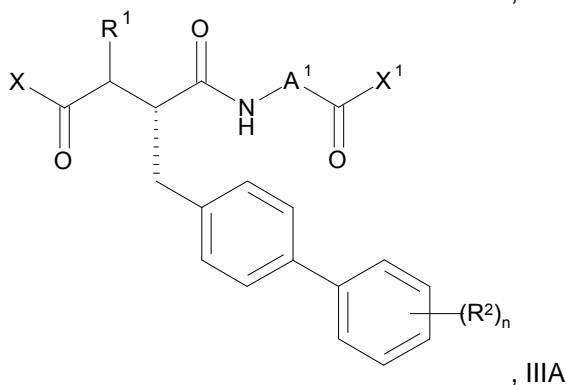
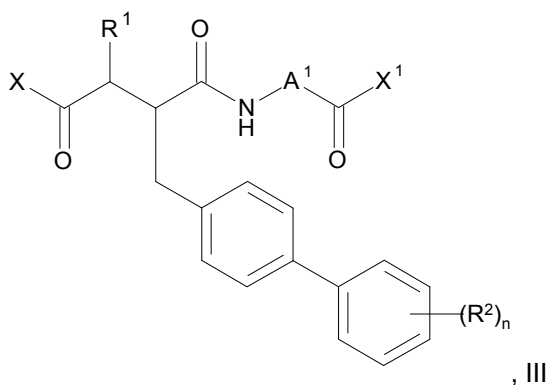
де кожен гетероарил являє собою моноциклічне або біциклічне ароматичне кільце, що містить 5-10 кільцевих атомів, вибраних з числа атомів вуглецю та від 1 до 5 гетероатомів, та кожен гетероцикліл являє собою моноциклічний насичений або частково насичений, але неароматичний фрагмент, що містить 4-7 кільцевих атомів, вибраних з числа атомів вуглецю та 1-5 гетероатомів, де кожен гетероатом гетероарилу або гетероциклілу незалежно вибраний з групи, що включає O, N та S, або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1, 2 або 3, що описується формулою II або IIA:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1, 2 або 3, що описується формулою III або IIIA:



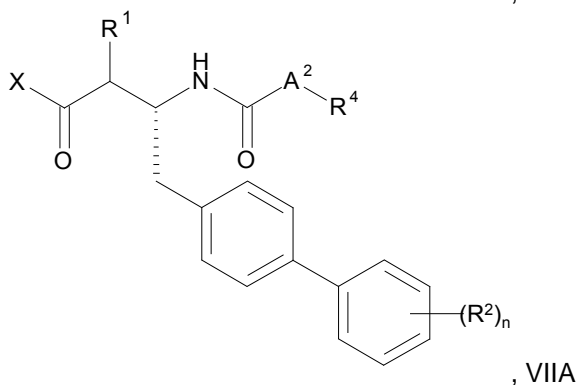
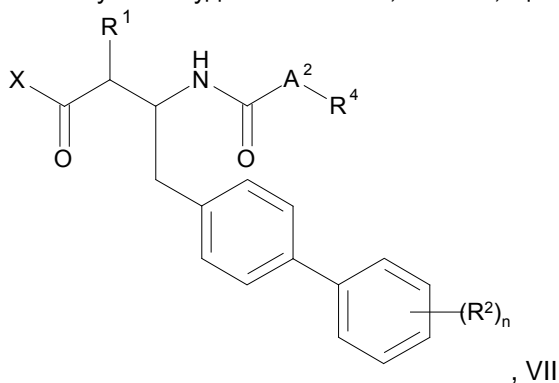
або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, у якій A^1 позначає необов'язково заміщений лінійний або розгалужений C_1 - C_7 -алкілен, або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, у якій A^1 позначає CH_2CH_2 , або їх фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, у якій A^1 позначає необов'язково заміщений феніл або гетероарил, або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1, 2 або 3, що описується формулою VII або VIIA:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука за п. 9, у якій A^2 позначає зв'язок або CH_2 , або CH_2-CH_2 , або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, у якій R^1 позначає H, R^2 незалежно позначає галоген, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкіл або галоген- C_1 - C_7 -алкіл, n дорівнює 0, 1 або 2, та X та X^1 незалежно позначають OH або -O- C_1 - C_7 -алкіл, або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, у якій n дорівнює 1 або 2, R^2 позначає мета-хлор або мета-фтор та інша необов'язкова група R^2 являє собою галоген, C_1 - C_7 -алкіл, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, гідроксигрупу та C_1 - C_7 -алкоксигрупу, або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятну сіль та один або більшу кількість фармацевтично прийнятних носіїв.

