



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **96282** (13) **C2**

(51) МПК

C07D 211/60 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/4525 (2006.01)
A61K 31/453 (2006.01)
A61K 31/4535 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 3,5-ЗАМІЩЕНІ ПІПЕРИДИНИ ЯК ІНГІБІТОРИ РЕНІНУ

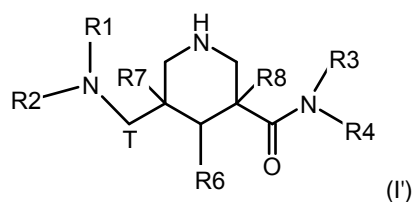
1

(21) a200808524
(22) 28.12.2006
(24) 25.10.2011
(86) PCT/EP2006/012581, 28.12.2006
(31) 05028771.3
(32) 30.12.2005
(33) EP
(31) 0604223.8
(32) 02.03.2006
(33) GB
(31) 0611390.6
(32) 08.06.2006
(33) GB
(46) 25.10.2011, Бюл.№ 20, 2011 р.
(72) ЕХАРА ТАКЕРУ, JP, ГРОШЕ ФІЛІПП, DE, ІРІЕ
ОСАМУ, JP, ІВАКІ ЮКІ, JP, КАНАЗАВА ТАКАНОРІ,
JP, КАБАКАМІ ШИМПЕІ, JP, КОНІШІ КАЗУХІДЕ,
JP, МОГІ МУНЕТО, JP, СУЗУКІ МАСАКІ, JP, ЙО-
КОКАВА ФУМІАКІ, JP
(73) НОВАРТІС АГ, CH
(56) WO9718813 A 29.05.1997
WO2006117183 A 09.11.2006
WO2005061457 A 07.07.2005
WO2005051911 A 09.06.2005
PARK J-S ET AL: "An efficient synthesis of 3(S)-
aminopiperidine-5(R)-carboxylic acid as a cyclic
beta,gamma'-diamino acid" TETRAHEDRON
LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 44,
no. 8, 17 February 2003 (2003-02-17), pages 1611-
1614, XP004405283 ISSN: 0040-4039

2

DANIELI, BRUNO ET AL: "An expeditious synthesis
of dimethyl 1-benzyl-cis-piperidine-3,5- dicarboxylate"
SYNTHETIC COMMUNICATIONS , 27(1), 69-77
CODEN: SYNCAV; ISSN: 0039-7911, 1997,
XP009081361

(57) 1. Сполука формули I'



у якій

R1 позначає водень, незаміщений або заміщений
алкіл, незаміщений або заміщений алкеніл, неза-
міщений або заміщений алкініл, незаміщений або
заміщений арил, незаміщений або заміщений ге-
тероцикліл або незаміщений або заміщений цик-
лоалкіл;

R2 позначає незаміщений або заміщений алкіл,
незаміщений або заміщений алкеніл, незаміщений
або заміщений алкініл, незаміщений або заміще-
ний арил, незаміщений або заміщений гетероцик-
ліл, незаміщений або заміщений циклоалкіл або
ацил;

R3 позначає водень, незаміщений або заміщений
арил або незаміщений або заміщений алкіл;

(19) **UA** (11) **96282** (13) **C2**

R4 позначає незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений алкеніл, незаміщений або заміщений алкініл, незаміщений або заміщений арил, незаміщений або заміщений гетероцикліл, незаміщений або заміщений циклоалкіл або ацил;

або R3 і R4 разом можуть утворювати 3-7-членне насичене вуглеводневе кільце, що містить азот, що може бути незаміщеним або заміщеним;

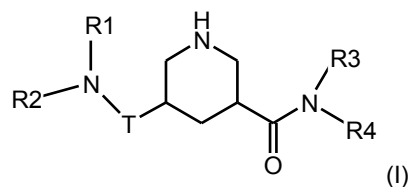
R6 позначає водень, галоген, OH, незаміщений алкіл або незаміщену алкоксигрупу;

R7 і R8 незалежно один від одного позначають водень або галоген; і

T позначає метилен або карбоніл; причому гетероцикліл являє собою моно- або біциклічний гетероциклічний залишок;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, що має структуру, описану формулою I



у якій

R1 позначає водень, незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений алкеніл, незаміщений або заміщений алкініл, незаміщений або заміщений арил, незаміщений або заміщений гетероцикліл або незаміщений або заміщений циклоалкіл;

R2 позначає незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений алкеніл, незаміщений або заміщений алкініл, незаміщений або заміщений арил, незаміщений або заміщений гетероцикліл, незаміщений або заміщений циклоалкіл або ацил;

R3 позначає водень, незаміщений або заміщений арил або незаміщений або заміщений алкіл;

R4 позначає незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений алкеніл, незаміщений або заміщений алкініл, незаміщений або заміщений арил, незаміщений або заміщений гетероцикліл, незаміщений або заміщений циклоалкіл або ацил;

або R3 і R4 разом можуть утворювати 3-7-членне насичене вуглеводневе кільце, що містить азот, що може бути незаміщеним або заміщеним; і

T позначає метилен або карбоніл; причому гетероцикліл являє собою моно- або біциклічний гетероциклічний залишок;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 1 або 2, у якій

R1 позначає водень, незаміщений або заміщений алкіл або незаміщений або заміщений циклоалкіл;

R2 позначає незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений арил або незаміщений або заміщений моно- або біциклічний гетероцикліл;

R3 позначає водень або незаміщений або заміщений алкіл,

R4 позначає незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений циклоалкіл або ацил; або R3 і R4 разом можуть утворювати 3-7-членне азотовмісне насичене вуглеводневе кільце, що може бути незаміщеним або заміщеним; і

T позначає карбоніл (C=O));

або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, у якій загальні вирази мають наступні значення:

"C1-C7-" означає фрагмент, що містить максимально до 7 включно, переважно максимально до 4 включно, атомів вуглецю, зазначений фрагмент є розгалуженим (один або більшу кількість разів) або лінійним і приєднаний по кінцевому або некінцевому атомі вуглецю;

галоген означає фтор, хлор, бром або йод, найбільш переважно фтор, хлор або бром; незаміщений або заміщений алкіл являє собою C₁-C₂₀-алкіл, більш переважно C₁-C₇-алкіл, що має лінійний або розгалужений ланцюг, що містить одне або, якщо це необхідно, більшу кількість розгалужень, що є незаміщеним або містить як замісники один або більшу кількість, наприклад до 3, фрагментів, вибраних з групи, що включає незаміщений або заміщений гетероцикліл, описаний нижче, переважно піроліл, фураніл, тієніл, тіазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, оксетидиніл, 3-(C₁-C₇-алкіл)-оксетидиніл, піридил, піримідиніл, морфолінову групу, тіоморфолінову групу, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, тетрагідрофураноніл, тетрагідропіраніл, 1H-індазаніл, бензофураніл, бензотіофеніл, ізохінолініл, хінолініл або індоліл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, як це описано нижче для незаміщеного або заміщеного гетероциклілу, наприклад, містить 1-3 замісники, незалежно вибрані з групи, що включає гідроксигрупу, галоген, такий як хлор, C₁-C₇-алкіл, такий як метил, ціаногрупу й C₁-C₇-алканойл, такий як ацетил; з групи, що включає незаміщений або заміщений циклоалкіл, описаний нижче, переважно циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, як це описано нижче для незаміщеного або заміщеного циклоалкілу, переважно містить до 4 C₁-C₇-алкільних фрагментів; з групи, що включає незаміщений або заміщений арил, описаний нижче, переважно незаміщений або заміщений феніл, нафтил, інденіл або інданіл, описаний нижче; і з групи, що включає C₂-C₇-алкеніл, C₂-C₇-алкініл, галоген, гідроксигрупу, C₁-C₇-алкоксигрупу, галоген-C₁-C₇-алкоксигрупу, таку як трифторметоксигрупу, гідроксі-C₁-C₇-алкоксигрупу, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкоксигрупу, феніл- або нафтилоксигрупу, феніл- або нафтил-C₁-C₇-алкілоксигрупу, C₁-C₇-алканойлоксигрупу, (C₁-C₇-алкіл, гідроксі-C₂-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл, феніл і/або феніл-C₁-C₇-алкіл)-амінокарбонілоксигрупу, бензоїл- або нафтоїлоксигрупу, C₁-C₇-алкілтіогрупу, галоген-C₁-C₇-алкілтіогрупу, таку як трифторметилтіогрупу, гідроксі-C₁-C₇-алкілтіогрупу, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкілтіогрупу, феніл- або нафтилтіогрупу, феніл- або нафтил-C₁-C₇-алкілтіогрупу, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або ді-(C₁-C₇-алкіл, феніл, нафтил, феніл-C₁-C₇-алкіл, нафтил-C₁-C₇-алкіл, гідроксі-C₂-C₇-алкіл і/або C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл)-

аміногрупу, C₁-C₇-алканоліаміногрупу, бензоїл- або нафтоїламіногрупу, C₁-C₇-алкілсульфоніламіногрупу, феніл- або нафтилсульфоніламіногрупу), феніл- або нафтил-C₁-C₇-алкілсульфоніламіногрупу, феніл- або нафтил-C₁-C₇-алкілкарбоніламіногрупу, карбоксил, C₁-C₇-алкілкарбоніл, C₁-C₇-алкоксикарбоніл, феніл- або нафтилоксикарбоніл, феніл- або нафтил-C₁-C₇-алкоксикарбоніл, карбамоїл, N-моно- або N,N-ді-(C₁-C₇-алкіл)-амінокарбоніл, N-моно- або N,N-ди-(нафтил- або феніл-C₁-C₇-алкіл, гідроксі-C₂-C₇-алкіл і/або C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл)-амінокарбоніл, ціаногрупу, сульфеніл (-S-OH), сульфоніл (-S(=O)-OH), C₁-C₇-алкілсульфініл (C₁-C₇-алкіл-S(=O)-), феніл- або нафтилсульфініл, феніл- або нафтил-C₁-C₇-алкілсульфініл, сульфоніл, C₁-C₇-алкілсульфоніл, феніл- або нафтилсульфоніл, феніл- або нафтил-C₁-C₇-алкілсульфоніл, сульфамойл, N-моно- або N,N-ді-(C₁-C₇-алкіл, феніл-, нафтил-, феніл-C₁-C₇-алкіл, нафтил-C₁-C₇-алкіл, гідроксі-C₂-C₇-алкіл і/або C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл)-аміноссульфоніл, N-моно-, N'-моно-, N,N-ді- або N,N,N'-три-(C₁-C₇-алкіл, гідроксі-C₂-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл, феніл і/або феніл-C₁-C₇-алкіл)-амінокарбоніламіногрупу або -амінокарбонілоксигрупу і N-моно-, N'-моно-, N,N-ді- або N,N,N'-три-(C₁-C₇-алкіл, гідроксі-C₂-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл, феніл і/або феніл-C₁-C₇-алкіл)-аміноссульфоніламіногрупу; де будь-який феніл, нафтил, інданіл, інданіл, піридил або індолініл, зазначений як замісник або як частина замісника заміщеного алкілу (зазначеного в попередньому абзаці), є незаміщеним або містить як замісники один або більшу кількість, переважно до 3, фрагментів, незалежно вибраних з групи, що включає C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкеніл, C₁-C₇-алкініл, галоген-C₁-C₇-алкіл, такий як трифторметил, галоген, переважно фтор, хлор, бром або йод (наступні оксизамісники переважно не зв'язані з кільцевим атомом азоту), гідроксигрупу, C₁-C₇-алкоксигрупу, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкоксигрупу, фенілоксигрупу, нафтилоксигрупу, феніл- або нафтил-C₁-C₇-алкоксигрупу, C₁-C₇-алканолілоксигрупу, феніл- або нафтил-C₁-C₇-алканолілоксигрупу, аміногрупу, моно- або ді-(C₁-C₇-алкіл, феніл, нафтил, феніл-C₁-C₇-алкіл, нафтил-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алканолі і/або феніл- або нафтил-C₁-C₇-алканолі)-аміногрупу, карбоксигрупу (переважно не зв'язану з кільцевим атомом азоту), C₁-C₇-алкоксикарбоніл, феноксикарбоніл, нафтилоксикарбоніл, феніл-C₁-C₇-алкілоксикарбоніл, нафтил-C₁-C₇-алкоксикарбоніл, карбамоїл, N-моно- або N,N-ді-(C₁-C₇-алкіл, феніл, нафтил, феніл-C₁-C₇-алкіл і/або нафтил-C₁-C₇-алкіл)-амінокарбоніл, ціаногрупу, сульфеніл, сульфамойл, N-моно- або N,N-ді-(C₁-C₇-алкіл, феніл, нафтил, феніл-C₁-C₇-алкіл і/або нафтил-C₁-C₇-алкіл)-аміноссульфоніл і нітрогрупу, або, переважно, якщо зазначено кращі замісники, один або більшу кількість цих зазначених замісників; особливо краще, якщо незаміщений або заміщений алкіл являє собою фенілметил, 2-циклогексил-2-фенілетил, 2,2-дифенілетил, 2,2-дифеніл-н-бутил, 2,3-дифеніл-н-пропіл, нафтилметил, 2-феніл-2-піридилетил, індолілметил, 2-C₁-C₇-алкоксикарбоніл-2,2-

дифенілетил, н-пентил або 5-C₁-C₇-алкокси-2-дифенілметилпентил, де будь-який феніл, нафтил, піридил або індоліл, зазначений як замісник заміщеного алкілу, є незаміщеним або містить як замісники один або більшу кількість, переважно до 3, фрагментів, незалежно вибраних з групи, що включає C₁-C₇-алкіл, гідроксі-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл, ω-гідроксі-C₂-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл, галоген-C₁-C₇-алкіл, оксо-C₁-C₇-алкіл, C₁-C-алканолі, феніл, галоген, переважно хлор або бром, гідроксигрупу, C₁-C₇-алкоксигрупу, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкоксигрупу, феноксигрупу, галоген-C₁-C₇-алкоксигрупу, аміногрупу, C₁-C₇-алканоліламіногрупу, C₁-C₇-алкансульфоніл і ціаногрупу;

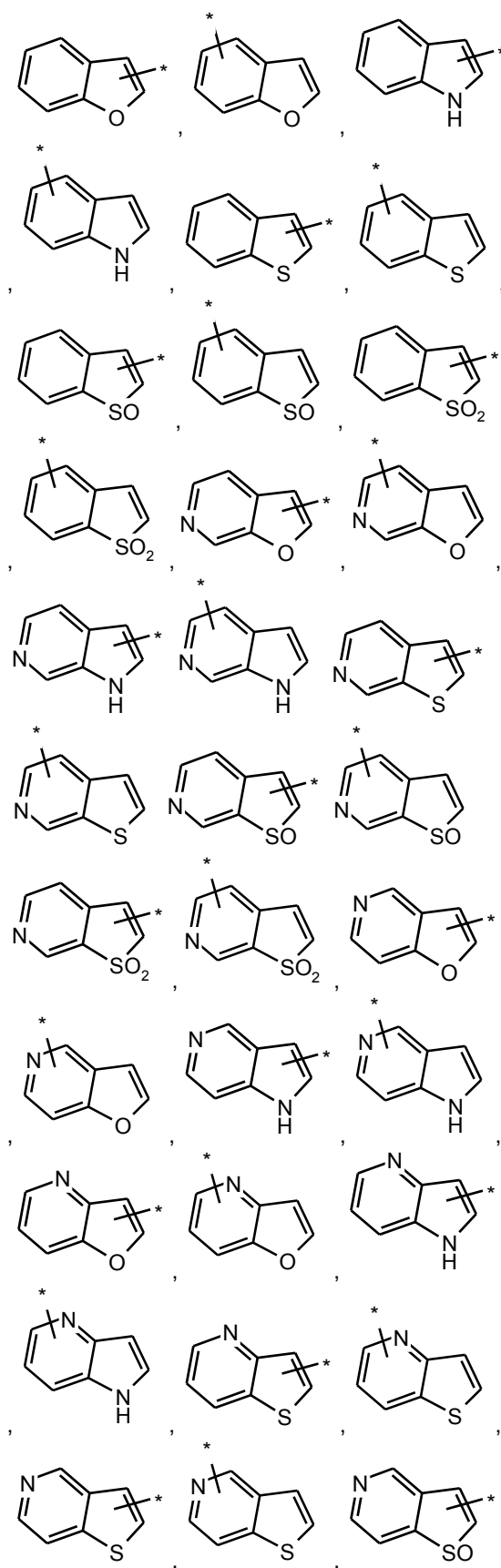
незаміщений або заміщений алкеніл являє собою C₂-C₂₀-алкеніл, більш переважно C₂-C₇-алкеніл, що містить один або, якщо це можливо, більшу кількість подвійних зв'язків, що має лінійний або розгалужений ланцюг, що є незаміщеним або містить як замісники один або більшу кількість, наприклад до 3, фрагментів, вибраних із числа зазначених як замісники для заміщеного алкілу, та з групи, що включає незаміщений або заміщений арил, кожний з яких переважно є таким, як описано вище або нижче; незаміщений або заміщений алкініл являє собою C₂-C₂₀-алкініл, більш переважно C₂-C₇-алкініл, що містить один або, якщо це можливо, більшу кількість потрійних зв'язків, що має лінійний або розгалужений ланцюг, що є незаміщеним або містить як замісники один або більшу кількість, наприклад до 3, фрагментів, вибраних із числа зазначених як замісники для заміщеного алкілу, і з групи, що включає незаміщений або заміщений арил, кожний з яких переважно є таким, як описано вище або нижче;

незаміщений або заміщений арил являє собою моно- або біциклічний арил, що містить від 6 до 22 атомів вуглецю, переважно феніл, інданіл, інданіл або нафтил, і є незаміщеним або заміщеним одним або більшою кількістю, переважно 1-3, фрагментів, переважно незалежно вибраними з групи, що включає

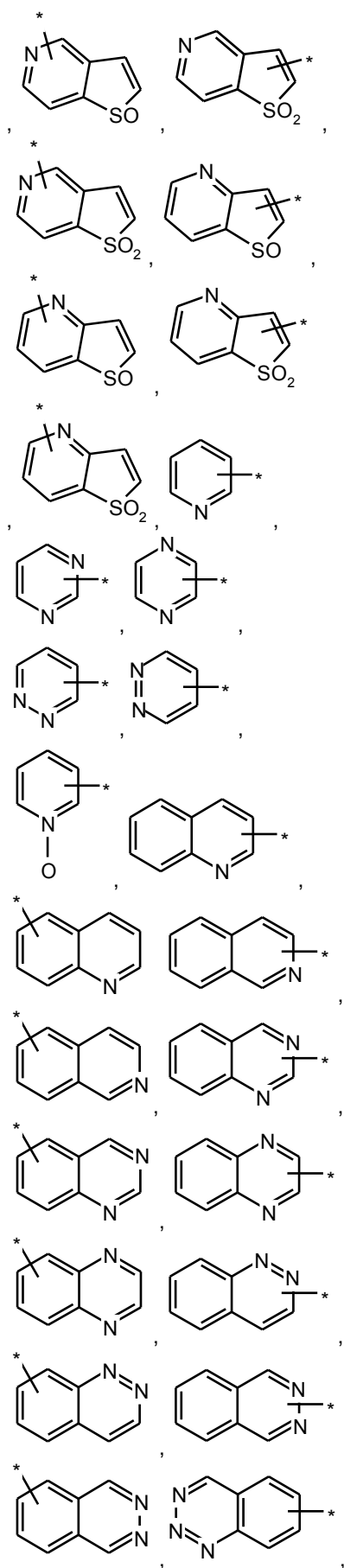
замісник формули $-(C_0-C_7\text{-алкілен})-(X)_r-(C_1-C_7\text{-алкілен})-(Y)_s-(C_0-C_7\text{-алкілен})-H$, де C₀-алкілен означає, що замість приєднаного алкілену міститься зв'язок, алкілен у кожному випадку може мати лінійний або розгалужений ланцюг і бути незаміщеним або містити як замісники, наприклад, один або більшу кількість фрагментів, визначених для алкілу, переважно галоген, переважно фтор, гідроксигрупу, C₁-C₇-алкоксигрупу, фенілоксигрупу, нафтилоксигрупу, C₁-C₇-алканолілоксигрупу, бензоїлоксигрупу, нафтоїлоксигрупу, аміногрупу, моно- або ді-(C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алканолі, феніл-C₁-C₇-алканолі, нафтил-C₁-C₇-алканолі, феніл, нафтил, феніл-C₁-C₇-алкіл і/або нафтил-C₁-C₇-алкіл)-аміногрупу, карбоксигрупу, C₁-C₇-алкоксикарбоніл або ціаногрупу, r і s, всі незалежно один від одного, дорівнюють 0 або 1 і кожний X і Y, якщо він наявний, незалежно від інших позначає -O-, -NV-, -S-, -O-CO-, -CO-O-, -NV-CO-, -CO-NV-, -NV-SO₂-, -SO₂-NV-, -NV-CO-NV-, -NV-CO-O-, -O-CO-NV-, -NV-SO₂-NV-, де V позначає водень або незаміщений або заміщений алкіл, вказаний вище, переважно C₁-C₇-

алкіл, або позначає феніл, нафтил, феніл- або нафтил- C_1-C_7 -алкіл або галоген- C_1-C_7 -алкіл; де зазначений замісник формули $-(C_0-C_7\text{-алкілен})-(X)_r-(C_1-C_7\text{-алкілен})-(Y)_s-(C_0-C_7\text{-алкілен})-H$ переважно являє собою C_1-C_7 -алкіл, такий як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил або трет-бутил, галоген- C_1-C_7 -алкіл, такий як трифторметил, гідроксі- C_1-C_7 -алкіл, C_1-C_7 -алкокси- C_1-C_7 -алкіл, такий як 3-метоксипропіл або 2-метоксіетил, ω -гідроксі- C_2-C_7 -алкокси- C_1-C_7 -алкіл, C_1-C_7 -алкокси- C_1-C_7 -алкокси- C_1-C_7 -алкіл, фенілокси- або нафтилокси- C_1-C_7 -алкіл, C_1-C_7 -алканойлокси- C_1-C_7 -алкіл, аміно- C_1-C_7 -алкіл, такий як амінометил, C_1-C_7 -алкокси- C_1-C_7 -алкіламіно- C_1-C_7 -алкіл, моно- або ді- $(C_1-C_7\text{-алкіл-}, \text{нафтил-}, \text{феніл-}, \text{нафтил-}C_1-C_7\text{-алкіл-})$ і/або феніл- C_1-C_7 -алкіл)-аміно- C_1-C_7 -алкіл, C_1-C_7 -алканойламіно- C_1-C_7 -алкіл, C_1-C_7 -алкіл- $O-CO-NH-C_1-C_7$ -алкіл, C_1-C_7 -алкілсульфоніламіно- C_1-C_7 -алкіл, C_1-C_7 -алкіл- $NH-CO-NH-C_1-C_7$ -алкіл, C_1-C_7 -алкіл- $NH-SO_2-NH-C_1-C_7$ -алкіл, C_1-C_7 -алкоксигрупу, гідроксі- C_1-C_7 -алкоксигрупу, C_1-C_7 -алкокси- C_1-C_7 -алкоксигрупу, C_1-C_7 -алканойлоксигрупу, галоген- C_1-C_7 -алкоксигрупу, таку як трифторметоксигрупу, феніл- або нафтил- C_1-C_7 -алканойлоксигрупу, феніл- або нафтил- C_1-C_7 -алкіламінокарбонілоксигрупу, галоген- C_1-C_7 -алкілтіогрупу, таку як трифторметилтіогрупу, феніл- або нафтил- C_1-C_7 -алкілтіогрупу, моно- або ді- $(C_1-C_7\text{-алкіл-}, \text{нафтил-}C_1-C_7\text{-алкіл-}, \text{феніл-}C_1-C_7\text{-алкіл-})$ і/або C_1-C_7 -алкокси- C_1-C_7 -алкіламіногрупу, C_1-C_7 -алканойламіногрупу, C_1-C_7 -алкілсульфоніламіногрупу, феніл- або нафтил- C_1-C_7 -алканойламіногрупу, феніл- або нафтил- C_1-C_7 -алкіламінокарбоніламіногрупу, карбокси- C_1-C_7 -алкіл, C_1-C_7 -алкоксикарбоніл, гідроксі- C_1-C_7 -алкоксикарбоніл, C_1-C_7 -алкокси- C_1-C_7 -алкоксикарбоніл, аміно- C_1-C_7 -алкоксикарбоніл, (N)-моно- $(C_1-C_7\text{-алкіл})$ -аміно- C_1-C_7 -алкоксикарбоніл, C_1-C_7 -алканойламіно- C_1-C_7 -алкоксикарбоніл, N-моно- або N,N-ді- $(C_1-C_7\text{-алкіл})$ -аміно- C_1-C_7 -алкіл, нафтил- C_1-C_7 -алкіл і/або феніл- $(C_1-C_7\text{-алкіл})$ -амінокарбоніл, C_1-C_7 -алкілсульфоніл, галоген- C_1-C_7 -алкілсульфоніл, гідроксі- C_1-C_7 -алкілсульфоніл, C_1-C_7 -алкокси- C_1-C_7 -алкілсульфоніл, аміно- C_1-C_7 -алкілсульфоніл, N-моно- або ді- $(C_1-C_7\text{-алкіл})$ -аміно- C_1-C_7 -алкілсульфоніл, C_1-C_7 -алканойламіно- C_1-C_7 -алкілсульфоніл, N- C_1-C_7 -алкокси- C_1-C_7 -алкілкарбамоїл або N-моно- або N,N-ді- $(C_1-C_7\text{-алкіл})$ -аміноссульфоніл; та з групи, що включає C_2-C_7 -алкеніл, C_2-C_7 -алкініл, феніл, нафтил, гетероцикліл, переважно як визначений нижче для гетероциклілу, переважно вибраний з групи, що включає піроліл, фураніл, тієніл, піримідин-2,4-діон-1-, -3- або -5-іл і тетрагідрофураніл, [феніл- або нафтил- або C_3-C_8 -циклоалкіл, або гетероцикліл, або тригалоген (переважно трифтор)метоксі]- C_1-C_7 -алкіл або - C_1-C_7 -алкілоксигрупу, де феніл або нафтил переважно є незаміщеним або заміщеним, переважно C_1-C_7 -алкоксигрупою і/або галогеном, і де гетероцикліл є таким, як визначено нижче, переважно вибраний з групи, що включає піроліл, фураніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл і тієніл; такий як бензил- або нафтилметил, тетрагідрофураніл- або тетрагідропіраніл- C_1-C_7 -алкіл,

бензоїл- або нафтоїламіно- C_1-C_7 -алкіл, (феніл або нафтил, або (переважно моно- або біциклічний) гетероцикліл)-сульфоніламіно- C_1-C_7 -алкіл, де феніл або нафтил, або гетероцикліл є незаміщеним або заміщений переважно одним або більшою кількістю, більш переважно 1-3, C_1-C_7 -алкільних фрагментів, (феніл або нафтил, або (переважно моно- або біциклічний) гетероцикліл)- C_1-C_7 -алкілсульфоніламіно- C_1-C_7 -алкіл, галоген, гідроксигрупу, гетероцикліл або феніл або нафтил)-оксигрупу, бензоїл або нафтоїл, або гетероцикліл-карбоніл)-оксигрупу, (феніл або нафтил, або гетероцикліл)-амінокарбонілоксигрупу, (феніл або нафтил, або гетероцикліл)-тіогрупу, (бензоїл або нафтоїл, або гетероцикліл)-тіогрупу, нітрогрупу, аміногрупу, ди-((нафтил або феніл, або гетероцикліл)- C_1-C_7 -алкіл)-аміногрупу, (бензоїл або нафтоїл, або гетероцикліл)-аміногрупу, (феніл або нафтил, або гетероцикліл)- C_1-C_7 -карбоніламіногрупу, (феніл або нафтил, або гетероцикліл)-сульфоніламіногрупу, де феніл або нафтил є незаміщеним або заміщений переважно одним або більшою кількістю, більш переважно 1-3, C_1-C_7 -алкільних фрагментів, (феніл або нафтил, або гетероцикліл)- C_1-C_7 -алкілсульфоніламіногрупу, (феніл або нафтил, або гетероцикліл)-амінокарбоніламіногрупу, (феніл або нафтил, або гетероцикліл)- C_1-C_7 -амінокарбоніламіногрупу, (феніл або нафтил, або гетероцикліл)-оксикарбоніламіногрупу, (феніл або нафтил, або гетероцикліл)- C_1-C_7 -алкілоксикарбоніламіногрупу, карбоксил, C_1-C_7 -алкілкарбоніл, галоген- C_1-C_7 -алкілкарбоніл, гідроксі- C_1-C_7 -алкілкарбоніл, C_1-C_7 -алкокси- C_1-C_7 -алкілкарбоніл, аміно- C_1-C_7 -алкілкарбоніл, (N)-моно- або (N,N)-ді- $(C_1-C_7\text{-алкіл})$ -аміно- C_1-C_7 -алкілкарбоніл, C_1-C_7 -алканойламіно- C_1-C_7 -алкілкарбоніл, галоген- C_1-C_7 -алкоксикарбоніл, (феніл або нафтил, або (переважно моно- або біциклічний) гетероцикліл)-оксикарбоніл, (феніл або нафтил, або (переважно моно- або біциклічний) гетероцикліл)- C_1-C_7 -алкоксикарбоніл, (N,N)-ді- $(C_1-C_7\text{-алкіл})$ -аміно- C_1-C_7 -алкоксикарбоніл, карбамоїл, N-моно- або N,N-ди-((нафтил або феніл, або (переважно моно- або біциклічний) гетероцикліл)-амінокарбоніл, ціаногрупу, C_1-C_7 -алкілен, що є незаміщеним або містить до 4 C_1-C_7 -алкільних замісників і зв'язаний із двома сусідніми кільцевими атомами арильного фрагмента, сульфеніл, сульфініл, C_1-C_7 -алкілсульфініл, (феніл або нафтил, або (переважно моно- або біциклічний) гетероцикліл)-сульфініл, де феніл або нафтил є незаміщеним або заміщений переважно одним або більшою кількістю, більш переважно 1-3, C_1-C_7 -алкільних фрагментів, феніл- або нафтил- C_1-C_7 -алкілсульфініл, сульфоніл, (феніл або нафтил, або (переважно моно- або біциклічний) гетероцикліл)-сульфоніл, де феніл або нафтил є незаміщеним або заміщений переважно одним або більшою кількістю, більш переважно 1-3, C_1-C_7 -алкільних фрагментів, (феніл або нафтил, або (переважно моно- або біциклічний) гетероцикліл)- C_1-C_7 -алкілсульфоніл, сульфамойл і N-моно- або N,N-ді- $(C_1-C_7\text{-алкіл})$, феніл-, нафтил-, (переважно моно- або біциклічний) гетероцикліл, феніл- C_1-C_7 -алкіл, нафтил- C_1-C_7 -алкіл і/або (пере-

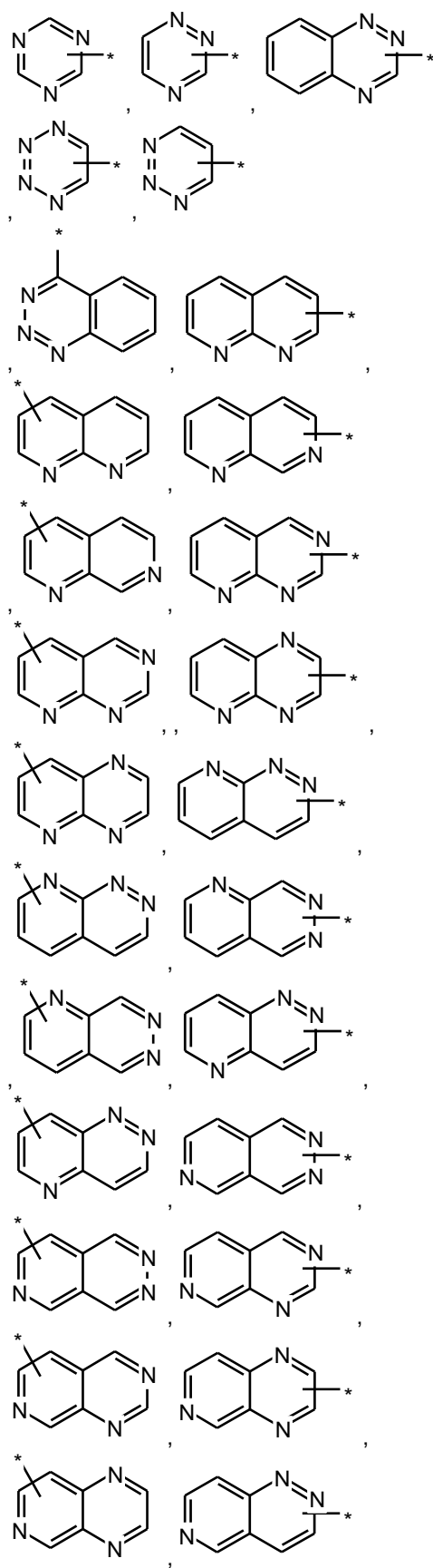


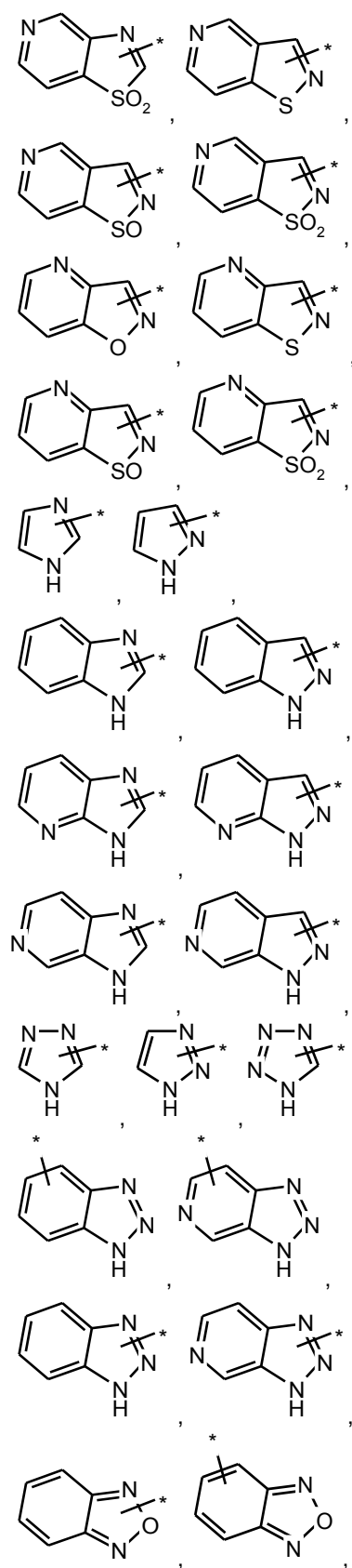
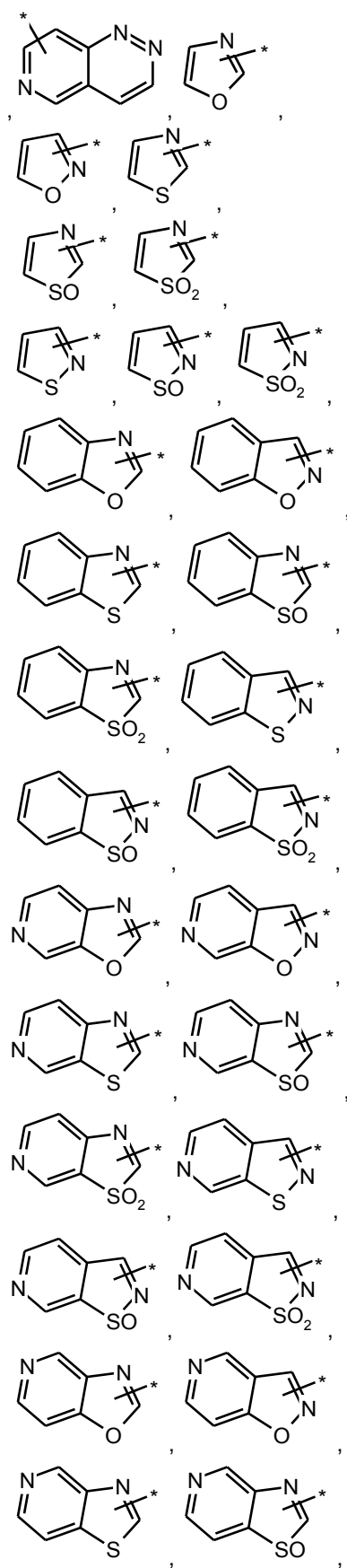
11

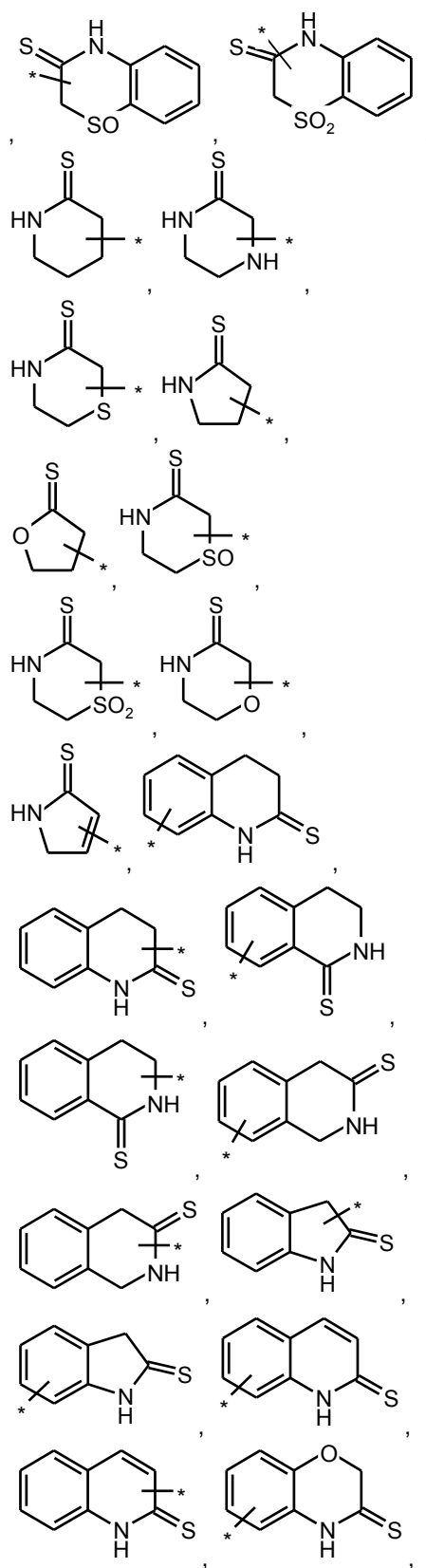
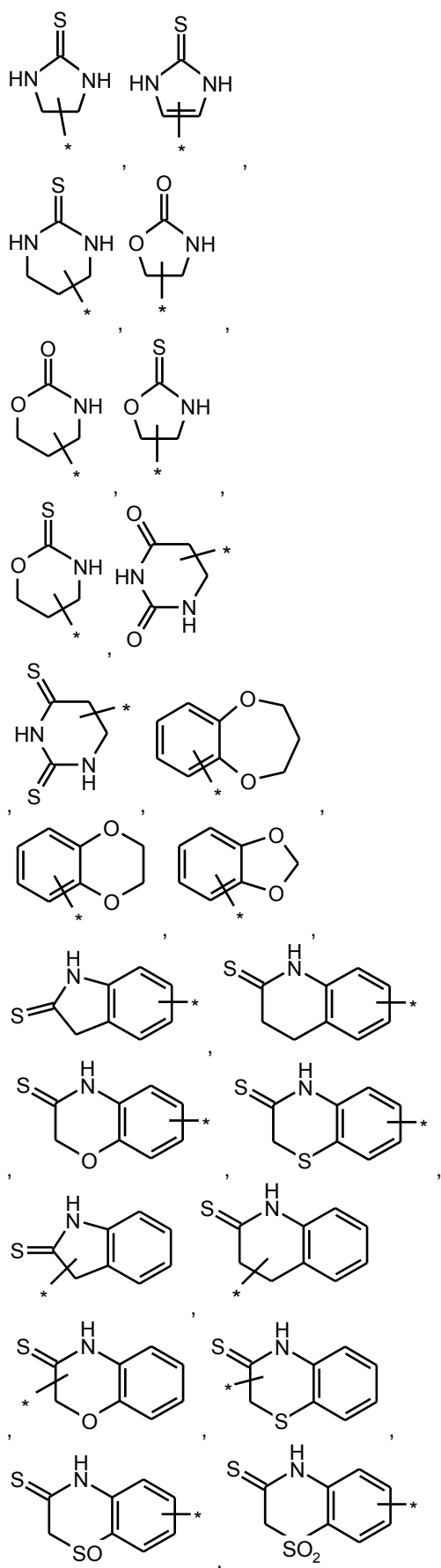


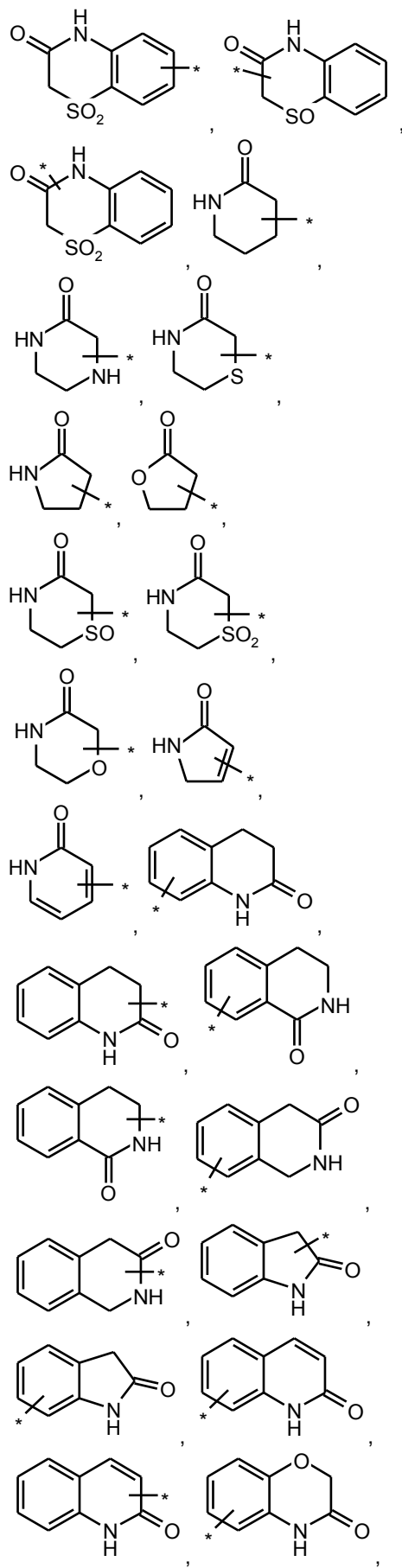
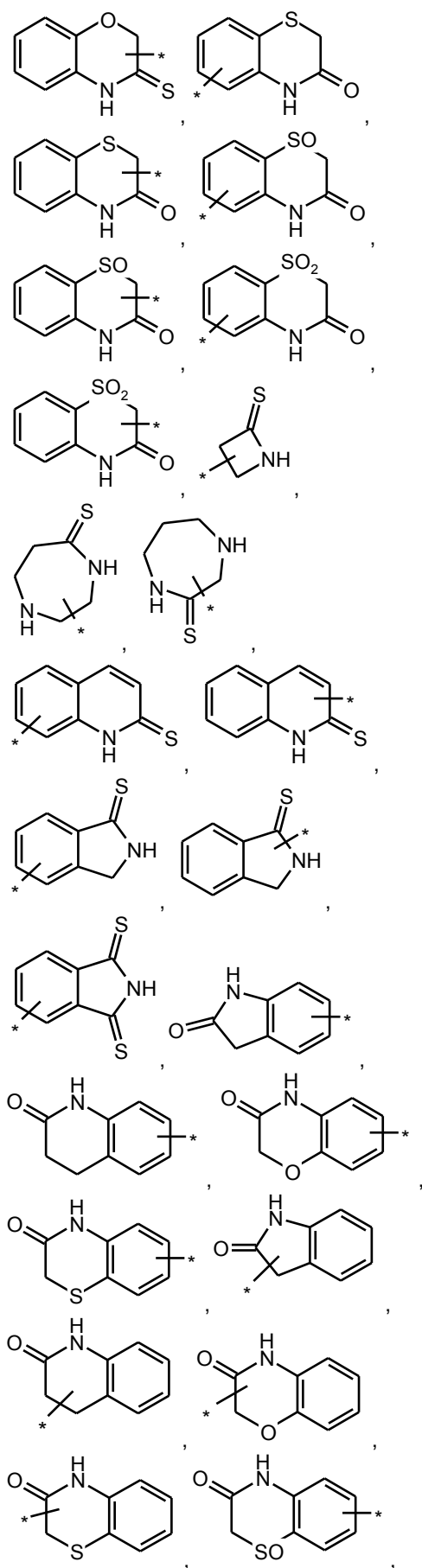
96282

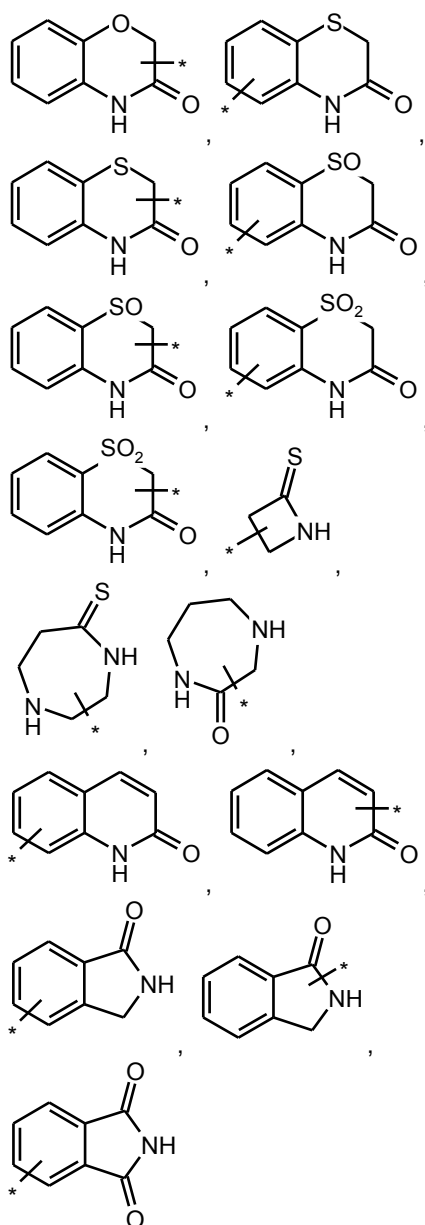
12











де в кожному випадку, коли міститься Н, зв'язаний з кільцевим атомом, і зв'язок, відзначений зірочкою, що з'єднує відповідний гетероциклічний фрагмент із іншою частиною молекули, Н можна замінити на зазначений зв'язок, і якщо міститься один або більша кількість додаткових атомів Н, зв'язаних з кільцевим атомом, їх можна замінити на один або більшу кількість описаних вище замісників; як незаміщений або заміщений гетероциклічний особливо кращими є тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, піридил, тіофеніл, тiazоліл, піразоліл, індоліл, хінолініл або 2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-оніл, кожний з яких є незаміщеним або містить один або більшу кількість, наприклад до 3, замісників, незалежно вибраних із числа замісників, зазначених вище для заміщеного арилу, переважно один або більшу кількість, більш переважно до 3, фрагментів, незалежно вибраних з групи, що включає С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіл, галоген-С₁-С₇-алкіл, оксо-С₁-С₇-алкіл, С₁-

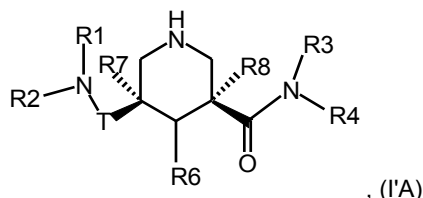
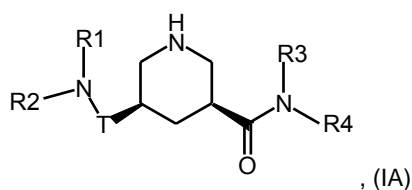
С₇-алканойл, феніл, галоген, переважно хлор або бром, гідроксигрупу, С₁-С₇-алкоксигрупу, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкоксигрупу, феноксигрупу, галоген-С₁-С₇-алкоксигрупу, аміногрупу, С₁-С₇-алканойламіногрупу, С₁-С₇-алкансульфоніл і ціаногрупу;

незаміщений або заміщений циклоалкіл переважно являє собою моно- або біциклічний, більш переважно моноциклічний, С₃-С₁₀-циклоалкіл, що може містити один або більшу кількість подвійних і/або потрійних зв'язків і є незаміщеним або містить один або більшу кількість, наприклад від 1 до 4, замісників, переважно незалежно вибраних із числа замісників, зазначених вище як замісники для арилу, переважно С₃-С₈-циклоалкіл, що є незаміщеним або містить до 4 замісників, вибраних з групи, що включає С₁-С₇-алкіл, феніл, що є незаміщеним або містить один або більшу кількість, переважно до 3, замісників, незалежно вибраних з групи, що включає С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіл, галоген-С₁-С₇-алкіл, оксо-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алканойл, феніл, галоген, такий як хлор, гідроксигрупу, С₁-С₇-алкоксигрупу, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкоксигрупу, галоген-С₁-С₇-алкоксигрупу, феноксигрупу, аміногрупу, С₁-С₇-алканойламіногрупу, карбамоїл, С₁-С₇-алкансульфоніл і ціаногрупу, карбамоїл і ціаногрупу; кращим є циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил або циклооктил, що є незаміщеним або містить до 4 замісників, вибраних з групи, що включає гідроксигрупу, гідроксі-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкіл, карбамоїл і ціаногрупу;

ацил переважно являє собою незаміщений або заміщений арилкарбоніл або -сульфоніл, незаміщений або заміщений гетероциклікарбоніл або -сульфоніл, незаміщений або заміщений циклоалкілкарбоніл або -сульфоніл, форміл або (незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений арил-С₁-С₇-алкіл, незаміщений або заміщений гетероциклі-С₁-С₇-алкіл або заміщений циклоалкіл-С₁-С₇-алкіл)-карбоніл або -сульфоніл, або (переважно, якщо зв'язаний з N, S або O) незаміщений або заміщений арилоксикарбоніл, незаміщений або заміщений гетероциклілоксикарбоніл, незаміщений або заміщений циклоалкілоксикарбоніл, незаміщений або заміщений арил-С₁-С₇-оксикарбоніл, незаміщений або заміщений гетероциклі-С₁-С₇-оксикарбоніл, незаміщений або заміщений циклоалкіл-С₁-С₇-оксикарбоніл або N-моно- або N,N-ди-(незаміщений або заміщений арил, незаміщений або заміщений гетероциклі, незаміщений або заміщений циклоалкіл, незаміщений або заміщений арил-С₁-С₇-алкіл, незаміщений або заміщений гетероциклі-С₁-С₇-алкіл, незаміщений або заміщений циклоалкіл-С₁-С₇-алкіл або незаміщений або заміщений алкіл)-амінокарбоніл або -аміноссульфоніл, за умови, що приєднані оксикарбонільні фрагменти переважно зв'язані з атомом азоту іншої частини молекули; кращими ацильними фрагментами є С₁-С₇-алканойл, що є незаміщеним або містить один або більшу кількість, переважно до 3, наприклад 1 або 2, фрагментів, незалежно вибраних з групи, що включає гідрокси-

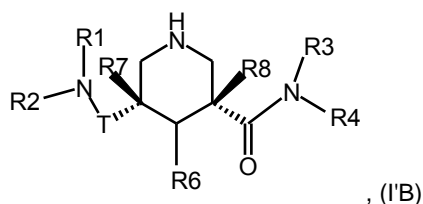
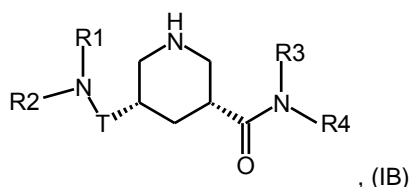
групу, аміногрупу, N-моно- або N,N-ді-С₁-С₇-алкіламіногрупу й С₁-С₇-алканоліаміногрупу, таку як ацетил, 2-метилпропіоніл, 2-етилбутирил, 3-метилбутирил, 3,3-диметилбутирил, 2,2-диметилпропіоніл, 3-гідрокси-2,2-диметилпропіоніл, N,N-диметиламіноацетил або 2-(N-ацетиламіно)-4-метилбутирил, незаміщений або моно-, ди- або три-(галоген, С₁-С₇-алкокси і/або С₁-С₇-алкіл)-заміщений бензоїл або нафтоїл, такий як 4-метилбензоїл або 3, 4-диметоксибензоїл, феніл- або нафтил-С₂-С₇-алканолі, де феніл або нафтил є незаміщеним або містить один або більшу кількість, переважно до 3, С₁-С₇-алкоксильних замісників, таких як 3-фенілпропіоніл, 2,2-диметил-2-фенілацетил або 3-етоксифенілацетил, С₃-С₈-циклоалкілкарбоніл, що є незаміщеним або містить один або більшу кількість, наприклад до 4, замісників, незалежно вибраних з групи, що включає С₁-С₇-алкіл, карбамоїл і ціаногрупу, такий як циклопропілкарбоніл, 2,2,3,3-тетраметилциклопропілкарбоніл, 1-карбамоїлциклопропілкарбоніл, циклобутилкарбоніл або 1-ціаноциклопропілкарбоніл, бензо[b]тіофенілкарбоніл, такий як бензо[b]тіофен-2-карбоніл, тетрагідрофуранілкарбоніл, такий як тетрагідрофуран-2-карбоніл, піперидинілкарбоніл, що є незаміщеним або містить як замісники С₁-С₇-алканолі, такий як 1-ацетилпіперидин-4-карбоніл, С₁-С₇-алкілсульфоніл, такий як метилсульфоніл, (феніл- або нафтил)-С₁-С₇-алкілсульфоніл, такий як фенілметансульфоніл, [С₁-С₇-алкіл-, феніл-, галоген-нижч. алкіл-, галоген, оксо-С₁-С₇-алкіл-, С₁-С₇-алкілокси-, феніл-С₁-С₇-алкокси-, галоген-С₁-С₇-алкілокси-, фенокси-, С₁-С₇-алканоліаміно-, С₁-С₇-алкілсульфоніл, ціано і/або С₁-С₇-алкілсульфоніл-]-(моно-, ди- або три-)заміщений) (феніл- або нафтил)-С₁-С₇-алкілсульфоніл або (незаміщений або [С₁-С₇-алкіл-, феніл-, галоген-нижч. алкіл-, галоген, оксо-С₁-С₇-алкіл-, С₁-С₇-алкілокси-, феніл-С₁-С₇-алкокси-, галоген-С₁-С₇-алкілокси-, фенокси-, С₁-С₇-алканоліаміно-, С₁-С₇-алкілсульфоніл, ціано і/або С₁-С₇-алкілсульфоніл-]-(моно-, ди- або три-)заміщений) (феніл- або нафтил)-сульфоніл, де, якщо міститься більше одного замісника, то замісники незалежно вибрані з вказаних, таких як метансульфоніл, фенілметансульфоніл, фенілсульфоніл, нафталін-1-сульфоніл, нафталін-2-сульфоніл, толуол-4-сульфоніл, 4-ізопропілбензолсульфоніл, біфеніл-4-сульфоніл, 2-трифторметилбензолсульфоніл, 3-трифторметилбензолсульфоніл, 4-трифторметилсульфоніл, 4-хлорбензолсульфоніл, 3-хлорбензолсульфоніл, 2-хлорбензолсульфоніл, 2,4-дифторбензолсульфоніл, 2,6-дифторбензолсульфоніл, 2,5-дихлорбензолсульфоніл, 2,4-дихлорбензолсульфоніл, 3,4-дихлорбензолсульфоніл, 3,5-дихлорбензолсульфоніл, 2,3-дихлорбензолсульфоніл, 3-метоксибензолсульфоніл, 4-метоксибензолсульфоніл, 2,5-диметоксибензолсульфоніл, 2,4-диметоксибензолсульфоніл, 4-трифторметоксибензолсульфоніл, 2-

бензилоксидбензолсульфоніл, 4-феноксидбензолсульфоніл, 4-(2-оксопропіл)-бензолсульфоніл, 3-ацетилбензолсульфоніл, 4-ацетиламінобензолсульфоніл, 4-ціанобензолсульфоніл, 3-ціанобензолсульфоніл, 2-ціанобензолсульфоніл або 4-метансульфонілбензолсульфоніл; галогентіофен-2-сульфоніл, такий як 5-хлортіофен-2-сульфоніл, хінолінсульфоніл, такий як хінолін-8-сульфоніл, (С₁-С₇-алканоліаміно і/або С₁-С₇-алкіл)-заміщений тіазолсульфоніл, такий як 2-ацетиламіно-4-метилтіазол-5-сульфоніл, (галоген і/або С₁-С₇-алкіл)-заміщений піразолсульфоніл, такий як 5-хлор-1,3-диметил-1Н-піразол-4-сульфоніл, піридинсульфоніл, такий як піридин-3-сульфоніл, N-моно- або N,N-ді-(С₁-С₇-алкіл, (незаміщений або С₁-С₇-алкіл- і/або галогензаміщений) феніл або нафтил, феніл-С₁-С₇-алкіл, нафтил-С₁-С₇-алкіл або С₃-С₈-циклоалкіл)-амінокарбоніл, такий як С₁-С₇-алкіламінокарбоніл, переважно N-трет-бутиламінокарбоніл, N-феніламінокарбоніл, N-[(3-хлорфеніл)-амінокарбоніл] або феніл-С₁-С₇-алкіламінокарбоніл, переважно N-бензиламінокарбоніл, або (С₁-С₇-алкіл, феніл, нафтил, феніл-С₁-С₇-алкіл, нафтил-С₁-С₇-алкіл і/або С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіл)-оксикарбоніл, наприклад С₁-С₇-алкоксикарбоніл, такий як метоксидетилкарбоніл, ізопропілоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, ізобутилоксикарбоніл або 2-(метоксі)-етоксикарбоніл, або феніл-С₁-С₇-алкілоксикарбоніл, такий як бензилоксикарбоніл; 3-7-членне азотовмісне насичене вуглеводневе кільце, утворене групами R₃ і R₄, яке може бути незаміщеним або заміщеним, переважно є незаміщеним або містить один або більшу кількість, наприклад 1-4, замісників, переважно вибраних з-поміж вказаних вище замісників для арилу, переважно є 4-7-членним кільцем яке є незаміщеним або містить до 4 замісників, таких як замісник, вибраний з групи, яка включає гідроксигрупу, галоген, такий як хлор, С₁-С₇-алкіл, такий як метил, ціаногрупу, гідроксі-С₁-С₇-алкіл, галоген-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алканолі, такий як ацетил, С₁-С₇-алкоксигрупу, галоген-С₁-С₇-алкоксигрупу, таку як трифторметоксигрупу, гідроксі-С₁-С₇-алкоксигрупу і С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкоксигрупу; переважно, якщо групи R₃ і R₄ утворюють піролідинове або піперидинове кільце, яке є незаміщеним або містить як замісники до 4 фрагментів, вибраних з групи, яка включає С₁-С₇-алкіл, гідроксигрупу, галоген, гідроксі-С₁-С₇-алкіл, галоген-С₁-С₇-алкіл і ціаногрупу; і Т позначає метилен (CH₂) або, переважно, карбоніл (C(=O)), або (переважно фармацевтично прийнятна) її сіль. 5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, у якій фрагменти T-NR₁R₂ і NR₃R₄ приєднані в цис-конфігурації стосовно центрального піперидину, або її фармацевтично прийнятна сіль. 6. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, у якій фрагменти T-NR₁R₂ і NR₃R₄ приєднані в транс-конфігурації стосовно центрального піперидинового кільця, або її фармацевтично прийнятна сіль. 7. Сполука за п. 5, що має конфігурацію, представлену наступною формулою ІА або І'А:



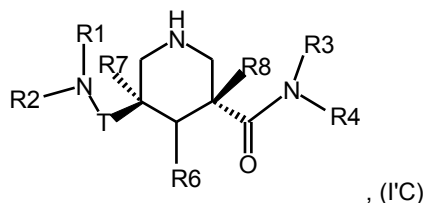
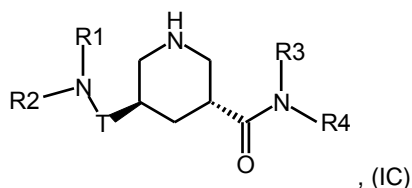
або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій R1, R2, T, R3 і R4 є такими, як визначено за будь-яким з пп. 1-4 або 11-17.

8. Сполука за п. 5, що має конфігурацію, представлена наступною формулою IB або I'B:



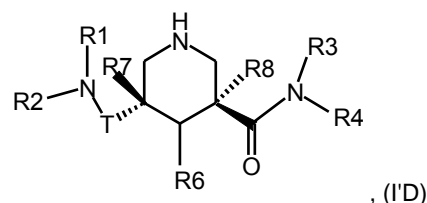
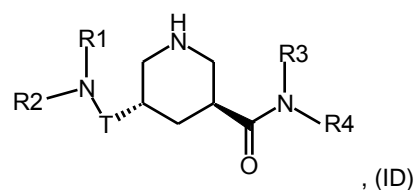
або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій R1, R2, T, R3 і R4 є такими, як визначено за будь-яким з пп. 1-4 або 11-17.

9. Сполука за п. 6, що має конфігурацію, представлена наступною формулою IC або I'C:



або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій R1, R2, T, R3 і R4 є такими, як визначено за будь-яким з пп. 1-4 або 11-17.

10. Сполука формули I за п. 6, що має конфігурацію, представлена наступною формулою ID або I'D:



або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій R1, R2, T, R3 і R4 є такими, як визначено за будь-яким з пп. 1-4 або 11-17.

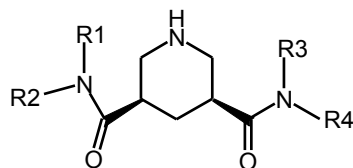
11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, у якій R1 являє собою водень, C₁-C₇-алкіл, C₃-C₈-циклоалкіл або феніл-C₁-C₇-алкіл, переважно 1-C₇-алкіл, такий як етил або ізопропіл, або C₃-C₈-циклоалкіл, такий як циклопропіл;

R2 позначає піримідил, піридил, феніл-C₁-C₇-алкіл, нафтил-C₁-C₇-алкіл, піридил-C₁-C₇-алкіл, індоліл-C₁-C₇-алкіл, 1H-піроло[2,3-b]піридил-C₁-C₇-алкіл, хінолініл-C₁-C₇-алкіл, 1H-піридин-2-оніл-C₁-C₇-алкіл, тіофеніл-C₁-C₇-алкіл, хроманіл-C₁-C₇-алкіл, 2,3-дигідробензофураніл-C₁-C₇-алкіл, феніл, 4H-бензо[1,4]оксазин-3-оніл, 3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазил, 3,4-дигідро-1H-хінолін-2-оніл, або позначає ацил, такий як фенілкарбоніл або індолілкарбоніл, де кожний феніл, нафтил, піридил, піримідил, індоліл, піроло[2,3-b]піридил, хінолініл-1H-піридин-2-оніл, тіофеніл, хроманіл, 2,3-дигідробензофураніл, 3,4-дигідро-1H-хінолін-2-оніл, 3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазил або 4H-бензо[1,4]оксазин-3-оніл, вказаний для R2 вище як замісник або частина замісника, є незаміщеним або містить як замісники один або більшу кількість, переважно до 3, фрагментів, незалежно вибраних з групи, яка включає C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл, галоген-C₁-C₇-алкіл, гідроксі-C₁-C₇-алкіл, феніл, феніл, який є моно-, ди- або тризаміщеним і містить як замісники галоген, гідроксигрупу, C₁-C₇-алкоксигрупу і/або C₁-C₇-алкіл; галоген, гідроксигрупу, C₁-C₇-алкоксигрупу, ціаногрупу, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіламіно-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алканоліламіногрупу, N-моно-C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіламінокарбоніл, C₁-C₇-алканоліл, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алканоліл, аміно-C₁-C₇-алкіл і C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкоксигрупу;


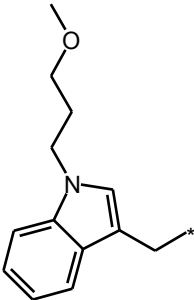
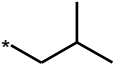

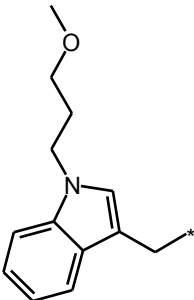
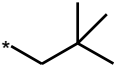

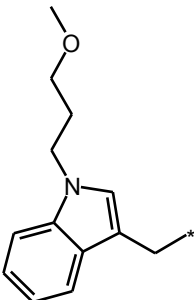
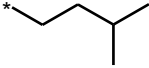

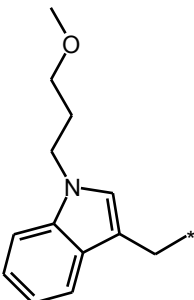
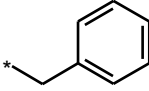

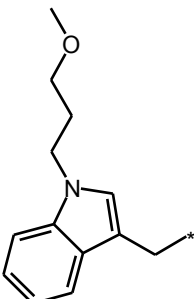
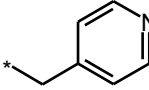
R3 позначає водень, C₁-C₇-алкіл, такий як метил; R4 вибраний з групи, яка включає: розгалужений C₄-C₁₀-алкіл, який може бути незаміщеним або містити як замісники один або більшу кількість, наприклад 1 або 2, груп, вибраних з групи, яка включає: незаміщений або заміщений, переважно незаміщений, моно- або біциклічний ге-

тероцикліл, переважно піроліл, фураніл, тієніл, тіазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, тетрагідропіраніл, піридил або піримідиніл, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним, як це описано у даному винаході, незаміщений або заміщений, переважно незаміщений, арил, переважно незаміщений або заміщений феніл, описаний в даному винаході; галоген, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген- C_1 - C_7 -алкоксигрупу, переважно трифторметоксигрупу, гідроксі- C_1 - C_7 -алкоксигрупу і N-моно- або N,N-ді-(C_1 - C_7 -алкіл)-амінокарбоніл; N-моно- або N,N-ді-(C_1 - C_7 -алкіл)-аміногрупу, амінокарбоніл або ціаногрупу; переважно N-моно- або N,N-ді-(C_1 - C_7 -алкіл)-аміногрупу, амінокарбоніл, ціаногрупу, незаміщений або заміщений, переважно незаміщений, моно- або біциклічний гетероцикліл; незаміщений або заміщений, переважно незаміщений, арил, переважно незаміщений або заміщений феніл, описаний в даному винаході; гідроксигрупу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, таку як метокси- або етоксигрупу, або N-моно- або N,N-ді-(C_1 - C_7 -алкіл)-амінокарбоніл, такий як $CON(Me)_2$; що має лінійний ланцюг C_1 - C_7 -алкіл, який може бути зв'язаний з кінцевим чи некінцевим атомом вуглецю і який може бути незаміщеним або містити як замісники одну або більшу кількість, наприклад 1 або 2, груп, вибраних з групи, яка включає: незаміщений або заміщений, переважно незаміщений, моно- або біциклічний гетероцикліл, переважно піразил, ізоксазоліл, морфолініл, тіморфолініл, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіофеніл, піридил або піролідин-2-оніл, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним, як це описано у даному винаході; незаміщений або заміщений, переважно незаміщений, арил, переважно незаміщений або заміщений феніл, описаний у даному винаході; незаміщений або заміщений, переважно незаміщений, C_3 - C_8 -циклоалкіл, такий як циклогептил, циклогексил або циклопентил, котрий є незаміщеним або заміщеним, як це описано у даному винаході; галоген, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген- C_1 - C_7 -алкоксигрупу, таку як трифторметоксигрупу, гідроксі- C_1 - C_7 -алкоксигрупу, N-моно- або N,N-ді-(C_1 - C_7 -алкіл)-аміногрупу і N-моно- або N,N-ді-(C_1 - C_7 -алкіл)-амінокарбоніл; переважно незаміщений або заміщений, переважно незаміщений моно- або біциклічний гетероцикліл, переважно піразил, ізоксазоліл, морфолініл, піперидиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піридил або піролідин-2-оніл, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним, як це описано у даному винаході; незаміщений або заміщений, переважно незаміщений, арил, переважно незаміщений або заміщений феніл, описаний в даному винаході;

незаміщений або заміщений, переважно незаміщений, C_3 - C_8 -циклоалкіл, такий як циклогептил або циклогексил, який є незаміщеним або заміщеним, як це описано у даному винаході; гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, N-моно- або N,N-ді-(C_1 - C_7 -алкіл)-аміногрупу і N-моно- або N,N-ді-(C_1 - C_7 -алкіл)-амінокарбоніл; незаміщений або заміщений C_3 - C_8 -циклоалкіл, такий як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або циклопропіл, який є незаміщеним або заміщеним, як це описано у даному винаході, незаміщений або заміщений арил, такий як феніл та інданіл, який є незаміщеним або заміщеним, як це описано у даному винаході, незаміщений або заміщений моно- або біциклічний гетероцикліл, такий як азепан-2-оніл, тетрагідропіраніл, 1H-піридин-2-оніл, піридил, піперидиніл, піперазиніл або піролідиніл, який є незаміщеним або заміщеним, як це описано у даному винаході, або ацил, такий як (незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений арил- C_1 - C_7 -алкіл, незаміщений або заміщений моно- або біциклічний гетероцикліл- C_1 - C_7 -алкіл або незаміщений або заміщений циклоалкіл- C_1 - C_7 -алкіл)-сульфоніл, переважно фенілметансульфоніл; або R3 і R4 разом утворюють піролідинове або піперидинове кільце, яке є незаміщеним або як замісники містить до 4 фрагментів, вибраних з групи, яка включає C_1 - C_7 -алкіл, гідроксигрупу, галоген, гідроксі- C_1 - C_7 -алкіл, галоген- C_1 - C_7 -алкіл та ціаногрупу; і T позначає карбоніл або метилен; або її фармацевтично прийнятна сіль.
12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, у якій R6 позначає OH, F, C_1 - C_4 -алкіл або C_1 - C_4 -алкоксигрупу.
13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, у якій R7 і R8 незалежно один від одного позначають F.
14. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, у якій один з R7 і R8 позначає водень і інший позначає F.
15. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або 11, вибрана із числа сполук формули:




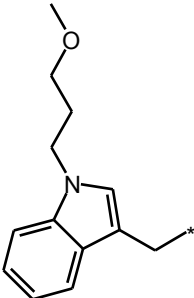
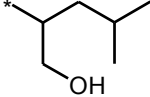

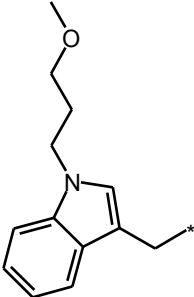
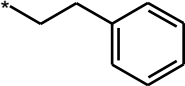

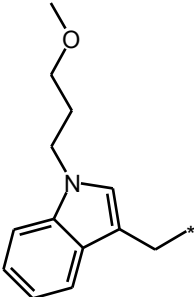
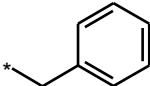

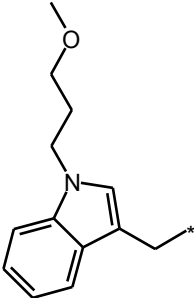
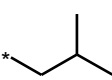

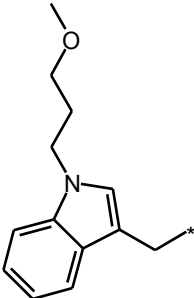
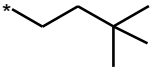
представлених у наступній таблиці:

Приклади	R1	R2	R3	R4
1			H	
2			H	
3			H	
4			H	
5			H	

31

96282


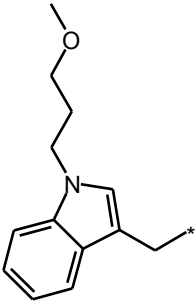
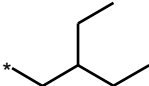

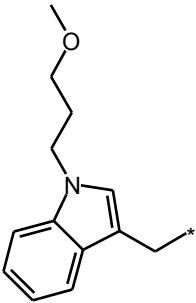
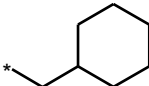

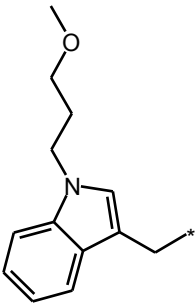
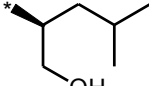

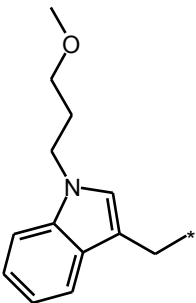
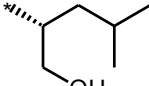

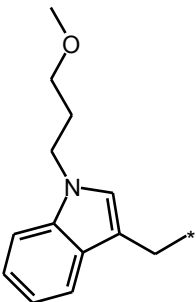
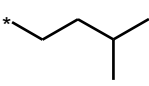
32

6			H	
7			H	
8			Me	
9			Me	
10			H	

33

96282


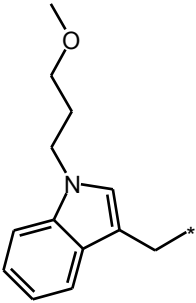
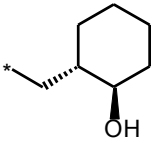

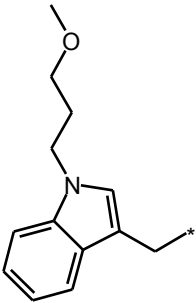
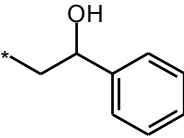

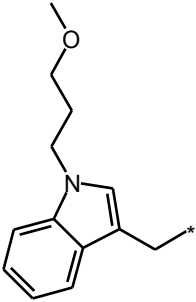
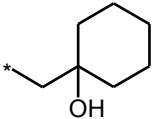

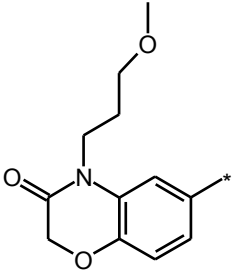
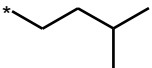

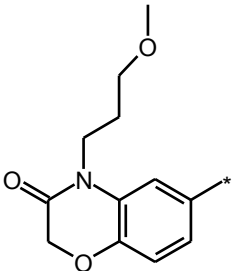
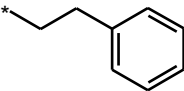
34

11			H	
12			H	
13			H	
14			H	
15			H	

35

96282


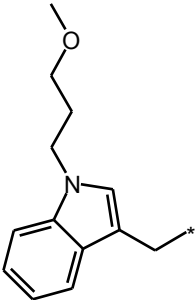
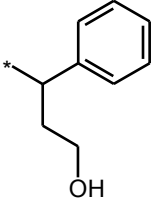

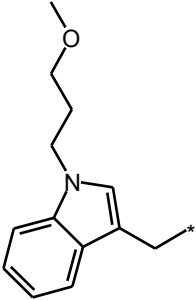
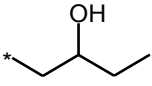

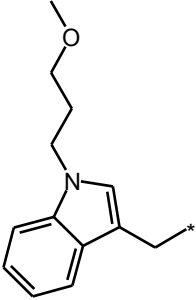
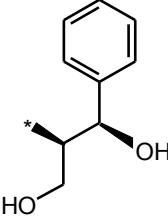

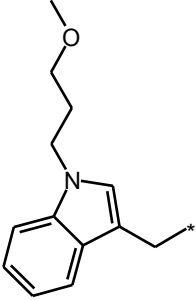
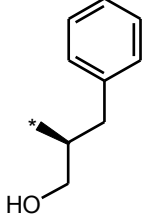

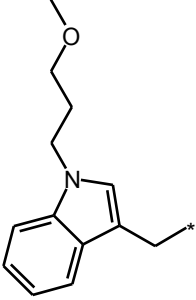
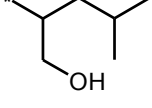
36

16			H	
17			H	
18			H	
19			H	
20			H	

37

96282


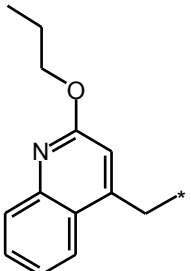
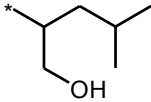

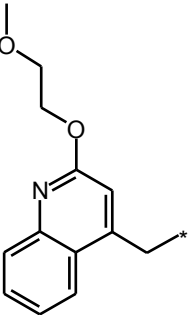
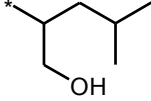

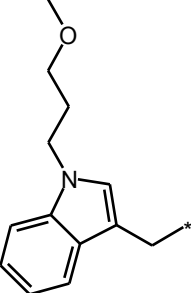
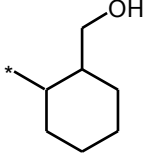

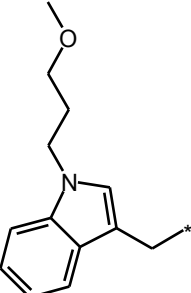
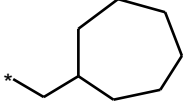

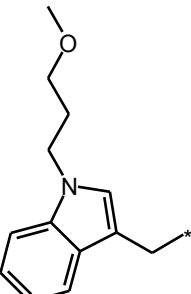
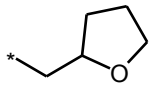
38

21			H	
22			H	
23			H	
24			H	
25			H	

39

96282


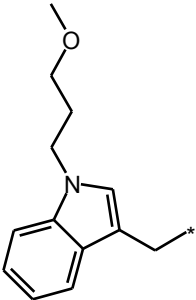
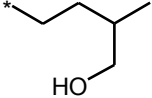

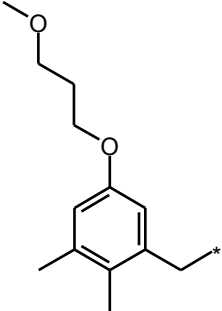
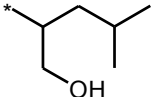

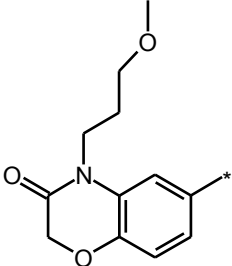
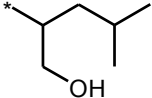

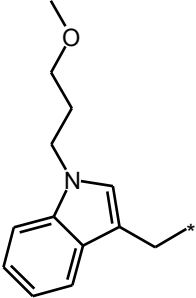
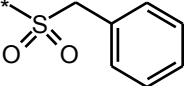

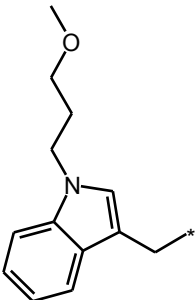
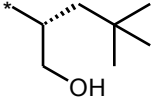
40

26			H	
27			H	
28			H	
29			H	
30			H	

41

96282


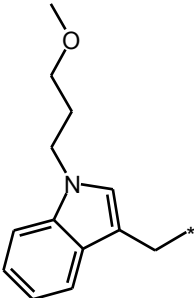
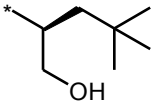

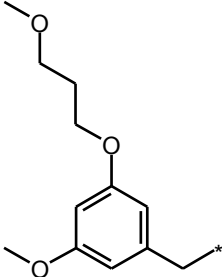
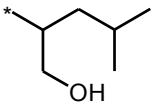

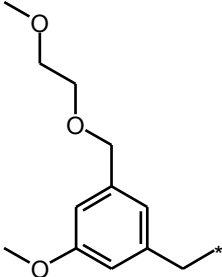
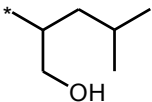

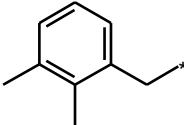
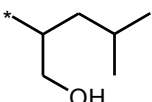

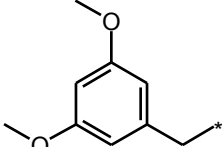
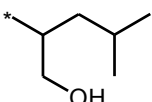

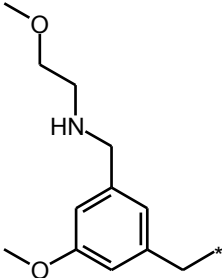
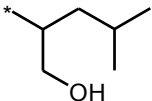
42

31			H	
32			H	
33			H	
34			H	
35			H	

43

96282


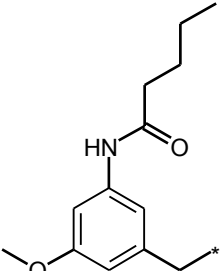
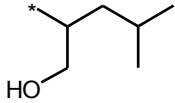

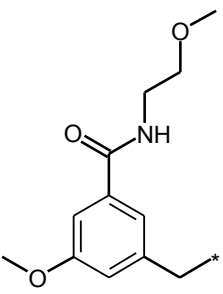
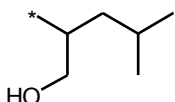

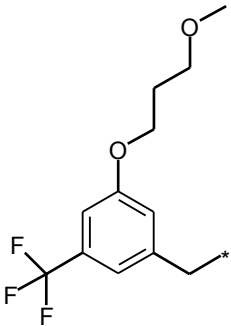
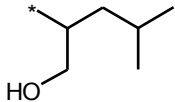

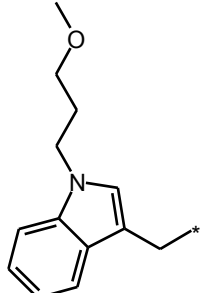
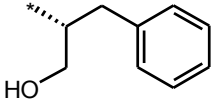

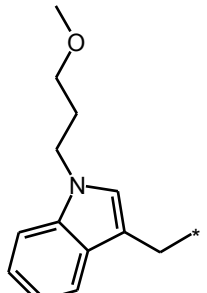
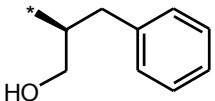
44

36			H	
37			H	
38			H	
39			H	
40			H	
41			H	

45

96282


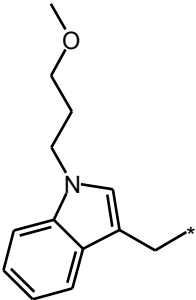
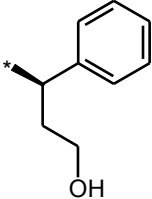

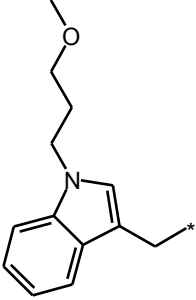
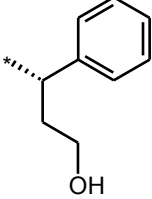

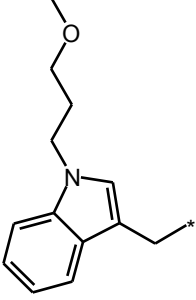
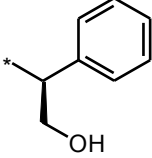

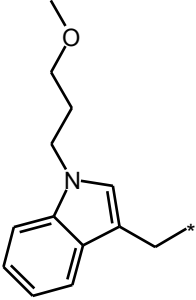
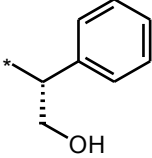

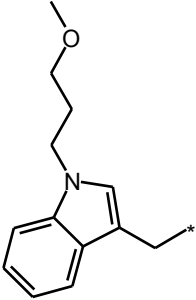
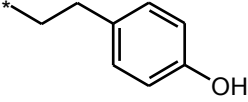
46

42			H	
43			H	
44			H	
45			H	
46			H	

47

96282


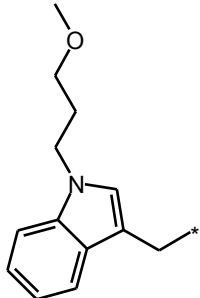
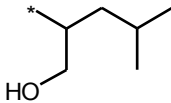

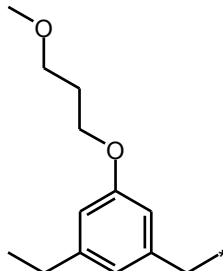
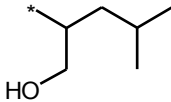

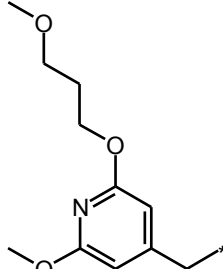
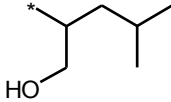

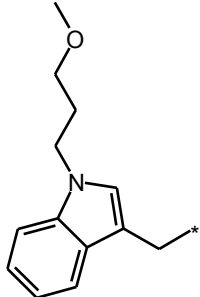
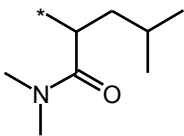

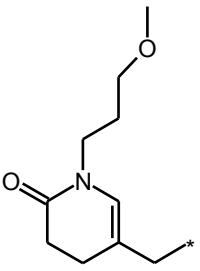
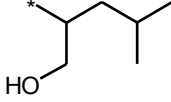
48

47			H	
48			H	
49			H	
50			H	
51			H	

49

96282


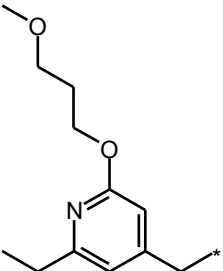
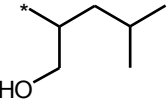

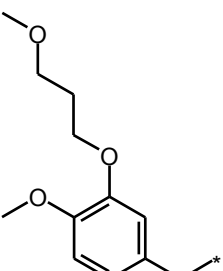
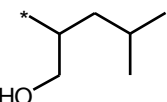

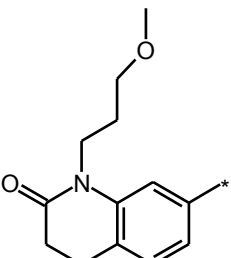
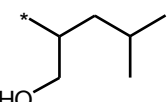

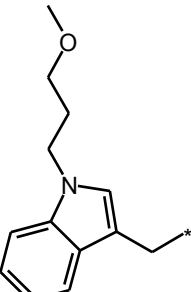
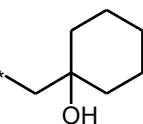

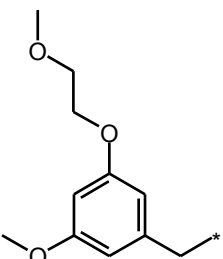
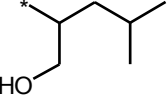
50

52			H	
53			H	
54			H	
55			H	
56			H	

51

96282


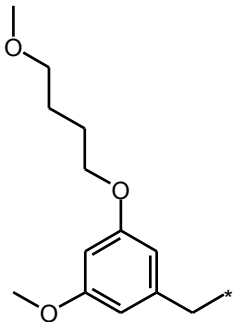
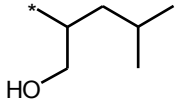

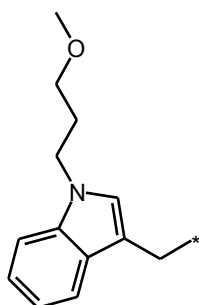
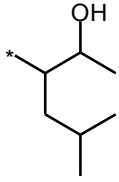

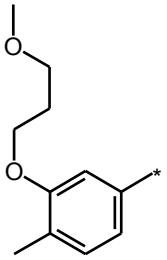
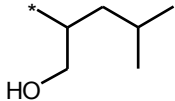

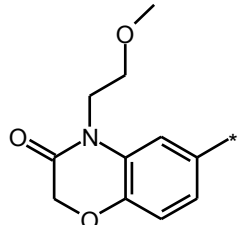
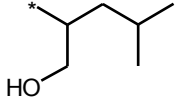

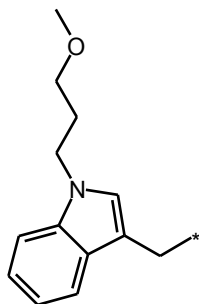
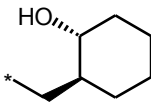
52

57			H	
58			H	
59			H	
60			H	
61			H	

53

96282


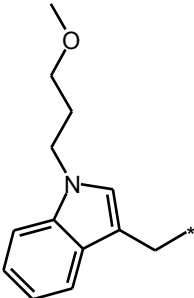
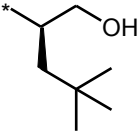

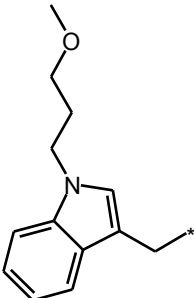
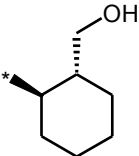

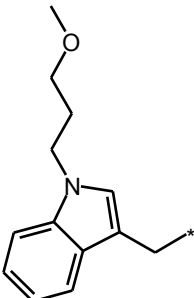
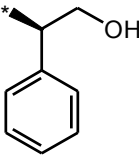

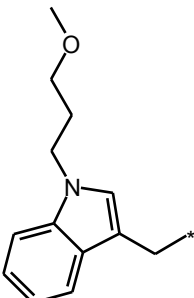
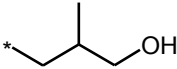

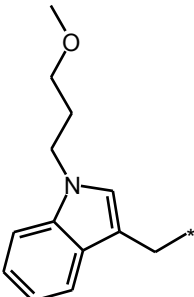
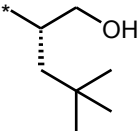
54

62			H	
63			H	
64			H	
65			H	
66			H	

55

96282


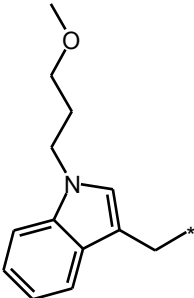
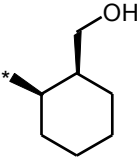

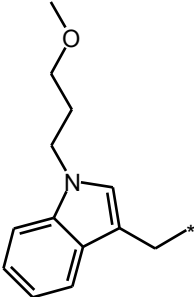
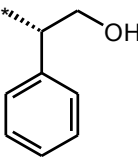

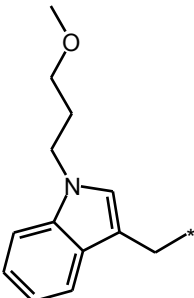
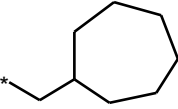

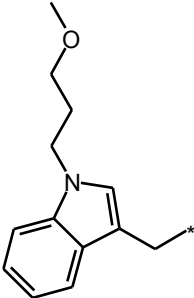
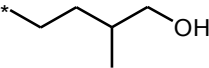

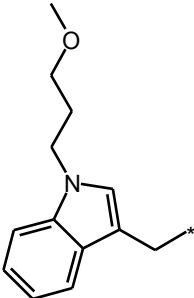
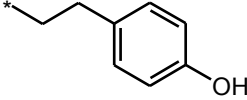
56

67			H	
68			H	
69			H	
70			H	
71			H	

57

96282


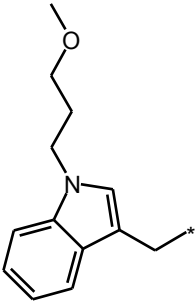
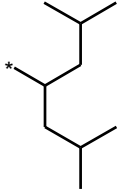

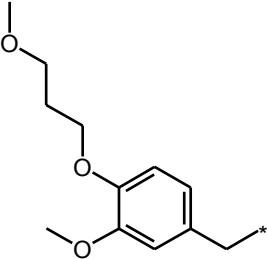
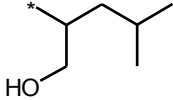

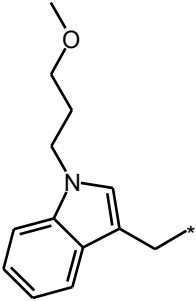
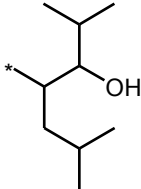

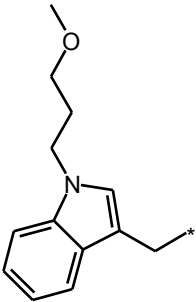
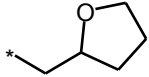

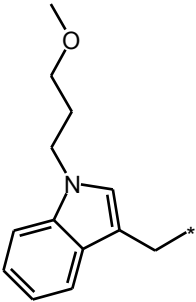
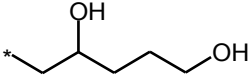
58

72			H	
73			H	
74			H	
75			H	
76			H	

59

96282


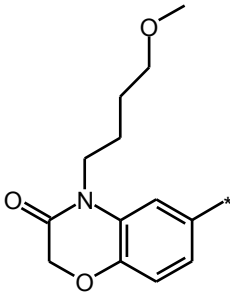
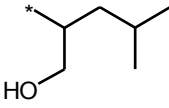

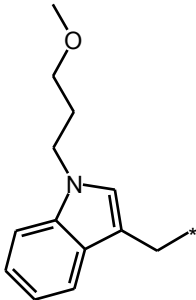
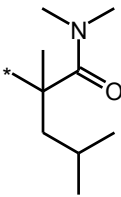

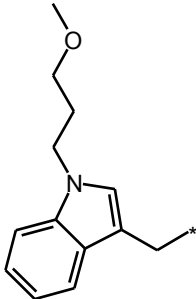
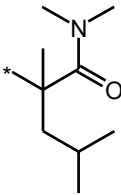

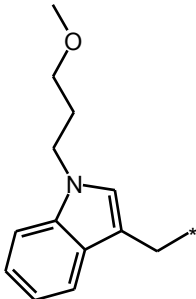
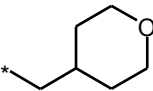

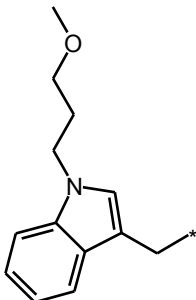
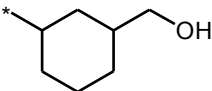
60

77			H	
78			H	
79			H	
80			H	
81			H	

61

96282


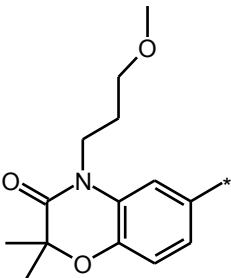
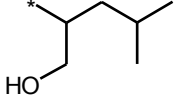

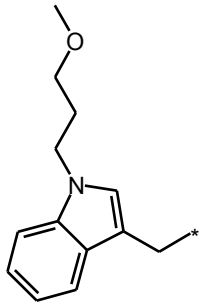
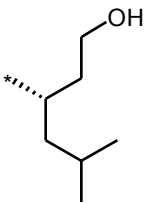

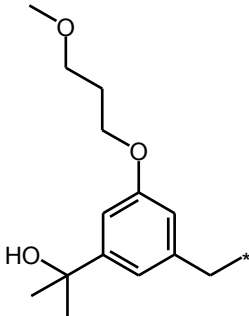
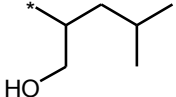

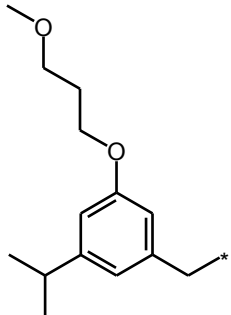
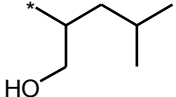

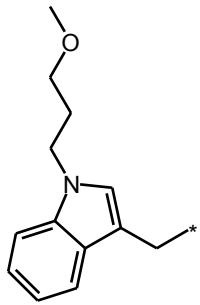
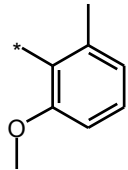
62

82			H	
83			H	
84			H	
85			H	
86			H	

63

96282


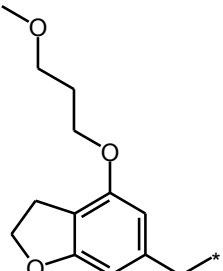
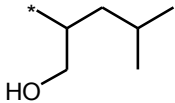

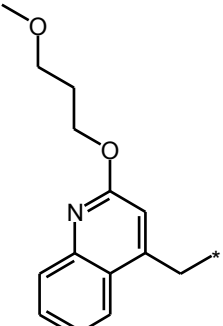
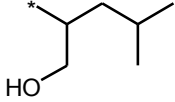

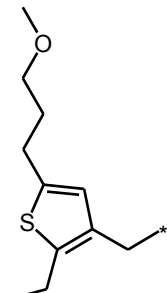
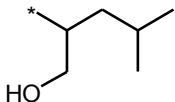

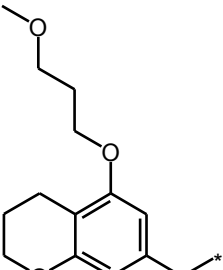
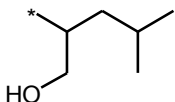

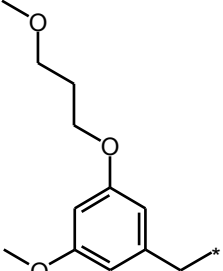
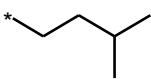
64

87			H	
88			H	
89			H	
90			H	
91			H	

65

96282


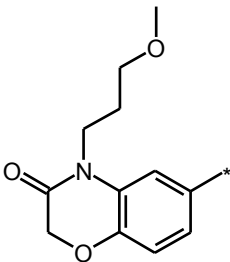
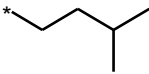
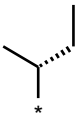
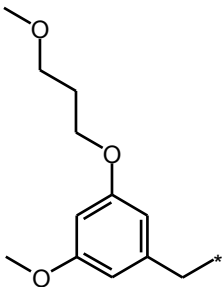
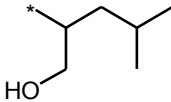
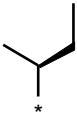
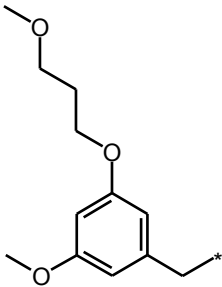
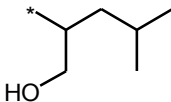

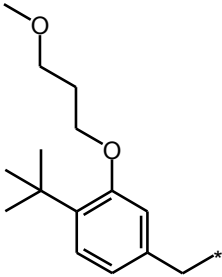
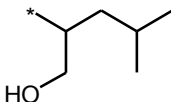

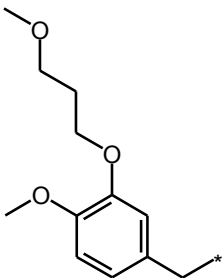
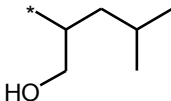
66

92			H	
93			H	
94			H	
95			H	
96			H	

67

96282


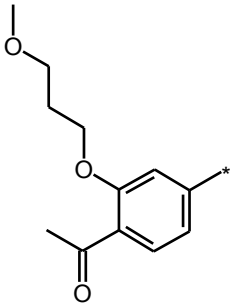
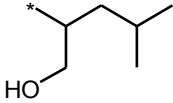

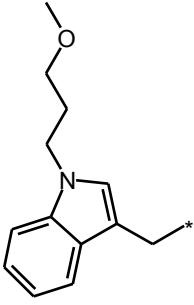
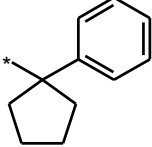

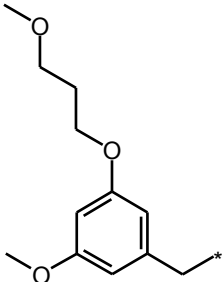
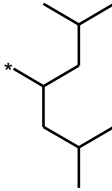

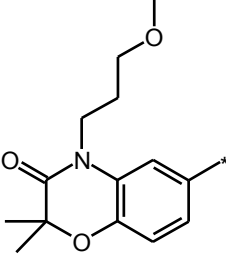
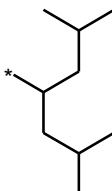

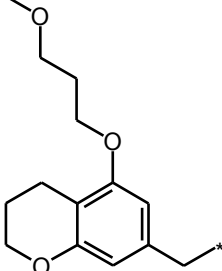
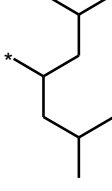
68

97			H	
98			H	
99			H	
100			H	
101			H	

69

96282


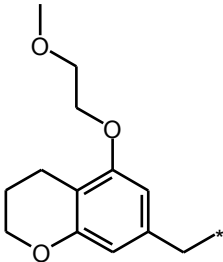
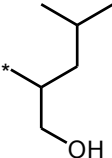

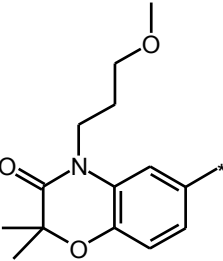
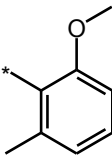

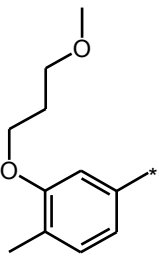
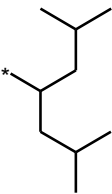

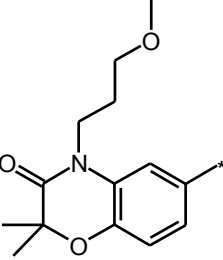
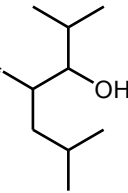

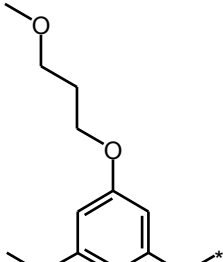
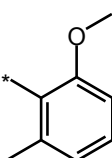
70

102			H	
103			H	
104			H	
105			H	
106			H	

71

96282


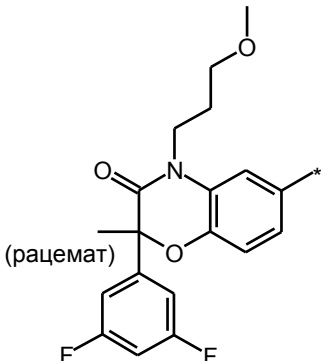
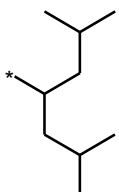

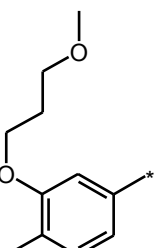
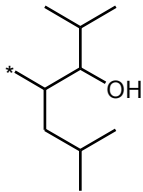

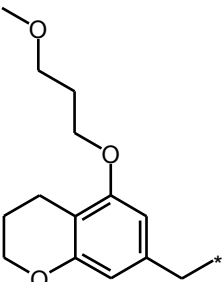
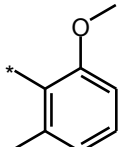

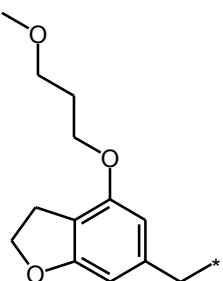
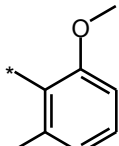

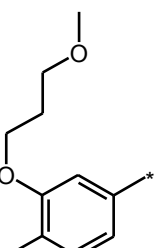
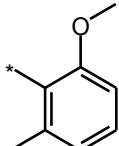
72

107			H	
108			H	
109			H	
110			H	
111			H	

73

96282


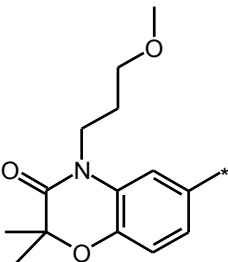
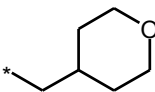

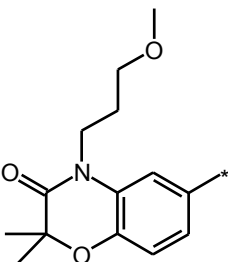
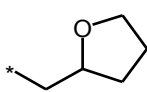

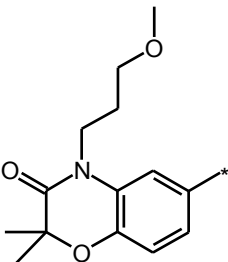
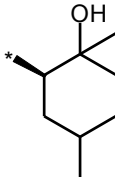

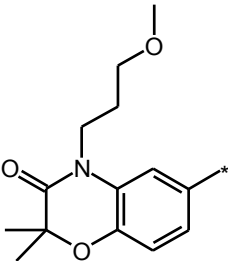
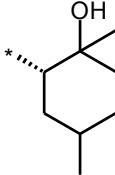

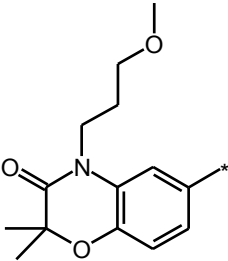
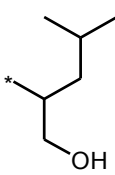

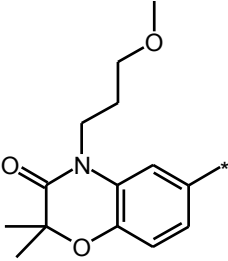
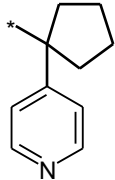
74

112		 (рацемат)	H	
113			H	
114			H	
115			H	
116			H	

75

96282


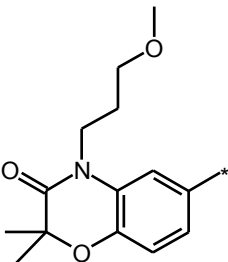
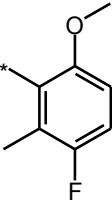

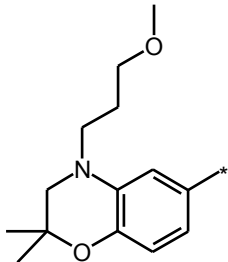
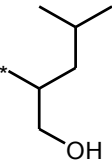

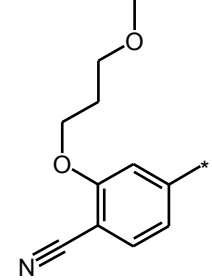
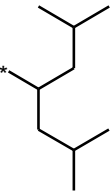

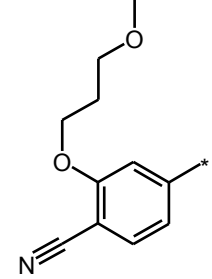
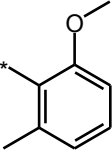

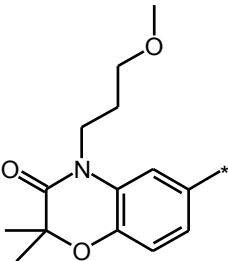
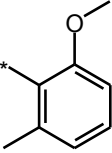

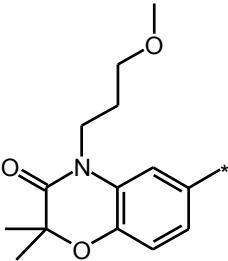
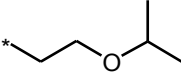
76

117			H	
118			H	
119			H	
120			H	
121			H	
122			H	

77

96282


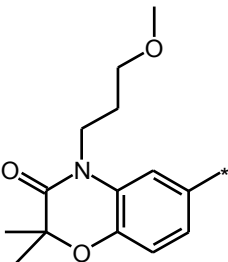
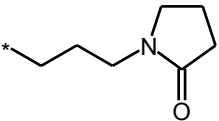

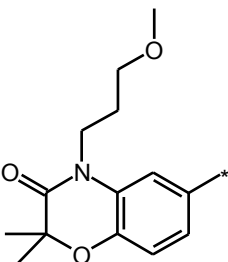
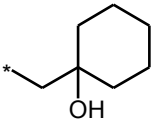

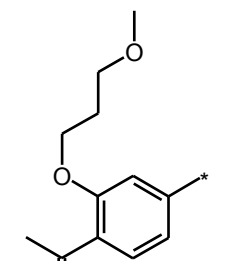
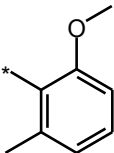

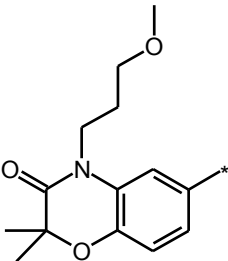
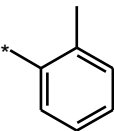

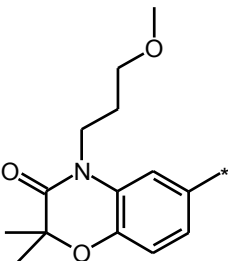
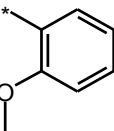

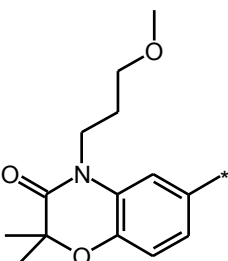
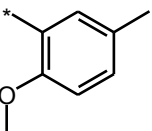
78

123			H	
124			H	
125			H	
126			H	
127			H	
128			H	

79

96282


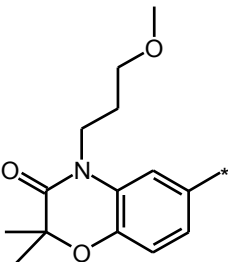
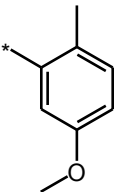

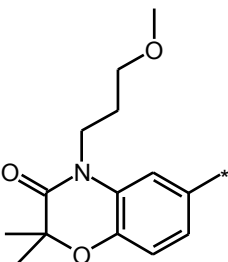
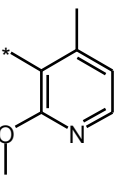

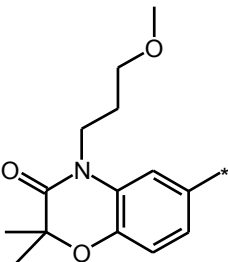
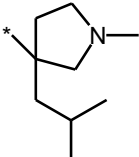

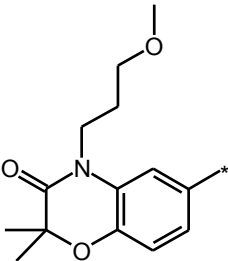
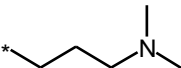

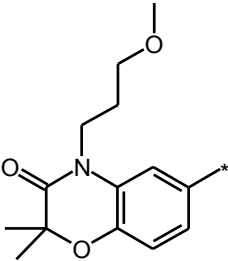
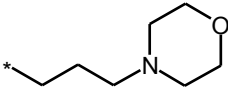

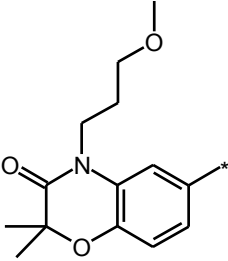
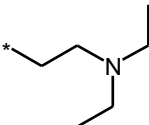
80

129			H	
130			H	
131			H	
132			H	
133			H	
134			H	

81

96282


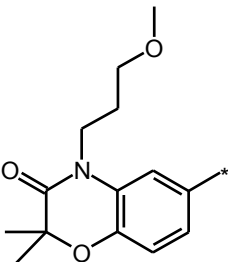
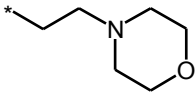

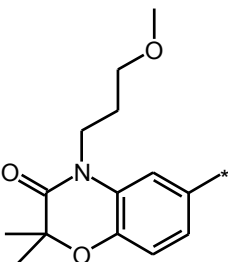
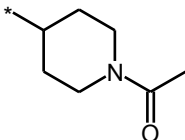

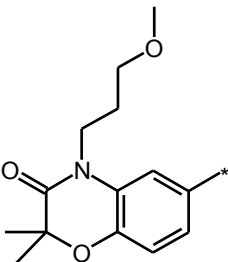
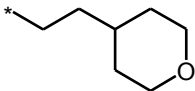

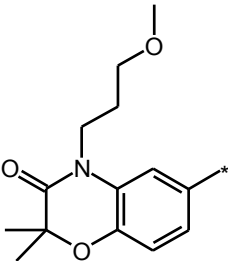
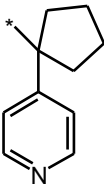

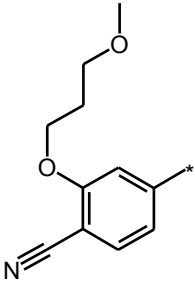
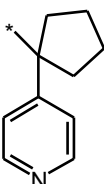

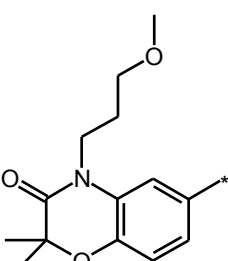
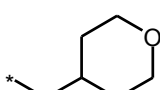
82

135			H	
136			H	
137			H	
138			H	
139			H	
140			H	

83

96282


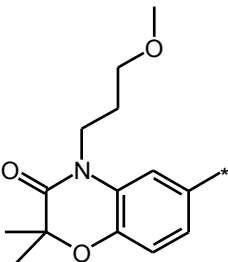
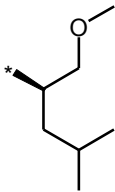

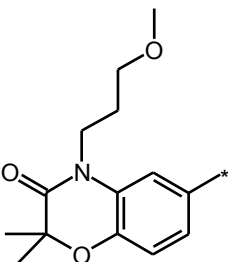
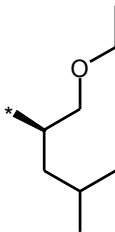

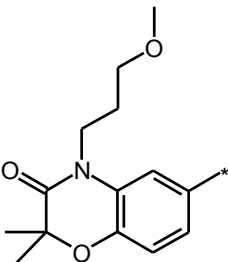
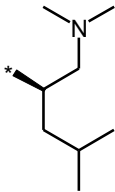

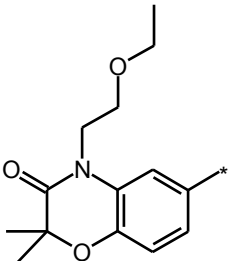
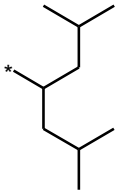

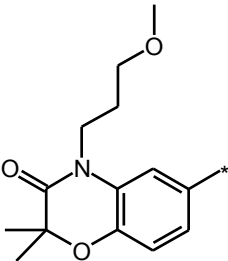
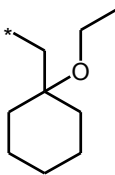

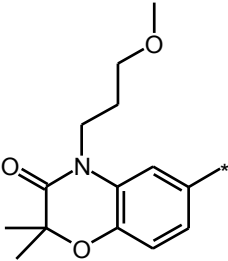
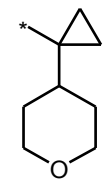
84

141			H	
142			H	
143			H	
144			H	
145			H	
146			H	

85

96282


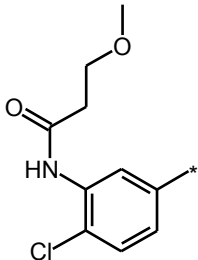
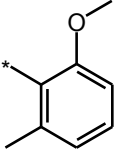

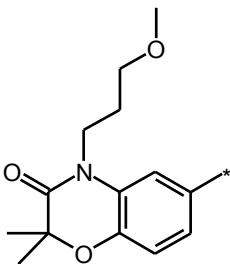
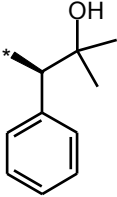

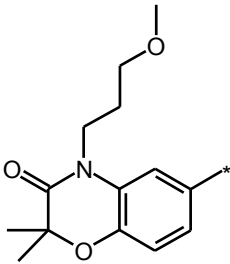
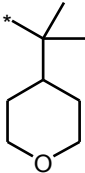

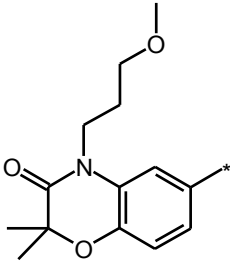
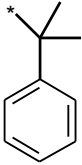

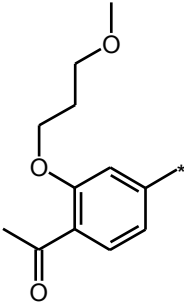
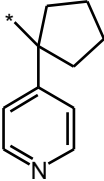

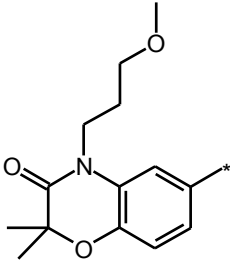
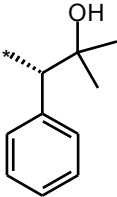
86

147			H	
148			H	
149			H	
150			H	
151			H	
152			H	

87

96282


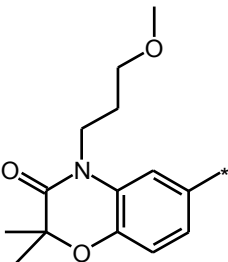
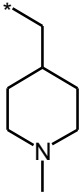

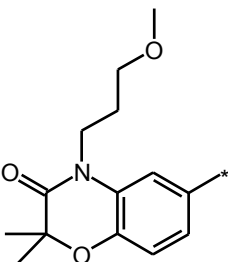
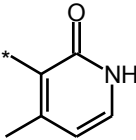

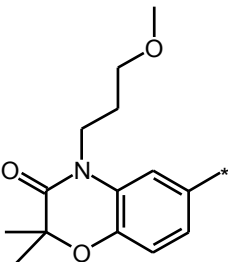
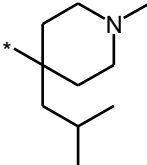

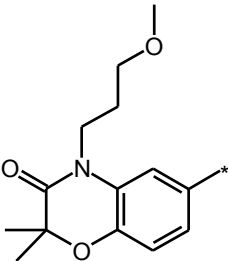
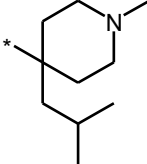

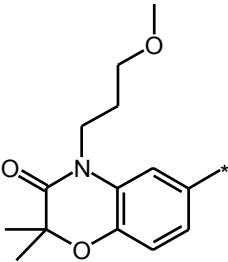
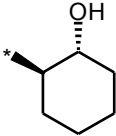

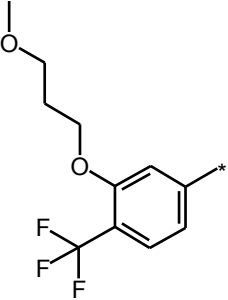
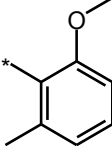
88

153			H	
154			H	
155			H	
156			H	
157			H	
158			H	

89

96282


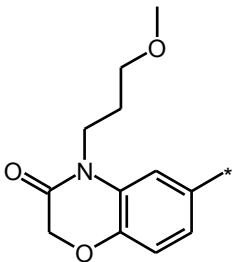
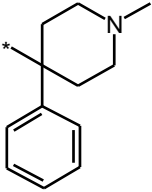

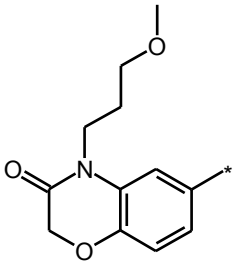
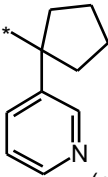

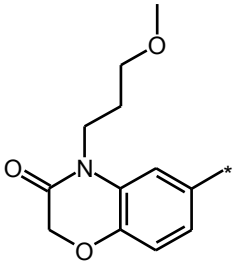
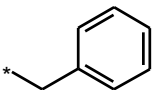

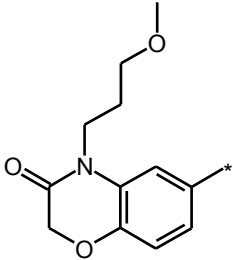
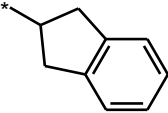

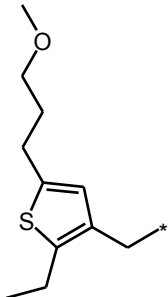
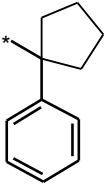

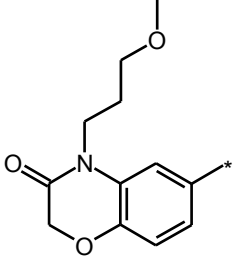
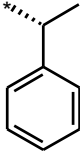
90

159			H	
160			H	
161			H	
162			H	
163			H	 (рацемат)
164			H	

91

96282


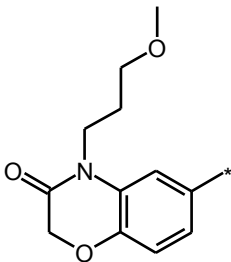
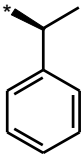

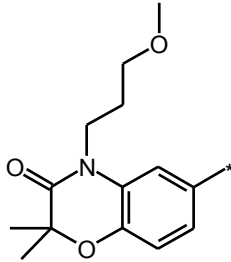
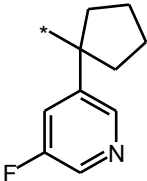

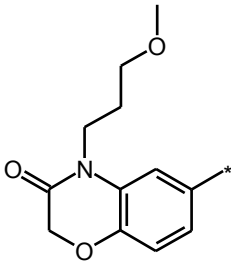
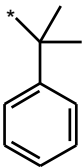

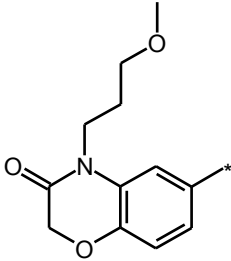
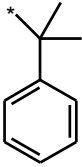

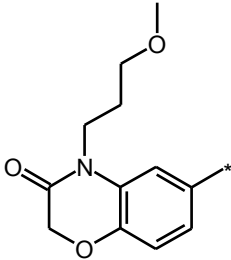
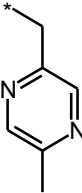

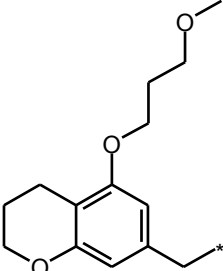
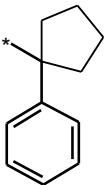
92

165			H	
166			H	 (рацемат)
167			H	
168			H	
169			H	
170			H	

93

96282


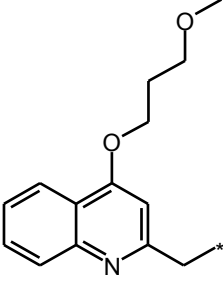
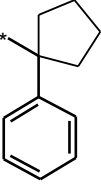

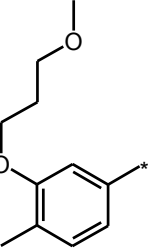
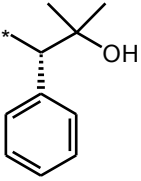

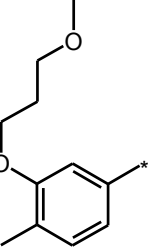
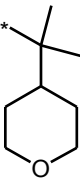

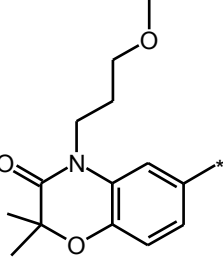
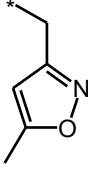

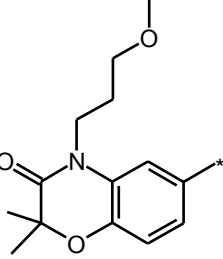
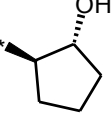

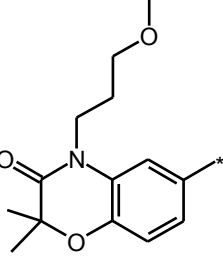
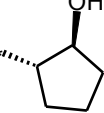
94

171			H	
172			H	
173			H	
174			H	
175			H	
176			H	

95

96282


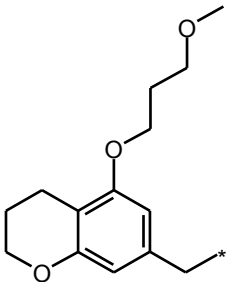
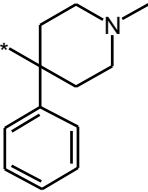

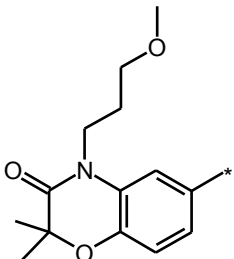
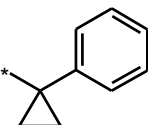

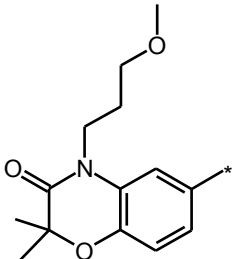
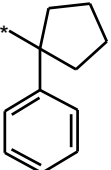

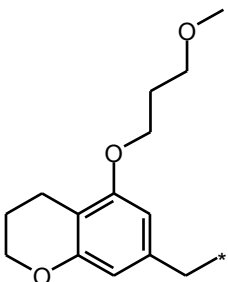
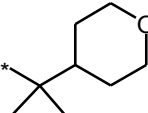

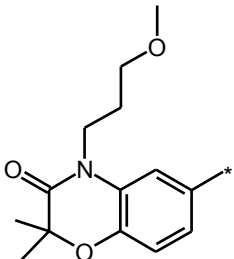
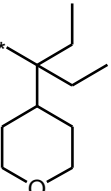

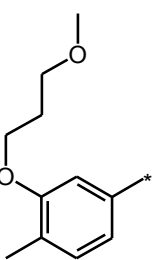
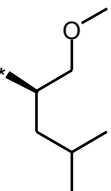
96

177			H	
178			H	
179			H	
180			H	
181			H	
182			H	

97

96282


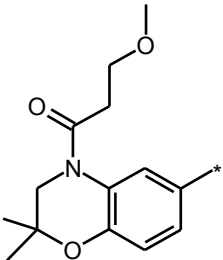
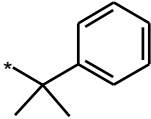

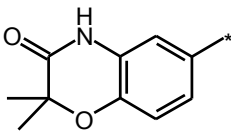
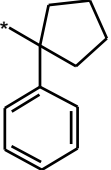

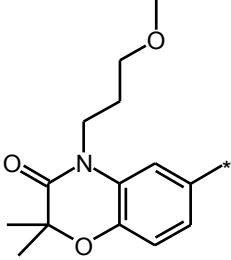
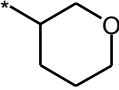

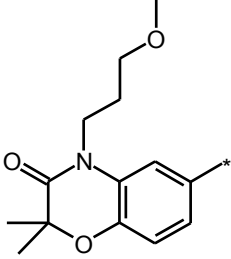
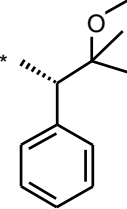

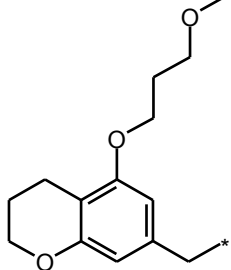
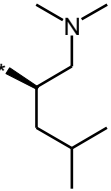

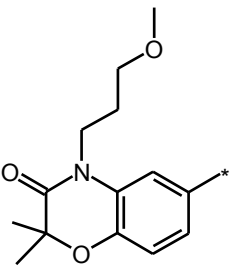
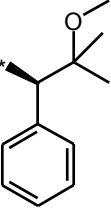
98

183			H	
184			H	
185			H	
186			H	
187			H	
188			H	

99

96282


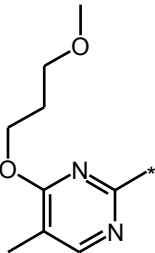
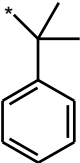

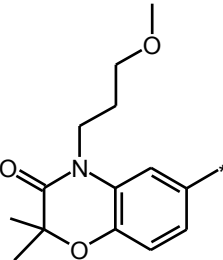
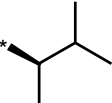

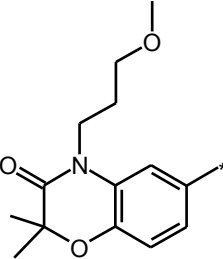
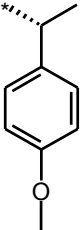

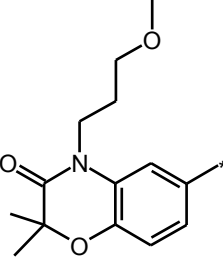
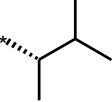

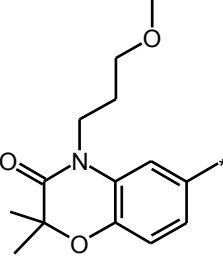
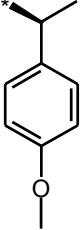

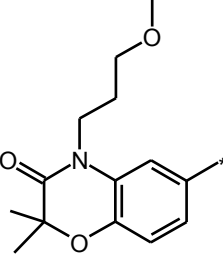
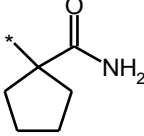
100

189			H	
190			H	
191			H	 рацемат
192			H	
193			H	
194			H	

101

96282


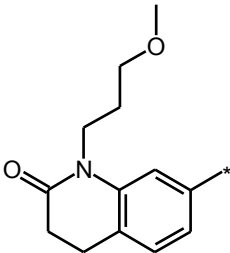
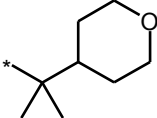

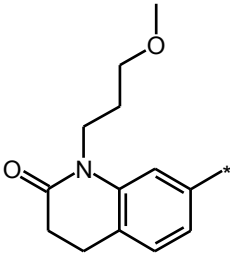
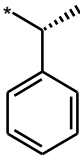

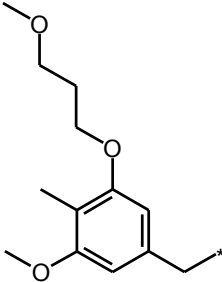
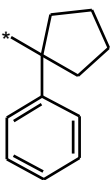

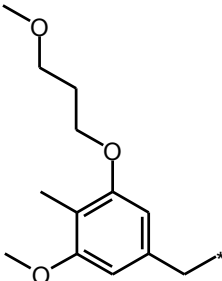
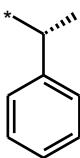

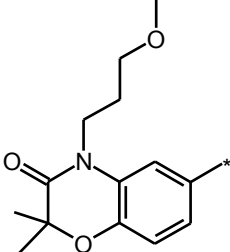
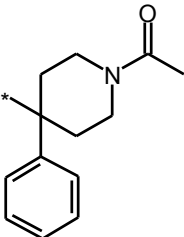

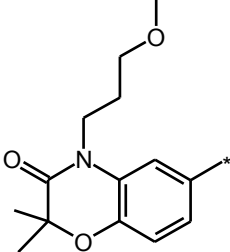
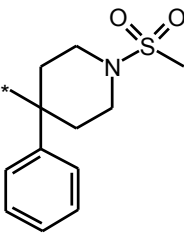
102

195			H	
196			H	
197			H	
198			H	
199			H	
200			H	

103

96282


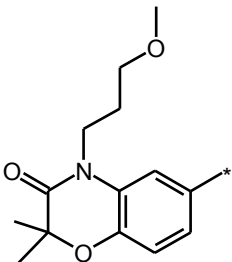
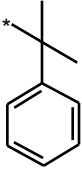

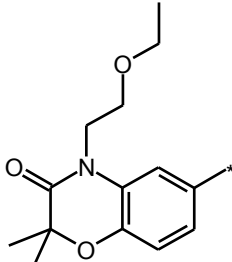
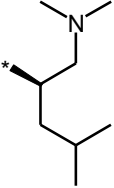

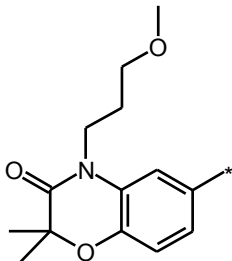
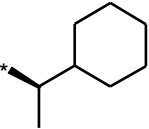

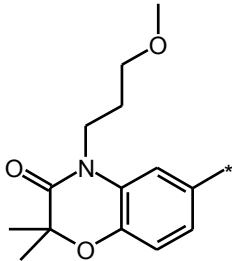


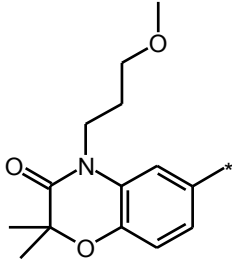
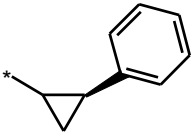

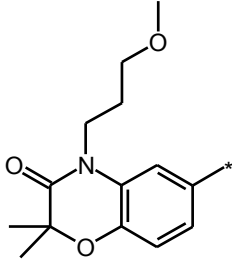
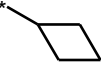
104

201			H	
202			H	
203			H	
204			H	
205			H	
206			H	

105

96282


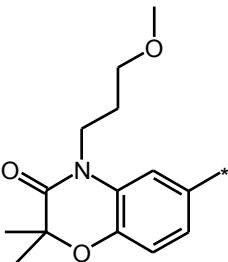
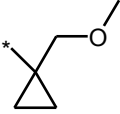

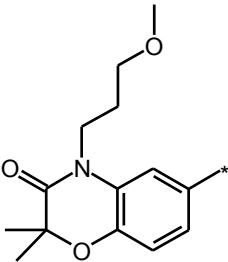
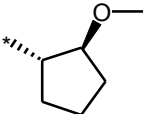

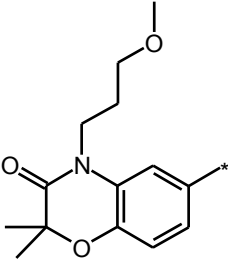
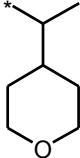

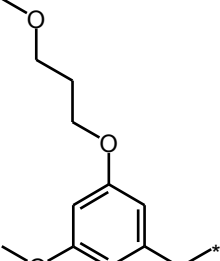
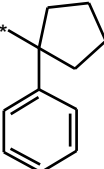

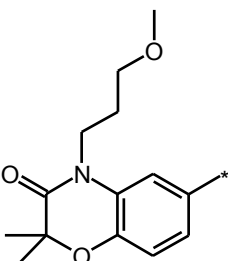
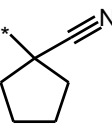

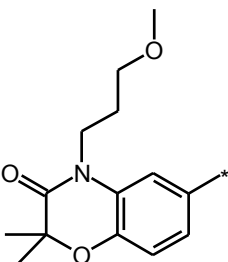

106

207			H	
208			H	
209			H	
210			H	
211			H	
212			H	

107

96282


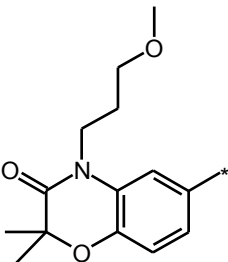
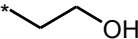

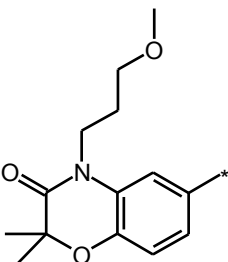
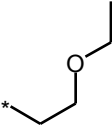

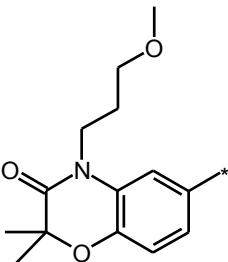
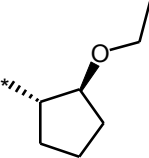

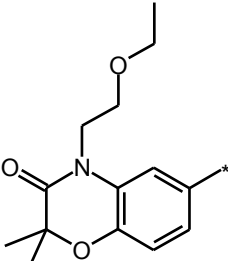
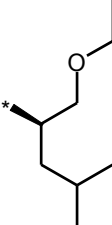

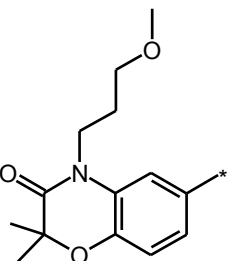
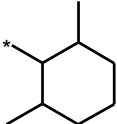

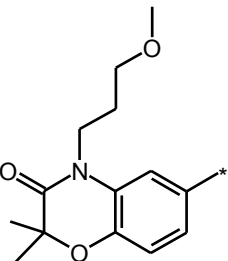
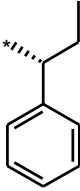
108

213			H	
214			H	
215			H	 рацемат
216			H	
217			H	
218			H	

109

96282


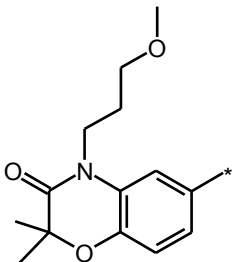
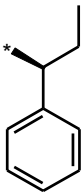

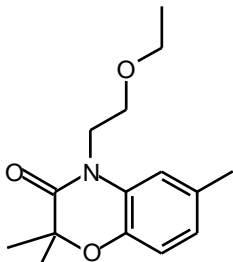
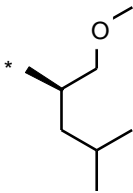

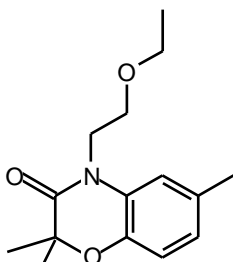
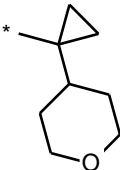

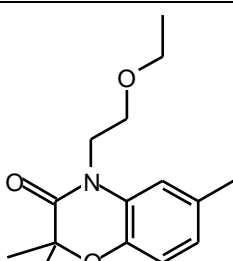
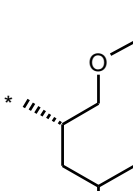

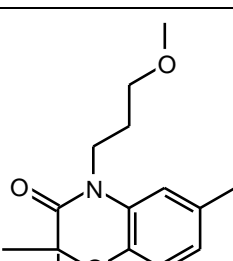
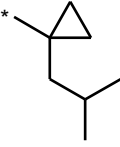

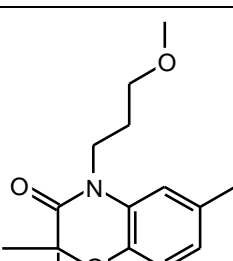

110

219			H	
220			H	
221			H	
222			H	
223			H	 суміш цис-транс-ізомерів
224			H	

111

96282


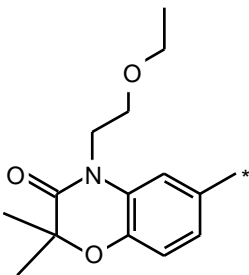
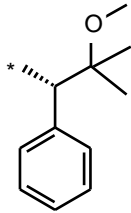

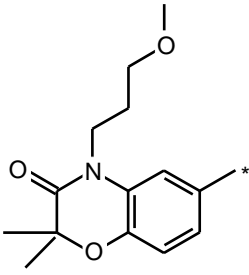
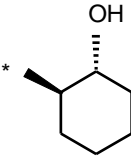

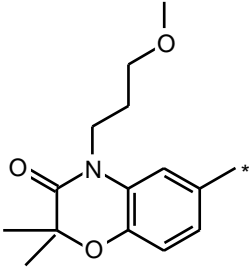
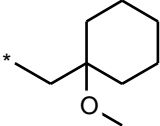

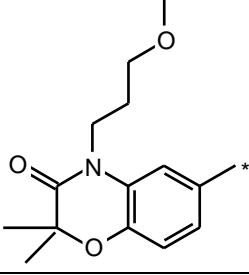
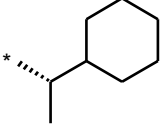

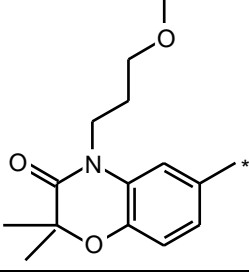
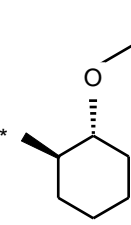

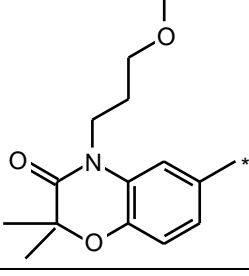
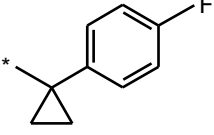
112

225			H	
226			H	
227			H	
228			H	
229			H	
230			H	

113

96282


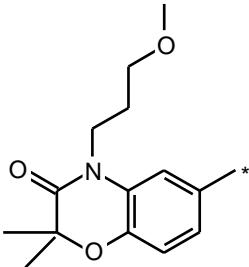
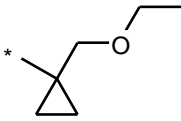

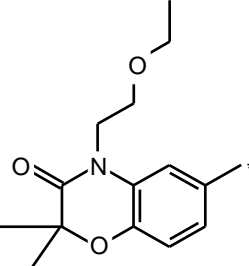
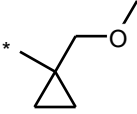

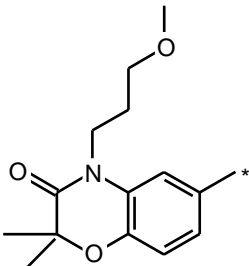


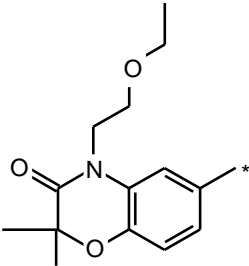
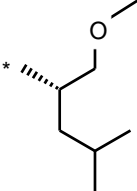

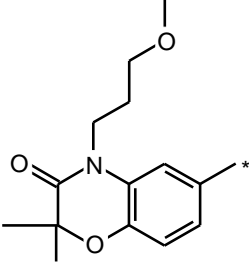
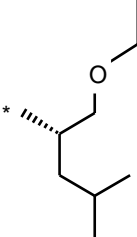

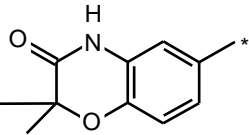
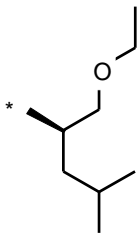
114

231			H	
232			H	
233			H	
234			H	
235			H	
236			H	

115

96282


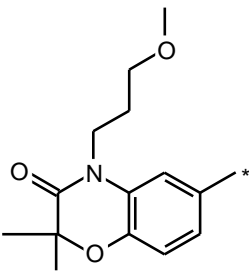
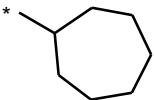

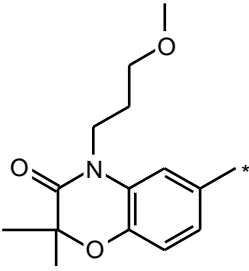
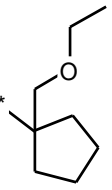

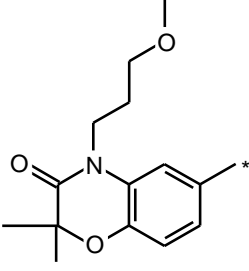
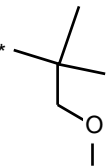

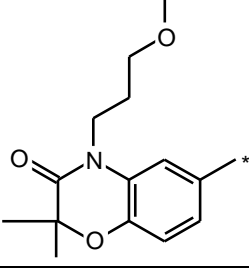
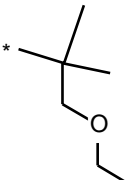

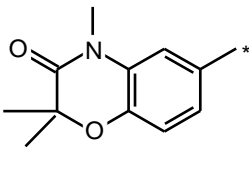
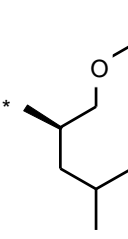

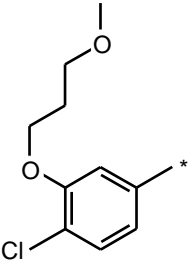
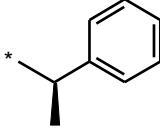
116

237			H	
238			H	
239			H	
240			H	
241			H	
242			H	

117

96282


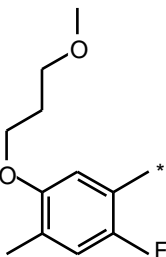
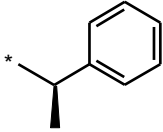

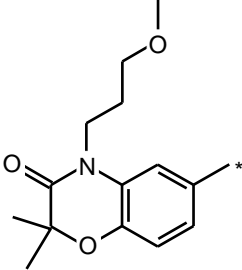
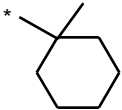

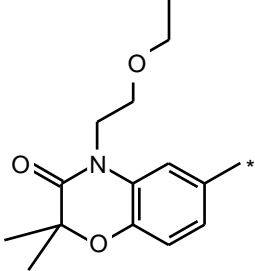
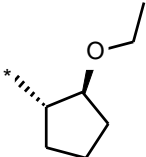

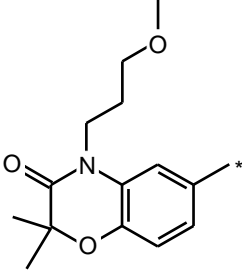
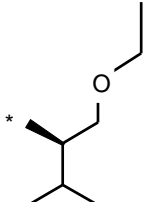

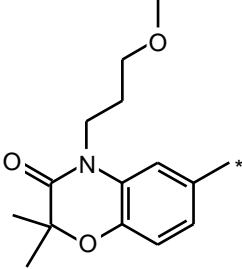
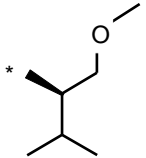

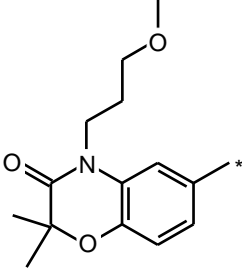
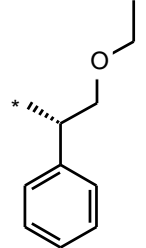
118

243			H	
244			H	
245			H	
246			H	
247			H	
248			H	

119

96282


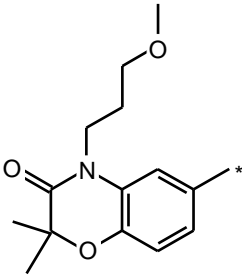
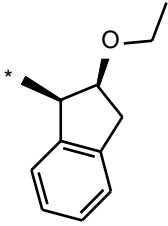

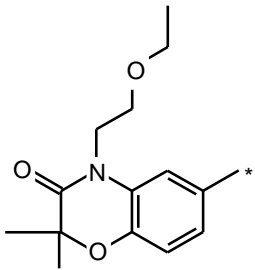
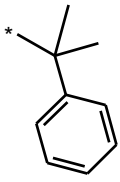

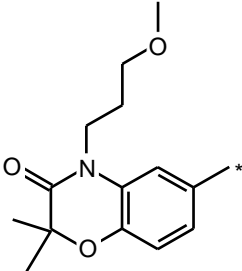
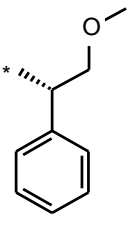

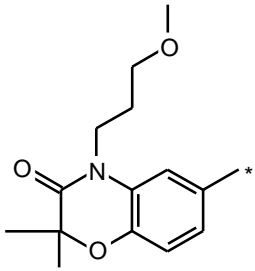
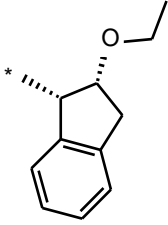

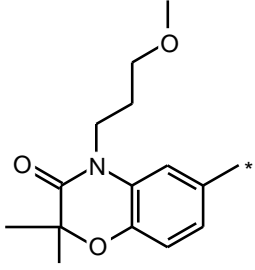
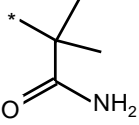

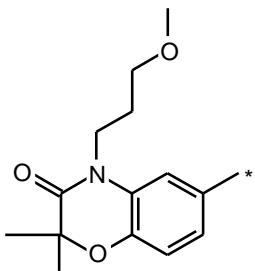
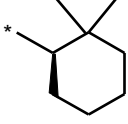
120

249			H	
250			H	
251			H	
252			H	
253			H	
254			H	

121

96282


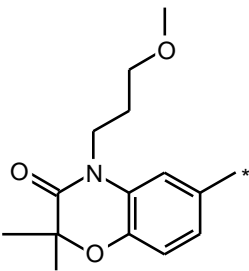
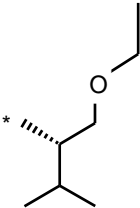

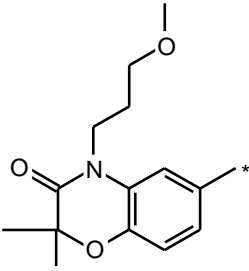
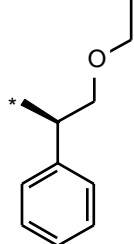

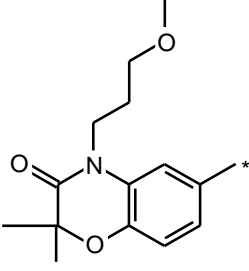
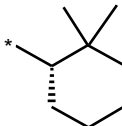

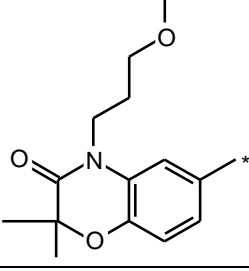
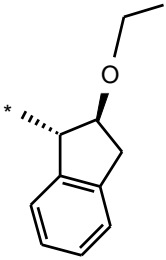

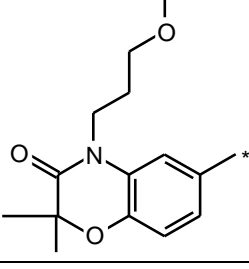
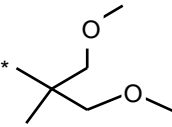
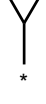
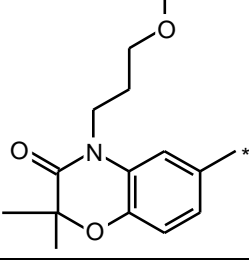
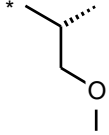
122

255			H	
256			H	
257			H	
258			H	
259			H	
260			H	

123

96282


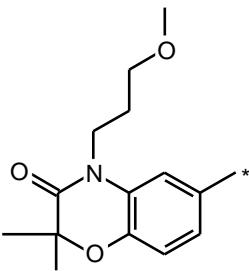
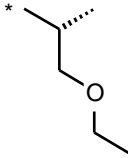

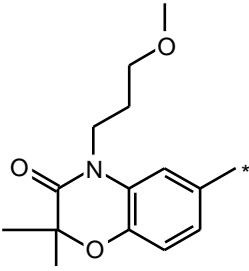
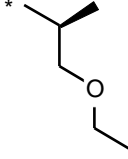

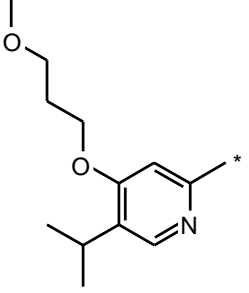
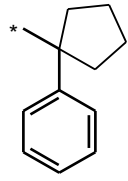

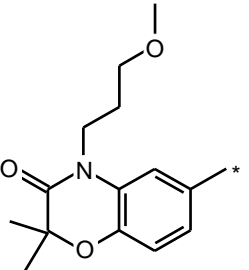
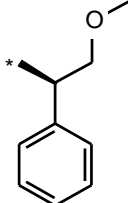

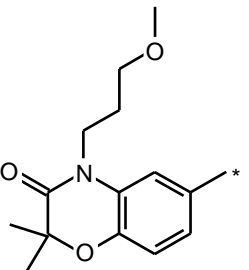
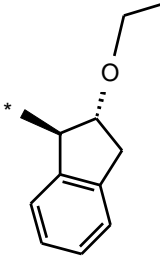

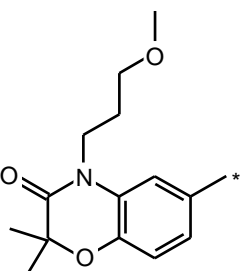
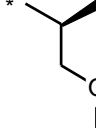
124

261			H	
262			H	
263			H	
264			H	
265			H	
266			H	

125

96282


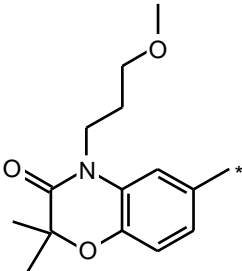
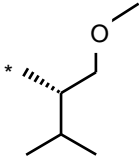

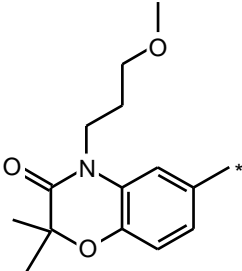


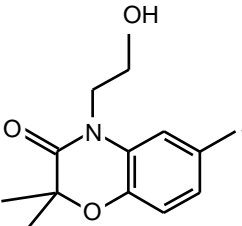
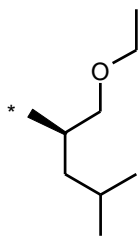

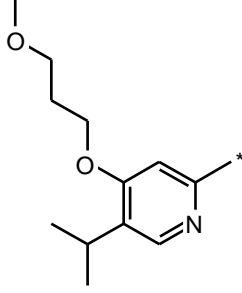
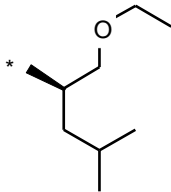

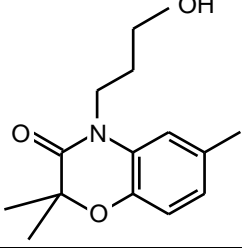
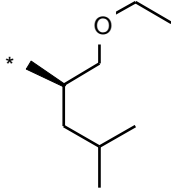

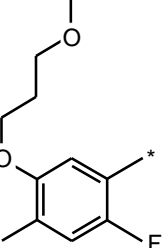
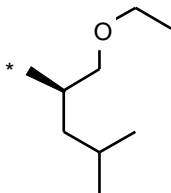
126

267			H	
268			H	
269			H	
270			H	
271			H	
272			H	

127

96282


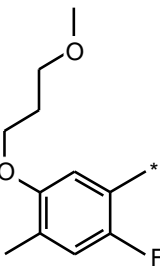
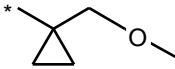

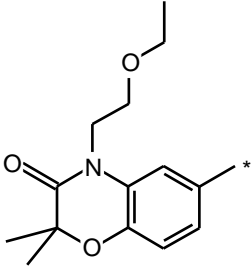
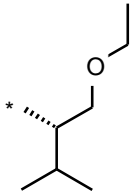

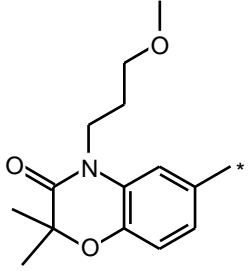
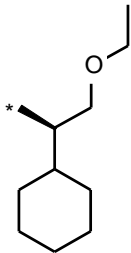

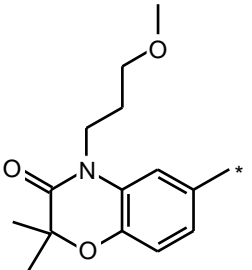
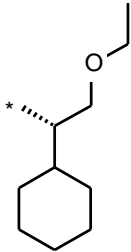

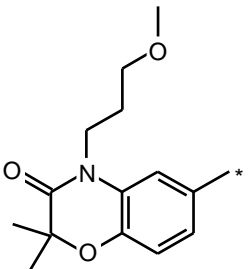
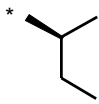

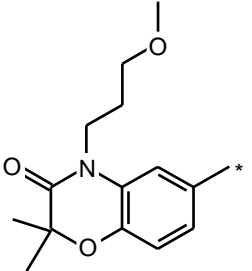
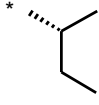
128

273			H	
274			H	
275			H	
276			H	
277			H	
278			H	

129

96282


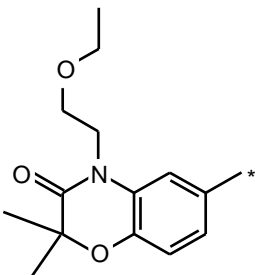
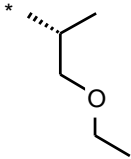

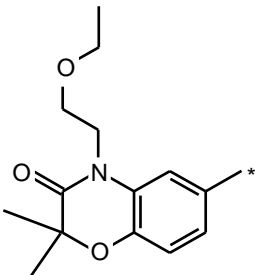
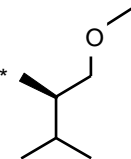

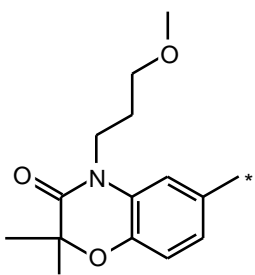
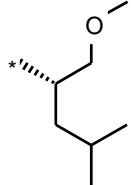

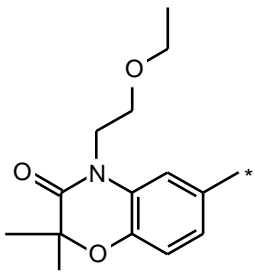
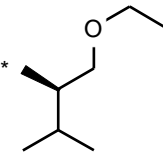

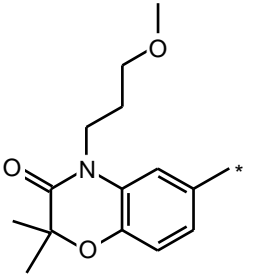
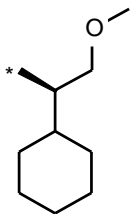
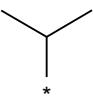
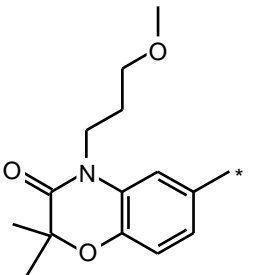
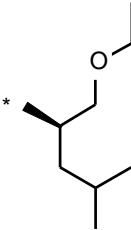
130

279			H	
280			H	
281			H	
282			H	
283			H	
284			H	

131

96282


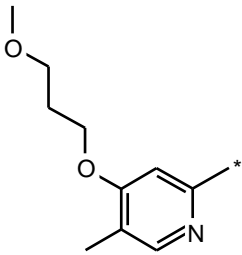
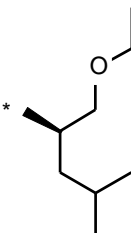

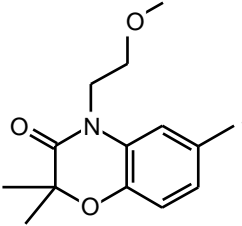
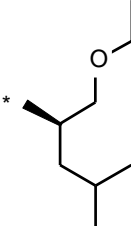

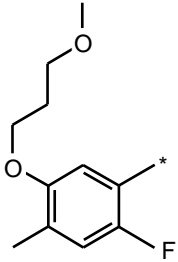
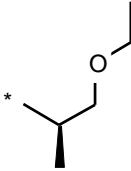

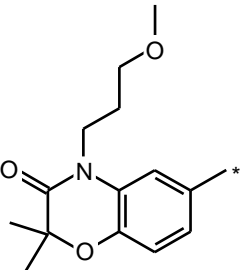
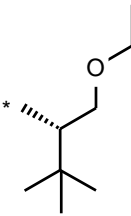

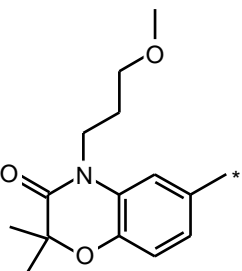
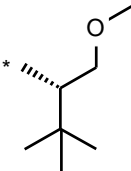

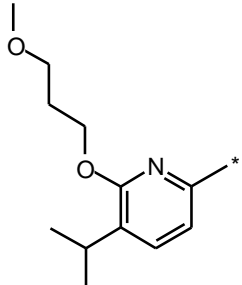
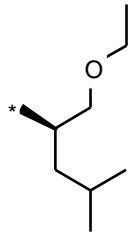
132

285			H	
286			H	
287			H	
288			H	
289			H	
290			H	

133

96282


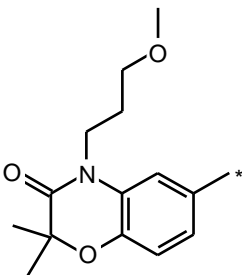
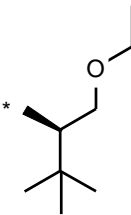

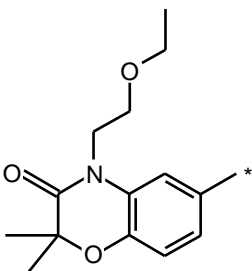
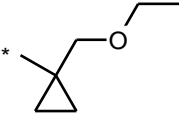

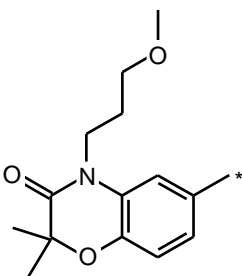
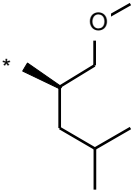

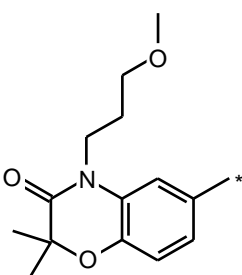
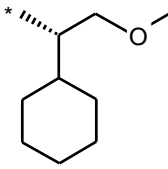

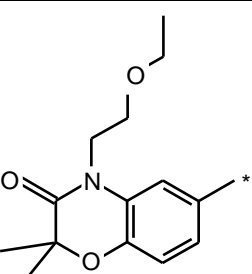
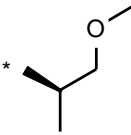

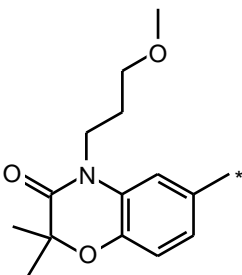
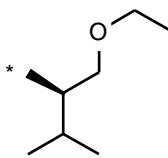
134

291			H	
292			H	
293			H	
294			H	
295			H	
296			H	

135

96282


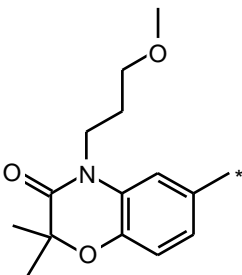
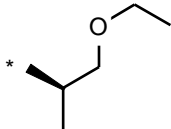

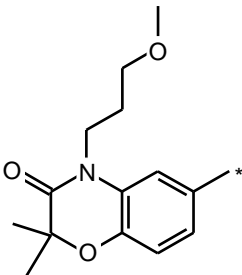
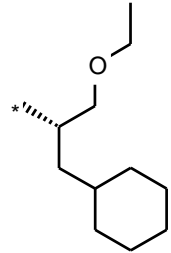

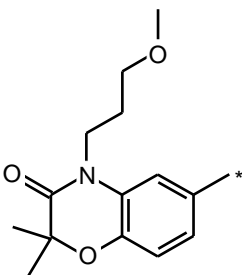
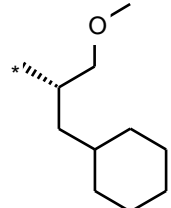

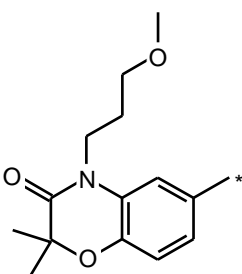
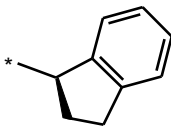

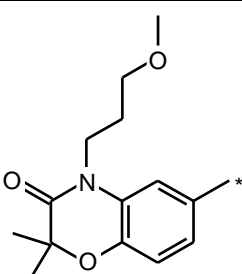
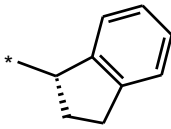

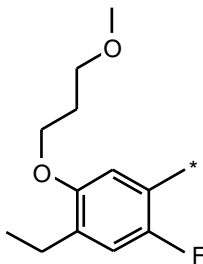
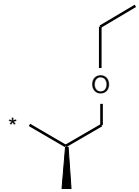
136

297			H	
298			H	
299			H	
300			H	
301			H	
302			H	

137

96282


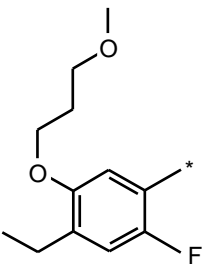
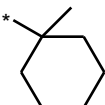

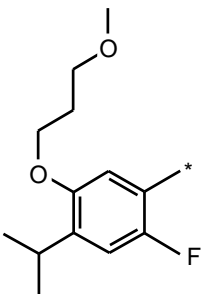
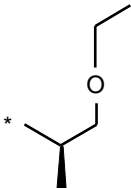

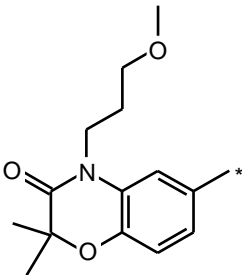
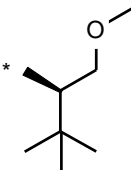

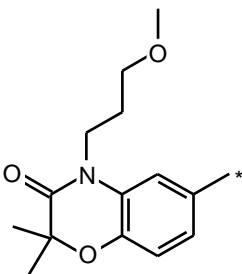
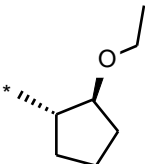

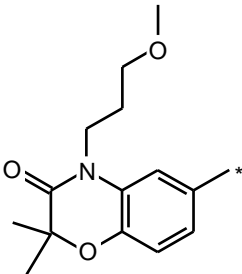
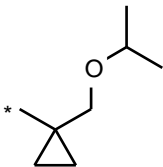

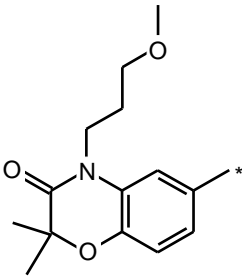
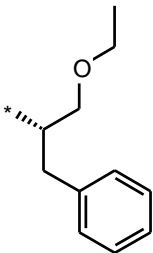
138

303			H	
304			H	
305			H	
306			H	
307			H	
308			H	

139

96282


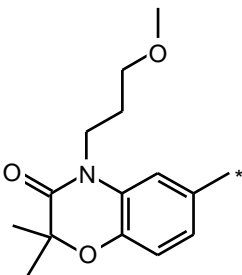
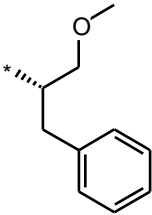

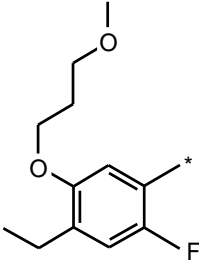
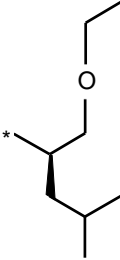

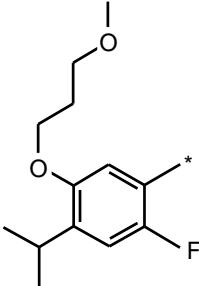
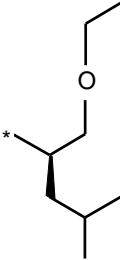

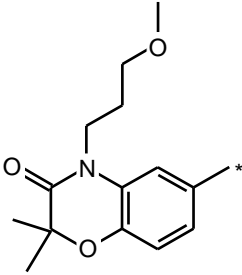
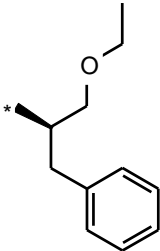

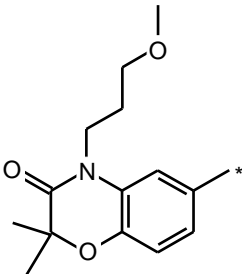
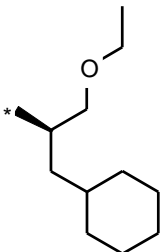

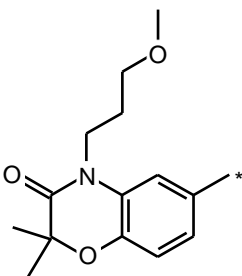
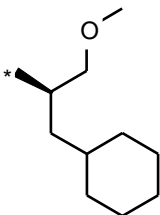
140

309			H	
310			H	
311			H	
312			H	
313			H	
314			H	

141

96282


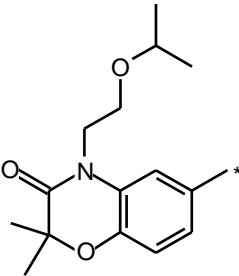
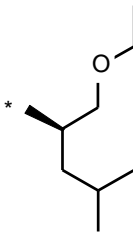

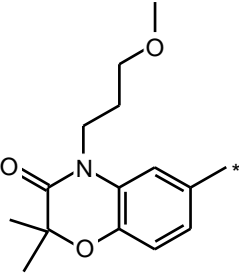
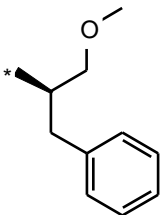

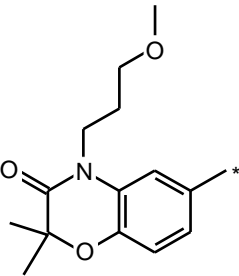
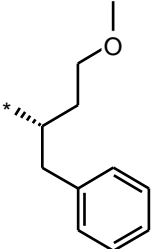

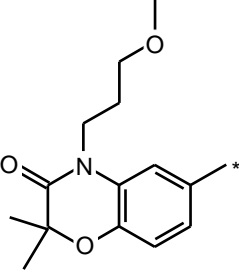
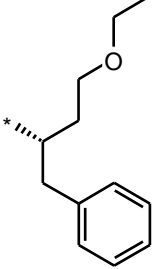

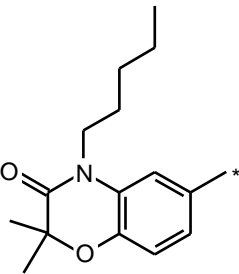
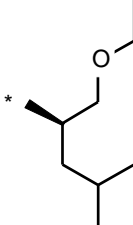

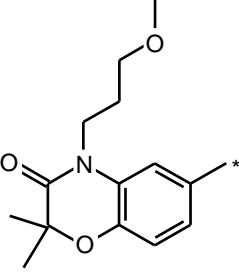
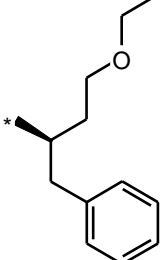
142

315			H	
316			H	
317			H	
318			H	
319			H	
320			H	

143

96282


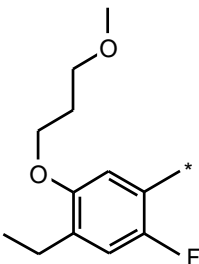
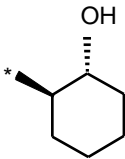

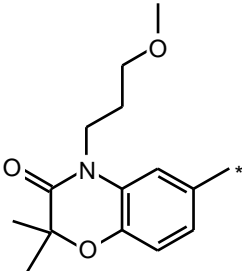
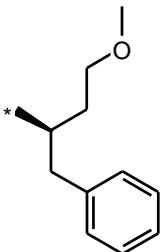

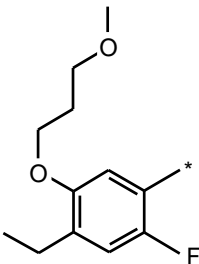
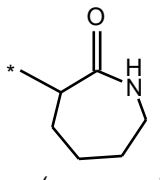

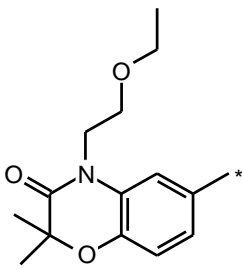
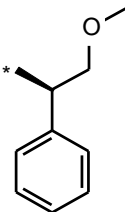

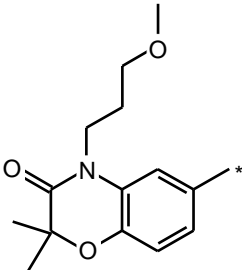
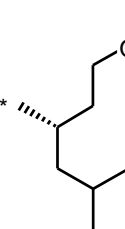

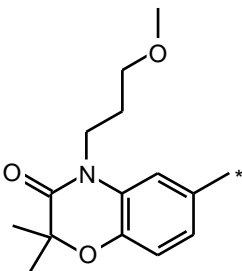
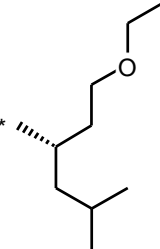
144

321			H	
322			H	
323			H	
324			H	
325			H	
326			H	

145

96282


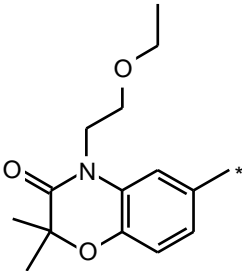
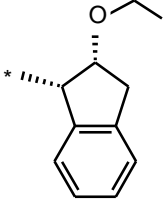

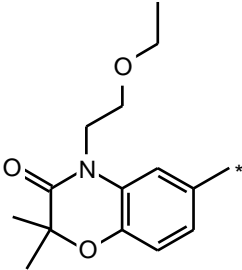
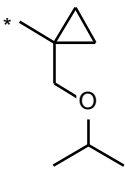

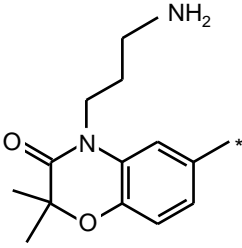
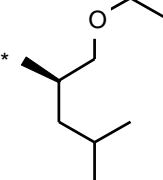

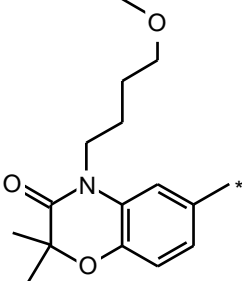
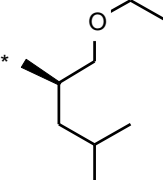

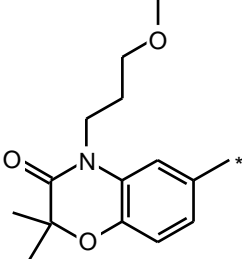
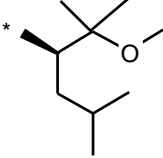

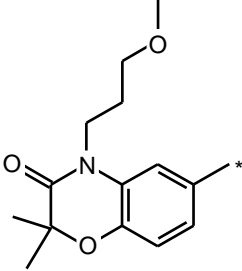
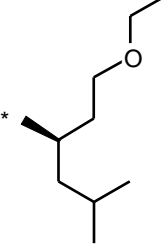
146

327			H	
328			H	
329			H	 (рацемат)
330			H	
331			H	
332			H	

147

96282


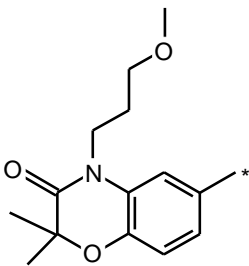
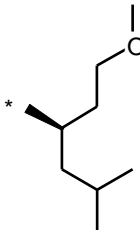

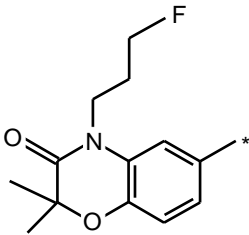
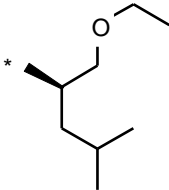

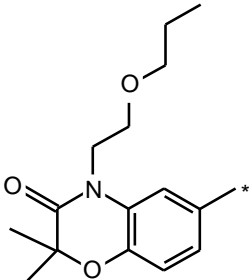
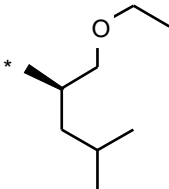

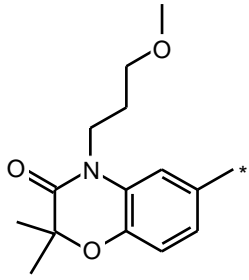
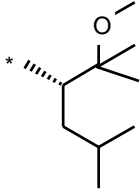

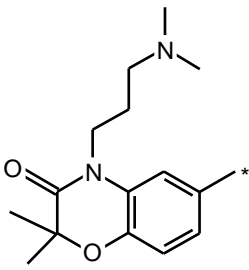
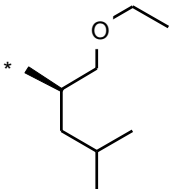

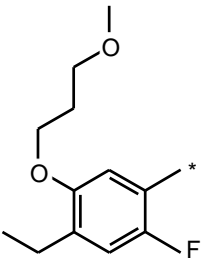
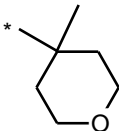
148

333			H	
334			H	
335			H	
336			H	
337			H	
338			H	

149

96282


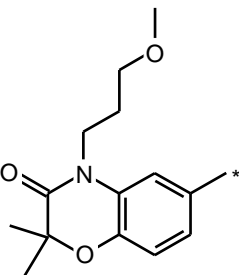
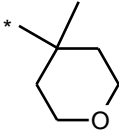

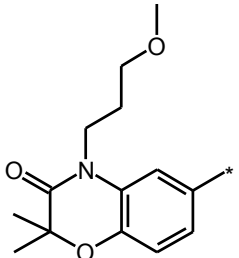
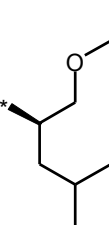

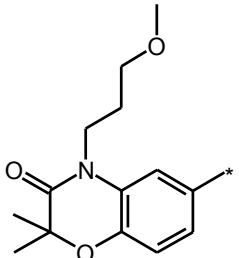
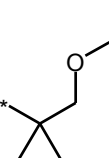
150

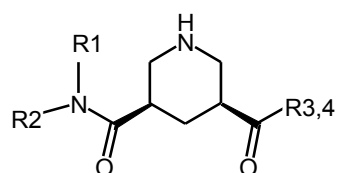
339			H	
340			H	
341			H	
342			H	
343			H	
369			H	


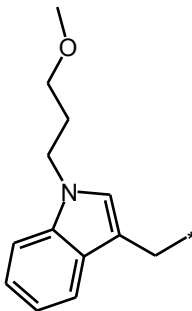
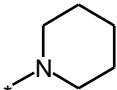

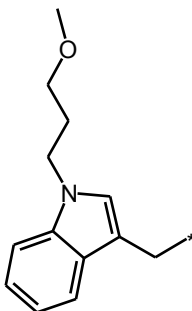
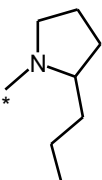
151

96282

152

370			H	
371			H	
372			H	


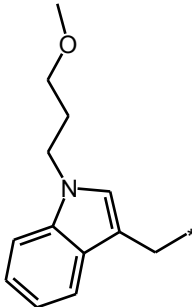
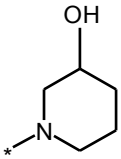

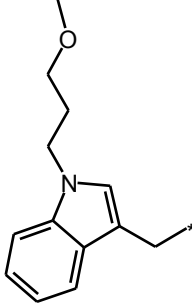
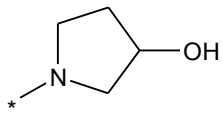


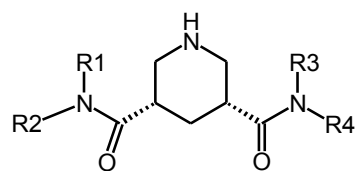
Приклади	R1	R2	R3,4
344			
345			


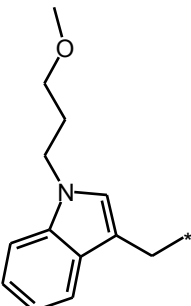
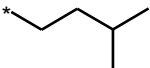

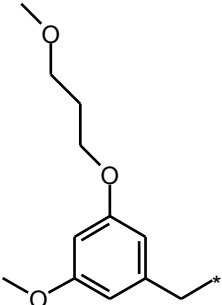
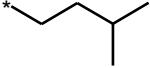
153

96282

154

346			
347			


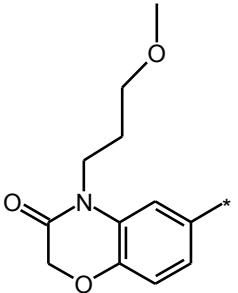
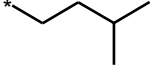


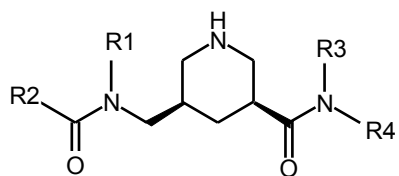
Приклади	R1	R2	R3	R4
348			H	
349			H	


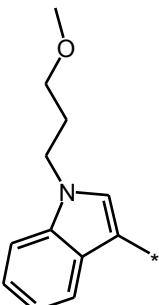
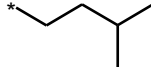
155

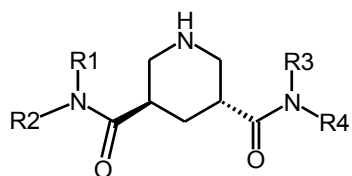
96282


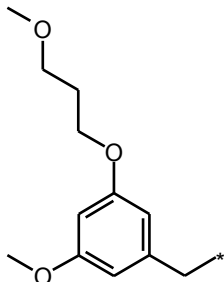

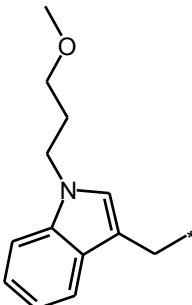
156

350			H	
-----	---	---	---	---



Приклады	R1	R2	R3	R4
351			H	


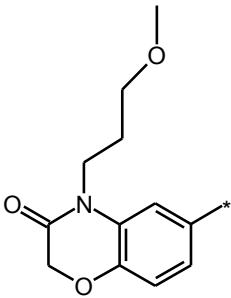

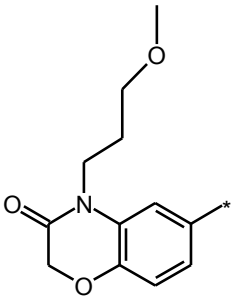

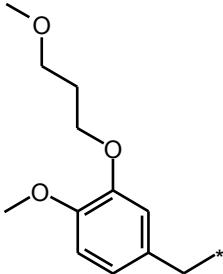

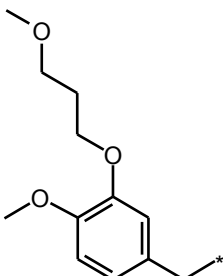


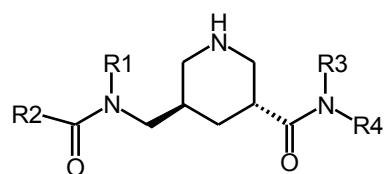
Приклады	R1	R2	R3
352			H
353			H


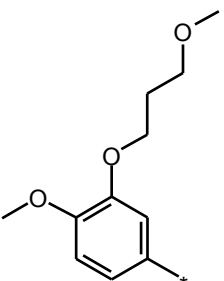
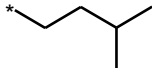
157

96282

158

354			H
355			H
356			H
357			H


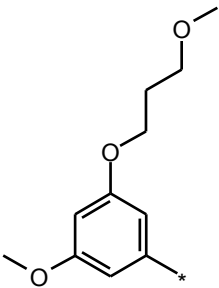
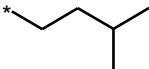


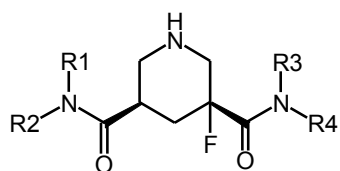
Приклады	R1	R2	R3	R4
358			H	


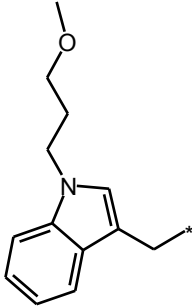
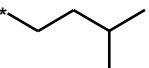
159

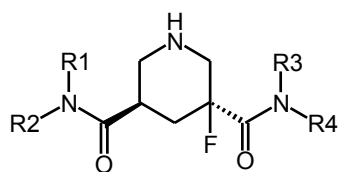
96282


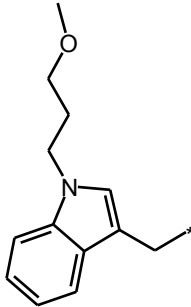
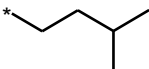
160

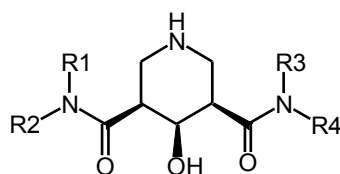
359			H	
-----	---	---	---	---



Приклади	R1	R2	R3	R4
360			H	




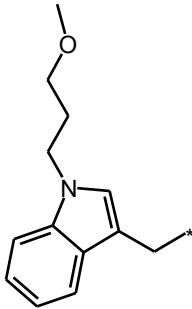
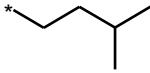

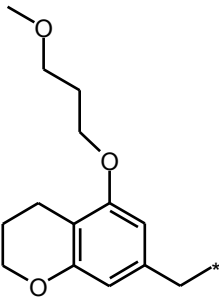
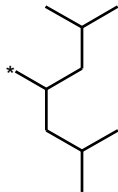

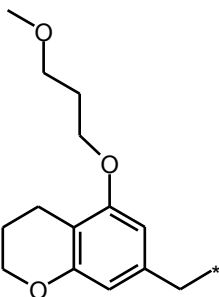
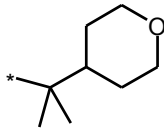

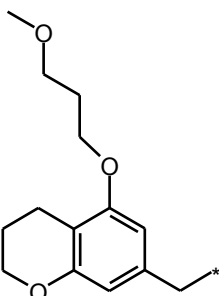
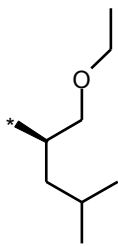

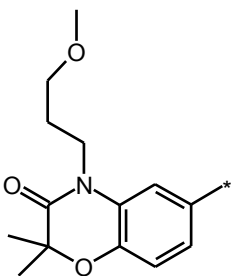
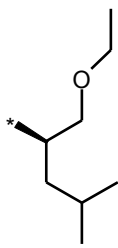
Приклади	R1	R2	R3	R4
361			H	



161

96282


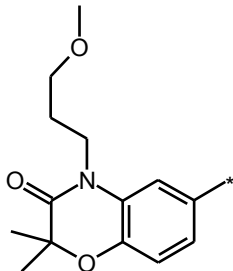
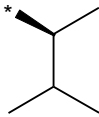

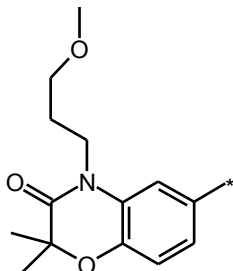
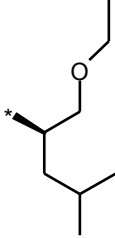
162

Приклади	R1	R2	R3	R4
362			H	
363			H	
364			H	
365			H	
366			H	

163

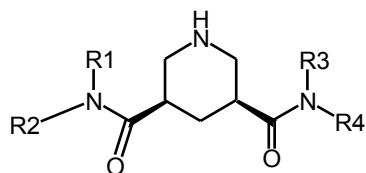
96282

164


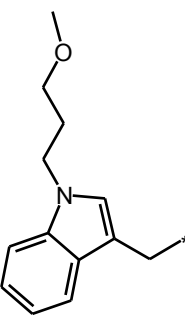
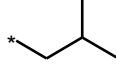

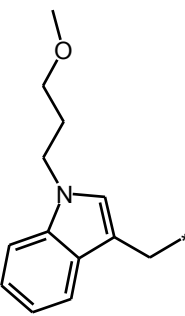
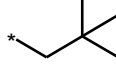
367			H	
368			H	

або її фармацевтично прийнятна сіль, відповідно.

16. Сполука за будь-яким з пп. 1 або 12, вибрана з числа сполук формули:

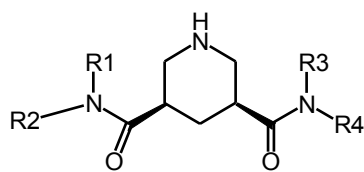


представлених у наступній таблиці:

Приклади	R1	R2	R3	R4	Дані аналізу
1			H		MC: [M+1] ⁺ =469 ВЕРХ: Δt _{Ret} =2,75
2			H		MC: [M+1] ⁺ =483 ВЕРХ: Δt _{Ret} =2,88

або її фармацевтично прийнятна сіль, відповідно.

17. Сполука за будь-яким з пп. 1, 13 або 14, вибрана із числа сполук формули:



представлених у наступній таблиці:

Приклади	R1	R2	R3	R4	Дані аналізу
1			H		MC: [M+1] ⁺ =469 ВЕРХ: AtRet=2,75
2			H		MC: [M+1] ⁺ =483 ВЕРХ: AtRet=2,88

або її фармацевтично прийнятна сіль, відповідно.

18. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-17, призначена для застосування для діагностики або медикаментозного лікування теплокровної тварини.

19. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-17, призначена для застосування за п. 18 для лікування захворювання, що залежить від активності реніну, переважно гіпертензії.

20. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-17, 18 або 19 для виготовлення фармацевтичної композиції, призначеної для лікування захворювання, що залежить від активності реніну, переважно гіпертензії.

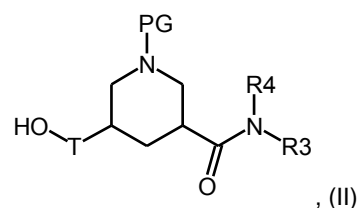
21. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-17, 18 або 19 для лікування захворювання, що залежить від активності реніну, переважно гіпертензії.

22. Фармацевтична композиція, що включає сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-19 і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

23. Спосіб лікування захворювання, що залежить від активності реніну, що включає введення теплокровній тварині, переважно людині, що потребує такого лікування, фармацевтично ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-19.

24. Спосіб одержання сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-19, що включає

а) введення в реакцію сполуки формули II

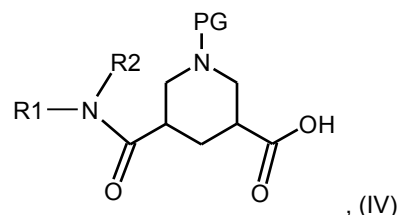


у якій Т позначає метилен або, переважно, карбоніл, PG позначає захисну групу й R3 і R4 є такими, як визначено для сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-19, або (переважно) її активованого похідного зі сполукою формули III

R1-NH-R2, (III)

у якій R1 і R2 є такими, як визначено для сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-13; або

б) введення в реакцію сполуки формули IV



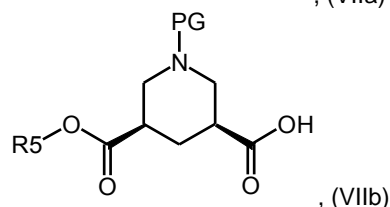
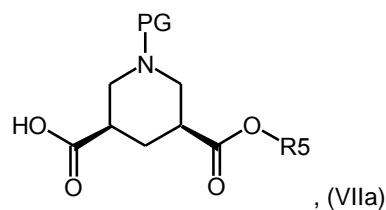
у якій PG позначає захисну групу й R1 і R2 є такими, як визначено для сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-19, або (переважно) її активованого похідного зі сполукою формули V R3-NH-R4, (V)

у якій R1 і R2 є такими, як визначено для сполуки формули IV;

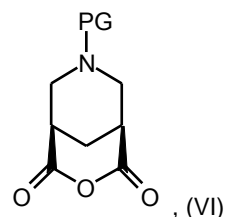
і при необхідності після будь-якої однієї або більшої кількості з операцій, зазначених вище, перетворення отриманої сполуки формули I або її захищеної форми в іншу сполуку формули I, перетворення солі отриманої сполуки формули I у вільну сполуку або в іншу сіль, перетворення отриманої вільної сполуки формули I у її сіль і/або поділ отриманої суміші ізомерів сполуки формули I на окремі ізомери;

де в кожній з вихідних речовин на додаток до зазначених конкретних захисних груп можуть міститися додаткові захисні групи, і будь-які захисні групи або зв'язані смоли видаляють на відповідній стадії для одержання відповідної сполуки формули I або її солі.

25. Спосіб одержання сполуки формули VIIa або VIIb



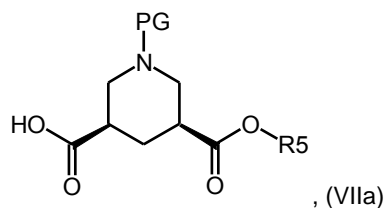
у якій PG позначає захисну групу, R5 позначає незаміщений або заміщений алкіл або алкеніл, переважно C₁-C₄-алкіл, або її фармацевтичної солі, спосіб включає введення сполуки формули VI



у якій PG є таким, як визначено у формулі VIIa або VIIb, у реакцію зі спиртом R5OH у присутності хірургічного аміноного каталізатора.

26. Спосіб за п. 25 одержання сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-19.

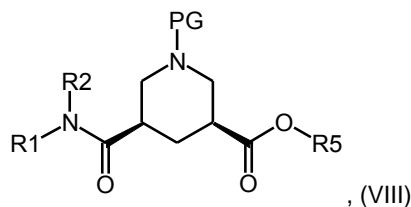
27. Спосіб одержання сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-19, зазначений спосіб включає введення в реакцію сполуки формули (VIIa)



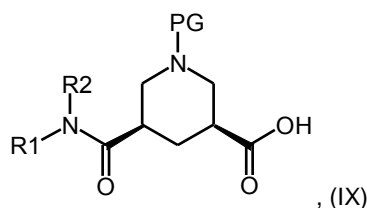
у якій PG позначає захисну групу й R5 позначає незаміщений або заміщений алкіл або алкеніл, переважно C₁-C₄-алкіл, або (переважно) її активованого похідного зі сполукою формули III

R1-NH-R2, (III)

у якій R1 і R2 є такими, як визначено для сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-19; з одержанням бажаного аміду формули VIII



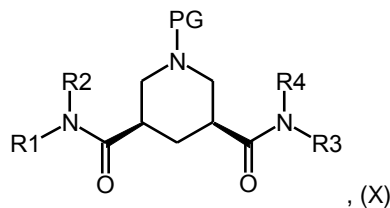
де складноефірний фрагмент піддають гідролізу і одержують сполуку формули IX



і цю сполуку або (переважно) її активоване похідне, у свою чергу, можна ввести в реакцію зі сполукою формули V

R3-NH-R4, (V)

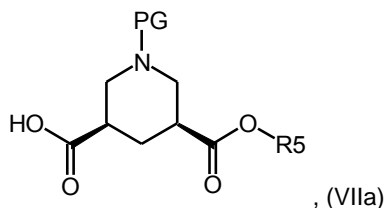
у якій R3 і R4 є такими, як визначено для сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-19; і одержати сполуку формули X



і при необхідності після будь-якої однієї або більшої кількості з операцій, зазначених вище, перетворення отриманої сполуки формули I або її захищеної форми в іншу сполуку формули I, перетворення солі отриманої сполуки формули I у вільну сполуку або в іншу сіль, перетворення отриманої вільної сполуки формули I у її сіль і/або поділ отриманої суміші ізомерів сполуки формули I на окремі ізомери;

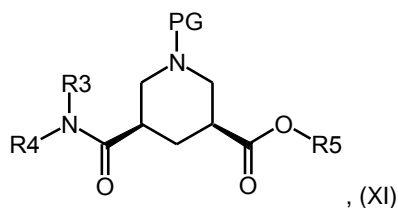
де в кожній з вихідних речовин на додаток до зазначених конкретних захисних груп можуть міститися додаткові захисні групи, і будь-які захисні групи або зв'язані смоли видаляють на відповідній стадії для одержання відповідної сполуки формули I або її солі.

28. Спосіб одержання сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-19, зазначений спосіб включає введення в реакцію сполуки формули (VIIa)

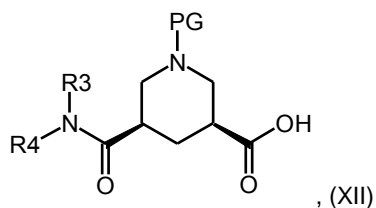


у якій PG позначає захисну групу й R5 позначає незаміщений або заміщений алкіл або алкеніл, переважно C₁-C₄-алкіл, або (переважно) її активованого похідного зі сполукою формули V R₃-NH-R₄, (V)

у якій R₃ і R₄ є такими, як визначено для сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-19; з одержанням бажаного аміду формули XI

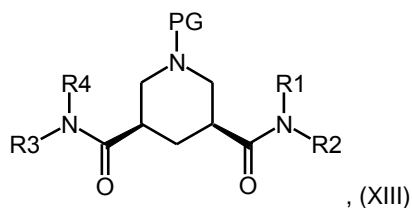


де складноефірний фрагмент піддають гідролізу і одержують сполуку формули XII



і цю сполуку або (переважно) її активоване похідне, у свою чергу, можна ввести в реакцію зі сполукою формули III R₁-NH-R₂, (III)

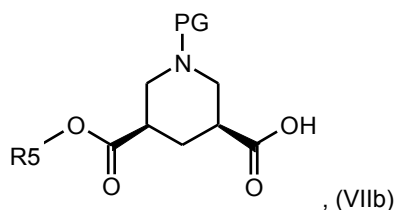
у якій R₁ і R₂ є такими, як визначено для сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-19; і одержати сполуку формули XIII



і при необхідності після будь-якої однієї або більшої кількості з операцій, зазначених вище, перетворення отриманої сполуки формули I або її захищеної форми в іншу сполуку формули I, перетворення солі отриманої сполуки формули I у вільну сполуку або в іншу сіль, перетворення отриманої вільної сполуки формули I у її сіль і/або поділ отриманої суміші ізомерів сполуки формули I на окремі ізомери;

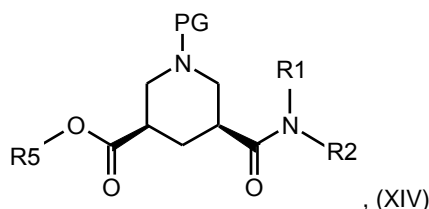
де в кожній з вихідних речовин на додаток до зазначених конкретних захисних груп можуть міститися додаткові захисні групи, і будь-які захисні групи або зв'язані смоли видаляють на відповідній стадії для одержання відповідної сполуки формули I або її солі.

29. Спосіб одержання сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-19, зазначений спосіб включає введення в реакцію сполуки формули (VIIb)

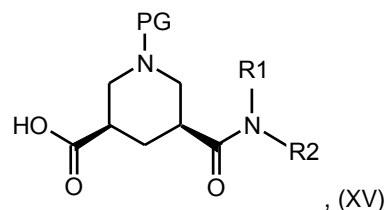


у якій PG позначає захисну групу й R5 позначає незаміщений або заміщений алкіл або алкеніл, переважно C₁-C₄-алкіл, або (переважно) її активованого похідного в реакцію зі сполукою формули III R₁-NH-R₂, (III)

у якій R₁ і R₂ є такими, як визначено для сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-19; з одержанням бажаного аміду формули XIV

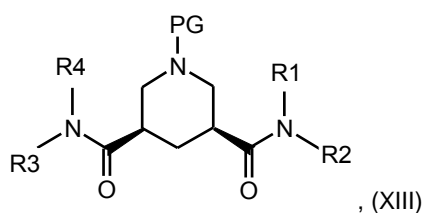


де складноефірний фрагмент піддають гідролізу і одержують сполуку формули XV



і цю сполуку або (переважно) її активоване похідне, у свою чергу, можна ввести в реакцію зі сполукою формули V R₃-NH-R₄, (V)

у якій R₃ і R₄ є такими, як визначено для сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-19; і одержати сполуку формули XIII

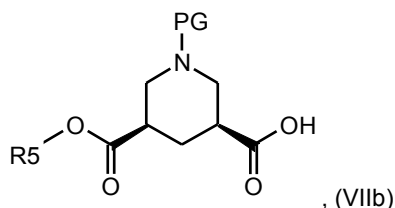


і при необхідності після будь-якої однієї або більшої кількості з операцій, зазначених вище, перетворення отриманої сполуки формули I або її захищеної форми в іншу сполуку формули I, перетворення солі отриманої сполуки формули I у вільну сполуку або в іншу сіль, перетворення отриманої вільної сполуки формули I у її сіль і/або поділ отриманої суміші ізомерів сполуки формули I на окремі ізомери;

де в кожній з вихідних речовин на додаток до зазначених конкретних захисних груп можуть міститися додаткові захисні групи, і будь-які захисні групи або зв'язані смоли видаляють на відповідній стадії для одержання відповідної сполуки формули I або її солі.

30. Спосіб одержання сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-19, де спосіб включає

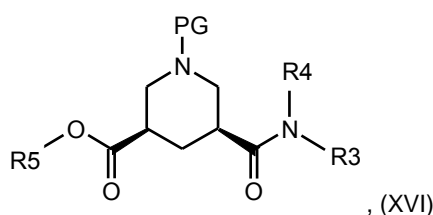
введення в реакцію сполуки формули (VIIb)



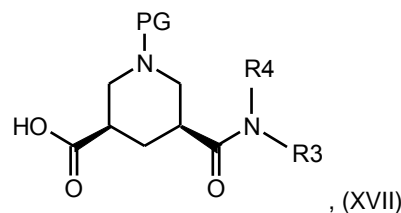
у якій PG позначає захисну групу й R5 позначає незаміщений або галогензаміщений алкіл або алкеніл, переважно C₁-C₄-алкіл, або (переважно) її активованого похідного зі сполукою формули V R₃-NH-R₄, (V)

у якій R₃ і R₄ є такими, як визначено для сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-19;

з одержанням бажаного аміду формули XVI



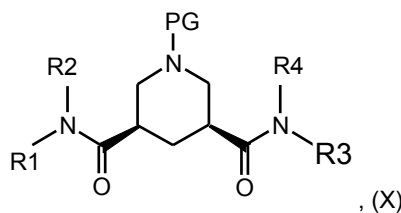
де складноефірний фрагмент піддають гідролізу і одержують сполуку формули XVII



і цю сполуку або (переважно) її активоване похідне, у свою чергу, можна ввести в реакцію зі сполукою формули III

R₁-NH-R₂, (III)

у якій R₁ і R₂ є такими, як визначено для сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-19; і одержати сполуку формули X



і при необхідності після будь-якої однієї або більшої кількості з операцій, зазначених вище, перетворення отриманої сполуки формули I або її захищеної форми в іншу сполуку формули I, перетворення солі отриманої сполуки формули I у вільну сполуку або в іншу сіль, перетворення отриманої вільної сполуки формули I у її сіль і/або поділ отриманої суміші ізомерів сполуки формули I на окремі ізомери;

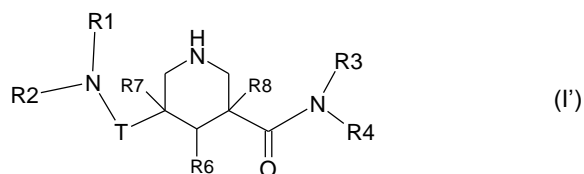
де в кожній з вихідних речовин на додаток до зазначених конкретних захисних груп можуть міститися додаткові захисні групи, і будь-які захисні групи або зв'язані смоли видаляють на відповідній стадії для одержання відповідної сполуки формули I або її солі.

Даний винахід відноситься до 3,5-заміщених піперидинів, до застосування цих сполук для діагностики і медикаментозного лікування теплокровної тварини, переважно - для лікування захворювання (= порушення), що залежить від активності реніну; до застосування сполуки цього класу для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для лікування захворювання, що залежить від активності реніну; до застосу-

вання сполуки цього класу для лікування захворювання, що залежить від активності реніну; до фармацевтичних композицій, що включають 3,4-заміщений піперидин, і/або до способу лікування, що включає введення 3,4-заміщеного піперидину, до способу одержання 3,4-заміщеного піперидину, і до нових проміжних продуктів і деяких стадій їх синтезу.

Даний винахід відноситься до сполуки фор-

мули I'



у якій

R1 позначає водень, незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений алкеніл, незаміщений або заміщений алкініл, незаміщений або заміщений арил, незаміщений або заміщений гетероцикліл або незаміщений або заміщений циклоалкіл;

R2 позначає незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений алкеніл, незаміщений або заміщений алкініл, незаміщений або заміщений арил, незаміщений або заміщений гетероцикліл, незаміщений або заміщений циклоалкіл або ацил;

R3 позначає водень, незаміщений або заміщений арил або незаміщений або заміщений алкіл;

R4 позначає незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений алкеніл, незаміщений або заміщений алкініл, незаміщений або заміщений арил, незаміщений або заміщений гетероцикліл, незаміщений або заміщений циклоалкіл або ацил;

або R3 і R4 разом можуть утворювати 3- - 7-членне насичене вуглеводневе кільце, що містить азот, що може бути незаміщеним або заміщеним;

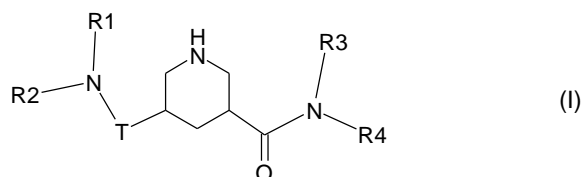
R6 позначає водень, галоген, незаміщений алкіл або незаміщену алкоксигрупу;

R7 і R8 незалежно друг від друга позначають водень або галоген; і

T позначає метилен або карбоніл;

або до її солі.

Даний винахід також відноситься до сполуки формули I



у якій

R1 позначає водень, незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений алкеніл, незаміщений або заміщений алкініл, незаміщений або заміщений арил, незаміщений або заміщений гетероцикліл або незаміщений або заміщений циклоалкіл;

R2 позначає незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений алкеніл, незаміщений або заміщений алкініл, незаміщений або заміщений арил, незаміщений або заміщений гетероцикліл, незаміщений або заміщений циклоалкіл або ацил;

R3 позначає водень, незаміщений або заміщений арил або незаміщений або заміщений алкіл;

R4 позначає незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений алкеніл, незаміщений або заміщений алкініл, незаміщений або заміщений арил, незаміщений або заміщений гетероцикліл, незаміщений або заміщений циклоалкіл або ацил;

або R3 і R4 разом можуть утворювати 3- - 7-членне насичене вуглеводневе кільце, що містить азот, що може бути незаміщеним або заміщеним; і

T позначає метилен або карбоніл;

або до її солі.