14. Комбінація, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятну сіль та один або більшу кількість терапевтично активних засобів, вибраних з групи, що включає інгібітор HMG-Co-A редуктази, блокатор ангіотензинового рецептора, інгібітор ангіотензинконвертуючого ферменту, блокатор кальцієвих каналів, антагоніст ендотеліну, інгібітор реніну, діуретик, міметик AроA-I, протидіабетичний засіб, засіб, що зменшує ожиріння, блокатор альдостеронового рецептора, блокатор ендотелінового рецептора, інгібітори альдостеронсинтази, інгібітор CETP та інгібітор фосфодіестерази типу 5 (PDE5).

15. Спосіб інгібування активності нейтральної ендопептидази ЕС.3.4.24.11. у суб'єкта, який потребує лікування порушення або захворювання, пов'язаного з активністю нейтральної ендопептидази ЕС.3.4.24.11., за яким вводять суб'єкту сполуку за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятну сіль у терапевтично ефективній кількості.

16. Спосіб за п. 15, у якому порушення або захворювання вибирають з групи, що включає гіпертензію, легеневу гіпертензію, ізольовану систолічну гіпертензію, резистентну гіпертензію, захворювання периферичних судин, серцеву недостатність, застійну серцеву недостатність, гіпертрофію лівого шлуночка, стенокардію, ниркову недостатність, порушення функції нирок, діабетичну нефропатію, недіабетичну нефропатію, нефротичний синдром, гломерулонефрит, склеродермію, гломерулярний склероз, протеїнурію при первинному захворюванні нирок, нирково-судинну гіпертензію, діабетичну ретинопатію та термінальну стадію ниркової недостатності (ТСНН), ендотеліальну дисфункцію, діастолічну дисфункцію, гіпертрофічну кардіоміопатію, діабетичну кардіоміопатію, суправентрикулярну та вентрикулярну аритмію, фібриляцію передсердь (ФП), фіброз серця, тріпотіння передсердь, шкідливе ремоделювання судин, стабілізацію бляшки, інфаркт міокарда (ІМ), фіброз нирок, полікістозне захворювання нирок (ПЗН), легеневу артеріальну гіпертензію, циклічний набряк, хворобу Мен'єра, гіперальдостеронізм, гіперкальціурію, асцити, глаукому, порушення менструального циклу, передчасні пологи, прееклампсію, ендометріоз та репродуктивні порушення, астму, обструктивне апное уві сні, запалення, лейкоз, біль, епілепсію, афективні розлади, депресію, психотичний патологічний стан, слабоумство, старечу сплутаність свідомості, ожиріння та шлунково-кишкові порушення, загоєння ран, септичний шок, порушення функції вироблення шлункового соку, гіперренінемію, муковісцидоз, рестеноз, діабет типу 2, метаболічний синдром, ускладнення при діабеті, атеросклероз, чоловічу та жіночу статеву дисфункцію.

17. Сполука за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятна сіль, призначена для застосування як лікарського засобу.

18. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятної солі для лікування у суб'єкта, який цього потребує, порушення або захворювання, пов'язаного з активністю нейтральної ендопептидази ЕС.3.4.24.11.

19. Застосування за п. 18, у якому порушення або захворювання вибране з групи, що включає гіпертензію, легеневу гіпертензію, ізольовану систолічну гіпертензію, резистентну гіпертензію, захворювання периферичних судин, серцеву недостатність, застійну серцеву недостатність, гіпертрофію лівого шлуночка, стенокардію, ниркову недостатність, порушення функції нирок, діабетичну нефропатію, недіабетичну нефропатію, нефротичний синдром, гломерулонефрит, склеродермію, гломерулярний склероз, протеїнурію при первинному захворюванні нирок, нирково-судинну гіпертензію, діабетичну ретинопатію та термінальну стадію ниркової недостатності (ТСНН), ендотеліальну дисфункцію, діастолічну дисфункцію, гіпертрофічну кардіоміопатію, діабетичну кардіоміопатію, суправентрикулярну та вентрикулярну аритмію, фібриляцію передсердь (ФП), фіброз серця, тріпотіння передсердь, шкідливе ремоделювання судин, стабілізацію бляшки, інфаркт міокарда (ІМ), фіброз нирок, полікістозне захворювання нирок (ПЗН), легеневу артеріальну гіпертензію, циклічний набряк, хворобу Мен'єра, гіперальдостеронізм, гіперкальціурію, асцити, глаукому, порушення менструального циклу, передчасні пологи, прееклампсію, ендометріоз та репродуктивні порушення, астму, обструктивне апное уві сні, запалення, лейкоз, біль, епілепсію, афективні розлади, депресію, психотичний патологічний стан, слабоумство, старечу сплутаність свідомості, ожиріння та шлунково-кишкові порушення, загоєння ран, септичний шок, порушення функції вироблення

шлункового соку, гіперренінемію, муковісцидоз, рестеноз, діабет типу 2, метаболічний синдром, ускладнення при діабеті, атеросклероз, чоловічу та жіночу статеву дисфункцію.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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

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