Сполуки формули I є кращими варіантами здійснення формули I', у якій R6, R7 і R8 усі позначають водень.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, мають здатність інгібувати активність природного ферменту риніну. Таким чином, сполуки формули I' або I можна використовувати для лікування (цей термін також включає профілактику) одного або більшої кількості порушень і захворювань, переважно вибраних із числа захворювань, докладно описаних нижче, краще якщо ці захворювання можна модулювати (більш краще - робити на них сприятливий вплив) шляхом інгібування риніну.

Нижче наведені визначення різних термінів, що використовуються для опису сполук, запропонованих у даному винаході, а також їхнього застосування і синтезу, вихідних речовин і проміжних продуктів і т.п. Ці визначення, які шляхом заміни однієї, більш ніж однієї, або всіх загальних виражень або символів, що використовуються в даному описі, приводять до кращих варіантів здійснення даного винаходу, краще застосовувати до термінів у такому вигляді, у якому вони використовуються в даному описі, якщо інше не зазначено в конкретних випадках окремо або у якості частини більшої групи.

Термін "нижч." або "C₁-C₇-" означає фрагмент, що містить максимально до 7 включно, краще - максимально до 4 включно атомів вуглецю, зазначений фрагмент є розгалуженим (один або більшу кількість разів) або лінійним і приєднаний по кінцевому або некінцевому атомі вуглецю. Нижч. або C₁-C₇- алкіл, наприклад, означає н-пентил, н-гексил або н-гептил або, краще, C₁-C₄-алкіл, краще - метил, етил, н-пропіл, втор-пропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил або трет-бутил.

Галоген краще означає фтор, хлор, бром або йод, найбільш краще - фтор, хлор або бром. Якщо явно або неявно не зазначено інше, то галоген також може означати, що міститься більш, ніж один галогенідний замісник у таких фрагментах, як алкіл, алканол і т.п. (наприклад, трифторметил, трифторацетил).

Незаміщений або заміщений алкіл краще являє собою C₁-C₂₀-алкіл, більш краще - C₁-C₇-алкіл, що має лінійний або розгалужений ланцюг (що містить одне або, якщо це необхідно, більшу кількість розгалужень), що є незаміщеним або містить у якості замісників один або більшу кіль-

кість, наприклад, до 3 фрагментів, вибраних із групи, що включає незаміщений або заміщений гетероциклі, описаний нижче, краще - піроліл, фураніл, тієніл (= тіофеніл), тіазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, оксетидиніл, 3-(C₁-C₇-алкіл)-оксетидиніл, піридил, піримідиніл, морфолінову групу, тіоморфолінову групу, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, тетрагідрофураноніл, тетрагідропіраніл, 1H-індазаніл, бензофураніл, бензотіофеніл (більш краще), ізохінолініл, хінолініл або, краще, індоліл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, як це описано нижче для незаміщеного або заміщеного гетероциклі, наприклад, містить 1-3 замісники, незалежно вибраних із групи, що включає гідроксигрупу, галоген, такий як хлор, C₁-C₇-алкіл, такий як метил, ціаногрупу і C₁-C₇-алканойл, такий як ацетил; із групи, що включає незаміщений або заміщений циклоалкіл, описаний нижче, краще - циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, як це описано нижче для незаміщеного або заміщеного циклоалкілу, краще - що містить до 4 C₁-C₇-алкільних фрагментів; що включає незаміщений або заміщений арил, описаний нижче, краще - незаміщений або заміщений феніл, нафтил, інденіл або інданіл; і із групи, що включає C₂-C₇-алкеніл, C₂-C₇-алкініл, галоген, гідроксигрупу, C₁-C₇-алкоксигрупу, галоген-C₁-C₇-алкоксигрупу, таку як трифторметоксигрупу, гідрокси-C₁-C₇-алкоксигрупу, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкоксигрупу, феніл- або нафтилоксигрупу, феніл- або нафтил-C₁-C₇-алкілоксигрупу, C₁-C₇-алканойлоксигрупу, (C₁-C₇-алкіл, гідрокси-C₂-C₇-алкіл (з гідроксигрупою не в положенні 1), C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл, феніл і/або феніл-C₁-C₇-алкіл)-амінокарбонілоксигрупу, бензоіл- або нафтоілоксигрупу, C₁-C₇-алкілтіогрупу, галоген-C₁-C₇-алкілтіогрупу, таку як трифторметилтіогрупу, гідрокси-C₁-C₇-алкілтіогрупу, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкілтіогрупу, феніл- або нафтилтіогрупу, феніл- або нафтил-C₁-C₇-алкілтіогрупу, нітрогрупу, аміногрупу, моно- або ди-(C₁-C₇-алкіл, феніл, нафтил, феніл- C₁-C₇-алкіл, нафтил-C₁-C₇-алкіл, гідрокси-C₂-C₇-алкіл (з гідроксигрупою не в положенні 1) і/або C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл)-аміногрупу, C₁-C₇-алканойламіногрупу, бензоіл- або нафтоіламіногрупу, C₁-C₇-алкілсульфоніламіногрупу, феніл- або нафтилсульфоніламіногрупу, феніл- або нафтил-C₁-C₇-алкілсульфоніламіногрупу, феніл- або нафтил-C₁-C₇-алкілкарбоніламіногрупу, карбоксил, C₁-C₇-алкілкарбоніл, C₁-C₇-алкоксикарбоніл, феніл- або нафтилоксикарбоніл, феніл- або нафтил-C₁-C₇-алкоксикарбоніл, карбамоїл, N-моно- або N,N-ди-(C₁-C₇-алкіл)-амінокарбоніл, N-моно- або N,N-ди-(нафтил- або феніл-C₁-C₇-алкіл, гідрокси-C₂-C₇-алкіл (з гідроксигрупою не в положенні 1) і/або C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл)-амінокарбоніл, ціаногрупу, сульфеніл (-S-OH), сульфеніл (-S(=O)-OH), C₁-C₇-алкілсульфініл (C₁-C₇-алкіл-S(=O)-), феніл- або нафтилсульфініл, феніл- або нафтил-C₁-C₇-алкілсульфініл, сульфеніл, C₁-C₇-алкілсульфоніл, феніл- або нафтилсульфоніл, феніл- або нафтил-C₁-C₇-алкілсульфоніл, сульфамойл, N-моно-

або N,N-ди-(C₁-C₇-алкіл, феніл-, нафтил, феніл-C₁-C₇-алкіл, нафтил-C₁-C₇-алкіл, гідрокси-C₂-C₇-алкіл і/або C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл)-аміносульфоніл, N-моно-, N'-моно-, N,N-ди- або N,N,N'-три-(C₁-C₇-алкіл, гідрокси-C₂-C₇-алкіл (з гідроксигрупою не в положенні 1), C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл, феніл і/або феніл-C₁-C₇-алкіл)-амінокарбоніламіногрупу або -амінокарбонілоксигрупу і N-моно-, N'-моно-, N,N-ди- або N,N,N'-три-(C₁-C₇-алкіл, гідрокси-C₂-C₇-алкіл (з гідроксигрупою не в положенні 1), C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл, феніл і/або феніл-C₁-C₇-алкіл)-аміносульфоніламіногрупу;

де будь-який феніл, нафтил, інденіл, інданіл, піридил або індоліл, зазначений у якості замісника або у якості частини замісника заміщеного алкілу (зазначеного в попередньому абзаці), є незаміщеним або містить у якості замісників один або більшу кількість, краще - до 3 фрагментів, незалежно вибраних із групи, що включає C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкеніл, C₁-C₇-алкініл, галоген-C₁-C₇-алкіл, такий як трифторметил, галоген, краще - фтор, хлор, бром або йод, гідроксигрупу, C₁-C₇-алкоксигрупу, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкоксигрупу, фенілоксигрупу, нафтилоксигрупу, феніл- або нафтил-C₁-C₇-алкоксигрупу, C₁-C₇-алканойлоксигрупу, феніл- або нафтил-C₁-C₇-алканойлоксигрупу, аміногрупу, моно- або ди-(C₁-C₇-алкіл, феніл, нафтил, феніл-C₁-C₇-алкіл, нафтил-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алканойл і/або феніл- або нафтил-C₁-C₇-алканойл)-аміногрупу, карбоксигрупу, C₁-C₇-алкоксикарбоніл, феноксикарбоніл, нафтилоксикарбоніл, феніл-C₁-C₇-алкілоксикарбоніл, нафтил-C₁-C₇-алкоксикарбоніл, карбамоїл, N-моно- або N,N-ди-(C₁-C₇-алкіл, феніл, нафтил, феніл-C₁-C₇-алкіл і/або нафтил-C₁-C₇-алкіл)-амінокарбоніл, ціаногрупу, сульфеніл, сульфамойл, N-моно- або N,N-ди-(C₁-C₇-алкіл, феніл, нафтил, феніл-C₁-C₇-алкіл і/або нафтил-C₁-C₇-алкіл)-аміносульфоніл і нітрогрупу, або, краще, якщо зазначені кращі замісники, один або більшу кількість цих зазначених замісників. Надзвичайно краще, якщо незаміщений або заміщений алкіл (краще в якості R₂ або частини ацилу R₄) являє собою фенілметил, 2-циклогексил-2-фенілетил, 2,2-дифенілетил, 2,2-дифеніл-н-бутил, 2,3-дифеніл-н-пропіл, нафтилметил, 2-феніл-2-піридилетил, індолілметил, 2-C₁-C₇-алкоксикарбоніл-2,2-дифенілетил, 4-метил-2-феніл-н-пентил або 5-C₁-C₇-алкокси-2-дифенілметилпентил, де будь-який феніл, нафтил, піридил або індоліл, зазначений у якості замісника або у якості частини замісника заміщеного алкілу, є незаміщеним або містить у якості замісників один або більшу кількість, краще - до 3 фрагментів, незалежно вибраних із групи, що включає C₁-C₇-алкіл, гідрокси-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл, ω-гідрокси-C₂-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл, галоген-C₁-C₇-алкіл, оксо-C₁-C₇-алкіл, C₁-C-алканойл, феніл, галоген, краще - хлор або бром, гідроксигрупу, C₁-C₇-алкоксигрупу, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкоксигрупу, феноксигрупу, галоген-C₁-C₇-алкоксигрупу, аміногрупу, C₁-C₇-алканойламіногрупу, C₁-C₇-алканосульфеніл і ціа-

ногрупу (де краще будь-який фрагмент, зазначений вище, що включає O, галоген або S, через який він приєднаний, не приєднаний до кільцевого атома азоту).

Незаміщений або заміщений алкеніл краще являє собою C_2-C_{20} -алкеніл, більш краще - C_2-C_7 -алкеніл, що містить одну або, якщо це можливо, більшу кількість подвійних зв'язків, що є лінійним або розгалуженим (один або, якщо це доцільно, більшу кількість разів), що є незаміщеним або містить у якості замісників один або більшу кількість, наприклад, до 3 фрагментів, вибраних із числа зазначених у якості замісників для заміщеного алкілу, і із групи, що включає незаміщений або заміщений арил, кожний з яких краще є таким, як описано вище або нижче. Замісники, що містять активний водень (наприклад, гідроксигрупа або аміногрупа), краще містяться у вигляді таутомерів, що перебувають у рівновазі, якщо вони пов'язані з атомом вуглецю подвійного зв'язку, краще, якщо в таких положеннях не перебувають замісники, що містять активний водень.

Незаміщений або заміщений алкініл краще являє собою C_2-C_{20} -алкініл, більш краще - C_2-C_7 -алкініл, що містить одну або, якщо це можливо, більшу кількість потрійних зв'язків, що є лінійним або розгалуженим (один або, якщо це доцільно, більша кількість разів), що є незаміщеним або містить у якості замісників один або більшу кількість, наприклад, до 3 фрагментів, вибраних із числа зазначених у якості замісників для заміщеного алкілу, і із групи, що включає незаміщений або заміщений арил, кожний з яких краще є таким, як описано вище або нижче. Замісники, що містять активний водень (наприклад, гідроксигрупа або аміногрупа), краще містяться у вигляді таутомерів, що перебувають у рівновазі, якщо вони пов'язані з атомом вуглецю потрійного зв'язку, краще, якщо в таких положеннях не перебувають замісники, що містять активний водень.

Незаміщений або заміщений арил краще є моно- або біциклічним арилом, що містить від 6 до 22 атомів вуглецю, краще - феніл, інденіл, інданіл або нафтил, і є незаміщеним або заміщеним одним або більшою кількістю, краще - 1-3 фрагментами, краще - незалежно обраними із групи, що включає

замісник формули $-(C_0-C_7\text{-алкілен})-(X)_r-(C_1-C_7\text{-алкілен})-(Y)_s-(C_0-C_7\text{-алкілен})-H$, де C_0 -алкілен означає, що замість приєданого алкілену міститься зв'язок, алкілен у кожному випадку може мати лінійний або розгалужений ланцюг і бути незаміщеним або містити у якості замісників, наприклад, один або більшу кількість фрагментів, визначених для алкілу, краще - галоген, краще - фтор, гідроксигрупу, C_1-C_7 -алкоксигрупу, фенілоксигрупу, нафтилоксигрупу, C_1-C_7 -алканілоксигрупу, бензоілоксигрупу, нафтоілоксигрупу, аміногрупу, моно- або ди- $(C_1-C_7\text{-алкіл}, C_1-C_7\text{-алканол}, \text{феніл}, \text{нафтил}, \text{феніл-}C_1-C_7\text{-алкіл і/або нафтил-}C_1-C_7\text{-алкіл})$ -аміногрупу, карбоксигрупу, C_1-C_7 -алкоксикарбоніл або ціаногрупу, r і s , все незалежно один від одного, рівні 0 або 1 і кожний X і Y , якщо він міститься, незалежно від

інших позначає $-O-$, $-NV-$, $-S-$, $-O-CO-$, $-CO-O-$, $-NV-CO-$, $-CO-NV-$, $-NV-SO_2-$, $-SO_2-NV-$, $-NV-CO-NV-$, $-NV-CO-O-$, $-O-CO-NV-$, $-NV-SO_2-NV-$ де V позначає водень або незаміщений або заміщений алкіл, визначений вище, краще - C_1-C_7 -алкіл, або позначає феніл, нафтил, феніл- або нафтил- C_1-C_7 -алкіл або галоген- C_1-C_7 -алкіл; де зазначений замісник формули $-(C_0-C_7\text{-алкілен})-(X)_r-(C_1-C_7\text{-алкілен})-(Y)_s-(C_0-C_7\text{-алкілен})-H$ краще являє собою C_1-C_7 -алкіл, такий як метил, етил, n -пропіл, ізопропіл, n -бутил, ізобутил, втор-бутил або трет-бутил, галоген- C_1-C_7 -алкіл, такий як трифторметил, гідрокси- C_1-C_7 -алкіл, C_1-C_7 -алкокси- C_1-C_7 -алкіл, такий як 3-метоксипропіл або 2-метоксиетил, ω -гідрокси- C_2-C_7 -алкокси- C_1-C_7 -алкіл, C_1-C_7 -алкокси- C_1-C_7 -алкокси- C_1-C_7 -алкіл, фенілокси- або нафтилокси- C_1-C_7 -алкіл, C_1-C_7 -алканілокси- C_1-C_7 -алкіл, аміно- C_1-C_7 -алкіл, такий як амінометил, C_1-C_7 -алкокси- C_1-C_7 -алкіламіно- C_1-C_7 -алкіл, моно- або ди- $(C_1-C_7\text{-алкіл}, \text{нафтил-}, \text{феніл}, \text{нафтил-}C_1-C_7\text{-алкіл і/або феніл-}C_1-C_7\text{-алкіл})$ -аміно- C_1-C_7 -алкіл, C_1-C_7 -алканіламіно- C_1-C_7 -алкіл, C_1-C_7 -алкіл- $O-CO-NH-C_1-C_7$ -алкіл, C_1-C_7 -алкілсульфоніламіно- C_1-C_7 -алкіл, C_1-C_7 -алкіл- $NH-CO-NH-C_1-C_7$ -алкіл, C_1-C_7 -алкіл- $NH-SO_2-NH-C_1-C_7$ -алкіл, C_1-C_7 -алкоксигрупу, гідрокси- C_1-C_7 -алкоксигрупу, C_1-C_7 -алкокси- C_1-C_7 -алкоксигрупу, C_1-C_7 -алканілоксигрупу, галоген- C_1-C_7 -алкоксигрупу, таку як трифторметоксигрупу, феніл- або нафтил- C_1-C_7 -алканілоксигрупу, феніл- або нафтил- C_1-C_7 -алкіламінокарбонілоксигрупу, галоген- C_1-C_7 -алкілтіогрупу, таку як трифторметилтіогрупу, феніл- або нафтил- C_1-C_7 -алкілтіогрупу, моно- або ди- $(C_1-C_7\text{-алкіл}, \text{нафтил-}C_1-C_7\text{-алкіл}, \text{феніл-}C_1-C_7\text{-алкіл і/або } C_1-C_7\text{-алкокси-}C_1-C_7\text{-алкіл})$ -аміно, C_1-C_7 -алканіламіногрупу, C_1-C_7 -алкілсульфоніламіногрупу, феніл- або нафтил- C_1-C_7 -алканіламіногрупу, феніл- або нафтил- C_1-C_7 -алкіламінокарбоніламіногрупу, карбокси- C_1-C_7 -алкіл, C_1-C_7 -алкоксикарбоніл, гідрокси- C_1-C_7 -алкоксикарбоніл, C_1-C_7 -алкокси- C_1-C_7 -алкоксикарбоніл, аміно- C_1-C_7 -алкоксикарбоніл, $(N-)$ моно- $(C_1-C_7\text{-алкіл})$ -аміно- C_1-C_7 -алкоксикарбоніл, C_1-C_7 -алканіламіно- C_1-C_7 -алкоксикарбоніл, N -моно- або N,N -ди- $(C_1-C_7\text{-алкіл}, C_1-C_7\text{-алкокси-}C_1-C_7\text{-алкіл}, \text{нафтил-}C_1-C_7\text{-алкіл і/або феніл-}C_1-C_7\text{-алкіл})$ -амінокарбоніл, C_1-C_7 -алкілсульфоніл, галоген- C_1-C_7 -алкілсульфоніл, гідрокси- C_1-C_7 -алкілсульфоніл, C_1-C_7 -алкокси- C_1-C_7 -алкілсульфоніл, аміно- C_1-C_7 -алкілсульфоніл, N -моно- або ди- $(C_1-C_7\text{-алкіл})$ -аміно- C_1-C_7 -алкілсульфоніл, C_1-C_7 -алканіламіно- C_1-C_7 -алкілсульфоніл, N - C_1-C_7 -алкокси- C_1-C_7 -алкілкарбамоїл або N -моно- або N,N -ди- $(C_1-C_7\text{-алкіл})$ -аміносульфоніл;

із групи, що включає C_2-C_7 -алкеніл, C_2-C_7 -алкініл, феніл, нафтил, гетероцикліл, краще - як визначено нижче для гетероцикліла, краще - обраний із групи, що включає піроліл, фураніл, тієніл, піримідин-2,4-діон-1-, -3- або -5-іл і тетрагідрофураніл, [феніл- або нафтил- або гетероцикліл або тригалоген(краще - трифтор)метокси]- C_1-C_7 -алкіл або $-C_1-C_7$ -алкілоксигрупу, де феніл або нафтил краще є незаміщеним або заміщеним,

краще - C_1 - C_7 -алкоксигрупою і/або галогеном і де гетероциклі є таким, як визначено нижче, краще - обраний із групи, що включає піроліл, фураніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл і тієніл; такий як бензил або нафтилметил, тетрагідрофураніл- або тетрагідропіраніл- C_1 - C_7 -алкіл, бензоїл- або нафтоїламіно- C_1 - C_7 -алкіл, (феніл- або нафтил- або гетероциклі)-сульфоніламіно- C_1 - C_7 -алкіл, де феніл або нафтил або гетероциклі є незаміщеним або заміщений краще одним або більшою кількістю, більш краще - 1-3 C_1 - C_7 -алкільними фрагментами, (феніл або нафтил або гетероциклі)- C_1 - C_7 -алкілсульфоніламіно- C_1 - C_7 -алкіл, галоген, гідроксигрупу, (гетероциклі або феніл або нафтил)-оксигрупу, нафтил- C_1 - C_7 -алкілоксигрупу, бензоїл або нафтоїл або гетероциклікарбоніл)-оксигрупу, (феніл або нафтил або гетероциклі)-амінокарбонілоксигрупу, (феніл або нафтил або гетероциклі)-тіогрупу, (бензоїл або нафтоїл або гетероциклі)-тіогрупу, нітрогрупу, аміногрупу, ди-((нафтил або феніл або гетероциклі)- C_1 - C_7 -алкіл)-аміногрупу, (бензоїл або нафтоїл або гетероциклі)-аміногрупу, (феніл або нафтил або гетероциклі)- C_1 - C_7 -карбоніламіногрупу, (феніл або нафтил або гетероциклі)-сульфоніламіногрупу, де феніл або нафтил є незаміщеним або заміщений краще одним або більшою кількістю, більш краще - 1-3 C_1 - C_7 -алкільними фрагментами, (феніл або нафтил або гетероциклі)- C_1 - C_7 -алкілсульфоніламіногрупу, (феніл або нафтил або гетероциклі)-амінокарбоніламіногрупу, (феніл або нафтил або гетероциклі)- C_1 - C_7 -амінокарбоніламіногрупу, (феніл або нафтил або гетероциклі)-оксикарбоніламіногрупу, (феніл або нафтил або гетероциклі)- C_1 - C_7 -алкілоксикарбоніламіногрупу, карбоксил, C_1 - C_7 -алкілкарбоніл, галоген- C_1 - C_7 -алкілкарбоніл, гідрокси- C_1 - C_7 -алкілкарбоніл, C_1 - C_7 -алкокси- C_1 - C_7 -алкілкарбоніл, аміно- C_1 - C_7 -алкілкарбоніл, (N)-моно- або (N,N-) ди-(C_1 - C_7 -алкіл)-аміно- C_1 - C_7 -алкілкарбоніл, C_1 - C_7 -алканоїламіно- C_1 - C_7 -алкілкарбоніл, галоген- C_1 - C_7 -алкоксикарбоніл, (феніл або нафтил або (краще - моно- або біциклічний) гетероциклі)-оксикарбоніл, (феніл або нафтил або гетероциклі)- C_1 - C_7 -алкоксикарбоніл, (N,N-) ди-(C_1 - C_7 -алкіл)-аміно- C_1 - C_7 -алкоксикарбоніл, карбамоїл, N-моно- або N,N-ди-(нафтил або феніл або гетероциклі)-амінокарбоніл, ціаногрупу, C_1 - C_7 -алкілен, що є незаміщеним або містить до 4 C_1 - C_7 -алкільних замісників і пов'язаний із двома сусідніми кільцевими атомами арильного фрагменту, сульфеніл, сульфініл, C_1 - C_7 -алкілсульфініл, (феніл або нафтил або гетероциклі)-сульфініл, де феніл або нафтил є незаміщеним або заміщений краще одним або більшою кількістю, більш краще - 1-3 C_1 - C_7 -алкільними фрагментами, феніл- або нафтил- C_1 - C_7 -алкілсульфініл, сульфеніл, (феніл або нафтил або гетероциклі)-сульфеніл, де феніл

або нафтил є незаміщеним або заміщений краще одним або більшою кількістю, більш краще - 1-3 C_1 - C_7 -алкільними фрагментами, (феніл або нафтил або гетероциклі)- C_1 - C_7 -алкілсульфеніл, сульфамойл і N-моно- або N,N-ди-(C_1 - C_7 -алкіл, феніл-, нафтил, гетероциклі, феніл- C_1 - C_7 -алкіл, нафтил- C_1 - C_7 -алкіл і/або гетероциклі)- C_1 - C_7 -алкіл)-аміносульфеніл;

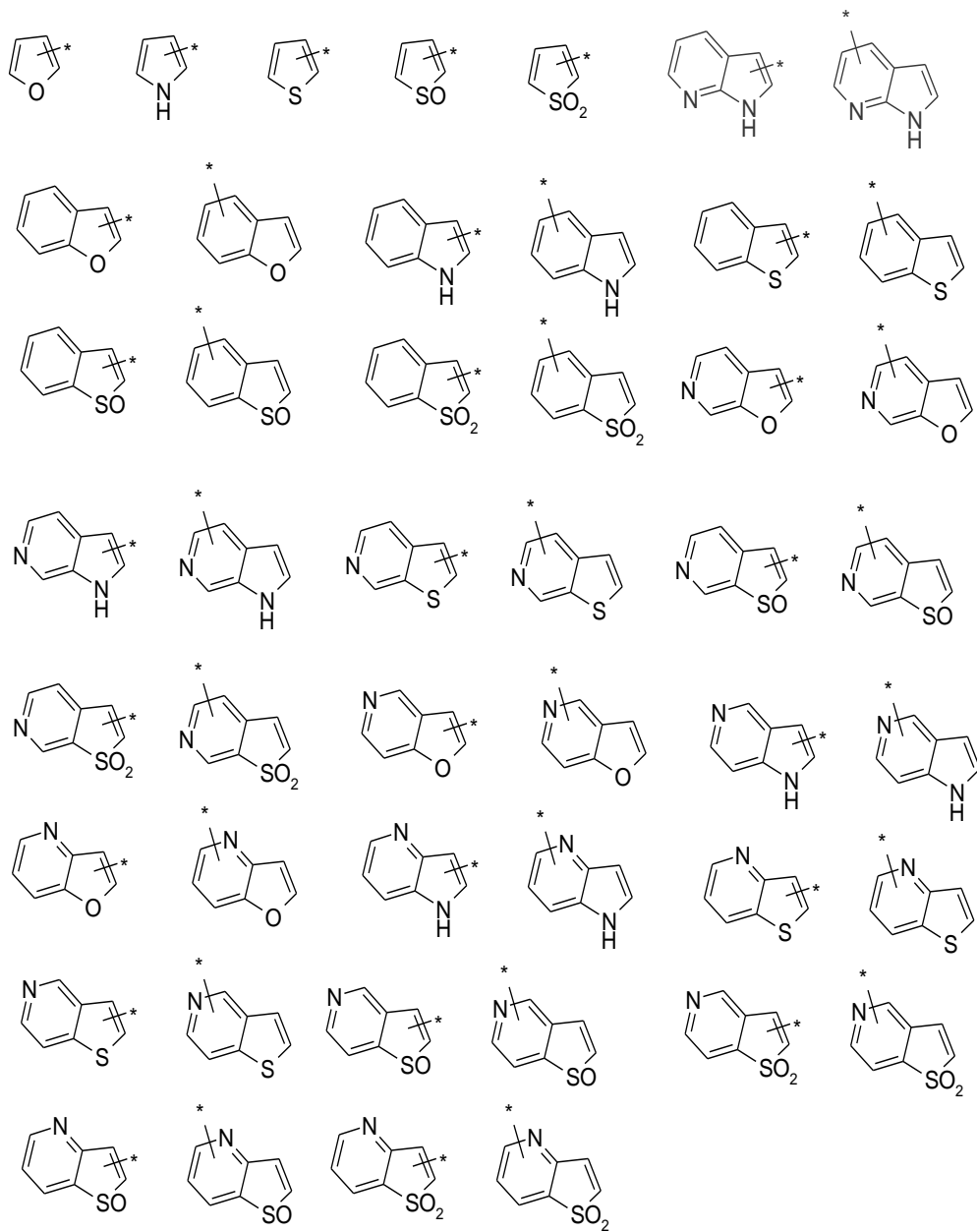
де будь-який феніл або нафтил або гетероциклі (цей гетероциклі краще є таким, як визначено для гетероцикліла, більш краще - обраний із групи, що включає піроліл, фураніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл і тієніл), зазначений у якості замісника або у якості частини замісника заміщеного арилу, зазначеного в одному із двох попередніх абзаців, є незаміщеним або містить у якості замісників один або більшу кількість, краще - до 3 фрагментів, незалежно вибраних із групи, що включає C_1 - C_7 -алкіл, C_1 - C_7 -алкеніл, C_1 - C_7 -алкініл, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, такий як трифторметил, галоген, краще - фтор, хлор, бром або йод, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, фенілоксигрупу, нафтилоксигрупу, феніл- або нафтил- C_1 - C_7 -алкоксигрупу, C_1 - C_7 -алканоїлоксигрупу, феніл- або нафтил- C_1 - C_7 -алканоїлоксигрупу, аміногрупу, моно- або ди-(C_1 - C_7 -алкіл, феніл, нафтил, феніл- C_1 - C_7 -алкіл, нафтил- C_1 - C_7 -алкіл, C_1 - C_7 -алканоїл і/або феніл- або нафтил- C_1 - C_7 -алканоїл)-аміногрупу, карбоксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксикарбоніл, феноксикарбоніл, нафтилоксикарбоніл, феніл- C_1 - C_7 -алкілоксикарбоніл, нафтил- C_1 - C_7 -алкоксикарбоніл, карбамоїл, N-моно- або N,N-ди-(C_1 - C_7 -алкіл, феніл, нафтил, феніл- C_1 - C_7 -алкіл і/або нафтил- C_1 - C_7 -алкіл)-амінокарбоніл, ціаногрупу, сульфеніл, сульфамойл, N-моно- або N,N-ди-(C_1 - C_7 -алкіл, феніл, нафтил, феніл- C_1 - C_7 -алкіл і/або нафтил- C_1 - C_7 -алкіл)-аміносульфеніл і нітрогрупу, або, краще, якщо зазначені кращі замісники, один або більша кількість цих зазначених замісників.

Незаміщений або заміщений гетероциклі краще є моно- або біциклічним гетероциклічним фрагментом - ненасиченої, частково насиченою або насиченою кільцевою системою, що краще містить від 3 до 22 (більш краще - від 3 до 14) кільцевих атомів і один або більшу кількість, краще - 1-4, гетероатомів, незалежно вибраних із групи, що включає азот (=N-, -NH- або заміщений -NH-), кисень і сірку (-S-, S(=O)- або S(=O)₂-), що не заміщена або містить один або більшу кількість, наприклад, до 3, замісників, краще незалежно вибраних із групи, що включає замісники, зазначені вище для арилу (де краще такі замісники, які містять S, O або галоген, які пов'язані з гетероциклілом, не пов'язані з кільцевим атомом азоту), оксогрупу (=O) і тіооксогрупу (=S). Краще, якщо незаміщений або заміщений гетероциклі обраний із числа наступних фрагментів:

181

96282

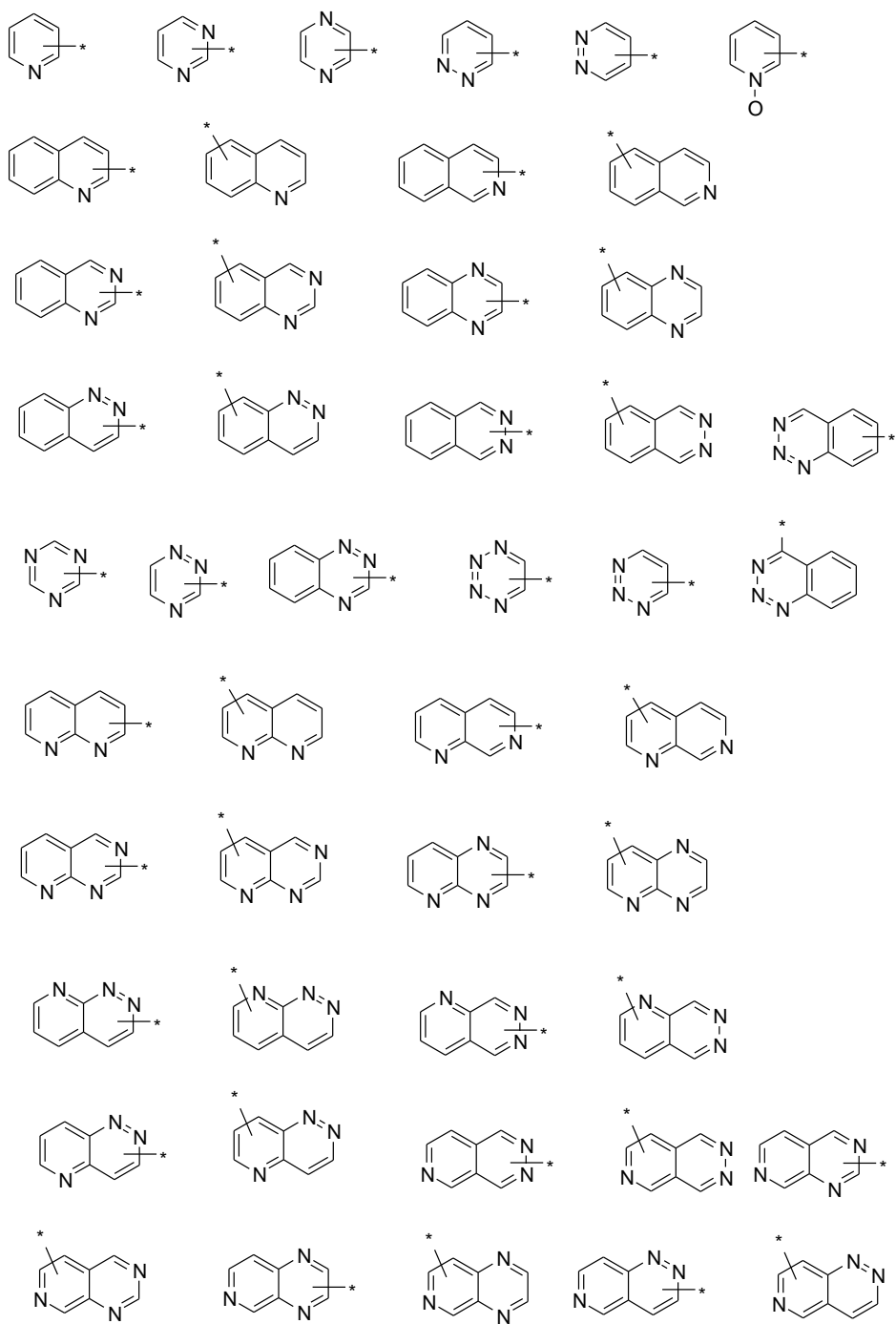
182



183

96282

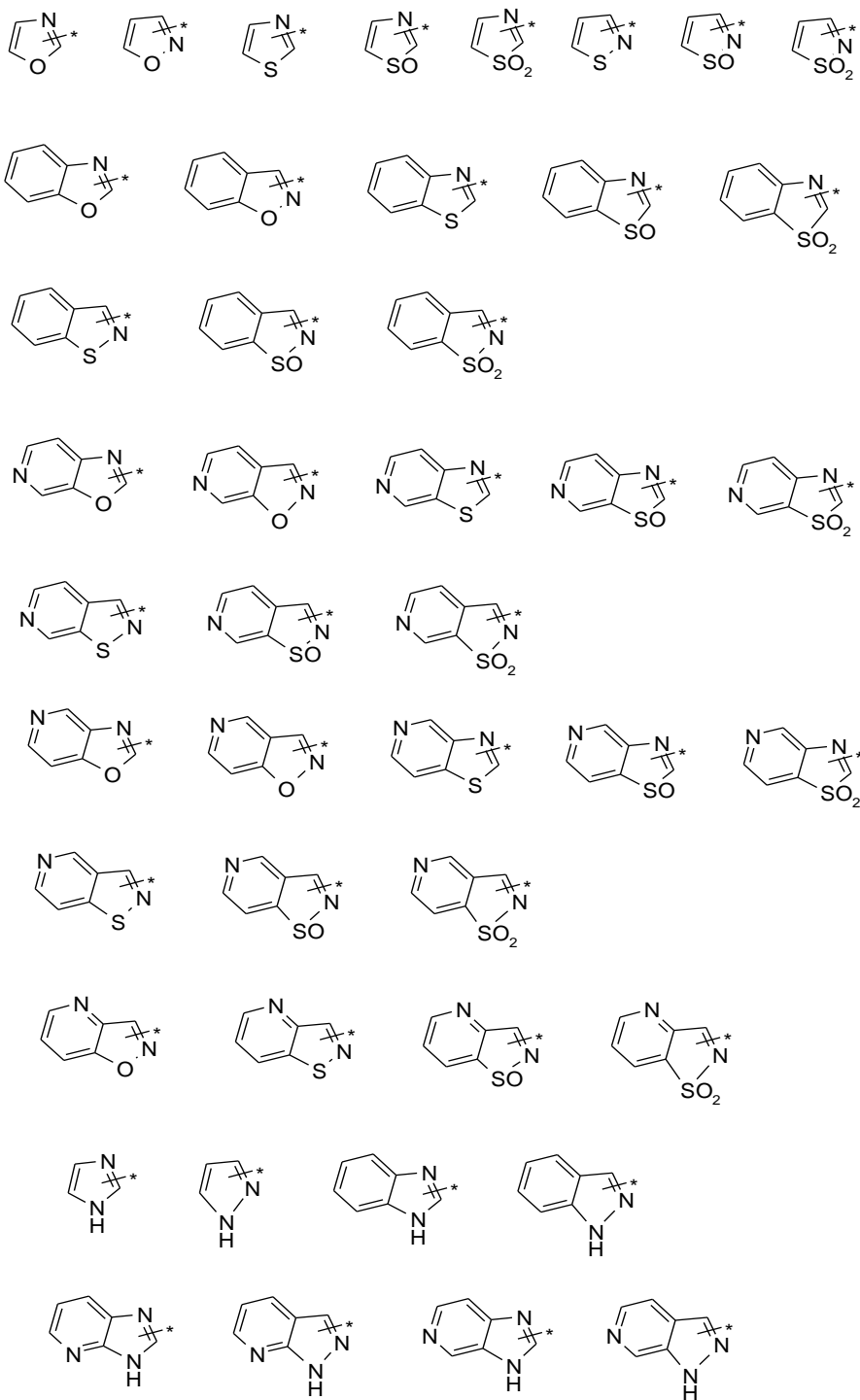
184

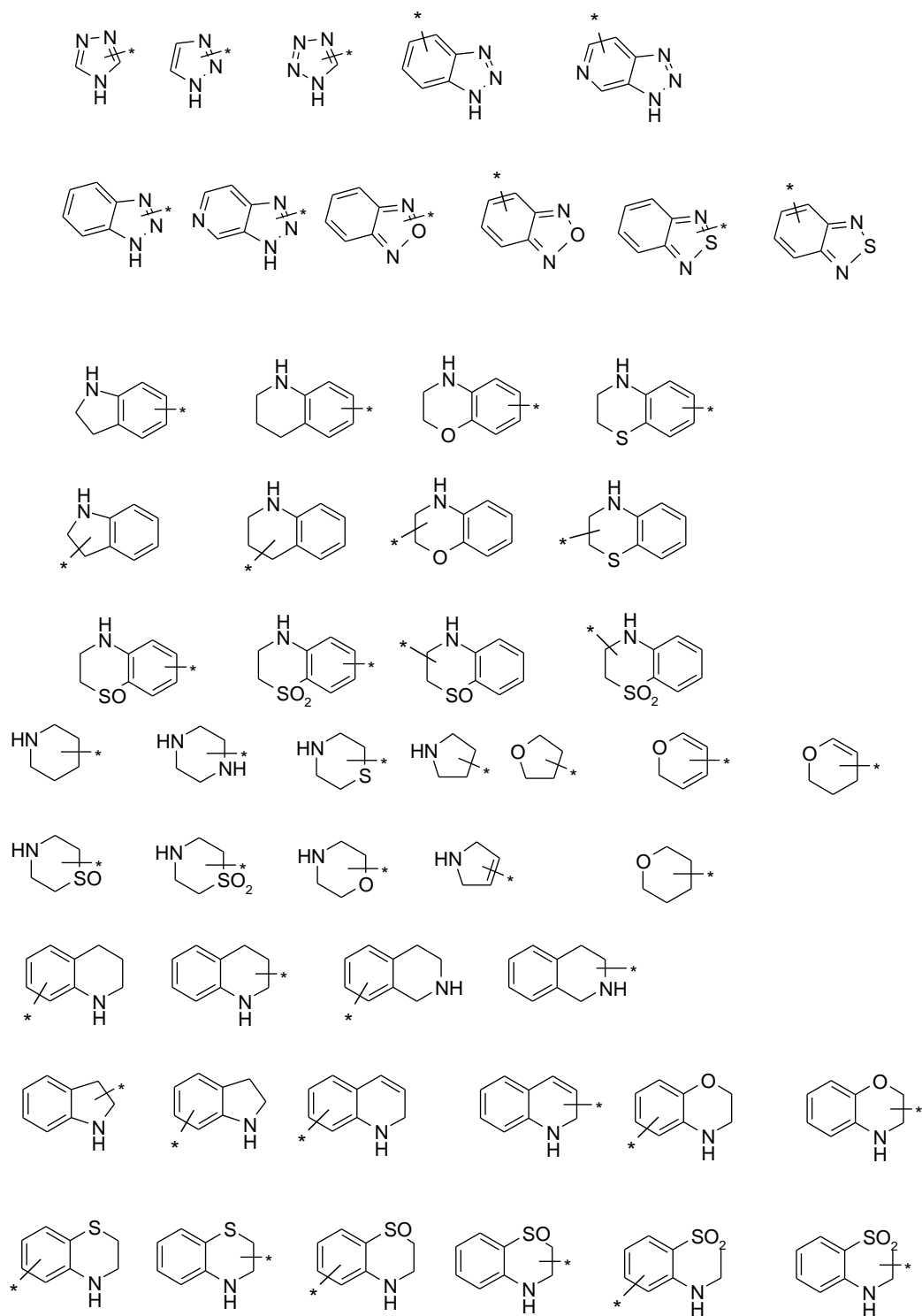


185

96282

186

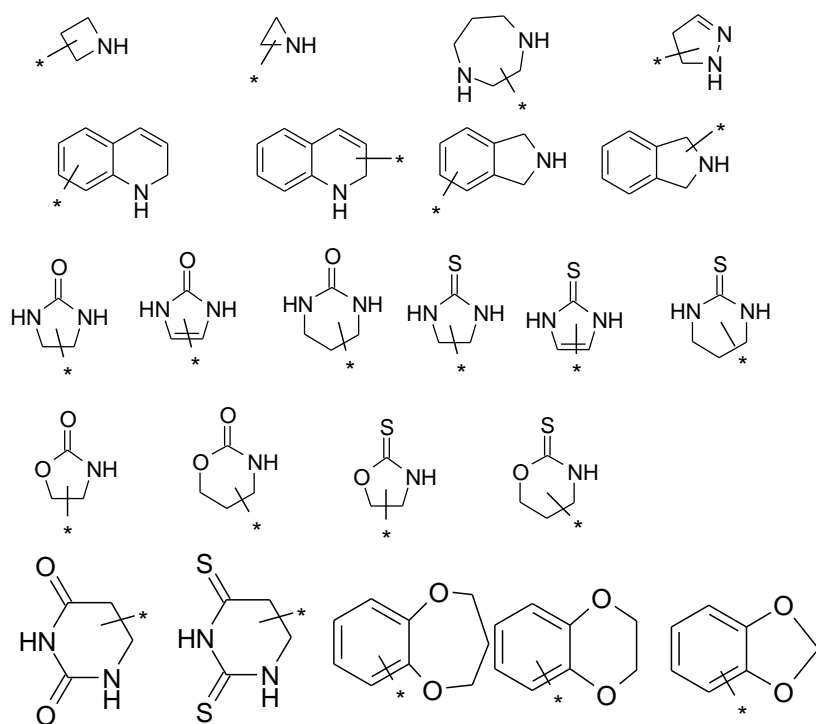




189

96282

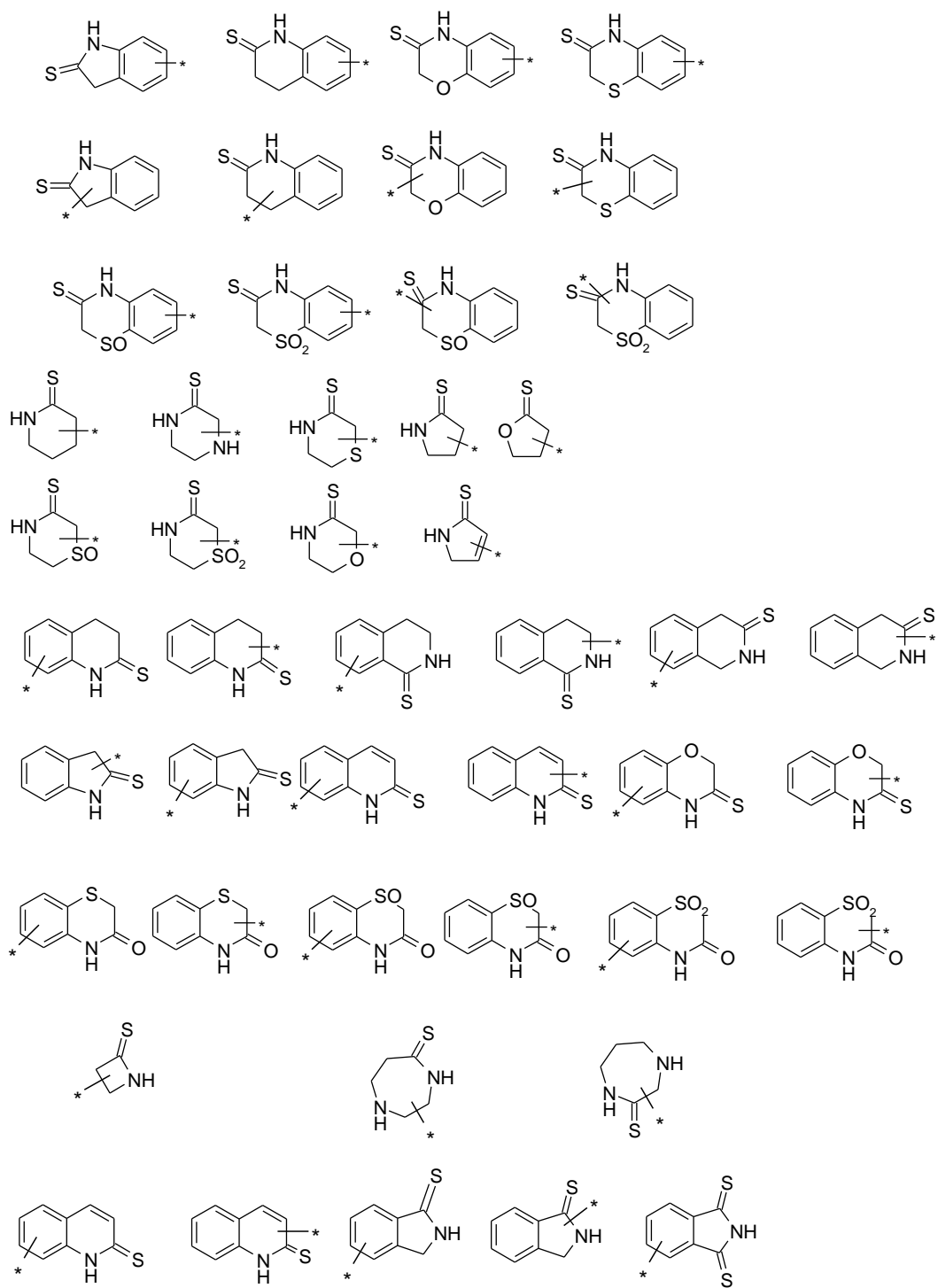
190

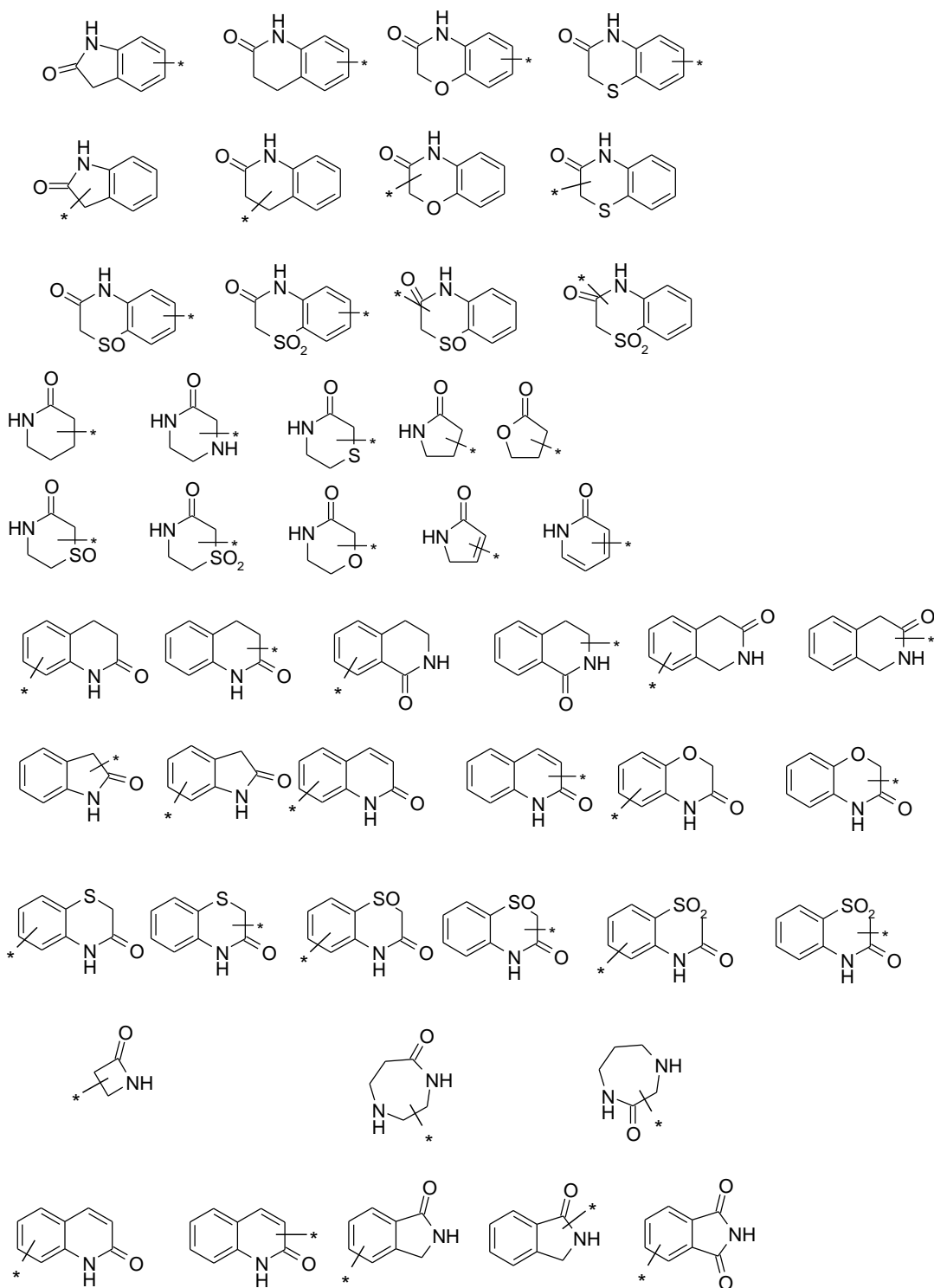


191

96282

192





де в кожному випадку, коли міститься Н, пов'язаний з кільцевим атомом, і зв'язок, відзначений зірочкою, що з'єднує відповідний гетероциклічний фрагмент із іншою частиною молекули, Н можна замінити на зазначений зв'язок і якщо міститься один або більша кількість додаткових атомів Н, пов'язаних з кільцевим атомом, їх можна замінити на один або більшу кількість описаних вище замісників. У якості незаміщеного або заміщеного гетероцикліла особливо кращими є тет-

рагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, піридил, тіофеніл, тіазоліл, піразоліл, індоліл, хінолініл або 2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-оніл, кожний з яких є незаміщеним або містить один або більшу кількість, наприклад, до 3 замісників, незалежно вибраних із числа замісників, зазначених вище для заміщеного арилу, краще - один або більшу кількість, більш краще - до 3 фрагментів, незалежно вибраних із групи, що включає С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алокси-С₁-С₇-алкіл, галоген-С₁-С₇-

алкіл, оксо-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алканоїл, феніл, галоген,, краще - хлор або бром, гідроксигрупу, С₁-С₇-алкоксигрупу, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкоксигрупу, феноксигрупу, галоген-С₁-С₇-алкоксигрупу, аміногрупу, С₁-С₇-алканоїламіногрупу, С₁-С₇-алкансульфоніл і ціаногрупу.

Незаміщений або заміщений циклоалкіл краще являє собою моно- або біциклічний, більш краще - моноциклічний С₃-С₁₀-циклоалкіл, що може містити один або більшу кількість подвійних і/або потрійних зв'язків і є незаміщеним або містить один або більшу кількість, наприклад, від 1 до 4 замісників, краще незалежно вибраних із числа замісників, зазначених вище у якості замісників для арилу, краще - С₃-С₈-циклоалкіл, що є незаміщеним або містить до 4 замісників, вибраних із групи, що С₁-С₇-алкіл, феніл, що є незаміщеним або містить один або більшу кількість, краще - до 3 замісників, незалежно вибраних із групи, що містить С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіл, галоген-С₁-С₇-алкіл, оксо-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алканоїл, феніл, галоген, такий як хлор, гідроксигрупу, С₁-С₇-алкоксигрупу, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкоксигрупу, галоген-С₁-С₇-алкоксигрупу, феноксигрупу, аміногрупу, С₁-С₇-алканоїламіногрупу, карбамоїл, С₁-С₇-алкансульфоніл і ціаногрупу, карбамоїл і ціаногрупу; кращим є циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил або циклооктил, що є незаміщеним або містить до 4 замісників, вибраних із групи, що включає гідроксигрупу, гідрокси-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкіл, карбамоїл і ціаногрупу.

Ацил краще являє собою незаміщений або заміщений арилкарбоніл або -сульфоніл, незаміщений або заміщений гетероциклікарбоніл або -сульфоніл, незаміщений або заміщений циклоалкілкарбоніл або -сульфоніл, форміл або (незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений арил-С₁-С₇-алкіл, незаміщений або заміщений гетероциклі-С₁-С₇-алкіл або незаміщений або заміщений циклоалкіл-С₁-С₇-алкіл)-карбоніл або -сульфоніл, або (краще - якщо пов'язаний з N, S або O) незаміщений або заміщений алкілоксикарбоніл, незаміщений або заміщений арилоксикарбоніл, незаміщений або заміщений гетероциклілоксикарбоніл, незаміщений або заміщений циклоалкілоксикарбоніл, незаміщений або заміщений арил-С₁-С₇-оксикарбоніл, незаміщений або заміщений гетероциклі-С₁-С₇-оксикарбоніл, незаміщений або N-моно- або N,N-ди-(незаміщений або заміщений арил, незаміщений або заміщений гетероциклі, незаміщений або заміщений циклоалкіл, незаміщений або заміщений арил-С₁-С₇-алкіл, незаміщений або заміщений гетероциклі-С₁-С₇-алкіл, незаміщений або заміщений циклоалкіл-С₁-С₇-алкіл або незаміщений або заміщений алкіл)-амінокарбоніл або -аміносульфоніл, за умови, що приєднані оксикарбонільні фрагменти краще пов'язані з атомом азоту іншої частини молекули; кращими ацильними фрагментами є С₁-С₇-алканоїл, що є незаміщеним або містить один

або більшу кількість, краще - до 3, наприклад, 1 або 2 фрагменти, незалежно вибраних із групи, що включає гідроксигрупу, аміногрупу, N-моно- або N,N-ди-С₁-С₇-алкіламіногрупу і С₁-С₇-алканоїламіногрупу, таку як ацетил, 2-метилпропіоніл, 2-етилбутирил, 3-метилбутирил, 3,3-диметилбутирил, 2,2-диметилпропіоніл, 3,3-диметилбутирил, 3-гідрокси-2,2-диметилпропіоніл, N,N-диметиламіноацетил або 2-(N-ацетиламіно)-4-метилбутирил, незаміщений або моно-, ди- або три-(галоген, С₁-С₇-алкокси і/або С₁-С₇-алкіл)-заміщений бензоїл або нафтоїл, такий як 4-метилбензоїл або 3,4-диметоксибензоїл, феніл- або нафтил-С₂-С₇-алканоїл, де феніл або нафтил є незаміщеним або заміщеним або містить один або більшу кількість, краще - до 3 С₁-С₇-алкоксильних замісників, таких як 3-фенілпропіоніл, 2,2-диметил-2-фенілацетил або 3-етоксифенілацетил, С₃-С₈-циклоалкілкарбоніл, що є незаміщеним або містить один або більшу кількість, наприклад, до 4 замісників, незалежно вибраних із групи, що включає С₁-С₇-алкіл, карбамоїл і ціаногрупу, такий як циклопропілкарбоніл, 2,2,3,3-тетраметилциклопропілкарбоніл, 1-карбамоїлциклопропілкарбоніл, циклобутилкарбоніл або 1-ціаноциклопропілкарбоніл, бензо[b]тіофенілкарбоніл, такий як бензо[b]тіофен-2-карбоніл, тетрагідрофуранілкарбоніл, такий як тетрагідрофуран-2-карбоніл, піперидинілкарбоніл, що є незаміщеним або містить у якості замісників С₁-С₇-алканоїл, такий як 1-ацетилпіперидин-4-карбоніл, С₁-С₇-алкілсульфоніл, такий як метилсульфоніл, (феніл- або нафтил)-С₁-С₇-алкілсульфоніл, такий як фенілметансульфоніл, [С₁-С₇-алкіл-, феніл-, галоген-нижч. алкіл-, галоген, оксо-С₁-С₇-алкіл-, С₁-С₇-алкілокси-, феніл-С₁-С₇-алкокси-, галоген-С₁-С₇-алкілокси-, фенокси-, С₁-С₇-алканоїламіно-, С₁-С₇-алкілсульфоніл, ціано і/або С₁-С₇-алкілсульфоніл-](моно-, ди- або три-)заміщений) (феніл- або нафтил)- С₁-С₇-алкілсульфоніл або (незаміщений або [С₁-С₇-алкіл-, феніл-, галоген-нижч. алкіл-, галоген, оксо-С₁-С₇-алкіл-, С₁-С₇-алкілокси-, феніл-С₁-С₇-алкокси-, галоген-С₁-С₇-алкілокси-, фенокси-, С₁-С₇-алканоїламіно-, С₁-С₇-алкілсульфоніл, ціано і/або С₁-С₇-алкілсульфоніл-](моно-, ди- або три-)заміщений) (феніл- або нафтил)-сульфоніл, де, якщо міститься більше одного замісника, то замісники незалежно обрані із числа зазначених, таких як метансульфоніл, фенілметансульфоніл, фенілсульфоніл, нафталін-1-сульфоніл, нафталін-2-сульфоніл, толуол-4-сульфоніл, 4-ізопропілбензолсульфоніл, біфеніл-4-сульфоніл, 2-трифторметилбензолсульфоніл, 3-трифторметилбензолсульфоніл, 4-трифторметилсульфоніл, 4-хлорбензолсульфоніл, 3-хлорбензолсульфоніл, 2-хлорбензолсульфоніл, 2,4-дифторбензолсульфоніл, 2,6-дифторбензолсульфоніл, 2,5-дихлорбензолсульфоніл, 2,4-дихлорбензолсульфоніл, 3,4-дихлорбензолсульфоніл, 3,5-дихлорбензолсульфоніл, 2,3-

дихлорбензолсульфоніл, 3-
метоксибензолсульфоніл, 4-
метоксибензолсульфоніл, 2,5-
диметоксибензолсульфоніл, 2,4-
диметоксибензолсульфоніл, 4-
трифторметоксибензолсульфоніл, 2-
бензилоксибензолсульфоніл, 4-
феноксибензолсульфоніл, 4-(2-оксопропіл)-
бензолсульфоніл, 3-ацетилбензолсульфоніл, 4-
ацетиламінобензолсульфоніл, 4-
ціанобензолсульфоніл, 3-ціанобензолсульфоніл, 2-
ціанобензолсульфоніл або 4-
метансульфонілбензолсульфоніл; галогентіофен-
2-сульфоніл, такий як 5-хлортіофен-2-сульфоніл,
хінолінсульфоніл, такий як хінолін-8-сульфоніл,
(C₁-C₇-алканойламіно і/або C₁-C₇-алкіл)-
заміщений тіазолсульфоніл, такий як 2-
ацетиламіно-4-метилтіазол-5-сульфоніл, (галоген
і/або C₁-C₇-алкіл)-заміщений піразолсульфоніл,
такий як 5-хлор-1,3-диметил-1Н-піразол-4-
сульфоніл, піридинсульфоніл, такий як піридин-3-
сульфоніл, N-моно- або N,N-ди-(C₁-C₇-алкіл, (не-
заміщений або C₁-C₇-алкіл- і/або галогензаміщен-
ний) феніл або нафтил, феніл-C₁-C₇-алкіл, наф-
тил-C₁-C₇-алкіл або C₃-C₈-циклоалкіл)-
амінокарбоніл, такий як C₁-C₇-
алкіламінокарбоніл, краще - N-трет-
бутиламінокарбоніл, N-феніламінокарбоніл, N-(3-
хлорфеніл)-амінокарбоніл або феніл-C₁-C₇-
алкіламінокарбоніл, краще - N-
бензиламінокарбоніл, або (C₁-C₇-алкіл, феніл,
нафтил, феніл-C₁-C₇-алкіл, нафтил-C₁-C₇-алкіл
і/або C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл)-оксикарбоніл,
наприклад, C₁-C₇, такий як метоксиетилкарбоніл,
ізопропілоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл,
ізобутилоксикарбоніл або 2-(метокси)-
етоксикарбоніл, або феніл-C₁-C₇-
алкілоксикарбоніл, такий як бензилоксикарбоніл.

3- – 7-Членне насичене вуглеводневе кільце,
що містить азот, утворене групами R3 і R4, що
може бути незаміщеним або заміщеним, краще є
незаміщеним або містить один або більшу кіль-
кість, наприклад, 1-4 замісника, краще незалежно
вибраних із числа зазначених вище у якості замі-
сників для арилу, краще є 4- – 7-членним кіль-
цем, що є незаміщеним або містить до 4 замісник-
ів, таких як замісник, обраний із групи, що
включає гідроксигрупу, галоген, такий як хлор, C₁-
C₇-алкіл, такий як метил, ціаногрупу, гідрокси-C₁-
C₇-алкіл, галоген-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алканойл,
такий як ацетил, C₁-C₇-алкоксигрупу, галоген-C₁-
C₇-алкоксигрупу, таку як трифторметоксигрупу,
гідрокси-C₁-C₇-алкоксигрупу і C₁-C₇-алкокси-C₁-
C₇-алкоксигрупу; краще, якщо групи R3 і R4 утво-
ряють піролідинове або піперидинове кільце, що є
незаміщеним або містить у якості замісників до 4
фрагментів, вибраних із групи, що включає C₁-C₇-
алкіл, гідроксигрупу, галоген, гідрокси-C₁-C₇-
алкіл, галоген-C₁-C₇-алкіл і ціаногрупу.

Т позначає метилен (CH₂) або, краще, карбо-
ніл (C(=O)).

У всіх наведених вище і нижче визначеннях
фахівець у даній області техніки без надмірного
експериментування або зусиль може виявити
придатні сполуки (наприклад, такі, які при їхній

наявності є досить стабільними для готування
лікарських засобів, наприклад, що мають період
напіврозкладання, що перевищує 30 с), і вони
краще входять в об'єм формули винаходу, і в її
об'єм входять тільки хімічно можливі зв'язки і
замісники (наприклад, у випадку подвійних або
потрійних зв'язків, що містять водень аміно- або
гідроксигрупи і т.п. варто виключати, щоб уникну-
ти таутомерії), а також таутомерні форми, якщо
вони містяться, особливо при рівновазі. Напри-
клад, по міркуванням стабільності або можливос-
ті існування з хімічної точки зору, краще, щоб
кінцеві атоми ланцюгів не являли собою кисень і
кисень, сірку і кисень, кисень і сірку або сірку і
сірку, за винятком випадку, коли містяться кіль-
цеві системи і т.п., які є досить стабільними.
Краще, щоб замісники, що приєднуються через О
(наприклад, в C₁-C₇-алкоксигрупі) або S, які є їх
частиною, не були пов'язані з атомом азоту, на-
приклад, у кільцях.

Солями краще є фармацевтично прийнятні
солі сполук формули I' або I. Їх можна одержати,
якщо містяться групи, що утворюють солі, такі як
основні або кислотні групи, які щонайменше част-
ково можуть перебувати в дисоційованому виді,
наприклад, у діапазоні рН від 4 до 10 у водяних
розчинах, або вони можуть бути виділені краще у
твердій формі, більш краще - у кристалічній фор-
мі.

Такі солі одержують, наприклад, у вигляді
селей приєднання з кислотами, краще - з органі-
чними або неорганічними кислотами, зі сполук
формули I, що містять основний атом азоту (на-
приклад, імінів або амінів), краще - фармацевти-
чно прийнятні солі. Придатними неорганічними
кислотами є, наприклад, галогеноводневі кислоти,
такі як хлористоводнева кислота, сірчана кислота
або фосфорна кислота. Придатними органічними
кислотами є, наприклад, карбонові, фосфонові,
сульфонові або сульфамінові кислоти, напри-
клад, оцтова кислота, пропіонова кислота, моло-
чна кислота, фумарова кислота, бурштинова кис-
лота, лимонна кислота, амінокислоти, такі як
глутамінова кислота або аспарагінова кислота,
малеїнова кислота, гідроксималеїнова кислота,
метилмалеїнова кислота, бензойна кислота, метан-
або етансульфонова кислота, етан-1,2-
дисульфонова кислота, бензолсульфонова кис-
лота, 2-нафталінсульфонова кислота, 1,5-
нафталіндисульфонова кислота, N-
циклогексилсульфамінова кислота, N-метил-, N-
етил- або N-пропілсульфамінова кислота або інші
органічні протонні кислоти, такі як аскорбінова
кислота.

У присутності негативно заряджених радика-
лів, таких як карбоксигрупа або сульфоніл, також
можна одержати солі з основами, наприклад, солі
металів або амонію, такі як солі лужного металу
або лужного металу, наприклад, солі натрію, ка-
лію, магнію або кальцію, або солі амонію з аміа-
ком або придатними органічними амінами, таки-
ми як третинні моноаміни, наприклад,
триетиламін або три(2-гідроксиетил)амін, або з
гетероциклічними основами, наприклад, N-
етилпіперидином або N,N'-диметилпіперазином.

Якщо в одній і тій же молекулі міститься основна група і кислотна група, то сполука формули I' або I також може утворювати внутрішні солі.

Для виділення і очищення також можна використовувати фармацевтично неприйнятні солі, наприклад, пікрати або перхлорати. Для терапевтичного застосування використовують тільки фармацевтично прийнятні солі або вільні сполуки (якщо їх можна включати у фармацевтичні препарати) і тому вони є кращими.

Внаслідок близького споріднення сполук у вільній формі і у формі їх солей, включаючи солі, які можна використовувати у якості проміжних продуктів, наприклад, при очищенні або ідентифікації сполук або їх солей, будь-яке зазначення на "сполуки", "вихідні речовини" і "проміжні продукти" вище і нижче в даному винаході, краще - на сполуку (сполуки) формули I' або I або їх попередники, варто розуміти також і як зазначення на одну або більшу кількість їх солей або суміш відповідної вільної сполуки, проміжного продукту і однієї або більшої кількості її солей, кожен з яких вважають такою, що включає і будь-який сольват, метаболічний попередник, такий як складний ефір або амід сполуки формули I' або I, або сіль будь-якої одної або більшої кількості із цих сполук, якщо це є придатним або доцільним і якщо явно не зазначено інше. Можна одержати різні кристалічні форми і вони також включені в об'єм даного винаходу.

Якщо для сполук, вихідних речовин, проміжних продуктів, солей, фармацевтичних препаратів, захворювань, порушень і т.п. використовується форма множини, це означає одну (краще) або більшу кількість сполук, солей, фармацевтичних препаратів, захворювань, порушень і т.п., якщо використовується форма однини, це означає включення множини (наприклад, також різних конфігураційних ізомерів однієї сполуки, наприклад, енантіомерів у рацематах і т. п.) або, краще, однина.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, залежно від вибору замісників містять два або більшу кількість асиметричних центрів. Кращими абсолютними конфігураціями є спеціально зазначені в даному винаході. Однак в об'єм даного винаходу входять їх будь-які можливі виділені або чисті диастереоізомери, енантіомери і геометричні ізомери та їх суміші, наприклад, суміші енантіомерів, такі як рацемати.

Як описано вище, сполуки, запропоновані в даному винаході, є інгібіторами активності реніну і тому їх можна використовувати для лікування гіпертензії, атеросклерозу, нестабільного коронарного синдрому, застійної серцевої недостатності, гіпертрофії серця, фіброзу серця, післяінфарктної кардіоміопатії, нестабільного коронарного синдрому, диастолічної дисфункції, хронічного захворювання нирок, фіброзу печінки, ускладнень, викликаних діабетом, таких як нефропатія, васкулопатія і невропатія, захворювань коронарних судин, рестенозу після ангіопластики, підвищеного внутрішньоочного тиску, глаукоми, аномального росту судин і/або гіперальдостеронізму, і/або додаткового порушення пізнавальної

здатності, хвороби Альцгеймера, слабоумства, станів тривоги і розладів пізнавальної здатності і т.п., краще якщо необхідно інгібування (особливо невідповідної) активності реніну.

"Невідповідна" активність реніну краще відноситься до стану теплокровної тварини, краще - людини, при якому активність реніну занадто висока для даної ситуації (наприклад, внаслідок одного або більшої кількості наступних проявів: порушення регуляції, понадекспресування, наприклад, внаслідок ампліфікації гена або перебудови хромосоми, або інфікування мікроорганізмами, такими як віруси, які експресують аберантний ген, аномальної активності, наприклад, що приводить до помилкової специфічності субстрату, або гіперактивності реніну, наприклад, що продукується в нормальних кількостях, занадто низької активності на шляхах видалення реніну, високої концентрації субстрату і т.п.) і/або приведе до прояву або підтримує залежне від реніну захворювання або порушення, зазначене вище і нижче, наприклад, внаслідок занадто високої активності реніну. Така невідповідна активність реніну може, наприклад, включати активність, що перевищує нормальну, або навіть активність, що перебуває в нормальному діапазоні або навіть нижче нормального діапазону, що, однак внаслідок попередніх, одночасних і/або наступних процесів, наприклад, сигнального, регуляторного впливу на інші процеси, більшої концентрації субстрату або продукту і т.п., приводить до прямої або непрямої підтримки або збереження захворювання або порушення, і/або активність, що сприяє виникненню і/або наявності захворювання або порушення будь-яким іншим шляхом. Невідповідна активність реніну може залежати або не залежати від паралельних інших механізмів, що підтримують захворювання або порушення, і/або профілактичний або терапевтичний вплив на додаток до інгібування реніну може включати або не включати інші механізми. Тому "залежне від" варто розуміти, як "залежне в тому числі від" (особливо у випадках, коли захворювання або порушення в дійсності залежить тільки від реніну), краще, як "краще залежне від", більш краще, як "в основному залежне від". Захворювання, що залежить від (особливо невідповідної) активності реніну, також може бути таким, котре у випадку інгібування реніну просто реагує на модуляцію активності реніну, краще - реагує сприятливим чином (наприклад, при цьому знижується артеріальний тиск).

Якщо зазначено захворювання або порушення, що залежить від (= "яке залежить від", "залежне") (особливо невідповідної) активності реніну (як у визначенні "застосування" у наступному абзаці) і особливо якщо зазначено сполуку формули I' або I для застосування для діагностики або медикаментозного лікування, яким краще є лікування захворювання або порушення, що залежить від невідповідної активності реніну, це краще відноситься до будь-якого одного або більшої кількості захворювань або порушень, які залежать від невідповідної активності натурального реніну і/або однієї або більшої кількості його

змінених або мutowаних форм.

Якщо нижче або вище використовується термін "застосування" (у вигляді дієслова або іменника) (що відноситься до застосування сполуки формули I' або I або її фармацевтично прийнятної солі, або до способу її застосування), це (якщо не зазначено інше або інше не впливає з контексту) включає один або більшу кількість наступних варіантів здійснення даного винаходу відповідно (якщо не зазначено інше): застосування для лікування захворювання або порушення, що залежить від (особливо невідповідної) активності реніну, застосування для готування фармацевтичних композицій, призначених для застосування для лікування захворювання або порушення, що залежить від (особливо невідповідної) активності реніну; спосіб застосування одної або більшої кількості сполук формули I' або I для лікування захворювання або порушення, що залежить від (особливо невідповідної) активності реніну; фармацевтичний препарат, що включає одну або більшу кількість сполук формули I' або I, призначених для лікування захворювання або порушення, що залежить від (особливо невідповідної) активності реніну; і одну або більшу кількість сполук формули I' або I, призначених для застосування для лікування захворювання або порушення теплокровної тварини, краще - людини, краще - захворювання, що залежить від (особливо невідповідної) активності реніну; залежно від того, що є придатним і доцільним, якщо не зазначено інше.

Терміни "лікувати", "лікування" або "терапія" відносяться до профілактики (наприклад, затримці або попередженню виникнення захворювання або порушення) або, краще до медикаментозного (включаючи, але не обмежуючись тільки ними) попередження, затримки виникнення і/або прогресування, паліативне лікування, вилікування, полегшення симптомів, ослаблення симптомів, поліпшення стану пацієнта, модулювання реніну і/або інгібування реніну) до лікування зазначеного захворювання (захворювань) або порушення (порушень), краще - одного або більшої кількості захворювань або порушень, зазначених вище або нижче.

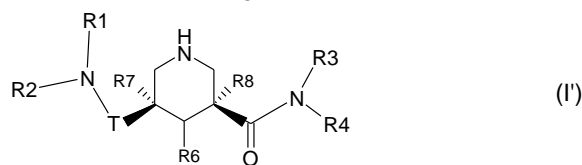
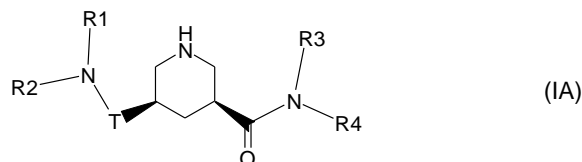
Кращі варіанти здійснення даного винаходу

Групи кращих варіантів здійснення даного винаходу, зазначені нижче, не слід розглядати, як обмежуючі, напроти, наприклад, для заміни загальних виражень або символів відповідними більш кращим визначенням, частині цих груп сполук можна замінити або змінювати з використанням наведених вище визначень або виключати, залежно від того, що доцільніше, і кожне з більш кращих визначень незалежно одне від одного можна ввести незалежно від одного або більшої кількості більш кращих визначень або разом з ними для інших більш кращих виражень або символів.

Даний винахід краще відноситься до сполуки формули I' або I, у якій фрагменти T-NR₁R₂ і NR₃R₄ приєднані в цис-конфігурації (у вигляді чистого ізомеру або суміші цис-ізомерів), або, альтернативно, у якій ці фрагменти приєднані в транс-конфігурації (у вигляді чистого ізомеру або

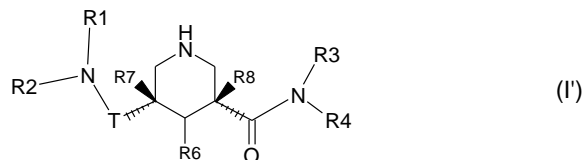
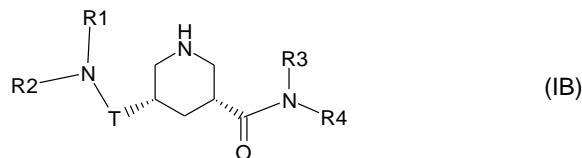
суміші транс-ізомерів) стосовно центрального піперидинового кільця.

Таким чином, даний винахід більш краще відноситься до сполуки формули I' або I, визначеної вище або нижче в даному винаході, що має конфігурацію, представлену наступною формулою IA або I',



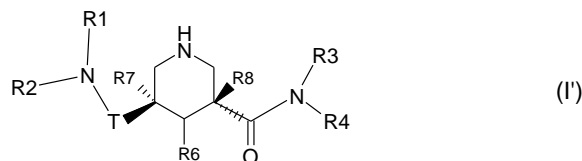
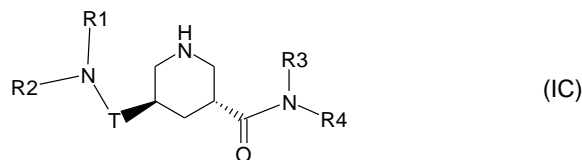
або (краще - фармацевтично прийнятної) її солі,

або, альтернативно, конфігурацією, представлену наступною формулою IB або I',

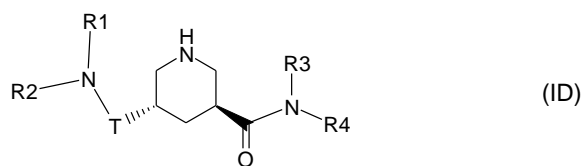


або (краще - фармацевтично прийнятної) її солі, де у формулі IA, I', IB і у формулі I' R₁, R₂, T, R₃ і R₄ є такими, як визначено вище або нижче для сполуки формули I або I'.

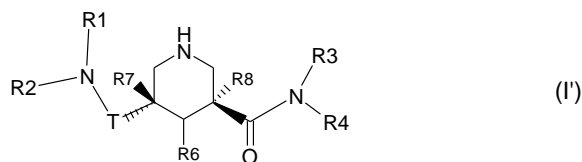
Альтернативно і також більш краще даний винахід відноситься до сполуки формули I' або I, визначеної вище або нижче в даному винаході, що має конфігурацію, представлену наступною формулою IC або I',



або до її фармацевтично прийнятної солі, або, альтернативно, конфігурацією, представлену наступною формулою ID або I',



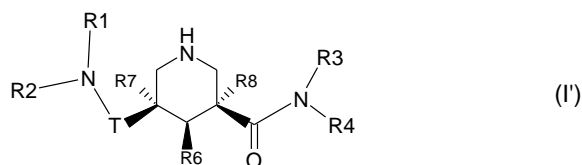
(ID)



(I')

або (краще - фармацевтично прийнятної) її солі, де у формулі IC, I', ID і у формулі I' R1, R2, T, R3 і R4 є такими, як визначено вище або нижче для сполуки формули I.

Якщо R6 не позначає водень, то кращі сполуки мають конфігурацію, представлену формулою у формулі I'



(I'')

У першому кращому варіанті здійснення даний винахід краще відноситься до сполуки формули I' або I, краще - I, у якій

R1 позначає водень, незаміщений або заміщений алкіл або незаміщений або заміщений циклоалкіл;

R2 позначає незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений арил, незаміщений або заміщений гетероцикліл або незаміщений або заміщений циклоалкіл;

R3 позначає водень або незаміщений або заміщений алкіл,

R4 позначає незаміщений або заміщений алкіл або ацил; і

T позначає карбоніл (C(=O));

або (краще - фармацевтично прийнятної) її солі;

де краще незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений циклоалкіл, незаміщений або заміщений арил і/або ацил є такими, як зазначено у визначеннях, наведених вище у якості кращих визначень.

В іншому кращому варіанті здійснення даний винахід кращий відноситься до сполуки формули I' або I, краще - I, у якій

R1 позначає водень, незаміщений або заміщений алкіл або незаміщений або заміщений циклоалкіл;

R2 позначає незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений арил, незаміщений або заміщений гетероцикліл або незаміщений або заміщений циклоалкіл;

R3 позначає водень або незаміщений або заміщений алкіл,

R4 позначає незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений арил, незаміще-

ний або заміщений гетероцикліл або ацил; і

T позначає карбоніл (C(=O));

або (краще - фармацевтично прийнятної) її солі;

де краще незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений циклоалкіл, незаміщений або заміщений арил, незаміщений або заміщений гетероцикліл і/або ацил є такими, як зазначено у визначеннях, наведених вище у якості кращих визначень.

Особливо кращим є сполука формули I' або I, краще - I, у якій

R1 позначає водень, C₁-C₇-алкіл, C₃-C₈-циклоалкіл або феніл-C₁-C₇-алкіл, краще - C₁-C₇-алкіл, такий як етил або ізопропіл, або C₃-C₈-циклоалкіл, такий як циклопропіл;

R2 позначає феніл-C₁-C₇-алкіл, нафтил-C₁-C₇-алкіл, піридил-C₁-C₇-алкіл, індоліл-C₁-C₇-алкіл, 1H-піроло[2,3-b]піридил-C₁-C₇-алкіл, хінолініл-C₁-C₇-алкіл, 1H-піридин-2-оніл-C₁-C₇-алкіл, тіофеніл-C₁-C₇-алкіл, хроманіл-C₁-C₇-алкіл, 2,3-дигідробензофураніл-C₁-C₇-алкіл, феніл, 4H-бензо[1,4]оксазин-3-оніл, 3,4-дигідро-1H-хінолін-2-оніл, або позначає ацил, такий як фенілкарбоніл або індолілкарбоніл, де кожний феніл, нафтил, піридил, індоліл, піроло[2,3-b]піридил, хінолініл 1H-піридин-2-оніл, тіофеніл, хроманіл, 2,3-дигідробензофураніл, 3,4-дигідро-1H-хінолін-2-оніл або 4H-бензо[1,4]оксазин-3-оніл, зазначений для R2 вище, є незаміщеним або містить у якості замісників один або більшу кількість, краще - до 3 фрагментів, незалежно вибраних із групи, що включає C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл, галоген-C₁-C₇-алкіл, гідрокси-C₁-C₇-алкіл, феніл, феніл, що є моно-, ди- або тризаміщеним і містить у якості замісників галоген, гідроксигрупу, C₁-C₇-алкоксигрупу, і/або C₁-C₇-алкіл; галоген, гідроксигрупу, C₁-C₇-алкоксигрупу, ціаногрупу, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкоксиалкіл, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіламіно-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алканоліаміногрупу, N-моно-C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіламінокарбоніл, C₁-C₇-алканолі і C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкоксигрупу;

R3 позначає водень, C₁-C₇-алкіл, такий як метил;

R4 обраний із групи, що включає:

- розгалужений C₄-C₁₀-алкіл, що може бути незаміщеним або містити у якості замісників одну або більшу кількість, наприклад, 1 або 2 групи, обрані із групи, що включає:

незаміщений або заміщений гетероцикліл, краще - піроліл, фураніл, тіеніл, тіазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, піридил або піримідиніл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, як це описано в даному винаході, краще - незаміщеним; незаміщений або заміщений арил, краще - незаміщений або заміщений феніл, описаний у даному винаході; галоген, гідроксигрупу, C₁-C₇-алкоксигрупу, галоген-C₁-C₇-алкоксигрупу, таку як трифторметоксигрупу, гідрокси-C₁-C₇-алкоксигрупу і N-моно- або N,N-ди-(C₁-C₇-алкіл)-амінокарбоніл;

- C₁-C₇-алкіл, що має лінійний ланцюг, що може бути пов'язаний з кінцевим або некінцевим атомом вуглецю і який може бути незаміщеним

або містити у якості замісників одну або більшу кількість, наприклад, 1 або 2 групи, обрані із групи, що включає:

незаміщений або заміщений гетероциклі, краще - морфолінову групу, тіоморфолінову групу, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіофеніл, піридил або піролідин-2-оніл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, як це описано в даному винаході, краще - незаміщеним; незаміщений або заміщений арил, краще - незаміщений або заміщений феніл, описаний у даному винаході; незаміщений або заміщений C_3 - C_8 -циклоалкіл, такий як циклогептил, циклогексил або циклопентил, який є незаміщеним або заміщеним, як це описано у даному винаході; галоген, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген- C_1 - C_7 -алкоксигрупу, таку як трифторметоксигрупу, гідрокси- C_1 - C_7 -алкоксигрупу, N-моно- або N,N-ди-(C_1 - C_7 -алкіл)-аміногрупу і N-моно- або N,N-ди-(C_1 - C_7 -алкіл)-амінокарбоніл;

- незаміщений або заміщений C_3 - C_8 -циклоалкіл, такий як циклогексил або циклопропіл, що є незаміщеним або заміщеним, як це описано в даному винаході;

- незаміщений або заміщений арил, такий як феніл, що є незаміщеним або заміщеним, як це описано в даному винаході;

- незаміщений або заміщений гетероциклі, такий як піридил, піролінініл або піперидиніл, що є незаміщеним або заміщеним, як це описано в даному винаході, або

- ацил, такий як (незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений арил- C_1 - C_7 -алкіл, незаміщений або заміщений гетероциклі- C_1 - C_7 -алкіл або незаміщений або заміщений циклоалкіл- C_1 - C_7 -алкіл) -сульфоніл, краще - феніл-метансульфоніл;

або R3 і R4 разом утворюють піролідинове або піперидинове кільце, що є незаміщеним або у якості замісників містить до 4 фрагментів, вибраних із групи, що включає C_1 - C_7 -алкіл, гідроксигрупу, галоген, гідрокси- C_1 - C_7 -алкіл, галоген- C_1 - C_7 -алкіл і ціаногрупу; і

T позначає карбоніл або метилен;

або (краще - фармацевтично прийнятна) її сіль.

Також особливо кращою є сполука формули I' або I, краще - I, у якій

R1 позначає водень, C_1 - C_7 -алкіл, C_3 - C_8 -циклоалкіл або феніл- C_1 - C_7 -алкіл, краще - C_1 - C_7 -алкіл, такий як етил або ізопропіл, або C_3 - C_8 -циклоалкіл, такий як циклопропіл;

R2 позначає феніл- C_1 - C_7 -алкіл, нафтил- C_1 - C_7 -алкіл, піридил- C_1 - C_7 -алкіл, індоліл- C_1 - C_7 -алкіл, 1H-піроло[2,3-b]піридил- C_1 - C_7 -алкіл, хінолініл- C_1 - C_7 -алкіл, 1H-піридин-2-оніл- C_1 - C_7 -алкіл, 4H-бензо[1,4]оксазин-3-оніл, 3,4-дигідро-1H-хінолін-2-оніл, де кожний феніл, нафтил, піридил, індоліл, піроло[2,3-b]піридил, хінолініл 1H-піридин-2-оніл, 3,4-дигідро-1H-хінолін-2-оніл або 4H-бензо[1,4]оксазин-3-оніл, зазначений для R2 вище, є незаміщеним або містить у якості замісників один або більшу кількість, краще - до 3 фрагментів, незалежно вибраних із групи, що включає C_1 -

C_7 -алкіл, C_1 - C_7 -алкокси- C_1 - C_7 -алкіл, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, феніл, галоген, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, C_1 - C_7 -алкокси- C_1 - C_7 -алкоксиалкіл, C_1 - C_7 -алкокси- C_1 - C_7 -алкіламіно- C_1 - C_7 -алкіл, C_1 - C_7 -алканоїламіногрупу, N-моно- C_1 - C_7 -алкокси- C_1 - C_7 -алкіламінокарбоніл, і C_1 - C_7 -алкокси- C_1 - C_7 -алкоксигрупу;

R3 позначає водень, C_1 - C_7 -алкіл, такий як метил;

R4 обраний із групи, що включає:

- розгалужений C_4 - C_{10} -алкіл, що може бути незаміщеним або містити у якості замісників одну або більшу кількість, наприклад, 1 або 2 групи, обрані із групи, що включає:

незаміщений або заміщений гетероциклі, краще - піроліл, фураніл, тіеніл, тіазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, піридил або піримідиніл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, як це описано в даному винаході, краще - незаміщеним; незаміщений або заміщений арил, краще - незаміщений або заміщений феніл, описаний у даному винаході; галоген, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген- C_1 - C_7 -алкоксигрупу, таку як трифторметоксигрупу, гідрокси- C_1 - C_7 -алкоксигрупу і N-моно- або N,N-ди-(C_1 - C_7 -алкіл)-амінокарбоніл;

- C_1 - C_7 -алкіл, що має лінійний ланцюг, що може бути пов'язаний з кінцевим або некінцевим атомом вуглецю і який може бути незаміщеним або містити у якості замісників одну або більшу кількість, наприклад, 1 або 2 групи, обрані із групи, що включає:

незаміщений або заміщений гетероциклі, краще - морфолінову групу, тіоморфолінову групу, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл або тетрагідротіофеніл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, як це описано в даному винаході, краще - незаміщеним; незаміщений або заміщений арил, краще - незаміщений або заміщений феніл, описаний у даному винаході; незаміщений або заміщений C_3 - C_8 -циклоалкіл, такий як циклогексил, що є незаміщеним або заміщеним, як це описано в даному винаході; галоген, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген- C_1 - C_7 -алкоксигрупу, таку як трифторметоксигрупу, гідрокси- C_1 - C_7 -алкоксигрупу і N-моно- або N,N-ди-(C_1 - C_7 -алкіл)-амінокарбоніл;

- незаміщений або заміщений C_3 - C_8 -циклоалкіл, такий як циклогексил, що є незаміщеним або заміщеним, як це описано в даному винаході, або

- ацил, такий як (незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений арил- C_1 - C_7 -алкіл, незаміщений або заміщений гетероциклі- C_1 - C_7 -алкіл або незаміщений або заміщений циклоалкіл- C_1 - C_7 -алкіл) -сульфоніл, краще - феніл-метансульфоніл;

або R3 і R4 разом утворюють піролідинове або піперидинове кільце, що є незаміщеним або у якості замісників містить до 4 фрагментів, вибраних із групи, що включає C_1 - C_7 -алкіл, гідроксигрупу, галоген, гідрокси- C_1 - C_7 -алкіл, галоген- C_1 - C_7 -алкіл і ціаногрупу;

або (краще - фармацевтично прийнятна) її

сіль.

Кращі визначення для R1

У якості R1 кращим є водень, C₁-C₇-алкіл, галоген-C₁-C₇-алкіл, феніл-C₁-C₇-алкіл, або C₃-C₈-циклоалкіл. Більш краще, якщо R1 позначає C₁-C₇-алкіл, такий як метил, етил, ізопропіл або н-бутил, краще - етил, ізопропіл або н-бутил або позначає C₃-C₈-циклоалкіл, такий як C₃-, C₄-, C₅- або C₆-циклоалкіл, найбільш краще, якщо R1 позначає циклопропіл.

Кращі визначення для R2

У якості R2 кращими є ці або, краще, будь-які інші фрагменти, зазначені в даному винаході, як такі, що входять у визначення R2.

У першому кращому варіанті здійснення R2 позначає незаміщений або заміщений, краще - заміщений алкіл.

Кращими прикладами алкілу є C₁-C₇-алкіли, що мають розгалужений або лінійний ланцюг, які можуть бути заміщеними або незаміщеними. Кращі приклади включають метил, етил, ізопропіл, н-пропіл, н-бутил, втор-бутил або трет-бутил, більш краще - метил, етил або ізопропіл, найбільш краще - метил. Алкільний фрагмент краще є моно-, ди- або тризаміщеним, більш краще - монозаміщеним. Придатні замісники для алкільного фрагмента є такими, як визначено в даному винаході, краще - C₁-C₄-алкоксигрупа, галоген, гідроксигрупа, незаміщений або заміщений, краще - заміщений феніл, незаміщений або заміщений, краще - заміщений нафтил, незаміщений або заміщена, краще - незаміщена феніл- або нафтилоксигрупа, незаміщена або заміщена, краще - незаміщена феніл- або нафтил-C₁-C₇-алкілоксигрупа, незаміщений або заміщений, краще - заміщений гетероцикліл, незаміщений або заміщений, краще - незаміщений циклоалкіл, нітрогрупа, аміногрупа, аміно-C₁-C₇-алкіл, N-моно- або N,N-дизаміщений амінокарбоніл, карбоксил і ціаногрупу, більш краще - незаміщений або заміщений, краще - заміщений феніл, незаміщений або заміщений, краще - заміщений нафтил, незаміщена або заміщена, краще - незаміщена феніл- або нафтилоксигрупа, або незаміщений або заміщений, краще - заміщений гетероцикліл, найбільш краще - незаміщений або заміщений, краще - заміщений феніл або незаміщений або заміщений, краще - заміщений гетероцикліл. У зв'язку із цим гетероциклільний фрагмент краще є моно- або біциклічним. Кращими є ароматичні кільцеві системи або, зокрема, у випадку, якщо включено біциклічний фрагмент, то частково насичені кільцеві системи, краще, якщо одне з кілець є ароматичним, а друге є насиченим або частково насиченим, найбільш кращими є ароматичні. Гетероциклільний фрагмент краще містить 1, 2 або 3, більш краще - 1 або 2, найбільше краще - 1 гетероатом, обраний із групи, що включає O, N і S, більш краще - S і N. Особливо кращі приклади включають 5- або 6-членні кільця, краще - що містять атом азоту або сірки, краще - піридил або 1H-піридин-2-оніл або тіофеніл; або біциклічні кільцеві системи, краще - що містять атом N або O, краще - індоліл, 1H-індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, 1,2,3,4-тетрагідро-1,4-

бензоксазиніл, 2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-оніл, піроло[2,3-b]піридил, хроманіл або 2,3-дигідробензофураніл.

Кожний фрагмент, зазначений вище, як заміщений, краще - феніл або гетероцикліл, може містити один або більшу кількість, наприклад, до 3 замісників. В одному варіанті здійснення феніл краще є дизаміщеним. В іншому варіанті здійснення феніл краще є тризаміщеним. Гетероциклільний фрагмент може краще бути моно- або тризаміщеним. Придатні замісники для цих фрагментів краще незалежно обрані із групи, що містить C₁-C₇-алкіл, гідрокси-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алканойлокси-C₁-C₇-алкіл, аміно-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіламіно-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алканойламіно-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкілсульфоніламіно-C₁-C₇-алкіл, карбокси-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкоксикарбоніл-C₁-C₇-алкіл, галоген, гідроксигрупу, C₁-C₇-алкоксигрупу, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкоксигрупу, карбокси-C₁-C₇-алкоксигрупу, аміно-C₁-C₇-алкоксигрупу, N-C₁-C₇-алканойламіно-C₁-C₇-алкоксигрупу, карбамоїл-C₁-C₇-алкіл, карбамоїл-C₁-C₇-алкоксигрупу, N-C₁-C₇-алкілкарбамоїл-C₁-C₇-алкоксигрупу, C₁-C₇-алканойл, C₁-C₇-алкілокси-C₁-C₇-алканойл, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алканойл, карбоксил, карбамоїл, N-C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкілкарбамоїл, галоген-C₁-C₇-алкіл, феніл, феніл, що є моно-, ди- або тризаміщеним і містить у якості замісників галоген, гідроксигрупу, C₁-C₇-алкоксигрупу, і/або C₁-C₇-алкіл; ціаногрупу, C₁-C₇-алканойламіногрупу і N-моно-C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіламінокарбоніл; більш краще - C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл, галоген-C₁-C₇-алкіл, гідрокси-C₁-C₇-алкіл, феніл, феніл, що є моно-, ди- або тризаміщеним і містить у якості замісників галоген, гідроксигрупу, C₁-C₇-алкоксигрупу, і/або C₁-C₇-алкіл; галоген, гідроксигрупу, C₁-C₇-алкоксигрупу, ціаногрупу, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкоксиалкіл, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіламіно-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алканойламіногрупу, N-моно-C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіламінокарбоніл, C₁-C₇-алканойл і C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкоксигрупу. Гетероциклільний фрагмент краще є заміщеним по атому N, якщо він міститься.

У другому варіанті здійснення R2 краще являє собою незаміщений або заміщений арил.

Кращі приклади арилу включають феніл або нафтил, більш краще - феніл. Якщо арильний фрагмент є заміщеним, то він краще є моно- або дизаміщеним. В одному варіанті здійснення арильний фрагмент є тризаміщеним. Найбільш краще, якщо арил є дизаміщеним. Придатними замісниками є визначені в даному винаході, краще - C₁-C₇-алкіл, гідрокси-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алканойлокси-C₁-C₇-алкіл, аміно-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкіламіно-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алканойламіно-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкілсульфоніламіно-C₁-C₇-алкіл, карбокси-C₁-C₇-алкіл, C₁-C₇-алкоксикарбоніл-C₁-C₇-алкіл, галоген, гідроксигрупа, C₁-C₇-алкоксигрупа, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкоксигрупа, карбокси-C₁-C₇-алкоксигрупа, аміно-C₁-C₇-алкоксигрупа, N-C₁-C₇-

алканойламіно-С₁-С₇-алкоксигрупа, карбамоїл-С₁-С₇-алкіл, карбамоїл-С₁-С₇-алкоксигрупа, N-С₁-С₇-алкілкарбамоїл-С₁-С₇-алкоксигрупа, С₁-С₇-алканойл, С₁-С₇-алкілокси-С₁-С₇-алканойл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алканойл, карбоксил, карбамоїл, N-С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкілкарбамоїл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алканойламіногрупа, галоген-С₁-С₇-алкіл, феніл, феніл, що є моно-, ди- або тризаміщеним і містить у якості замісників галоген, гідроксигрупу, С₁-С₇-алкоксигрупу, і/або С₁-С₇-алкіл; ціаногрупа, С₁-С₇-алканойламіногрупа, і N-моно-С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіламінокарбоніл;

більш краще - С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіл, галоген-С₁-С₇-алкіл, гідрокси-С₁-С₇-алкіл, феніл, феніл, що є моно-, ди- або тризаміщеним і містить у якості замісників галоген, гідроксигрупу, С₁-С₇-алкоксигрупу, і/або С₁-С₇-алкіл; галоген, гідроксигрупа, С₁-С₇-алкоксигрупа, ціаногрупа, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкоксиалкіл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіламіно-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алканойламіногрупу, N-моно-С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіламінокарбоніл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алканойламіногрупа, галоген-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алканойл і С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкоксигрупа, ще більш краще - С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкоксигрупа, ціаногрупа, С₁-С₇-алканойл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алканойламіногрупа, галоген, галоген-С₁-С₇-алкіл і С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкоксигрупа, найбільш краще - С₁-С₇-алкіл, ціаногрупа, С₁-С₇-алканойл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алканойламіногрупа, галоген, галоген-С₁-С₇-алкіл і С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкоксигрупа.

У третьому варіанті здійснення R2 краще являє собою незаміщений або заміщений гетероцикл.

Гетероциклічний фрагмент краще є моно- або біциклічним, більш краще - біциклічним. В одному варіанті здійснення гетероциклічний фрагмент краще є моноциклічним. Кращими є ароматичні кільцеві системи або частково насичені кільцеві системи, зокрема, коли одне з кілець є ароматичним, а друге є насиченим або частково насиченим, найбільш кращими є частково насичені. Гетероциклічний фрагмент краще містить 1, 2 або 3, більш краще - 1 або 2, найбільше краще - 2 гетероатоми, вибраних із групи, що включає O, N і S, більш краще - O і N. Кращі приклади включають біциклічні 10-членні кільця, що краще містять атом азоту, краще - хіноліл, ізохіноліл, 1,2,3,4-тетрагідро-1,4-бензоксазиніл, 4Н-бензо[1,4]оксазин-3-оніл, 3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазил, 3,4-дигідро-1Н-хінолін-2-оніл, або 4Н-бензо[1,4]тіазин-3-оніл; більш краще - хіноліл, ізохіноліл, 1,2,3,4-тетрагідро-1,4-бензоксазиніл, 4Н-бензо[1,4]оксазин-3-оніл, 3,4-дигідро-1Н-хінолін-2-оніл або 4Н-бензо[1,4]тіазин-3-оніл; або біциклічні 9-членні кільцеві системи, що краще містять атом N, краще - індоліл, 1Н-індазоліл, бензотіофеніл, імідазо[1,2-а]піридил або 3Н-бензооксазол-2-оніл, більш краще - 4Н-бензо[1,4]оксазин-3-оніл, 3,4-дигідро-1Н-хінолін-2-оніл. В іншому варіанті здійснення гетероциклічний фрагмент краще являє собою моноциклічне 6-членне кільце, що краще містить атом N, краще - піримідил або піридил. Кожний гетероци-

кліл є незаміщеним або містить один або більшу кількість, наприклад, до 3 замісників, незалежно вибраних із групи, що містить С₁-С₇-алкіл, гідрокси-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алканойлокси-С₁-С₇-алкіл, аміно-С₁-С₇-алкіл, N-моно- або N,N-ди(С₁-С₇-алкіл)аміно-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіламіно-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алканойламіно-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкілсульфоніламіно-С₁-С₇-алкіл, карбокси-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкоксикарбоніл-С₁-С₇-алкіл, галоген, гідроксигрупу, С₁-С₇-алкоксигрупу, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкоксигрупу, карбокси-С₁-С₇-алкоксигрупу, аміно-С₁-С₇-алкоксигрупу, N-С₁-С₇-алканойламіно-С₁-С₇-алкоксигрупу, карбамоїл-С₁-С₇-алкіл, карбамоїл-С₁-С₇-алкоксигрупу, N-С₁-С₇-алкілкарбамоїл-С₁-С₇-алкоксигрупу, С₁-С₇-алканойл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алканойл, карбоксил, карбамоїл, N-С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкілкарбамоїл, галоген-С₁-С₇-алкіл, феніл, феніл, що є моно-, ди- або тризаміщеним і містить у якості замісників галоген, гідроксигрупу, С₁-С₇-алкоксигрупу, і/або С₁-С₇-алкіл; ціаногрупу, С₁-С₇-алканойламіногрупу и N-моно-С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіламінокарбоніл; більш краще - обраний із групи, що включає С₁-С₇-алкіл, гідрокси-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алканойлокси-С₁-С₇-алкіл, аміно-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіламіно-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алканойламіно-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкілсульфоніламіно-С₁-С₇-алкіл, карбокси-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкоксикарбоніл-С₁-С₇-алкіл, галоген, гідроксигрупу, С₁-С₇-алкоксигрупу, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкоксигрупу, карбокси-С₁-С₇-алкоксигрупу, аміно-С₁-С₇-алкоксигрупу, N-С₁-С₇-алканойламіно-С₁-С₇-алкоксигрупу, карбамоїл-С₁-С₇-алкіл, карбамоїл-С₁-С₇-алкоксигрупу, N-С₁-С₇-алкілкарбамоїл-С₁-С₇-алкоксигрупу, С₁-С₇-алканойл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алканойл, карбоксил, карбамоїл, N-С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкілкарбамоїл, галоген-С₁-С₇-алкіл, феніл, феніл, що є моно-, ди- або тризаміщеним і містить у якості замісників галоген, гідроксигрупу, С₁-С₇-алкоксигрупу, і/або С₁-С₇-алкіл; ціаногрупу, С₁-С₇-алканойламіногрупу и N-моно-С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіламінокарбоніл; ще більш краще - С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіл, галоген-С₁-С₇-алкіл, гідрокси-С₁-С₇-алкіл, феніл, феніл, що є моно-, ди- або тризаміщеним і містить у якості замісників галоген, гідроксигрупу, С₁-С₇-алкоксигрупу, і/або С₁-С₇-алкіл; галоген, гідроксигрупу, С₁-С₇-алкоксигрупу, ціаногрупу, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкоксиалкіл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіламіно-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алканойламіногрупу, N-моно-С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіламінокарбоніл, С₁-С₇-алканойл и С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкоксигрупу, N-моно- або N,N-ди(С₁-С₇-алкіл)аміно-С₁-С₇-алкіл, аміно-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкілокси-С₁-С₇-алканойл; ще більше краще - С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіл, галоген-С₁-С₇-алкіл, гідрокси-С₁-С₇-алкіл, феніл, феніл, що є моно-, ди- або тризаміщеним і містить у якості замісників галоген, гідроксигрупу, С₁-С₇-алкоксигрупу, і/або С₁-С₇-алкіл; галоген, гідроксигрупу, С₁-С₇-алкоксигрупу, ціаногрупу, С₁-С₇-

алкокси-С₁-С₇-алкоксиалкіл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіламіно-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алканоїламіногрупу, N-моно-С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіламінокарбоніл, С₁-С₇-алканоїл і С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкоксигрупу; ще більш краще - С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алканоїл, галоген-С₁-С₇-алкіл, гідрокси-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкоксигрупу, N-моно- або N,N-ди(С₁-С₇-алкіл)аміно-С₁-С₇-алкіл, аміно-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкілокси-С₁-С₇-алканоїл, феніл, або феніл, що є моно-, ди- або тризаміщеним і містить у якості замісників галоген, гідроксигрупу, С₁-С₇-алкоксигрупу, і/або С₁-С₇-алкіл, найбільше краще - С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіл, феніл, або феніл, що є моно-, ди- або тризаміщеним і містить у якості замісників галоген, гідроксигрупу, С₁-С₇-алкоксигрупу, і/або С₁-С₇-алкіл. Гетероциклічний фрагмент краще є заміщеним по атому N, якщо він міститься.

У четвертому варіанті здійснення R2 краще являє собою ацил, де ацил є таким, як визначено в даному винаході.

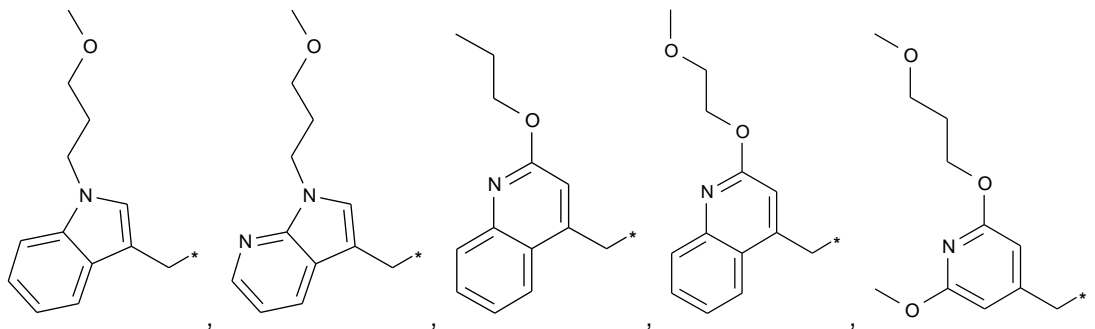
Ацил краще являє собою незаміщений або заміщений арилкарбоніл або -сульфоніл, незаміщений або заміщений гетероциклікарбоніл або -сульфоніл. Арил, що краще являє собою феніл, і гетероциклі мають такі ж кращі визначення, як феніл і гетероциклі, описані, як замісники заміщеного алкілу (див. перший варіант здійснення). Якщо R2 позначає ацил, то T краще позначає метилен. R₂ більш краще володіє одним зі значень, наведених у даному винаході, що не є ацилом.

Таким чином, R2 краще позначає піримідил, піридил, феніл-С₁-С₇-алкіл, нафтил-С₁-С₇-алкіл, піридил-С₁-С₇-алкіл, індоліл-С₁-С₇-алкіл, 1H-піроло[2,3-b]піридил-С₁-С₇-алкіл, хінолініл-С₁-С₇-алкіл, 1H-піридин-2-оніл-С₁-С₇-алкіл, тіофеніл-С₁-С₇-алкіл, хроманіл-С₁-С₇-алкіл, 2,3-дигідробензофураніл-С₁-С₇-алкіл, феніл, 4H-бензо[1,4]оксазин-3-оніл, 3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазил, 3,4-дигідро-1H-хінолін-2-оніл, або позначає ацил, такий як фенілкарбоніл або індолілкарбоніл, де кожний феніл, нафтил, піридил, піримідил, індоліл, піроло[2,3-b]піридил, хінолініл 1H-піридин-2-оніл, тіофеніл, хроманіл, 2,3-дигідробензофураніл, 3,4-дигідро-1H-хінолін-2-оніл, 3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазил або 4H-

бензо[1,4]оксазин-3-оніл, зазначений для R2 вище у якості замісника або частини замісника, є незаміщеним або містить у якості замісників один або більшу кількість, краще - до 3 фрагментів, незалежно вибраних із групи, що включає С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіл, галоген-С₁-С₇-алкіл, гідрокси-С₁-С₇-алкіл, феніл, феніл, що є моно-, ди- або тризаміщеним і містить у якості замісників галоген, гідроксигрупу, С₁-С₇-алкоксигрупу, і/або С₁-С₇-алкіл; галоген, гідроксигрупу, С₁-С₇-алкоксигрупу, ціаногрупу, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіламіно-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алканоїламіногрупу, N-моно-С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіламінокарбоніл, С₁-С₇-алканоїл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алканоїл, аміно-С₁-С₇-алкіл і С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкоксигрупу.

Таким чином, R2 краще позначає феніл-С₁-С₇-алкіл, нафтил-С₁-С₇-алкіл, піридил-С₁-С₇-алкіл, індоліл-С₁-С₇-алкіл, 1H-піроло[2,3-b]піридил-С₁-С₇-алкіл, хінолініл-С₁-С₇-алкіл, 1H-піридин-2-оніл-С₁-С₇-алкіл, тіофеніл-С₁-С₇-алкіл, хроманіл-С₁-С₇-алкіл, 2,3-дигідробензофураніл-С₁-С₇-алкіл, феніл, 4H-бензо[1,4]оксазин-3-оніл, 3,4-дигідро-1H-хінолін-2-оніл, або позначати ацил, такий як фенілкарбоніл або індолілкарбоніл, де кожний феніл, нафтил, піридил, індоліл, піроло[2,3-b]піридил, хінолініл 1H-піридин-2-оніл, тіофеніл, хроманіл, 2,3-дигідробензофураніл, 3,4-дигідро-1H-хінолін-2-оніл або 4H-бензо[1,4]оксазин-3-оніл, зазначений для R2 вище у якості замісника або частини замісника, є незаміщеним або містить у якості замісників один або більшу кількість, краще - до 3 фрагментів, незалежно вибраних із групи, що включає С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіл, галоген-С₁-С₇-алкіл, гідрокси-С₁-С₇-алкіл, феніл, феніл, що є моно-, ди- або тризаміщеним і містить у якості замісників галоген, гідроксигрупу, С₁-С₇-алкоксигрупу, і/або С₁-С₇-алкіл; галоген, гідроксигрупу, С₁-С₇-алкоксигрупу, ціаногрупу, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіламіно-С₁-С₇-алкіл, С₁-С₇-алканоїламіногрупу, N-моно-С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкіламінокарбоніл, С₁-С₇-алканоїл і С₁-С₇-алкокси-С₁-С₇-алкоксигрупу.

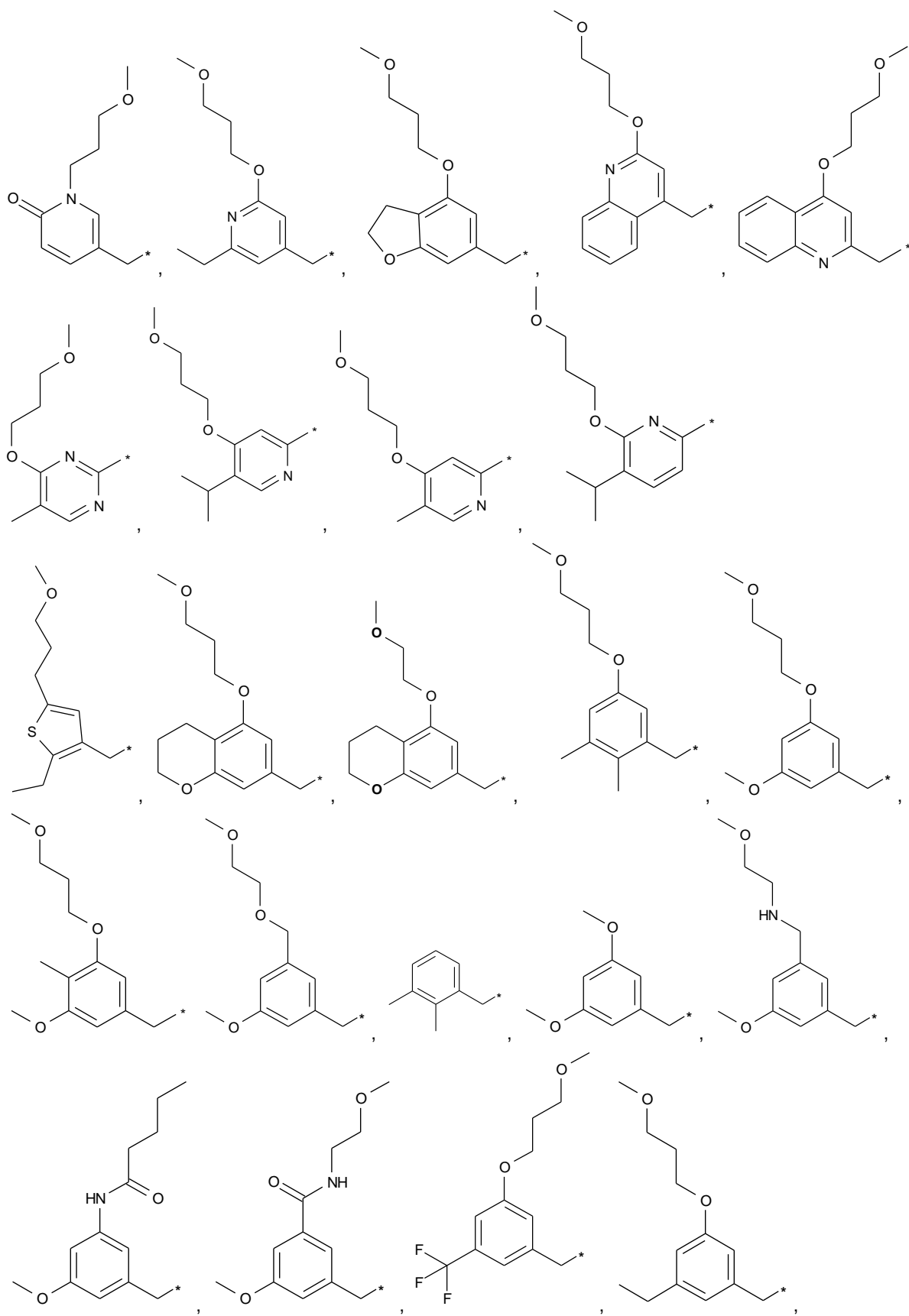
Особливо кращими прикладами для R2 є



213

96282

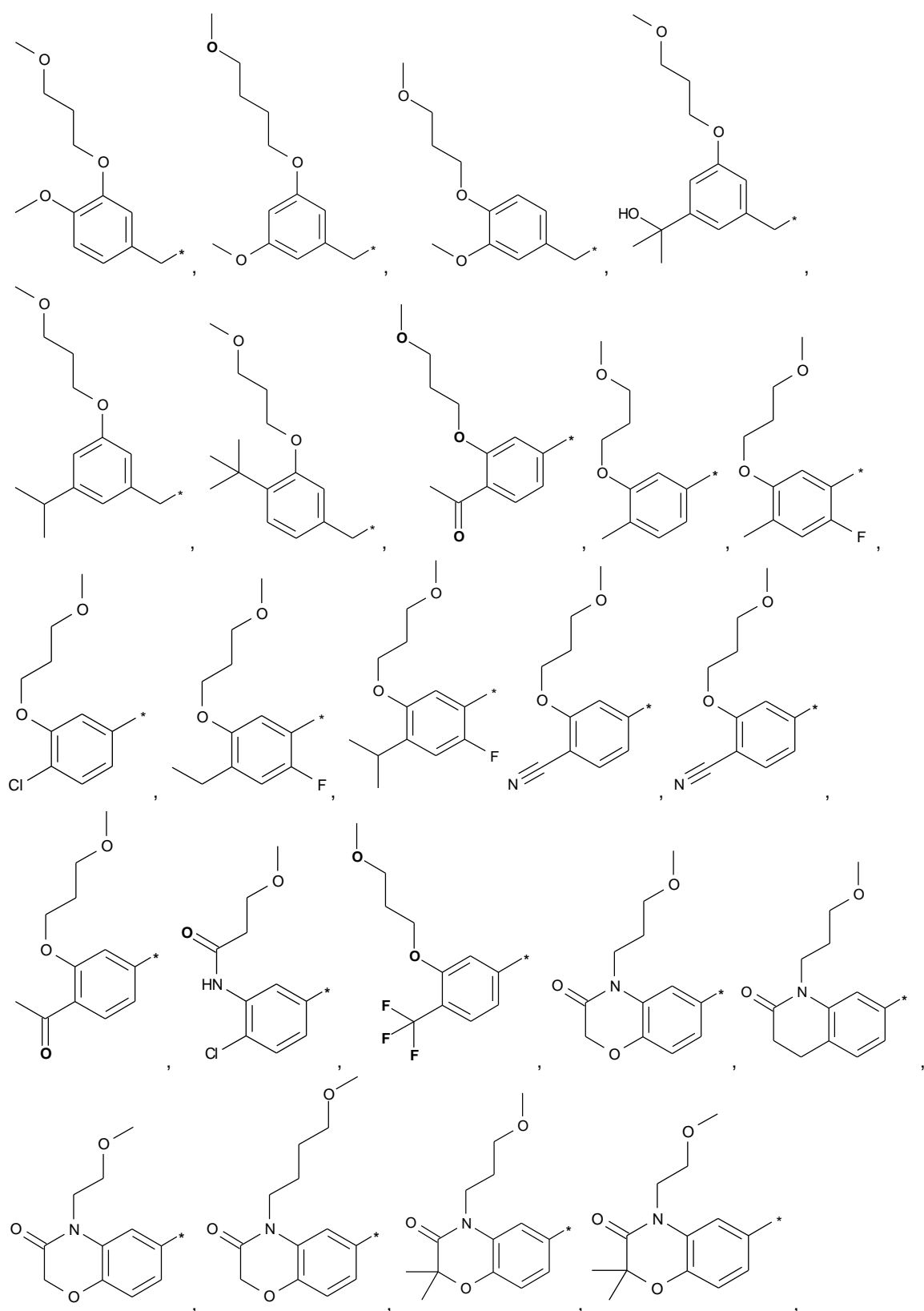
214



215

96282

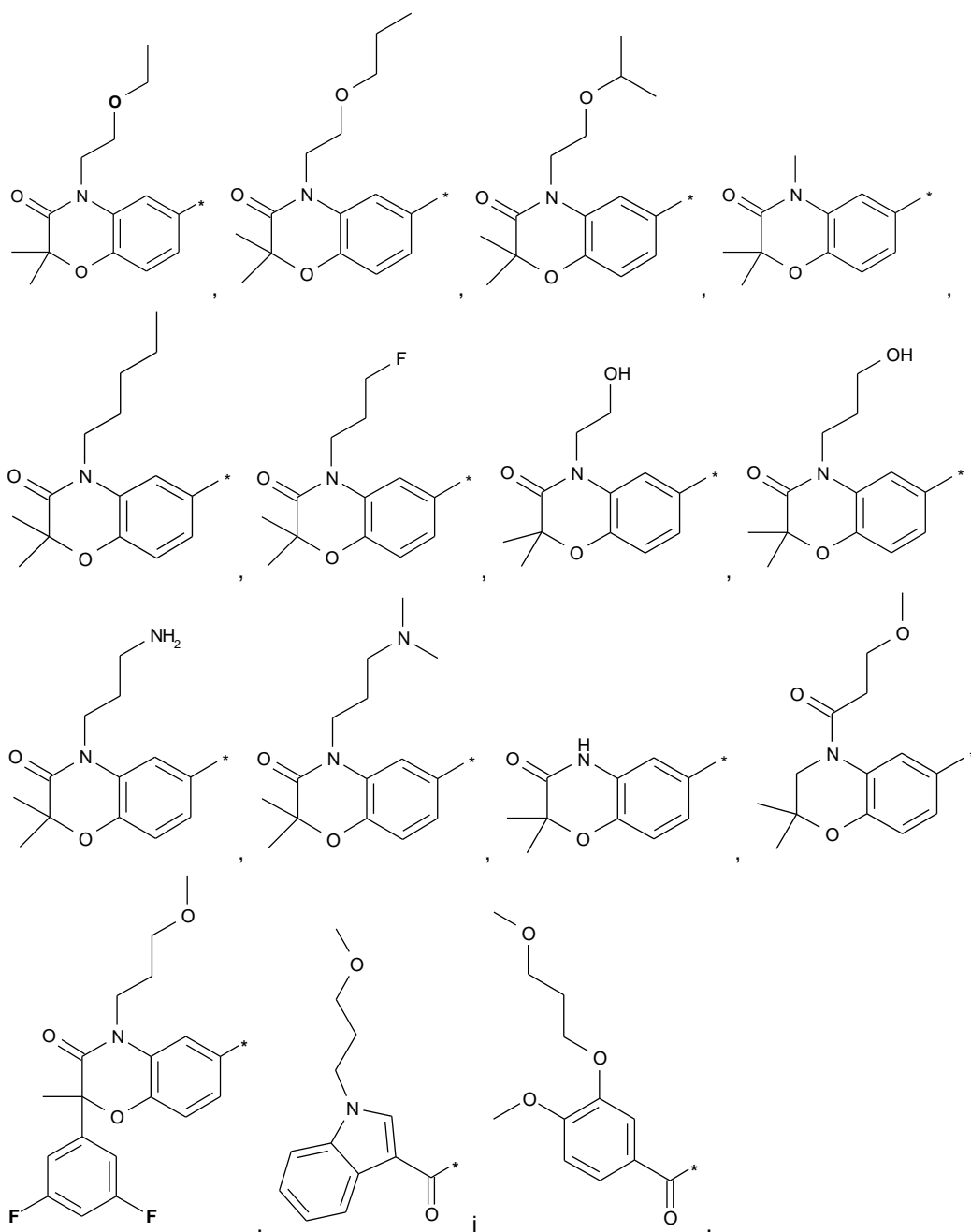
216



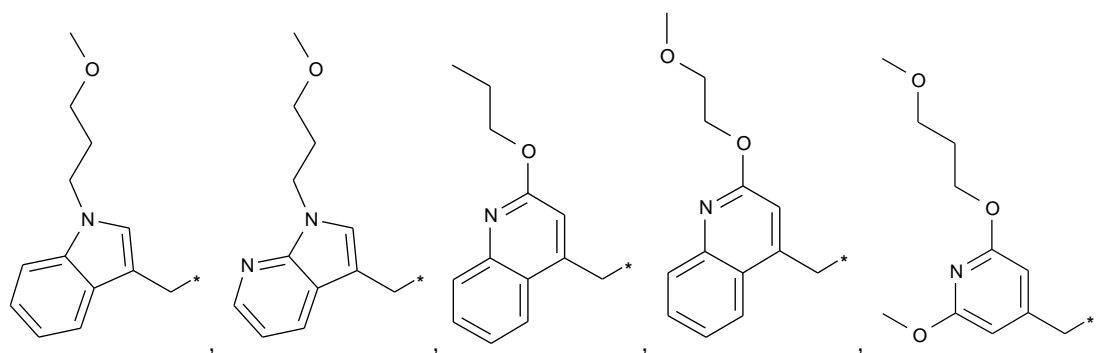
217

96282

218



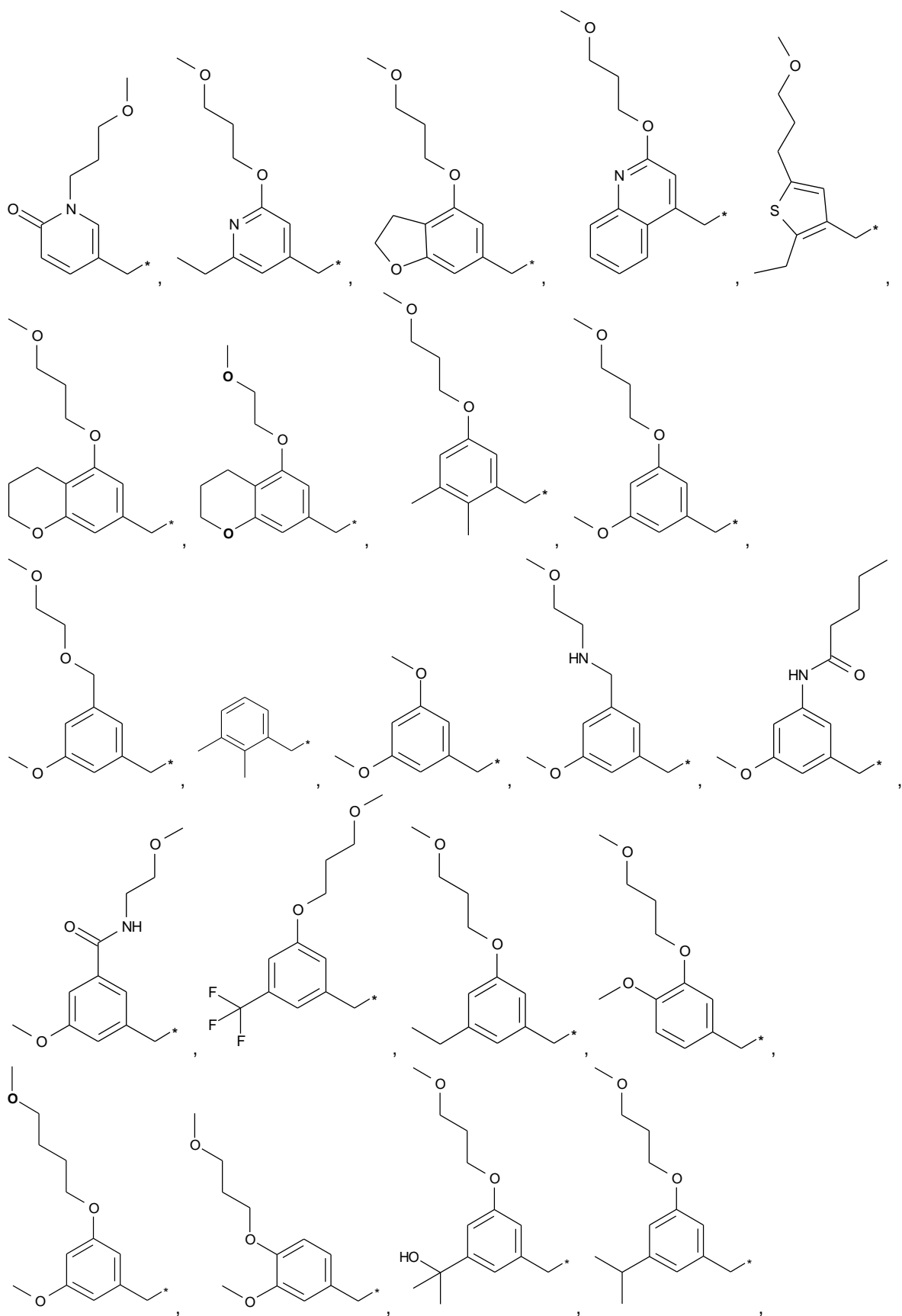
Ще більш кращими прикладами R2 є



219

96282

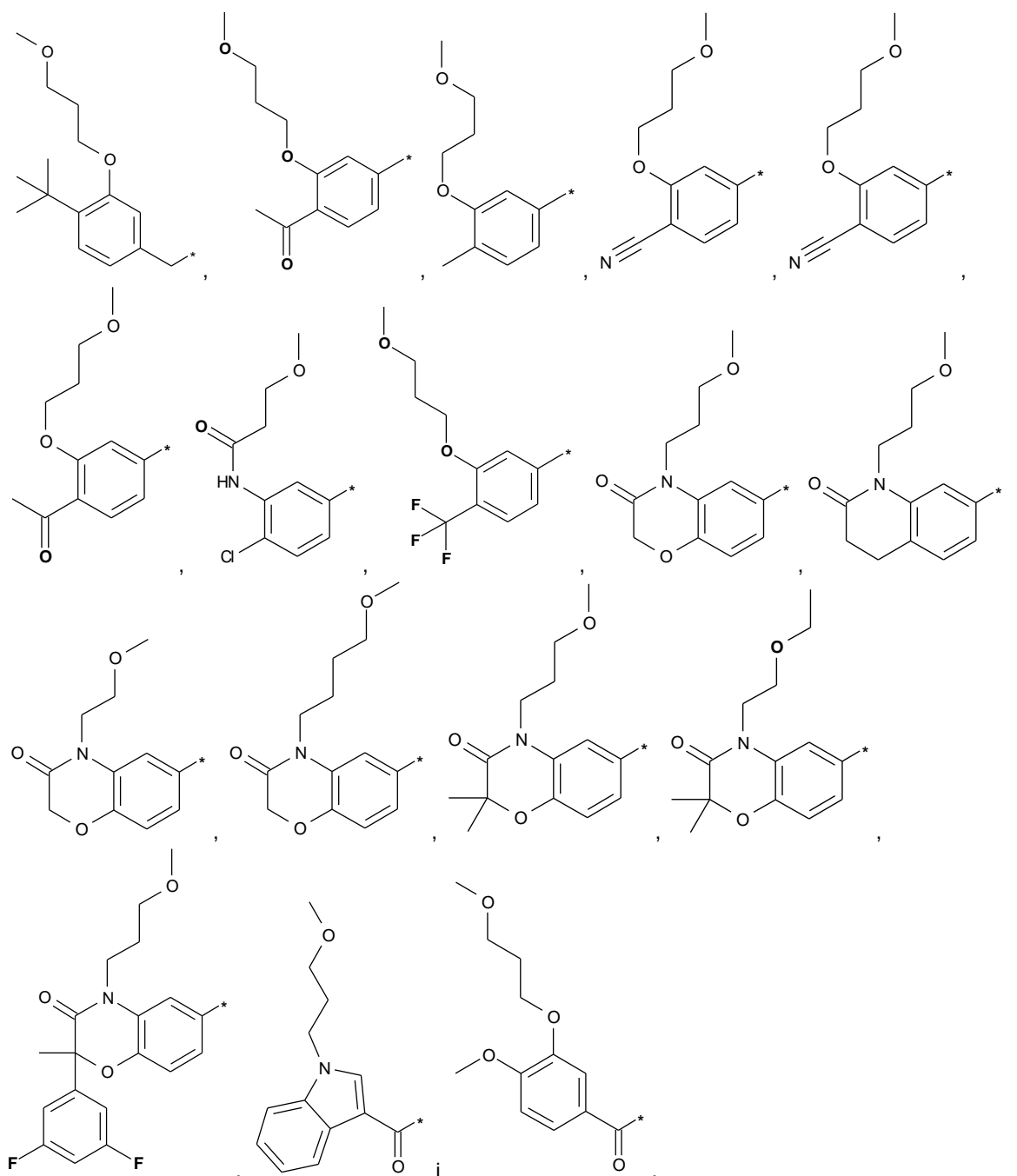
220



221

96282

222



Кращі визначення для Т

Т краще позначає карбоніл або метилен, більш краще - карбоніл. Якщо Т позначає метилен, то R2 краще позначає ацил.

Кращі визначення для R3

R3 краще позначає водень або C₁-C₇-алкіл, такий як метил, більш краще - водень. Якщо R3 позначає C₁-C₇-алкіл, краще - C₁-C₄-алкіл, такий як метил, то R4 краще позначає заміщений або незаміщений C₁-C₇-алкіл, краще - C₁-C₄-алкіл, наприклад, алкіл, заміщений фенілом, найбільш краще, якщо він позначає ізобутил або бензил.

Кращі визначення для R4

У якості R4 кращими є ці або, краще, будь-які інші фрагменти, зазначені у даному винаході, як такі, що входять у визначення R4.

У першому кращому варіанті здійснення R4 позначає незаміщений або заміщений розгалужений алкіл.

Розгалужений алкіл є фрагментом, що краще містить від 3 до 15, більш краще - від 4 до 10 атомів вуглецю, таким як ізопропіл, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1-метилгексил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 1-етилпропіл, 1-етилбутил, 1-етилпентил, 1-етилгексил, 2-етилбутил, 2-етилпентил, 2-етилгексил, 3-етилпентил, 3-етилгексил, 4-етилгексил, 1-пропілбутил, 1-пропілпентил, 1-пропілгексил, 2-пропілпентил, 2-пропілгексил, 3-пропілгексил,

1,2-диметилпропіл, 1,2-диметилбутил, 1,2-диметилпентил, 1,2-диметилгексил, 1,3-диметилбутил, 1,3-диметилпентил, 1,3-диметилгексил, 1,4-диметилпентил, 1,4-диметилгексил, 1,5-диметилгексил, 2,2-диметилпропіл, 2,2-диметилбутил, 2,2-диметилпентил, 2,2-диметилгексил, 2,3-диметилбутил, 2,3-диметилпентил, 2,3-диметилгексил, 2,4-диметилпентил, 2,4-диметилгексил, 2,5-диметилгексил, 3,3-диметилбутил, 3,3-диметилпентил, 3,3-диметилгексил, 3,4-диметилпентил, 3,4-диметилгексил, 3,5-диметилгексил, 4,4-диметилпентил, 4,4-диметилгексил, 4,5-диметилгексил, 1-пропіл-3-метилпропіл, 1-пропіл-3-метилбутил, 1-пропіл-3-метилпентил, 1-пропіл-2-метилгексил, 1,2,2-триметилпропіл, 1,2,2-триметилбутил, 1,2,2-триметилпентил, 1,2,2-триметилгексил, 1,3,3-триметилбутил, 1,3,3-триметилпентил, 1,3,3-триметилгексил, 1,4,4-триметилпентил, 1,4,4-триметилгексил, 1,5,5-триметилгексил, 1-етил-2-метилбутил, 1-етил-2-метилпентил, 1-етил-2-метилгексил, 1-етил-3-метилпентил, 1-етил-3-метилгексил, 2-етил-4-метилпентил, 3-етил-4-метилгексил, 1-ізобутил-3-метилбутил, більш краще - ізобутил, 1,2-диметилпропіл, 1-метилбутил, 3-метилбутил, 2-етилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилпропіл, 2,2-диметилбутил, 1-пропіл-3-метилбутил, 1,3,3-триметилбутил, 1-етил-3-метилгексил або 1-ізобутил-3-метилбутил. Розгалужений алкіл може бути заміщеним або незаміщеним. Якщо алкільний фрагмент є заміщеним, то він краще є моно-, ди- або тризаміщеним, більш краще - монозаміщеним. Придатні замісники алкільного фрагмента включають такі, як визначені у даному винаході, краще - C₁-C₄-алкоксигрупу, таку як метокси- або етоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, незаміщений або заміщений арил, краще - незаміщений арил, такий як фенол або нафтил, незаміщений або заміщений арил, краще - незаміщений гетероциклі, нітрогрупу, аміногрупу, аміно-C₁-C₇-алкіл, галоген-C₁-C₇-алкоксигрупу, таку як трифторметоксигрупу, гідрокси-C₁-C₇-алкоксигрупу, C₁-C₇-алканоламіногрупу, таку як -NHCOMe, амінокарбоніл, N-моно- або N,N-ди-(C₁-C₇-алкіл)-аміногрупу, N-моно- або N,N-ди-(C₁-C₇-алкіл)-амінокарбоніл, такий як CON(Me)₂, карбоксил, C₁-C₇-алкілоксикарбоніл, і ціаногрупу, де придатні фенольні або гетероциклічні замісники включають C₁-C₇-алкіл, такий як метил, -O-C₁-C₇-алкіл, галоген-C₁-C₇-алкіл, галоген, гідроксигрупу і аміногрупу; більш краще - C₁-C₄-алкоксигрупу, таку як метокси- або етоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, незаміщений або заміщений, краще - незаміщений арил, такий як фенол або нафтил, незаміщений або заміщений, краще - незаміщений гетероциклі, нітрогрупу, аміногрупу, аміно-C₁-C₇-алкіл, галоген-C₁-C₇-алкоксигрупу, таку як трифторметоксигрупу, гідрокси-C₁-C₇-алкоксигрупу, C₁-C₇-алканоламіногрупу, таку як -NHCOMe, амінокарбоніл, N-моно- або N,N-ди-(C₁-C₇-алкіл)-амінокарбоніл, такий як CON(Me)₂, карбоксил, C₁-C₇-алкілоксикарбоніл, і ціаногрупу, де придатні фенольні або гетероциклічні замісники включають

C₁-C₇-алкіл, такий як метил, -O-C₁-C₇-алкіл, галоген-C₁-C₇-алкіл, галоген, гідроксигрупу і аміногрупу; ще більш краще - N-моно- або N,N-ди-(C₁-C₇-алкіл)-аміногрупу, амінокарбоніл, ціаногрупу, незаміщений або заміщений гетероциклі, краще - незаміщений; незаміщений або заміщений арил, краще - незаміщений або заміщений фенол, описаний у даному винаході; галоген, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу, таку як метокси- або етоксигрупу, галоген-C₁-C₇-алкоксигрупу, таку як трифторметоксигрупу, гідрокси-C₁-C₇-алкоксигрупу і N-моно- або N,N-ди-(C₁-C₇-алкіл)-амінокарбоніл; ще більш кращі замісники включають незаміщений або заміщений гетероциклі, краще - незаміщений; незаміщений або заміщений арил, краще - незаміщений або заміщений фенол, описаний у даному винаході; галоген, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу, таку як метокси- або етоксигрупу, галоген-C₁-C₇-алкоксигрупу, таку як трифторметоксигрупу, гідрокси-C₁-C₇-алкоксигрупу і N-моно- або N,N-ди-(C₁-C₇-алкіл)-амінокарбоніл;

ще більш краще - N-моно- або N,N-ди-(C₁-C₇-алкіл)-аміногрупу, амінокарбоніл, ціаногрупу, незаміщений або заміщений гетероциклі, краще - незаміщений; незаміщений або заміщений арил, краще - незаміщений або заміщений фенол, описаний у даному винаході; гідроксигрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу, таку як метокси- або етоксигрупу, або N-моно- або N,N-ди-(C₁-C₇-алкіл)-амінокарбоніл, такий як CON(Me)₂; краще - гідроксигрупу або N-моно- або N,N-ди-(C₁-C₇-алкіл)-амінокарбоніл, такий як CON(Me)₂. Якщо замісником є гетероциклі, то кращими прикладами гетероциклічного фрагмента є моно- або біциклічні кільця. Кращими є 3- - 14-членні, більш краще - 5- - 11-членні кільцеві системи. Гетероциклічний фрагмент може бути насиченим, частково насиченим або ароматичним, зокрема, якщо розглядається моноциклічний фрагмент, то він є ароматичним або насиченим, більш краще - насиченим кільцем, або, зокрема, якщо розглядається біциклічний фрагмент, то він є ароматичною або частково насиченою кільцевою системою, краще, якщо одне з кілець є ароматичним, а інше - насиченим або частково насиченим. Гетероциклічний фрагмент краще містить 1, 2 або 3, більш краще - 1 або 2 гетероатома, вибраних із групи, що включає O, N і S, більш краще - O і N. Особливо кращі приклади включають 5- або 6-членні кільця, краще - що містять атом азоту або кисню, краще - піроліл, фураніл, тієніл, тiazоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, тетрагідропіраніл, піридил або піримідиніл, більш краще - тетрагідропіраніл.

У другому кращому варіанті здійснення R4 позначає незаміщений або заміщений алкіл з лінійним ланцюгом.

Алкіл з лінійним ланцюгом є фрагментом, що краще містить від 1 до 7, більш краще - від 1 до 4 атомів вуглецю, такий як метил, етил, н-пропіл, н-бутил або н-пентил, краще - метил, етил, н-пропіл або н-пентил, найбільш краще - метил. Краще, якщо алкіл є заміщеним. Якщо алкільний фрагмент є заміщеним, то він краще є моно-, ди-

або тризаміщеним, більш краще - моно- або ди-заміщеним. Придатні замісники алкільного фрагмента включають такі, як визначені в даному винаході, краще - C_1 - C_4 -алкоксигрупу, таку як метокси-, ізопропокси- або етоксигрупу, краще - ізопропокси- або етоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, незаміщений або заміщений, краще - незаміщений арил, такий як феніл або нафтил, незаміщений або заміщений, краще - незаміщений гетероциклі, незаміщений або заміщений C_3 - C_8 -циклоалкіл, такий як циклогептил, циклогексил або циклопентил, нітрогрупу, аміногрупу, аміно- C_1 - C_7 -алкіл, галоген- C_1 - C_7 -алкоксигрупу, таку як трифторметоксигрупу, гідрокси- C_1 - C_7 -алкоксигрупу, C_1 - C_7 -алканоліламіногрупу, таку як - $NHCOMe$, амінокарбоніл, N-моно- або N,N-ди-(C_1 - C_7 -алкіл)-аміногрупу, таку як $N(Me)_2$ або $N(Et)_2$, N-моно- або N,N-ди-(C_1 - C_7 -алкіл)-амінокарбоніл, такий як $CON(Me)_2$, карбоксил, C_1 - C_7 -алкілоксикарбоніл, і ціаногрупу, де придатні циклоалкільні, фенільні або гетероциклільні замісники включають C_1 - C_7 -алкіл, такий як метил, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, гідрокси- C_1 - C_7 -алкіл, галоген, гідроксигрупу і аміногрупу. Більш кращі замісники алкілу включають C_1 - C_4 -алкоксигрупу, таку як ізопропокси- або етоксигрупу, незаміщений або заміщений гетероциклі, що є незаміщеним або заміщеним, як це описано в даному винаході, краще - незаміщеним; незаміщений або заміщений арил, краще - незаміщений або заміщений феніл, описаний у даному винаході; незаміщений або заміщений C_3 - C_8 -циклоалкіл, такий як циклогептил, циклогексил або циклопентил, що є незаміщеним або заміщеним, як це описано в даному винаході; галоген, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген- C_1 - C_7 -алкоксигрупу, таку як трифторметоксигрупу, гідрокси- C_1 - C_7 -алкоксигрупу, N-моно- або N,N-ди-(C_1 - C_7 -алкіл)-аміногрупу і N-моно- або N,N-ди-(C_1 - C_7 -алкіл)-амінокарбоніл. Ще більш кращі замісники алкілу включають заміщений або незаміщений, краще - незаміщений гетероциклі, краще - піразил, ізоксазоліл, морфолініл, тіоморфолініл, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіофеніл, піридил або піролідин-2-оніл, незаміщений або заміщений арил, краще - незаміщений або заміщений феніл, описаний у даному винаході; незаміщений або заміщений C_3 - C_8 -циклоалкіл, такий як циклогептил, циклогексил або циклопентил, що є незаміщеним або заміщеним, як це описано в даному винаході; гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу і N-моно- або N,N-ди-(C_1 - C_7 -алкіл)-аміногрупу. Якщо замісником є гетероциклі, то кращими прикладами гетероциклільного фрагмента є моно- або біциклічні кільця; найбільш краще заміщений або незаміщений, краще - незаміщений гетероциклі, краще - морфолініл, тіоморфолініл, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіофеніл, піридил або піролідин-2-оніл, незаміщений або заміщений феніл, незаміщений або заміщений C_3 - C_8 -циклоалкіл, такий як циклогептил, циклогексил або циклопентил, що є незаміщеним або заміщеним, як це описано в даному

винаході; гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, таку як метокси, і N-моно- або N,N-ди-(C_1 - C_7 -алкіл)-аміногрупу. Якщо замісником є гетероциклі, то кращими прикладами гетероциклільного фрагмента є моно- або біциклічні кільця. Кращими є 3- – 14-членні, більш краще - 5- – 11-членні кільцеві системи. Гетероциклільний фрагмент може бути насиченим, частково насиченим або ароматичним, зокрема, якщо розглядається моноциклічний фрагмент, то він є ароматичним або насиченим, більш краще - насиченим кільцем, або, зокрема, якщо розглядається біциклічний фрагмент, то він є ароматичною або частково насиченою кільцевою системою, краще, якщо одне з кілець є ароматичним, а інше - насиченим або частково насиченим. Гетероциклільний фрагмент краще містить 1, 2 або 3, більш краще - 1 або 2 гетероатомів, вибраних із групи, що включає O, N і S, більш краще - O і N. Особливо кращі приклади включають 5- або 6-членні кільця, краще - що містить атом азоту або кисню, більш краще - піразил, ізоксазоліл, морфолініл, тіоморфолініл, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіофеніл, піридил або піролідин-2-оніл; найбільш краще морфолініл, тіоморфолініл, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіофеніл, піридил або піролідин-2-оніл. Якщо гетероциклільний фрагмент є заміщеним, то він краще є монозаміщеним замісниками, визначеними в даному винаході, краще - C_1 - C_7 -алкілом, таким як метил.

У третьому кращому варіанті здійснення R4 позначає незаміщений або заміщений C_3 - C_8 -циклоалкіл.

Кращими прикладами циклоалкільного фрагмента є моноциклічні кільця, краще - C_3 - C_8 -циклоалкіл, більш краще - C_3 , C_4 , C_5 , C_6 і C_7 -циклоалкіл, ще більш краще - C_3 , C_5 і C_6 -циклоалкіл. Циклоалкільний фрагмент може бути заміщеним або незаміщеним, краще - заміщеним. Якщо циклоалкільний фрагмент є заміщеним, то він краще є монозаміщеним.

Придатні замісники циклоалкільного фрагмента включають такі, як визначені в даному винаході, краще - C_1 - C_7 -алкіл, такий як метил та ізобутил, амінокарбоніл, C_1 - C_8 -алкоксил- C_1 - C_8 -алкіл, такий як метоксиметил, етоксиметил та ізопропоксиметил, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, таку як OMe, OEt, краще - OMe, галоген, гідроксигрупу, гідрокси- C_1 - C_4 -алкіл, такий як CH_2-OH , незаміщений або заміщений, краще - незаміщений арил, такий як феніл, заміщений або незаміщений, краще - незаміщений гетероциклі, нітрогрупу, аміногрупу, аміно- C_1 - C_7 -алкіл, C_1 - C_7 -алканоліламіногрупу, карбоксил, і ціаногрупу. Більш кращі замісники включають C_1 - C_4 -алкоксигрупу, таку як OMe, OEt, краще - OMe, галоген, гідрокси- C_1 - C_4 -алкіл, такий як CH_2-OH , незаміщений або заміщений, краще - незаміщений арил, такий як феніл, заміщений або незаміщений, краще - незаміщений гетероциклі, нітрогрупу, аміногрупу, аміно- C_1 - C_7 -алкіл, C_1 - C_7 -алканоліламіногрупу, карбоксил, і ціаногрупу. Ще більш кращі замісники включають C_1 - C_8 -алкіл, такий як метил та ізобутил, амінокарбоніл,

C₁-C₈-алкокси-C₁-C₈-алкіл, такий як метоксиметил, етоксиметил та ізопропоксиметил, C₁-C₄-алкоксигрупу, таку як OMe, OEt, краще - OMe, гідроксигрупу, гідрокси-C₁-C₄-алкіл, феніл або гетероциклі, такий як піридил або тетрагідропіраніл. Найбільш кращі замісники включають гідроксигрупу, гідрокси-C₁-C₄-алкіл, феніл або гетероциклі, такий як піридил або тетрагідропіраніл.

Якщо замісником є гетероциклі, то кращими прикладами гетероцикліального фрагмента є моно- або біциклічні кільця. Кращими є 3- - 14-членні, більш краще - 5- - 11-членні кільцеві системи. Гетероцикліальний фрагмент може бути насиченим, частково насиченим або ароматичним, зокрема, якщо розглядається моноциклічний фрагмент, то він є ароматичним або насиченим, більш краще - насиченим кільцем, або, зокрема, якщо розглядається біциклічний фрагмент, то він є ароматичною або частково насиченою кільцевою системою, краще, якщо одне з кілець є ароматичним, а інше - насиченим або частково насиченим. Гетероцикліальний фрагмент краще містить 1, 2 або 3, більш краще - 1 або 2 гетероатоми, вибраних із групи, що включає O, N і S, більш краще - O і N. Особливо кращі приклади включають 5- або 6-членні кільця, краще - що містять атом азоту або кисню, краще - морфолінову групу, тіоморфолінову групу, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіофеніл, піридил або піролідин-2-оніл. Арильний або гетероцикліальний фрагмент може бути заміщеним або незаміщеним. Якщо арильний або гетероцикліальний фрагмент є заміщеним, то він краще є монозаміщеним. В одному варіанті здійснення придатними замісниками арильного або гетероцикліального фрагмента є галогени, такі як фтор.

У четвертому кращому варіанті здійснення R4 позначає незаміщений або заміщений арил.

Кращі приклади арильного фрагмента включають моно- або біциклічний арил, що містить від 6 до 22 атомів вуглецю, краще - феніл, інданіл, інденіл або нафтил, більш краще - феніл. В одному варіанті здійснення арильний фрагмент являє собою інданіл. Якщо арильний фрагмент є заміщеним, то він краще є моно-, ди- або тризаміщеним, більш краще - дизаміщеним. Придатними замісниками є визначені в даному винаході, краще - C₁-C₇-алкіл, такий як Me, C₁-C₇-алкоксигрупа, така як OMe і OEt, галоген-C₁-C₇-алкіл, галоген, такий як F, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкоксигрупа, така як O-C₃H₆ОСН₃, гідроксигрупа, нітрогрупа, аміногрупа, аміно-C₁-C₇-алкіл, карбоксил і ціаногрупу; більш краще - C₁-C₇-алкіл, такий як Me, C₁-C₇-алкоксигрупа, така як OMe і OEt, галоген-C₁-C₇-алкіл, або галоген, такий як F; ще більш краще - C₁-C₇-алкіл, такий як Me, C₁-C₇-алкоксигрупа, така як OMe, галоген-C₁-C₇-алкіл, галоген, такий як F, C₁-C₇-алкокси-C₁-C₇-алкоксигрупа, така як O-C₃H₆ОСН₃, гідроксигрупа, нітрогрупа, аміногрупа, аміно-C₁-C₇-алкіл, карбоксил і ціаногрупа; найбільш краще - C₁-C₇-алкіл, такий як Me, C₁-C₇-алкоксигрупа, така як OMe, галоген-C₁-C₇-алкіл, або галоген, такий як F.

У п'ятому кращому варіанті здійснення R4 по-

значає незаміщений або заміщений гетероциклі.

Кращими прикладами гетероцикліального фрагмента є моно- або біциклічні кільця. Кращими є 3- - 14-членні, більш краще - 5- - 11-членні кільцеві системи. Гетероцикліальний фрагмент може бути насиченим, частково насиченим або ароматичним, зокрема, якщо розглядається моноциклічний фрагмент, то він є ароматичним або насиченим, більш краще - насиченим кільцем, або, зокрема, якщо розглядається біциклічний фрагмент, то він є ароматичною або частково насиченою кільцевою системою, краще, якщо одне з кілець є ароматичним, а інше - насиченим або частково насиченим. Гетероцикліальний фрагмент краще містить 1, 2 або 3, більш краще - 1 або 2 гетероатоми, вибраних із групи, що включає O, N і S, більш краще - O і N. Гетероцикліальний фрагмент може містити оксо-фрагмент. Кращі приклади включають 5-, 6- або 7-членні кільця, що краще містять атом азоту або кисню, краще - азепа-2-оніл, тетрагідропіраніл, 1H-піридин-2-оніл, піридил, піперидиніл, піперазиніл або піролідиніл. Особливо кращі приклади включають 5- або 6-членні кільця, краще - що містять атом азоту або кисню, краще - 1H-піридин-2-оніл, піперидиніл, піперазиніл або піролідиніл. Гетероцикліальний фрагмент може бути заміщеним або незаміщеним. Якщо гетероцикліальний фрагмент є заміщеним, то він краще є монозаміщеним або дизаміщеним. Придатними замісниками гетероцикліального фрагмента є визначені в даному винаході, краще - C₁-C₇-алкіл, такий як метил, н-пропіл, ізопропіл або ізобутіл, галоген, гідроксигрупа, C₁-C₇-алканоїл, такий як COMe, карбоксил, C₁-C₇-алкілсульфоніл, такий як SO₂Me, арил, заміщений або незаміщений, краще - незаміщений, такий як феніл, і ціаногрупу. Більш кращі замісники включають C₁-C₇-алкіл, такий як метил, н-пропіл, ізопропіл або ізобутіл, галоген, гідроксигрупу, C₁-C₇-алканоїл, такий як COMe, карбоксил і ціаногрупу. Ще більш кращі замісники включають C₁-C₇-алкіл, гідроксигрупу, C₁-C₇-алканоїл, C₁-C₇-алкілсульфоніл, такий як SO₂Me, арил, заміщений або незаміщений, краще - незаміщений, такий як феніл, і ціаногрупу. Найбільш кращі замісники включають C₁-C₇-алкіл, гідроксигрупу або C₁-C₇-алканоїл.

У шостому кращому варіанті здійснення R4 позначає ацил.

Кращими прикладами ацилу є визначені в даному винаході, такі як (незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений арил-C₁-C₇-алкіл, незаміщений або заміщений гетероциклі-C₁-C₇-алкіл або незаміщений або заміщений циклоалкіл-C₁-C₇-алкіл)-карбоніл або сульфоніл, краще - сульфоніл, більш краще - незаміщений або заміщений арил-C₁-C₇-алкілкарбоніл або -сульфоніл, більш краще - сульфоніл, краще - фенілметансульфоніл.

Таким чином, R4 краще обраний із групи, що включає:

- розгалужений C₄-C₁₀-алкіл, що може бути незаміщеним або містити у якості замісників одну або більшу кількість, наприклад, 1 або 2 групи, обрані із групи, що включає:

незаміщений або заміщений, краще - незаміщений гетероциклі, краще - піроліл, фураніл, тієніл, тіазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, тетрагідропіраніл, піридил або піримідиніл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, як це описано в даному винаході, незаміщений або заміщений, краще - незаміщений арил, краще - незаміщений або заміщений феніл, описаний у даному винаході; галоген, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген- C_1 - C_7 -алкоксигрупу, краще - трифторметоксигрупу, гідрокси- C_1 - C_7 -алкоксигрупу і N-моно- або N,N-ди-(C_1 - C_7 -алкіл)-амінокарбоніл; N-моно- або N,N-ди-(C_1 - C_7 -алкіл)-аміногрупу, амінокарбоніл або ціаногрупу; краще - N-моно- або N,N-ди-(C_1 - C_7 -алкіл)-аміногрупу, амінокарбоніл, ціаногрупу, незаміщений або заміщений, краще - незаміщений гетероциклі; незаміщений або заміщений, краще - незаміщений арил, краще - незаміщений або заміщений феніл, описаний у даному винаході; гідроксигрупу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, таку як метокси- або етоксигрупу, або N-моно- або N,N-ди-(C_1 - C_7 -алкіл)-амінокарбоніл, такий як $CON(Me)_2$;

- C_1 - C_7 -алкіл, що має лінійний ланцюг, що може бути пов'язаний з кінцевим або некінцевим атомом вуглецю і який може бути незаміщеним або містити у якості замісників одну або більшу кількість, наприклад, 1 або 2 групи, обрані із групи, що включає:

незаміщений або заміщений, краще - незаміщений гетероциклі, краще - піразил, ізоксазоліл, морфолініл, тіоморфолініл, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіофеніл, піридил або піролідин-2-оніл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, як це описано в даному винаході; незаміщений або заміщений, краще - незаміщений арил, краще - незаміщений або заміщений феніл, описаний у даному винаході; незаміщений або заміщений, краще - незаміщений C_3 - C_8 -циклоалкіл, такий як циклогептил, циклогексил або циклопентил, що є незаміщеним або заміщеним, як це описано в даному винаході; галоген, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген- C_1 - C_7 -алкоксигрупу, таку як трифторметоксигрупу, гідрокси- C_1 - C_7 -алкоксигрупу, N-моно- або N,N-ди-(C_1 - C_7 -алкіл)-аміногрупу і N-моно- або N,N-ди-(C_1 - C_7 -алкіл)-амінокарбоніл; краще - незаміщений або заміщений, краще - незаміщений гетероциклі, краще - піразил, ізоксазоліл, морфолініл, піперидиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піридил або піролідин-2-оніл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, як це описано в даному винаході; незаміщений або заміщений, краще - незаміщений арил, краще - незаміщений або заміщений феніл, описаний у даному винаході; незаміщений або заміщений, краще - незаміщений C_3 - C_8 -циклоалкіл, такий як циклогептил або циклогексил, що є незаміщеним або заміщеним, як це описано у даному винаході; гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, N-моно- або N,N-ди-(C_1 - C_7 -алкіл)-аміногрупу і N-моно- або N,N-ди-(C_1 - C_7 -алкіл)-амінокарбоніл;

- незаміщений або заміщений C_3 - C_8 -циклоалкіл, такий як циклопропіл, циклобутил,

циклопентил, циклогексил або циклопропіл, що є незаміщеним або заміщеним, як це описано в даному винаході,

- незаміщений або заміщений арил, такий як феніл і інданіл, що є незаміщеним або заміщеним, як це описано в даному винаході,

- незаміщений або заміщений гетероциклі, такий як азепан-2-оніл, тетрагідропіраніл, 1H-піридин-2-оніл, піридил, піперидиніл, піперазиніл або піролідиніл, що є незаміщеним або заміщеним, як це описано в даному винаході, або

- ацил, такий як (незаміщений або заміщений алкіл, незаміщений або заміщений арил- C_1 - C_7 -алкіл, незаміщений або заміщений гетероциклі- C_1 - C_7 -алкіл або незаміщений або заміщений циклоалкіл- C_1 - C_7 -алкіл)-сульфоніл, краще - феніл-метансульфоніл.

Таким чином, R4 можна вибрати із групи, що включає:

- розгалужений C_4 - C_{10} -алкіл, що може бути незаміщеним або містити у якості замісників одну або більшу кількість, наприклад, 1 або 2 групи, обрані із групи, що включає:

незаміщений або заміщений гетероциклі, краще - піроліл, фураніл, тієніл, тіазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, піридил або піримідиніл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, як це описано в даному винаході, краще - незаміщеним; незаміщений або заміщений арил, краще - незаміщений або заміщений феніл, описаний у даному винаході; галоген, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген- C_1 - C_7 -алкоксигрупу, таку як трифторметоксигрупу, гідрокси- C_1 - C_7 -алкоксигрупу і N-моно- або N,N-ди-(C_1 - C_7 -алкіл)-амінокарбоніл;

- C_1 - C_7 -алкіл, що має лінійний ланцюг, що може бути пов'язаний з кінцевим або некінцевим атомом вуглецю і який може бути незаміщеним або містити у якості замісників одну або більшу кількість, наприклад, 1 або 2 групи, обрані із групи, що включає:

незаміщений або заміщений гетероциклі, краще - морфолінову групу, тіоморфолінову групу, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіофеніл, піридил або піролідин-2-оніл, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним, як це описано в даному винаході, краще - незаміщеним; незаміщений або заміщений арил, краще - незаміщений або заміщений феніл, описаний у даному винаході; незаміщений або заміщений C_3 - C_8 -циклоалкіл, такий як циклогептил, циклогексил або циклопентил, який є незаміщеним або заміщеним, як це описано в даному винаході; галоген, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген- C_1 - C_7 -алкоксигрупу, таку як трифторметоксигрупу, гідрокси- C_1 - C_7 -алкоксигрупу, N-моно- або N,N-ди-(C_1 - C_7 -алкіл)-аміногрупу і N-моно- або N,N-ди-(C_1 - C_7 -алкіл)-амінокарбоніл;

- незаміщений або заміщений C_3 - C_8 -циклоалкіл, такий як циклогексил або циклопропіл, що є незаміщеним або заміщеним, як це описано в даному винаході,

- незаміщений або заміщений арил, такий як феніл, що є незаміщеним або заміщеним, як це

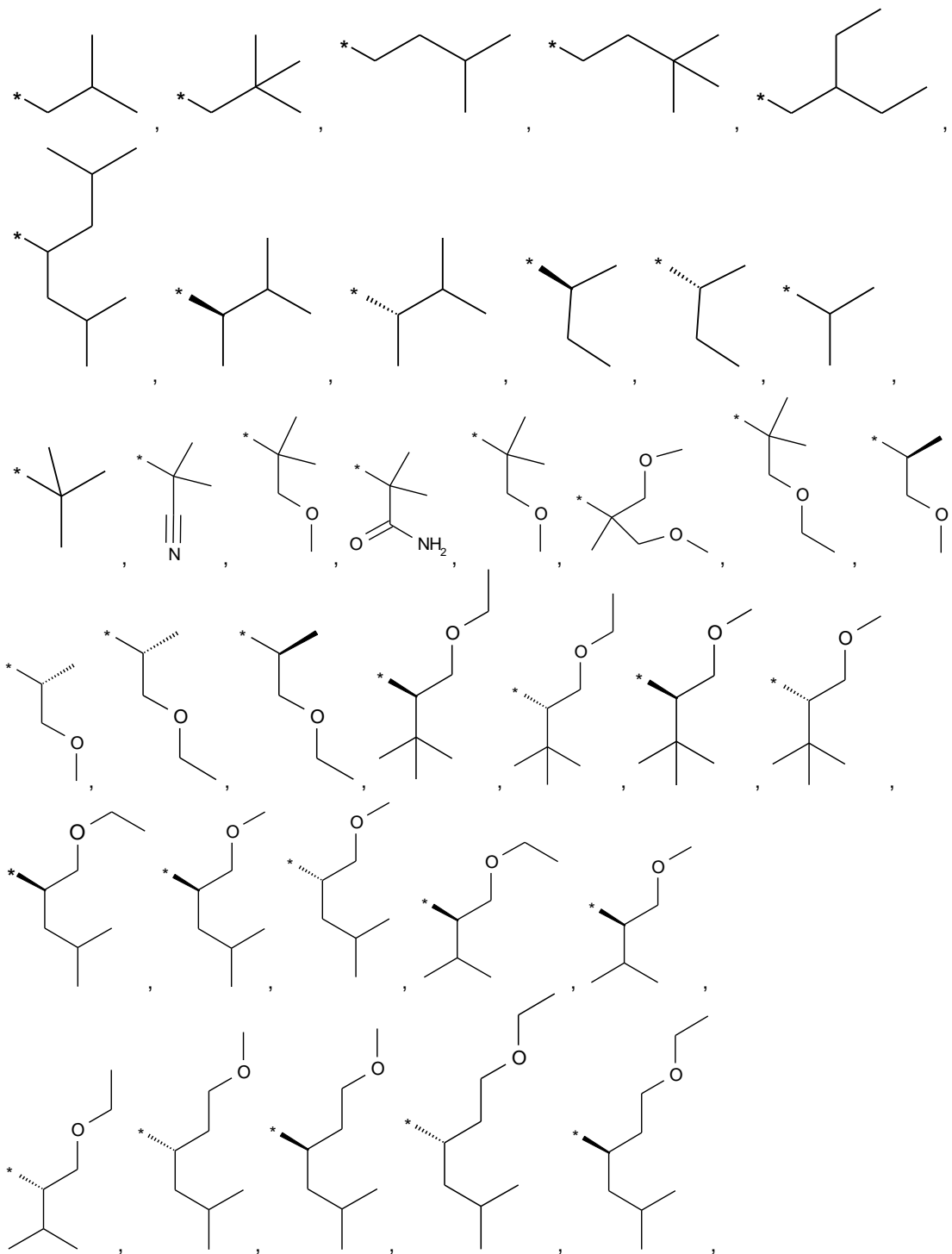
описано в даному винаході,

- незаміщений або заміщений гетероциклі, такий як піридил, піролінін або піперидиніл, що є незаміщеним або заміщеним, як це описано в даному винаході, або

- ацил, такий як (незаміщений або заміщений

алкіл, незаміщений або заміщений арил-С₁-С₇-алкіл, незаміщений або заміщений гетероциклі-С₁-С₇-алкіл або незаміщений або заміщений циклоалкіл-С₁-С₇-алкіл) -сульфоніл, краще - феніл-метансульфоніл;

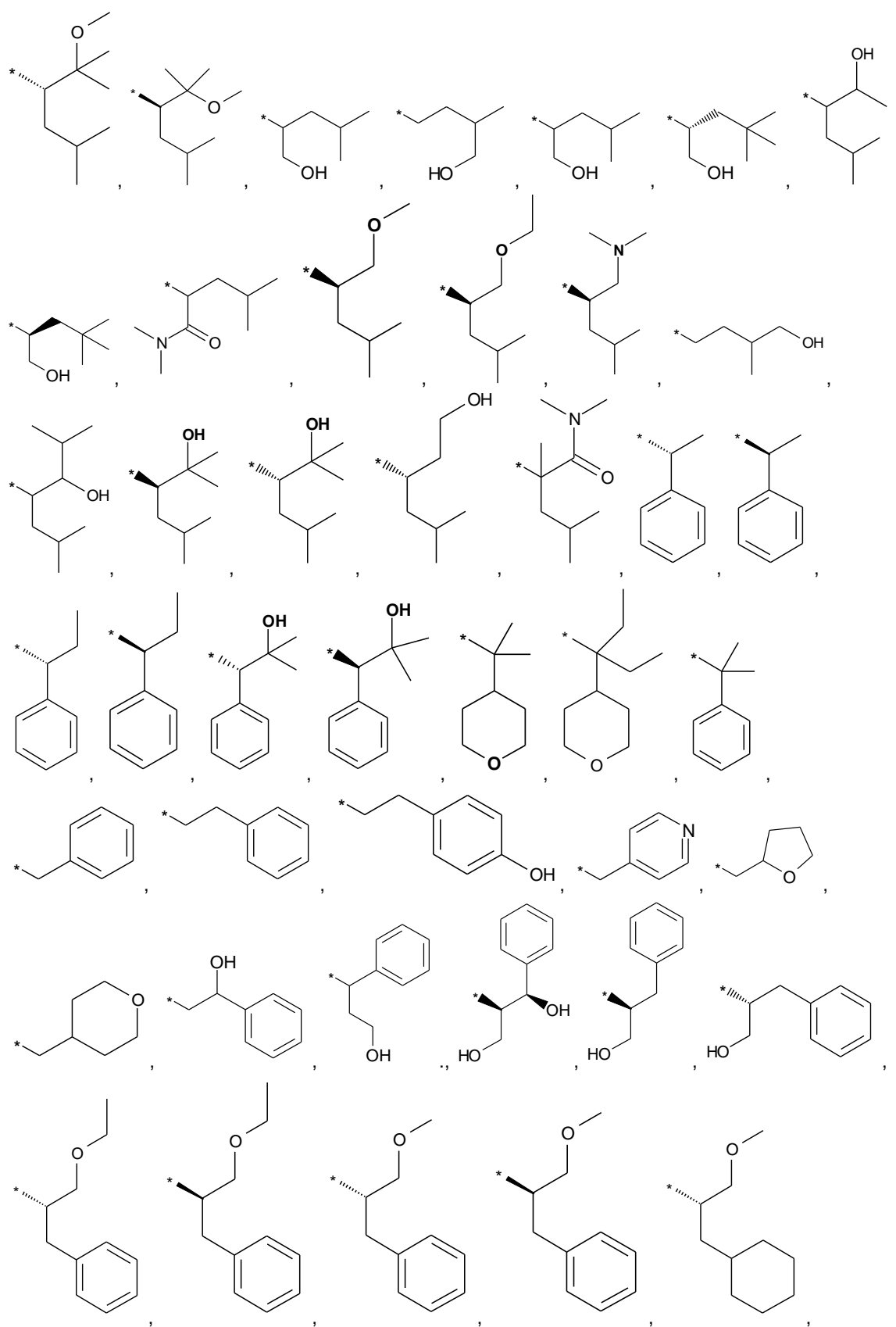
Особливо кращі визначення R4 включають



233

96282

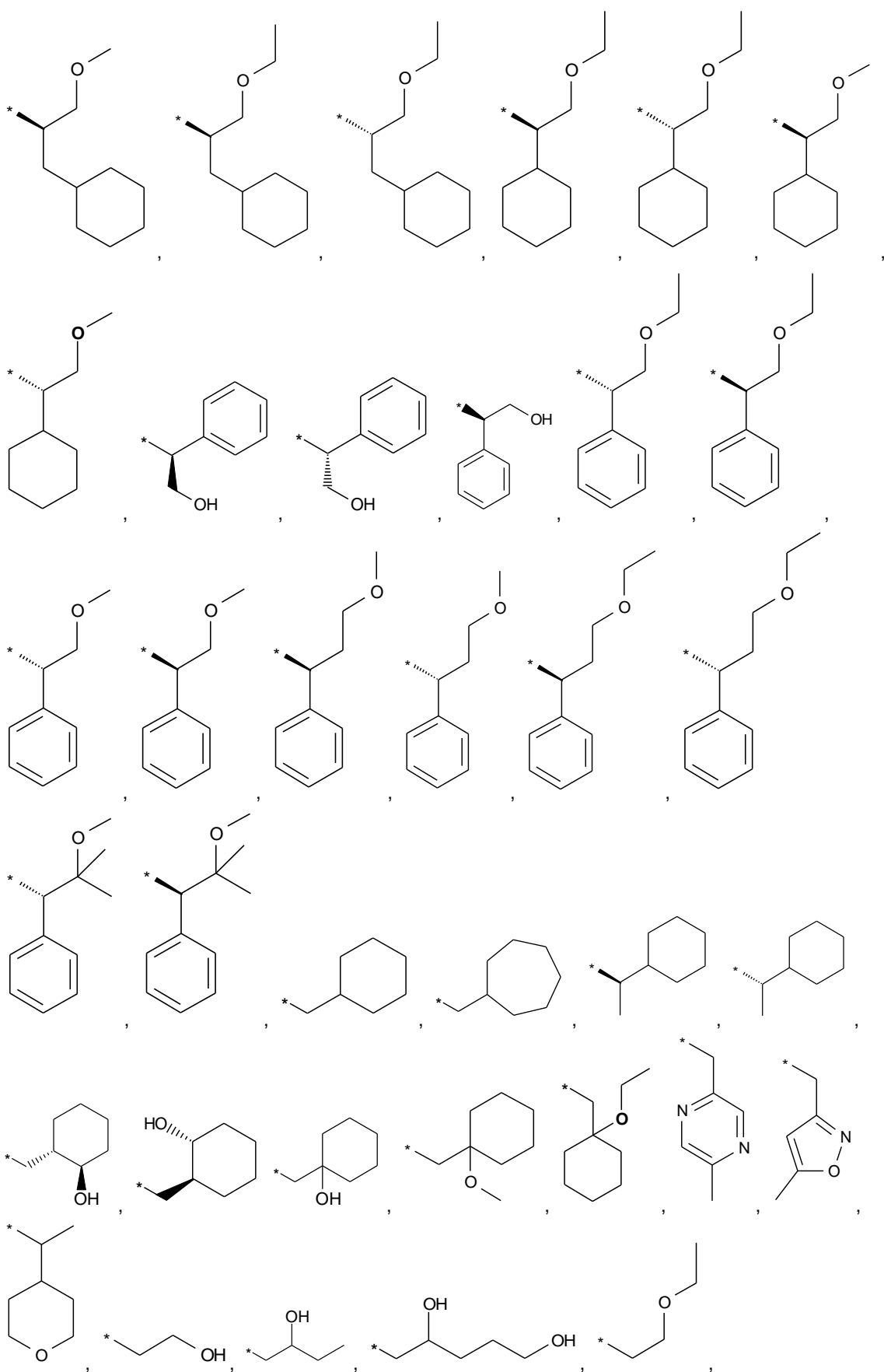
234



235

96282

236



[illegible][illegible]

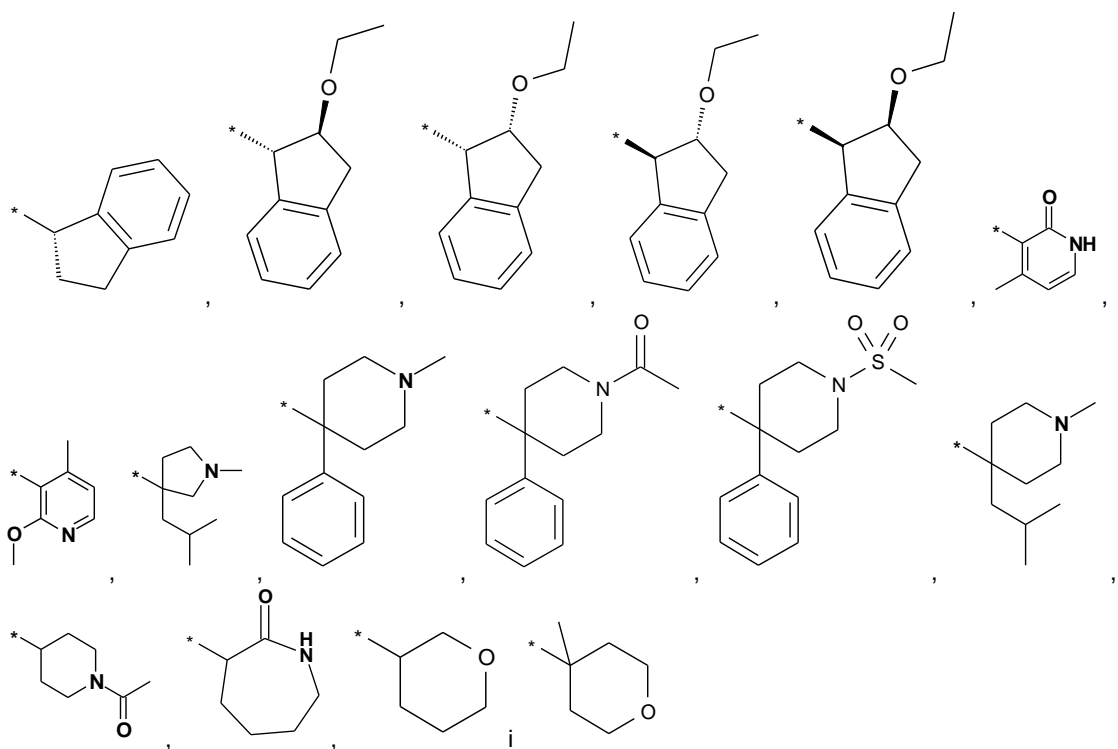
The figure displays a collection of 60 chemical structures arranged in a grid-like fashion. Each structure is accompanied by a small number, likely indicating its position or a specific identifier. The structures are diverse, ranging from simple alcohols and ethers to more complex heterocycles and substituted benzenes.

- Row 1:** Structures 1-6 include a branched ether, a pyrrolidine derivative, a piperidine derivative, a tertiary amine, and two other nitrogen-containing compounds.
- Row 2:** Structures 7-12 feature morpholine derivatives, cyclohexane rings with various substituents, and a cyclohexanol derivative.
- Row 3:** Structures 13-18 show cyclopentane derivatives with different functional groups like hydroxyl, methoxy, and amino groups.
- Row 4:** Structures 19-24 include a fluorinated pyridine, cyclohexane rings with hydroxyl and methoxy groups, and a cyclohexane ring with multiple methyl groups.
- Row 5:** Structures 25-30 consist of cyclohexane rings with various substituents, including a benzene ring and an ethoxy group.
- Row 6:** Structures 31-36 involve cyclobutane and cyclopentane derivatives, some with cyano groups and others with aromatic rings.
- Row 7:** Structures 37-42 include a cyclopentane derivative, a cyclohexane ring with a nitrile group, and several substituted benzene rings.
- Row 8:** Structures 43-48 feature a cyclobutane derivative, a cyclopentane derivative, and several substituted benzene rings.
- Row 9:** Structures 49-54 include a cyclopentane derivative, a cyclohexane ring with a nitrile group, and several substituted benzene rings.
- Row 10:** Structures 55-60 consist of a cyclopentane derivative, a cyclohexane ring with a nitrile group, and several substituted benzene rings.

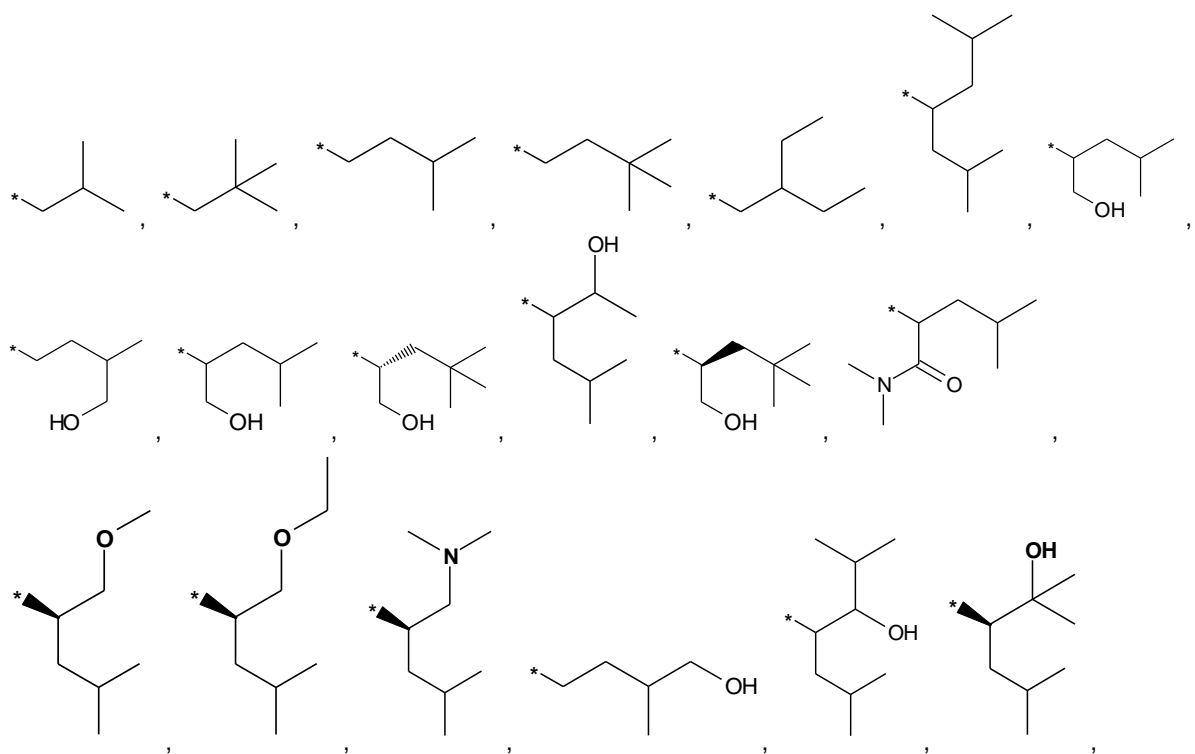
239

96282

240



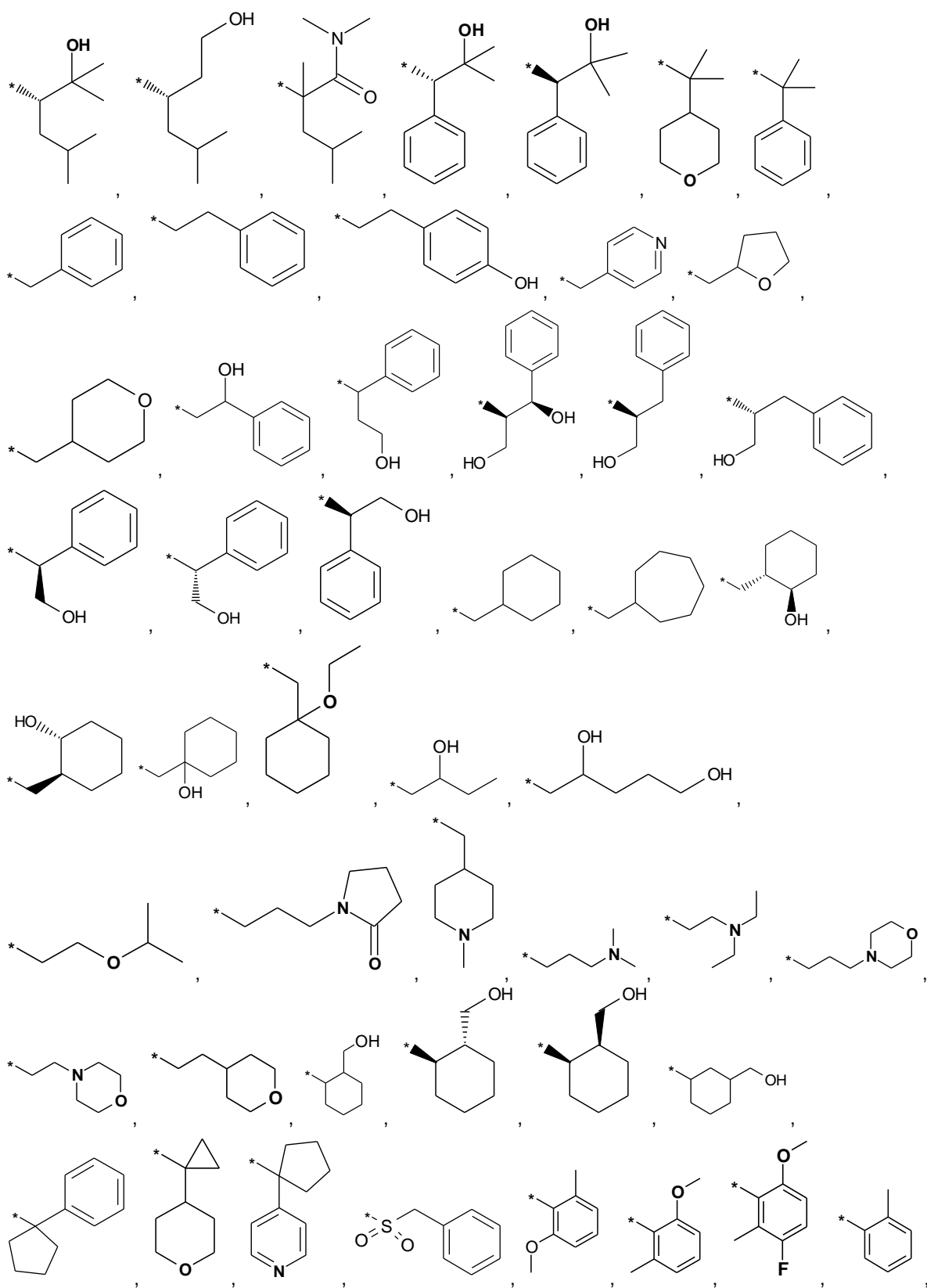
Ще більш кращі визначення R4 включають

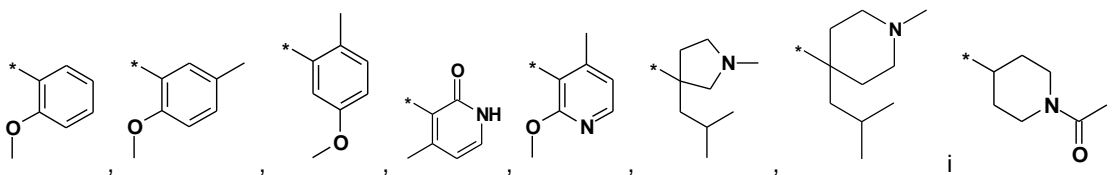


241

96282

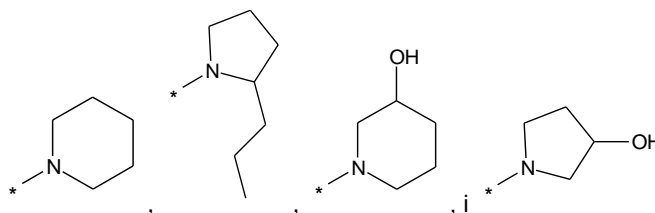
242





Альтернативно, R3 і R4 можуть утворити кільце, що містить азот, описане в даному винаході, краще, якщо R3 і R4 разом утворюють піролідинове або піперидинове кільце, що є незаміщеним або містить у якості замісників краще - до 4 фра-

гментів, вибраних із групи, що включає C₁-C₇-алкіл, гідроксигрупу, галоген, гідрокси-C₁-C₇-алкіл, галоген-C₁-C₇-алкіл і ціаногрупу. Таким чином, особливо кращими прикладами кілець, утворених за допомогою R3 і R4, є



Кращі визначення для R6

У якості R6 кращими є ці або, краще, будь-які інші фрагменти, зазначені в даному винаході, як що входять у визначення R6.

Краще, якщо R6 позначає водень, OH, F, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу, найбільш краще - водень. В одному варіанті здійснення R6 позначає OH, F, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкоксигрупу, краще - OH.

Кращі визначення для R7 і R8

У якості R5 і R6 кращими є ці або, краще, будь-які інші фрагменти, зазначені в даному винаході, як що входять у визначення R5 і R6.

Краще, якщо обидва R7 і R8 позначають водень.

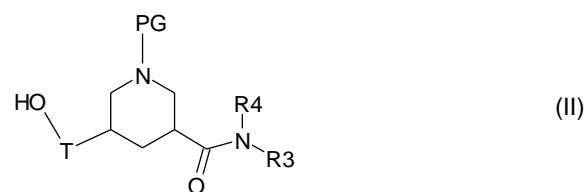
В одному варіанті здійснення R7 і R8 незалежно один від одного позначають галоген, такий як F. У цьому варіанті здійснення краще, якщо один з R7 і R8 позначає водень і інший позначає F.

Кращі варіанти здійснення даного винаходу, зокрема, сполук формули I' або I i/або їх солей наведені в прикладах - таким чином, в особливо кращому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули I' або I або її солі, обраний із числа сполук, наведених у прикладах, а також до їх застосування в контексті даного винаходу.

Спосіб одержання

Сполуку формули I або її сіль одержують за методиками, аналогічними тим, які для інших сполук, в принципі, відомі в даній області техніки, так що для нових сполук формули I спосіб є новим щонайменше, як аналогічний спосіб, особливо так, як він описаний, або за методиками, аналогічними описаним у даному винаході в ілюстративних прикладах, або за їх модифікованими варіантами, звичайно краще в такий спосіб:

а) введення в реакцію сполуки формули II,

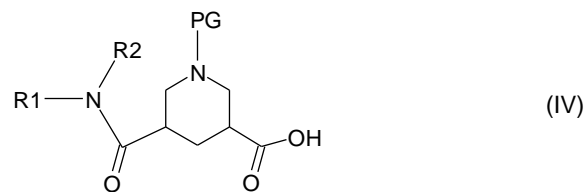


у якій Т позначає метилен або, краще, карбоніл, PG позначає захисну групу і R3 та R4 є такими, як визначено для сполуки формули I, описаної вище, або (краще) її активованої похідної зі сполукою формули III,

R1-NH-R2 (III)

у якій R1 і R2 є такими, як визначено для сполуки формули I у кожному з пунктів 1-13 формули винаходу; або

б) введення в реакцію сполуки формули IV,



у якій PG позначає захисну групу і R1 та R2 є такими, як визначено для сполуки формули I, описаної вище, або (краще) її активованої похідної зі сполукою формули V,

R3-NH-R4 (V)

у якій R1 і R2 є такими, як визначено для сполуки формули IV;

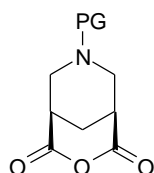
і при необхідності після будь-якої однієї або більшої кількості з операцій, зазначених вище, перетворення отриманої сполуки формули I або її захищеної форми в іншу сполуку формули I, перетворення солі отриманої сполуки формули I

у вільну сполуку або в іншу сіль, перетворення отриманої вільної сполуки формули I у її сіль, і/або поділ отриманої суміші ізомерів сполуки формули I на окремі ізомери;

де в кожній з вихідних речовин на додаток до зазначених конкретних захисних груп можуть міститися додаткові захисні групи, і будь-які захисні групи або зв'язані смоли видаляють на відповідній стадії для одержання відповідної сполуки формули I або її солі.

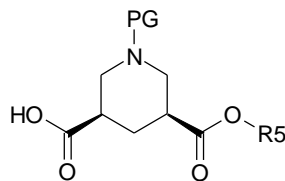
Для одержання хірального каркасу можна використовувати наступні методики, зазначені нижче.

Сполука формули VI

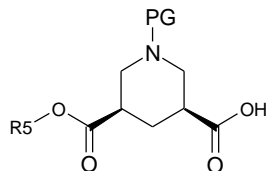


(VI)

у якій PG позначає захисну групу, вводять в реакцію зі спиртом R_5OH , у якому R_5 позначає незаміщений або заміщений алкіл або алкеніл, краще - C_1 - C_4 алкіл, у присутності хіального аміного каталізатора і одержують сполуку формули VIIa або VIIb:



(VIIa)



(VIIb)

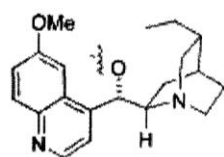
у якій PG і R_5 є такими, як визначено для сполуки формули VI. Сполука формули VI можна

одержати за методиками, добре відомим у даній області техніки, або так, як описано в даному винаході.

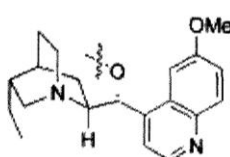
Відповідно до винаходу несподівано було встановлено, що по цій реакції з використанням хіального аміного каталізатора можна одержати складний моноефір з високою селективністю. Це є важливою перевагою у порівнянні з методиками одержання такого складного моноефіру, відомими в цей час. Зокрема, див. публікації Park, J.-S.; Yeom, C.-E.; Choi, S.H.; Ahn, Y.S.; Ro, S.; Jeom, Y.H.; Shin, D.-K.; Kim, B.M. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 1611-1614, які включені в даний винахід у якості посилання, у яких описаний ферментативний гідроліз ангідриду. Хоча можна одержати шукану хіральну сполуку, реакція протікає досить повільно і з низкою селективністю, а саме, EH (енантімерний надлишок) перебуває в діапазоні 20-30%. Цей результат набагато гірше, ніж у даному винаході, у якому забезпечується висока стереоселективність. Зрозуміло, що висока стереоселективність украй необхідно, оскільки це перетворення відбувається на найбільш ранній стадії технології одержання сполук формули I і це виключає утворення небажаних проміжних продуктів і різко зменшує кількість вихідної речовини, що робить одержання сполук формули I у цілому більш ефективним і економічним.

Кращі варіанти здійснення цього способу, запропонованого в даному винаході, описані нижче.

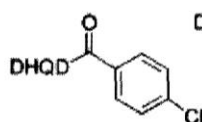
Регіоселективність залежить від природи хіального аміного каталізатора. Кращими прикладами хіального аміного каталізатора є хіральні третинні аміни, більш краще - алкалоїди хінного дерева, такі як хінідин і хінін, найбільш краще модифіковані алкалоїди хінного дерева. Приклади таких модифікованих алкалоїдів хінного дерева наведені нижче. Більш докладний опис наведений у публікаціях Tian, S.-K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; McDiad, P.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* 2004, 37, 621-631 і в цитованій у них літературі, які включені в даний винахід у якості посилання.



DHQ(дигідрохініділ)

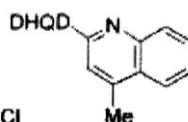


DH(дигідрохініл)



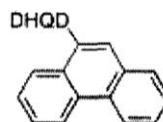
DHQD-CLB

1



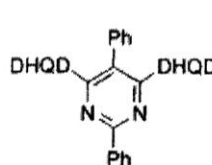
DHQD-MEQ

2

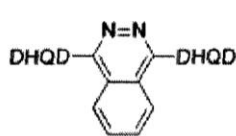


DHQD-PHN

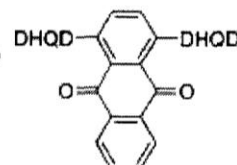
3

(DHQD)₂PYP

4

(DHQD)₂PHAL

5

(DHQD)₂AQN

6

Абревіатури:

DHQD-CLB Гідрохінідин-4-хлорбензоат

DHQ-CLB Гідрохінін-4-хлорбензоат

DHQD-MEQ Гідрохінідину 4-метил-2-хіноліловий ефір

DHQ-MEQ Гідрохініну 4-метил-2-хіноліловий ефір

DHQD-PHN Гідрохінідину 9-О-(9'-фенантриловий) ефір

DHQ-PHN Гідрохініну 9-О-(9'-фенантриловий) ефір

(DHQD)₂PYP Гідрохінідину 2,5-дифеніл-4,6-піримідинділовий діефір(DHQ)₂PYP Гідрохініну 2,5-дифеніл-4,6-піримідинділовий діефір(DHQD)₂PHAL Гідрохінідину 1,4-фталазинділовий діефір(DHQ)₂PHAL Гідрохініну 1,4-фталазинділовий діефір(DHQD)₂AQN Гідрохінідину антрахінон-1,4-діловий діефір(DHQ)₂AQN Гідрохініну антрахінон-1,4-діловий діефір

У наведених вище прикладах представлені тільки модифікації, що включають DHQD, однак, легко зрозуміти, що можна використовувати відповідні похідні DHQ, такі як (DHQ)₂AQN. Природа аміну впливає на положення, у якому утвориться складний ефір, і тим самим на стереоселективність. Наприклад, при використанні хінідину, DHQD, або його похідної можна одержати сполуки формули VIIb. І при використанні хініну, DHQ, або його похідної можна одержати сполуки формули VIIa. Не віддається особливої переваги тому, який ізомер одержують селективно, оскільки

кращі сполуки, запропоновані в даному винаході, можна одержати з будь-якого попередника VIIa або VIIb шляхом підбору придатних послідовної наступних реакцій і відповідного амінного реагенту. Все-таки краще одержувати сполуку формули VIIb. Тому кращим аміним каталізатором є хінідин, DHQD, або його похідна, більш краще - (DHQD)₂AQN. Якщо необхідно одержати сполуку формули VIIa, то кращим аміним каталізатором є хінін, DHQ, або його похідна, більш краще - (DHQ)₂AQN.

Умови проведення реакції описані в публікації Tian, S.-K. et al.. Зокрема, хіральний амінний каталізатор звичайно використовують у кількості, меншій еквімолярній, краще - менш 50 мол. %, наприклад, від 5 до 40 мол. %, більш краще - від 10 до 35 мол. %, найбільш краще 30 мол. %.

Спирт R5OH є придатним спиртом для утворення складного ефіру сполуки формули VI і гідролізу в присутності амідної групи, що міститься в сполуці формули VIII, і R5 позначає незаміщений або заміщений алкіл або алкеніл, краще - C₁-C₄алкіл, і заміщений алкіл краще обраний із числа галоген- і арилзаміщених алкілів, краще, якщо замісниками є фтор або феніл. Приклади заміщеного алкілу включають трифторметил, дифторметил, дифторетил, фторметил, фторетил і бензил. Найбільш краще, якщо R5 позначає метил.

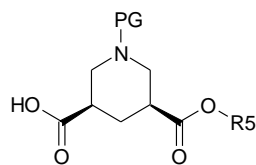
Розчинники для проведення реакції можна вибрати так, як описано нижче, особливо кращими є прості ефірні розчинники, такі як диетиловий ефір або тетрагідрофуран (ТГФ) або їх суміші, такі як диетиловий ефір : ТГФ (4:1) або (3:1). Температуру для проведення реакції можна вибрати так, щоб реакція завершувалася ефективним

чином при одночасному, наскільки це можливо, придушенні утворення небажаних побічних продуктів. Типові температури реакції рівні від -100 до 20°C, наприклад, від -80 до 10°C, краще - від -40 до 0°C.

Перетворення відбувається з високою стереоселективністю, краще – що перевищує 60% ЕН, більш краще - що перевищує 70% ЕН, ще більш краще - що перевищує 80% ЕН, найбільше краще - що перевищує 90% ЕН, наприклад, що перевищує 95% ЕН. Практично можна забезпечити приблизно 100% ЕН, наприклад, 98% ЕН.

Виділення шуканого продукту можна провести за допомогою придатних методик перекристалізації, відомих у даній галузі техніки. Наприклад, методику перекристалізації описані в публікаціях Park, J.-S.; Yeom, C.-E.; Choi, S.H.; Ahn, Y.S.; Ro, S.; Jeom, Y.H.; Shin, D.-K.; Kim, B.M. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 1611-1614 і в цитованій у них літературі, які включені в даний винахід у якості посилання. Таким чином, для кінетичного поділу можна використовувати хіральні аміни, такі як α -фенілетиламін.

У якості наступної або окремої стадії сполука формули (VIIa)



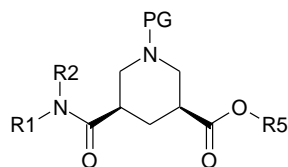
(VIIa)

у якій PG позначає захисну групу і R5 позначає незаміщений або заміщений алкіл або алкеніл, краще - C₁-C₄алкіл,

або (краще) його активовану похідну вводять у реакцію зі сполукою формули III,

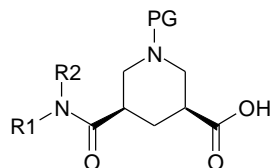
R1-NH-R2 (III)

у якій R1 і R2 є такими, як визначено для сполуки формули I у кожному з пунктів 1-13 формули винаходу; і одержують бажаний амід формули VIII



(VIII)

у якому важкоєфірний фрагмент піддають гідролізу і одержують сполуку формули IX



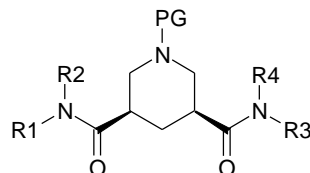
(IX)

і цю сполуку або (краще) її активовану похідну, у свою чергу, можна ввести в реакцію зі спо-

лукою формули V,

R3-NH-R4 (V)

у якій R3 і R4 є такими, як визначено для сполуки формули I у кожному з пунктів 1-13 формули винаходу; і одержати сполуку формули X

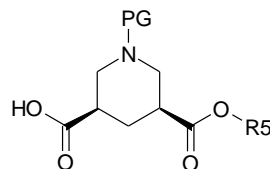


(X)

і при необхідності після будь-якої однієї або більшої кількості з операцій, зазначених вище, отриману сполуку формули I або її захищену форму перетворюють в іншу сполуку формули I, сіль отриманої сполуки формули I перетворюють у вільну сполуку або в іншу сіль, отриману вільну сполуку формули I перетворюють у її сіль, і/або отриману суміш ізомерів сполуки формули I розділяють на окремі ізомери;

де в кожній з вихідних речовин на додаток до зазначених конкретних захисних груп можуть міститися додаткові захисні групи, і будь-які захисні групи або зв'язані смоли видаляють на відповідній стадії для одержання відповідної сполуки формули I або її солі.

Альтернативно, сполука формули (VIIa)



(VIIa)

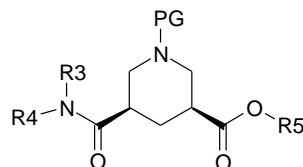
у якій PG позначає захисну групу і R5 позначає незаміщений або заміщений алкіл або алкеніл, краще - C₁-C₄алкіл,

або (краще) її активовану похідну вводять у реакцію зі сполукою формули V,

R3-NH-R4 (V)

у якій R3 і R4 є такими, як визначено для сполуки формули I у кожному з пунктів 1-13 формули винаходу;

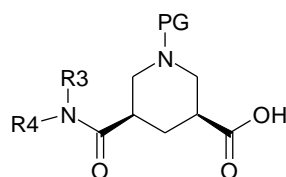
і одержують бажаний амід формули XI



(XI)

у якому важкоєфірний фрагмент піддають гідролізу і одержують сполуку формули XI

251



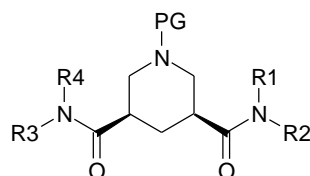
(XII)

і ця сполука або (краще) її активовану похідну, у свою чергу, можна ввести в реакцію зі сполукою формули III,

R1-NH-R2

(III)

у якій R1 і R2 є такими, як визначено для сполуки формули I у кожному з пунктів 1-13 формули винаходу; і одержати сполуку формули XIII

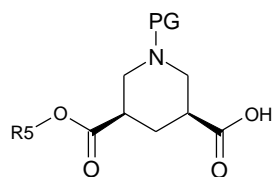


(XIII)

і при необхідності після будь-якої однієї або більшої кількості з операцій, зазначених вище, отриману сполуку формули I або її захищену форму перетворюють в іншу сполуку формули I, сіль отриманої сполуки формули I перетворюють у вільну сполуку або в іншу сіль, отриману вільну сполуку формули I перетворюють у її сіль, і/або отриману суміш ізомерів сполуки формули I розділяють на окремі ізомери;

де в кожній з вихідних речовин на додаток до зазначених конкретних захисних груп можуть міститися додаткові захисні групи, і будь-які захисні групи або зв'язані смоли видаляють на відповідній стадії для одержання відповідної сполуки формули I або її солі.

Альтернативно, у якості наступної або окремої стадії сполуки формули (VIIb)



(VIIb)

у якій PG позначає захисну групу і R5 позначає незаміщений або заміщений алкіл або алкеніл, краще - C₁-C₄алкіл,

або (краще) її активовану похідну вводять у реакцію зі сполукою формули III,

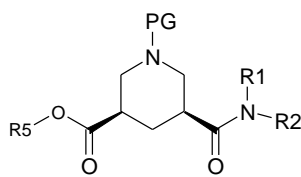
R1-NH-R2

(III)

у якій R1 і R2 є такими, як визначено для сполуки формули I у кожному з пунктів 1-13 формули винаходу; і одержують бажаний амід формули XIV

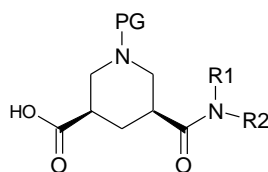
96282

252



(XIV)

у якому важкоефірний фрагмент піддають гідролізу і одержують сполуку формули XV



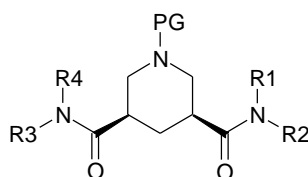
(XV)

і цю сполуку або (краще) її активовану похідну, у свою чергу, можна ввести в реакцію зі сполукою формули V,

R3-NH-R4

(V)

у якій R3 і R4 є такими, як визначено для сполуки формули I у кожному з пунктів 1-13 формули винаходу; і одержати сполуку формули XIII

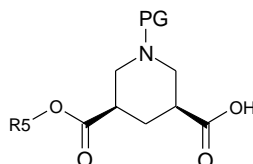


(XIII)

і при необхідності після будь-якої однієї або більшої кількості з операцій, зазначених вище, отриману сполуку формули I або її захищену форму перетворюють в іншу сполуку формули I, сіль отриманої сполуки формули I перетворюють у вільну сполуку або в іншу сіль, отриману вільну сполуку формули I перетворюють у її сіль, і/або отриману суміш ізомерів сполуки формули I розділяють на окремі ізомери;

де в кожній з вихідних речовин на додаток до зазначених конкретних захисних груп можуть міститися додаткові захисні групи, і будь-які захисні групи або зв'язані смоли видаляють на відповідній стадії для одержання відповідної сполуки формули I або її солі.

Альтернативно, сполука формули (VIIb)



(VIIb)

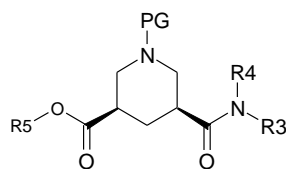
у якій PG позначає захисну групу і R5 позначає незаміщений або галогензаміщений алкіл або алкеніл, краще - C₁-C₄алкіл,

або (краще) її активовану похідну вводять у реакцію зі сполукою формули V,

R3-NH-R4

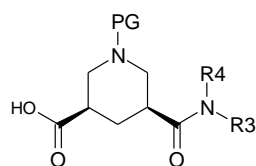
(V)

у якій R3 і R4 є такими, як визначено для сполуки формули I у кожному з пунктів 1-13 формули винаходу;
і одержують бажаний амід формули XVI



(XVI)

у якому важкоефірний фрагмент піддають гідролізу і одержують сполуку формули XVII



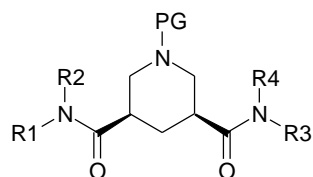
(XVII)

і цю сполуку або (краще) її активовану похідну, у свою чергу, можна ввести в реакцію зі сполукою формули III,

R1-NH-R2

(III)

у якій R1 і R2 є такими, як визначено для сполуки формули I у кожному з пунктів 1-13 формули винаходу; і одержати сполуку формули X



(X)

і при необхідності після будь-якої однієї або більшої кількості з операцій, зазначених вище, отриману сполуку формули I або її захищену форму перетворюють в іншу сполуку формули I, сіль отриманої сполуки формули I перетворюють у вільну сполуку або в іншу сіль, отриману вільну сполуку формули I перетворюють у її сіль, і/або отриману суміш ізомерів сполуки формули I розділяють на окремі ізомери;

де в кожній з вихідних речовин на додаток до зазначених конкретних захисних груп можуть міститися додаткові захисні групи, і будь-які захисні групи або зв'язані смоли видаляють на відповідній стадії для одержання відповідної сполуки формули I або її солі.

Краще, якщо спосіб одержання хірального цис-каркасу дає сполуку формули X.

Два з кращих способів представлені нижче на схемах 3a і 3b у вигляді послідовності. Слід зазначити, що короткий опис біля всіх стрілок для кожного перетворення наведено тільки для ілюстрації і його не слід розглядати, як обмежуючу послідовність або яку-небудь окрему стадію.

Схема 3a

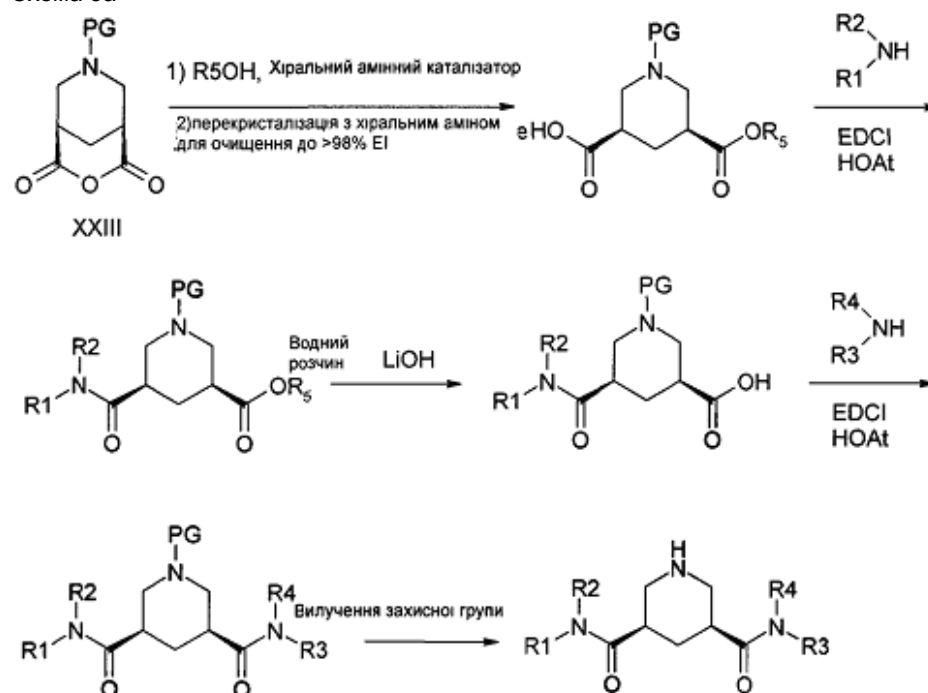
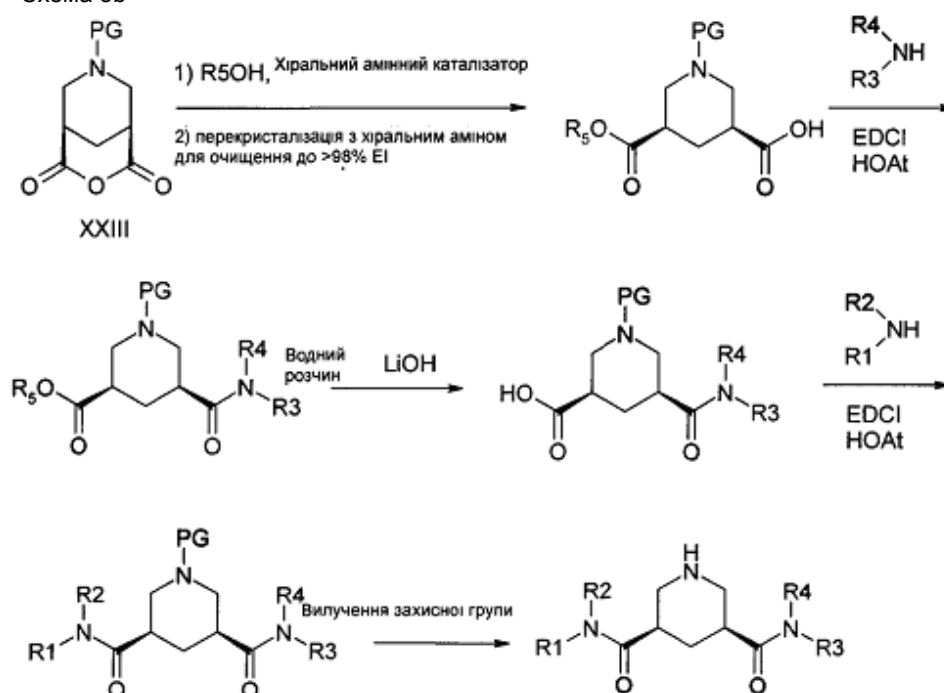


Схема 3b



EDCI 1-Етил-3-(3-диметиламінопропіл)-карбодімід

HOAt 1-Гідрокси-7-азабензотриазол

Гідроліз складного ефіру і видалення захисної групи можна провести за методиками, добре відомим у даній області техніки, див. також нижче літературу за методиками введення і видалення захисних груп.

Кращі умови проведення реакцій

Кращі умови проведення реакцій, зазначених вище, а також перетворень і трансформацій, є наступними (або аналогічними методикам, що використовуються в прикладах, або описані в них):

Реакції в розділах а) і б) або для одержання сполук формул VIII, X, XI і XIII краще проводять за звичайних умов проведення реакцій конденсації і заміщення.

У випадку сполуки формули II, у якій Т позначає карбоніл (тобто сполука формули IV є карбоною кислотою), у випадку сполуки формули IV або для одержання сполук формул VIII, X, XI і XIII реакцію краще проводять із використанням активованої похідної сполуки формули II, IV, VIIa, VIIb, IX або XII. У якості активованої похідної кислоти формули II, IV, VIIa, VIIb, IX або XII кращими є реакційноздатні складні ефіри (такі як ефір гідроксибензотриазолу (ГОБТ), пентафторфенілу, 4-нітрофенілу або N-гідроксисукциніміду), галогенангідриди кислот (такі як хлорангідрид або бромангідрид кислоти) і реакційноздатні ангідриди (такі як змішані ангідриди з нижч. алкановими кислотами або симетричні ангідриди). Реакційноздатні похідні карбонових кислот також можуть утворитися *in situ*. Реакцію проводять шляхом розчинення сполук формул II, IV, VIIa, VIIb, IX або XII і III або V у придатному розчиннику, напри-

клад, галогенованому вуглеводні, такому як метиленхлорид, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метил-2-піролідон, метиленхлорид, ацетонітрил або суміш двох або більшої кількості таких розчинників, і шляхом додавання підходящої основи, наприклад, триетиламіну, діізопропілетиламіну (ДІПЕА) або N-метилморфоліну і, якщо реакційноздатна похідна кислоти формули IV утвориться *in situ*, що підходить реагенту реакції сполучення, що утворить кращу реакційноздатну похідну карбонової кислоти формули II, IV, VIIa, VIIb, IX або XII *in situ*, наприклад, дициклогексилкарбодімід/1-гідроксибензотриазол (ДЦК/ГОБТ); хлорангідрид біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінової кислоти (BOPCI); O-(1,2-дигідро-2-оксо-1-піридил)-N,N,N',N'-тетраметилуронітетрафторборат (ТПТУ); O-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронітетрафторборат (ТБТУ); (бензотриазол-1-ілокси)-трипіролідінфосфонійгексафторфосфат (РyВOP), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодімідгідрохлорид/гідроксибензотриазол (ЕДГХ/ГОБТ) або/1-гідрокси-7-азабензотриазол (ЕДХ/ГОБТ або ЕДХ/HOAt), HOAt окремо, 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метилморфолінійхлорид (ДМТ-ММ), O-(1H-6-хлорбензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронігексафторфосфат (НСТУ), ангідрид пропілфосфонової кислоти або з (1-хлор-2-метилпропеніл)-диметиламіном. Огляд деяких інших можливих реагентів реакції сполучення наведений, наприклад, у публікації Klausger; Bodansky, Synthesis 1972, 453-463. Реакцію краще проводять при температурі приблизно від -20 до 50°C, краще - від 0°C до 30°C, наприклад, при температурі від 0°C до кімнатної температури.

Реакцію краще проводять в атмосфері інертного газу, наприклад, азоту або аргону.

У випадку сполуки формули II, у якій T позначає метилен, групу OH в активованій похідній краще заміняють на групу, що відщеплюється, таку як галоген, наприклад, хлор, бром або йод, або органічна сульфонілоксигрупа, така як тозил-оксигрупа або метансульфонілоксигрупа. Після цього реакцію зі сполукою формули III краще проводять при стандартних умовах нуклеофільного заміщення.

Наступне видалення захисних груп PG і/або інших захисних груп можна проводити так, як описано в розділі способу а) або в розділі "Загальні умови здійснення способу".

Необов'язкові реакції і перетворення

Сполуки формули I або їх захищені форми, отримані безпосередньо після використання кожної з попередніх процедур або після спеціального введення захисних груп, які нижче використовуються у якості вихідних речовин для перетворень, навіть якщо вони не спеціально не відзначені, можна перетворити в інші сполуки формули I за відомими методиками, при необхідності після видалення захисних груп.

Якщо R1 позначає водень у сполучі формули I, то її можна перетворити у відповідну сполуку, у якому R1 має значення, що не є воднем, зазначеними для сполук формули I, по реакції зі сполукою формули XVIII,

R1*-Q

(XVIII)

у якій R1* визначений, як R1 у сполучі формули I, що не є воднем, і Q позначає групу, що відщеплюється (наприклад, краще, обрану із групи, що включає галоген, наприклад, хлор, незаміщену або заміщену арилсульфонілоксигрупу, таку як толлулсульфонілоксигрупу, незаміщену або заміщену алкілсульфонілоксигрупу, таку як метилсульфонілоксигрупу або трифторметилсульфонілоксигрупу, і реакції дають протікати, наприклад, у присутності основи, такої як сіль лужного металу і слабкої кислоти, наприклад, карбонату лужного металу і/або гідрокарбонату лужного металу, такого як карбонат натрію або калію і/або гідрокарбонат натрію або калію (NaHCO_3 або KHCO_3) у придатному розчиннику, наприклад, диметилацетаміді, діоксані і/або H_2O , при температурах, краще рівних від -20 до 50°C , наприклад, від -5 до 30°C), або в якій Q позначає $-\text{CHO}$ (так що сполука формули IV є альдегідом) і потім R1* позначає фрагмент, комплементарний фрагменту R1, що включає метиленову групу (що приводить до групи R1 формули R1*- CH_2 -) наприклад, за умов відновлювального амінування в такий спосіб: Реакцію краще проводять за звичайних умов відновлювального амінування, наприклад, у присутності підходящого гідруючого реагенту, такого як водень, у присутності каталізатора або комплексного гідриду, наприклад, триацетоксиборогідриду натрію або ціаноборогідриду натрію, у придатному розчиннику, такому як галогенований вуглеводень, наприклад, метилхлорид або 1,2-дихлоретан, і необов'язково

карбонової кислоти, наприклад, оцтової кислоти, при температурах, краще рівних від -10 до 50°C , наприклад, від 0°C до кімнатної температури.

У сполучі формули I, у якій R3 позначає водень, незаміщений або заміщений алкіл R3 можна ввести по реакції сполуки формули I, у якій R3 позначає водень і R1, R2, R4 і T є такими, як визначено для сполуки формули I зі сполукою формули XIX,

R3-Q

XIX

у якій R3 позначає незаміщений або заміщений алкіл і Q є таким, як визначено для сполуки формули XVIII. Умови проведення реакції краще є такими, як описані для реакції сполуки формули XVIII у попередньому абзаці. Реакцію краще проводять у присутності захисної групи атома азоту центрального піперидинового кільця, тобто зі сполукою формули I у захищеній формі, у якій R3 позначає водень, і потім захисну групу видаляють.

У деяких випадках перетворення краще проводити зі сполуками формули I' або I у захищеній формі; наступне видалення захисної групи можна провести так, як це описано нижче в розділі "Загальні умови здійснення способу", і одержати відповідну сполуку формули I' або I. Видалення такої захисної групи можна провести за звичайних умов, наприклад, описаних у зазначених вище стандартних довідниках. Наприклад, захисну групу 9H-флуорен-9-ілметилоксикарбоніл можна видалити по реакції з придатною вторинною азотистою основою, такою як піперидин, у придатному розчиннику, такому як N,N-ди(C_1 - C_7 -алкіл)- C_1 - C_7 -алканоїламід, наприклад, диметилацетамід, при звичайних температурах, наприклад, від 0 до 50°C , наприклад, при кімнатній температурі, C_1 - C_7 -алкоксикарбоніл, такий як трет-бутоксикарбоніл, можна видалити по реакції з кислотою, такою як хлористоводнева кислота, у придатному розчиннику, такому як діоксан або метилхлорид, при звичайних температурах, наприклад, що перебувають у діапазоні від 0 до 50°C , наприклад, при кімнатній температурі, або з використанням $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ і т.п. у придатному розчиннику, такому як метилхлорид, у присутності 2,6-лутидину, і при цьому температура може перебувати в такому ж діапазоні, як зазначений вище.

Солі сполук формули I' або I, що містять щонайменше одну солеутворюючу групу, можна одержати за методикою, що сама по собі відома. Наприклад, солі сполук формули I' або I, що містять кислотні групи, можна одержати, наприклад, шляхом обробки сполук сполуками металів, такими як солі лужного металу з придатними органічними карбоновими кислотами, наприклад, натрієвою сіллю 2-етилгексанової кислоти, з органічними сполуками лужного металу або сполуками лужного металу, такими як відповідні гідроксиди, карбонати або гідрокарбонати, такими як гідроксид, карбонат або гідрокарбонат натрію або калію, що відповідає сполуками кальцію, або аміаком, або придатним органічним аміном, кра-

ще використовувати стехіометричні кількості або лише невеликий надлишок солеутворюючої сполуки. Солі приєднання з кислотами сполук формули I' або I одержують звичайним чином, наприклад, шляхом обробки сполук кислотою або придатним аніонообмінним реагентом. Внутрішні солі сполук формули I' або I, що містять кислотні і основні солеутворюючі групи, наприклад, вільну карбоксигрупу і вільну аміногрупу, можна одержати, наприклад, шляхом нейтралізації солей, таких як солі приєднання з кислотами, до ізоелектричної точки, наприклад, слабкими основами, або шляхом обробки іонообмінними реагентами.

Сіль сполуки формули I' або I можна звичайним чином перетворити у вільну сполуку; солі металу і амонію можна піддати перетворенню, наприклад, шляхом обробки придатними кислотами, і солі приєднання з кислотами, наприклад, шляхом обробки придатним основним реагентом. В обох випадках можна використовувати придатні іонообмінні реагенти.

Суміші стереоізомерів, наприклад, суміші диастереоізомерів, можна розділити на ізомери, що їх складають, за методиками, які самі по собі відомі, за допомогою придатних методик поділу. Наприклад, суміші диастереоізомерів, можна розділити на окремі диастереоізомери за допомогою фракціонованої кристалізації, хроматографії, розподілу в розчинниках і за аналогічними методиками. Цей поділ можна проводити для вихідних речовин або самої сполуки формули I' або I. Енантіомери можна розділити шляхом утворення диастереоізомерних солей, наприклад, шляхом утворення солі з енантімерно чистою хіральною кислотою, або за допомогою хроматографії, наприклад, ВЕРХ, з використанням хроматографічних субстратів, що містять хіральні ліганди.

Проміжні і кінцеві продукти можна обробити і/або очистити за звичайними методиками, наприклад, з використанням хроматографічних методик, методик розподілу, (пере-) кристалізації і т.п.

Вихідні речовини

У наступному описі вихідних речовин (цей термін також включає проміжні продукти) і їх синтезу R1, R1*, R2, T, R3, R4, R5, PG і Q мають значення, наведені вище або в прикладах для відповідних вихідних речовин або проміжних продуктів, якщо це не зазначено явно або не впливає з контексту. Захисні групи, якщо не наведена спеціальна вказівка, можна ввести і видалити на відповідних стадіях для захисту функціональних груп, реакції з якими небажані на відповідній стадії або стадіях реакції, використовуючи захисні групи, методики їх введення і видалення, такі як описані вище або нижче, наприклад, у літературі, зазначеній в розділі "Загальні умови здійснення способу". Фахівець у даній області техніки повинен без труднощів визначити чи необхідні захисні групи і які групи застосовні або необхідні.

Якщо для кожної з вихідних речовин містяться ізомери (наприклад, диастереоізомери, енантіомери), їх можна розділити за стандартними методиками на придатних стадіях.

Інші вихідні речовини, наприклад, сполуки формули III, V, VI, VIIa, VIIb, XVIII або їх синтез або аналогічні методики їх синтезу відомі в даній області техніки, є в продажі, і/або описані або можуть бути отримані відповідно до прикладів або аналогічно.

Загальні умови здійснення способу

Наведені нижче положення застосовні в цілому (якщо це можливо) до всіх способів, зазначених вище і нижче в даному винаході, коли є кращими умови проведення реакцій, спеціально зазначені вище або нижче:

У кожній з реакцій, відзначених вище і нижче в даному винаході, захисні групи можна використовувати, коли це є придатним або бажаним, навіть якщо це не відзначено спеціально, для захисту функціональних груп, які не повинні брати участь у даній реакції, і їх можна вводити і/або видаляти на придатних або бажаних стадіях. Тому реакції, що включають використання захисних груп, вважаються можливими скрізь, де в даному описі описані реакції без спеціальної вказівки на введення і/або видалення захисних груп.

Якщо в контексті не зазначено інше, то в об'ємі даного опису "захисними групами", або PG є тільки групи, що видаляються легко, які не є частиною конкретного необхідного кінцевого продукту формули I' або I. Захист функціональних груп за допомогою таких захисних груп, самі захисні групи і реакції, придатні для їхнього введення і видалення, описані, наприклад, у стандартних керівництвах, таких як J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Особливістю захисних груп є те, що їх можна легко видаляти (тобто без протікання небажаних вторинних реакцій), наприклад, шляхом сольволізу, відновлення, фотолізу або альтернативно, при фізіологічних умовах (наприклад, шляхом ферментативного відщиплення).

Прикладами захисної групи, або PG, зокрема, для атома азоту, такого як піперидиновий атом азоту сполуки формули I' або I є алкоксикарбонільна, сульфонільна та ацильна групи. Кращі захисні групи включають, наприклад, (i) C₁-C₂-алкіл, що є моно-, ди- або тризаміщеним фенілом, таким як бензил (або) бензгідріл або тритил, де фенільне кільце є незаміщеним або містить у якості замісників один або більшу кількість, наприклад, 2 або 3 залишки, наприклад, вибраних із

групи, що включає C_1 - C_7 -алкіл, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, C_2 - C_8 -алканоліоксигрупу, галоген, нітрогрупу, ціаногрупу і CF_3 ; феніл- C_1 - C_2 -алкоксикарбоніл; і аліл або цинаміл. Особливо кращими є нижч. (наприклад, C_1 - C_7) алкоксикарбоніл, такий як трет-бутоксикарбоніл або бензілоксикарбоніл; бензілоксикарбоніл (Cbz), 9-флуоренілметилоксикарбоніл (Fmoc), бензілоксиметил (БОМ), півалоілоксиметил (ПОМ), трихлоретоксикарбоніл (Troc), 1-адамантилоксикарбоніл (Adoc), але також ними може бути бензил, куміл, бензгідріл, тритил, аліл, алос (алілоксикарбоніл). Захисною групою також може бути силіл, такий як триалкілсиліл, краще - триметилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, триетилсиліл, триізопропілсиліл, триметилсилілетоксиметил (СЕМ), а також може бути заміщений сульфоніл або заміщений сульфеніл. Найбільш кращим є нижч. (наприклад, C_1 - C_7) алкоксикарбоніл, такий як трет-бутоксикарбоніл. Захисною групою також може бути сульфонільна група, краще - арилсульфонільна група, така як заміщена або незаміщена фенілсульфонільна група. У цьому випадку феніл, якщо він заміщений, може бути моно-, ди- або тризаміщеним, краще - моно- або дизаміщеним придатними замісниками, такими як C_1 - C_7 -алкіл, - O - C_1 - C_7 -алкіл, галоген- C_1 - C_7 -алкіл, - O -галоген- C_1 - C_7 -алкіл, галоген, гідроксигрупа, нітрогрупа, ціаногрупа, більш краще - нітрогрупа або метил. Особливо кращими прикладами сульфонільної захисної групи є 2,4-динітрофенілсульфоніл, 4-нітрофенілсульфоніл, 2-нітрофенілсульфоніл і 4-метилфенілсульфоніл.

Всі зазначені вище стадії способу можна виконати за умов проведення реакцій, які самі по собі відомі, краще - при спеціально зазначених, при відсутності або звичайно в присутності розчинників або розріджувачів, краще - розчинників або розріджувачів, які інертні стосовно використовуваних реагентів і розчиняють їх, при відсутності або в присутності каталізаторів, конденсації або нейтралізуючих реагентів, наприклад, іонообмінників, таких як катіонообмінники, наприклад, в H^+ формі; у залежності від природи реакції і/або реагентів при зниженій, нормальній або підвищеній температурі, наприклад, при температурі в діапазоні від приблизно -100 до приблизно $190^\circ C$; краще - від приблизно -80 до приблизно $150^\circ C$, наприклад, від -80 до $-60^\circ C$, при кімнатній температурі, при температурі від -20 до $40^\circ C$ або при температурі кипіння; при атмосферному тиску або в закритій посудині, коли це доцільно, то під тиском і/або в інертній атмосфері, наприклад, в атмосфері аргону або азоту.

Розчинники, із числа яких можна вибрати розчинники, які є придатними 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, диетиловий ефір, і циклічні прості ефіри, наприклад, тетрагідрофуран і діоксан, рідкі ароматичні вуглеводні, такі як бензол і толуол, спирти, такі як метанол, етанол і 1- або 2-

пропанол, нітрили, такі як ацетонітрил, галогеновані вуглеводні, такі як метиленхлорид і хлороформ, амідні кислот, такі як диметилформамід і 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 та ізопентан, або суміші цих розчинників, наприклад, водяні розчини, якщо в описі способів не зазначено інше. Такі суміші розчинників також можна використовувати при обробці, наприклад, за допомогою хроматографії або розподілу.

Даний винахід також відноситься до таких варіантів здійснення способу, у яких одержувана на будь-якій стадії у якості проміжного продукту сполука застосовується у якості вихідної речовини, а потім виконуються інші стадії способу, або в яких вихідна речовина утвориться при умовах проведення реакції або застосовується у вигляді похідної, наприклад, у захищеній формі або у формі солі, або сполука, одержувана способом, пропонованим у даному винаході, виходить при умовах проведення реакції і потім обробляється *in situ*. У способах, запропонованих у даному винаході, краще застосовуються такі вихідні речовини, які приводять до нових сполук формули I' або I, описаним, як такі, що є особливо корисними. Особлива перевага віддається умовам проведення реакцій, які аналогічні зазначеним у прикладах. Даний винахід також відноситься до нових вихідних речовин і проміжних продуктів, описаних у даному винаході, краще до тих, які приводять до нових сполук формули I' або I або до сполук формули I' або I, зазначених у якості кращих у даному винаході.

Застосування у фармацевтиці, фармацевтичні препарати і методики

Як описано вище, сполуки формули I' або I є інгібіторами активності ренину і тому їх можна використовувати для лікування гіпертензії, атеросклерозу, нестабільного коронарного синдрому, застійної серцевої недостатності, гіпертрофії серця, фіброзу серця, післяінфарктної кардіоміопатії, нестабільного коронарного синдрому, диастолічної дисфункції, хронічного захворювання нирок, фіброзу печінки, ускладнень, викликаних діабетом, таких як нефропатія, васкулопатія і невропатія, захворювань коронарних судин, рестенозу після ангіопластики, підвищеного внутрішньоочного тиску, глаукоми, аномального росту судин і/або гіперальдостеронізму, і/або додаткового порушення пізнавальної здатності, хвороби Альцгеймера, слабоумства, станів тривоги і розладів пізнавальної здатності і т.п. Особливо кращою є гіпертензія, щонайменше як компонент захворювання, що піддається лікуванню, що означає, що можна лікувати гіпертензію окремо або в комбінації з одним або більшою кількістю (краще зазначених) інших захворювань (профілактично або терапевтично).

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що включають терапевтично ефективну кількість фармакологічно активної

сполуки формули I' або I, одного або в комбінації з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних носіїв.

Фармацевтичні композиції, запропоновані в даному винаході, є такими, які придатні для ентерального, такого як перорального або ректального, трансдермального і парентерального введення ссавцям, включаючи людину, для інгібування активності реніну і призначені для лікування патологічних станів, пов'язаних з (особливо невідповідною) активністю реніну. Такі патологічні стани включають гіпертензію, атеросклероз, нестабільний коронарний синдром, застійну серцеву недостатність, гіпертрофію серця, фіброз серця, післяінфарктну кардіоміопатію, нестабільний коронарний синдром, диастолічну дисфункцію, хронічне захворювання нирок, фіброз печінки, ускладнення, викликані діабетом, такі як нефропатія, васкулопатія та невропатія, захворювання коронарних судин, рестеноз після ангіопластики, підвищений внутрішньочинний тиск, глаукому, аномальний ріст судин і/або гіперальдостеронізм, і/або додаткові порушення пізнавальної здатності, хвороба Альцгеймера, слабоумство, стани тривоги і розладу пізнавальної здатності і т.п. Особливо кращим є захворювання, що включає гіпертензію, більш кращим - сама гіпертензія, коли лікування фармацевтичною композицією або застосування сполуки формули I' або I корисно в якості профілактичного і/або (краще) медикаментозного лікування.

Таким чином, фармакологічно активні сполуки формули I' або I можна застосовувати при виготовленні фармацевтичних композицій, що включають їх ефективну кількість спільно або в суміші з інертними наповнювачами або носіями, придатними для ентерального або парентерального застосування. Кращими є таблетки і желатинові капсули, що включають активний інгредієнт разом з:

а) розріджувачами, наприклад, лактозою, декстрозою, сахарозою, манітом, сорбітом, целюлозою і/або гліцином;

б) речовинами, що змазують, наприклад, діоксидом кремнію, тальком, стеариновою кислотою, її магнієвою або кальцієвою сіллю і/або поліетилеогліколем; для таблеток також з

с) сполучними, наприклад, алюмосилікатом магнію, пастою крохмалю, желатином, трагакантовою камеддю, метилцелюлозою, натрієвою сіллю карбоксиметилцелюлози і/або полівінілпіролідом; при необхідності з

д) речовинами, що забезпечують розпад, наприклад, крохмалю, агар-агаром, альгіновою кислотою або її натрієвою сіллю, або шипучими сумішами; і/або

е) поглиначами, барвниками, ароматизаторами та підсолоджувачами.

Композиції для ін'єкцій краще являють собою водні ізотонічні розчини або суспензії, і з емульсій або суспензій на жировій основі з успіхом готують суппозиторії.

Зазначені композиції можуть бути стерилізовані і/або містити допоміжні речовини, такі як консерванти, стабілізатори, змочувальні агенти

або емульгагори, що сприяють розчиненню речовини, солі для регулювання осмотичного тиску і/або буфери. Крім того, вони також можуть містити інші терапевтично корисні речовини. Зазначені композиції одержують за допомогою звичайних методик змішування, гранулювання або нанесення покриттів відповідно і містять приблизно 0,1-75%, краще - приблизно 1-50% активного інгредієнта.

Композиції, що підходять для трансдермального введення, включають терапевтично ефективну кількість сполуки, що заапропонована в даному винаході, з носієм. Кращі носії включають фармакологічно прийнятні розчинники, що усмоктовуються, призначені для сприяння проходженню крізь шкіру пацієнта. Звичайно крізьшкірні пристрої являють собою пов'язку, що включає виворітний шар, резервуар, що містить сполуку необов'язково з носіями, необов'язково регулюючий швидкість бар'єрний елемент для доставки сполуки в шкіру пацієнта з регульованою і заздалегідь заданою швидкістю протягом тривалого періоду часу і засоби для закріплення пристрою на шкірі.

Відповідно даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, описаних вище, призначених для лікування патологічних станів, опосередкованих впливом реніну, краще - гіпертензії, атеросклерозу, нестабільного коронарного синдрому, застійної серцевої недостатності, гіпертрофії серця, фіброзу серця, післяінфарктної кардіоміопатії, нестабільного коронарного синдрому, диастолічної дисфункції, хронічного захворювання нирок, фіброзу печінки, ускладнень, викликаних діабетом, таких як нефропатія, васкулопатія і невропатія, захворювань коронарних судин, рестенозу після ангіопластики, підвищеного внутрішньочинного тиску, глаукоми, аномального росту судин і/або гіперальдостеронізму, і/або додаткового порушення пізнавальної здатності, хвороби Альцгеймера, слабоумства, станів тривоги і розладів пізнавальної здатності, а також до способів їх застосування.

Фармацевтичні композиції можуть містити терапевтично ефективну кількість сполуки формули I' або I, визначеної в даному винаході, однієї або в комбінації з іншим терапевтичним засобом, наприклад, що містять кожне з них у терапевтично ефективній дозі, як це вказують у даній області техніки. Такі терапевтичні засоби включають:

а) протидіабетичні засоби, такі як інсулін, похідні і миметики інсуліну; засоби, що підсилюють секрецію інсуліну, такі як сульфонілсечовини, наприклад, гліпізид, глібурид і амарил; ліганди інсулінотропного сульфонілсечовинного рецептора, такі як меглітиніди, наприклад, натеглінід і репаглінід; ліганди активованого рецептора проліферації пероксисом (АРПП); інгібітори протеїн-тирозинфосфатази-1В (РТП-1В), такі як РТП-112; інгібітори GSK3 (глікогенсинтазакінази-3), такі як SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 і NN-57-05445; ліганди RXR, такі як GW-0791 і AGN-194204; інгібітори натрійзалежного співпереносника глюкози, такі як T-1095; інгібітори глікогенфосфорилази А, такі як BAY R3401; бігуані-

ди, такі як метформін; інгібітори альфа-глюкозидази, такі як акарбоза; GLP-1 (глюкагоноподібний пептид-1), аналоги GLP-1, такі як ексендин-4, і міметики GLP-1; і інгібітори ДППІV (дипептидилпептидази IV), такі як LAF237;

b) гіполіпідемічні засоби, такі як інгібітори редуктази 3-гідрокси-3-метилглутарилкоферменту А (HMG-CoA), наприклад, ловастатін, пітавастатін, сімвастатін, правастатін, церівастатін, мевастатін, велостатін, флувастатін, далвастатін, аротвастатін, росувастатін і ривастатін; інгібітори скваленсинтази; ліганди FXR (фарнезоїдного рецептора X) і LXR (рецептора X печінки); холестираміні; фібрати; нікотинова кислота і аспірин;

c) засоби проти ожиріння, такі як орлистат; і

d) гіпотензивні засоби, наприклад, петльові диуретики, такі як етакринова кислота, фуросемід і торсемід; інгібітори ангіотензинконвертуючого ферменту (АКФ), такі як беназеприл, каптоприл, еналаприл, фосиноприл, лісіноприл, моексиприл, перинодоприл, квінаприл, раміприл і трандолаприл; інгібітори мембранного насоса Na-K-АТФази, такі як дигоксин; інгібітори нейтральної ендопептидази (НЕП); інгібітори АКФ/НЕП, такі як омапатрилат, сампатрилат і фасидотрил; антагоністи ангіотензину II, такі як кандесартан, епросартан, ірбесартан, лосартан, телмісартан і валсартан, краще - валсартан; блокатори β-адренергічного рецептора, такі як ацебутолол, атенолол, бетаксол, бісопролол, метопролол, надолол, пропранолол, соталола і тилолол; ізотропіні засоби, такі як дигоксин, добутамін і мілринон; блокатори кальцієвих каналів, такі як амлодіпін, бепридил, дилтіазем, фелодипін, нікардипін, німодипін, ніфедипін, нісолдипін і верапаміл; антагоністи альдостеронового рецептора; і інгібітори альдостеросинтази.

Інші специфічні протидіабетичні сполуки описані в публікації Patel Mona в Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12(4), 623-633, на фіг. 1-7, які включені в даний винахід у якості посилання. Сполуку формули I' або I можна вводити одночасно, до або після іншого активного інгредієнта, окремо по одному або різних шляхах введення або спільно в одній фармацевтичній композиції.

Структура терапевтичних засобів, у яких є кодові номери, родові або торговельні назви, наведена в останньому виданні довідника "The Merck Index" і в базах даних, наприклад, Patents International (наприклад, IMS World Publications). Відповідний їх зміст включений у даний винахід у якості посилання.

Відповідно даний винахід відноситься до фармацевтичних продуктів або композицій, що включають терапевтично ефективну кількість сполуки I' або I у комбінації з терапевтично ефективною кількістю іншого терапевтичного засобу, краще - обраного із групи, що включає протидіабетичні засоби, гіполіпідемічні засоби, засоби проти ожиріння і гіпотензивні засоби, найбільш краще - із групи, що включає протидіабетичні засоби, гіпотензивні засоби і гіполіпідемічні засоби, описані вище.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, описаних вище, призначе-

них для застосування у якості лікарського засобу.

Даний винахід також відноситься до застосування фармацевтичних композицій або комбінацій, описаних вище, для готування лікарського засобу, призначеного для лікування патологічних станів, опосередковуваних (особливо невідповідної) впливом реніну, краще - гіпертензії, атеросклерозу, нестабільного коронарного синдрому, застійної серцевої недостатності, гіпертрофії серця, фіброзу серця, післяінфарктної кардіоміопатії, нестабільного коронарного синдрому, діастолічної дисфункції, хронічного захворювання нирок, фіброзу печінки, ускладнень, викликаних діабетом, таких як нефропатія, васкулопатія і невропатія, захворювань коронарних судин, респіратору після ангіопластики, підвищеного внутрішньочергового тиску, глаукоми, аномального росту судин і/або гіперальдостеронізму, і/або додаткового порушення пізнавальної здатності, хвороби Альцгеймера, слабоумства, станів тривоги і розладів пізнавальної здатності і т.п.

Таким чином, даний винахід також відноситься до сполуки формули I' або I, призначеної для застосування у якості лікарського засобу, до застосування сполуки формули I' або I для готування фармацевтичної композиції, призначеної для попередження і/або лікування патологічних станів, опосередковуваних впливом (особливо невідповідної) реніну, і до фармацевтичної композиції, призначеної для застосування при патологічних станах, опосередковуваних (особливо невідповідної) впливом реніну, що включає сполуку формули I' або I або її фармацевтично прийнятну сіль, разом з її фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Даний винахід також відноситься до способу попередження і/або лікування патологічних станів, опосередковуваних (особливо невідповідної) впливом реніну, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки I' або I теплокровній тварині, краще - людині, що потребує такого лікування.

Разова доза для ссавця масою приблизно 50-70 кг може містити приблизно від 1 до 1000 мг, краще - приблизно 5-600 мг активного інгредієнта. Терапевтично ефективна доза активної сполуки залежить від виду теплокровної тварини (краще - ссавця, більш краще - людини), маси тіла, віку та індивідуального стану, від форми введення і використовуваної сполуки.

Відповідно до вищевикладеного даний винахід також відноситься до терапевтичної комбінації, наприклад, набору, набору компонентів, наприклад, для застосування в будь-якому способі, описаному в даному винаході, що включає сполуку формули I' або I або її фармацевтично прийнятну сіль, призначеної для застосування, одночасного або послідовного, разом із щонайменше одною фармацевтичною композицією, що включає щонайменше інший терапевтичний засіб, краще - обраний із групи, що включає протидіабетичні засоби, гіполіпідемічні засоби, засоби проти ожиріння і гіпотензивні засоби. Набір може включати інструкції з його введення.

Аналогічним чином, даний винахід відноситься

ся до набору компонентів, що включає: (i) фармацевтичну композицію, що включає сполуку формули I' або I, запропоновану в даному винаході; і (ii) фармацевтичну композицію, що включає сполуку, обрану із групи, що включає протидіабетичний засіб, гіполіпідемічний засіб, засіб проти ожиріння, гіпотензивний засіб або його фармацевтично прийнятну сіль у вигляді двох окремих форм компонентів (i) і (ii).

Аналогічним чином, даний винахід відноситься до способу, описаному вище, що включає спільне введення, наприклад, одночасне або послідовне, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I' або I або її фармацевтично прийнятної солі і другого лікарського препарату, зазначений другий лікарський препарат краще є протидіабетичним засобом, гіполіпідемічним засобом, засобом проти ожиріння або гіпотензивним засобом, наприклад, таким, як зазначено вище.

Краще, якщо сполука, запропонована в даному винаході, вводиться ссавцю, що її потребує.

Краще, якщо сполука, запропонована в даному винаході, застосовується для лікування захворювання, що реагує на модуляцію (особливо невідповідної) активності реніну, краще - одного або більшої кількості конкретних захворювань, зазначених вище.

Нарешті, даний винахід відноситься до способу або застосування, що включає введення сполуки формули I' або I у комбінації з терапевтично ефективною кількістю протидіабетичного засобу, гіполіпідемічного засобу, засобу проти ожиріння або гіпотензивного засобу.

В остаточному підсумку, даний винахід відноситься до способу або застосування, що включає введення сполуки формули I' або I у вигляді фармацевтичної композиції, описаної в даному винаході.

Зазначені вище характеристики можна продемонструвати за допомогою проведених *in vitro* і *in vivo* досліджень, краще з використанням ссавців, наприклад, мишей, пацюків, кроликів, собак, мавп, або ізолюваних органів, тканин і приготовлених з них препаратів. Зазначені сполуки можна застосовувати *in vitro* у вигляді розчинів, наприклад, краще - водяних розчинів, і *in vivo* ентерально, парентерально, краще - внутрішньовенно, наприклад, у вигляді суспензії або водяного розчину. Концентрація *in vitro* може перебувати в діапазоні приблизно від 10^{-3} до 10^{-10} М. Терапевтично ефективна кількість *in vivo* може мінятися залежно від шляху введення і становить приблизно від 0,001 до 500 мг/кг, краще - приблизно від 0,1 до 100 мг/кг.

Як зазначено вище, сполуки, запропоновані в даному винаході, мають здатність інгібувати ферменти. Зокрема, вони інгібують дію природного ферменту реніну. Ренін із нирок потрапляє в кров, де він впливає на розщеплення ангіотензину, виділяючи декапептид ангіотензин I, що потім розщеплюється в легенях, нирках та інших органах з утворенням октапептиду ангіотензину II. Цей октапептид підвищує артеріальний тиск і безпосередньо, шляхом звуження артерій, і побі-

чно, шляхом вивільнення з надниркової залози гормону альдостерону, що містить іони натрію, що супроводжується збільшенням об'єму позаклітинної рідини, яке збільшення можна приписати впливу ангіотензину II. Інгібітори ферментативного впливу реніну зменшують утворення ангіотензину I і внаслідок цього утвориться менша кількість ангіотензину II. Зниження концентрації цього активного пептидного гормону є безпосередньою причиною гіпотензивного ефекту інгібіторів реніну.

Вплив інгібіторів реніну можна продемонструвати й експериментально за допомогою досліджень *in vitro*, зменшення утворення ангіотензину I вимірюють у різних системах (плазма людини, очищений ренін людини разом із синтетичним або натуральним субстратом реніну).

Зокрема, можна використовувати описані нижче дослідження *in vitro*:

Рекомбінантний ренін людини (експресований у клітинах яєчника китайського хом'ячка і очищений за стандартними методиками) при концентрації 7,5 нМ інкубують з досліджуваною сполукою при різних концентраціях протягом 1 год при КТ в 0,1 М буфері Tris-HCl [Tris = трис(гідроксиметиламінометан)], pH 7,4, що містить 0,05 М NaCl, 0,5 мМ ЕДТК (етилендіамінтетраоцтова кислота) і 0,05% ХЛАПС [3-((3-холамідопропіл)диметиламоній)-1-пропансульфонова кислота]. Синтетичний пептидний субстрат Arg-Glu(EDANS)-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-Lys(DABCYL)-Arg9 додають при кінцевій концентрації 2 мкМ і реєструють посилення флуоресценції при довжині хвилі порушення, рівній 350 нм, і при довжині хвилі випущення, рівній 500 нм, у спектрофлуориметрі для мікропланшетів. Значення IC_{50} розраховують по вираженому у відсотках інгібування активності реніну, як функції концентрації досліджуваної сполуки (аналіз переносу енергії резонансу флуоресценції, ПЕРФ). У цьому дослідженні сполуки формули I' або I краще можуть мати значення IC_{50} , що перебувають у діапазоні від 1 нМ до 20 мкМ.

Альтернативно, рекомбінантний ренін людини (експресований у клітинах яєчника китайського хом'ячка і очищений за стандартними методиками) при концентрації 0,5 нМ інкубують з досліджуваною сполукою при різних концентраціях протягом 2 год при 37°C в 0,1 М буфері Tris/HCl, pH 7,4, що містить 0,05 М NaCl, 0,5 мМ ЕДТК і 0,05% ХЛАПС. Синтетичний пептидний субстрат Arg-Glu(EDANS)-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-Lys(DABCYL)-Arg9 додають при кінцевій концентрації 4 мкМ і реєструють посилення флуоресценції при довжині хвилі порушення, рівній 340 нм, і при довжині хвилі випущення, рівній 485 нм, у спектрофлуориметрі для мікропланшетів. Значення IC_{50} розраховують по вираженому у відсотках інгібування активності реніну, як функції концентрації досліджуваної сполуки (аналіз переносу енергії резонансу флуоресценції, ПЕРФ). У цьому дослідженні сполуки формули I' або I краще можуть мати значення IC_{50} , що перебувають у діапазоні від 1 нМ до 20 мкМ.

В іншому дослідженні плазму людини, до якої доданий рекомбінантний ренін людини (експресований у клітинах яєчника китайського хом'ячка і очищений за стандартними методиками) при концентрації 0,8 нМ інкубують з досліджуваною сполукою при різних концентраціях протягом 2 год при 37°C в 0,1 М буфері Tris/HCl, pH 7,4, що містить 0,05 М NaCl, 0,5 мМ ЕДТК і 0,05% (мас./про.) ХЛАПС. Синтетичний пептидний субстрат Ac-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Asn-Lys-[DY-505-X5] додають при кінцевій концентрації 2,5 мкМ. Ферментативну реакцію зупиняють шляхом додавання надлишку інгібітору, що блокує. Продукт реакції виділяють за допомогою капілярного електрофорезу і кількісно визначають за допомогою спектрофотометричних вимірів при довжині хвилі, рівній 505 нм. Значення IC_{50} розраховують по вираженому у відсотках інгібуванню активності реніну, як функції концентрації досліджуваної сполуки. У цьому дослідженні сполуки формули I' або I краще можуть мати значення IC_{50} , що перебувають у діапазоні від 1 нМ до 20 мкМ.

В іншому дослідженні рекомбінантний ренін людини (експресований у клітинах яєчника китайського хом'ячка і очищений за стандартними методиками) при концентрації 0,8 нМ інкубують з досліджуваною сполукою при різних концентраціях протягом 2 год при 37°C в 0,1 М Tris/HCl, pH 7,4, що містить 0,05 М NaCl, 0,5 мМ ЕДТК і 0,05% (мас./про.) ХЛАПС. Синтетичний пептидний субстрат Ac-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Asn-Lys-[DY-505-X5] додають при кінцевій концентрації, рівній 2,5 мкМ. Ферментативну реакцію зупиняють шляхом додавання надлишку інгібітору, що блокує. Продукт реакції виділяють за допомогою капілярного електрофорезу й кількісно визначають за допомогою спектрофотометричних вимірів при довжині хвилі, рівній 505 нм. Значення IC_{50} розраховують по вираженому у відсотках інгібуванню активності реніну, як функції концентрації досліджуваної сполуки. У цьому дослідженні сполуки формули I' або I переважно можуть мати значення IC_{50} , що перебувають у діапазоні від 1 нМ до 20 мкМ.

У тварин, у яких спостерігається дефіцит солі, інгібітори реніну знижують артеріальний тиск. Ренін людини може відрізнитися від реніну особин інших видів. Для дослідження інгібіторів реніну людини можна використовувати приматів, наприклад, мавп (*Callithrix jacchus*), оскільки ренін людини й ренін приматів істотно гомологічні по ферментативно активній ділянці. Зокрема, можна використовувати зазначені нижче дослідження *in vivo*:

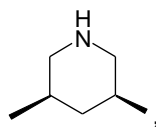
Сполуки формули I' або I можна досліджувати *in vivo* на приматах, як це описано в літературі (див., наприклад, by Schnell CR et al. Measurement of blood pressure and heart rate by telemetry in conscious, unrestrained marmosets. *Am J Physiol* 264 (Heart Circ Physiol 33). 1993: 1509-1516; або Schnell CR et al. Measurement of blood pressure, heart rate, body temperature, ECG and activity by telemetry in conscious, unrestrained marmosets. *Proceedings of the fifth FELASA*

symposium: Welfare and Science. Eds BRIGHTON. 1993).

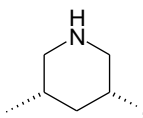
Приклади

Наведені нижче приклади призначені для ілюстрації даного винаходу й не накладають обмеження на його об'єм.

У наведених нижче прикладах центральне піперидинове кільце представлене в конкретній конфігурації. Однак мається на увазі, що також включено сполуку, що є дзеркальним відображенням замісників цього центрального піперидинового кільця. Інакше кажучи, якщо не зазначене інше, сполука формули I' або I або її попередник у дійсності являє собою суміш представленої сполуки й дзеркального відображення замісників, приєднаних до центрального піперидинового кільця (якщо не втримується інших хіральних центрів, то ці приклади є сумішами енантіомерів, переважно - рацематами). Наприклад, якщо тризаміщений центральний піперидин представлений у наступній конфігурації



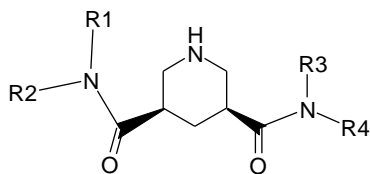
то він також включає дзеркальне відображення формули




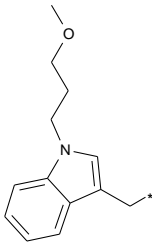
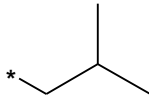

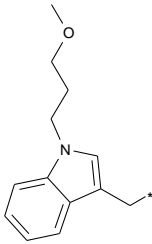
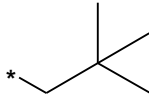

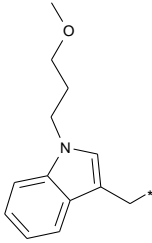
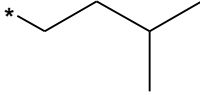

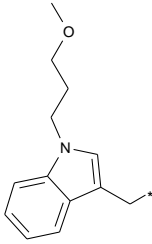
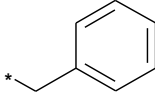

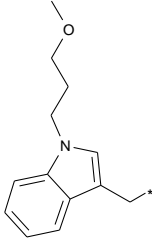
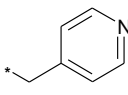

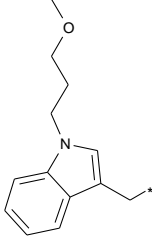
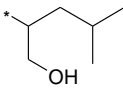
і т.п. Інакше кажучи, якщо не втримуються інші хіральні групи, то сполука формули I' або I або його попередник є рацематом. Якщо втримуються інші хіральні групи, то можуть утримуватися суміші діастереоізомерів або енантіомерів.

Це справедливо й для проміжних продуктів і вихідних речовин, якщо інше не зазначено або не треба з контексту.

Однак у кожному разі в основному чисті сполуки формули I' або I, що перебувають у представленій конфігурації, є особливо кращим варіантом здійснення даного винаходу. Їх можна одержати наприклад, по стандартних методах поділу енантіомерів.




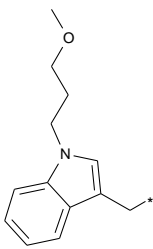
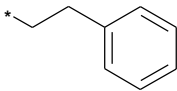

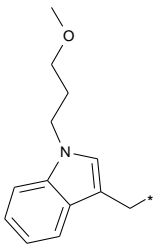
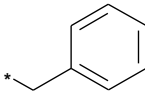

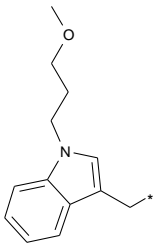
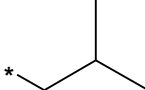

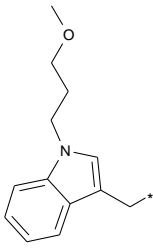
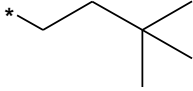

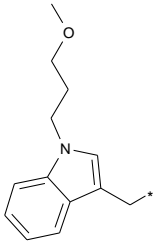
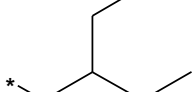

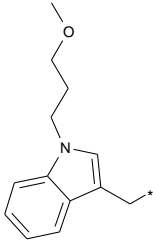
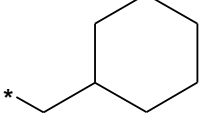

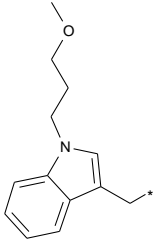
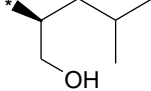
представлених у наведеній нижче таблиці:

Приклади	R1	R2	R3	R4	Результати аналізу
1			H		MC: $[M+1]^+ = 469$ BEPX: $At_{Ret} = 2,75$
2			H		MC: $[M+1]^+ = 483$ BEPX: $At_{Ret} = 2,88$
3			H		MC: $[M+1]^+ = 483$ BEPX: $At_{Ret} = 2,92$
4			H		MC: $[M+1]^+ = 503$ BEPX: $At_{Ret} = 2,85$
5			H		MC: $[M+1]^+ = 504$ BEPX: $At_{Ret} = 2,17$
6			H		MC: $[M+1]^+ = 513$ BEPX: $At_{Ret} = 2,75$

273

96282


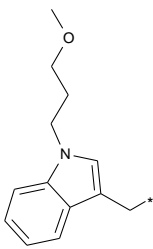
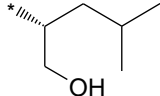

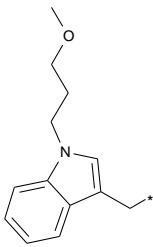
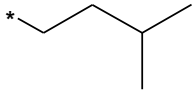

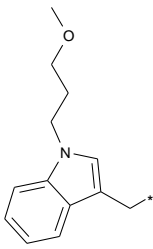
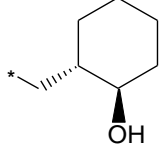

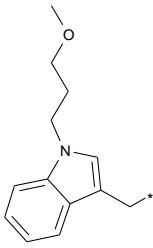
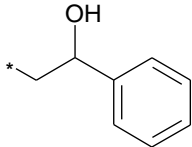

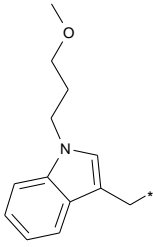
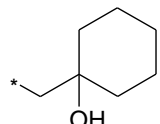

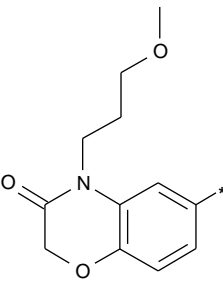
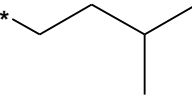
274

7			H		MC: $[M+1]^+=517$ BEPX: $At_{Ret}=2,92$
8			Me		MC: $[M+1]^+=517$ BEPX: $At_{Ret}=2,92$
9			Me		MC: $[M+1]^+=483$ BEPX: $At_{Ret}=2,84$
10			H		MC: $[M+1]^+=497$ BEPX: $ct_{Ret}=3,18$
11			H		MC: $[M+1]^+=497$ BEPX: $ct_{Ret}=3,19$
12			H		MC: $[M+1]^+=509$ BEPX: $ct_{Ret}=3,21$
13			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+=513$ BEPX: $At_{Ret}=2,83$

275

96282


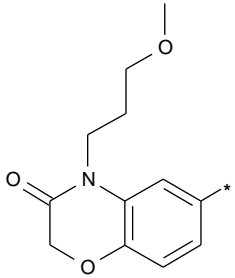
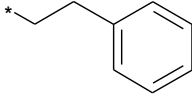

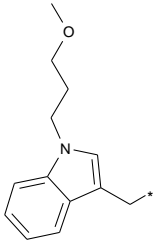
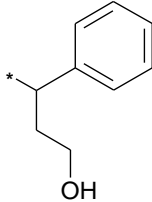

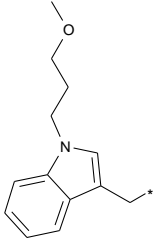
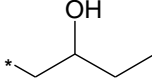

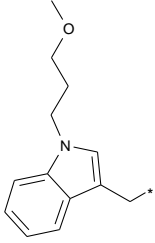
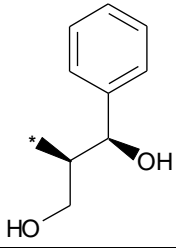

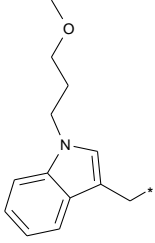
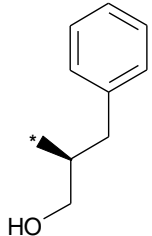

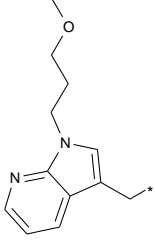
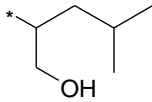
276

14			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+=513$ BEPX: $A_{tRet}=2,69$
15			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+=483$ BEPX: $A_{tRet}=3,02$
16			H		MC: $[M+1]^+=525$ BEPX: $c_{tRet}=2,76$
17			H		MC: $[M+1]^+=532$ BEPX: $c_{tRet}=2,75$
18			H		MC: $[M+1]^+=525$ BEPX: $c_{tRet}=2,80$
19			H		MC: $[M+1]^+=500$ BEPX: $c_{tRet}=2,60$

277

96282


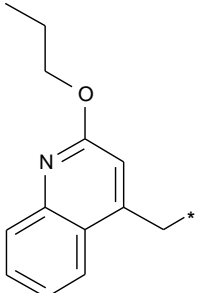
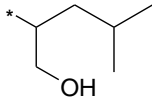

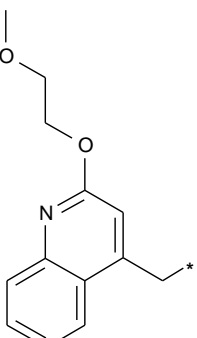
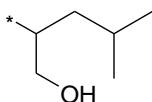

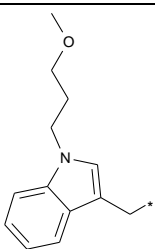
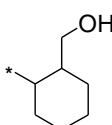
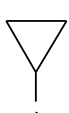
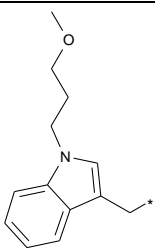
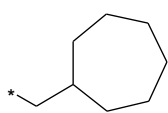

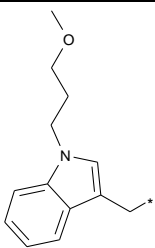
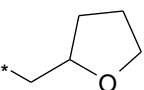

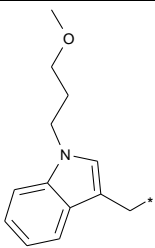
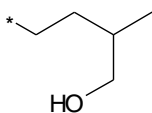
278

20			H		MC: $[M+1]^+=534$ BEPX: $c_{tRet}=2,61$
21			H		MC: $[M]^+=546$ BEPX: $c_{tRet}=2,71, 2,84$
22			H		MC: $[M]^+=484$ BEPX: $c_{tRet}=2,51$
23			H		MC: $[M]^+=562$ BEPX: $c_{tRet}=2,56$
24			H		MC: $[M]^+=546$ BEPX: $c_{tRet}=2,75$
25			H		MC: $[M+1]^+=514$ BEPX: $c_{tRet}=2,02, 2,17$

279

96282


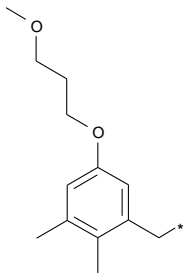
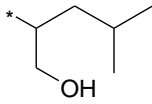

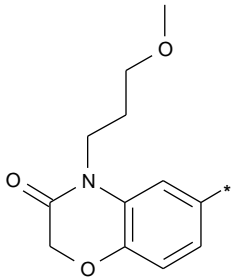
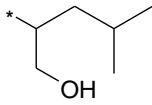

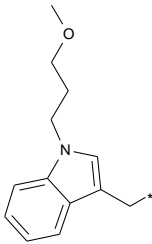
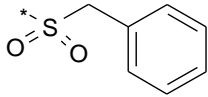

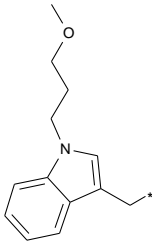
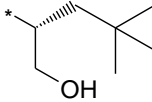

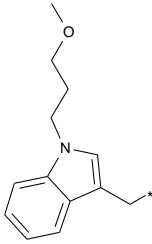
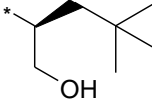

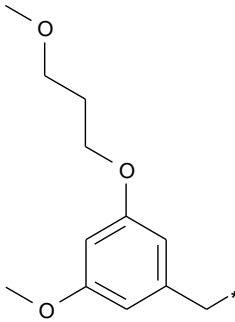
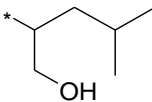
280

26			H		MC: $[M+1]^+=511$ BEPX: $c_{tRet}=2,78,2,98$
27			H		MC: $[M+1]^+=527$ BEPX: $c_{tRet}=2,53,2,71$
28			H		MC: $[M+1]^+=525$ BEPX: $c_{tRet}=2,70,2,80$
29			H		MC: $[M+1]^+=523$ BEPX: $c_{tRet}=3,31$
30			H		MC: $[M+1]^+=497$ BEPX: $c_{tRet}=2,60$
31			H		MC: $[M+1]^+=499$ BEPX: $c_{tRet}=2,50$

281

96282


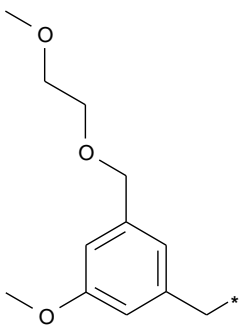
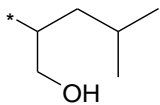

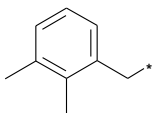
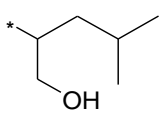

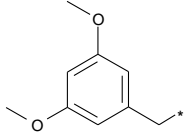
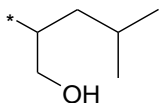

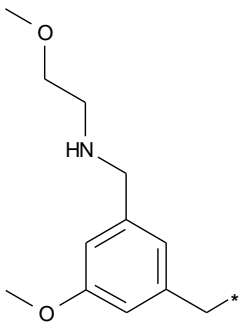
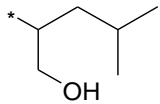

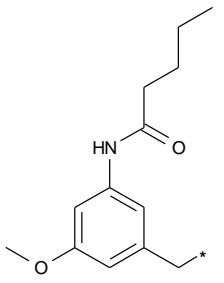
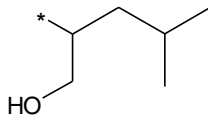

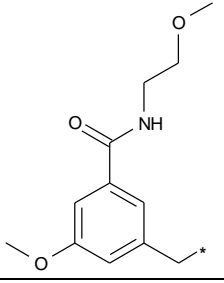
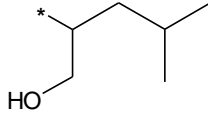
282

32			H		MC: $[M+1]^+ = 518$ BEPX: $t_{Ret} = 2,70, 2,84$
33			H		MC: $[M+1]^+ = 531$ BEPX: $t_{Ret} = 2,30, 2,47$
34			H		MC: $[M+1]^+ = 567$ BEPX: $t_{Ret} = 3,01$
35			H		MC: $[M+1]^+ = 527$ BEPX: $t_{Ret} = 2,81, 2,95$
36			H		MC: $[M+1]^+ = 527$ BEPX: $t_{Ret} = 2,81, 2,94$
37			H		MC: $[M+1]^+ = 520$ BEPX: $t_{Ret} = 2,62, 2,76$

283

96282


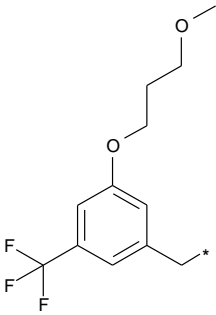
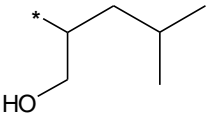

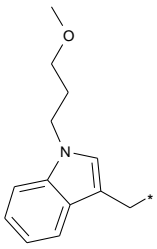
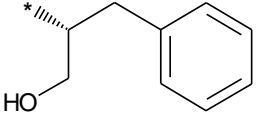

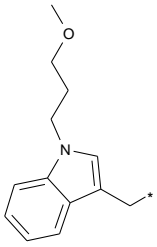
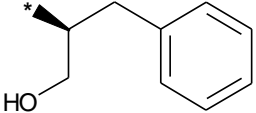

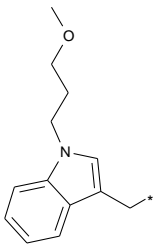
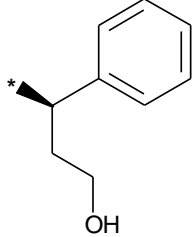

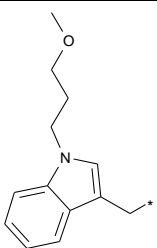
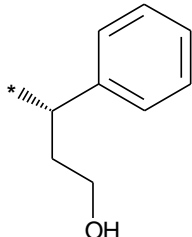

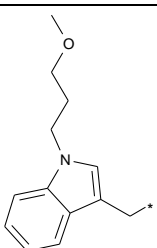
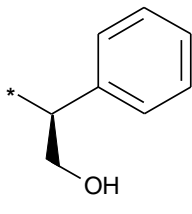
284

38			H		MC: $[M+1]^+=520$ BEPX: $t_{Ret}=2,56$
39			H		MC: $[M+1]^+=430$ BEPX: $t_{Ret}=2,68, 2,87$
40			H		MC: $[M+1]^+=462$ BEPX: $t_{Ret}=2,47, 2,63$
41			H		MC: $[M+1]^+=519$ BEPX: $t_{Ret}=1,96, 2,06$
42			H		MC: $[M+1]^+=531$ BEPX: $t_{Ret}=2,58, 2,86$
43			H		MC: $[M+1]^+=533$ BEPX: $t_{Ret}=2,15, 2,28$

285

96282


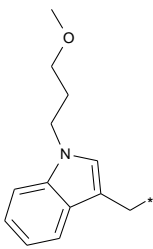
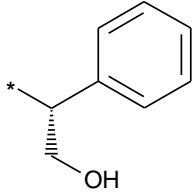

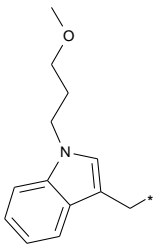
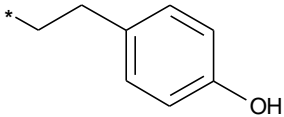

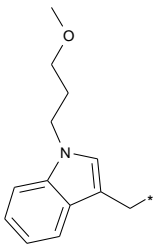
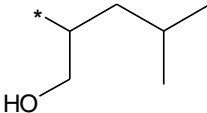

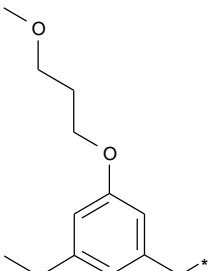
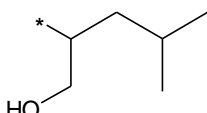

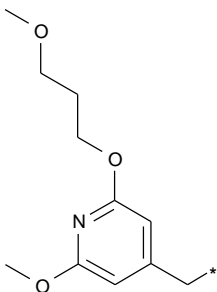
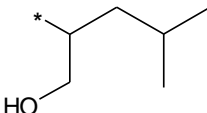

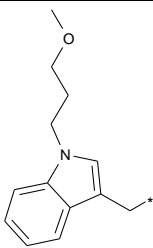
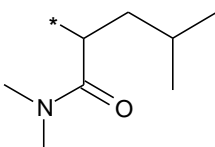
286

44			H		MC: $[M+1]^+ = 558$ BEPX: $c_{tRet} = 2,93, 3,08$
45			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+ = 547$ BEPX: $c_{tRet} = 2,75$
46			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+ = 547$ BEPX: $c_{tRet} = 2,83$
47			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+ = 547$ BEPX: $c_{tRet} = 2,83$
48			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+ = 547$ BEPX: $c_{tRet} = 2,68$
49			H		MC: $[M+1]^+ = 533$ BEPX: $c_{tRet} = 2,67, 2,81$

287

96282


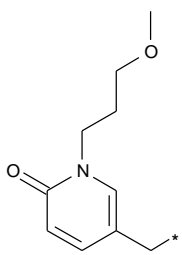
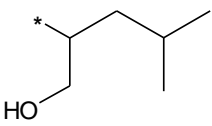

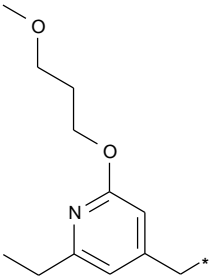
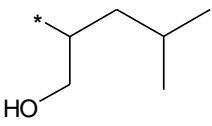

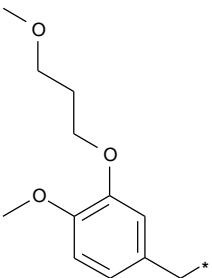
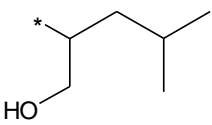

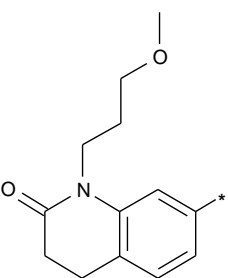
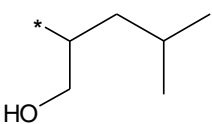

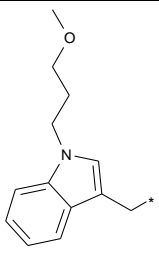
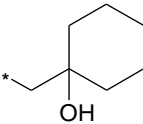

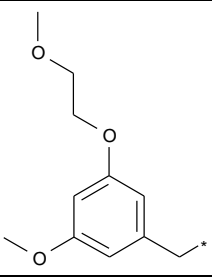
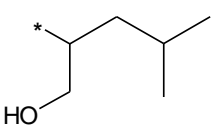
288

50			H		MC: $[M+1]^+ = 533$ BEPX: $c t_{Ret} = 2,67, 2,81$
51			H		MC: $[M+1]^+ = 533$ BEPX: $c t_{Ret} = 2,66$
52			H		MC: $[M+1]^+ = 515$ BEPX: $c t_{Ret} = 2,82, 2,89$
53			H		MC: $[M+1]^+ = 518$ BEPX: $b t_{Ret} = 1,63$
54			H		MC: $[M+1]^+ = 521$ BEPX: $b t_{Ret} = 1,52$
55			H		MC: $[M+1]^+ = 554$ BEPX: $c t_{Ret} = 2,81, 2,93$

289

96282


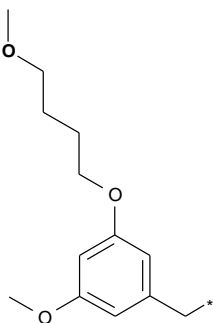
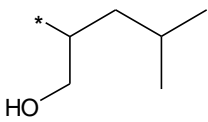

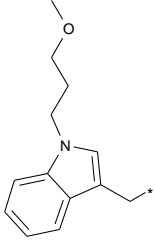
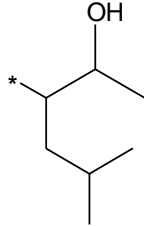

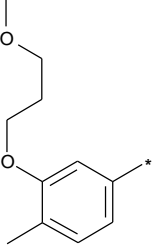
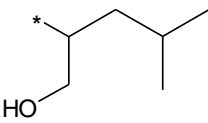

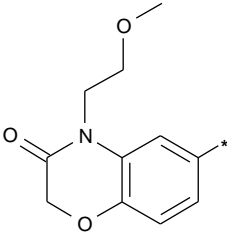
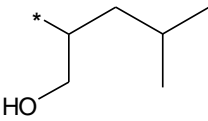
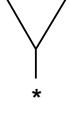
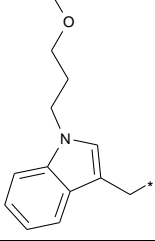
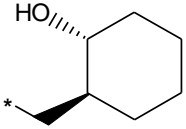

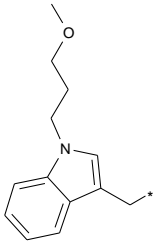
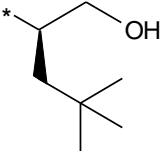
290


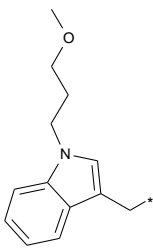
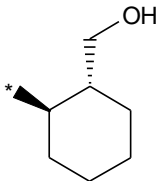

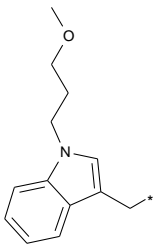
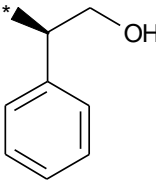

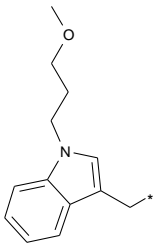
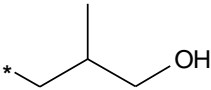

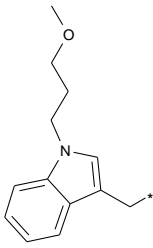
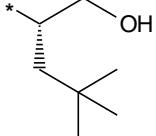

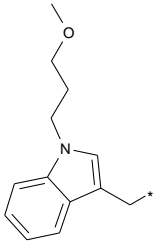
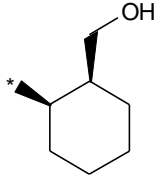

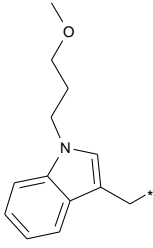
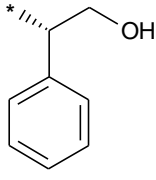

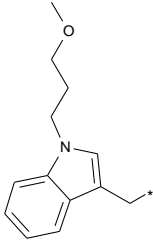
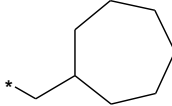
56			H		MC: $[M+1]^+ = 491$ BEPX: $t_{Ret} = 1,57$
57			H		MC: $[M+1]^+ = 519$ BEPX: $t_{Ret} = 1,56$
58			H		MC: $[M+1]^+ = 508$ BEPX: $t_{Ret} = 2,25, 2,38$
59			H		MC: $[M+1]^+ = 529$ BEPX: $t_{Ret} = 2,66, 2,82$
60			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+ = 525$ BEPX: $t_{Ret} = 2,76$
61			H		MC: $[M+1]^+ = 506$ BEPX: $t_{Ret} = 2,41, 2,57$

291

96282

292


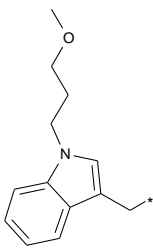
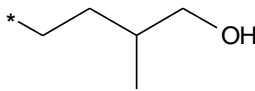

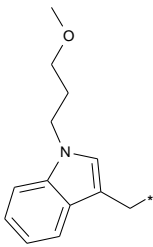
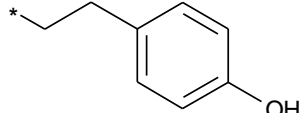

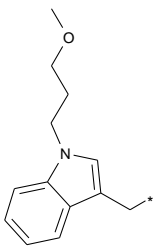
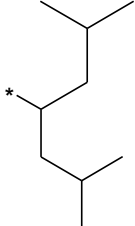

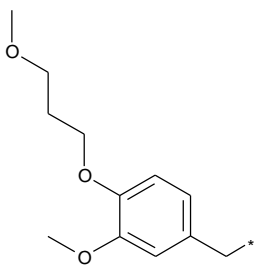
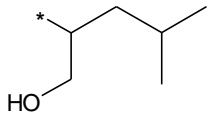

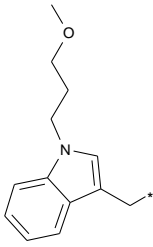
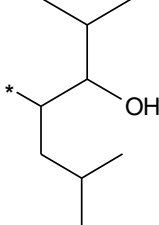

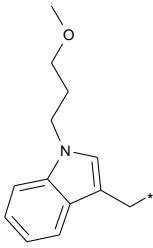
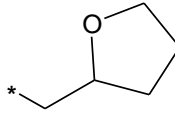
62			H		MC: $[M+1]^+ = 533$ BEPX: $t_{Ret} = 2,66, 2,82$
63			H		MC: $[M+1]^+ = 527$ BEPX: $t_{Ret} = 2,73, 2,87$
64			H		MC: $[M+1]^+ = 490$ BEPX: $t_{Ret} = 2,66, 2,83$
65			H		MC: $[M+1]^+ = 517$ BEPX: $t_{Ret} = 2,13, 2,18$
66			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+ = 525$ BEPX: $t_{Ret} = 2,71$
67			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+ = 527$ BEPX: $t_{Ret} = 2,76$

68			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+ = 525$ BEPX: $c t_{Ret} = 2,66, 2,78$
69			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+ = 533$ BEPX: $c t_{Ret} = 2,65$
70			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+ = 485$ BEPX: $c t_{Ret} = 2,51$
71			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+ = 527$ BEPX: $c t_{Ret} = 2,91$
72			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+ = 525$ BEPX: $c t_{Ret} = 2,69, 2,79$
73			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+ = 533$ BEPX: $c t_{Ret} = 2,79$
74			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+ = 523$ BEPX: $c t_{Ret} = 3,31$

295

96282


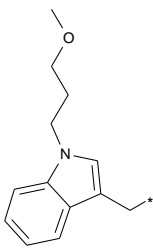
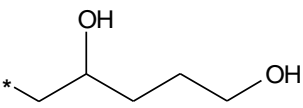

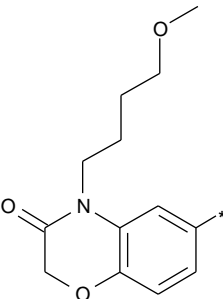
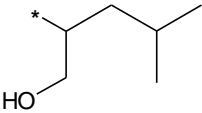

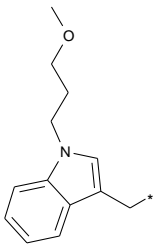
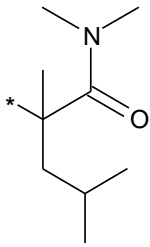

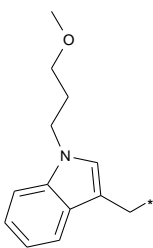
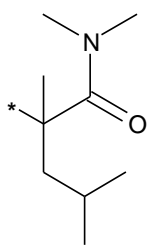

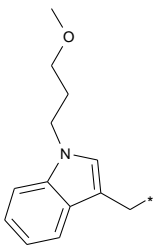
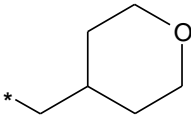

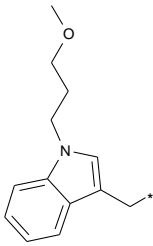
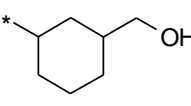
296


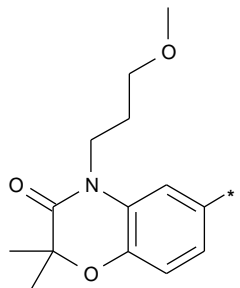
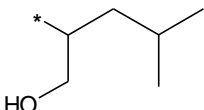

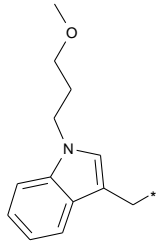
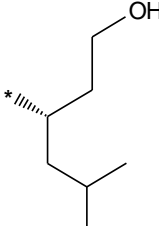

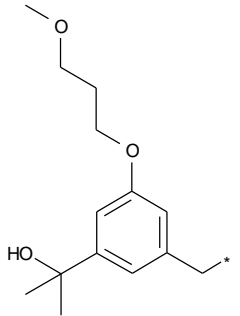
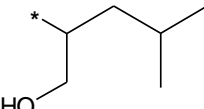

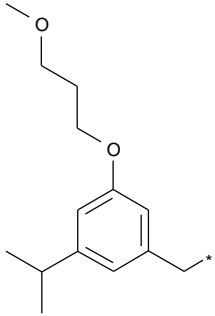
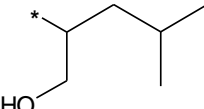

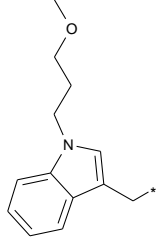
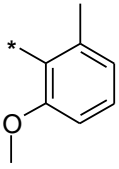

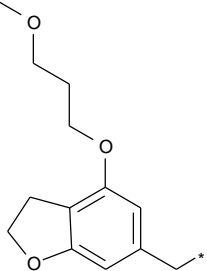
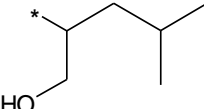
75			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+=499$ BEPX: $c_{tRet}=2,50$
76			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+=533$ BEPX: $c_{tRet}=2,64$
77			H		MC: $[M+1]^+=539$ BEPX: $c_{tRet}=3,57$
78			H		MC: $[M+1]^+=520$ BEPX: $c_{tRet}=2,40, 2,55$
79			H		MC: $[M+1]^+=555$ BEPX: $c_{tRet}=3,02, 3,09, 3,16$
80			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+=497$ BEPX: $c_{tRet}=2,60$

297

96282

298


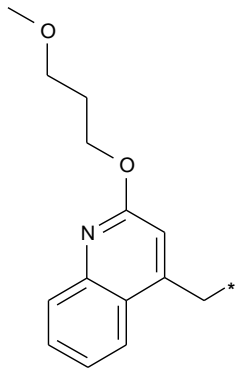
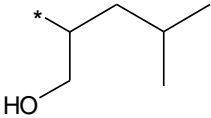

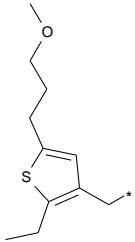
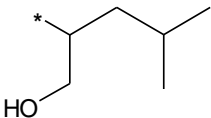

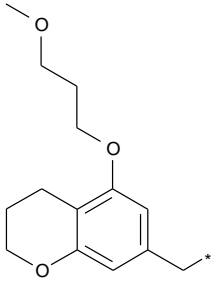
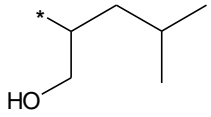

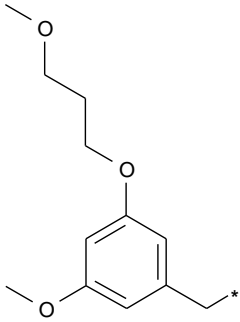
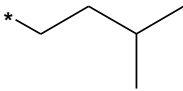

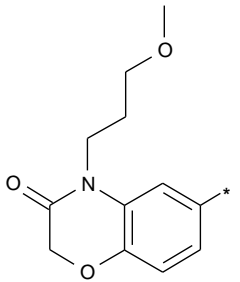
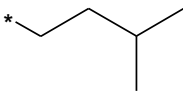
81			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+ = 515$ BEPX: $c_{Ret} = 2,33, 2,42$
82			H		MC: $[M+1]^+ = 545$ BEPX: $c_{Ret} = 2,24, 2,30$
83			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+ = 568$ BEPX: $At_{Ret} = 2,89$
84			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+ = 568$ BEPX: $At_{Ret} = 2,87$
85			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+ = 511$ BEPX: $c_{Ret} = 2,54$ -хіральний
86			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+ = 524$ BEPX: $c_{Ret} = 2,50, 2,64$

87			H		MC: $[M+1]^+=559$ BEPX: $c_{tRet}=2,57, 2,73$
88			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+=527$ BEPX: $c_{tRet}=2,83$
89			H		MC: $[M+1]^+=548$ BEPX: $c_{tRet}=2,43, 2,55$
90			H		MC: $[M+1]^+=532$ BEPX: $c_{tRet}=3,02, 3,17$
91			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+=533$ BEPX: $c_{tRet}=2,92$
92			H		MC: $[M+1]^+=532$ BEPX: $c_{tRet}=2,65, 2,80$

301

96282

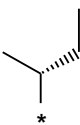
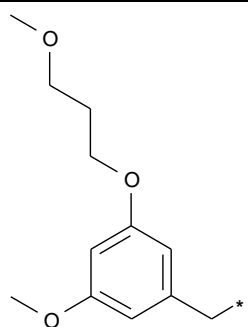
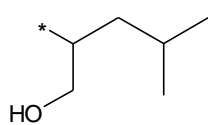
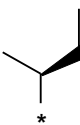
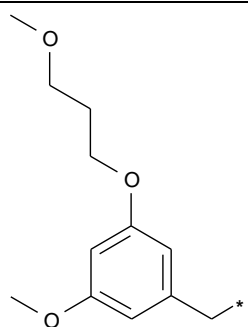
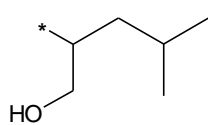

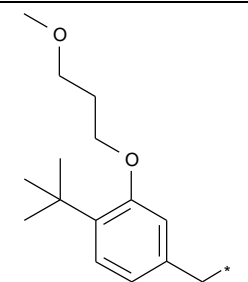
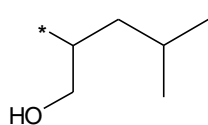

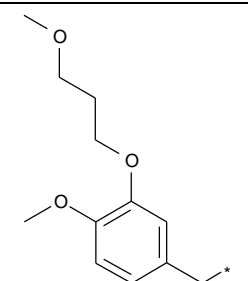
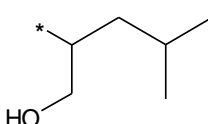

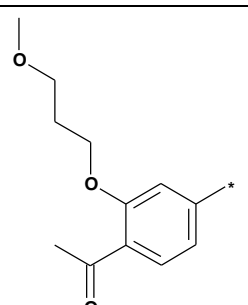
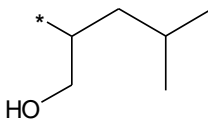
302

93			H		MC: [M+1] ⁺ =541 BEPX: _{ctRet=2,35,} 2,54
94			H		MC: [M+1] ⁺ =507 BEPX: _{ctRet=2,99,} 3,15
95			H		MC: [M+1] ⁺ =546 BEPX: _{ctRet=3,00,} 3,14
96			H		MC: [M+1] ⁺ =490 BEPX: _{ctRet=3,49} Хіральний
97			H		MC: [M+1] ⁺ =501 BEPX: _{ctRet=3,23}

303

96282


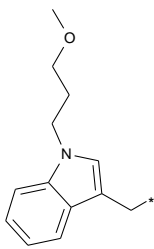
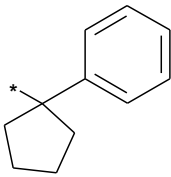

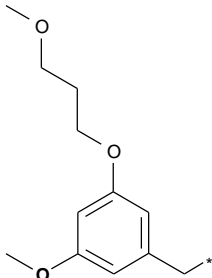
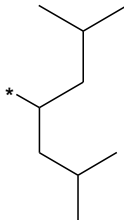

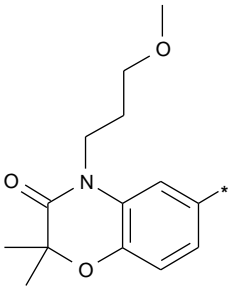
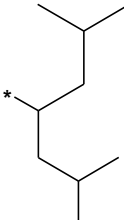

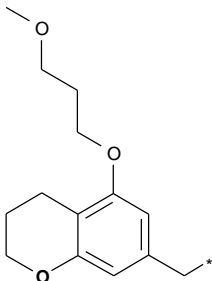
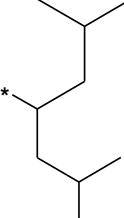

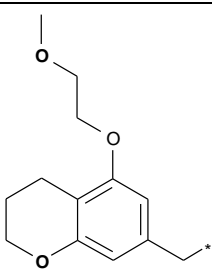
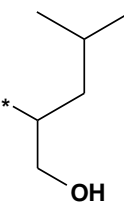

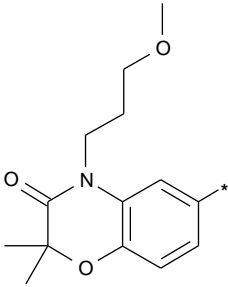
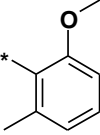
304

98			H		MC: [M+1] ⁺ =536 BEPX: c _{tRet} =2,79, 2,94
99			H		MC: [M+1] ⁺ =536 BEPX: c _{tRet} =2,79, 2,94
100			H		MC: [M+1] ⁺ =546 BEPX: c _{tRet} =3,12, 3,22
101			H		MC: [M+1] ⁺ =520 BEPX: c _{tRet} =2,32, 2,43
102			H		MC: [M+1] ⁺ =517 BEPX: c _{tRet} =2,49, 2,66

305

96282


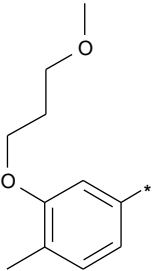
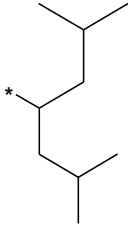

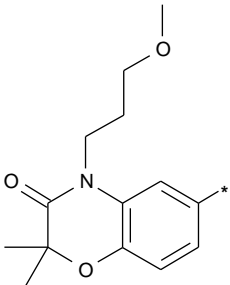
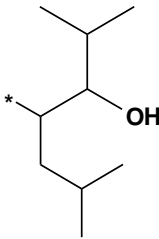

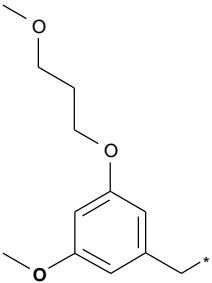
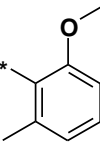

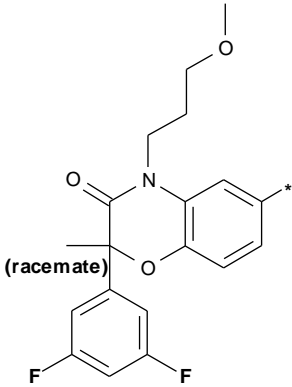
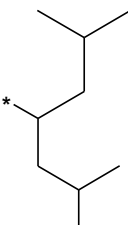

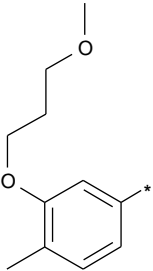
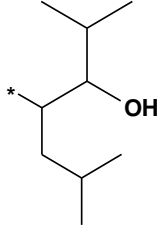
306


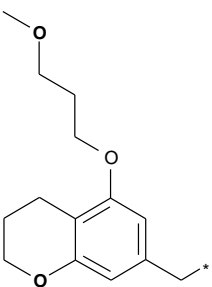
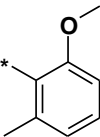

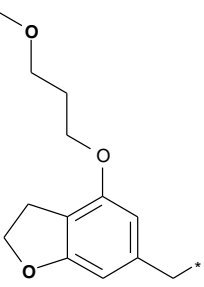
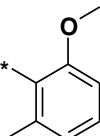

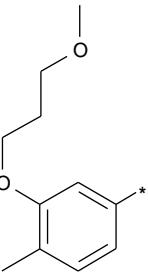
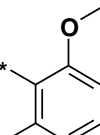

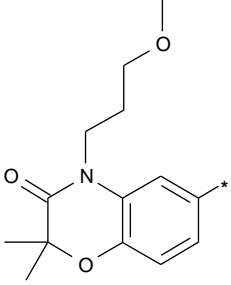
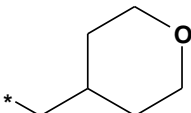

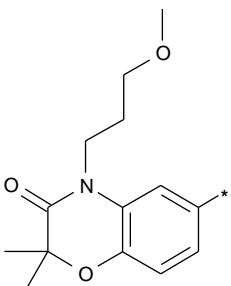
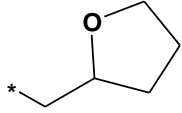
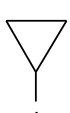
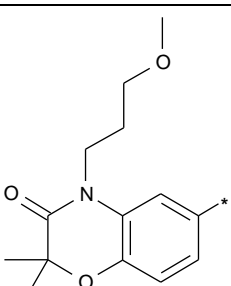
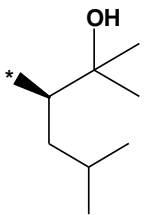
103			H		MC: $[M+1]^+=557$ BEPX: $c_{tRet}=3,35$
104			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+=546$ BEPX: $c_{tRet}=3,53$
105			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+=585$ BEPX: $c_{tRet}=3,46$
106			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+=572$ BEPX: $c_{tRet}=3,60$
107			H		MC: $[M+1]^+=532$ BEPX: $c_{tRet}=2,65, 2,80$
108			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+=579$ BEPX: $c_{tRet}=2,85$

307

96282

308


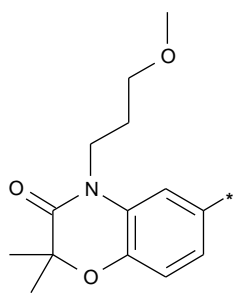
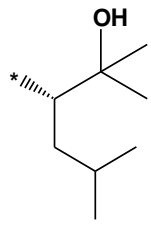

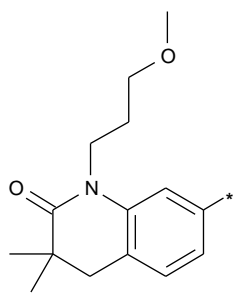
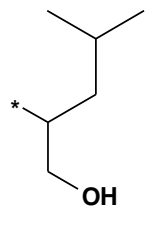

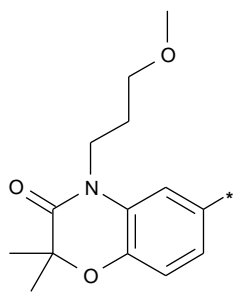
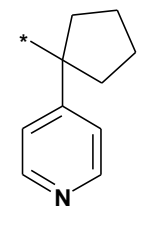

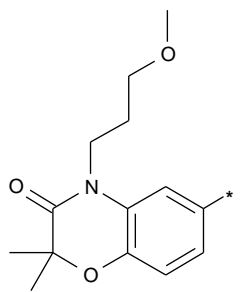
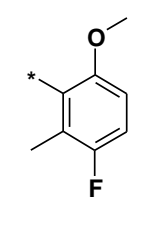

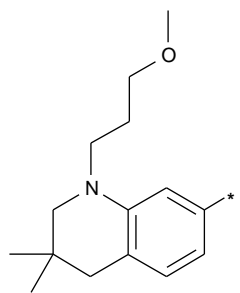
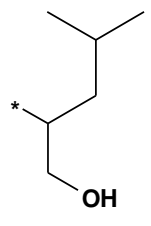
109			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=516$ ВЕРХ: $c_{tRet}=3,70$
110			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=601$ ВЕРХ: $c_{tRet}=2,96, 3,06$
111			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=540$ ВЕРХ: $c_{tRet}=2,90$
112			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=682$ ВЕРХ: $c_{tRet}=4,04$
113			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=532$ ВЕРХ: $c_{tRet}=3,11, 3,19$

114			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=566$ ВЕРХ: $c_{tRet}=3,08$
115			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=522$ ВЕРХ: $c_{tRet}=2,94$
116			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=510$ ВЕРХ: $c_{tRet}=2,97$
117			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=557$ ВЕРХ: $c_{tRet}=2,47$
118			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=543$ ВЕРХ: $c_{tRet}=2,51$
119			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=586$ ВЕРХ: $c_{tRet}=2,70$

311

96282


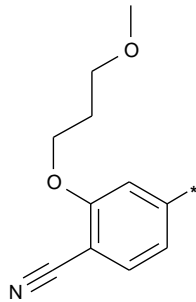
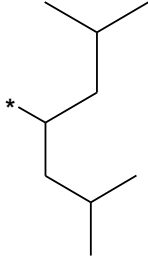

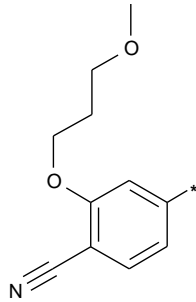
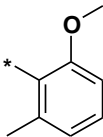

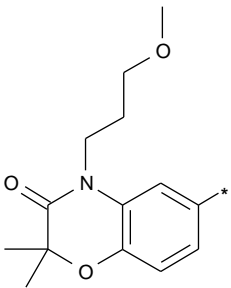
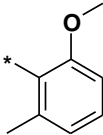

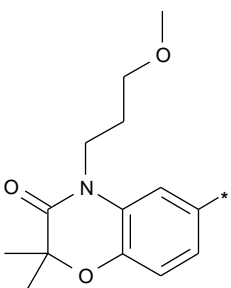
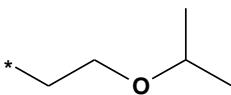

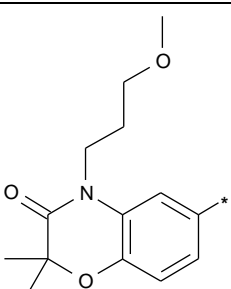
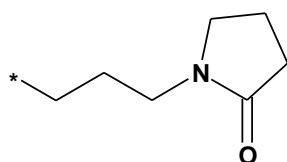
312

120			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+ = 587$ ВЕРХ: $c_{tRet} = 2,87$
121			H		МС: $[M+1]^+ = 557$ ВЕРХ: $c_{tRet} = 2,60, 2,76$
122			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+ = 604$ ВЕРХ: $c_{tRet} = 2,45$
123			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+ = 596$ ВЕРХ: $c_{tRet} = 2,91$
124			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+ = 542$ ВЕРХ: $c_{tRet} = 3,12$

313

96282


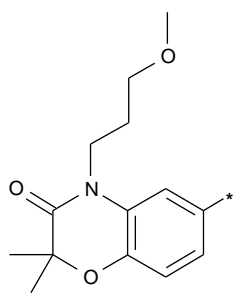
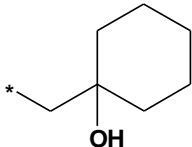

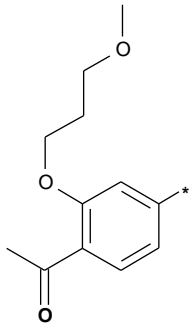
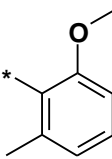

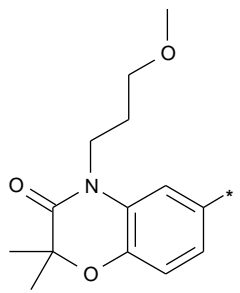
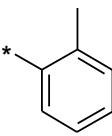

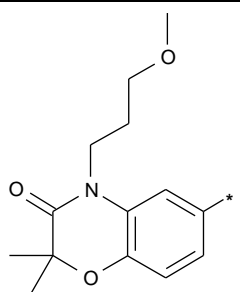
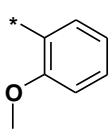

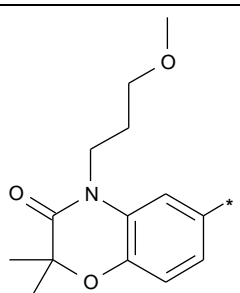
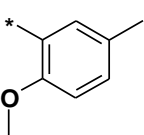
314

125			H		MC: $[M+1]^+=527$ BEPX: $c_{tRet}=3,44$
126			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+=521$ BEPX: $c_{tRet}=2,76$
127			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+=566$ BEPX: $c_{tRet}=2,80$
128			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+=545$ BEPX: $c_{tRet}=2,64$
129			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+=584$ BEPX: $c_{tRet}=2,37$

315

96282


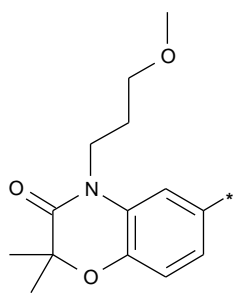
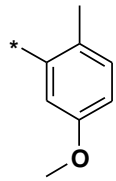

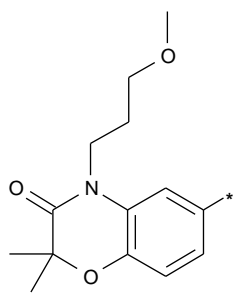
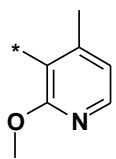

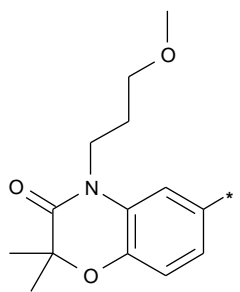
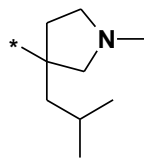

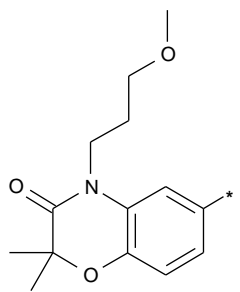
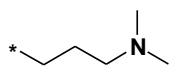

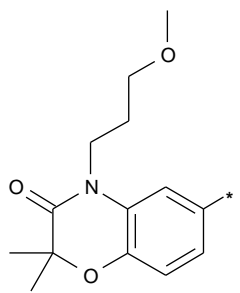
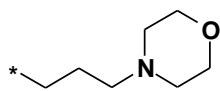
316

130			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=571$ ВЕРХ: $c_{tRet}=2,68$
131			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=538$ ВЕРХ: $c_{tRet}=2,72$
132			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=549$ ВЕРХ: $c_{tRet}=2,84$
133			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=565$ ВЕРХ: $c_{tRet}=2,88$
134			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=579$ ВЕРХ: $c_{tRet}=3,05$

317

96282


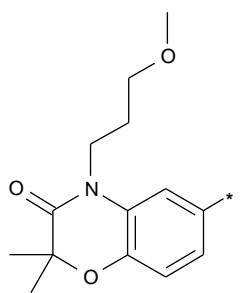
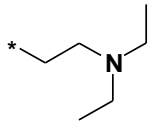

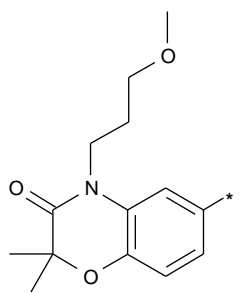
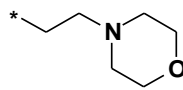

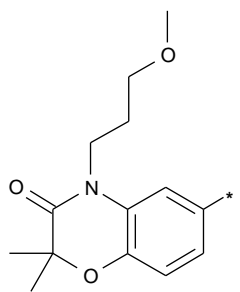
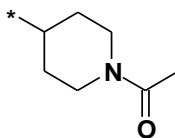

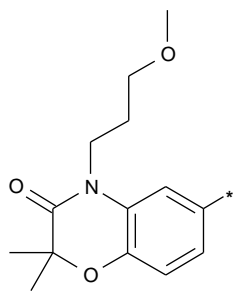
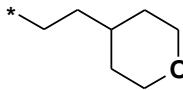

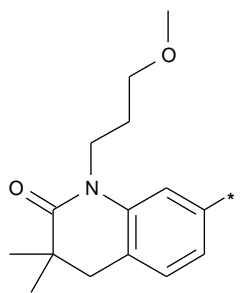
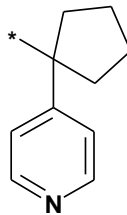
318

135			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=579$ ВЕРХ: $c_{tRet}=2,91$
136			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=580$ ВЕРХ: $c_{tRet}=2,60$
137			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=598$ ВЕРХ: $c_{tRet}=2,52, 2,67$
138			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=544$ ВЕРХ: $b_{tRet}=1,39$
139			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=586$ ВЕРХ: $b_{tRet}=1,41$

319

96282


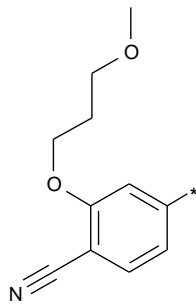
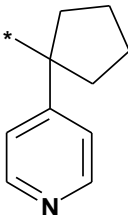

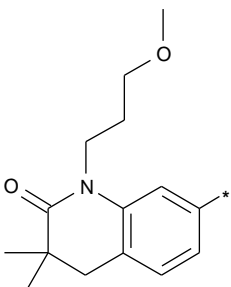
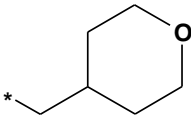

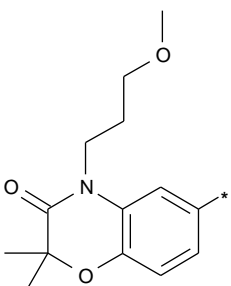
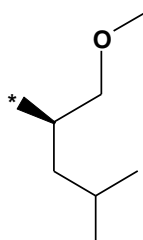

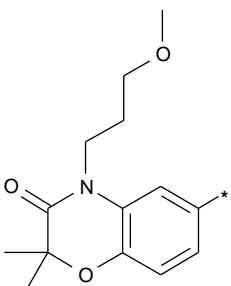
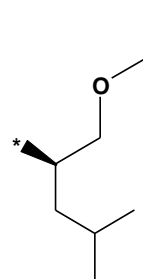

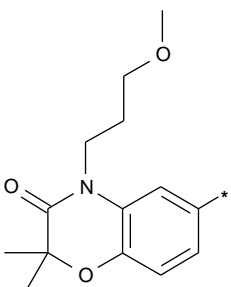
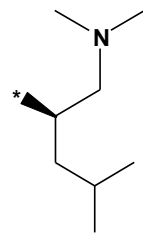
320

140			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=558$ ВЕРХ: $t_{Ret}=1,40$
141			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=572$ ВЕРХ: $t_{Ret}=1,39$
142			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=584$ ВЕРХ: $t_{Ret}=2,34$
143			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=571$ ВЕРХ: $t_{Ret}=2,53$
144			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=$ ВЕРХ: $t_{Ret}=$

321

96282


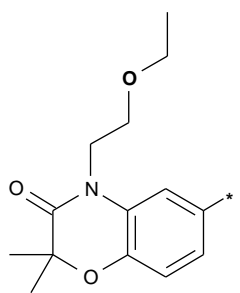
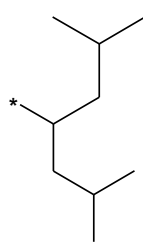

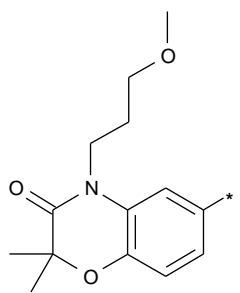
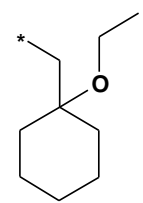

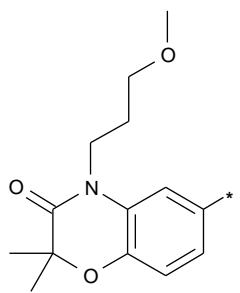
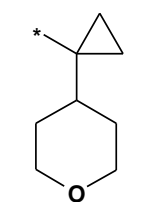

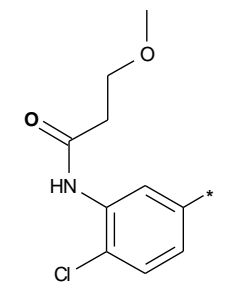
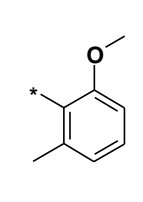

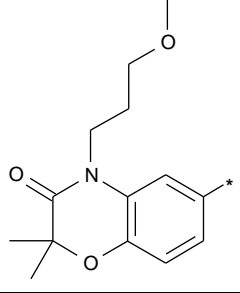
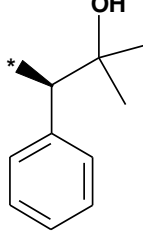
322

145			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=546$ ВЕРХ: $c_{tRet}=2,38$
146			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=555$ ВЕРХ: $c_{tRet}=2,46$
147			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=573$ ВЕРХ: $c_{tRet}=2,91$
148			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=587$ ВЕРХ: $c_{tRet}=3,05$
149			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=586$ ВЕРХ: $c_{tRet}=2,56$

323

96282


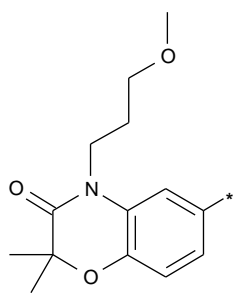
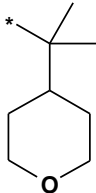

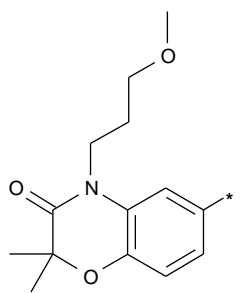
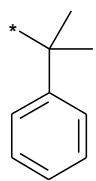

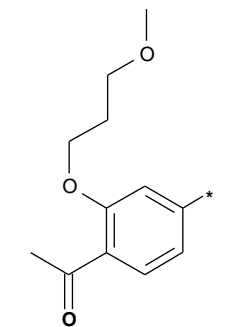
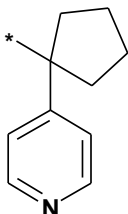

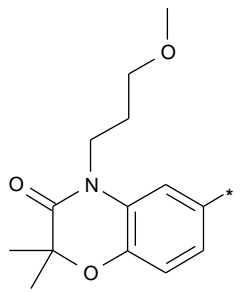
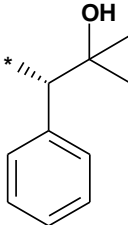

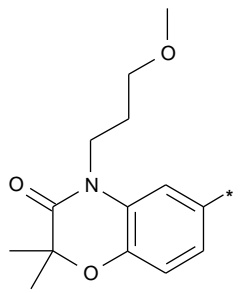
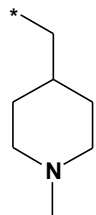
324


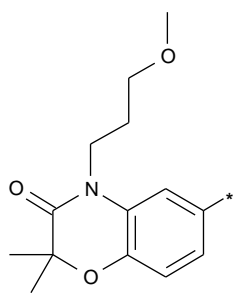
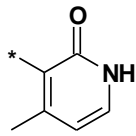

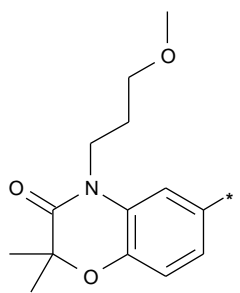
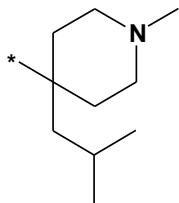

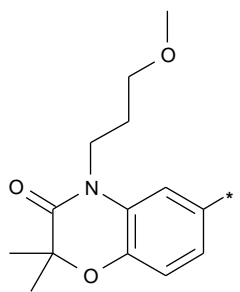
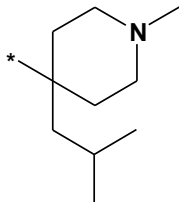

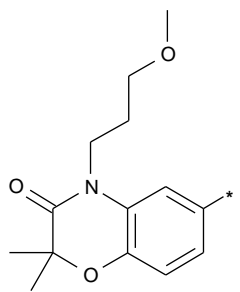
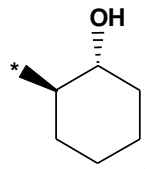

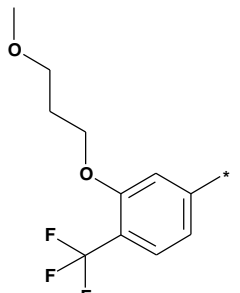
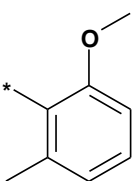
150			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=585$ ВЕРХ: $t_{Ret}=1,91$
151			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=$ ВЕРХ: $t_{Ret}=$
152			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=583$ ВЕРХ: $t_{Ret}=2,58$
153			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=544$ ВЕРХ: $t_{Ret}=2,40$
154			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=607$ ВЕРХ: $t_{Ret}=2,76$

325

96282

326


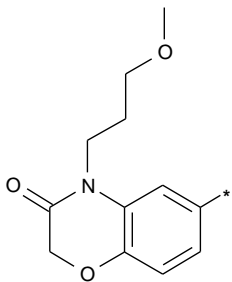
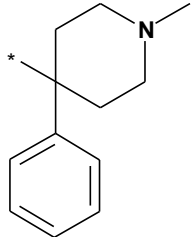

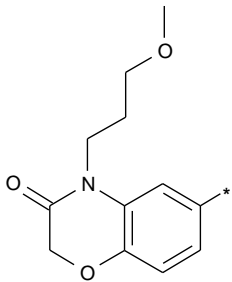
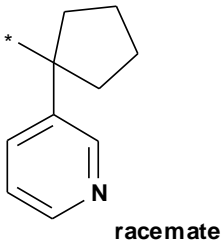

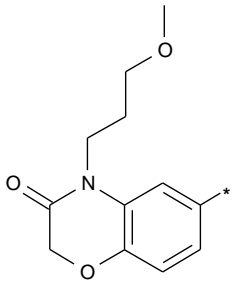
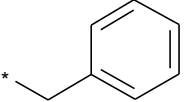

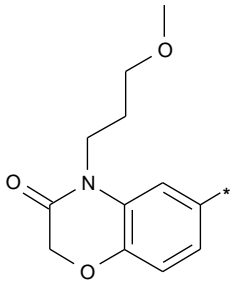
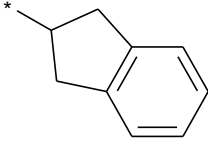

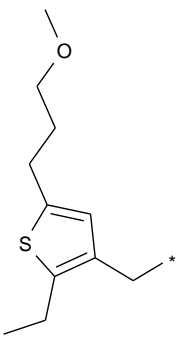
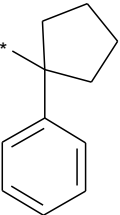
155			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=585$ ВЕРХ: $c_{tRet}=2,71$
156			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=577$ ВЕРХ: $c_{tRet}=3,07$
157			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=563$ ВЕРХ: $c_{tRet}=2,30$
158			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=607$ ВЕРХ: $c_{tRet}=2,87$
159			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=$ ВЕРХ: $c_{tRet}=$

160			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=$ ВЕРХ: $c_{Ret}=$
161			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=$ ВЕРХ: $c_{Ret}=$
162			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=543$ ВЕРХ: $c_{Ret}=2,37$
163			H	 racemate	(хіральний) МС: $[M+1]^+=557$ ВЕРХ: $A_{Ret}=2,25$
164			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=564$ ВЕРХ: $A_{Ret}=2,95$

329

96282


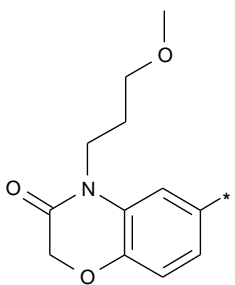
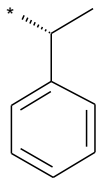

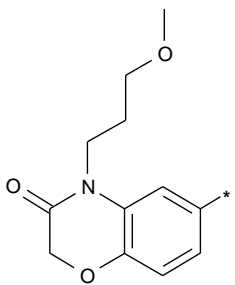
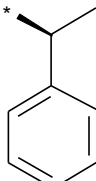

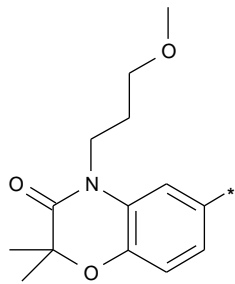
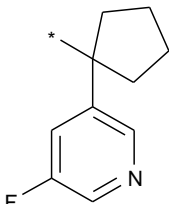
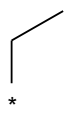
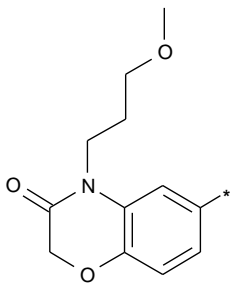
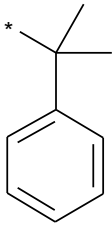

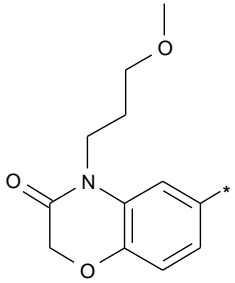
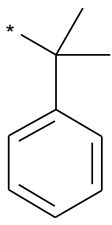

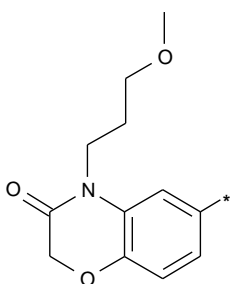
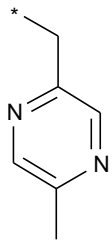
330

165			H		(хіральний) MC: $[M+1]^+=632$ BEPX: $c_{tRet}=2,25$
166			H		MC: $[M+1]^+=604$ BEPX: $A_{tRet}=2,1425$
167			H		MC: $[M+1]^+=549$ BEPX: $A_{tRet}=2,62$
168			H		MC: $[M+1]^+=575$ BEPX: $A_{tRet}=2,75$
169			H		MC: $[M+1]^+=522$ BEPX: $c_{tRet}=3,29$

331

96282


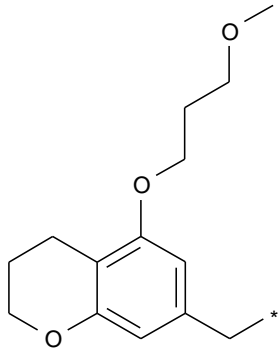
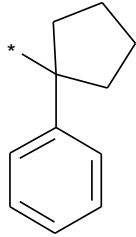

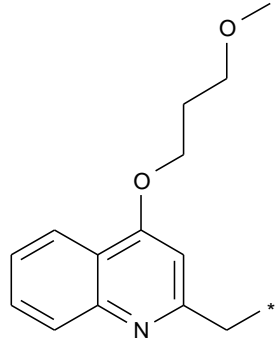
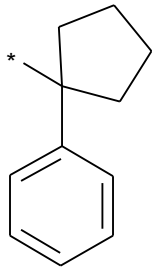

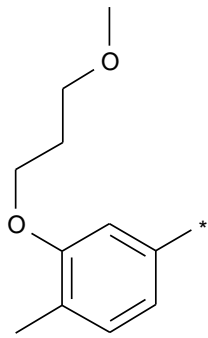
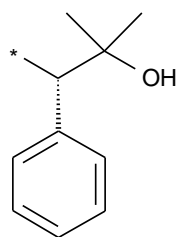

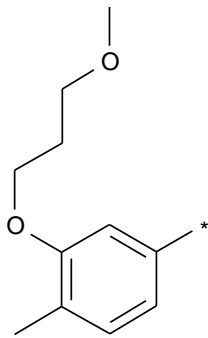
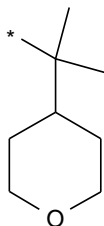
332

170			H		MC: [M+1] ⁺ =563 BEPX: c _t Ret=2,99
171			H		MC: [M+1] ⁺ =563 BEPX: c _t Ret=2,96
172			H		MC: [M+1] ⁺ =622 BEPX: c _t Ret=2,45
173			H		MC: [M+1] ⁺ =565 BEPX: A _t Ret=2,82
174			H		MC: [M+1] ⁺ =551 BEPX: A _t Ret=2,68
175			H		MC: [M+1] ⁺ =565 BEPX: A _t Ret=2,20

333

96282


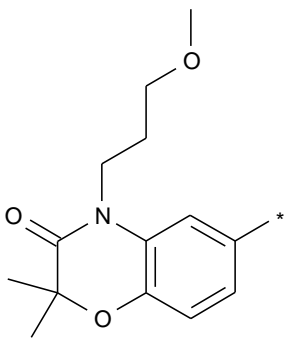
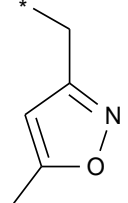

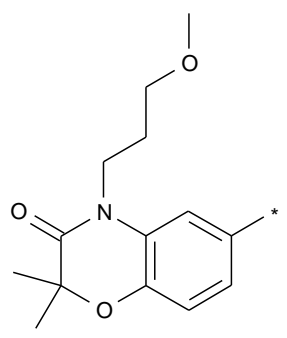
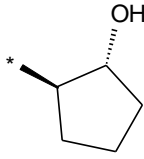

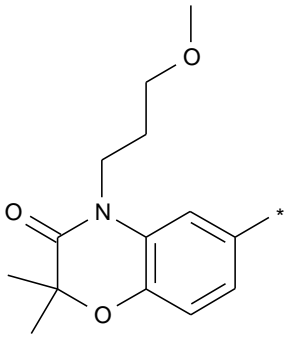
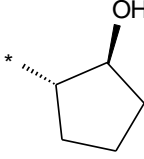

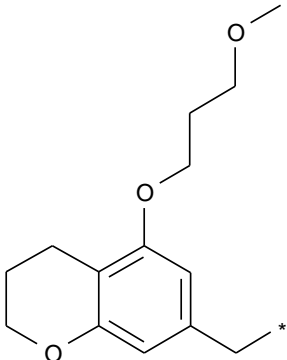
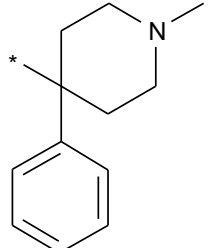

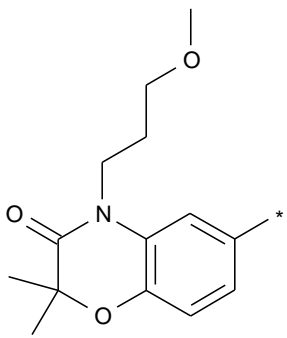
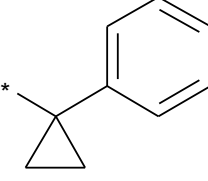
334

176			H		MC: [M+1] ⁺ =590 BEPX: At _{Ret} =3,13
177			H		MC: [M+1] ⁺ =585 BEPX: At _{Ret} =2,43
178			H		MC: [M+1] ⁺ =538 BEPX: Ct _{Ret} =3,0
179			H		MC: [M+1] ⁺ =516 BEPX: Ct _{Ret} =2,79

335

96282


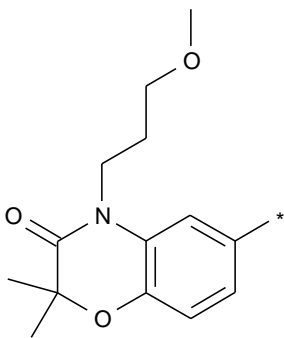
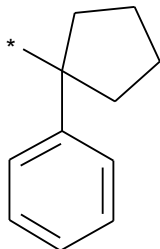

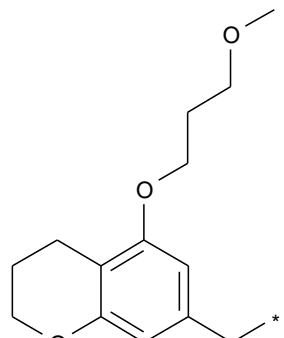
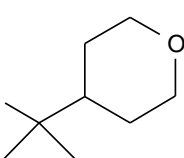

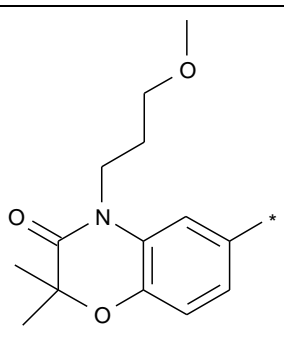
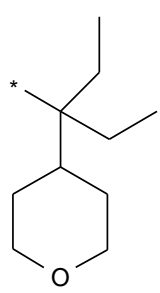

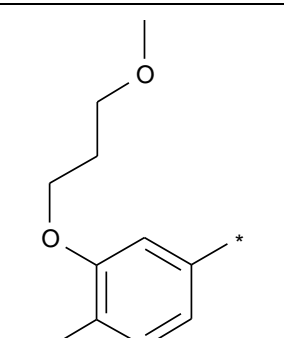
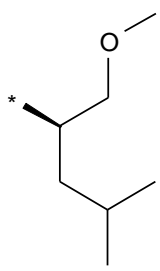

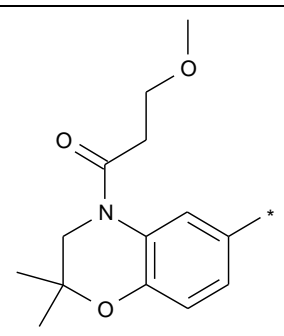
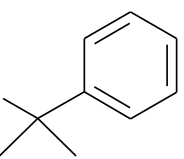
336

180			H		MC: [M+1] ⁺ =554 BEPX: c _{tRet} =2,56
181			H		MC: [M+1] ⁺ =543 BEPX: c _{tRet} =2,33
182			H		MC: [M+1] ⁺ =543 BEPX: c _{tRet} =2,46
183			H		MC: [M+1] ⁺ =619 BEPX: c _{tRet} =2,62
184			H		MC: [M+1] ⁺ =575 BEPX: c _{tRet} =2,94

337

96282


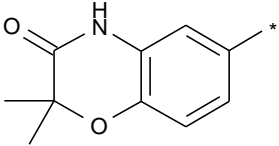
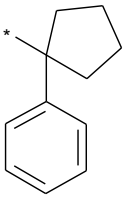

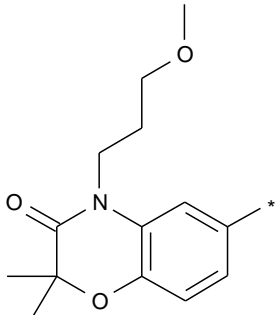
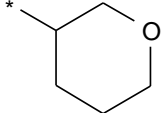

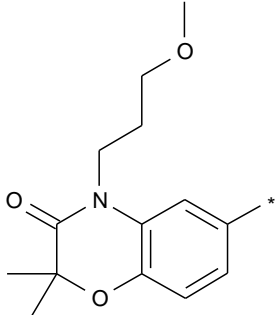
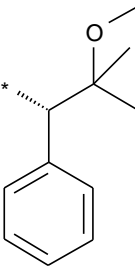

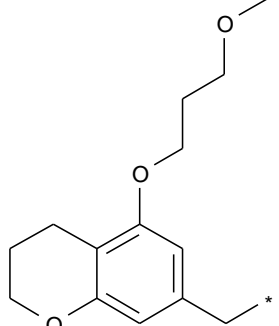
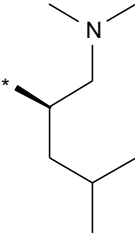

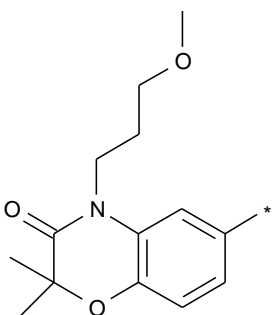
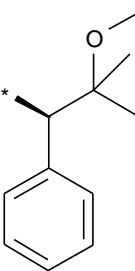
338

185			H		MC: $[M+1]^+=603$ BEPX: $ct_{Ret}=2,87$
186			H		MC: $[M+1]^+=572$ BEPX: $At_{Ret}=2,57$
187			H		MC: $[M+1]^+=613$ BEPX: $ct_{Ret}=3,01$
188			H		MC: $[M+1]^+=504$ BEPX: $ct_{Ret}=3,26$
189			H		MC: $[M+1]^+=577$ BEPX: $ct_{Ret}=2,99$

339

96282


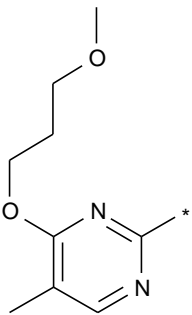
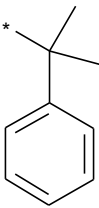

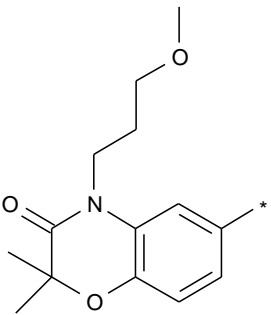
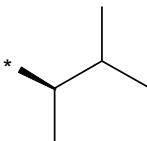

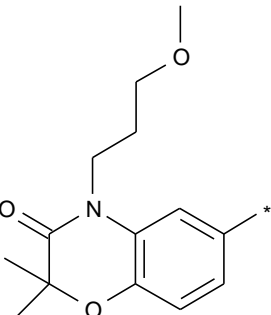
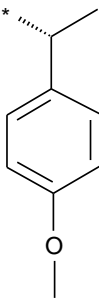

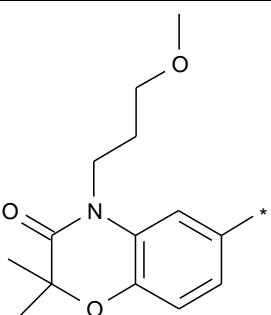
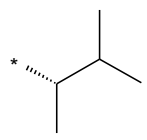

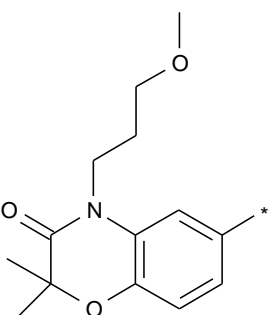
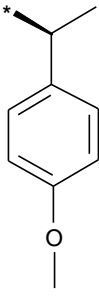
340

190			H		MC: [M+1] ⁺ =531 BEPX: c _t Ret=3,00
191			H	 рацемат	MC: [M+1] ⁺ =542 BEPX: c _t Ret=2,53, 2,57
192			H		MC: [M+1] ⁺ =621 BEPX: c _t Ret=3,20
193			H		MC: [M+1] ⁺ =573 BEPX: c _t Ret=2,67
194			H		MC: [M+1] ⁺ =621 BEPX: c _t Ret=3,18

341

96282


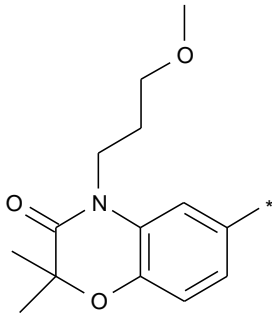
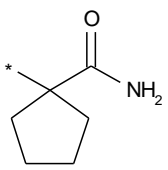

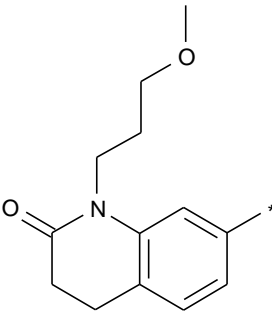
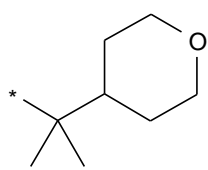

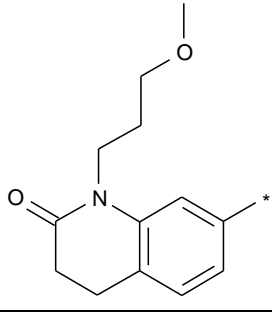
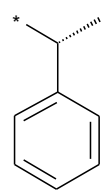

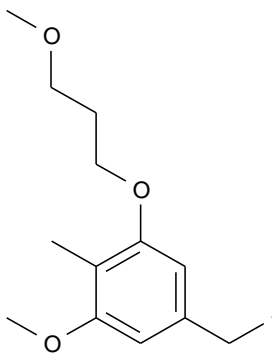
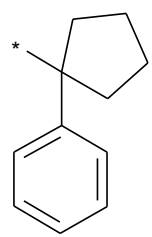

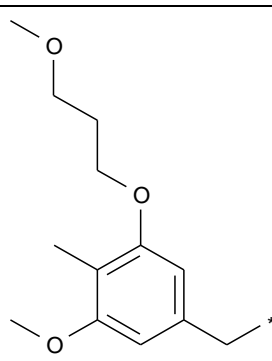
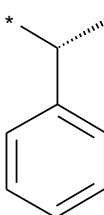
342

195			H		MC: [M+1] ⁺ =510 BEPX: c _t Ret=2,86
196			H		MC: [M+1] ⁺ =529 BEPX: c _t Ret=2,89
197			H		MC: [M+1] ⁺ =593 BEPX: c _t Ret=2,96
198			H		MC: [M+1] ⁺ =529 BEPX: c _t Ret=2,87
199			H		MC: [M+1] ⁺ =593 BEPX: c _t Ret=2,97

343

96282


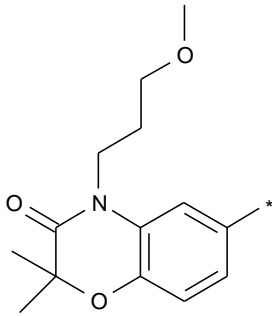
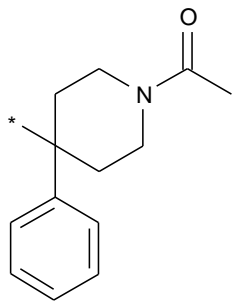

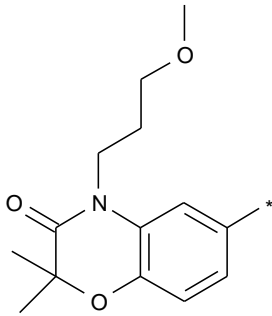
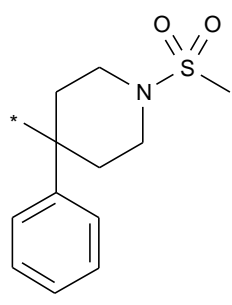

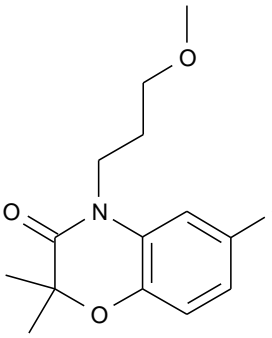
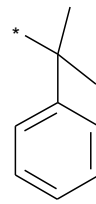

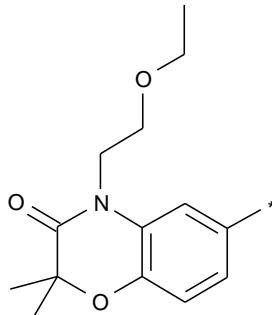
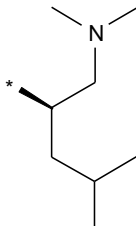

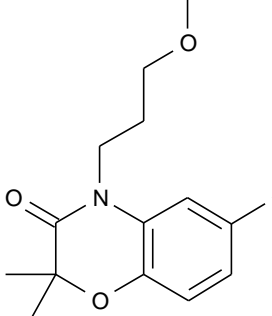
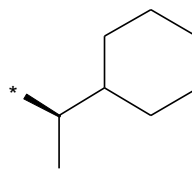
344

200			H		MC: [M+1] ⁺ =570 BEPX: c _t Ret=2,54
201			H		MC: [M+1] ⁺ =555 BEPX: c _t Ret=2,40
202			H		MC: [M+1] ⁺ =533 BEPX: c _t Ret=2,66
203			H		MC: [M+1] ⁺ =578 BEPX: c _t Ret=3,60
204			H		MC: [M+1] ⁺ =538 BEPX: c _t Ret=3,28

345

96282


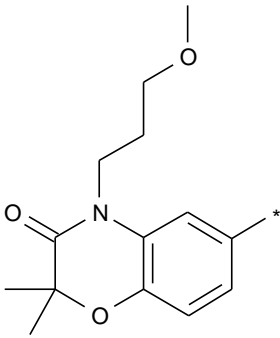
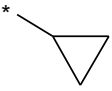

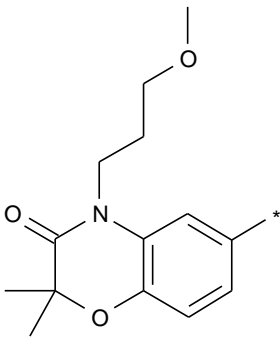
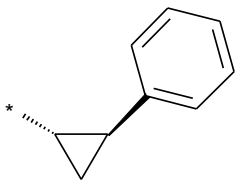

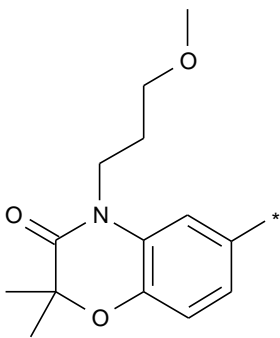
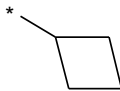

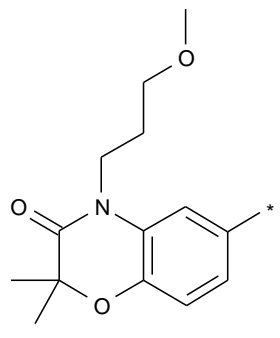
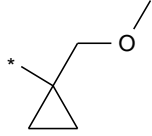

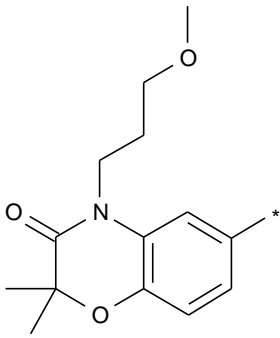
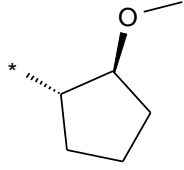
346

205			H		MC: $[M+1]^+=660$ BEPX: $ct_{Ret}=2,75$
206			H		MC: $[M+1]^+=696$ BEPX: $ct_{Ret}=2,99$
207			H		MC: $[M+1]^+=579$ BEPX: $ct_{Ret}=3,20$
208			H		MC: $[M+1]^+=586$ BEPX: $At_{Ret}=2,25$
209			H		MC: $[M+1]^+=569$ BEPX: $ct_{Ret}=3,27$

347

96282


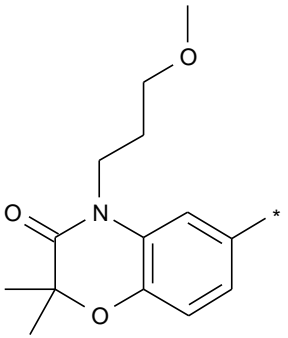
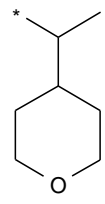

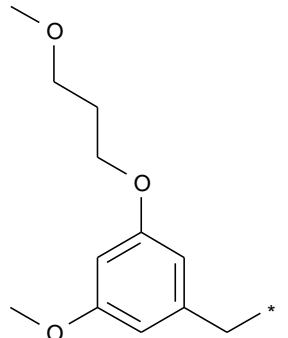
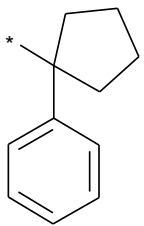

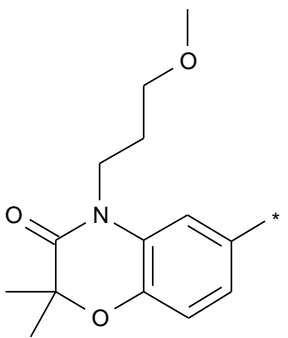
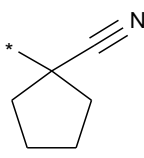

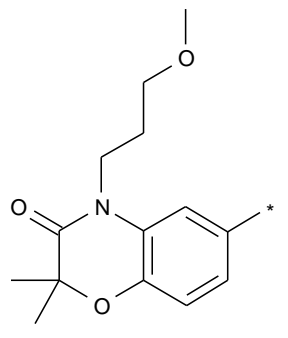
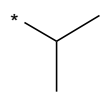

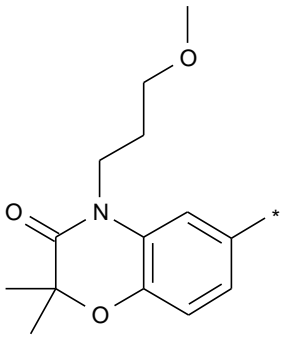
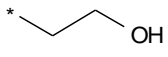
348

210			H		MC: [M+1] ⁺ =499 BEPX: c _t Ret=2,53
211			H		MC: [M+1] ⁺ =575 BEPX: c _t Ret=3,08
212			H		MC: [M+1] ⁺ =513 BEPX: c _t Ret=2,71
213			H		MC: [M+1] ⁺ =543 BEPX: c _t Ret=2,54
214			H		MC: [M+1] ⁺ =557 BEPX: c _t Ret=2,69

349

96282


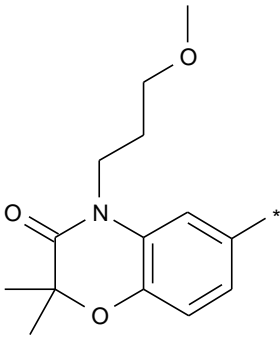
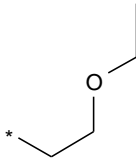

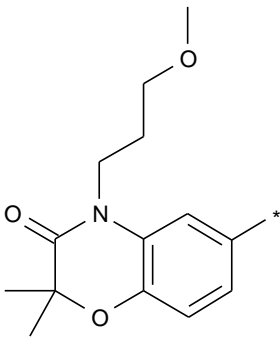
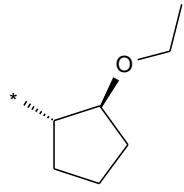

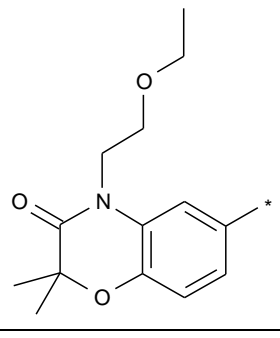
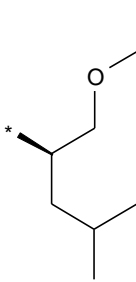

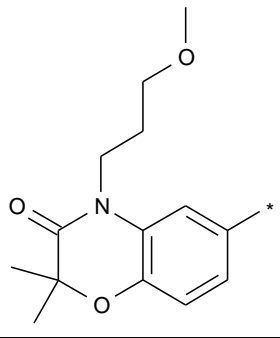
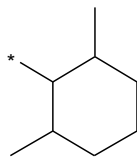

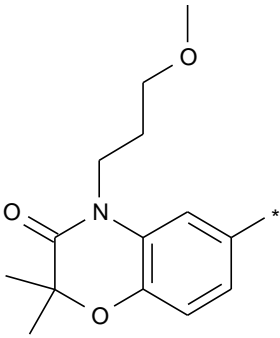
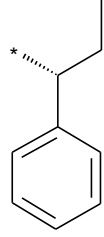
350


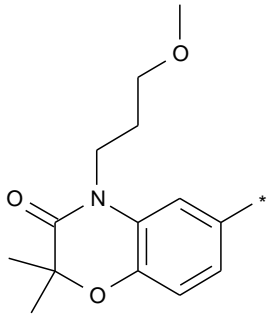
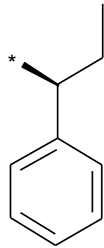

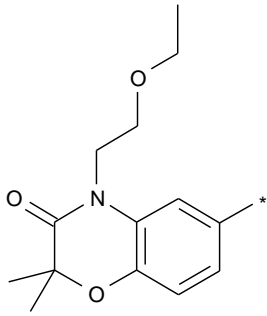
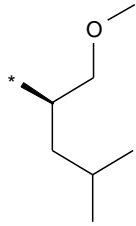

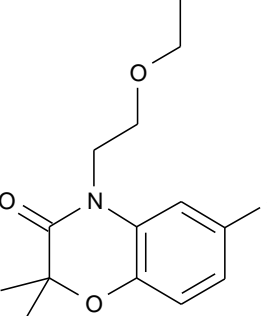
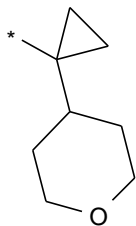

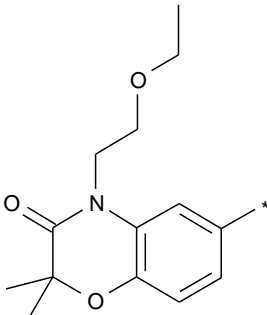
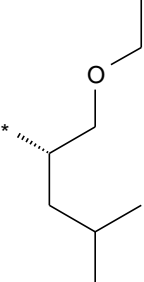

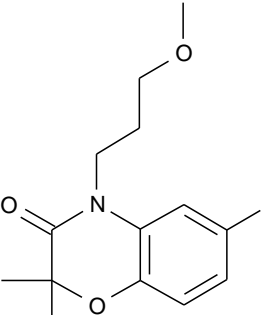
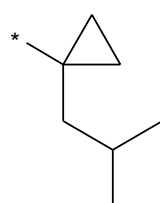
215			H	 рацемат	MC: [M+1] ⁺ =570 BEPX: c _t Ret=2,59, 2,65
216			H		MC: [M+1] ⁺ =564 BEPX: c _t Ret=3,29
217			H		MC: [M+1] ⁺ =552 BEPX: c _t Ret=2,79
218			H		MC: [M+1] ⁺ =501 BEPX: c _t Ret=2,63
219			H		MC: [M+1] ⁺ =503 BEPX: c _t Ret=2,30

351

96282

352


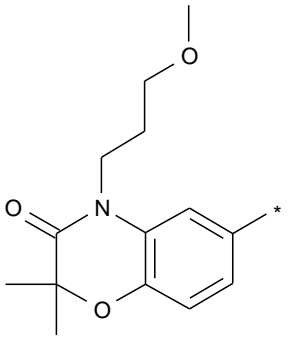
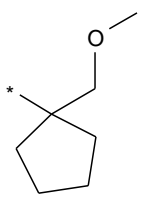

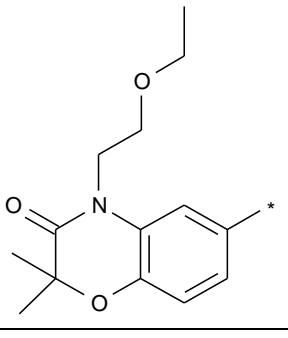
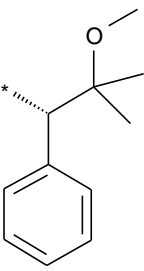

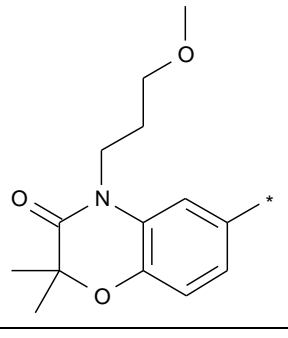
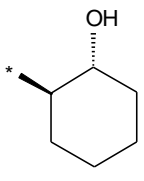

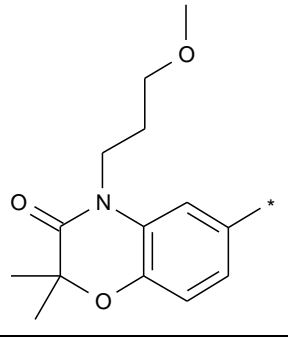
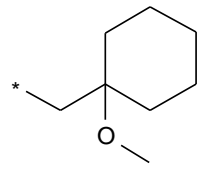

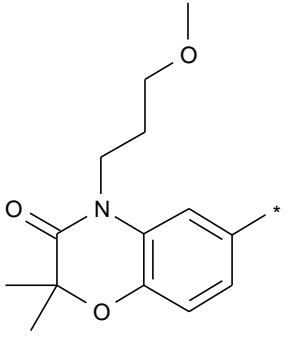
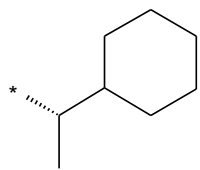
220			H		MC: [M+1] ⁺ =531 BEPX: c _t Ret=2,58
221			H		MC: [M+1] ⁺ =571 BEPX: c _t Ret=2,81
222			H		MC: [M+1] ⁺ =587 BEPX: c _t Ret=3,17
223			H	 суміш цис-транс-ізомерів	MC: [M+1] ⁺ =569 BEPX: c _t Ret=3,20
224			H		MC: [M+1] ⁺ =577 BEPX: c _t Ret=3,13

225			H		MC: [M+1] ⁺ =577 BEPX: c _t Ret=3,12
226			H		MC: [M+1] ⁺ =573 BEPX: c _t Ret=3,03
227			H		MC: [M+1] ⁺ =583 BEPX: c _t Ret=2,67
228			H		MC: [M+1] ⁺ =587 BEPX: c _t Ret=2,78
229			H		MC: [M+1] ⁺ =555 BEPX: c _t Ret=3,04

355

96282


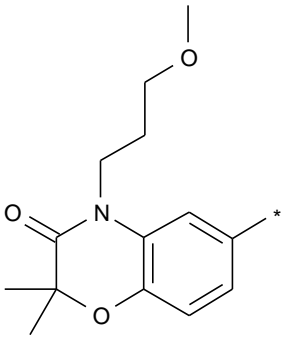
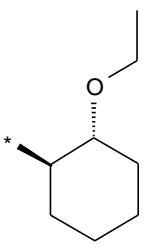

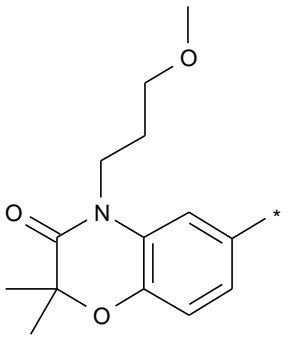
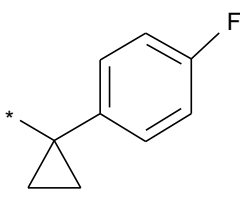

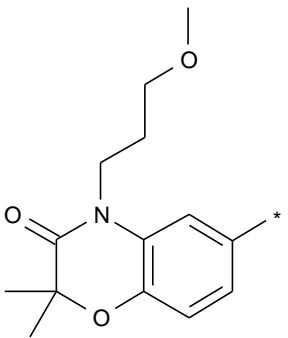
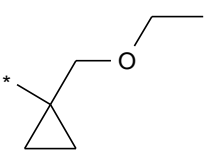

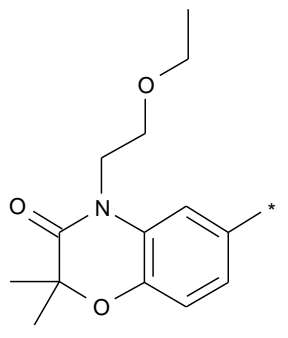
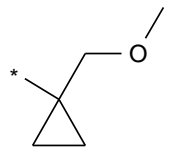

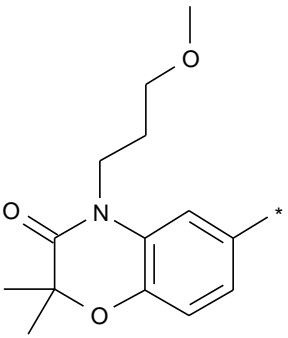
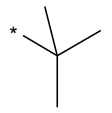
356

230			H		MC: $[M+1]^+=571$ BEPX: $At_{Ret}=2,50$
231			H		MC: $[M+1]^+=621$ BEPX: $At_{Ret}=2,87$
232			H		MC: $[M+1]^+=557$ BEPX: $ct_{Ret}=2,52$
233			H		MC: $[M+1]^+=585$ BEPX: $ct_{Ret}=2,85$
234			H		MC: $[M+1]^+=569$ BEPX: $ct_{Ret}=3,19$

357

96282


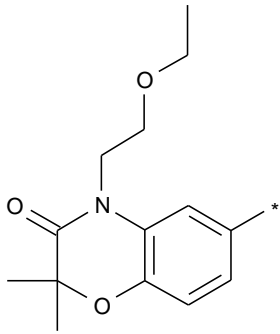
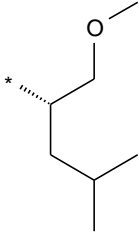

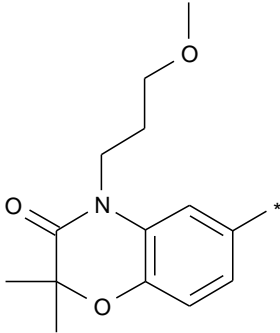
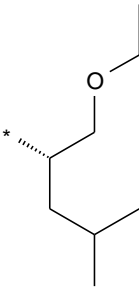

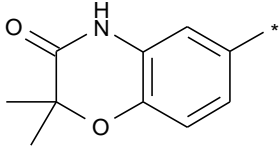
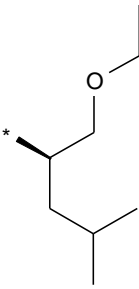

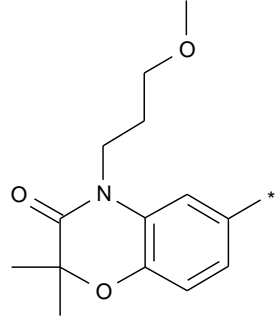
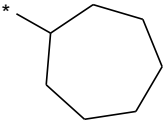

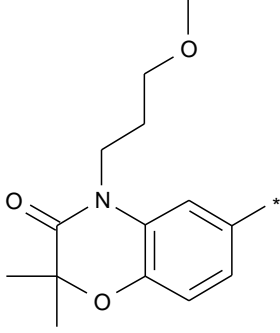
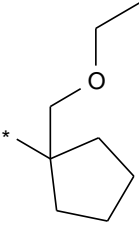
358

235			H		MC: $[M+1]^+=585$ BEPX: $c_{\text{Ret}}=2,79$
236			H		MC: $[M+1]^+=593$ BEPX: $c_{\text{Ret}}=3,04$
237			H		MC: $[M+1]^+=557$ BEPX: $c_{\text{Ret}}=2,65$
238			H		MC: $[M+1]^+=543$ BEPX: $c_{\text{Ret}}=2,60$
239			H		MC: $[M+1]^+=515$ BEPX: $c_{\text{Ret}}=2,79$

359

96282


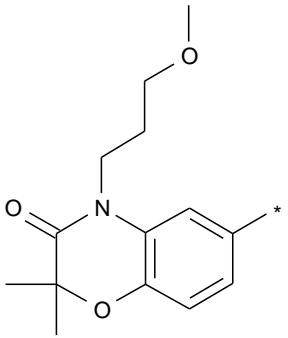
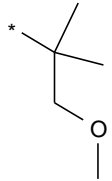

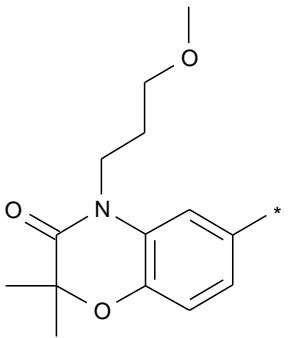
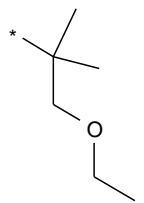

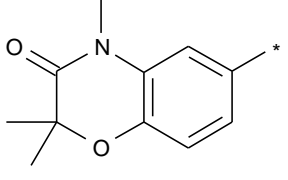
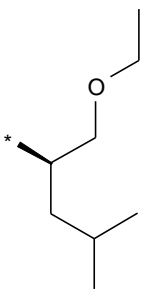

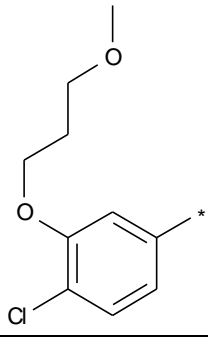
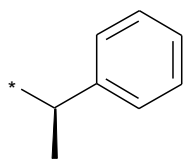

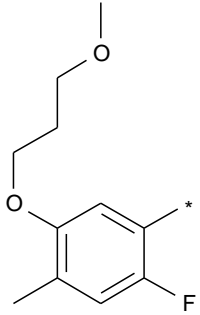
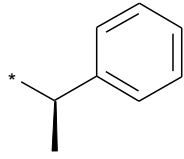
360

240			H		MC: [M+1] ⁺ =573 BEPX: c _t Ret=3,07
241			H		MC: [M+1] ⁺ =587 BEPX: c _t Ret=3,09
242			H		MC: [M+1] ⁺ =515 BEPX: c _t Ret=2,84
243			H		MC: [M+1] ⁺ =555 BEPX: c _t Ret=3,06
244			H		MC: [M+1] ⁺ =585 BEPX: c _t Ret=3,03

361

96282


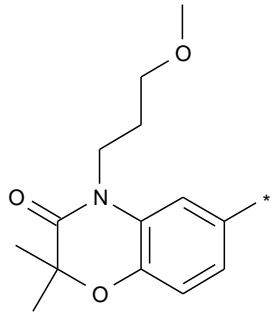
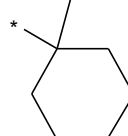

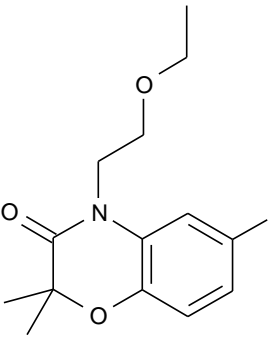
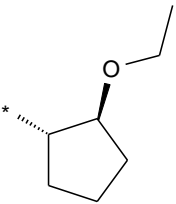

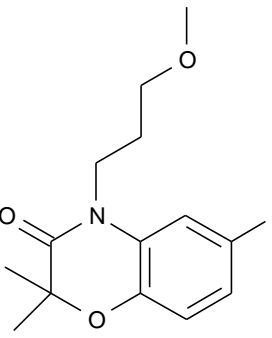
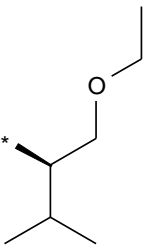

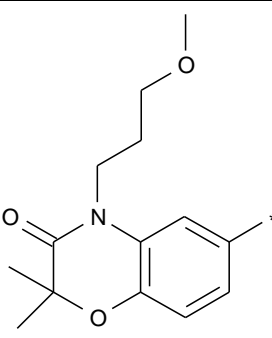
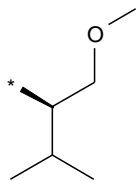

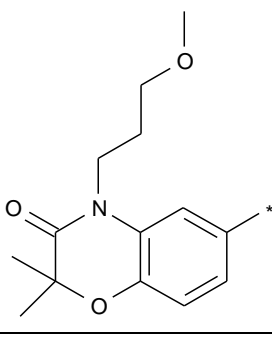
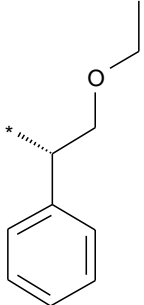
362

245			H		MC: [M+1] ⁺ =545 BEPX: c _t Ret=2,73
246			H		MC: [M+1] ⁺ =559 BEPX: c _t Ret=2,88
247			H		MC: [M+1] ⁺ =529 BEPX: c _t Ret=2,93
248			H		MC: [M+1] ⁺ =514 BEPX: c _t Ret=3,15
249			H		MC: [M+1] ⁺ =512 BEPX: c _t Ret=3,18

363

96282


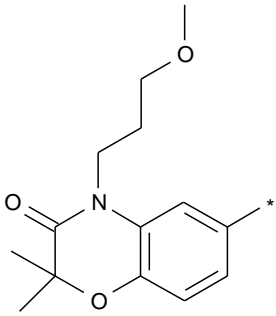
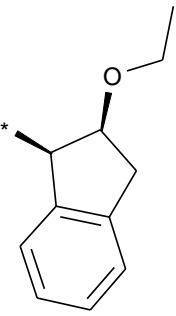

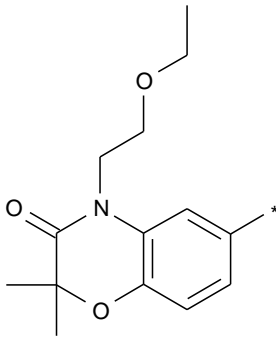
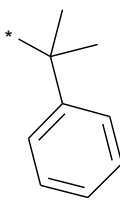

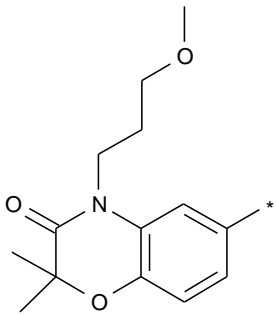
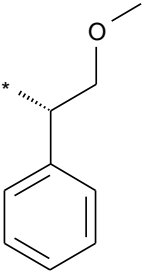

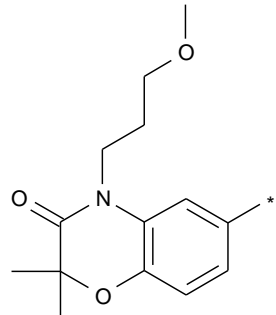
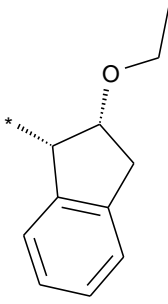

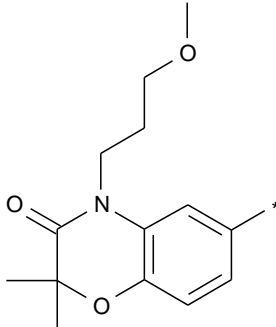
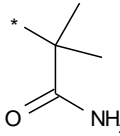
364

250			H		MC: [M+1] ⁺ =555 BEPX: c _t Ret=3,11
251			H		MC: [M+1] ⁺ =571 BEPX: c _t Ret =2,81
252			H		MC: [M+1] ⁺ =573 BEPX: c _t Ret=2,92
253			H		MC: [M+1] ⁺ =559 BEPX: c _t Ret=2,74
254			H		MC: [M+1] ⁺ =607 BEPX: c _t Ret=3,08

365

96282


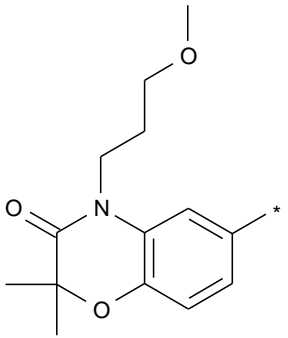
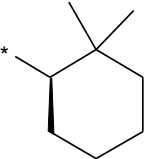

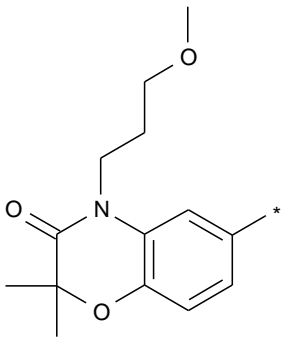
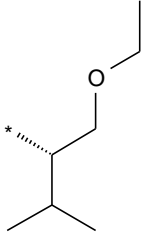

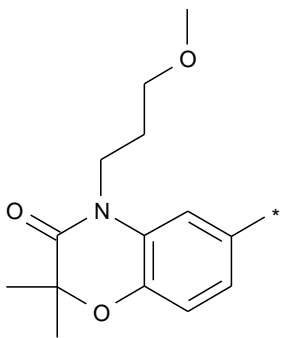
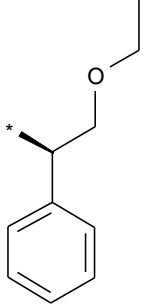

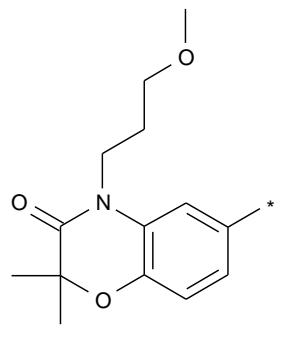
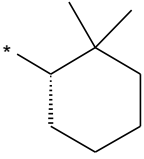

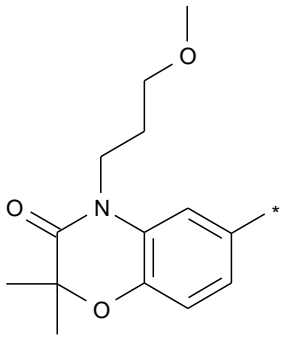
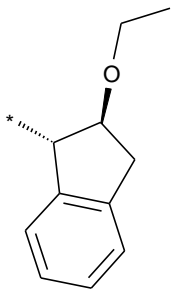
366

255			H		MC: $[M+1]^+=619$ BEPX: $c_{Ret}=3,13$
256			H		MC: $[M+1]^+=577$ BEPX: $c_{Ret}=3,14$
257			H		MC: $[M+1]^+=593$ BEPX: $c_{Ret}=2,94$
258			H		MC: $[M+1]^+=619$ BEPX: $c_{Ret}=3,20$
259			H		MC: $[M+1]^+=544$ BEPX: $c_{Ret}=2,38$

367

96282


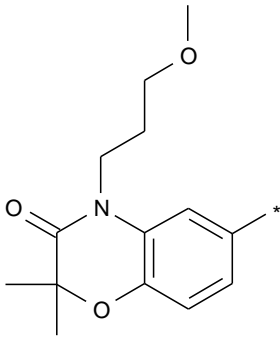
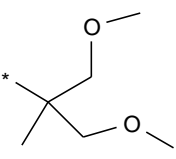

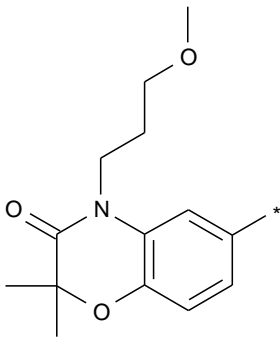
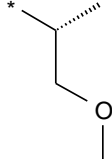

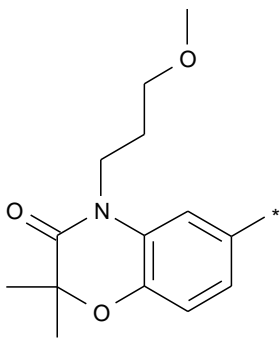
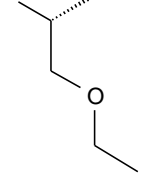

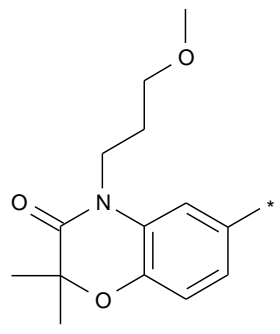
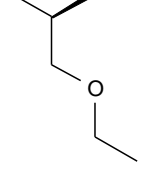
368

260			H		MC: $[M+1]^+=569$ BEPX: $c\tau_{Ret}=3,19$
261			H		MC: $[M+1]^+=573$ BEPX: $c\tau_{Ret}=2,97$
262			H		MC: $[M+1]^+=607$ BEPX: $c\tau_{Ret}=3,06$
263			H		MC: $[M+1]^+=569$ BEPX: $c\tau_{Ret}=3,19$
264			H		MC: $[M+1]^+=619$ BEPX: $c\tau_{Ret}=3,05$

369

96282


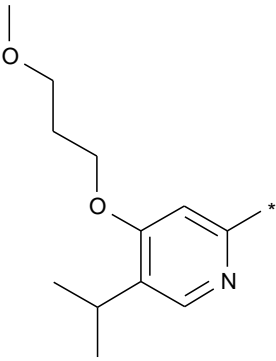
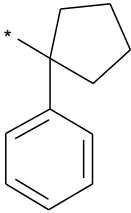

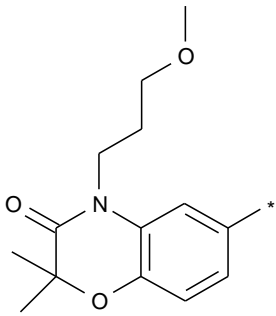
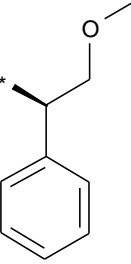

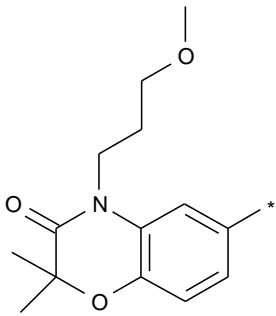
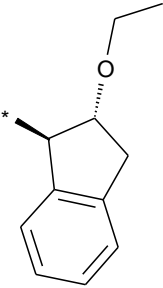

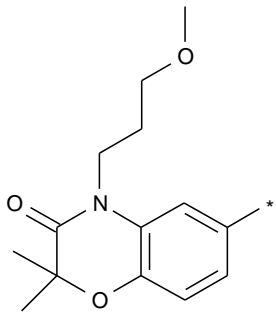
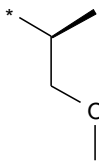

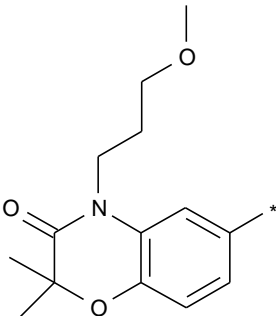
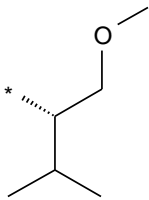
370

265			H		MC: $[M+1]^+=575$ BEPX: $c_{Ret}=2,73$
266			H		MC: $[M+1]^+=531$ BEPX: $c_{Ret}=2,54$
267			H		MC: $[M+1]^+=545$ BEPX: $c_{Ret}=2,68$
268			H		MC: $[M+1]^+=545$ BEPX: $c_{Ret}=2,68$

371

96282


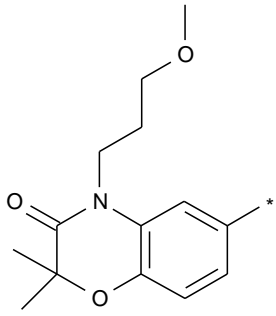
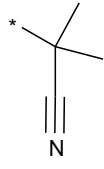

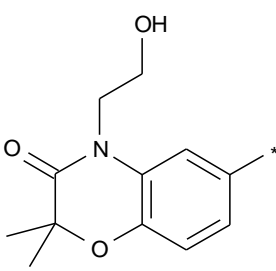
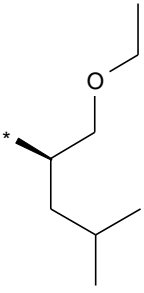

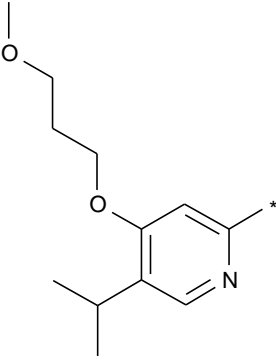
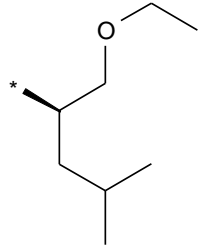

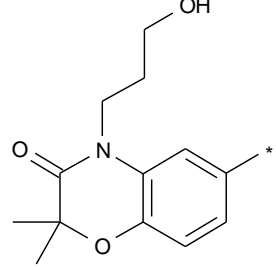
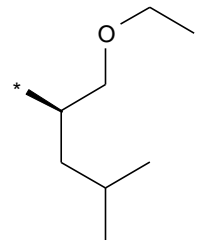

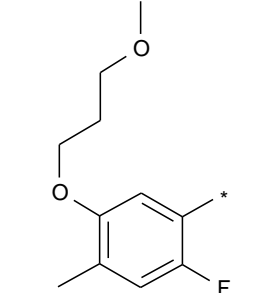
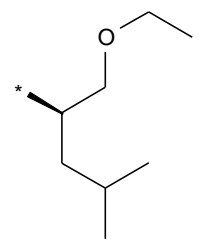
372

269			H		MC: $[M+1]^+=563$ BEPX: $ct_{Ret}=3,48$
270			H		MC: $[M+1]^+=593$ BEPX: $ct_{Ret}=2,90$
271			H		MC: $[M+1]^+=619$ BEPX: $ct_{Ret}=2,70$
272			H		MC: $[M+1]^+=531$ BEPX: $ct_{Ret}=2,58$
273			H		MC: $[M+1]^+=559$ BEPX: $ct_{Ret}=2,80$

373

96282


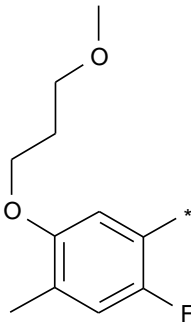
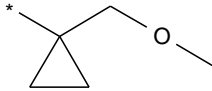

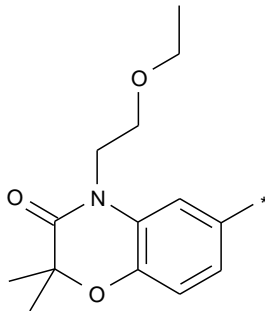
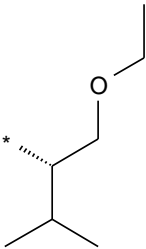

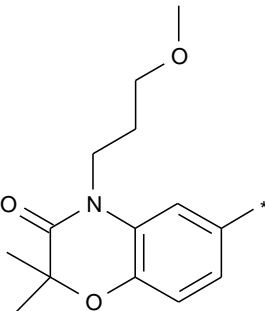
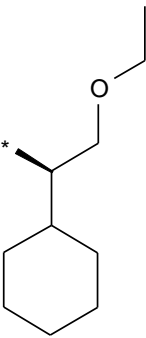

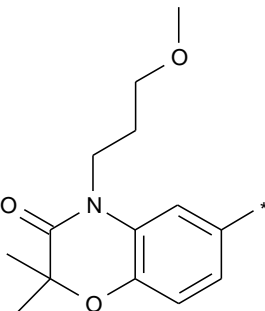
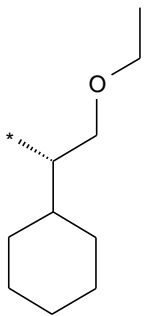

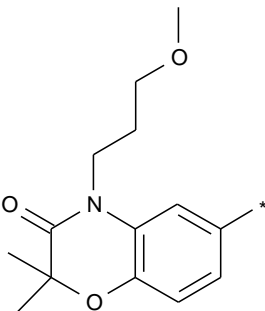
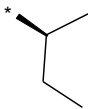
374

274			H		MC: [M+1] ⁺ =526 BEPX: c _t Ret=2,63
275			H		MC: [M+1] ⁺ =559 BEPX: c _t Ret=2,94
276			H		MC: [M+1] ⁺ =547 BEPX: c _t Ret=2,86
277			H		MC: [M+1] ⁺ =573 BEPX: c _t Ret=2,93
278			H		MC: [M+1] ⁺ =536 BEPX: c _t Ret=3,41

375

96282


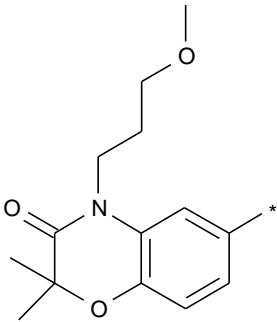
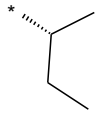

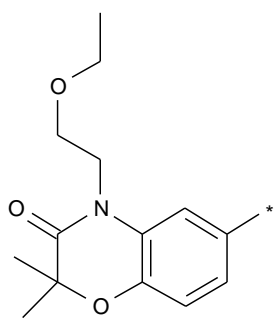
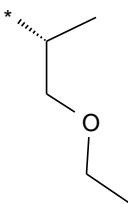

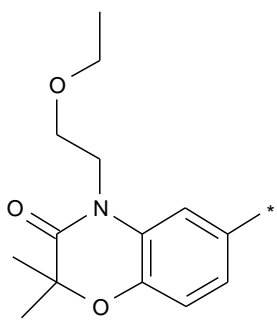
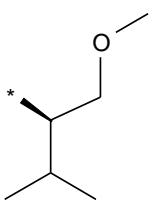

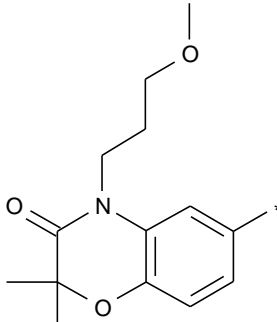
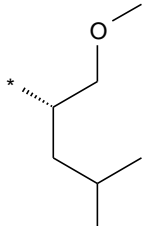

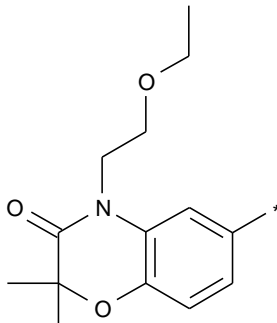
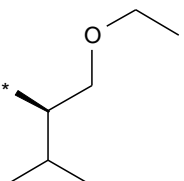
376

279			H		MC: [M+1] ⁺ =492 BEPX: c _t Ret=2,79
280			H		MC: [M+1] ⁺ =573 BEPX: c _t Ret=3,07
281			H		MC: [M+1] ⁺ =613 BEPX: c _t Ret=3,34
282			H		MC: [M+1] ⁺ =613 BEPX: c _t Ret=3,39
283			H		MC: [M+1] ⁺ =515 BEPX: c _t Ret=2,79

377

96282


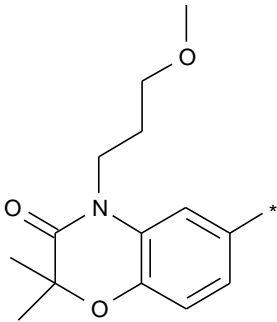
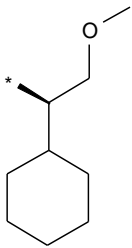
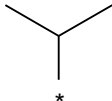
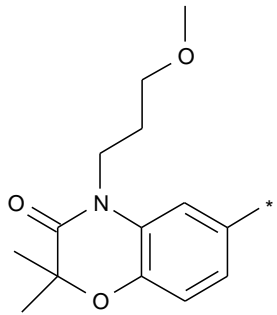
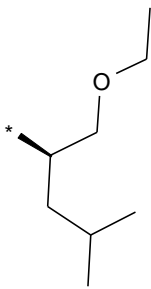

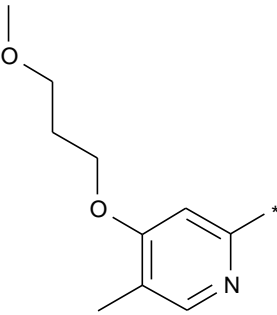
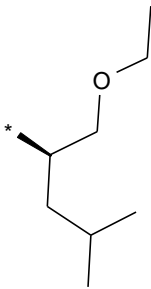

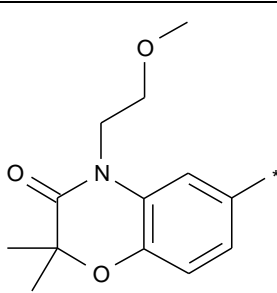
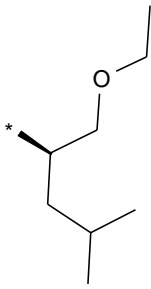

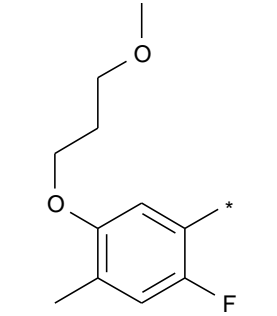
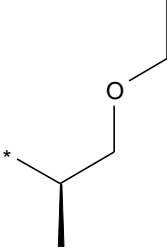
378

284			H		MC: $[M+1]^+=515$ BEPX: $c_{Ret}=2,81$
285			H		MC: $[M+1]^+=545$ BEPX: $c_{Ret}=2,82$
286			H		MC: $[M+1]^+=559$ BEPX: $c_{Ret}=2,90$
287			H		MC: $[M+1]^+=573$ BEPX: $c_{Ret}=3,06$
288			H		MC: $[M+1]^+=572$ BEPX: $c_{Ret}=3,08$

379

96282


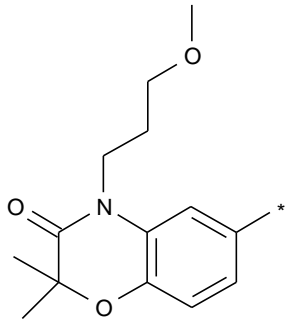
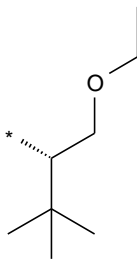

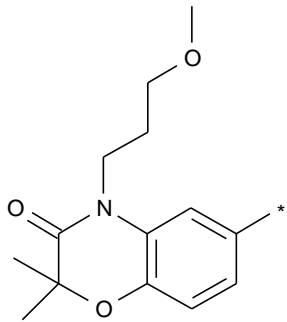
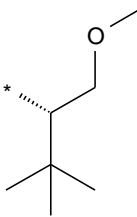

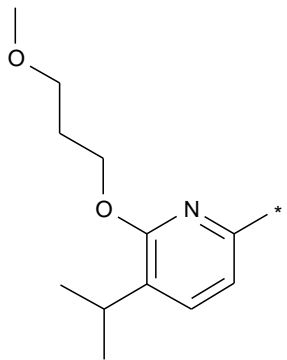
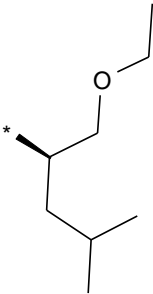

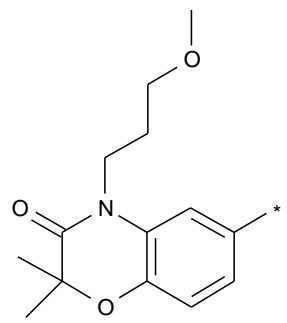
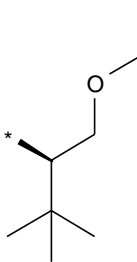

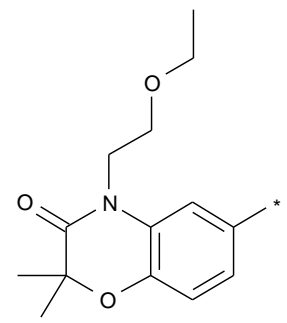
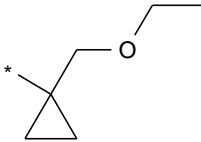
380

289			H		MC: [M+1] ⁺ =599 BEPX: c _t Ret=3,18
290			H		MC: [M+1] ⁺ =589 BEPX: c _t Ret=3,34
291			H		MC: [M+1] ⁺ =519 BEPX: c _t Ret=2,64
292			H		MC: [M+1] ⁺ =573 BEPX: c _t Ret=3,12
293			H		MC: [M+1] ⁺ =494 BEPX: c _t Ret=2,98

381

96282

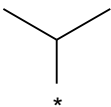
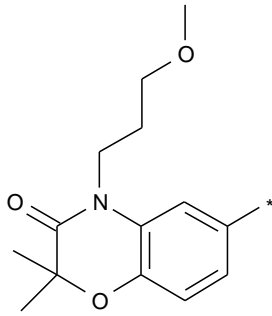
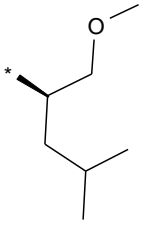

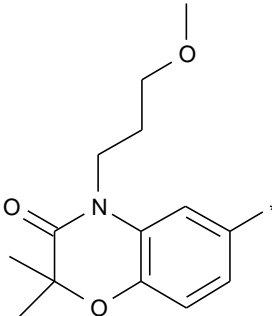
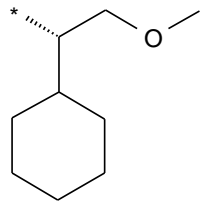
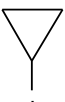
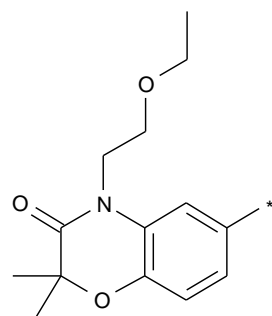
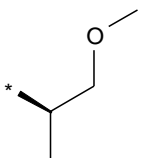
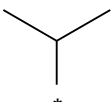
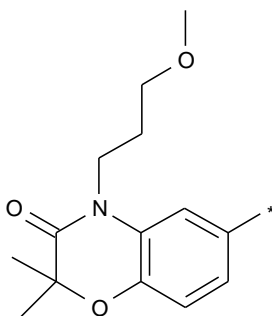
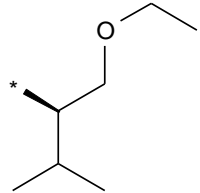
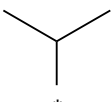
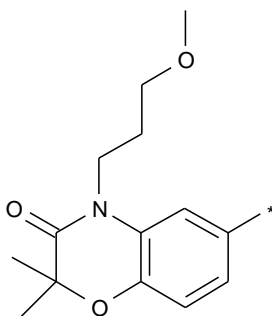
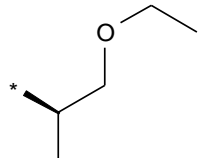
382

294			H		MC: [M+1] ⁺ =687 BEPX: c _t Ret=4,26
295			H		MC: [M+1] ⁺ =573 BEPX: c _t Ret=3,05
296			H		MC: [M+1] ⁺ =547 BEPX: c _t Ret=1,97
297			H		MC: [M+1] ⁺ =587 BEPX: c _t Ret=3,15
298			H		MC: [M+1] ⁺ =557 BEPX: c _t Ret=2,82

383

96282


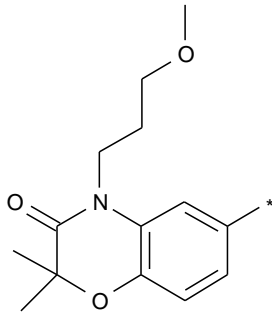
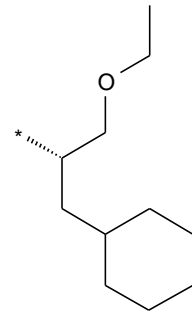

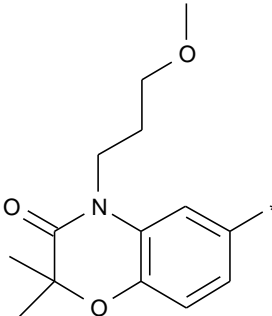
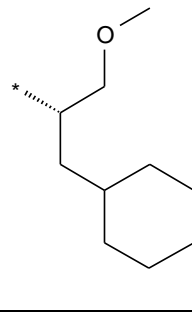

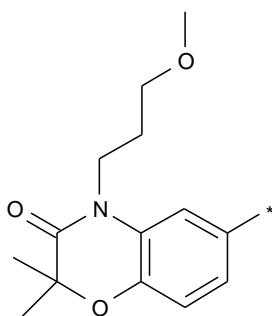
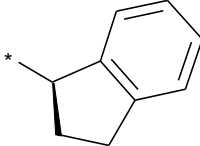

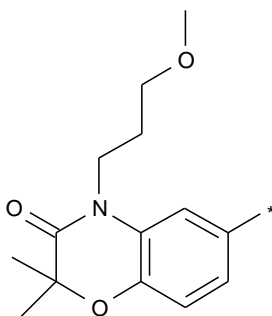
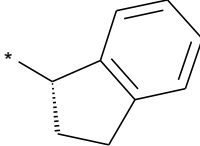

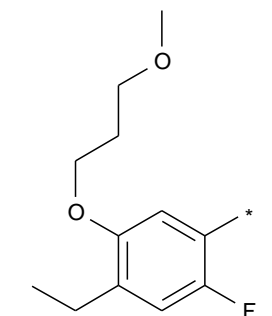
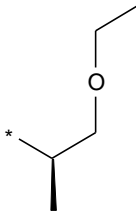
384

299			H		MC: [M+1] ⁺ =575 BEPX: c _t Ret=3,19
300			H		MC: [M+1] ⁺ =599 BEPX: c _t Ret=3,33
301			H		MC: [M+1] ⁺ =531 BEPX: c _t Ret=2,71
302			H		MC: [M+1] ⁺ =575 BEPX: c _t Ret=3,20
303			H		MC: [M+1] ⁺ =547 BEPX: c _t Ret=2,96

385

96282


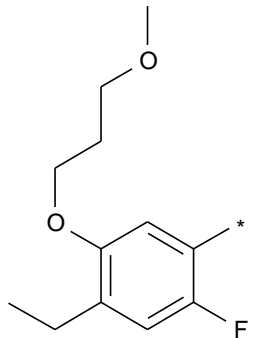
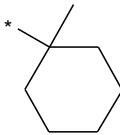

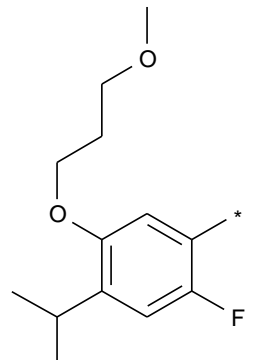
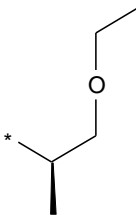

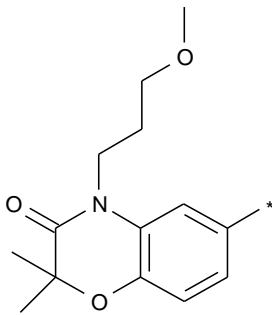
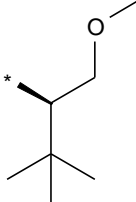
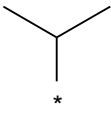
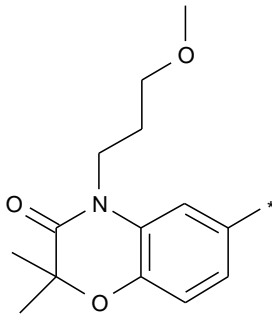
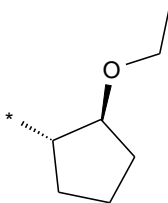

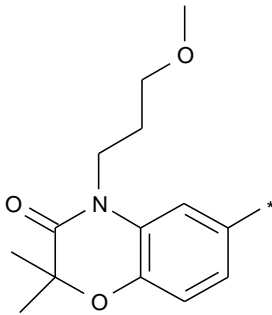
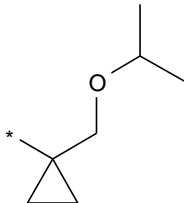
386

304			H		MC: [M+1] ⁺ =627 BEPX: c _t Ret=3,61
305			H		MC: [M+1] ⁺ =613 BEPX: c _t Ret=3,43
306			H		MC: [M+1] ⁺ =575 BEPX: c _t Ret=3,13
307			H		MC: [M+1] ⁺ =575 BEPX: c _t Ret=3,10
308			H		MC: [M+1] ⁺ =508 BEPX: c _t Ret=3,21

387

96282


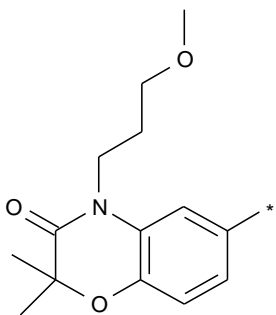
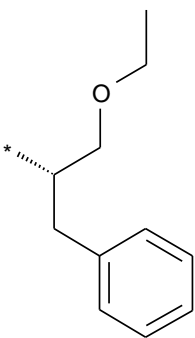

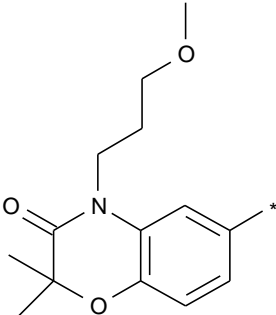
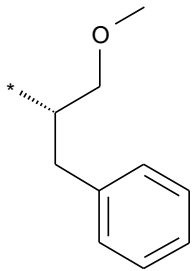

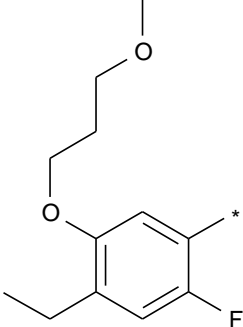
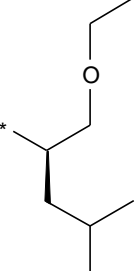

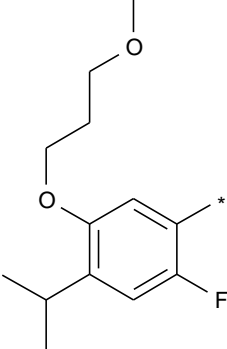
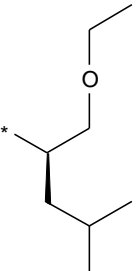

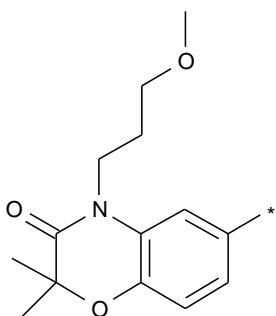
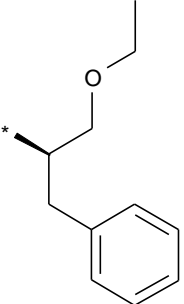
388

309			H		MC: $[M+1]^+=518$ BEPX: $ct_{Ret}=3,65$
310			H		MC: $[M+1]^+=522$ BEPX: $ct_{Ret}=3,39$
311			H		MC: $[M+1]^+=573$ BEPX: $ct_{Ret}=3,01$
312			H		MC: $[M+1]^+=573$ BEPX: $ct_{Ret}=3,11$
313			H		MC: $[M+1]^+=571$ BEPX: $ct_{Ret}=2,89$

389

96282


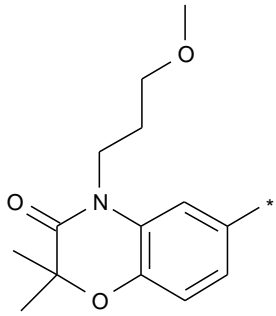
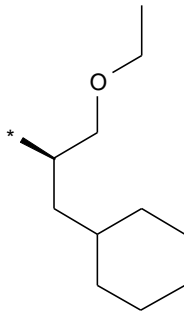

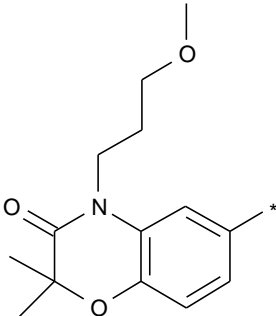
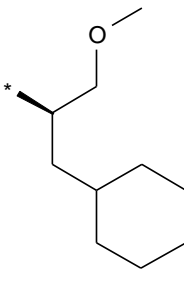

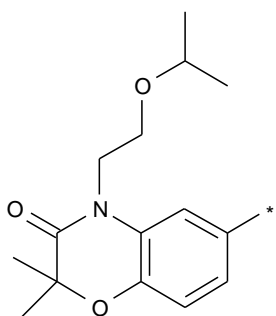
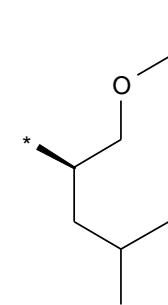

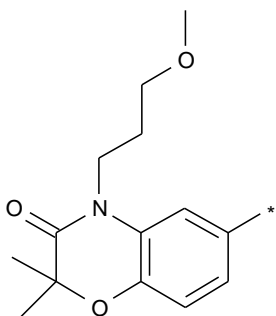
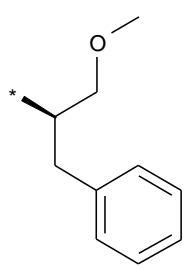

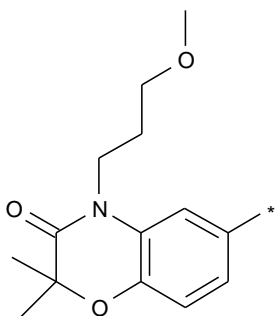
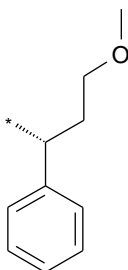
390

314			H		MC: $[M+1]^+=621$ BEPX: $ct_{Ret}=3,31$
315			H		MC: $[M+1]^+=607$ BEPX: $ct_{Ret}=3,19$
316			H		MC: $[M+1]^+=550$ BEPX: $ct_{Ret}=3,64$
317			H		MC: $[M+1]^+=564$ BEPX: $ct_{Ret}=3,78$
318			H		MC: $[M+1]^+=621$ BEPX: $ct_{Ret}=3,29$

391

96282


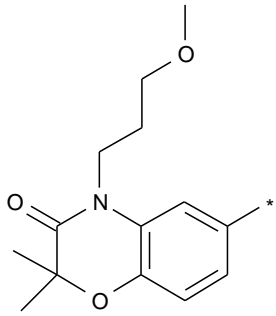
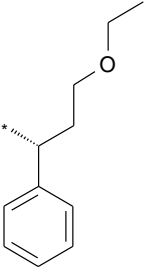

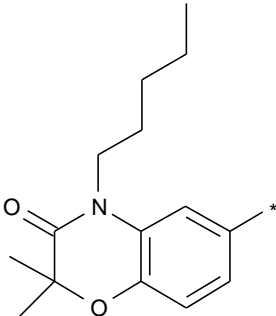
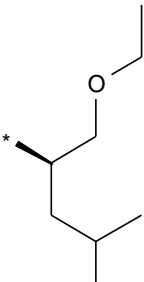

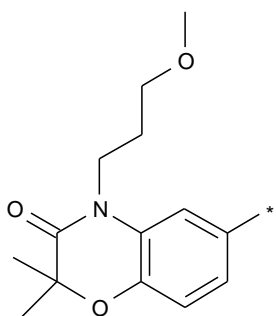
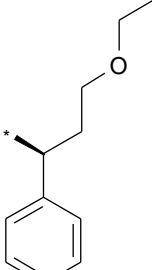

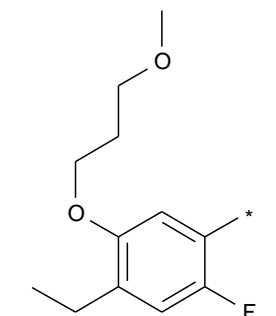
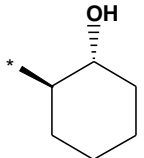

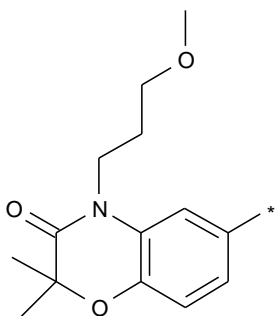
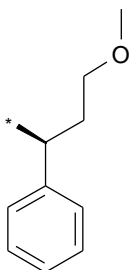
392

319			H		MC: [M+1] ⁺ =627 BEPX: c _t Ret=3,07
320			H		MC: [M+1] ⁺ =613 BEPX: c _t Ret=3,43
321			H		MC: [M+1] ⁺ =601 BEPX: c _t Ret=3,46
322			H		MC: [M+1] ⁺ =607 BEPX: c _t Ret=3,20
323			H		MC: [M+1] ⁺ =607 BEPX: c _t Ret=3,21

393

96282


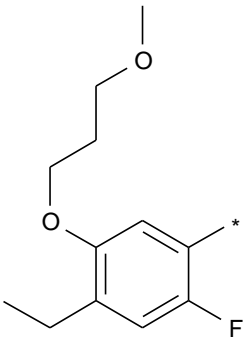
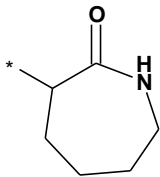

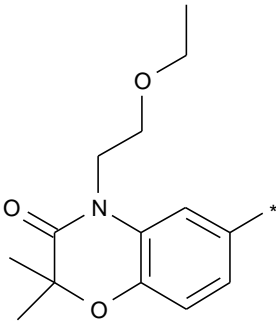
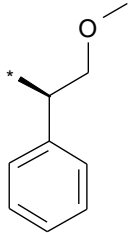

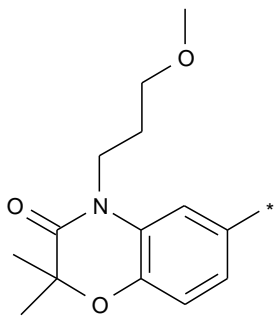
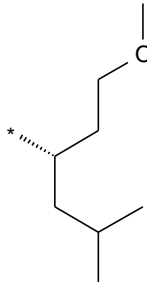

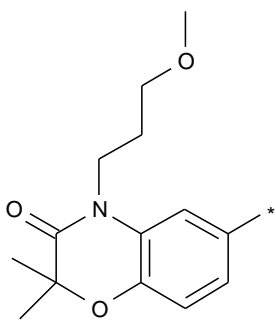
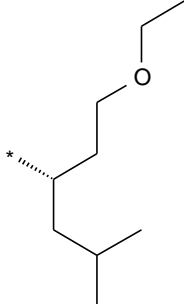

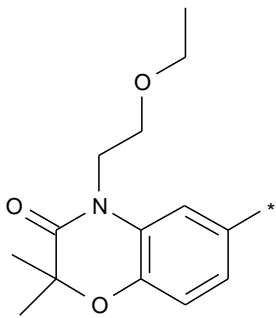
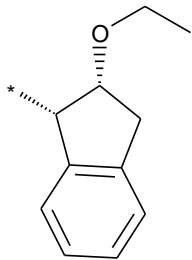
394

324			H		MC: [M+1] ⁺ =621 BEPX: c _t Ret=3,33
325			H		MC: [M+1] ⁺ =585 BEPX: c _t Ret=3,77
326			H		MC: [M+1] ⁺ =621 BEPX: c _t Ret=3,29
327			H		MC: [M+1] ⁺ =520 BEPX: c _t Ret=3,09
328			H		MC: [M+1] ⁺ =607 BEPX: c _t Ret=3,17

395

96282


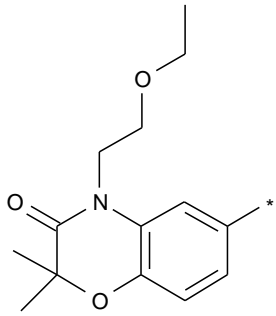
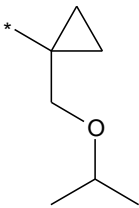

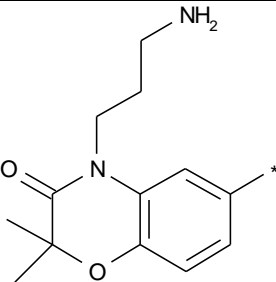
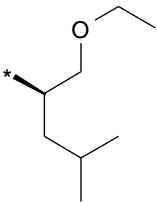

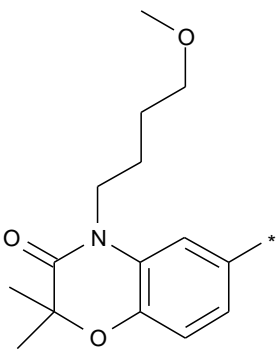
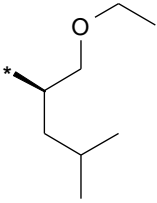

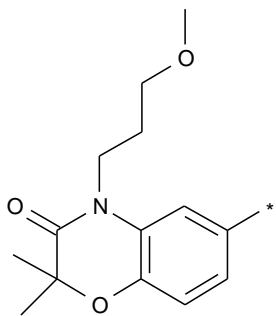
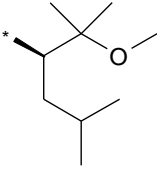

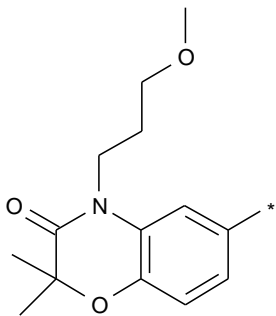
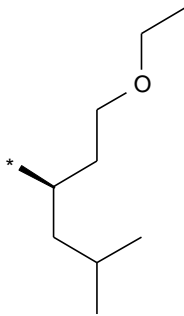
396

329			H	 racemate	MC: $[M+1]^+ = 533$ BEPX: $ct_{Ret} = 2,95, 3,09$
330			H		MC: $[M+1]^+ = 593$ BEPX: $ct_{Ret} = 3,17$
331			H		MC: $[M+1]^+ = 587$ BEPX: $ct_{Ret} = 3,32$
332			H		MC: $[M+1]^+ = 601$ BEPX: $ct_{Ret} = 3,51$
333			H		MC: $[M+1]^+ = 619$ BEPX: $ct_{Ret} = 3,57$

397

96282


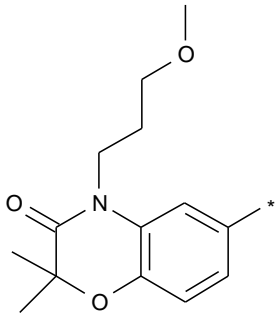
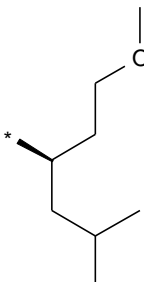

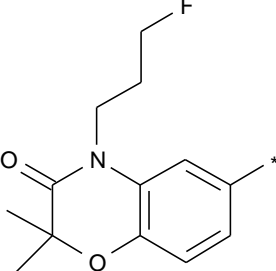
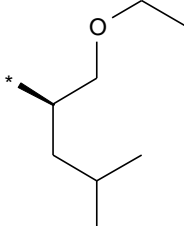

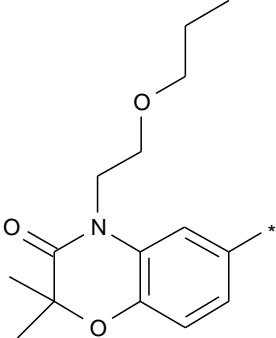
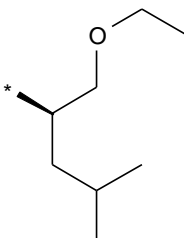

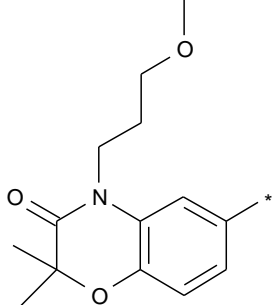
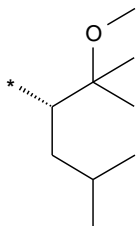

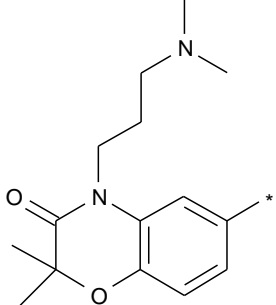
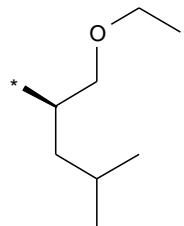
398

334			H		MC: $[M+1]^+ = 571$ BEPX: $ct_{Ret} = 3,20$
335			H		MC: $[M+1]^+ = 572$ BEPX: $ct_{Ret} = 2,96$
336			H		MC: $[M+1]^+ = 601$ BEPX: $ct_{Ret} = 3,53$
337			H		MC: $[M+1]^+ = 601$ BEPX: $At_{Ret} = 2,77$
338			H		MC: $[M+1]^+ = 601$ BEPX: $ct_{Ret} = 3,14$

399

96282


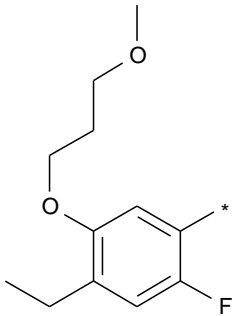
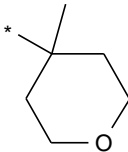

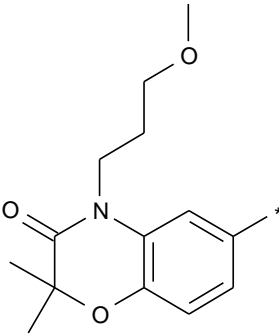
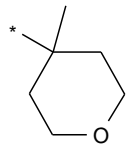
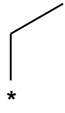
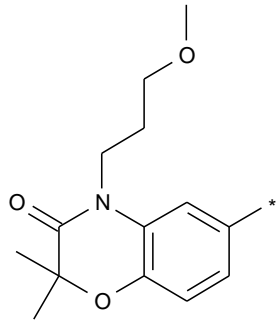
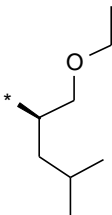
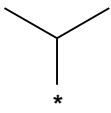
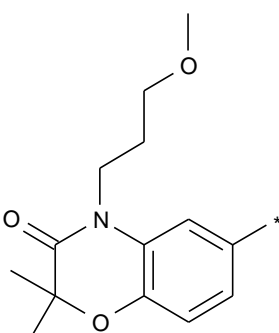
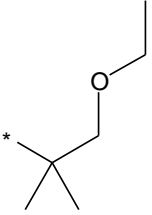
400

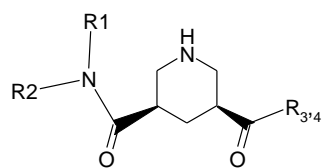
339			H		MC: [M+1] ⁺ =587 BEPX: c _t Ret=2,49
340			H		MC: [M+1] ⁺ =575 BEPX: c _t Ret=3,15
341			H		MC: [M+1] ⁺ =601 BEPX: c _t Ret=3,38
342			H		MC: [M+1] ⁺ =601 BEPX: c _t Ret=3,38
343			H		MC: [M+1] ⁺ =660 BEPX: c _t Ret=2,60

401

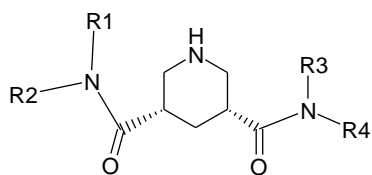
96282

402

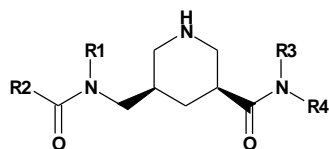
369			H		MC: $[M+1]^+=520$ BEPX: $ct_{Ret}=3,17$
370			H		MC: $[M+1]^+=557$ BEPX: $ct_{Ret}=2,77$
371			H		MC: $[M+1]^+=575$ BEPX: $At_{Ret}=3,33$
372			H		MC: $[M+1]^+=561$ BEPX: $ct_{Ret}=3,28$



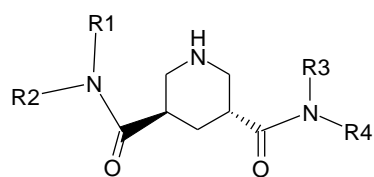
Приклади	R1	R2	R3,4	
344				MC: $[M+1]^+=481$ BEPX: $c_{Ret}=2,72$
345				MC: $[M+1]^+=509$ BEPX: $c_{Ret}=2,97$
346				MC: $[M+1]^+=497$ BEPX: $c_{Ret}=2,49$
347				MC: $[M+1]^+=483$ BEPX: $c_{Ret}=2,41$



Приклад	R1	R2	R3	R4	
348			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=483$ ВЕРХ: $At_{Ret}=3,02$
349			H		МС: $[M+1]^+=490$ ВЕРХ: $Ct_{Ret}=3,35$
350			H		МС: $[M+1]^+=501$ ВЕРХ: $Ct_{Ret}=3,10$



Приклад	R1	R2	R3	R4	
351			H		(хіральний) МС: $[M+1]^+=482$ ВЕРХ: $Ct_{Ret}=2,88$


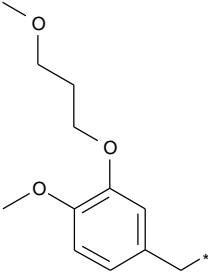
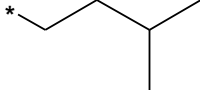


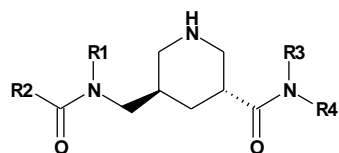
Приклади	R1	R2	R3	R4	
352			H		MC: [M+1] ⁺ =490 BEPX: At _{Ret} =2,88
353			H		MC: [M+1] ⁺ =483 BEPX: At _{Ret} =2,97
354			H		MC: [M+1] ⁺ =489 BEPX: At _{Ret} =2,54
355			H		MC: [M+1] ⁺ =501 BEPX: At _{Ret} =2,54
356			H		MC: [M+1] ⁺ =490 BEPX: At _{Ret} =2,68


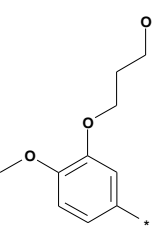
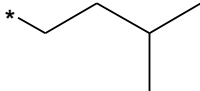

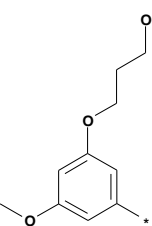
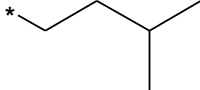
409

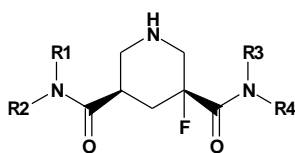
96282


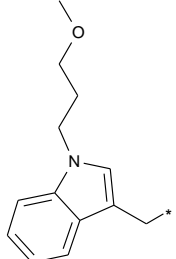
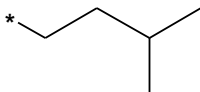
410

357			H		MC: [M+1] ⁺ =478 BEPX: At _{Ret} =2,67
-----	---	---	---	--	--



Приклад	R1	R2	R3	R4	
358			H		MC: [M+1] ⁺ =490 BEPX: Ct _{Ret} =2,70
359			H		MC: [M+1] ⁺ =490 BEPX: Ct _{Ret} =2,91

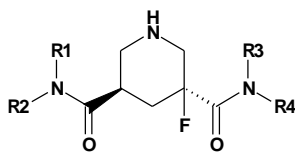


Приклад	R1	R2	R3	R4	
360			H		MC: [M+1] ⁺ =501 BEPX: Ct _{Ret} =3,19

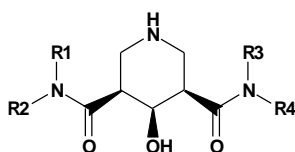
411

96282


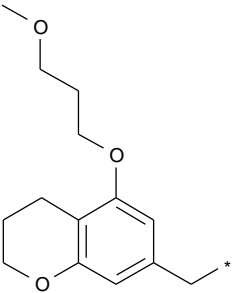
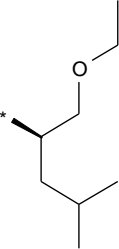

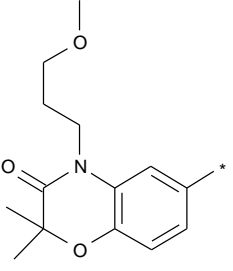
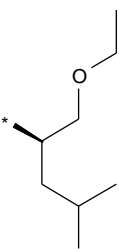
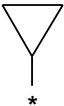
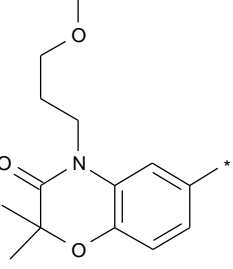
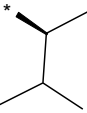

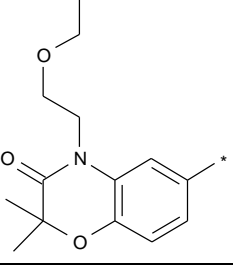
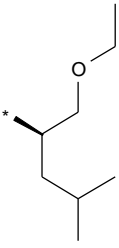
412



Приклад	R1	R2	R3	R4	
361			H		MC: $[M+1]^+=501$ BEPX: $ct_{Ret}=3,00$



Приклад	R1	R2	R3	R4	
362			H		MC: $[M+1]^+=499$ BEPX: $bt_{Ret}=1,79$
363			H		MC: $[M+1]^+=588$ BEPX: $ct_{Ret}=3,48$
364			H		MC: $[M+1]^+=588$ BEPX: $ct_{Ret}=2,99$

365			H		MC: [M+1] ⁺ =590 BEPX: c _t Ret=3,35
366			H		MC: [M+1] ⁺ =603 BEPX: c _t Ret=3,15
367			H		MC: [M+1] ⁺ =545 BEPX: c _t Ret=2,87
368			H		MC: [M+1] ⁺ =603 BEPX: c _t Ret=3,22

або (переважно - фармацевтично прийняту)
її сіль відповідно.

Абревіатури

Ас ацетил

БИНАФ 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-

бінафтил

Вос трет- бутоксикарбоніл

(Вос)₂O ди-трет- бутилдикарбонат

целіт целіт® є фільтруючим середовищем на основі діатомової землі (торговельна марка фірми The Celite Corporation)

Cbz, Z бензилоксикарбоніл

ДХМ дихлорметан

dba дибензилиденацетон

ДЕАД діетилазодикарбоксилат

Періодинан Десса-Мартіна 1,1,1-

трис(ацетилокси)-1, дигідро-1, бензодіоксол-3-(1H)-он

ДИБАЛ діізобутилалюмінійгідрид

ДИПЕА N-Етилдіізопропіламін

ДМА N,N-Диметилацетамід

ДМАП 4-(N,N-Диметиламіно)-піридин

ДМФ N,N-Диметилформамід

ДФФА дифенілфосфорилазид

EDCI.HCl 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодіімідгідрохлорид

Et етил

Fmoc 9-флуоренілметоксикарбоніл

Год. година(и)

HATU O-(1-мул)-N,N,N',N'-Тетраметилуруній гексафторфосфат

HCTU O-(1 Хлорбензотриазол-1-іл)-1,1,3, 3-тетраметилуруній гексафторфосфат

ГОАТ 7-азабензотриазол

HM-N isolate сорбент isolate, що випускається фірмою International Sorbent Technology Ltd.

АГЛ алюмогидрид літію

ДАВ діізопропіламід літію

PX рідинна хроматографія

мл мілілітр

Me метил

Ms метансульфоніл

МС мас-спектрометрія

NBS N-Бромсукцинімід

NMP N-Метилпіролідинон
Ph феніл
i-Pr ізопропіл
ПС полістирольна смола
КТ кімнатна температура
ТБАФ тетрабутиламонійфторид
ТФК трифтороцтова кислота
ТГФ тетрагідрофуран
ТСХ тонкошарова хроматографія
TMSOTf триметилсилілтрифторметансульфонат
Tosyl пари- толуолсульфоніл
 t_R час утримання
Температуру вимірюють у градусах Цельсія.
Якщо не зазначене інше, то реакції гідрування в присутності H_2 проводять при атмосферному тиску. Опромінення мікрохвильовим випромінюванням проводять за допомогою апарата "Biotage Initiator 60".
ВЕРХ - умови А:
Стовпчик: CombiScreen ODS-AM, 50×4,6 мм.
Швидкість потоку: 2,0 мол/хв
Рухлива фаза: А) ТФК/вода (0,1/100, про./про.), В) ТФК/ацетонітрил (0,1/100, про./про.)
Гradientний режим: лінійний gradientний режим від 5% В до 100% В протягом 5 хв потім 100% В протягом 2 хв
Детектор: УФ (в ультрафіолетовій області спектра) при 215 нм
ВЕРХ - умови В:

Стовпчик: ACQUITY UPLC™ BEH C₁₈ 1,7 напівтемних, 50×2,1 мм.
Швидкість потоку: 0,5 мол/хв
Рухлива фаза: А) ТФК/вода (0,1/100, про./про.), В) ТФК/ацетонітрил (0,1/100, про./про.)
Gradientний режим: лінійний gradientний режим від 5% В до 100% В протягом 2 хв потім 100% В протягом 1 хв
Детектор: УФ при 215 нм
ВЕРХ - умови С:
Стовпчик: ACQUITY UPLC™ BEH C₁₈ 1,7 напівтемних, 50×2,1 мм.
Швидкість потоку: 0,5 мол/хв
Рухлива фаза: А) ТФК/вода (0,1/100, про./про.), В) ТФК/ацетонітрил (0,1/100, про./про.)
Gradientний режим: 5% В протягом 0,5 хв потім лінійний gradientний режим від 5% В до 100% В протягом 5,0 хв потім 100% В протягом 1,5 хв
Детектор: УФ при 215 нм
Умови ТСХ: Значення R_f для ТСХ визначають на пластинках для ТСХ розміром 5×10 див, силікагель F₂₅₄, Merck, Darmstadt, Germany.
Методики одержання сполук формули I докладно описані нижче. Слід зазначити, що короткий опис біля всіх стрілок для кожного перетворення наведено тільки для ілюстрації і його не слід розглядати, як обмежуючу послідовність або яку-небудь окрему стадію.

Схема 1 (для рацемічного цис-каркасу)

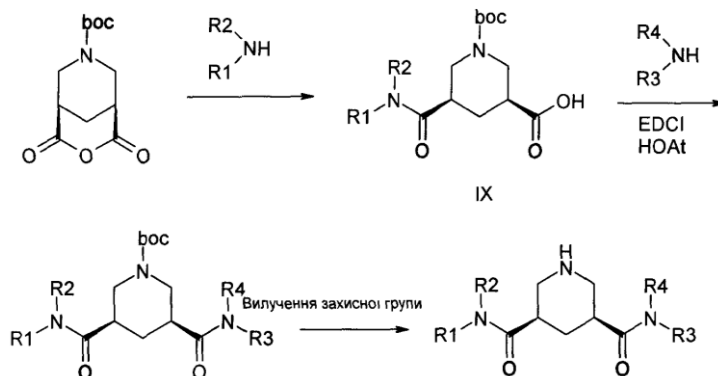


Схема 2 (для рацемічного цис-каркасу)

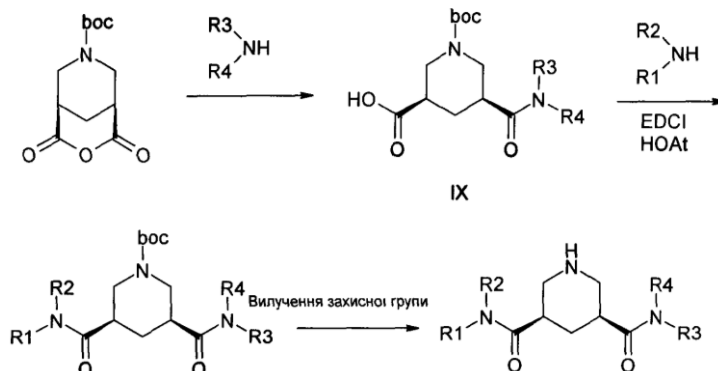


Схема 3 (для хірального цис-каркасу)

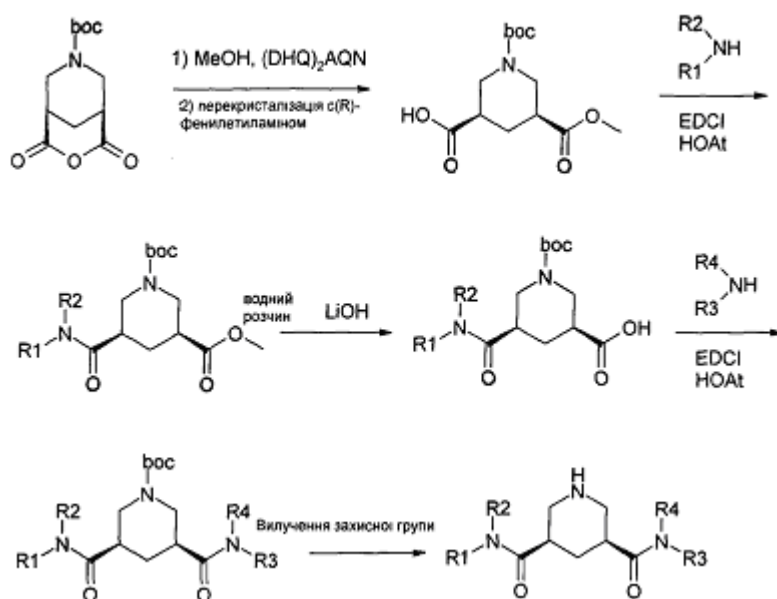


Схема 4 (для цис-3-метиленових аналогів)

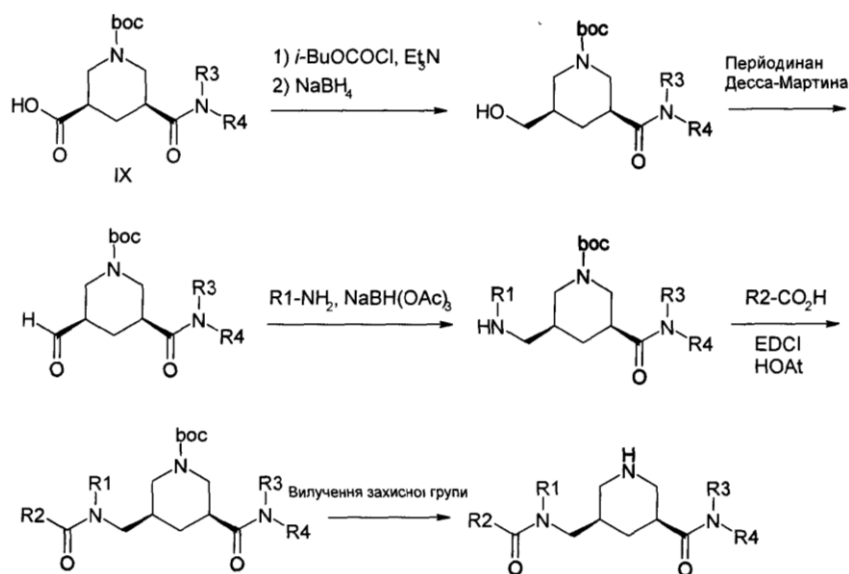


Схема 5 (для рацемічного транс-каркасу)

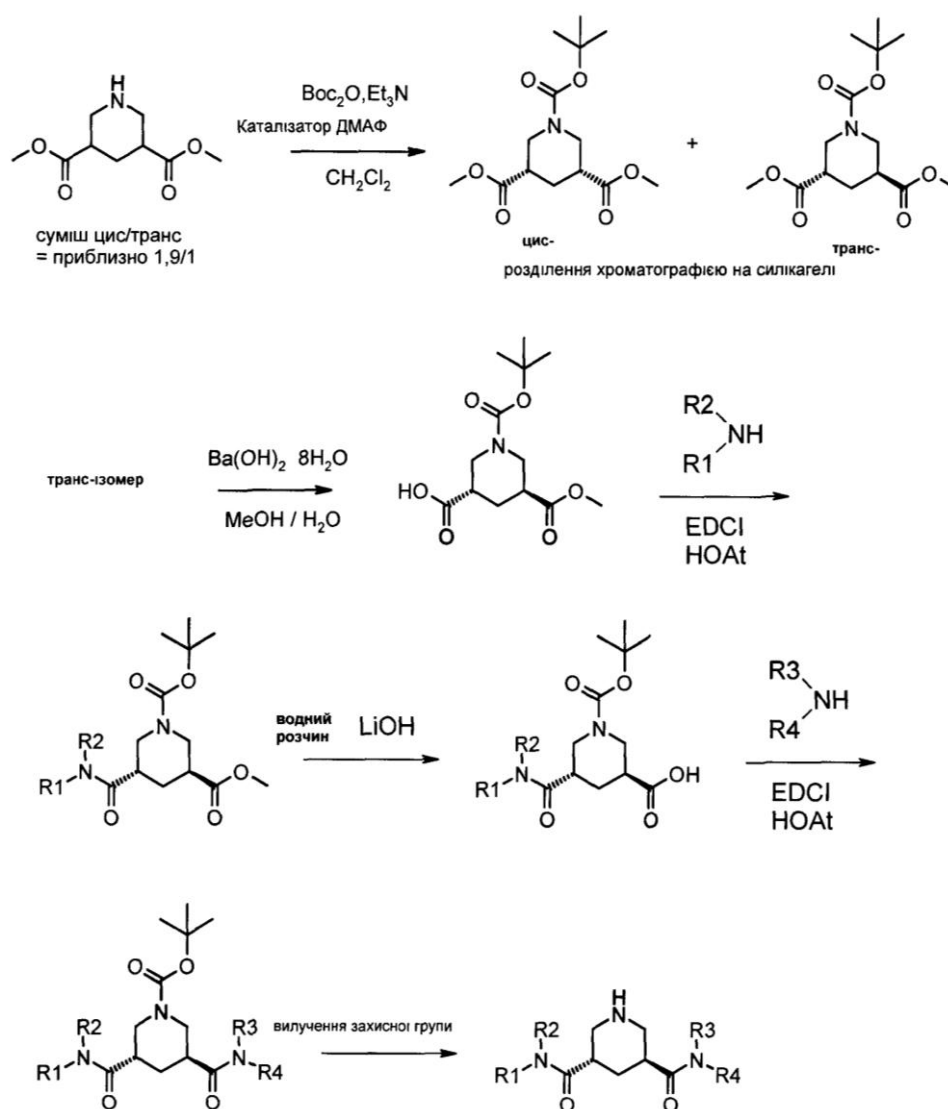


Схема 6 (для транс-3-метиленових аналогів)

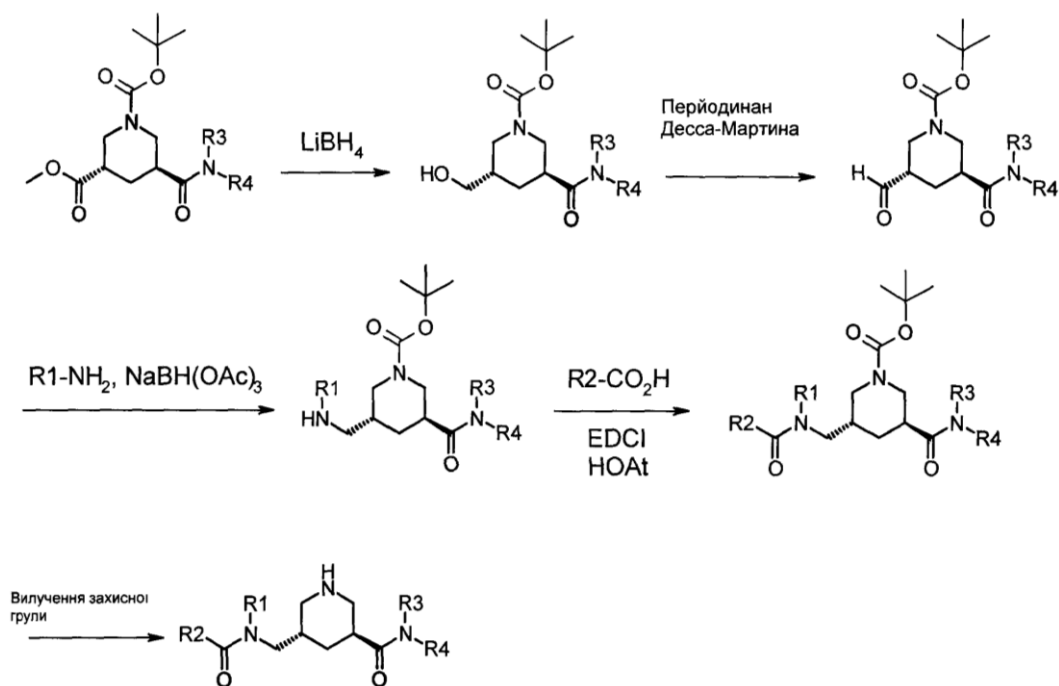


Схема 7 (для 5-фторованих аналогів)

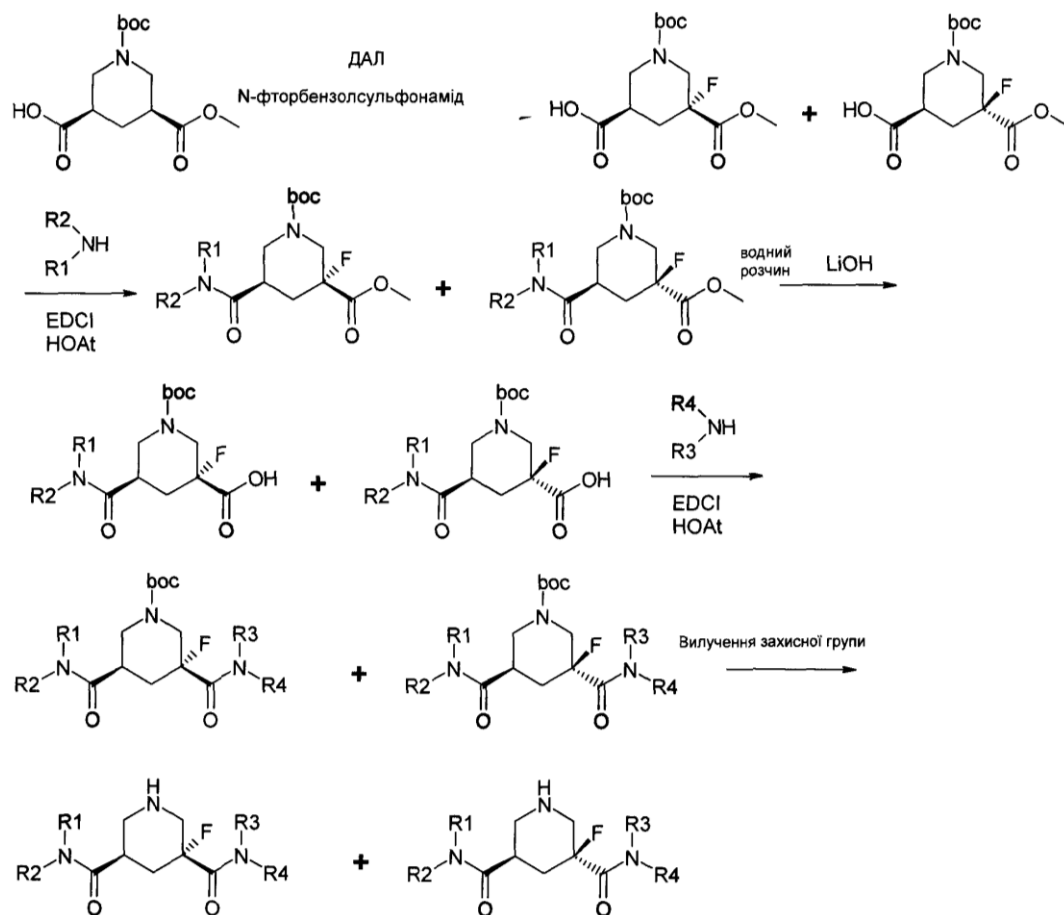
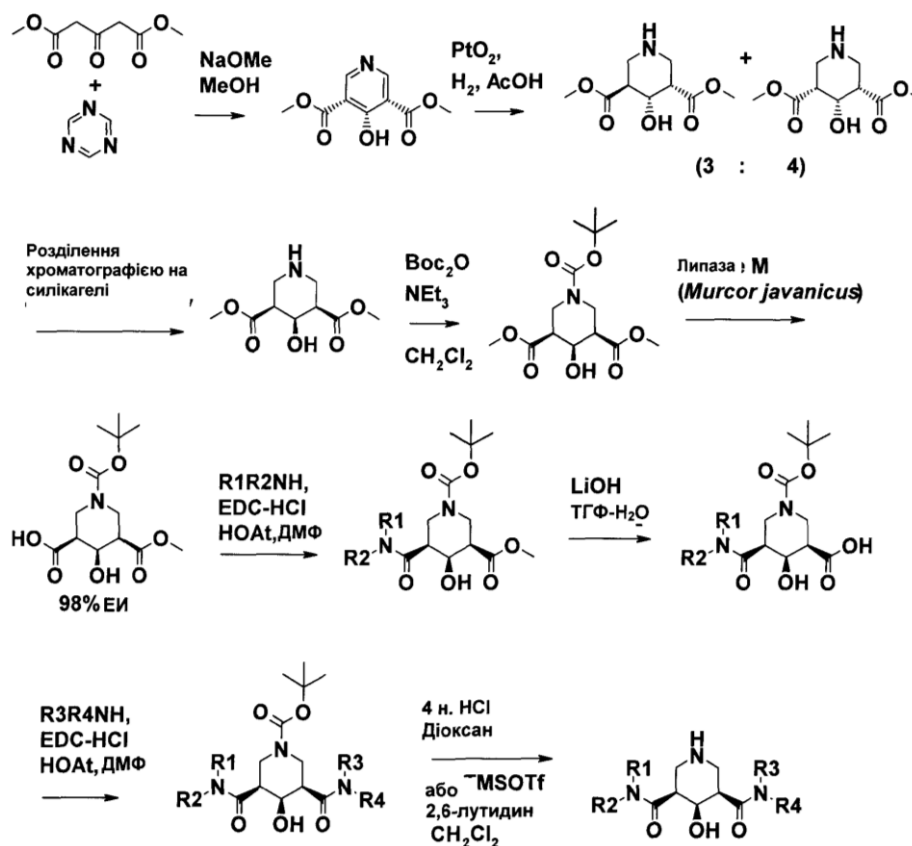


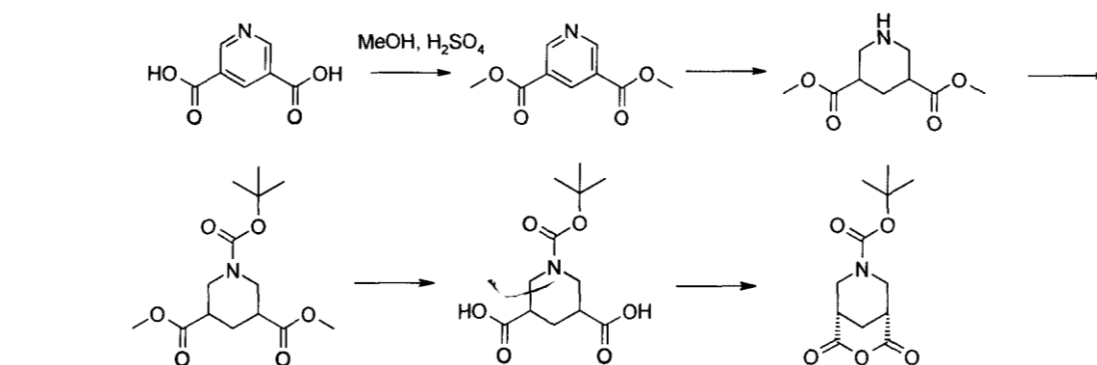
Схема 8 (для 4-гідроксианалогів)



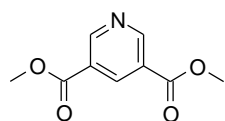
Вихідні речовини одержують у такий спосіб:
Одержання циклічного ангідриду представлено як проміжний продукт на схемі 1, 2, 3 і

вихідні речовини - диметилів ефіри піперидин-3,5-дикарбонової кислоти для транскаркаса представлено на схемі 4:

Схема 9



А: Диметилів ефір піридин-3,5-дикарбонової кислоти

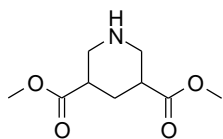


3,5-піридинкарбонову кислоту (1,5 г, 63 ммоль) і концентровану H_2SO_4 (0,9 мол) в MeOH (15 мол) нагрівають у мікрохвильовій печі при 120°C

протягом 2 год. Розчинник випарюють і одержують залишок, що піддають розподілу між етилацетатом і насиченим водним розчином NaHCO_3 . Органічну фазу промивають розсолем, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і випарюють і одержують ясно-жовту тверду речовину.

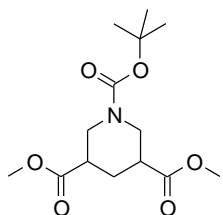
МС (ЖХ-МС): 196 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ТСХ, R_f (етилацетат/гексан 1:1)=0,56.

В: Диметилів ефір піперидин-3,5-дикарбонової кислоти



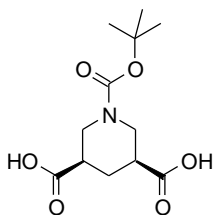
Диметилловий ефір піридин-3,5-дикарбонової кислоти (5,3 г, 27 ммоль) і Rh/PtO_2 (0,5 г) в MeOH (200 мол) перемішують в атмосфері водню протягом ночі. Отриману суміш фільтрують і розчинники випарюють і одержують коричневу олію. $\text{MC (ЖХ-МС): } 202 [\text{M}+\text{H}]^+$

С: 1-Трет-бутиловий-3,5-бутиловий-3,5-диметилловий ефір піперидин-1,3,5-трикарбонової кислоти



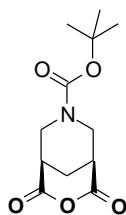
Розчин диметиллового ефіру піперидин-3,5-дикарбонової кислоти (5,4 г, 26,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (55 мол) обробляють за допомогою W_2O (6,4 г, 29,5 ммоль) і реакційну суміш перемішують при КТ протягом ночі. Реакцію зупиняють 0,1 н. водним розчином HCl і органічну фазу промивають 0,1 н. водним розчином HCl . Об'єднані водні фази 2 рази екстрагують сумішшю $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9/1), потім об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і випарюють. Отриманий залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) і одержують бажану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. $\text{MC (ЖХ-МС): } 302 [\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{TCX, Rf (CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH 95:5)=0,5}$.

Д: 1-Трет-бутиловий ефір піперидин-1,3,5-трикарбонової кислоти



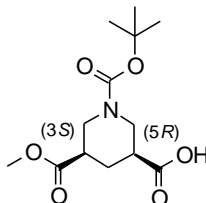
До розчину 1-трет-бутилового-3,5-диметиллового ефіру піперидин-1,3,5-трикарбонової кислоти (6,8 г, 22,5 ммоль) у суміші $\text{MeOH}/\text{вода}$ (4:1, 120 мол) додають K_2CO_3 (9,4 г, 68 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі. MeOH випарюють і залишок екстрагують дихлорметаном і 1 н. водним розчином HCl . Органічну фазу сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і випарюють і одержують ясно-жовту тверду речовину. $\text{MC (ЖХ-МС): } 274 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Е: Трет-бутиловий ефір 2,4-діоксо-3-окса-7-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-карбонової кислоти



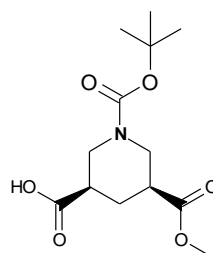
Суспензію 1-трет-бутилового ефіру піперидин-1,3,5-трикарбонової кислоти (1 г, 3,6 ммоль) в оцтовому ангідриді (20 мол) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційну суміш тричі випарюють із толуолом, а потім її сушать у високому вакуумі при КТ протягом ночі й одержують жовту тверду речовину. $\text{MC (ЖХ-МС): } 278 [\text{M}+\text{Na}]^+$.

(3S, 5R)-Вихідна речовина-F



До розчину вихідної речовини-Е (401,5 мг, 1,57 ммоль, XXIII) і наявного в продажі $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$ (423,6 мг, 0,47 ммоль, чистота 95%)^a, розчинених в Et_2O (60 мол) і ТГФ (20 мол) в атмосфері N_2 при -40°C додають MeOH (0,64 мол, 15,67 ммоль). Після перемішування при цій температурі протягом 24 год. додають насичений водний розчин лимонної кислоти. Реакційну суміш екстрагують за допомогою EA (етилацетат). Органічну фазу промивають розсолем, сушать над Na_2SO_4 і хроматографують на діоксиді кремнію й одержують (3S, 5R)-вихідну речовину-F з 98% ЕІ. Біла аморфна речовина ІЕ-МС (ІЕ - іонізація електророзпиленням): $\text{M}+\text{H}-\text{tBu}=232$; $\text{BEPX: } \text{c}_{\text{Ret}}=2,73$ хв. хірально BEPX (стовпчик: CHIRALPAN AD-H (0,46 див×25 див), елюент: $\text{гексан}/\text{i-PrOH}=95/5$, швидкість потоку: 0,5 мол/хв, детектування: УФ 210 нм, температура: КТ) $t_{\text{R}}=33,25$ хв для (3R, 5S)-вихідної речовини-F, 35,56 хв для (3S, 5R)-вихідної речовини-F,^a Chen, Y.; Tian, S-K.; Deng, Li. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122,9542-9543.

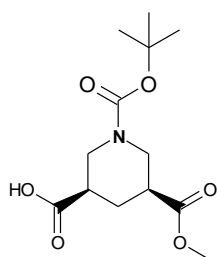
(3R, 5S)-Вихідна речовина-F



До розчину (3R, 5S)-вихідної речовини-F (72% ЕІ) (4,2 г, 14,6 ммоль) у гарячому EtOH (20

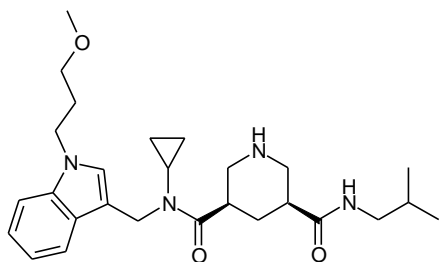
мол) додають (R)-1-фенілетиламін (1,79 г, 14,76 ммоль) при 70°C. Розчин охолоджують до КТ і витримують протягом 1 год., що приводить до осадження солі. Сіль збирають фільтруванням. Після трикратного повторення цієї процедури перекристалізації отриману сіль розчиняють у воді, підкисляють 1М водним розчином HCl і 5 разів екстрагують ефіром. Об'єднані органічні фази промивають розсолем, сушать над MgSO₄. Концентрування при зниженому тиску дає (3R, 5S)-вихідну речовину-F: безбарвна кристалічна речовина; ІЕ-МС: M+H=288; $t_{\text{Ret}}=2,67$ хв. хіральна ВЕРХ: AD-H, 5% i-PrOH/гексан, швидкість потоку 0,5 мол/хв, 210 нм, $t_{\text{Ret}}=33$ (головний пік), 36 (другорядний пік).

(3R, 5S)-Вихідна речовина-F (72% EI)



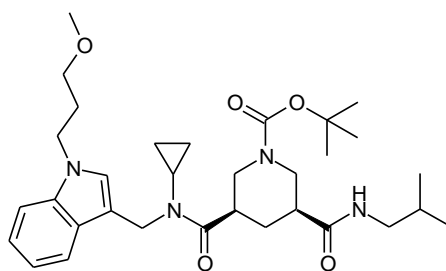
До розчину вихідної речовини-E (200 мг, 0,78 ммоль) у ТГФ (10 мол) і ефірі (30 мол) при 0°C в атмосфері N₂ додають (DHQ)2AQN (67 мг, 0,08 ммоль) і MeOH (0,32 мол). Отриману суміш перемішують протягом 5 год. при 0°C. Після додавання 1 М водного розчину HCl суміш екстрагують за допомогою EtOAc, органічні фази промивають розсолем і сушать над MgSO₄. Концентрування при зниженому тиску й флеш-хроматографія на силікагелі дає (3R, 5S)-вихідна речовина-F: ІЕ-МС: M+H=288; $t_{\text{Ret}}=2,67$ хв. хіральна ВЕРХ: 72% EI, AD-H, 5% i-PrOH/гексан, швидкість потоку 0,5 мол/хв, 210 нм, $t_{\text{Ret}}=33$ (головний пік), 36 (другорядний пік).

Приклад 1



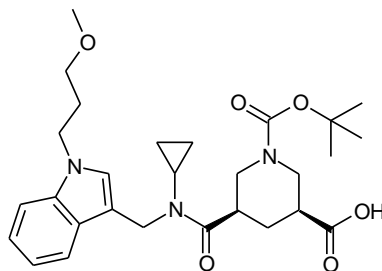
До розчину проміжного продукту 1.1 (1 екв.) у ДХМ при КТ додають 2, 6-лутидин (3 екв.) і TMSOTf (3 екв.) і перемішують протягом 30 хв. Після додавання краплі MeOH і AcOH реакційну суміш концентрують при зниженому тиску й очищують за допомогою 3Ф-ВЕРХ (3Ф - зі зверненою фазою) і одержують сполуку прикладу 1: ІЕ-МС: M+H=469; $t_{\text{Ret}}=2,75$ хв.

Проміжний продукт 1.1



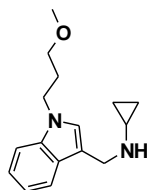
До розчину проміжного продукту 1,2 (50 мг, 0,10 ммоль) у ДМФ (1 мол) при кімнатній температурі додають EDCI.HCl (29 мг, 0,15 ммоль), HOAt (4 мг, 0,03 ммоль) і ізобутиламін (7,8 мг, 0,11 ммоль). Після перемішування протягом 7 год. при кімнатній температурі реакцію зупиняють за допомогою H₂O (10 мол) і двічі екстрагують за допомогою EtOAc/Et₂O (приблизно 1:1, 40 мол). Органічний шар послідовно промивають 5% водним розчином KHSO₄ (двічі), 5% водним розчином NaHCO₃, H₂O і розсолем, потім сушать над Na₂SO₄ і концентрують при зниженому тиску й одержують проміжний продукт 1.1 у вигляді білої аморфної речовини; ІЕ-МС: M=569; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=3,95$ хв.

Проміжний продукт 1.2



До розчину вихідної речовини-E (511 мг, 2 ммоль) у ТГФ при 0°C додають Et₃N і проміжний продукт 1.3 (516 мг, 2 ммоль). Після перемішування протягом 1 год. при 60°C реакцію зупиняють насиченим водним розчином NaHCO₃ (10 мол) і водою (30 мол) і промивають за допомогою Et₂O (двічі). Потім до водного шару додають 5% водний розчин KHSO₄ (10 мол) і екстрагують за допомогою EtOAc (двічі). Об'єднаний органічний шар промивають за допомогою H₂O і розсолем, потім сушать над Na₂SO₄ і концентрують при зниженому тиску й одержують проміжний продукт 1.2 у вигляді білої аморфної речовини; ІЕ-МС: M=514; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=3,65$ хв.

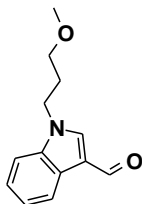
Проміжний продукт 1.3



Суміш проміжного продукту 1.4 (780 мг, 3,6 ммоль), циклопропіламіну (410 мг, 7,2 ммоль),

АсОН (0,5 мол) і NaBH(OAc)₃ (1,1 г, 5,4 ммоль) у ДХМ (3 мол) і MeOH (1 мол) перемішують в атмосфері N₂ при 0°C. Після перемішування при КТ протягом 1 год реакцію зупиняють насиченим водним розчином NaHCO₃ і екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні фази промивають за допомогою H₂O, розсолем і сушать (Na₂SO₄). Концентрування при зниженому тиску й флеш-хроматографія на силікагелі дає проміжний продукт 1.3 у вигляді жовтої олії; ІЕ-МС: [M+H]⁺=202; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,67$ хв

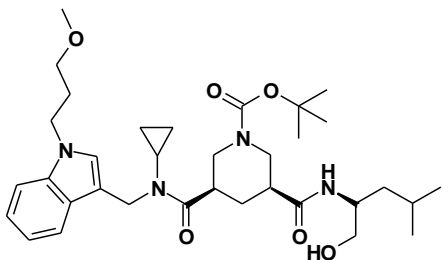
Проміжний продукт 1.4



До суміші індол-3-карбоксальдегіду (1,0 г, 6,9 ммоль), 3-метоксипропілового ефіру толуол-4-сульфонової кислоти (2,1 г, 9,0 ммоль) і KI (1,1 г, 7,0 ммоль) у ДМФ (15 мол) в атмосфері N₂ при 0°C додають NaH (320 мг, 7,5 ммоль). Після перемішування при 50°C протягом 4 год. реакційну суміш поповнюють за допомогою H₂O і екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають за допомогою H₂O, розсолем і сушать (Na₂SO₄). Концентрування при зниженому тиску й флеш-хроматографія на силікагелі дає проміжний продукт 1.4 у вигляді безбарвної олії; ІЕ-МС: [M+H]⁺=218, ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=3,18$ хв.

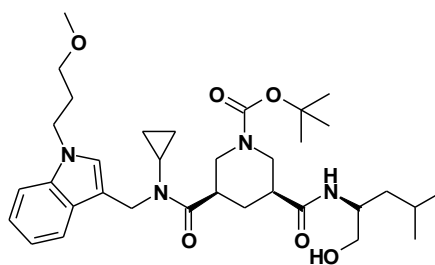
Сполуки прикладів 2-12, 16-18, 21-24, 28-31, 35-36, 49-51 і 344-347 синтезують шляхом конденсації й видалення захисної групи із проміжного продукту 1.2 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1.

Приклад 13



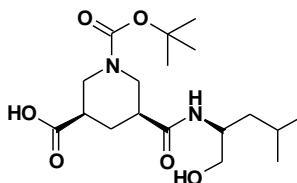
Сполука прикладу 13 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 13.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: M+H=513; $t_{\text{Ret}}=2,83$ хв.

Проміжний продукт 13.1



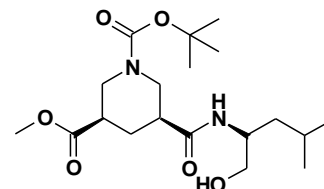
До розчину проміжного продукту 13.2 (240 мг, 0,64 ммоль) у ДМФ (1,5 мол) при кімнатній температурі додають EDCI.HCl (184 мг, 0,96 ммоль), HOAt (26 мг, 0,2 ммоль) і проміжний продукт 1.3 (248 мг, 0,96 ммоль). Після перемішування протягом 2,5 год. при кімнатній температурі реакцію зупиняють за допомогою H₂O (10 мол) і двічі екстрагують за допомогою EtOAc/Et₂O (приблизно 1:1, 40 мол). Органічний шар послідовно промивають 5% водним розчином KHSO₄ (двічі), 5% водним розчином NaHCO₃, H₂O і розсолем, потім сушать над Na₂SO₄ і концентрують при зниженому тиску й одержують проміжний продукт 13.1 у вигляді білої аморфної речовини; ІЕ-МС: [M+H]⁺=613; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=3,76$ хв.

Проміжний продукт 13.2



До розчину проміжного продукту 13.3 (250 мг, 0,65 ммоль) у ТГФ (5 мол) при 0°C додають H₂O (2,5 мол) і LiOH.H₂O (55 мг, 1,3 ммоль). Після перемішування протягом 3 год. при 0°C реакцію зупиняють 5% водним розчином KHSO₄ (5 мол) і екстрагують за допомогою EtOAc (20 мол). Органічний шар послідовно промивають за допомогою H₂O і розсолем, потім сушать над Na₂SO₄ і концентрують при зниженому тиску й одержують проміжний продукт 13.2 у вигляді білої аморфної речовини; ІЕ-МС: [M]⁺=372; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,50$ хв.

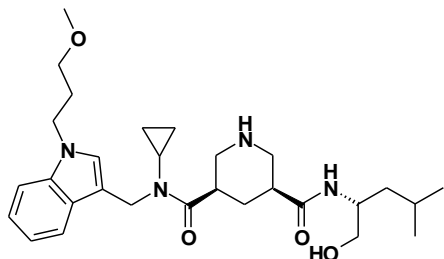
Проміжний продукт 13.3



До розчину (3S, 5R)-вихідної речовини-F (200 мг, 0,70 ммоль) у ДМФ (1 мол) при кімнатній температурі додають EDCI.HCl (200 мг, 1,04 ммоль), HOAt (29 мг, 0,21 ммоль) і S-(+)-лейцинол (122 мг, 1,04 ммоль). Після перемішування протягом 3 год. при кімнатній температурі реакцію зупиняють за допомогою H₂O (10 мол) і двічі екстрагують за допомогою EtOAc/Et₂O (приблизно 1:1, 20 мол). Органічний шар послідовно промивають 5% вод-

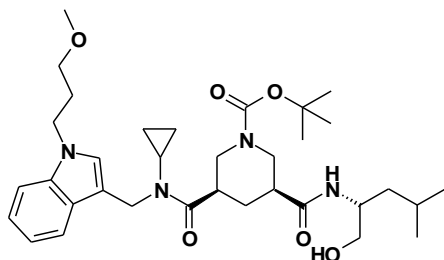
ним розчином KHSO_4 (двічі), 5% водним розчином NaHCO_3 , H_2O і розсоллом, потім сушать над Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску й одержують проміжний продукт 13.3 у вигляді білої аморфної речовини; ІЕ-МС: $[\text{M}]^+ = 387$; ВЕРХ: $\text{ct}_{\text{Ret}} = 2,93$ хв.

Приклад 14



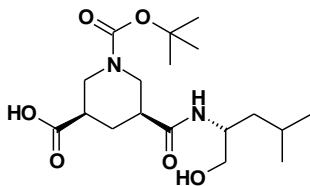
Сполука прикладу 14 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 14.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=513$; $\text{At}_{\text{Ret}}=2,69$ хв.

Проміжний продукт 14.1



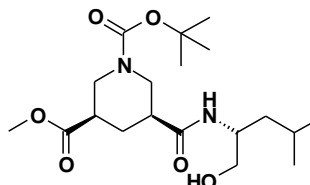
Проміжний продукт 14.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 14.2 (240 мг, 0,64 ммоль) із проміжним продуктом 1.3 (248 мг, 0,96 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 613$; ВЕРХ: $\text{ct}_{\text{Ret}} = 3,76$ хв.

Проміжний продукт 14.2



Проміжний продукт 14.2 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 14.3 (250 мг, 0,65 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 373$; ВЕРХ: $\text{ct}_{\text{Ret}} = 2,68$ хв.

Проміжний продукт 14.3

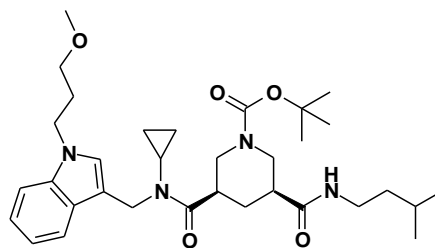


Проміжний продукт 14.3 синтезують шляхом конденсації (3S, 5R)-вихідної речовини-F (200 мг, 0,70 ммоль) з R(-)-лейцином (122 мг, 1,04 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.3. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[\text{M}]^+ = 387$; ВЕРХ: $\text{ct}_{\text{Ret}} = 3,00$ хв.

Приклад 15

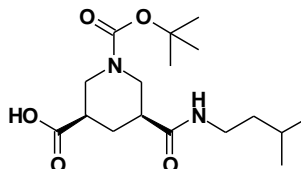
Сполуку прикладу 15 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 15.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=483$; $\text{At}_{\text{Ret}}=3,02$ хв.

Проміжний продукт 15.1



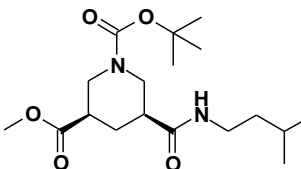
Проміжний продукт 15.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 15.2 (220 мг, 0,64 ммоль) із проміжним продуктом 1.3 (199 мг, 0,77 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 583$; ВЕРХ: $\text{ct}_{\text{Ret}} = 4,14$ хв.

Проміжний продукт 15.2



Проміжний продукт 15.2 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 15.3 (240 мг, 0,67 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[\text{M}]^+ = 342$; ВЕРХ: $\text{ct}_{\text{Ret}} = 3,02$ хв.

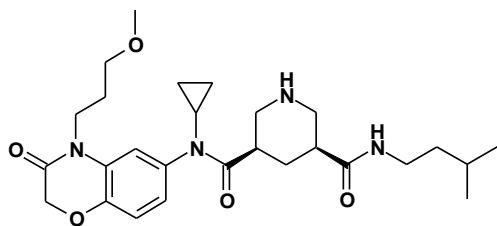
Проміжний продукт 15.3



Проміжний продукт 15.3 синтезують шляхом конденсації (3S, 5R)-вихідної речовини-F (200 мг, 0,70 ммоль) з ізоаміламіном (91 мг, 1,04 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.3. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[\text{M}]^+ = 356$; ВЕРХ: $\text{ct}_{\text{Ret}} = 3,43$ хв.

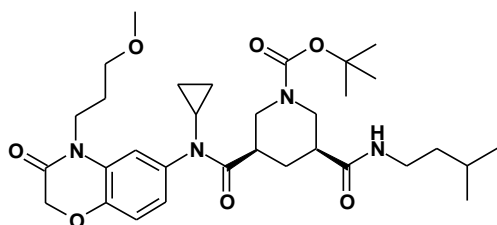
Сполуки прикладів 96-97 синтезують шляхом конденсації й видалення захисної групи із проміжного продукту 15.2 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1.

Приклад 19



Сполуку прикладу 19 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 19.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1. Альтернативно, видалення захисної групи із проміжного продукту 19.1 проводять шляхом обробки за допомогою 4 н. HCl з наступним концентруванням.: ІЕ-МС: М+Н=500; $c_{\text{Ret}}=2,60$ хв.

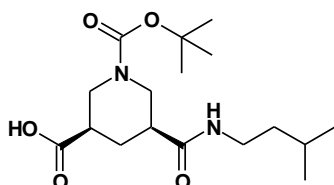
Проміжний продукт 19.1



До розчину проміжного продукту 19.2 (90 мг, 0,26 ммоль) у ТГФ (2 мол) при 0°C додають Et₃N (29 мг, 0,29 ммоль) і ізобутилхлорформіат (43 мг, 0,31 ммоль). Після перемішування протягом 1 год. при 0°C білий осад відфільтровують крізь шар целіту й фільтрат концентрують при зниженому тиску.

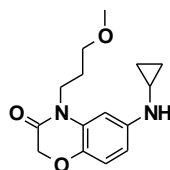
До розчину залишку в ТГФ (2 мол) при кімнатній температурі додають проміжний продукт 19.3 (108 мг, 0,39 ммоль) і MgBr₂·OEt₂ (100 мг, 0,39 ммоль). Після перемішування протягом 3 днів при кімнатній температурі реакцію зупиняють за допомогою H₂O (10 мол) і двічі екстрагують за допомогою EtOAc/Et₂O (приблизно 1:1, 40 мол). Органічний шар послідовно промивають 5% водним розчином KHSO₄ (двічі), 5% водним розчином NaHCO₃, H₂O і розсоллом, сушать над Na₂SO₄ і концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ОФ-ВЕРХ дають проміжний продукт 19.1 у вигляді білої аморфної речовини; ІЕ-МС: [М+Н]⁺=601; ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=3,60$ хв.

Проміжний продукт 19.2



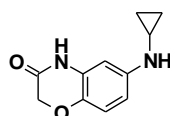
Проміжний продукт 19.2 синтезують шляхом розкриття циклу вихідної речовини-Е (70 мг, 0,27 ммоль) за допомогою ізоаміламіну (36 мг, 0,41 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.2. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: [М]⁺=342; ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=3,02$ хв.

Проміжний продукт 19.3



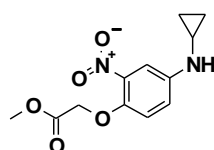
До суспензії проміжного продукту 19.4 (5 г, 24,5 ммоль), 3-метоксипропілового ефіру толуол-4-сульфонової кислоти (7,18 г, 29,4 ммоль) і KI (816 мг, 4,9 ммоль) у ДМФ (125 мол) при 0°C додають NaH (60% у маслі, 1,18 г, 29,4 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 60°C протягом 3 год. Після додавання води реакційну суміш екстрагують за допомогою EtOAc, органічний шар промивають водою, розсоллом і сушать (MgSO₄). Концентрування при зниженому тиску й флеш-хроматографія на силікагелі дає проміжний продукт 19.3: Жовта кристалічна речовина; ІЕ-МС: М+Н=277; $A_{\text{Ret}}=2,60$ хв.

Проміжний продукт 19.4



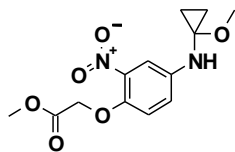
До суспензії Fe (5,24 г, 93,9 ммоль) в 6 М водному розчині HCl (15,65 мол) при КТ додають проміжний продукт 19.5 (5 г, 18,8 ммоль) в EtOH (100 мол). Реакційну суміш перемішують при 60°C протягом 3 год. Після додавання 1 М водного розчину NaOH (94 мол) реакційну суміш фільтрують крізь шар целіту. Осад на целіті промивають за допомогою EtOH. Концентрування при зниженому тиску дає проміжний продукт 19.4: біла порошкоподібна речовина; ІЕ-МС: М+Н=205; $A_{\text{Ret}}=1,95$ хв.

Проміжний продукт 19.5



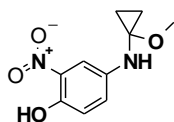
До суспензії NaBH₄ (7,47 г, 197 ммоль) у ТГФ (290 мол) при 0°C додають BF₃·Et₂O (28 г, 197 ммоль). Отриману суміш перемішують протягом 30 хв. До реакційної суміші додають розчин проміжного продукту 19.6 (39 г, 131,6 ммоль) у ТГФ (290 мол). Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 2 год. Суміш виливають у воду з льодом і екстрагують за допомогою EtOAc, промивають розсоллом і сушать (MgSO₄). Концентрування при зниженому тиску й флеш-хроматографія на силікагелі дає проміжний продукт 19.5: Жовта кристалічна речовина; ІЕ-МС: М+Н=267; $A_{\text{Ret}}=3,52$ хв.

Проміжний продукт 19.6



До розчину проміжного продукту 19.7 (11 г, 49,1 ммоль) і метилбромацетату (11,3 г, 73,7 ммоль) в ацетонітрилі (132 мл при КТ) додають карбонат калію (11,5 г, 83,5 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі. Після додавання води реакційну суміш екстрагують за допомогою EtOAc, промивають розсолем і сушать (MgSO_4). Концентрування при зниженому тиску й флеш-хроматографія на силікагелі дає проміжний продукт 19.6: жовтогаряча олія; ІЕ-МС: $M+H=297$; $t_{\text{Ret}}=3,37$ хв.

Проміжний продукт 19.7



До розчину 2-нітрофенолу (20 г, 116 ммоль) в MeOH (160 мл) при КТ додають AcOH (40 мл) і [(1-етоксициклопропіл)-окси]триметилсилан (22,1 г, 127 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 4 год. Реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc, промивають 2% водним розчином K_2CO_3 , розсолем і сушать (MgSO_4). Концентрування при зниженому тиску дає проміжний продукт 19.7: червона кристалічна речовина; ІЕ-МС: $M+H=225$; $t_{\text{Ret}}=3,38$ хв.

Альтернативний синтез проміжного продукту 19.3

Проміжний продукт 19.3 синтезують по наступній альтернативній методиці.

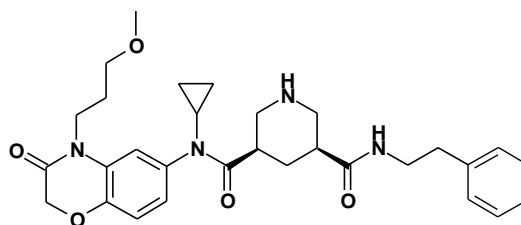
При 0°C розчин 4-нітрофеноли (6,24 г, 40,5 ммоль) у ДМФ (62 мл) обробляють за допомогою K_2CO_3 (8,44 г, 61,1 ммоль) і хлорацетилхлориду (X. Huang, C. Chan, Synthesis 1984, 31, 851.) (3,5 мол, 44,0 ммоль), перемішують при цій же температурі протягом 40 хв., нагрівають до 60°C і перемішують протягом 23 год., охолоджують до 0°C і обробляють за допомогою KI (1,32 г, 7,95 ммоль) і розчином метокси-3-(п-толуолсульфонилокси)пропану (12,1 г, 49,5 ммоль) у ДМФ (24 мл). Після додавання 60% NaH (2,00 г, 50,0 ммоль) протягом 10 хв. суміш перемішують при 0°C протягом 1 год., нагрівають до 60°C , перемішують протягом 24 год. і обробляють за допомогою H_2O (650 мл). Після екстракції суміші за допомогою EtOAc (3×80 мл) і Et_2O (3×80 мл) об'єднаний органічний шар промивають за допомогою H_2O (2×50 мл), сушать (Na_2SO_4) і випарюють. Флеш-Хроматографія на SiO_2 (300 г, гексан/EtOAc 5:4) дає 4-(3-метоксипропіл)-нітро-4Н-Бензо[1,4]оксазин-3-он у вигляді жовтої твердої речовини.

При кімнатній температурі етанольний розчин (1100 мл) 4-(3-метоксипропіл)-нітро-4Н-Бензо[1,4]оксазин-3-она (91,0 г, 0,34 моль) об-

робляють за допомогою 6 н. HCl (170 мл, 1,02 моль HCl) і порошкоподібного Fe (57,0 г, 1,02 моль), нагрівають до 70°C , перемішують протягом 15 год., охолоджують до 0°C , обробляють за допомогою 6 н. NaOH (250 мл) і фільтрують крізь шар целюти. Фільтрат розбавляють за допомогою CH_2Cl_2 (1000 мл) і водний шар відокремлюють. Органічний шар промивають розсолем (2×300 мл), сушать (Na_2SO_4) і випарюють і одержують аміно-4-(3-метоксипропіл)-4Н-Бензо[1,4]оксазин-3-он у вигляді ясно-коричневої твердої речовини.

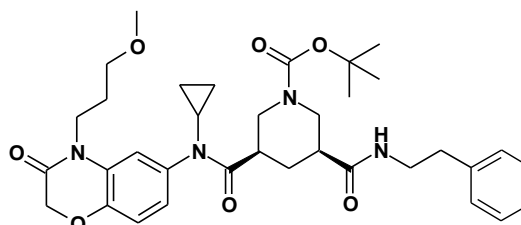
При кімнатній температурі, метанольний розчин (20 мл) аміно-4-(3-метоксипропіл)-4Н-Бензо[1,4]оксазин-3-ону (2,49 г, 10,5 ммоль) обробляють за допомогою AcOH (5,0 мл) і [(1-етоксициклопропіл)-окси]триметилсилану (2,1 мол, 10,5 ммоль), перемішують при 70°C при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1,5 год. При цій же температурі до цієї суміші протягом 5 хв. по краплинах додають метанольний розчин (3,7 мол) NaBH_3CN (0,73 г, 11,6 ммоль) і отриману суміш перемішують при 70°C при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 2 год. і випарюють. Після випарювання разом з PhMe, проведеного кілька разів до зникнення заходу AcOH, залишок розчиняють в EtOAc (200 мл) і розчин промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 (40 мл) і розсолем (40 мл), сушать (Na_2SO_4) і випарюють. Флеш-Хроматографія на SiO_2 (100 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1:1) і одержують проміжний продукт 19.3 у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 20



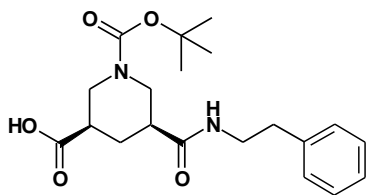
Сполуку прикладу 20 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 20.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=534$; $t_{\text{Ret}}=2,61$ хв.

Проміжний продукт 20.1



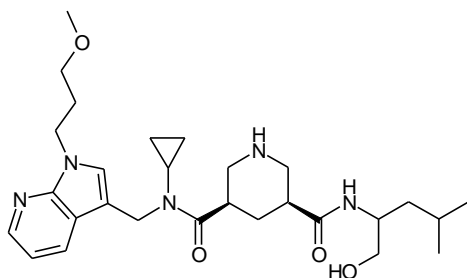
Проміжний продукт 20.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 20.2 (90 мг, 0,24 ммоль) із проміжним продуктом 19.3 (108 мг, 0,39 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 19.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=635$; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=3,59$ хв.

Проміжний продукт 20.2



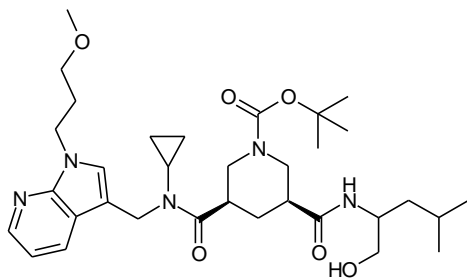
Проміжний продукт 20.2 синтезують шляхом розкриття циклу вихідної речовини-Е (70 мг, 0,27 ммоль) за допомогою 2-фенетиламіну (50 мг, 0,41 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.2. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M]^+ = 376$; ВЕРХ: $c_{Ret} = 3,01$ хв.

Приклад 25



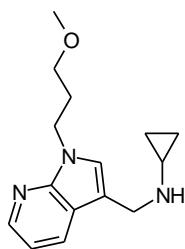
Сполуку прикладу 25 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 25.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H = 514$; $c_{Ret} = 2,02, 2,17$ хв.

Проміжний продукт 25.1



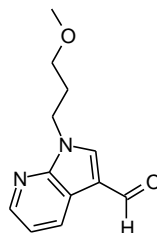
Проміжний продукт 25.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 33.2 (50 мг, 0,13 ммоль) із проміжним продуктом 25.2 (49 мг, 0,19 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M-^{t}Bu+H]^+ = 557$; ВЕРХ: $c_{Ret} = 2,86, 2,96$ хв.

Проміжний продукт 25.2



Проміжний продукт 25.2 (184 мг, 0,843 ммоль) і циклопропіламін (114 мг, 2 ммоль) розчиняють в CH_2Cl_2 , розчин перемішують протягом 15 хв. при кімнатній температурі, а потім додають ціаноборогідрид натрію (530 мг, 2,5 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 40 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш піддають розподілу між $AcOEt$ (100 мол) і 1 М $NaHCO_3$. Органічний шар промивають 1 М водним розчином $NaHCO_3$ (2×20 мол), розсолем (1 \times 5 мол), сушать над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують при зниженому тиску й одержують проміжний продукт 25.3 у вигляді жовтої олії; ІЕ-МС: $[M]^+ = 259$; ВЕРХ: $c_{Ret} = 1,55$ хв.

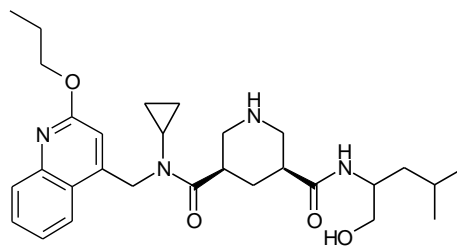
Проміжний продукт 25.3



7-азаіндол суспендують у ДМФ (4 мол), додають трет-бутоксид калію (135 мг, 1,2 ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 20 хв. при $80^\circ C$. Додають 1-метоксипропан (415 мг, 1,7 ммоль), розчинений у ДМФ (2 мол), і перемішування продовжують протягом 21 год. Реакційну суміш піддають розподілу між $AcOEt$ і 1 М $NaHCO_3$ (10 мол). Органічний шар промивають за допомогою 1 М $NaHCO_3$ (2×20 мол), розсолем (1 \times 5 мол), сушать над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують при зниженому тиску.

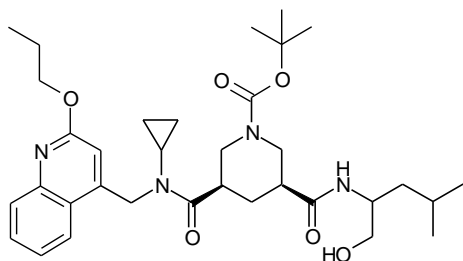
Залишок розчиняють у ДМФ (3 мол) і потім обробляють розчином $POCl_3$ (175 мг, 1,1 ммоль) у ДМФ (1,5 мол) (попередня активація протягом 15 хв.). Розчин перемішують протягом 1 год. при кімнатній температурі й протягом ще 16 год. при $60^\circ C$. Реакційну суміш виливають у воду, що підключають за допомогою 1 М $NaHCO_3$ і екстрагують за допомогою $AcOEt$ (3×50 мол). Об'єднаний органічний шар промивають розсолем (1 \times 10 мол), сушать над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують при зниженому тиску й одержують проміжний продукт 25.3 у вигляді жовтої олії; ІЕ-МС: $[M]^+ = 259$; ВЕРХ: $c_{Ret} = 1,55$ хв.

Приклад 26

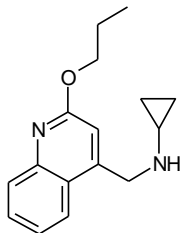


Сполуку прикладу 26 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 26.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1:

IE-MC: M+H=511; $c_{\text{Ret}}=2,78, 2,98$ хв.
Проміжний продукт 26.1

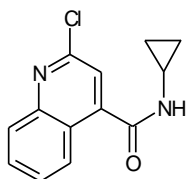


Проміжний продукт 26.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 33.2 (50 мг, 0,13 ммоль) із проміжним продуктом 26.2 (48 мг, 0,19 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; IE-MC: $[M+H]^+=611$; ВЕРХ: $c_{\text{Ret}}=3,86$ хв.
Проміжний продукт 26.2



До суспензії NaH (97 мг, 60% дисперсія в мінеральній олії, 2,4 ммоль) і 1-пропанолу (303 мкл, 4,1 ммоль) в NMP (3 мол) додають проміжний продукт 26.3 (200 мг, 0,81 ммоль). Після перемішування протягом 3 год. при 70°C суміш піддають розподілу між AcOEt (50 мол) і 1 M NaHCO₃ (10 мол). Органічний шар промивають 1 M водним розчином NaHCO₃ (2×10 мол), розсоллом (1×5 мол), сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Суміш залишку й розчину BH₃ (1 M у ТГФ, 5 ммоль) перемішують при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 36 год. при КТ до реакційної суміші додають MeOH і суміш перемішують протягом 3,5 год. при 50°C. Реакційну суміш піддають розподілу між AcOEt (50 мол) і 1 M NaHCO₃. Органічний шар промивають 1 M водним розчином NaHCO₃ (2×10 мол), розсоллом (1×5 мол), сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують при зниженому тиску й одержують проміжний продукт 26.2 у вигляді безбарвної олії; IE-MC: $[M+H]^+=257$; ВЕРХ: $c_{\text{Ret}}=2,47$ хв.

Проміжний продукт 26.3

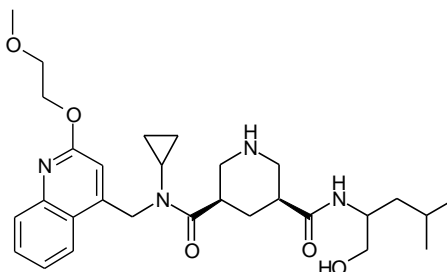


Суміш 4-карбонової кислоти (1 г, 4,8 ммоль), оксалілхлориду (4 мол) і ДМФ (20 мкл) в CH₂Cl₂

(20 мол) перемішують при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 2,5 год. при кімнатній температурі реакційну суміш концентрують при зниженому тиску.

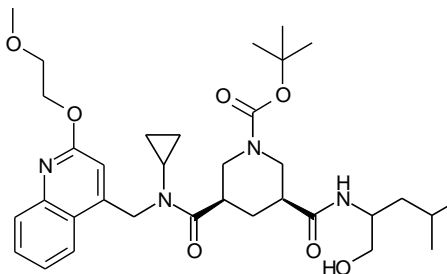
До суспензії залишку в CH₂Cl₂ (10 мол) при кімнатній температурі додають етилдіізопропіламін (1,65 мол, 9,6 ммоль) і циклопропіламін (668 мкл, 9,6 ммоль). Після перемішування протягом 1 год. при кімнатній температурі реакційну суміш піддають розподілу між AcOEt (300 мол) і 1 M NaHCO₃ (50 мол). Органічний шар промивають за допомогою 1 M NaHCO₃ (2×30 мол), розсоллом (1×10 мол), сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують при зниженому тиску й одержують проміжний продукт 26.3 у вигляді білої порошкоподібної речовини; IE-MC: $[M]^+=246$; ВЕРХ: $c_{\text{Ret}}=2,50$ хв.

Приклад 27



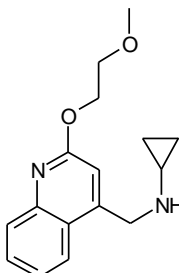
Сполуку прикладу 27 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 27.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: IE-MC: M+H=527; $c_{\text{Ret}}=2,53, 2,71$ хв.

Проміжний продукт 27.1



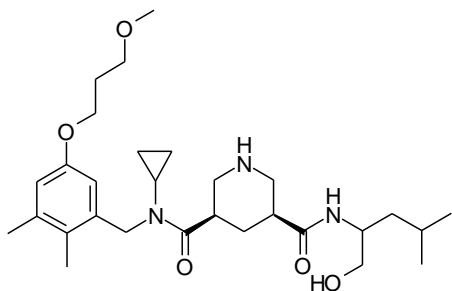
Проміжний продукт 27.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 33.2 (50 мг, 0,13 ммоль) із проміжним продуктом 27.2 (51,2 мг, 0,19 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; IE-MC: $[M+H]^+=627$; ВЕРХ: $c_{\text{Ret}}=3,56$ хв.

Проміжний продукт 27.2



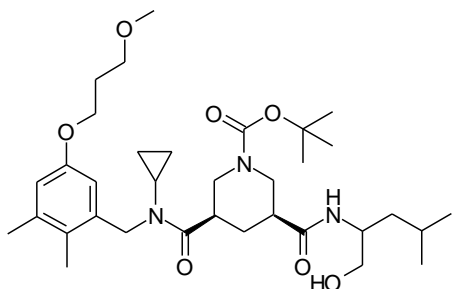
Проміжний продукт 27.2 синтезують шляхом етерифікації з наступним відновленням проміжного продукту 26.3 (200 мг, 0,81 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 27.2. Біла безбарвна олія; ІЕ-МС: $[M+H]^+=273$; ВЕРХ: $c_{\text{Ret}}=2,05$ хв.

Приклад 32



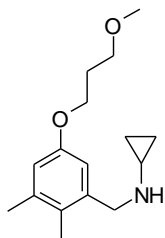
Сполуку прикладу 32 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 32.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=518$; $c_{\text{Ret}}=2,70, 2,84$ хв.

Проміжний продукт 32.1



Проміжний продукт 32.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 33.2 (50 мг, 0,134 ммоль) із проміжним продуктом 32.2 (55 мг, 0,21 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=618$; ВЕРХ: $c_{\text{Ret}}=3,93$ хв.

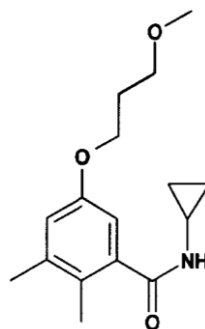
Проміжний продукт 32.2



Суміш проміжного продукту 32.3 (190 мг, 0,68 ммоль) і BH_3 (1 М у ТГФ, 4 мол, 4 ммоль) перемішують при 50°C . Після перемішування протягом 80 год. при 50°C реакційну суміш охолоджують до 0°C , додають 1 мол MeOH . Після перемішування протягом 2 год. при 50°C реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, потім розбавляють 1 н. водним розчином NaOH і екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 . Органічні шари екстрагу-

ють 1 М водним розчином HCl , потім утримуючий HCl шар підкисляють 1 н. водним розчином NaOH ($\text{pH}>12$). Водний шар екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні екстракти промивають за допомогою H_2O і розсол, сушать над Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску й одержують проміжний продукт 32.2 у вигляді безбарвної олії; ІЕ-МС: $[M+H]^+=264$; ВЕРХ: $c_{\text{Ret}}=2,37$ хв.

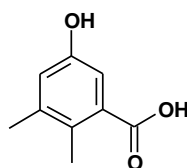
Проміжний продукт 32.3



До розчину проміжного продукту 32.4 (400 мг, 2,4 ммоль) і циклопропіламіну (200 мкл, 2,9 ммоль) у ДМФ (5 мол) додають EDCI.HCl (690 мг, 3,6 ммоль) і HOAt (98 мг, 0,72 ммоль). Після перемішування протягом 2 год. реакцію зупиняють за допомогою H_2O (10 мол) і 5% водного розчину KHSO_4 (10 мол) і двічі екстрагують за допомогою EtOAc (30 мол). Об'єднані органічні шари промивають за допомогою H_2O і розсол, потім сушать над Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі й одержують бажаний амід.

До розчину аміду й 3-метоксипропілового ефіру толуол-4-сульфонової кислоти (1,2 г, 4,8 ммоль) у ДМФ (10 мол) додають K_2CO_3 (663 мг, 4,8 ммоль) і KI (100 мг, 0,6 ммоль). Після перемішування протягом 2 год. при 80°C реакцію зупиняють за допомогою H_2O (5 мол) і екстрагують за допомогою EtOAc (20 мол). Органічний шар послідовно промивають 5% водним розчином KHSO_4 , 5% водним розчином NaHCO_3 , H_2O і розсол, потім сушать над Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі й одержують проміжний продукт 32.3. у вигляді безбарвної олії; ІЕ-МС: $[M+H]^+=278$; ВЕРХ: $c_{\text{Ret}}=2,78$ хв.

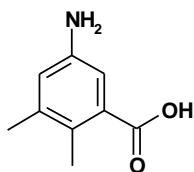
Проміжний продукт 32.4



До розчину проміжного продукту 32.5 (1,2 г, 7,3 ммоль) і H_2SO_4 (464 мкл, 8,7 ммоль) в H_2O (25 мол) додають водний розчин NaNO_2 (601 мг в 10 мол, 8,7 ммоль) Після перемішування протягом 2

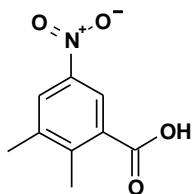
год. при 80°C реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури й виливають у суміш лід/5% водний розчин NaHCO_3 (100 г/50 мол). Після перемішування протягом 10 хв. реакційну суміш підкисляють 5% водним розчином KHSO_4 ($\text{pH} < 3$), потім двічі екстрагують за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні шари промивають за допомогою H_2O і розсолон, сушать над Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску й одержують проміжний продукт 32.4. у вигляді ясно-жовтої аморфної речовини; ІЕ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 166$; ВЕРХ: $\text{ct}_{\text{Ret}} = 2,06$ хв.

Проміжний продукт 32.5



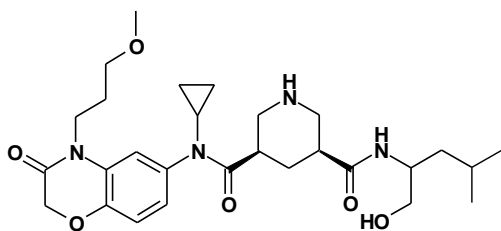
До розчину проміжного продукту 32.6 (1,5 г, 7,7 ммоль) в MeOH (60 мол) додають каталізатор $\text{Pd}(\text{en})$ (60 мг), потім суміш перемішують в атмосфері H_2 . Після перемішування протягом 2 год. каталізатор видаляють фільтруванням крізь шар целіту, а осад на целіті промивають за допомогою MeOH . Концентрування фільтрату дає проміжний продукт 32.5. у вигляді коричневої твердої речовини; ІЕ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 165$; ВЕРХ: $\text{ct}_{\text{Ret}} = 1,25$ хв.

Проміжний продукт 32.6



До розчину 2, 3-диметилбензойної кислоти (3 г, 20 ммоль) у концентрованої H_2SO_4 (40 мол) при 0°C додають KNO_3 (2,02 г, 22 ммоль). Після перемішування протягом 5 год. при 0°C реакційну суміш виливають на лід, потім білий осад збирають фільтруванням. Зібраний осад розтирають із CH_3CN (10 мол) і H_2O (20 мол) і тверді речовини збирають фільтруванням і одержують проміжний продукт 32.6 у вигляді білої твердої речовини; ІЕ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 195$; ВЕРХ: $\text{ct}_{\text{Ret}} = 2,73$ хв.

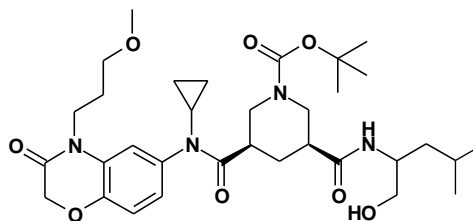
Приклад 33



Сполуку прикладу 33 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 33.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1:

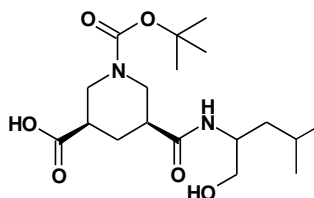
ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=531$: $\text{ct}_{\text{Ret}}=2,30, 2,47$ хв.

Проміжний продукт 33.1



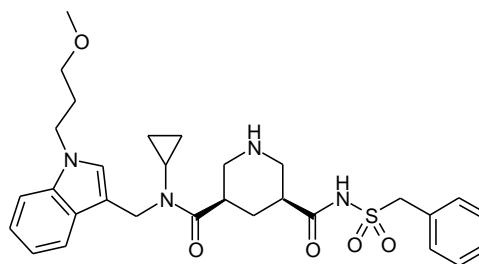
Проміжний продукт 33.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 33.2 (90 мг, 0,24 ммоль) із проміжним продуктом 19.3 (108 мг, 0,39 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 19.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 631$; ВЕРХ: $\text{At}_{\text{Ret}} = 3,22, 3,29$ хв.

Проміжний продукт 33.2



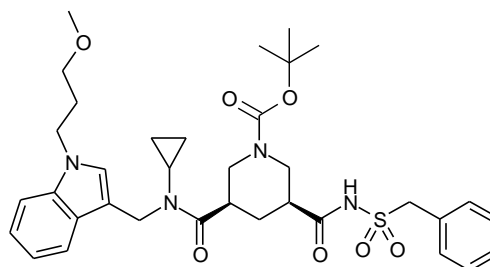
Проміжний продукт 33.2 синтезують шляхом розкриття циклу вихідної речовини-Е (70 мг, 0,27 ммоль) за допомогою DL-Лейцинолу (49 мг, 0,41 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.2. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[\text{M}]^+ = 372$; ВЕРХ: $\text{ct}_{\text{Ret}} = 2,50, 2,74$ хв.

Приклад 34



Сполуку прикладу 34 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 34.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=567$: $\text{ct}_{\text{Ret}}=3,01$ хв.

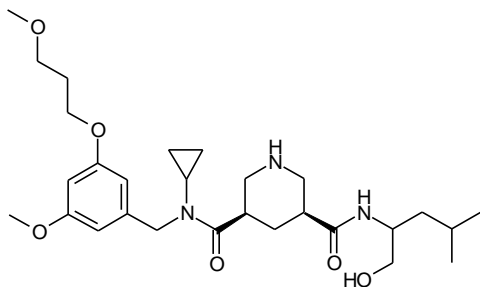
Проміжний продукт 34.1



До розчину проміжного продукту 1.2 (50 мг,

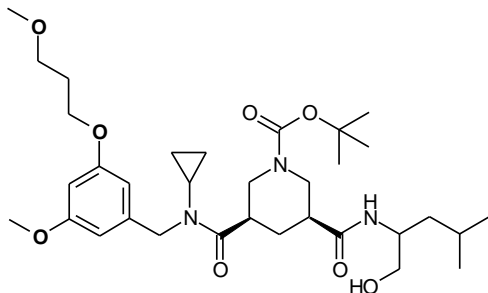
0,1 ммоль) і фенілметансульфонамід (26 мг, 0,15 ммоль) у ДМФ при кімнатній температурі додають EDCI.HCl (29 мг, 0,15 ммоль) і ДМАП (6 мг, 0,05 ммоль). Після перемішування протягом 64 год. реакцію зупиняють за допомогою H₂O (10 мол) і екстрагують за допомогою EtOAc (20 мол). Органічний шар послідовно промивають 5% водним розчином KHSO₄, 5% водним розчином NaHCO₃, H₂O і розсолем, потім сушать над Na₂SO₄ і концентрують при зниженому тиску й одержують проміжний продукт 34.1 у вигляді жовтої твердої речовини; ІЕ-МС: [M+H]⁺=667; ВЕРХ: αt_{Ret} =4,06 хв.

Приклад 37



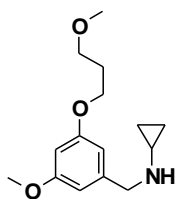
Сполуку прикладу 37 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 37.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: M+H=520; αt_{Ret} =2,62, 2,76 хв.

Проміжний продукт 37.1



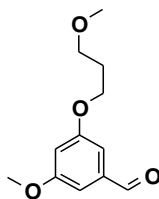
Проміжний продукт 37.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 37.2 (50 мг, 0,13 ммоль) із проміжним продуктом 33.2 (41 мг, 0,16 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: [M+H]⁺=620; ВЕРХ: αt_{Ret} =3,65 хв.

Проміжний продукт 37.2



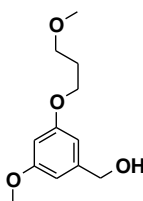
Проміжний продукт 37.2 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 37.3 (2,50 г, 11,1 ммоль) і циклопропіламіну (855 мг, 15,0 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.3. Жовта олія; ІЕ-МС: M+H=266; ВЕРХ: αt_{Ret} =2,48 хв.

Проміжний продукт 37.3



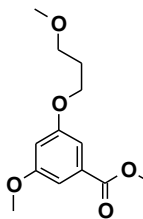
Проміжний продукт 37.3 синтезують шляхом проведеного за допомогою MnO₂ окиснення проміжного продукту 37.4 (4,20 г, 18,6 ммоль) у толуолі при КТ протягом 12 год. Жовта олія; ІЕ-МС: M+H=225; ВЕРХ: αt_{Ret} =3,59 хв.

Проміжний продукт 37.4



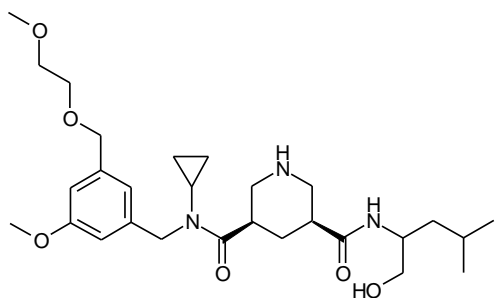
Суміш проміжного продукту 37.5 (5 г, 19,7 ммоль) і АГЛ (528 мг, 20 ммоль) у ТГФ (110 мол) перемішують в атмосфері N₂ при 0°C протягом 3 год. Після додавання H₂O реакційну суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають за допомогою H₂O, розсолем і сушать (Na₂SO₄). Концентрування при зниженому тиску й флеш-хроматографія на силікагелі дає проміжний продукт 37.4 у вигляді безбарвної олії; ІЕ-МС: M+H=227; ВЕРХ: αt_{Ret} =2,85 хв.

Проміжний продукт 37.5

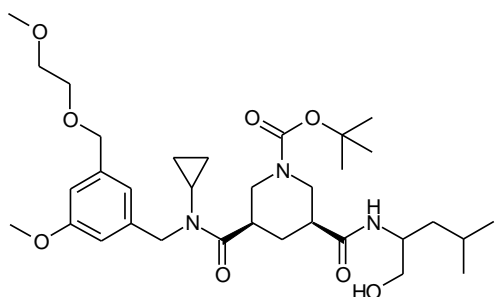


До суміші метилового ефіру 5-гідроксибензойної кислоти (23,2 г, 127 ммоль), 3-метоксипропілового ефіру толуол-4-сульфоновної кислоти (40,7 г, 167 ммоль) і KI (2,23 г, 13,4 ммоль) у ДМФ (350 мол) в атмосфері N₂ додають K₂CO₃ (53,1 г, 384 ммоль). Після перемішування при 60°C протягом 17 год. реакційну суміш поповнюють за допомогою H₂O і екстрагують за допомогою Et₂O. Об'єднані органічні фази промивають за допомогою H₂O і сушать (Na₂SO₄). Концентрування при зниженому тиску й флеш-хроматографія на силікагелі дає проміжний продукт 37.5 у вигляді безбарвної олії; ІЕ-МС: M+H=255, ВЕРХ: αt_{Ret} =3,80 хв.

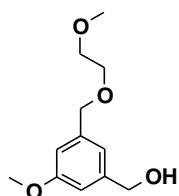
Приклад 38



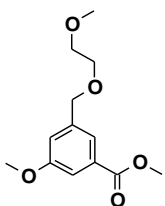
Сполуку прикладу 38 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 38.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=520$; $ct_{Ret}=2,56$ хв.
Проміжний продукт 38.1



Проміжний продукт 38.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 38.2 (50 мг, 0,13 ммоль) із проміжним продуктом 33.2 (41 мг, 0,16 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=620$; ВЕРХ: $ct_{Ret}=3,43, 3,49$ хв.
Проміжний продукт 38.2



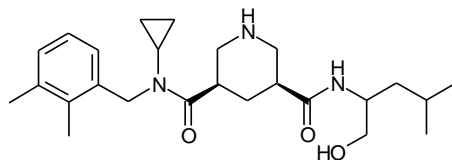
Проміжний продукт 38.2 синтезують шляхом відновлення проміжного продукту 38.3 (824 мг, 3,3 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 37.4. Біла порошкоподібна речовина; ВЕРХ: $At_{Ret}=2,52$ хв.; $R_f=0,21$ (EtOAc:n-Hex=1:1)
Проміжний продукт 38.3



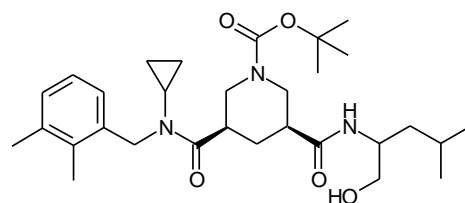
Проміжний продукт 38.3 синтезують шляхом алкілювання метилового ефіру 3-(гідроксиметил)-5-метоксибензойної кислоти (1,85 г, 9,4 ммоль) (див., наприклад, Synthetic Communications, 2001,

31, 1921-1926) аналогічно одержанню проміжного продукту 37.5. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $M+H=255$; ВЕРХ: $At_{Ret}=3,44$ хв.

Приклад 39

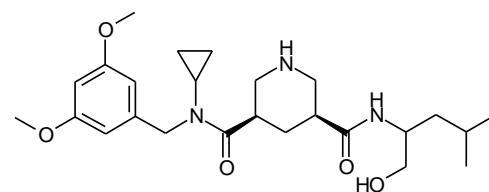


Сполуку прикладу 39 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 39.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=430$; $ct_{Ret}=2,68, 2,87$ хв.
Проміжний продукт 39.1



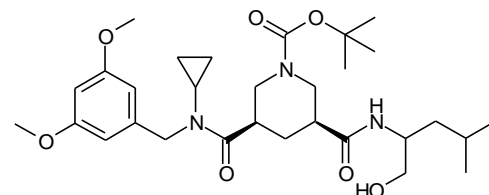
До розчину проміжного продукту 33.2 (50 мг, 0,13 ммоль) у ДМФ (1 мол) при кімнатній температурі додають EDCI.HCl (40 мг, 0,20 ммоль), HOAt (5,5 мг, 0,04 ммоль) і циклопропіл-(2, 3-диметилбензил)амін (34 мг, 0,16 ммоль) і Et₃N (16 мг, 0,16 ммоль). Після перемішування протягом 48 год. при кімнатній температурі реакцію зупиняють за допомогою H₂O (10 мол) і екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар послідовно промивають 5% водним розчином KHSO₄, 5% водним розчином NaHCO₃, H₂O і розсоллом, потім сушать над Na₂SO₄ і концентрують при зниженому тиску й одержують проміжний продукт 39.1 у вигляді білої аморфної речовини; ІЕ-МС: $[M+H]^+=530$; ВЕРХ: $ct_{Ret}=3,85$ хв.

Приклад 40



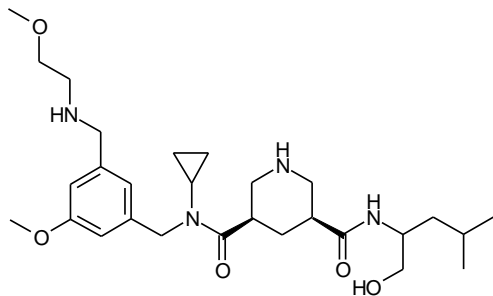
Сполуку прикладу 40 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 40.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=462$; $ct_{Ret}=2,47, 2,63$ хв.

Проміжний продукт 40.1



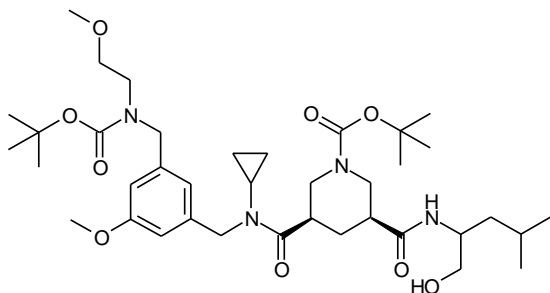
Проміжний продукт 40.1 синтезують шляхом конденсації циклопропіл-(3,5-диметоксибензил)аміну (50 мг, 0,13 ммоль) із проміжним продуктом 33.2 (39 мг, 0,16 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 40.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+ = 562$; ВЕРХ: $t_{Ret} = 3,53$ хв.

Приклад 41



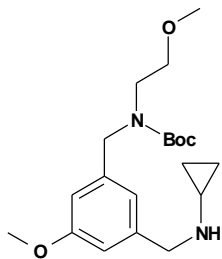
Сполуку прикладу 41 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 41.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H = 519$; $t_{Ret} = 1,96, 2,06$ хв.

Проміжний продукт 41.1



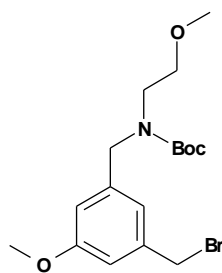
Проміжний продукт 41.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 33.2 (50 мг, 0,13 ммоль) із проміжним продуктом 41.2 (58 мг, 0,16 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+ = 719$; ВЕРХ: $t_{Ret} = 3,95$ хв.

Проміжний продукт 41.2



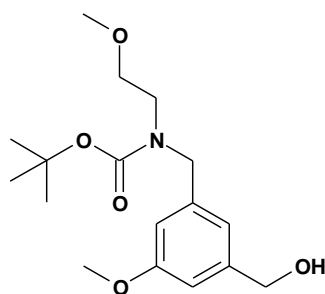
Проміжний продукт 41.2 синтезують шляхом амінування проміжного продукту 41.3 (770 мг, 1,98 ммоль) і циклопропіламіну (1,4 мол, 19,8 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 42.2. Безбарвна олія; ІЕ-МС: $M+H = 365$; ВЕРХ: $t_{Ret} = 1,56$ хв.

Проміжний продукт 41.3



Проміжний продукт 41.3 синтезують шляхом бромовання проміжного продукту 41.4 (800 мг, 2,46 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 42.3. Безбарвна олія; ІЕ-МС: $M+H = 389, 391$; ВЕРХ: $t_{Ret} = 2,1$ хв.

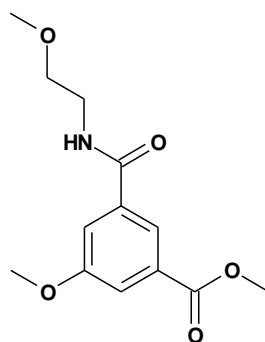
Проміжний продукт 41.4



Суміш проміжного продукту 41.5 (2 г, 7,5 ммоль) і АГЛ (1,4 г, 37,4 ммоль) у ТГФ (70 мол) перемішують в атмосфері N_2 при $0^\circ C$. Після перемішування протягом 6 год. при $70^\circ C$ реакційну суміш охолоджують до $0^\circ C$ і до суміші додають декагідрат сульфату натрію. Отримані сірі речовини видаляють фільтруванням крізь шар целіту, потім фільтрат концентрують при зниженому тиску й одержують неочищену речовину.

До розчину неочищеної речовини в CH_2Cl_2 при кімнатній температурі додають Et_3N і Boc_2O . Після перемішування протягом 18 год. при кімнатній температурі реакційну суміш підкисляють 1 н. розчином $KHSO_4$ і екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 . Органічний шар промивають розсоллом, сушать над Na_2SO_4 і концентрують. Флеш-Хроматографія на силікагелі дає проміжний продукт 41.4 у вигляді білої аморфної речовини; ІЕ-МС: $M+H = 240$; ВЕРХ: $t_{Ret} = 1,72$ хв.

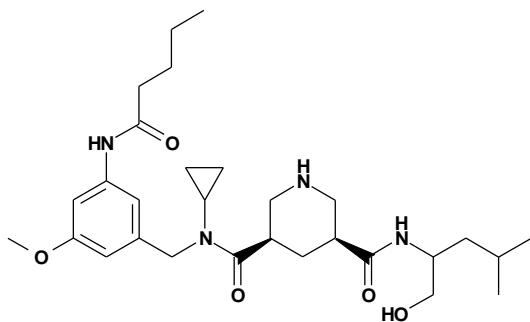
Проміжний продукт 41.5



До розчину монометилового ефіру 5-

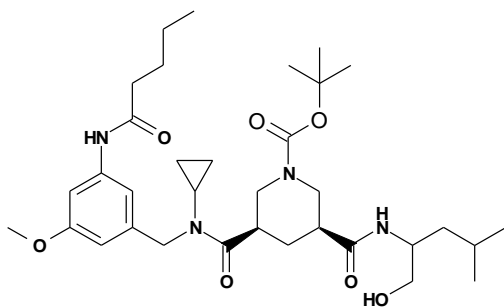
метоксиізофталевої кислоти (2 г, 9,5 ммоль) у ДМФ (20 мол) при кімнатній температурі додають EDCI.HCl (2,7 г, 14,3 ммоль), HOAt (0,97 г, 7,1 ммоль) і 2-метоксиетиламін (786 мг, 10,5 ммоль). Після перемішування протягом 4 год. при кімнатній температурі реакцію зупиняють за допомогою H_2O (10 мол) і екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар послідовно промивають за допомогою H_2O (двічі) і розсолем, потім сушать над Na_2SO_4 . Концентрування при зниженому тиску дає проміжний продукт 41.5 у вигляді білої твердої речовини; ІЕ-МС: $M+H=268$; ВЕРХ: $At_{Ret}=2,38$ хв.

Синтез сполуки прикладу 42



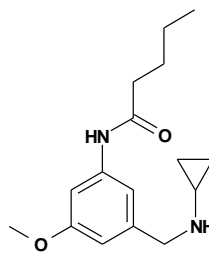
До розчину проміжного продукту 42.1 (1 екв.) у ДХМ при КТ додають 2, 6-лутидин (3 екв.) і TMSOTf (3 екв.) і перемішують протягом 30 хв. Після додавання краплі MeOH і AcOH реакційну суміш концентрують при зниженому тиску й очищують за допомогою ОФ-ВЕРХ і одержують сполуку прикладу 42: ІЕ-МС: $M+H=531$; $ct_{Ret}=2,58$, 2,86 хв.

Проміжний продукт 42.1



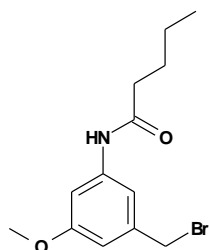
Проміжний продукт 42.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 33.2 (81 мг, 0,22 ммоль) і проміжного продукту 42.2 (60 мг, 0,22 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $M+H=631$; ВЕРХ: $bt_{Ret}=1,89$ хв.

Проміжний продукт 42.2



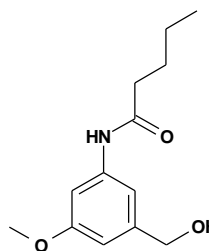
До розчину циклопропіламіну (1,1 мол) у ДМФ (5 мол) при 60°C додають K_2CO_3 (663 мг, 4,8 ммоль) і розчин проміжного продукту 42.3 (480 мг, 1,6 ммоль) у ДМФ. Після перемішування протягом 30 хв. реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc, промивають водою, розсолем і сушать ($MgSO_4$). Концентрування при зниженому тиску й флеш-хроматографія на силікагелі дає проміжний продукт 42.2 : ІЕ-МС: $M+H=277$; $bt_{Ret}=1,42$ хв.

Проміжний продукт 42.3



До розчину проміжного продукту 42.4 (324 мг, 1,37 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мол) при КТ додають PPh_3 (430 мг, 1,64 ммоль) і NBS (292 мг, 1,64 ммоль). Після перемішування протягом 3 год. суміш концентрують при зниженому тиску й обробляють за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі й одержують проміжний продукт 42.3 : ІЕ-МС: $M+H=300$, 302; $bt_{Ret}=1,89$ хв.

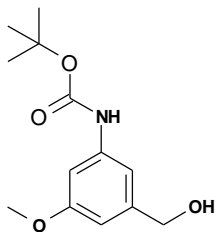
Проміжний продукт 42.4



Розчин проміжного продукту 42.5 (400 мг, 1,58 ммоль) у суміші 4 М HCl/діоксан (5 мол) перемішують при КТ протягом 1 год. Суміш концентрують при зниженому тиску. До розчину випареного залишку в CH_2Cl_2 (10 мол) при КТ додають N-Етилдіізопропіламін (0,95 мол) і н-валеролхлорид (0,4 мол). Після перемішування протягом 2 год. реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc, органічний шар промивають 1 М водним розчином HCl, насиченим водним розчином $NaHCO_3$ і розсолем. Після концентрування при зниженому тиску, випарений залишок розчи-

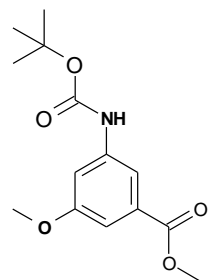
няють в MeOH. Додають метоксид натрію й розчин перемішують при КТ протягом ночі. Після додавання NH_4Cl розчин концентрують у вакуумі й очищують на колонку із силікагелем і одержують проміжний продукт 42.4: ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=238$; $\text{b}t_{\text{Ret}}=1,53$ хв.

Проміжний продукт 42.5



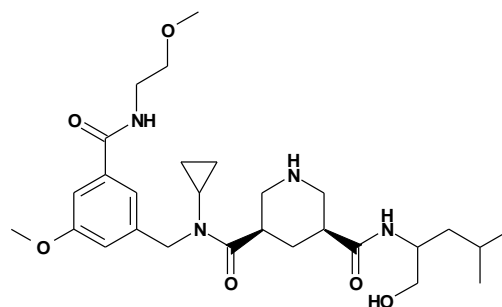
До розчину проміжного продукту 42.6 (1,9 г, 6,75 ммоль) у ТГФ (100 мл) додають АГЛ (513 мг, 13,5 ммоль) при 0°C . Реакційну суміш нагрівають до КТ. Після перемішування протягом 1 год. реакцію зупиняють за допомогою 5 г $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, і фільтрують крізь шар целіту. Концентрування при зниженому тиску й флеш-хроматографія на силікагелі дає проміжний продукт 42.5: ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=253$; $\text{b}t_{\text{Ret}}=1,65$ хв.

Проміжний продукт 42.6



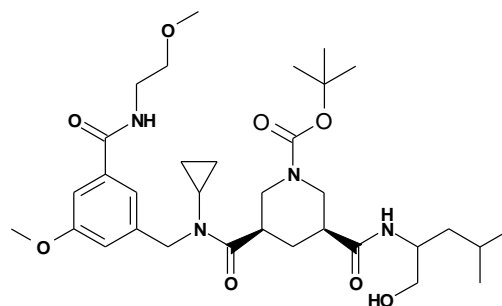
До розчину монометилового ефіру 5-метоксиізопфталевої кислоти (5 г, 23,8 ммоль) в t-BuOH (20 мл) і діоксану (20 мл) при 0°C додають триетиламін (3,8 мол, 28,6 ммоль) і ДФФА (6,15 мол, 28,6 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 80°C . Після перемішування протягом 4 год. суміш розбавляють за допомогою EtOAc, органічний шар промивають 1 М водним розчином HCl , водою, насиченим водним розчином NaHCO_3 і розсоллом. Концентрування при зниженому тиску й флеш-хроматографія на силікагелі дає проміжний продукт 42.6: ІЕ-МС: $\text{M}(-t\text{-Bu})=255$; $\text{b}t_{\text{Ret}}=1,94$ хв.

Синтез сполуки прикладу 43



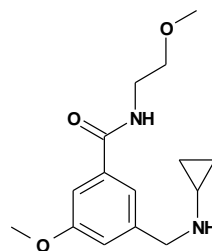
Сполуку прикладу 43 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 43.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 42: ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=533$; $\text{c}t_{\text{Ret}}=2,15, 2,28$ хв.

Проміжний продукт 43.1



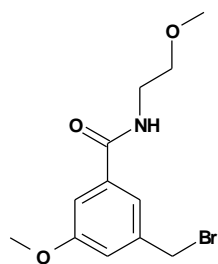
Проміжний продукт 43.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 33.2 (67 мг, 0,18 ммоль) і проміжного продукту 43.2 (50 мг, 0,18 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=633$; ВЕРХ: $\text{b}t_{\text{Ret}}=1,73$ хв.

Проміжний продукт 43.2



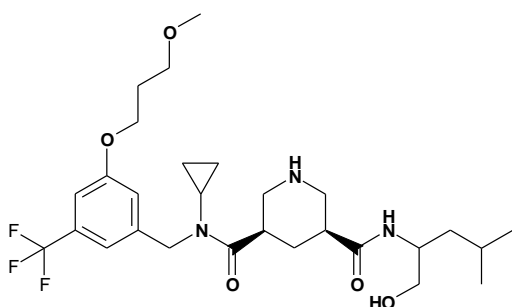
Проміжний продукт 43.2 синтезують шляхом амінування проміжного продукту 43.3 (320 мг, 1,06 ммоль) і циклопропіламіну (1,1 мол, 15,9 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 42.2. Безбарвна олія; ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=279$; ВЕРХ: $\text{b}t_{\text{Ret}}=1,22$ хв.

Проміжний продукт 43.3



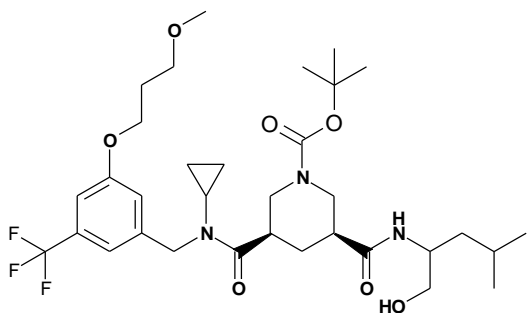
Проміжний продукт 43.3 синтезують шляхом бромовання метокси-N-(2-метоксиетил)-бензаміду (250 мг, 1,05 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 42.3. Безбарвна олія; ІЕ-МС: М+Н=301, 303; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,61$ хв.

Приклад 44



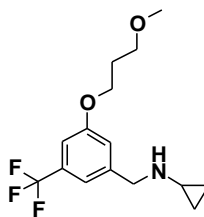
Сполуку прикладу 44 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 44.1 аналогічно одержанню сполуки 42. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: М+Н=558; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,93, 3,08$ хв.

Проміжний продукт 44.1



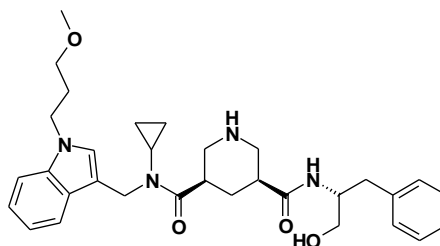
Проміжний продукт 44.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 33.2 (67 мг, 0,18 ммоль) і проміжного продукту 44.2 (50 мг, 0,18 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: М+Н=658; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,06$ хв.

Проміжний продукт 44.2



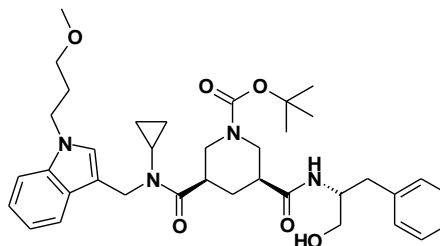
Суміш фтор-5-(трифторметил)бензилброміду (1,00 г, 3,9 ммоль), карбонату калію (1,62 г, 11,7 ммоль), циклопропіламіну (223 мг, 39 ммоль) у ДМФ (15 мол) перемішують при 60°C протягом 1 год. Суміш фільтрують і при 0°C протягом 10 хв. фільтрат додають до суспензії 60% NaH (312 мг, 7,8 ммоль) і 1-пропанола (417 мг, 4,68 ммоль) у ДМФ (30 мол). Реакційну суміш перемішують протягом 5 год. при 60°C. Після додавання H₂O реакційну суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають водою й розсолом і сушать (MgSO₄). Концентрування при зниженому тиску й флеш-хроматографія на силікагелі дає проміжний продукт 44.2: жовта олія; ІЕ-МС: М+Н=304: $t_{\text{Ret}}=2,47$ хв.

Приклад 45



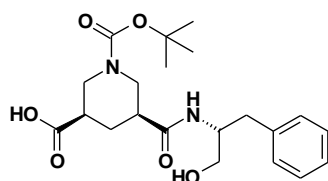
Сполуку прикладу 45 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 45.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: М+Н=547: $t_{\text{Ret}}=2,75$ хв.

Проміжний продукт 45.1



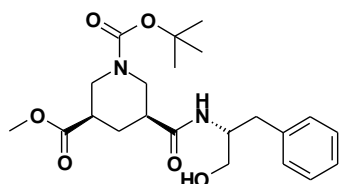
Проміжний продукт 45.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 45.2 (195 мг, 0,48 ммоль) із проміжним продуктом 1.3 (190 мг, 0,72 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: [М+Н]⁺=647; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=3,79$ хв.

Проміжний продукт 45.2



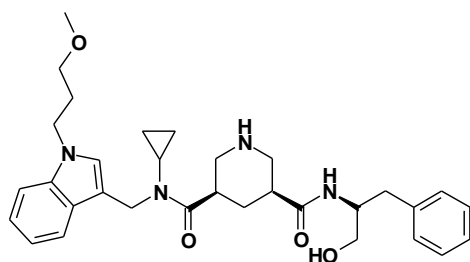
Проміжний продукт 45.2 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 45.3 (210 мг, 0,5 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=407$; ВЕРХ: $c_{Ret}=2,74$ хв.

Проміжний продукт 45.3



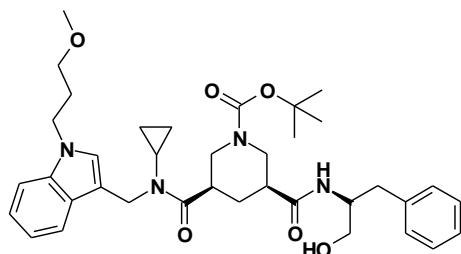
Проміжний продукт 45.3 синтезують шляхом конденсації (3S, 5R)-вихідної речовини-F (150 мг, 0,70 ммоль) з D-(+)-фенілаланінолом (118 мг, 0,783 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.3. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=421$; ВЕРХ: $c_{Ret}=3,03$ хв.

Приклад 46



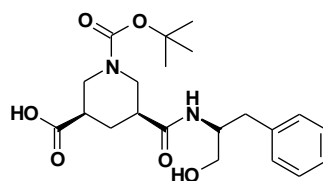
Сполуку прикладу 46 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 46.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=547$; $c_{Ret}=2,83$ хв.

Проміжний продукт 46.1



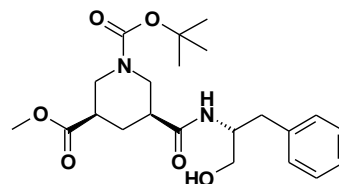
Проміжний продукт 46.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 46.2 (195 мг, 0,48 ммоль) із проміжним продуктом 1.3 (190 мг, 0,72 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=647$; ВЕРХ: $c_{Ret}=3,73$ хв.

Проміжний продукт 46.2



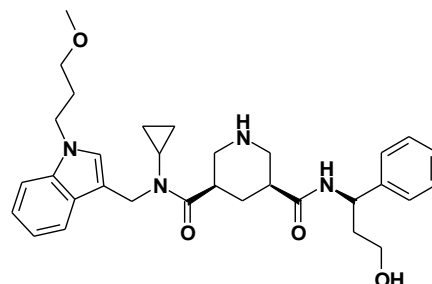
Проміжний продукт 46.2 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 46.3 (205 мг, 0,49 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=407$; ВЕРХ: $c_{Ret}=2,54$ хв.

Проміжний продукт 46.3



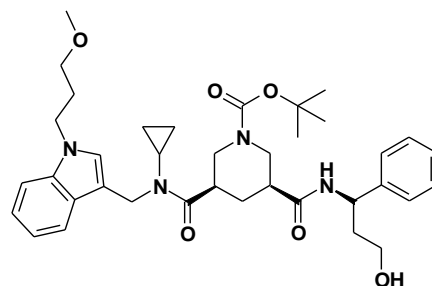
Проміжний продукт 46.3 синтезують шляхом конденсації (3S, 5R)-вихідної речовини-F (150 мг, 0,70 ммоль) з L-(-)-фенілаланінолом (118 мг, 0,783 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.3. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=421$; ВЕРХ: $c_{Ret}=2,97$ хв.

Приклад 47



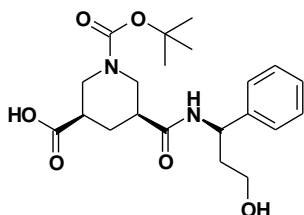
Сполуку прикладу 47 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 47.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=547$; $c_{Ret}=2,83$ хв.

Проміжний продукт 47.1



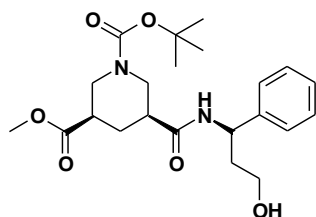
Проміжний продукт 47.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 47.2 (195 мг, 0,48 ммоль) із проміжним продуктом 1.3 (190 мг, 0,72 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=647$; ВЕРХ: $c_{Ret}=3,74$ хв.

Проміжний продукт 47.2



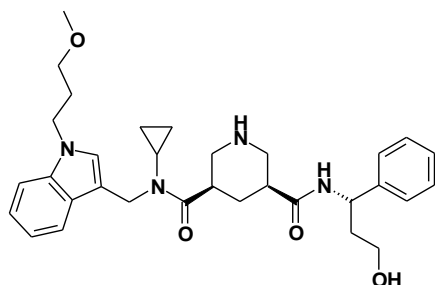
Проміжний продукт 47.2 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 47.3 (205 мг, 0,49 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=407$; ВЕРХ: $t_{Ret}=2,52$ хв.

Проміжний продукт 47.3



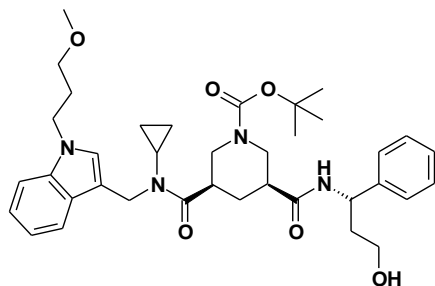
Проміжний продукт 47.3 синтезують шляхом конденсації (3S, 5R)-вихідні речовини-F (150 мг, 0,70 ммоль) з (R)- 1-олом (118 мг, 0,783 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.3. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=421$; ВЕРХ: $t_{Ret}=2,95$ хв.

Приклад 48



Сполуку прикладу 48 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 48.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=547$; $t_{Ret}=2,68$ хв.

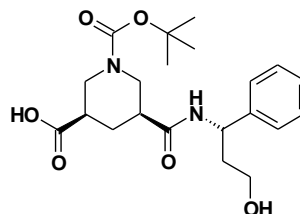
Проміжний продукт 48.1



Проміжний продукт 48.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 48.2 (195 мг,

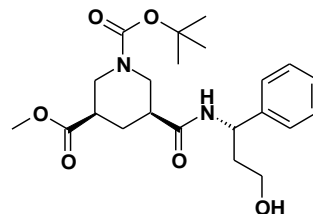
0,48 ммоль) із проміжним продуктом 1.3 (190 мг, 0,72 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=647$; ВЕРХ: $t_{Ret}=3,77$ хв.

Проміжний продукт 48.2



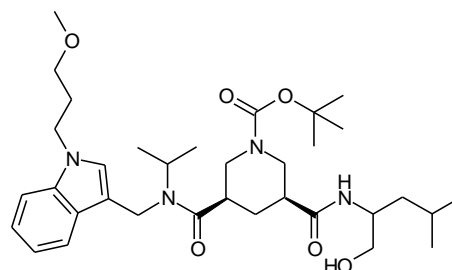
Проміжний продукт 48.2 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 48.3 (200 мг, 0,48 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=407$; ВЕРХ: $t_{Ret}=2,72$ хв.

Проміжний продукт 48.3



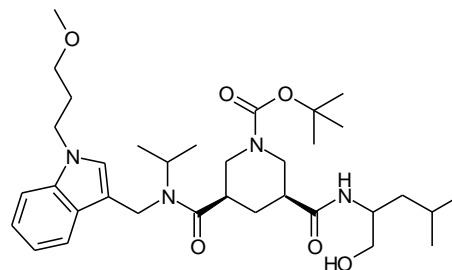
Проміжний продукт 48.3 синтезують шляхом конденсації (3S, 5R)-вихідної речовини-F (150 мг, 0,70 ммоль) з Амінофенілаланін-1-Олом (118 мг, 0,783 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.3. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=421$; ВЕРХ: $t_{Ret}=3,01$ хв.

Приклад 52



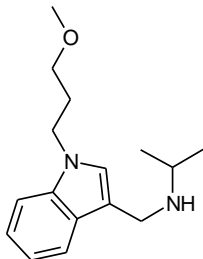
Сполуку прикладу 52 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 52.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=515$; $t_{Ret}=2,82, 2,98$ хв.

Проміжний продукт 52.1



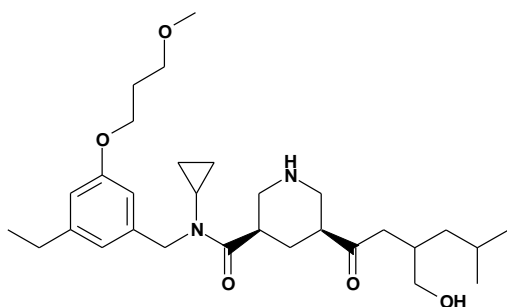
Проміжний продукт 52.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 33.2 (76 мг, 0,20 ммоль) із проміжним продуктом 52.2 (80 мг, 0,31 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=615$; ВЕРХ: $ct_{Ret}=3,90$ хв.

Проміжний продукт 52.2



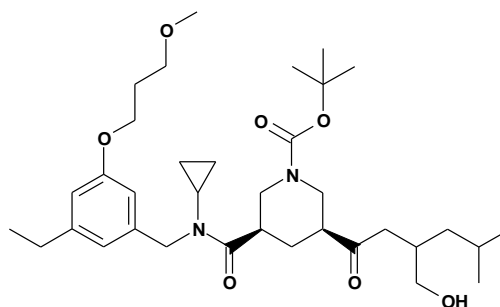
До розчину 1-(3-метоксипропіл)-1-Індол-3-Карбальдегіду (350 мг, 1,61 ммоль) у суміші $CH_2Cl_2/MeOH$ при кімнатній температурі додають ізопропіламін (115 мг, 1,93 ммоль), $AcOH$ (192 мг, 3,2 ммоль) і ціаноборогідрид натрію (1,02 г, 4,83 ммоль). Після перемішування протягом 20 год. при кімнатній температурі реакцію зупиняють 5% водним розчином $NaHCO_3$ (10 мол) і водою (40 мол) і екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 (двічі). Об'єднаний органічний шар промивають за допомогою H_2O і розсоллом, потім сушать над Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою хроматографії на SiO_2 дає проміжний продукт 52.2 у вигляді коричневої олії; ІЕ-МС: $[M+H]^+=261$; ВЕРХ: $ct_{Ret}=2,25$ хв.

Приклад 53



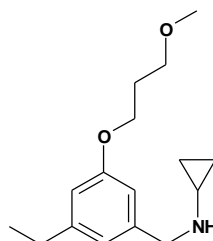
Сполуку прикладу 53 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 53.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 42. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $M+H=518$; ВЕРХ: $bt_{Ret}=1,63$ хв.

Проміжний продукт 53.1



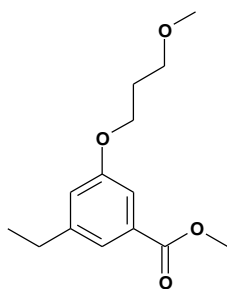
Проміжний продукт 53.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 33.2 (100 мг, 0,27 ммоль) і проміжного продукту 53.2 (106 мг, 0,40 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 42.1; ІЕ-МС: $M+H=618$; ВЕРХ: $bt_{Ret}=2,04$ хв.

Проміжний продукт 53.2



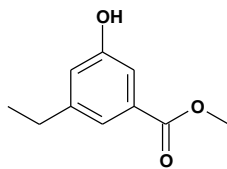
Проміжний продукт 53.3 (537 мг, 2,13 ммоль) в $MeOH$ (4 мол) обробляють 5 н. водним розчином $NaOH$. Після перемішування при $75^\circ C$ протягом 2 год. реакційну суміш охолоджують до КТ і підкисляють 1 н. HCl . Суміш розбавляють за допомогою $AcOEt$, промивають розсоллом, сушать ($MgSO_4$) і концентрують. Залишок розчиняють у ДМФ (2 мол) і обробляють циклопропіламіном (0,30 мол, 4,29 ммоль), $EDCI$ (615 мг, 3,21 ммоль) і $HOAt$ (291 мг, 2,13 ммоль). Після перемішування протягом 2 год. реакційну суміш розбавляють за допомогою $AcOEt$, промивають розсоллом, сушать ($MgSO_4$) і концентрують. До розчину залишку в ТГФ (3 мол) додають комплекс $BH_3 \cdot TGF$ (1,0 M, 2,7 мл). Після перемішування при $60^\circ C$ протягом 2 год. суміш охолоджують до КТ і додають H_2O та $MeOH$. Суміш екстрагують за допомогою $AcOEt$, промивають розсоллом, сушать ($MgSO_4$) і концентрують. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі і одержують проміжний продукт 53.2; ІЕ-МС: $M+H=264$; ВЕРХ: $bt_{Ret}=1,50$ мин.

Проміжний продукт 53.3



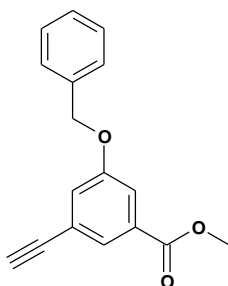
До розчину проміжного продукту 53.4 (482 мг, 2,67 ммоль) у ДМФ при КТ додають NaN (128 мг, 3,2 ммоль). Додають метоксипропіловий ефір толуол-4-сульфонові кислоти 3- (784 мг, 3,2 ммоль) і KI (44 мг, 0,27 ммоль) і суміш нагрівають до 65°C. Після перемішування протягом 3 год. додають H₂O. Суміш екстрагують за допомогою AcOEt, промивають розсолем, сушать (MgSO₄) і концентрують. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі й одержують проміжний продукт 53.3; ІЕ-МС: М+Н=221; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,03$ хв.

Проміжний продукт 53.4



До розчину проміжного продукту 53.5 (1,89 г, 7,10 ммоль) в EtOH (75 мол) додають 10% Pd/C (0,19 г, 0,07 ммоль). Реакційну суміш перемішують в атмосфері H₂ при КТ протягом 20 год., потім перемішують при 40°C протягом 2 год. Після охолодження до КТ суміш фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі й одержують проміжний продукт 53.4; ІЕ-МС: М+Н=181; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,08$ хв.

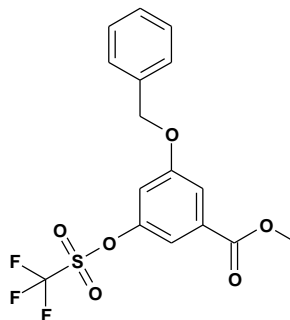
Проміжний продукт 53.5



Проміжний продукт 53.6 (8,5 г, 21,8 ммоль), триметилсилілацетилен (9,23 мол, 43,6 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (1,2 г, 1,04 ммоль), CuI (0,21 г, 1,04 ммоль) і діізопропілетиламін (11 мол, 43,6 ммоль) у дихлорметані (100 мол) перемішують при КТ протягом 12 год. Після додавання H₂O органічний шар відокремлюють і концентрують. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі. Продукт розчиняють у ТГФ

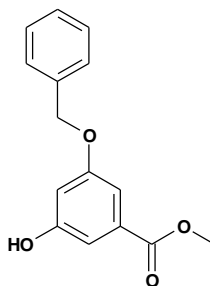
(20 мол) і обробляють за допомогою ТБАФ у ТГФ (1,0 М, 22,1 мол) при -78°C. Після перемішування протягом 0,5 год. додають H₂O і суміш екстрагують за допомогою AcOEt, промивають розсолем, сушать (MgSO₄) і концентрують. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі й одержують проміжний продукт 53.5; R_f=0,5 (20% AcOEt у н-гексані) ¹H-ЯМР (CDCl₃) 7,77 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,4 (5H, m), 7,27 (1H, s), 5,10 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,09 (1H, s).

Проміжний продукт 53.6



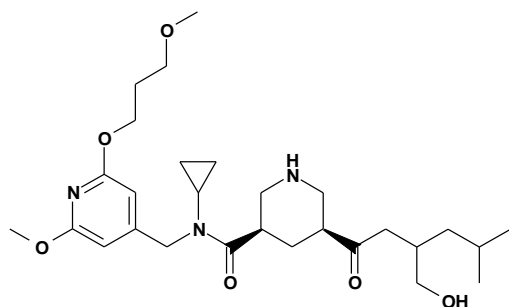
До розчину проміжного продукту 53.7 (2,47 г, 9,56 ммоль) і діізопропілетиламіну (4,12 мол, 23,9 ммоль) у дихлорметані (30 мол) при -78°C додають Tf₂O (1,93 мол, 11,5 ммоль). Після перемішування протягом 4 год. реакцію зупиняють за допомогою H₂O і нагрівають до КТ. Органічний шар відокремлюють, концентрують і очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі й одержують проміжний продукт 53.6; ІЕ-МС: М+Н=390; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,23$ хв.

Проміжний продукт 53.7



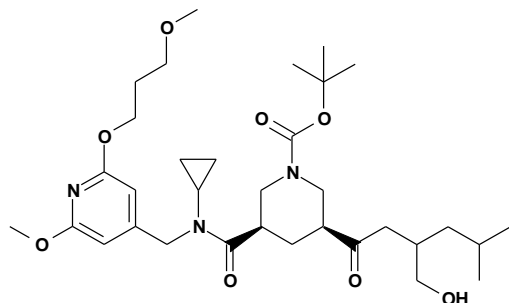
До розчину метилового ефіру 3,5-дигідроксибензойної кислоти (5,22 г, 31,0 ммоль) і K₂CO₃ (6,4 г, 46,3 ммоль) в ацетоні (75 мол) додають бензилбромід (4,06 мол, 34,1 ммоль). Після перемішування при 55°C протягом 15 год. суміш охолоджують до КТ і отриманий осад видаляють фільтруванням. Фільтрат концентрують, розбавляють за допомогою Et₂O і промивають розсолем. Органічний шар сушать (MgSO₄), концентрують і очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі й одержують проміжний продукт 53.7; ІЕ-МС: М+Н=259; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,84$ хв.

Приклад 54



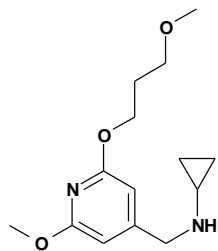
Сполуку прикладу 54 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 54.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 42. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $M+N=521$; ВЕРХ: $b_{Ret}=1,52$ хв.

Проміжний продукт 54.1



Проміжний продукт 54.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 33.2 (100 мг, 0,27 ммоль) і проміжного продукту 54.2 (230 мг, 0,86 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 42.1; ІЕ-МС: $M+N=621$; ВЕРХ: $b_{Ret}=1,93$ хв.

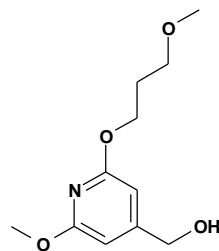
Проміжний продукт 54.2



До розчину проміжного продукту 54.3 (199 мг, 0,88 ммоль) і Et_3N (0,081 мол, 1,04 ммоль) у дихлорметане (3 мол) додають $MsCl$ (0,081 мол, 1,05 ммоль). Після перемішування при КТ протягом 1 год. додають H_2O і суміш екстрагують дихлорметаном. Органічний шар концентрують. Залишок розчиняють у ДМФ (3 мол) і обробляють за допомогою K_2CO_3 (242 мг, 1,75 ммоль) і циклопропіламіну (0,12 мол, 1,75 ммоль). Після перемішування при КТ протягом 5 год. суміш розбавляють за допомогою $AcOEt$, промивають за допомогою H_2O і розсоллом. Органічний шар сушать ($MgSO_4$), концентрують і очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі й одержують проміжний продукт 54.2; ІЕ-МС: $M+N=267$; ВЕРХ:

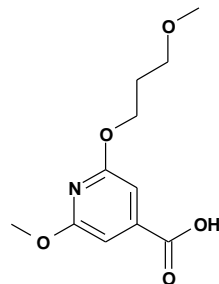
$b_{Ret}=1,37$ хв.

Проміжний продукт 54.3



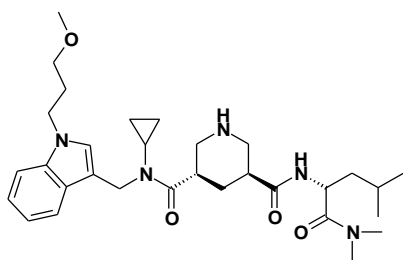
До розчину проміжного продукту 54.4 (290 мг, 1,21 ммоль) і Et_3N (1,57 ммоль) у ТГФ (4 мол) при 0 °С додають хлоретилформіат (0,15 мол, 1,56 ммоль). Після перемішування протягом 0,5 год. отриманий осад видаляють фільтруванням і фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в $EtOH$ (3 мол) і обробляють за допомогою $NaBH_4$ (59 мг, 1,56 ммоль) при КТ. Реакцію зупиняють за допомогою H_2O , і суміш екстрагують за допомогою $AcOEt$. Органічний шар промивають розсоллом, сушать ($MgSO_4$), концентрують і очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі й одержують проміжний продукт 54.3; ІЕ-МС: $M+N=228$; ВЕРХ: $b_{Ret}=1,50$ хв.

Проміжний продукт 54.4



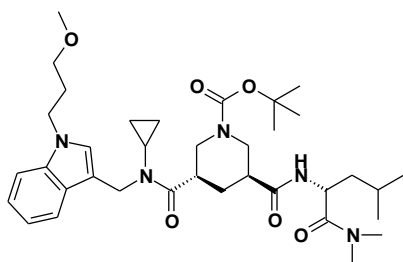
1-метоксипропанол (3 мол) обробляють за допомогою NaH (0,42 г, 10,4 ммоль) при КТ. Після перемішування протягом 15 хв. додають розчин 2, 6-дихлорізонікотинової кислоти (1 г, 5,2 ммоль) у ДМФ (7 мол). Реакційну суміш нагрівають до 80°C і перемішують протягом 7 год. Після охолодження до КТ додають H_2O і 0,5 н. HCl і суміш екстрагують за допомогою $AcOEt$. Органічний шар сушать ($MgSO_4$) і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють у ДМФ (5 мол) і обробляють за допомогою $NaOMe$ (2,25 г, 25 мас. % в $MeOH$). Після перемішування при 100°C протягом 5 год. додають 0,5 н. HCl і реакційну суміш екстрагують за допомогою $AcOEt$, сушать ($MgSO_4$) і концентрують. Залишок очищають за допомогою ОФ-ВЕРХ і одержують проміжний продукт 54.4; ІЕ-МС: $M+N=242$; ВЕРХ: $b_{Ret}=1,63$ хв.

Приклад 55



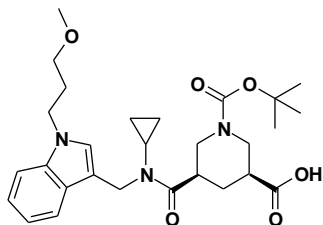
Сполуку прикладу 55 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 55.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: IE-МС: $M+H=554$; $ct_{Ret}=2,81$ хв.

Проміжний продукт 55.1



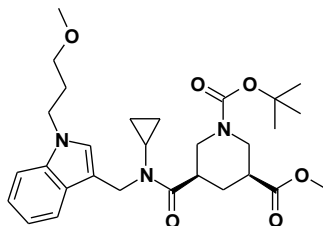
Проміжний продукт 55.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 55.2 (100 мг, 0,20 ммоль) з диметиламідгідрохлоридом 2-(R)-аміно-4-метилпентанової кислоти (56 мг, 0,29 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 39.1. Біла аморфна речовина; IE-МС: $[M+H]^+=654$; ВЕРХ: $ct_{Ret}=3,93$ хв.

Проміжний продукт 55.2



Проміжний продукт 55.2 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 55.3 (900 мг, 1,71 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. Біла аморфна речовина; IE-МС: $[M+H]^+=514$; ВЕРХ: $ct_{Ret}=3,67$ хв.

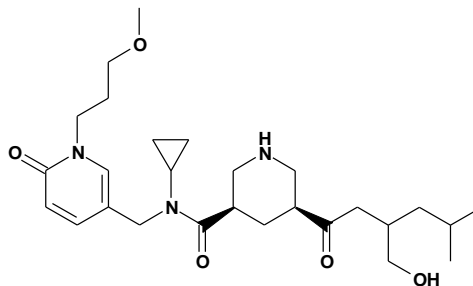
Проміжний продукт 55.3



Проміжний продукт 55.3 синтезують шляхом конденсації (3R, 5S)-вихідної речовини-F (500 мг, 1,74 ммоль) із проміжним продуктом 1.3 (675 мг,

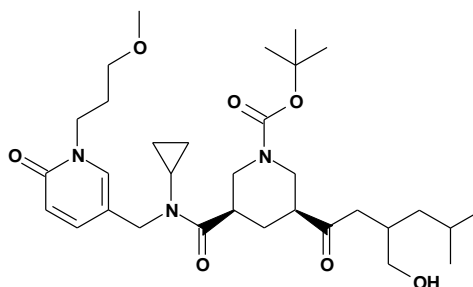
2,61 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.3. Біла аморфна речовина; IE-МС: $[M]^+=528$; ВЕРХ: $ct_{Ret}=4,09$ хв.

Приклад 56



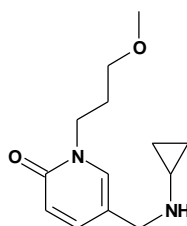
Сполуку прикладу 56 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 56.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 42. Біла аморфна речовина; IE-МС: $M+H=491$; ВЕРХ: $bt_{Ret}=1,57$ хв.

Проміжний продукт 56.1



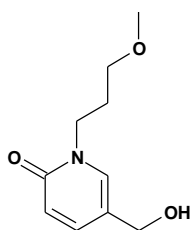
Проміжний продукт 56.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 33.2 (100 мг, 0,27 ммоль) і проміжного продукту 56.2 (110 мг, 0,47 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 42.1; IE-МС: $M+H=591$; ВЕРХ: $bt_{Ret}=1,64$ хв.

Проміжний продукт 56.2



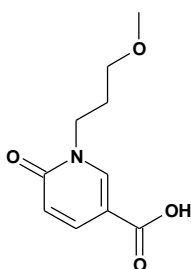
Проміжний продукт 56.2 синтезують по реакції проміжного продукту 56.3 (235 мг, 1,91 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 54.2; IE-МС: $M+H=237$; ВЕРХ: $bt_{Ret}=1,08$ хв.

Проміжний продукт 56.3



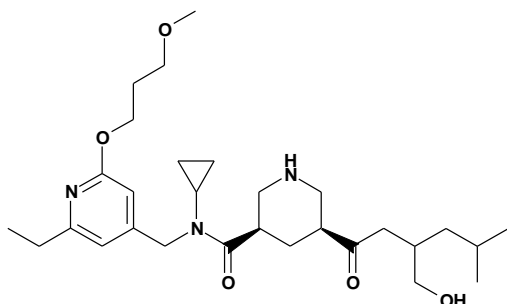
Проміжний продукт 56.3 синтезують по реакції проміжного продукту 56.4 (235 мг, 1,91 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 54.3; ІЕ-МС: $M+H=198$; ВЕРХ: $t_{Ret}=1,09$ хв.

Проміжний продукт 56.4



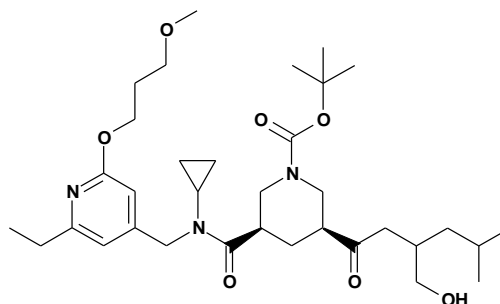
До розчину 3-карбонової кислоти (2,14 г, 15,4 ммоль) у ДМФ (20 мл) додають NaH (1,54 г, 38,5 ммоль). Після перемішування протягом 1 год. додають 3-метоксипропіловий ефір толуол-4-сульфонової кислоти (9,4 г, 38,5 ммоль) і KI (0,26 г, 1,54 ммоль). Після нагрівання до 110°C суміш обробляють за допомогою H_2O і екстрагують за допомогою AcOEt. Органічний шар сушать ($MgSO_4$), концентрують і очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі. Отриманий ефір обробляють 5 н. водним розчином NaOH (5 мл) в EtOH (5 мл) і перемішують при 70°C протягом 2 год. Суміш охолоджують до КТ, підкисляють за допомогою 1 н. HCl і екстрагують за допомогою AcOEt. Органічний шар сушать ($MgSO_4$) і концентрують і одержують проміжний продукт 56.4; ІЕ-МС: $M+H=212$; ВЕРХ: $t_{Ret}=1,18$ хв.

Приклад 57



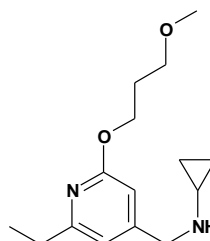
Сполуку прикладу 57 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 57.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 42. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $M+H=519$; ВЕРХ: $t_{Ret}=1,56$ хв.

Проміжний продукт 57.1



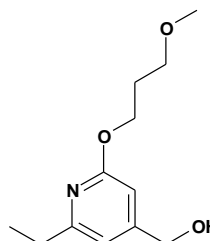
Проміжний продукт 57.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 33.2 (85 мг, 0,23 ммоль) і проміжного продукту 57.2 (60 мг, 0,23 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 42.1; ІЕ-МС: $M+H=619$; ВЕРХ: $t_{Ret}=1,77$ хв.

Проміжний продукт 57.2



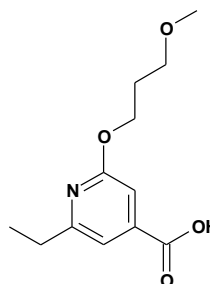
Проміжний продукт 57.2 синтезують по реакції проміжного продукту 57.3 (178 мг, 0,79 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 54.2; ІЕ-МС: $M+H=265$; ВЕРХ: $t_{Ret}=1,36$ хв.

Проміжний продукт 57.3



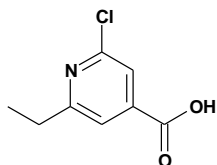
Проміжний продукт 57.3 синтезують по реакції проміжного продукту 57.4 (190 мг, 0,79 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 54.3; ІЕ-МС: $M+H=226$; ВЕРХ: $t_{Ret}=1,48$ хв.

Проміжний продукт 57.4



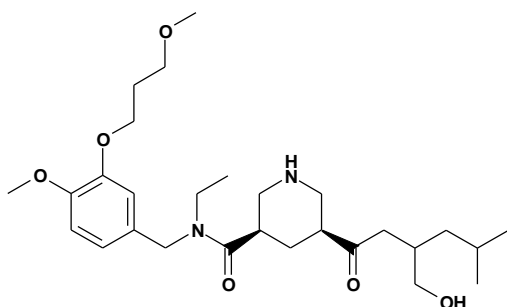
1-метоксипропанол (1,5 мол) обробляють при КТ за допомогою NaH (0,17 г, 4,3 ммоль). Після перемішування протягом 15 хв. додають розчин проміжного продукту 57.5 (400 мг, 2,16 ммоль) у ДМФ (3 мол). Реакційну суміш нагрівають до 100°C і перемішують протягом 3 год. Після охолодження до КТ додають H₂O і 0,5 н. HCl і суміш екстрагують за допомогою AcOEt. Органічний шар сушать (MgSO₄) і концентрують у вакуумі й одержують проміжний продукт 57.4; ІЕ-МС: M+N=240; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,60$ хв.

Проміжний продукт 57.5



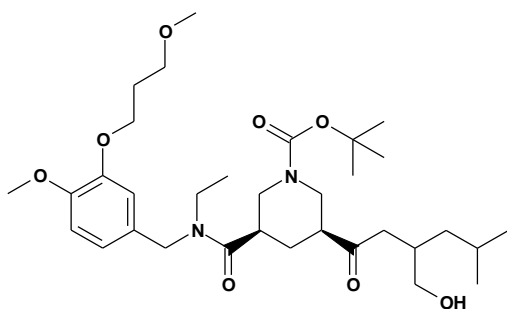
6-Етил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-карбонову кислоту (590 мг, 3,53 ммоль) обробляють за допомогою POCl₃ (5 мол) і нагрівають при 100°C протягом 1 год. Після охолодження до КТ суміш концентрують і залишок виливають у воду з льодом. Суміш екстрагують дихлорметаном, і органічний шар концентрують і одержують проміжний продукт 57.5; ІЕ-МС: M+=185; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,59$ хв.

Приклад 58



Сполуку прикладу 58 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 58.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 42. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: M+N=508; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,25, 2,38$ хв.

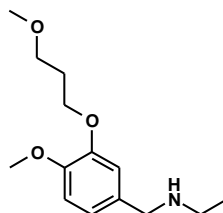
Проміжний продукт 58.1



Проміжний продукт 58.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 33.2 (54 мг,

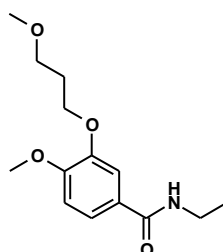
0,145 ммоль) і проміжного продукту 58.2 (54 мг, 0,22 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 42.1; ІЕ-МС: M+N=608; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=3,35$ хв.

Проміжний продукт 58.2



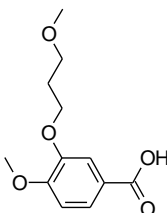
Проміжний продукт 58.2 синтезують шляхом відновлення проміжного продукту 58.3 (102 мг, 0,38 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 78.2. Жовта олія; ІЕ-МС: $[M+H]^+=254$; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,80$ хв.

Проміжний продукт 58.3



Проміжний продукт 58.3 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 58.4 (200 мг, 0,83 ммоль) з етиламіном аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Жовта олія; ІЕ-МС: $[M+H]^+=267$; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=3,88$ хв.

Проміжний продукт 58.4



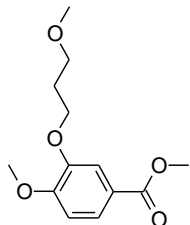
Розчин метилового ефіру метокси-3-(3-метоксипропокси)-бензойної кислоти (140 г, 0,55 моля) і NaOH (1 н., 825 мол, 0,825 моля) в MeOH (840 мол) перемішують при КТ протягом 18 год. Після цього розчинник видаляють при зниженому тиску, залишок розбавляють водою (200 мол) і двічі екстрагують за допомогою EtOAc (250 мол). Водний шар підкисляють шляхом додавання водного розчину HCl (2 н., 470 мол) і 3 рази екстрагують за допомогою EtOAc (1 л). об'єднані органічні екстракти промивають розсоллом, сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Неочищену речовину очищують шляхом кристалізації з EtOAc і одержують бажану сполуку.

МС (ЖХ-МС): 239,1 $[M-H]^-$

t_{R} (ВЕРХ, СС 70/4 nucleosil 3 стовпчик C18HD,

від 20 до 100% CH₃CN в H₂O протягом 2 хв., потім протягом 4 хв. 100% CH₃CN, CH₃CN і H₂O з додатком 0,1% ТФК, швидкість потоку: 1,5 мол/хв.): 2,43 хв.

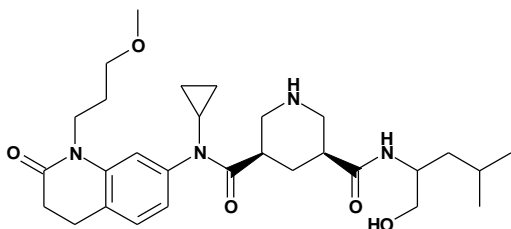
Проміжний продукт 58.5



Розчин метил-3-гідрокси-4-метоксибензоату (89,3 г, 0,49 моль), K₂CO₃ (100,5 г, 0,727 моль) і 1-бром-3-метоксипропан (80 г, 0,523 моль) в CH₃CN (1100 мол) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 6 год. Після завершення реакції суміш охолоджують до КТ і концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в EtOAc (500 мол) і промивають водою. Водний шар двічі піддають зворотної екстракції за допомогою EtOAc і об'єднані органічні екстракти сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують і одержують шукану сполуку, що потім використовують без очищення на наступній стадії.

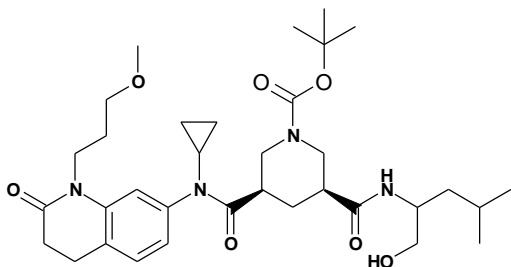
t_R (BEPX, CC 70/4 nucleosil 3 стовпчик C18HD, від 20 до 100% CH₃CN в H₂O протягом 2 хв., потім протягом 4 хв. 100% CH₃CN, CH₃CN і H₂O з додатком 0,1% ТФК, швидкість потоку: 1,5 мол/хв.): 3,07 хв.

Приклад 59



Сполуку прикладу 59 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 59.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 42. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: М+Н=529; ВЕРХ: c_{tRet}=2,66, 2,82 хв.

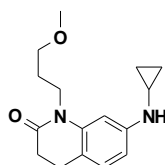
Проміжний продукт 59.1



До розчину проміжного продукту 33.2 (80 мг, 0,22 ммоль) у ТГФ (3 мол) при 0°C додають Et₃N

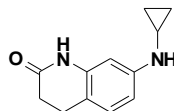
(0,114 мол, 0,86 ммоль) і ізобутилхлорформіат (0,113 мол, 0,86 ммоль). Після перемішування протягом 0,5 год. при цій же температурі отриманий осад відфільтровують і фільтрат концентрують. Залишок розчиняють у ТГФ (3 мол), при кімнатній температурі додають проміжний продукт 59.2 (59 мг, 0,22 ммоль) і MgBr₂·OEt₂ (51 мг, 0,2 ммоль). Після перемішування протягом 12 год. реакцію зупиняють за допомогою H₂O і отриману суміш екстрагують за допомогою AcOEt, промивають 1 н. розчином HCl і розсол. Органічний шар сушать (MgSO₄), концентрують і очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі й одержують проміжний продукт 59.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: М+Н=629; ВЕРХ: c_{tRet}=3,16, 3,23 хв.

Проміжний продукт 59.2



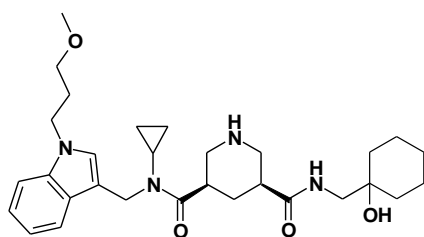
Проміжний продукт 59.2 синтезують шляхом алкілювання проміжного продукту 59.3 (85 мг, 0,42 ммоль) за допомогою 3-метоксипропілового ефіру толуол-4-сульфонової кислоти (100 мкл, 0,46 ммоль) за методикою, аналогічною відомій (див., наприклад, European Journal of Medicinal Chemistry 1998, 33, 957-967. або EP 432893). Жовта олія; ІЕ-МС: М+Н=275; ВЕРХ: c_{tRet}=2,52 хв.

Проміжний продукт 59.3



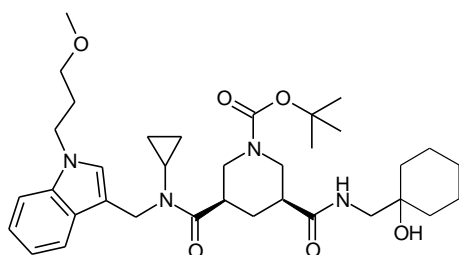
Суміш метилового ефіру (Е)-3-(2-нітрофеніл)-акрилової кислоти (130 мг, 0,50 ммоль) і NiCl₂·6H₂O (120 мг, 0,50 ммоль) в MeOH (5 мол) охолоджують до 0°C і порціями додають NaBH₄ (113 мг, 3,0 ммоль). Отриманий розчин перемішують при 0°C протягом 2 год., потім при 60°C протягом 21 год. Реакційну суміш розбавляють за допомогою H₂O і екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають за допомогою H₂O і сушать над Na₂SO₄. Концентрування при зниженому тиску й флеш-хроматографія на силікагелі дає проміжний продукт 59.3 у вигляді коричневої порошкоподібної речовини; R_f=0,2 (EtOAc:n-Hex=1:1); ¹H ЯМР (CDCl₃), δ: 0,48-0,52 (2H, m), 0,71-0,75 (2H, m), 2,37-2,42 (1H, m), 2,60 (1H, t), 2,86 (2H, t), 4,15 (1H, s), 6,18 (1H, d), 6,38-6,41 (1H, m), 6,95 (1H, d), 7,31 (1H, s).

Приклад 60



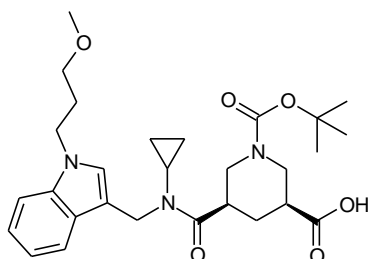
Сполуку прикладу 60 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 60.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=525$; $ct_{Ret}=2,76$ хв.

Проміжний продукт 60.1



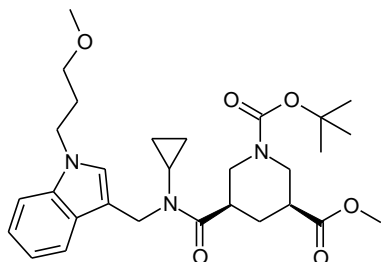
Сполуку прикладу 60.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 60.2 з відповідним аміном аналогічно одержанню сполуки прикладу 1.1: ІЕ-МС: $M+H=625$; $ct_{Ret}=3,73$ хв.

Проміжний продукт 60.2



Проміжний продукт 60.2 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 60.3 аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=514$; ВЕРХ: $ct_{Ret}=3,75$ хв.

Проміжний продукт 60.3

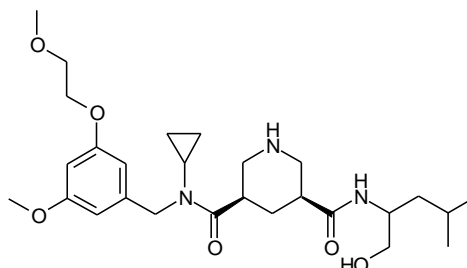


Сполуку прикладу 60.3 синтезують шляхом конденсації (3R, 5S)-вихідної речовини-F із проміжним продуктом 1.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1.1: ІЕ-МС: $M+H=528$; $At_{Ret}=4,14$

хв.

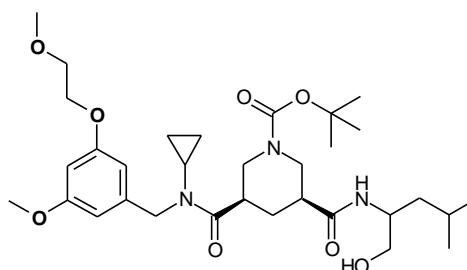
Сполуки прикладів 66-76, 80-81, 85-86, 91 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 60.2 з відповідними амінами з наступним видаленням захисної групи аналогічно одержанню сполуки прикладу 1.

Приклад 61



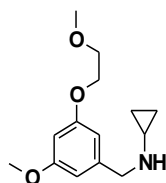
Сполуку прикладу 61 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 61.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=506$; $ct_{Ret}=2,41, 2,57$ хв.

Проміжний продукт 61.1



Проміжний продукт 61.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 61.2 (40 мг, 0,16 ммоль) із проміжним продуктом 33.2 (59 мг, 0,16 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=606$; ВЕРХ: $ct_{Ret}=3,44, 3,50$ хв.

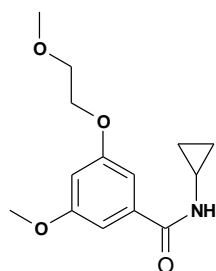
Проміжний продукт 61.2



Проміжний продукт 61.2 синтезують шляхом відновлення проміжного продукту 61.3 (426 мг, 1,61 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 78.2. Жовта олія; ІЕ-МС: $M+H=252$; ВЕРХ: $ct_{Ret}=1,86$ хв.

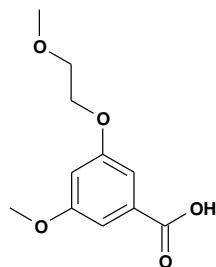
Проміжний продукт 61.3

477



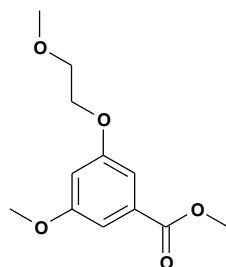
Проміжний продукт 61.3 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 61.4 (565,9 мг, 2,5 ммоль) із циклопропіламіном (0,17 мол, 2,5 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Жовта олія; ІЕ-МС: $M+H=267$; ВЕРХ: $c_{Ret}=2,42$ хв.

Проміжний продукт 61.4



Проміжний продукт 61.4 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 61.5 (857,8 мг, 3,79 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 58.4. Біла речовина; ІЕ-МС: $M+H=227$; ВЕРХ: $c_{Ret}=2,34$ хв.

Проміжний продукт 61.5

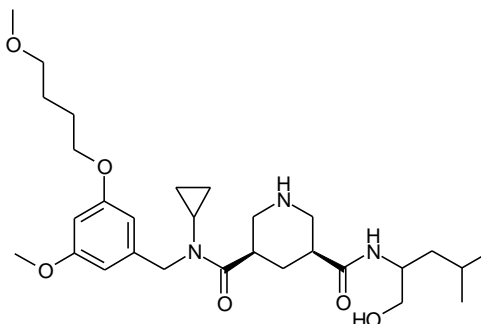


Проміжний продукт 61.5 синтезують шляхом алкілювання метилового ефіру 5-гідроксибензойної кислоти (1 г, 5,48 ммоль) бром-2-метоксietаном (0,514 мол, 5,48 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 37.5. Біла речовина; ІЕ-МС: $M+H=241$ ВЕРХ: $c_{Ret}=2,93$ хв.

Приклад 62

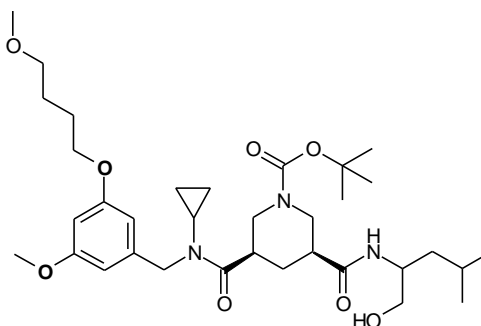
96282

478



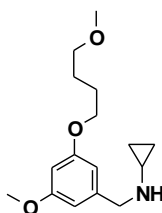
Сполуку прикладу 62 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 62.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=533$; $c_{Ret}=2,66, 2,82$ хв.

Проміжний продукт 62.1



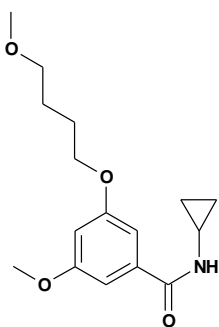
Проміжний продукт 62.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 62.2 (109 мг, 0,269 ммоль) із проміжним продуктом 33.2 (100 мг, 0,269 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=606$; ВЕРХ: $c_{Ret}=3,44, 3,50$ хв.

Проміжний продукт 62.2



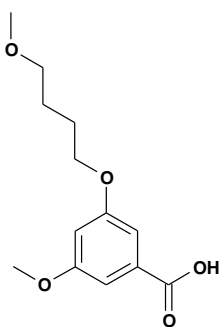
Проміжний продукт 62.2 синтезують шляхом відновлення проміжного продукту 62.3 (825 г, 2,81 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 78.2. Жовта олія; ІЕ-МС: $M+H=280$; ВЕРХ: $c_{Ret}=2,27$ хв.

Проміжний продукт 62.3



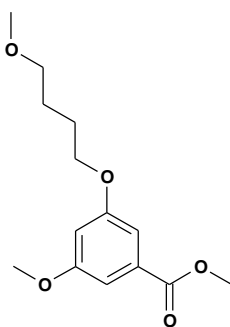
Проміжний продукт 62.3 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 62.4 (965,8 мг, 3,78 ммоль) із циклопропіламіном (0,26 мол, 3,78 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Жовта олія; ІЕ-МС: $M+H=294$; ВЕРХ: $ct_{Ret}=2,82$ хв.

Проміжний продукт 62.4



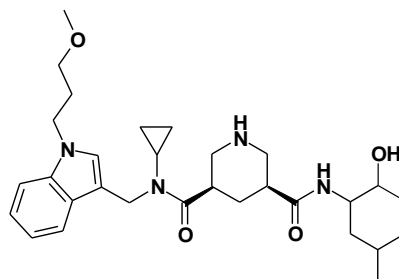
Проміжний продукт 62.4 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 62.5 (1,20 г, 4,47 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 58.4. Біла речовина; ІЕ-МС: $M+H=255$; ВЕРХ: $ct_{Ret}=2,84$ хв.

Проміжний продукт 62.5



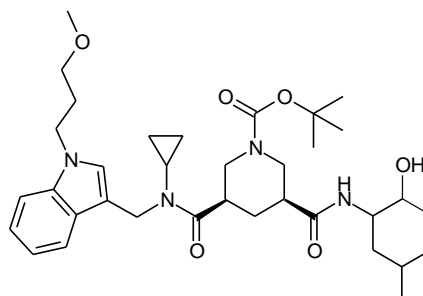
До розчину метилового ефіру 5-гідроксibenзойної кислоти (1 г, 5,48 ммоль) у ТГФ (10 мол) в атмосфері N_2 при КТ додають PPh_3 (1,43 г, 5,45 ммоль), ДЕАД (2,48 мол 40% у толуолі, 5,48 ммоль), 1-ол (770 мг, 7,39 ммоль). Після перемішування при КТ протягом 7 год. реакційну суміш концентрують при зниженому тиску й обробляють за допомогою хроматографії й одержують проміжний продукт 62.5. Біла речовина; ІЕ-МС: $M+H=269$ ВЕРХ: $ct_{Ret}=3,65$ хв.

Приклад 63



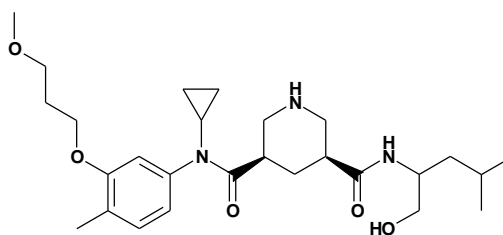
Сполуку прикладу 63 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 63.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=527$; $ct_{Ret}=2,73, 2,87$ хв.

Проміжний продукт 63.1



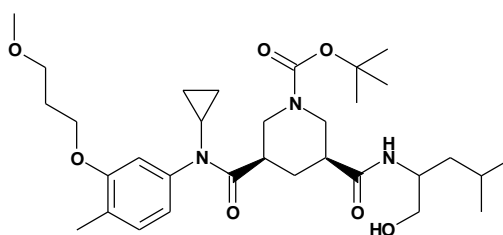
Сполуку прикладу 63.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 60.2 (103 мг, 0,2 ммоль) з 2-олом (Angewandte Chemie 1987, 99, 1186.) (26 мг, 0,2 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 1.1: ІЕ-МС: $M+H=627$; $ct_{Ret}=3,79, 3,86$ хв.

Приклад 64



Сполуку прикладу 64 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 64.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=490$; $ct_{Ret}=2,73, 2,83$ хв.

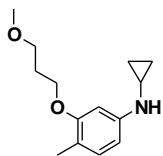
Проміжний продукт 64.1



Проміжний продукт 64.1 синтезують шляхом

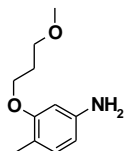
конденсації проміжного продукту 33.2 (80 мг, 0,22 ммоль) і проміжного продукту 64.2 (51 мг, 0,22 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 19.1: ІЕ-МС: $M+H=490$; $ct_{Ret}=2,66, 2,83$ хв.

Проміжний продукт 64.2



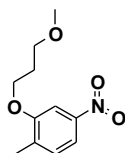
Проміжний продукт 64.2 синтезують шляхом циклопропанування проміжного продукту 64.3 (800 мг, 4,1 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 19.5, 19.6. Жовта олія; ІЕ-МС: $M+H=236$; ВЕРХ: $At_{Ret}=2,98$ хв.

Проміжний продукт 64.3



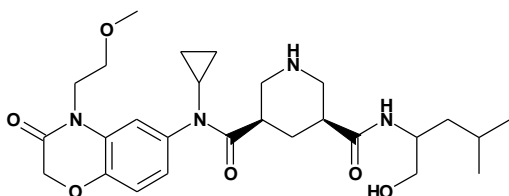
Проміжний продукт 64.3 синтезують шляхом відновлення проміжного продукту 64.4 (266 мг, 1,00 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 87.3. Коричнева тверда речовина; ІЕ-МС: $M+H=197$; ВЕРХ: $At_{Ret}=2,19$ хв.

Проміжний продукт 64.4



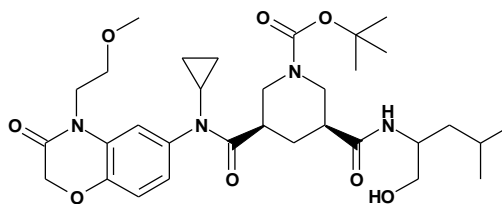
Проміжний продукт 64.4 синтезують шляхом алкілювання 5-метил-2-нітрофенолу (5,0 г, 32,6 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 37.5. Червона тверда речовина; ІЕ-МС: $M+H=226$; ВЕРХ: $At_{Ret}=4,06$ хв.

Приклад 65



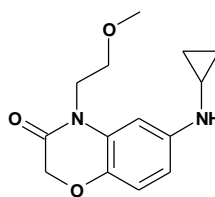
Сполуку прикладу 65 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 65.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=517$; $ct_{Ret}=2,13, 2,18$ хв.

Проміжний продукт 65.1



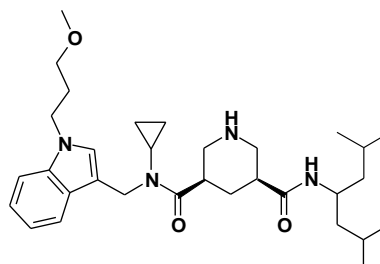
Проміжний продукт 65.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 33.2 (81 мг, 0,22 ммоль) і проміжного продукту 65.2 (56 мг, 0,22 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 19.1: ІЕ-МС: $M+H=517$; $ct_{Ret}=2,13, 2,18$ хв.

Проміжний продукт 65.2



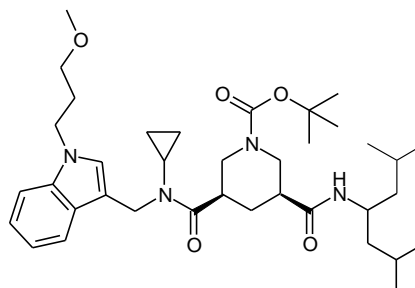
Проміжний продукт 65.2 синтезують шляхом алкілювання проміжного продукту 19.4 (204 мг, 1 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 19.3. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $M+H=263$; ВЕРХ: $Bt_{Ret}=1,44$ хв.

Приклад 77



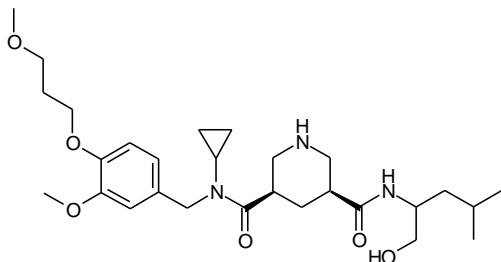
Сполуку прикладу 77 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 77.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=539$; $ct_{Ret}=3,57$ хв.

Проміжний продукт 77.1



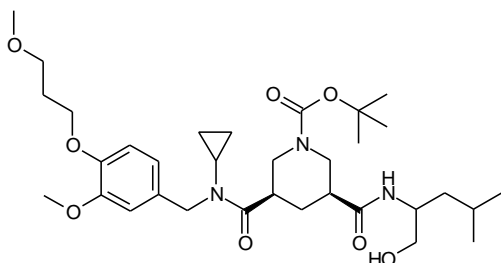
Сполуку прикладу 77.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 60.2 з 1-ізобутил-3-метилбутиламіном (J. Am. Chem. Soc. 1944, 66, 1516.) аналогічно одержанню сполуки прикладу 1.1: ІЕ-МС: $M+H=639$; $ct_{Ret}=4,72$ хв.

Приклад 78



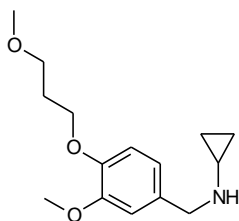
Сполуку прикладу 78 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 78.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=520$; $c_{Ret}=2,43$ хв.

Проміжний продукт 78.1



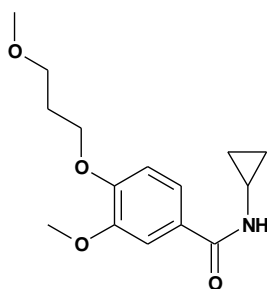
Проміжний продукт 78.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 78.2 (46 мг, 0,172 ммоль) із проміжним продуктом 33.2 (54 мг, 0,145 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=620$; ВЕРХ: $c_{Ret}=3,48$ хв.

Проміжний продукт 78.2



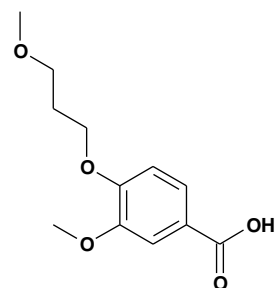
Суміш проміжного продукту 78.3 (300 мг, 1,07 ммоль) і BH_3 (1М у ТГФ, 9 мол, 9 ммоль) перемішують при 50°C протягом 16 год. Реакцію зупиняють за допомогою MeOH (2 мол) і 2 н. водного розчину NaOH, потім перемішують при 100°C. Після перемішування протягом 15 год. реакцію зупиняють за допомогою H_2O (5 мол) і екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 двічі (30 мол). Об'єднані органічні шари послідовно промивають 5% водним розчином $NaHCO_3$, H_2O і розсолон, потім сушать над Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ОФ-ВЕРХ дають проміжний продукт 78.2. Безбарвна олія; ІЕ-МС: $[M+H]^+=266$; ВЕРХ: $c_{Ret}=1,85$ хв.

Проміжний продукт 78.3



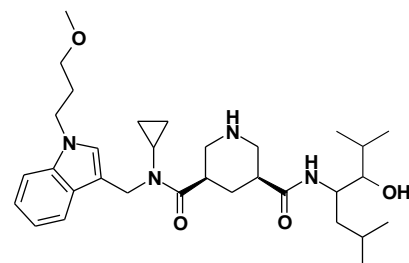
До розчину проміжного продукту 78.4 (300 мг, 1,25 ммоль) і циклопропіламіну (130 мкл, 1,87 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мол) додають EDCI.HCl (358 мг, 1,87 ммоль) і HOAt (255 мг, 1,87 ммоль), потім суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакцію зупиняють за допомогою H_2O (5 мол) і екстрагують за допомогою EtOAc (50 мол, двічі). Об'єднані органічні шари послідовно промивають 5% водним розчином $KHSO_4$, 5% водним розчином $NaHCO_3$, H_2O і розсолон, потім сушать над Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску. Колонкова хроматографія на SiO_2 дає проміжний продукт 78.3. Біла аморфна речовина: ІЕ-МС: $[M+H]^+=280$; ВЕРХ: $c_{Ret}=2,27$ хв.

Проміжний продукт 78.4



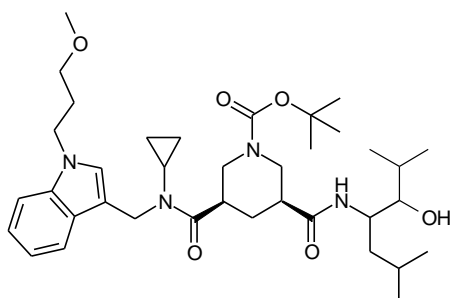
Проміжний продукт 78.4 синтезують шляхом алкілювання 3-метоксибензойної кислоти (2 г, 11,9 ммоль) 3-метоксипропіловим ефіром толуол-4-сульфонової кислоти (4,4 г, 17,8 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.4. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=241$; ВЕРХ: $c_{Ret}=2,27$ хв.

Приклад 79



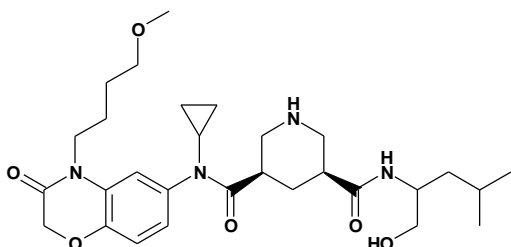
Сполуку прикладу 79 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 79.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=555$; $c_{Ret}=3,02, 3,09, 3,16$ хв.

Проміжний продукт 79.1



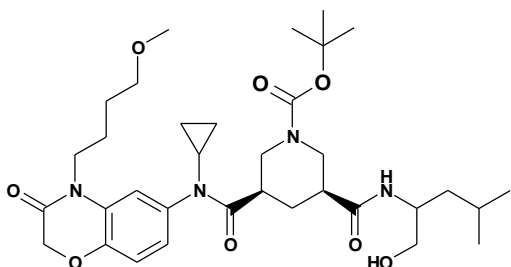
Сполуку прикладу 79.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 60.2 (98 мг, 0,19 ммоль) з 4-аміно-2,6-диметилгептан-3-олом (47 мг, 0,18 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 1.1: ІЕ-МС: $M+H=655$: $c_{Ret}=4,17, 4,22$ хв.

Приклад 82



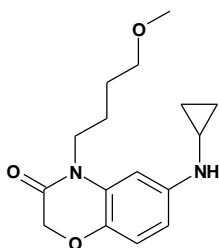
Сполуку прикладу 82 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 82.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=545$: $c_{Ret}=2,24, 2,30$ хв.

Проміжний продукт 82.1



Проміжний продукт 82.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 33.2 (81 мг, 0,22 ммоль) і проміжного продукту 82.2 (62 мг, 0,22 ммоль) аналогічно одержанню сполуки 19.1: ІЕ-МС: $M+H=545$: $c_{Ret}=2,24, 2,30$ хв.

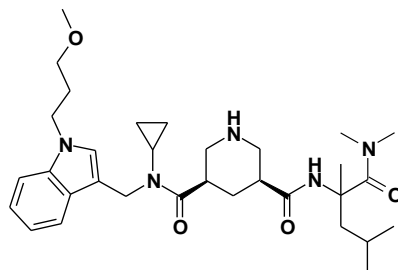
Проміжний продукт 82.2



Проміжний продукт 82.2 синтезують шляхом

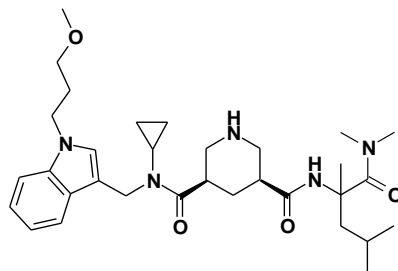
алкілювання проміжного продукту 19.4 (200 мг, 1 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 19.3. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $M+H=291$; ВЕРХ: $b_{Ret}=1,56$ хв.

Приклад 83



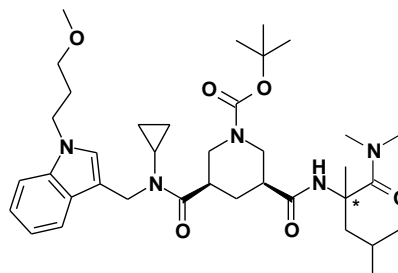
Сполуку прикладу 83 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 83.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=568$: $a_{Ret}=2,89$ хв.

Приклад 84



Сполуку прикладу 84 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 84.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=568$: $a_{Ret}=2,87$ хв.

Проміжний продукт 83.1 і 84.1

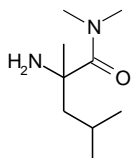


Конденсацію проміжного продукту 60.2 із проміжним продуктом 83.2 проводять аналогічно одержанню сполуки прикладу 1.1. Отриману суміш діастереоізомерів розділяють за допомогою препаративної ВЕРХ (Chiralpak AD-H, швидкість потоку: 10 мол/хв., 15% iPrOH у н-гексані) і одержують проміжний продукт 83.1 і 84.1 (стереохімічну конфігурацію четвертинного центра не вказують):

Проміжний продукт 83.1 : ІЕ-МС: $M+H=668$: $c_{Ret}=3,89$ хв.

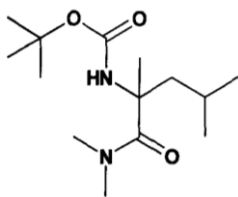
Проміжний продукт 84.1 : ІЕ-МС: $M+H=668$: $c_{Ret}=3,89$ хв.

Проміжний продукт 83.2



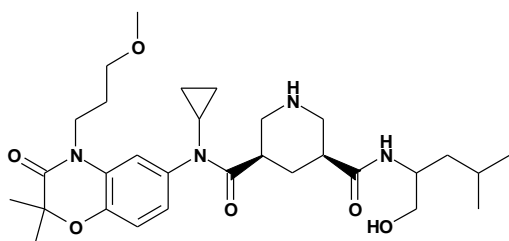
Суміш проміжного продукту 83.3 (420 мг, 1,54 ммоль) з HCl у діоксані (4 н., 5 мол) перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. Концентрування при зниженому тиску дає проміжний продукт 83.2. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=173$; ВЕРХ: $c_{\text{Ret}}=1,35$ хв.

Проміжний продукт 83.3



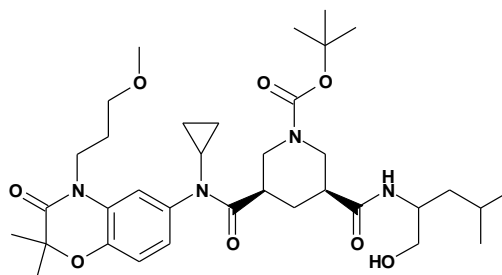
До розчину бутоксикарбоніламіно-2,4-диметилпентанової кислоти (400 мг, 1,63 ммоль) і диметиламіногідрохлориду (200 мг, 2,5 ммоль) в CH_2Cl_2 (8 мол) при кімнатній температурі додають EDCI.HCl (480 мг, 2,5 ммоль), HOAt (340 мг, 2,5 ммоль) і Et_3N (349 мкл, 2,5 ммоль). Після перемішування протягом 20 год. реакцію зупиняють за допомогою H_2O (20 мол) і екстрагують за допомогою EtOAc (50 мол). Органічний шар послідовно промивають 5% водним розчином KHSO_4 , 5% водним розчином NaHCO_3 , H_2O і розсоллом, потім сушать над Na_2SO_4 . Концентрування при зниженому тиску дає проміжний продукт 83.3. Біла аморфна речовина: ІЕ-МС: $[M+H]^+=273$; ВЕРХ: $c_{\text{Ret}}=2,96$ хв.

Приклад 87



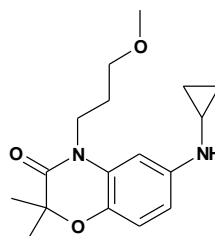
Сполуку прикладу 87 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 87.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=559$; $c_{\text{Ret}}=2,57, 2,73$ хв.

Проміжний продукт 87.1



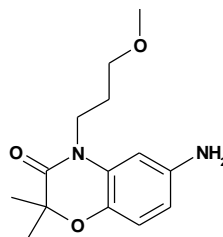
Проміжний продукт 87.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 33.2 (41 мг, 0,11 ммоль) і проміжного продукту 87.2 (28 мг, 0,09 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 19.1: ІЕ-МС: $M+H=559$; $c_{\text{Ret}}=2,57, 2,73$ хв.

Проміжний продукт 87.2



При кімнатній температурі, метанольний розчин (3,2 мол) проміжні продукти 87.3 (400 мг, 1,5 ммоль) обробляють за допомогою AcOH (0,8 мол) і [(1-етоксициклопропіл)-окси]триметилсилану (0,58 мол, 2,66 ммоль), перемішують при 70°C при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1,5 год. При цій же температурі до цієї суміші протягом 5 хв. по краплинах додають метанольний розчин (3 мол) NaBH_3CN (0,17 г, 2,7 ммоль) і отриману суміш перемішують при 70°C при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 2 год. і випарюють. Після випарювання разом з PhMe , проведеного кілька разів до зникнення заходу AcOH , залишок розчиняють в EtOAc і розчин промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 і розсоллом, сушать (MgSO_4), реакційну суміш концентрують при зниженому тиску й очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі й одержують проміжний продукт 87.2: ІЕ-МС: $M+H=305$; $b_{\text{Ret}}=1,66$ хв.

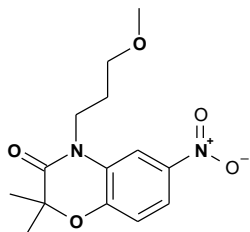
Проміжний продукт 87.3



До розчину проміжного продукту 87.4 (500 мг, 1,7 ммоль) в EtOH (2 мол) додають NH_4Cl (182 мг, 3,4 ммоль), воду (2 мол) і Zn (555 мг, 8,5 ммоль).

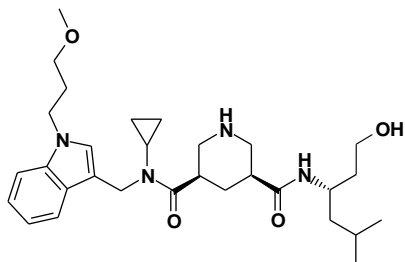
ля). Суміш перемішують при 80°C протягом 1 год. Після фільтрування крізь шар целіту розчин розбавляють за допомогою EtOAc, промивають насиченим водним розчином NaHCO₃, розсол ом і сушать (MgSO₄). Концентрування при зниженому тиску дає проміжний продукт 87.3: ІЕ-МС: M+H=265; $t_{\text{Ret}}=1,32$ хв.

Проміжний продукт 87.4



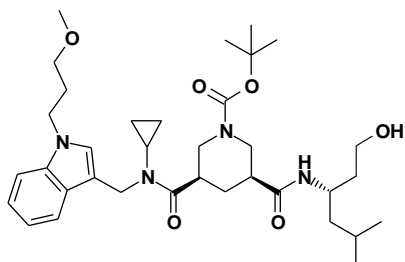
Проміжний продукт 87.4 синтезують шляхом алкілювання 2,2-диметил-6-нітро-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону (835 мг, 3,76 ммоль, Bioorganic & Medicinal Chemistry 2002, 10, 2663-2669.) аналогічно одержанню проміжного продукту 19.3. Жовта кристалічна речовина; ІЕ-МС: M+H=295; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,89$ хв.

Приклад 88



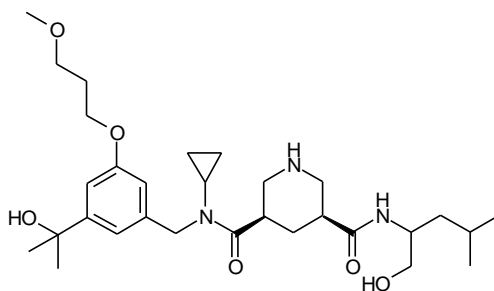
Сполуку прикладу 88 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 88.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: M+H=527; $t_{\text{Ret}}=2,83$ хв.

Проміжний продукт 88.1



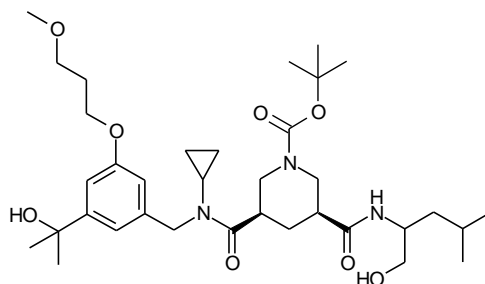
Сполуку прикладу 88.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 60.2 з (S)-3-аміно-5-метилгексан-1-олом аналогічно одержанню сполуки прикладу 1.1: ІЕ-МС: M+H=627; $t_{\text{Ret}}=3,83$ хв.

Приклад 89



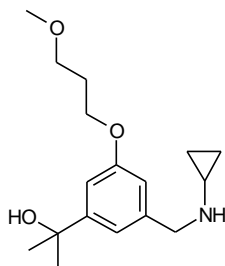
Сполуку прикладу 89 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 89.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: M+H=548; $t_{\text{Ret}}=2,43, 2,55$ хв.

Проміжний продукт 89.1



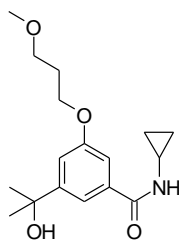
Проміжний продукт 89.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 89.2 (94 мг, 0,32 ммоль) із проміжним продуктом 33.2 (100 мг, 0,27 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=648$; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=3,43$ хв.

Проміжний продукт 89.2



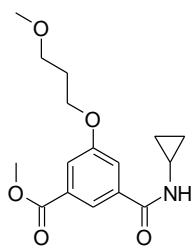
Проміжний продукт 89.2 синтезують шляхом відновлення проміжного продукту 89.3 (94 мг, 0,32 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 78.2. Безбарвна олія; ІЕ-МС: $[M+H]^+=294$; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,92$ хв.

Проміжний продукт 89.3



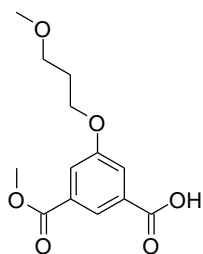
До розчину проміжного продукту 89.4 (400 мг, 1,3 ммоль) у ТГФ (20 мл) при -78°C додають MeMgBr у ТГФ (3 М у ТГФ, 1,7 мол, 5,2 ммоль). Після перемішування при -78°C протягом 2 год. до суміші додають додаткову кількість MeMgBr (3 М у ТГФ, 1,7 мол, 5,2 ммоль), потім суміш перемішують при 0°C протягом 4 год. Реакцію зупиняють насиченим водним розчином NH_4Cl (100 мол) і екстрагують за допомогою EtOAc . Органічний шар послідовно промивають 5% водним розчином KHSO_4 , 5% водним розчином NaHCO_3 , H_2O і розсоллом, потім сушать над Na_2SO_4 . Концентрування при зниженому тиску дає проміжний продукт 89.3. Безбарвна олія; ІЕ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=308$; ВЕРХ: $\text{ct}_{\text{Ret}}=2,36$ хв.

Проміжний продукт 89.4



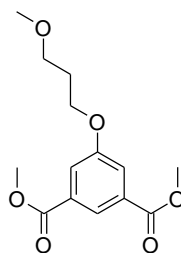
Проміжний продукт 89.4 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 89.5 із циклопропіламіном аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=308$; ВЕРХ: $\text{ct}_{\text{Ret}}=2,71$ хв.

Проміжний продукт 89.5



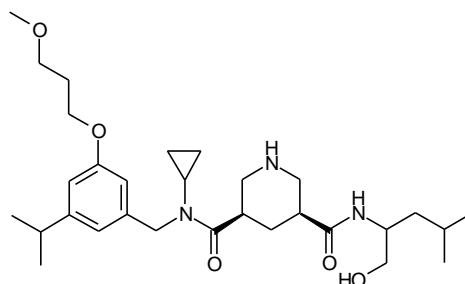
До розчину проміжного продукту 89.6 (5 г, 18 ммоль) у ТГФ (100 мл) при 0°C додають LiOH (957 мг, 22,8 ммоль) в H_2O (50 мл). Після перемішування при 0°C протягом 3 год. реакційну суміш підкисляють 5% водним розчином KHSO_4 і двічі екстрагують за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні шари послідовно промивають 5% водним розчином KHSO_4 , H_2O і розсоллом, потім сушать над Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску. Колонкова хроматографія на SiO_2 дає проміжний продукт 89.5. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=269$; ВЕРХ: $\text{ct}_{\text{Ret}}=2,70$ хв.

Проміжний продукт 89.6



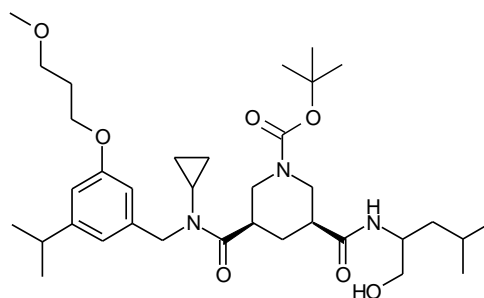
Проміжний продукт 89.6 синтезують шляхом конденсації диметилового ефіру 5-гідроксіізопталевої кислоти (4 г, 19 ммоль) з 3-метоксипропіловим ефіром толуол-4-сульфонової кислоти (9,3 г, 38 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.4. Біла тверда речовина; ІЕ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=283$; ВЕРХ: $\text{ct}_{\text{Ret}}=3,35$ хв.

Приклад 90



Сполуку прикладу 90 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 90.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=532$; $\text{ct}_{\text{Ret}}=3,02, 3,17$ хв.

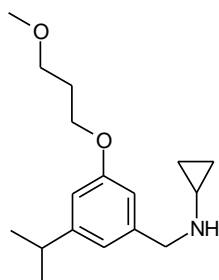
Проміжний продукт 90.1



Проміжний продукт 90.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 90.2 (50 мг, 0,322 ммоль) із проміжним продуктом 33.2 (100 мг, 0,27 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=632$; ВЕРХ: $\text{ct}_{\text{Ret}}=4,14$ хв.

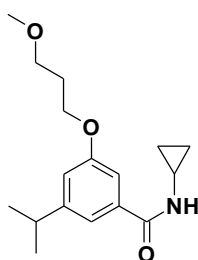
Проміжний продукт 90.2

493



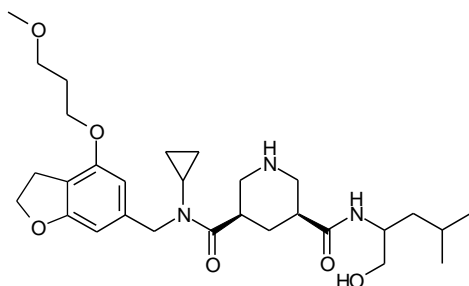
Проміжний продукт 90.2 синтезують шляхом відновлення проміжного продукту 90.3 (360 мг, 1,24 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 78.2. Безбарвна олія; ІЕ-МС: $[M+H]^+=278$; ВЕРХ: $c_{Ret}=2,63$ хв.

Проміжний продукт 90.3



До розчину проміжного продукту 89.4 (400 мг, 1,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (18 мол) при кімнатній температурі додають Et_3SiH (1,04 мол, 6,5 ммоль) і ТФК (2 мол). Після перемішування протягом 25 год. реакцію зупиняють за допомогою H_2O (50 мол) і екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 . Органічний шар послідовно промивають 5% водним розчином $KHSO_4$, 5% водним розчином $NaHCO_3$, H_2O і розсол, потім сушать над Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску. Колонкова хроматографія на SiO_2 дає проміжний продукт 90.3. Безбарвна олія; ІЕ-МС: $[M+H]^+=292$; ВЕРХ: $c_{Ret}=3,28$ хв.

Приклад 92

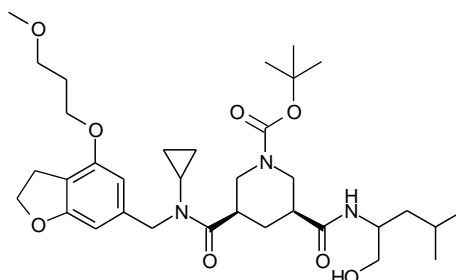


Сполуку прикладу 92 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 92.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=532$; $c_{Ret}=2,65, 2,80$ хв.

Проміжний продукт 92.1

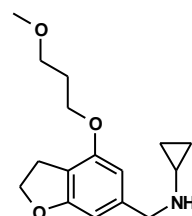
96282

494



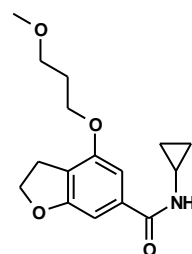
Проміжний продукт 92.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 92.2 (34 мг, 0,12 ммоль) із проміжним продуктом 33.2 (48 мг, 0,076 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=632$; ВЕРХ: $c_{Ret}=3,70$ хв.

Проміжний продукт 92.2



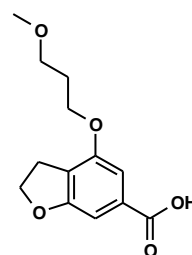
Проміжний продукт 92.2 синтезують шляхом відновлення проміжного продукту 92.3 (72,9 мг, 0,25 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 78.2. Жовта олія; ІЕ-МС: $[M+H]^+=278$; ВЕРХ: $c_{Ret}=2,16$ хв.

Проміжний продукт 92.3



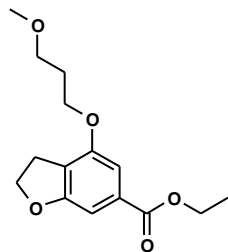
Проміжний продукт 92.3 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 92.4 (75,6 мг, 0,3 ммоль) із циклопропіламіном (0,041 мол, 0,6 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Жовта олія; ІЕ-МС: $M+H=292$; ВЕРХ: $c_{Ret}=2,65$ хв.

Проміжний продукт 92.4



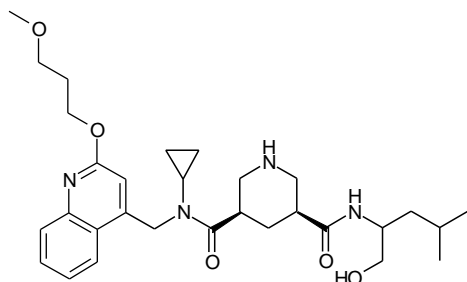
Проміжний продукт 92.4 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 92.5 (84,3 мг, 0,3 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 58.4. Біла речовина; ІЕ-МС: $M+H=253$; ВЕРХ: $ct_{Ret}=2,66$ хв.

Проміжний продукт 92.5



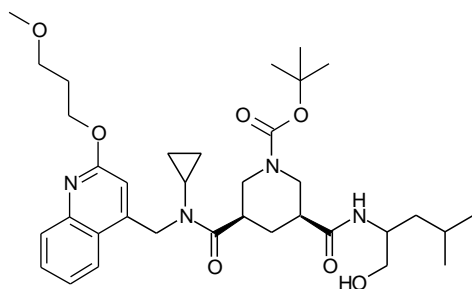
Проміжний продукт 92.5 синтезують шляхом алкілювання етилового ефіру 4-гідрокси-2,3-дигідро-бензофуран-6-карбонової кислоти (J. Org. Chem. 1994, 59, 2043.) (89,8 мг, 0,43 ммоль) 3-метоксипропан-1-олом (0,05 мол, 0,52 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 62.5. Біла речовина; ІЕ-МС: $M+H=281$, ВЕРХ: $At_{Ret}=3,60$ хв.

Приклад 93



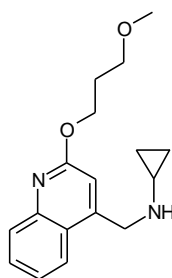
Сполуку прикладу 93 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 93.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=541$; $At_{Ret}=2,35, 2,54$ хв.

Проміжний продукт 93.1



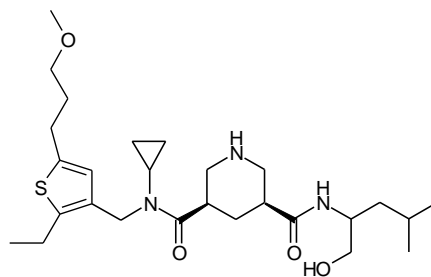
Проміжний продукт 93.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 33.2 (33 мг, 0,115 ммоль) із проміжним продуктом 93.2 (68 мг, 0,18 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=641$; ВЕРХ: $bt_{Ret}=1,83, 1,88$ хв.

Проміжний продукт 93.2



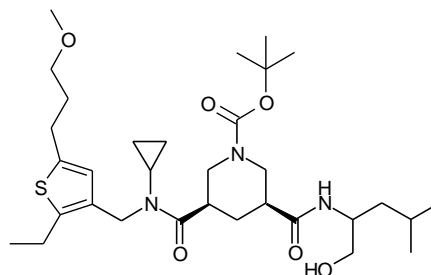
Проміжний продукт 93.2 синтезують шляхом етерифікації з наступним відновленням проміжного продукту 26.3 (119 мг, 0,48 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 27.2. Біла безбарвна олія; ІЕ-МС: $[M+H]^+=287$; ВЕРХ: $bt_{Ret}=1,43$ хв.

Приклад 94



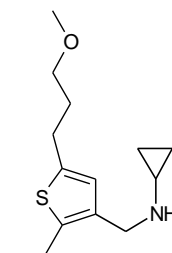
Сполуку прикладу 94 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 94.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=507$; $ct_{Ret}=2,99, 3,15$ хв.

Проміжний продукт 94.1



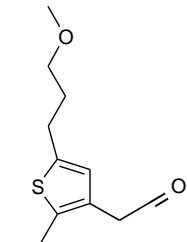
Проміжний продукт 94.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 33.2 (79 мг, 0,21 ммоль) із проміжним продуктом 94.2 (60 мг, 0,24 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $M+H=607$; ВЕРХ: $ct_{Ret}=4,12$ хв.

Проміжний продукт 94.2



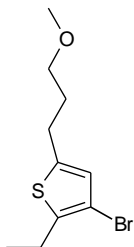
Проміжний продукт 94.2 синтезують шляхом відбудовного алкілювання проміжного продукту 94.3 (289 мг, 1,36 ммоль) із циклопропіламіном (0,14 мол, 2,02 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.3. Безбарвна олія; ІЕ-МС: $[M+H]^+=253$; ВЕРХ: $t_{Ret}=1,52$ хв.

Проміжний продукт 94.3



До розчину проміжного продукту 94.4 (405 мг, 1,54 ммоль) в Et₂O (4 мол), охолодженому до -78°C, по краплинах додають трет-BuLi (1,47 М, 2,3 мол, 3,38 ммоль). Після завершення додавання реакційну суміш перемішують при -78°C протягом ще 10 хв. До реакційної суміші шприцом додають розчин ДМФ (0,24 мол, 3,12 ммоль) в Et₂O (2 мол). Реакційної суміші дають повільно нагрітися до кімнатної температури й потім реакцію зупиняють водою. Суміш переносять у ділильну лійку і водний шар екстрагують за допомогою EtOAc/н-гексан (1:1). Об'єднані органічні шари промивають водою й розсолем і потім сушать над Na₂SO₄. Розчин фільтрують і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі й одержують проміжний продукт 94.3. Безбарвна олія; ІЕ-МС: $[M+H]^+=212$; ВЕРХ: $t_{Ret}=1,90$ хв.

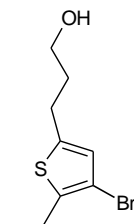
Проміжний продукт 94.4



До розчину проміжного продукту 94.5 (1,88 г, 6,52 ммоль) у ТГФ (20 мол), охолодженому до 0°C, додають NaN (60%, 392 мг, 9,8 ммоль). Через 10 хв. до реакційної суміші додають MeI (0,61 мол, 9,8 ммоль). Реакційній суміші дають нагріватися до кімнатної температури протягом 1 год. Додають NaN (60%, 100 мг, 2,5 ммоль) і MeI (0,2 мол, 3,2 ммоль) і суміш перемішують протягом 40 хв. Реакцію зупиняють водним розчином KHSO₄ і отриману суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивають водою й розсолем і потім сушать над Na₂SO₄. Розчин фільтрують і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі й одержують проміжний продукт 94.4. Безбарвна олія; ІЕ-МС:

$[M+H]^+=262$; ВЕРХ: $t_{Ret}=2,30$ хв.

Проміжний продукт 94.5

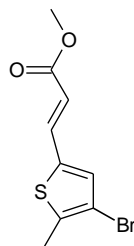


До розчину проміжного продукту 94.6 (1,88 г, 6,85 ммоль) у ТГФ-МеОН (8-20 мол) при 0°C додають NiCl₂ (90 мг, 0,69 ммоль). До цієї суспензії порціями додають NaBH₄ (280 мг, 7,4 ммоль). Після завершення додавання суміш перемішують при 0°C протягом 30 хв. Реакцію зупиняють водним розчином KHSO₄ і отриману суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивають водою й розсолем і потім сушать над Na₂SO₄. Розчин фільтрують і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок безпосередньо використовують у наступній реакції без додаткового очищення.

До розчину залишку в CH₂Cl₂ при -78°C додають ДИБАЛ (1,0 М, 14,3 мол, 14,3 ммоль). Після перемішування при -78°C протягом 30 хв. реакцію зупиняють водним розчином KHSO₄ і отриману суміш екстрагують за допомогою CH₂Cl₂. Об'єднані органічні екстракти промивають водою, насиченим водним розчином NaHCO₃, водою й розсолем і потім сушать над Na₂SO₄. Розчин фільтрують і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок безпосередньо використовують у наступній реакції без додаткового очищення.

До розчину залишку в MeOH (20 мол) при 0°C додають NaBH₄ (240 мг, 6,34 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 год. реакцію зупиняють водним розчином KHSO₄ і отриману суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивають водою й розсолем і потім сушать над Na₂SO₄. Розчин фільтрують і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі й одержують проміжний продукт 94.5. Безбарвна олія; ІЕ-МС: $[M+H]^+=248$; ВЕРХ: $t_{Ret}=1,94$ хв.

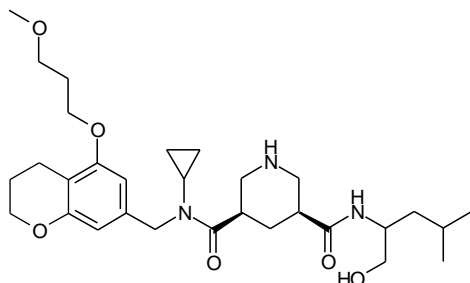
Проміжний продукт 94.6



До розчину 4-бром-5-етилтіофен-2-карбальдегіду (4,13 г, 18,8 ммоль) у толуолі (30 мол) додають Ph₃P=CHCO₂Me (9,4 г, 28,1 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 80°C протягом 40 хв., потім розбавляють сумішшю н-

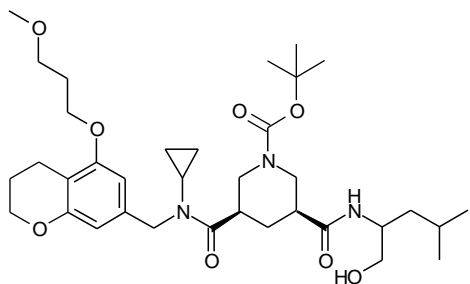
гексан/ Et_2O . Отриманий осад фільтрують крізь шар діоксиду кремнію й фільтрат випарюють у вакуумі. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі й одержують проміжний продукт 94.6. Безбарвна олія; ІЕ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=274$; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,21$ хв.

Приклад 95



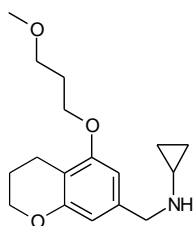
Сполуку прикладу 95 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 95.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=546$; $t_{\text{Ret}}=3,00, 3,14$ хв.

Проміжний продукт 95.1



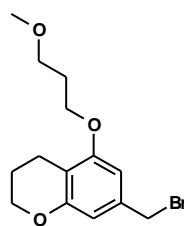
Проміжний продукт 95.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 95.2 (115 мг, 0,31 ммоль) із проміжним продуктом 33.2 (114 мг, 0,31 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=646$; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=4,02$ хв.

Проміжний продукт 95.2



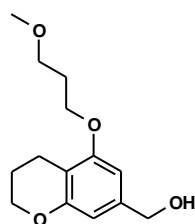
Проміжний продукт 95.2 синтезують шляхом алкілювання проміжного продукту 95.3 (468,4 мг, 1,486 ммоль) циклопропіламіном (0,12 мол, 1,78 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 98.2. Біла речовина; ІЕ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=292$; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,55$ хв.

Проміжний продукт 95.3



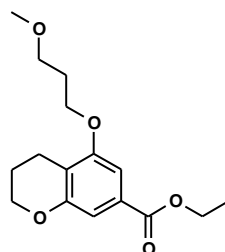
Проміжний продукт 95.3 синтезують шляхом бромовання проміжного продукту 95.4 (465,5 мг, 1,84 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 98.3. Біла речовина; ІЕ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=316$; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=2,12$ хв.

Проміжний продукт 95.4



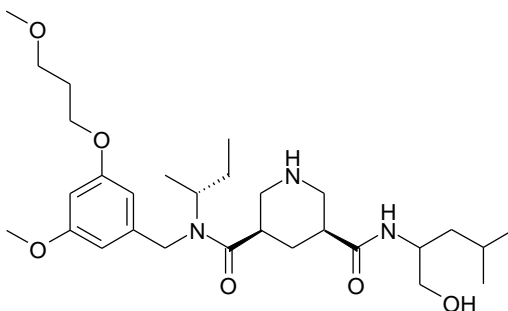
Проміжний продукт 95.4 синтезують шляхом відновлення проміжного продукту 95.5 (440,8 мг, 1,50 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 37.4. Біла речовина; ІЕ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=253$; ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=1,67$ хв.

Проміжний продукт 95.5



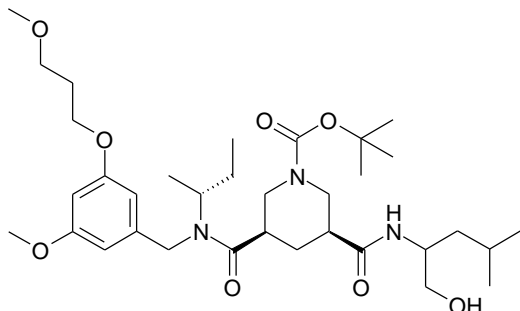
Проміжний продукт 95.5 синтезують шляхом алкілювання 4-гідрокси-2,3-дигідро-бензофуран-6-карбонової кислоти (J. Org. Chem. 1994, 59, 2043.) (1,4 г, 6,3 ммоль) 3-метоксипропан-1-олом (0,91 мол, 9,5 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 62.5. Біла речовина; ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=295$, ВЕРХ: $t_{\text{Ret}}=3,96$ хв.

Приклад 98



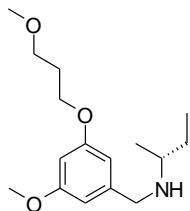
Сполуку прикладу 98 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 98.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=536$; $c_{Ret}=2,79, 2,94$ хв.

Проміжний продукт 98.1



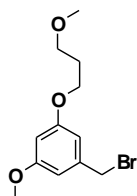
Проміжний продукт 98.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 98.2 (126 мг, 0,449 ммоль) із проміжним продуктом 33.2 (110 мг, 0,299 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=636$; ВЕРХ: $c_{Ret}=3,85$ хв.

Проміжний продукт 98.2



До розчину проміжного продукту 98.3 (150 мг, 0,52 ммоль) у ДМФ (1 мол) при кімнатній температурі додають K_2CO_3 (350 мг, 2,6 ммоль) і (R)-ізобутиламін (190 мг, 2,6 ммоль), потім суміш перемішують при 80°C. Після перемішування при 80°C протягом 2 год. реакцію зупиняють за допомогою H_2O (50 мол) і екстрагують за допомогою $EtOAc/Et_2O$ (приблизно 1/1, 50 мол). Органічний шар послідовно промивають 5% водним розчином $NaHCO_3$, H_2O і розсолем, потім сушать над Na_2SO_4 . Концентрування при зниженому тиску дає проміжний продукт 98.2. Безбарвна олія; ІЕ-МС: $[M+H]^+=282$; ВЕРХ: $c_{Ret}=2,32$ хв.

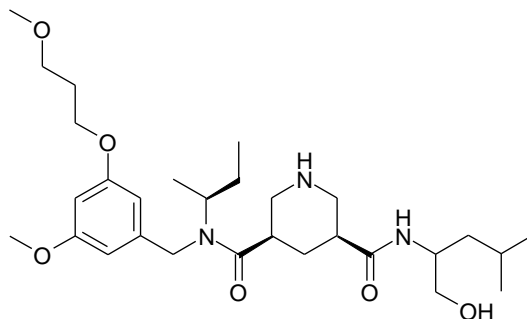
Проміжний продукт 98.3



Суміш проміжного продукту 37.4 (11,1 г, 49,0 ммоль), PPh_3 (21,9 г, 83,5 ммоль) і NBS (13,2 г, 74,2 ммоль) у ДХМ (170 мол) перемішують в атмосфері N_2 при КТ. Після перемішування протягом 14 год. реакційну суміш концентрують при зниженому тиску й очищують за допомогою

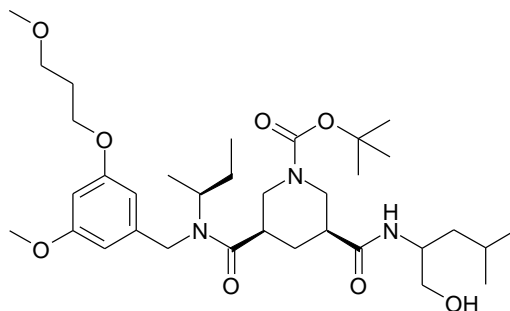
флеш-хроматографії на силікагелі й одержують проміжний продукт 98.3 у вигляді безбарвної олії; ІЕ-МС: $M^+=291$; ВЕРХ: $c_{Ret}=4,09$ хв.

Приклад 99



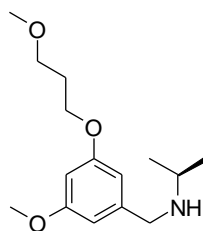
Сполуку прикладу 99 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 99.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=536$; $c_{Ret}=2,79, 2,94$ хв.

Проміжний продукт 99.1



Проміжний продукт 99.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 99.2 (126 мг, 0,449 ммоль) із проміжним продуктом 33.2 (110 мг, 0,299 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=636$; ВЕРХ: $c_{Ret}=3,85$ хв.

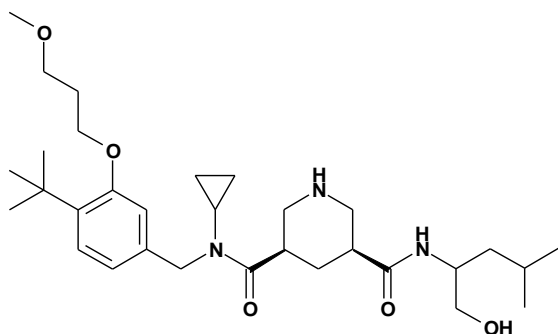
Проміжний продукт 99.2



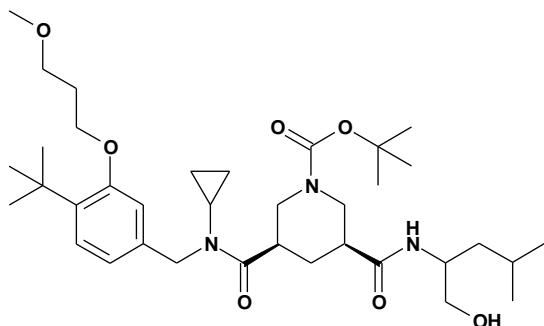
Проміжний продукт 99.2 синтезують шляхом алкілювання (S)-ізобутиламіну (190 мг, 2,6 ммоль) проміжним продуктом 98.3 (150 мг, 0,52 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 98.2. Безбарвна олія; ІЕ-МС: $[M+H]^+=282$; ВЕРХ: $c_{Ret}=2,31$ хв.

Приклад 100

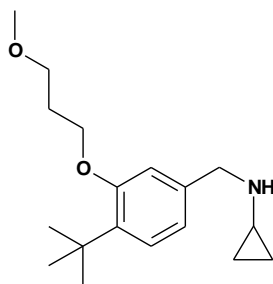
503



Сполуку прикладу 100 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 100.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=546$; $ctRet=3,12, 3,22$ хв.
Проміжний продукт 100.1



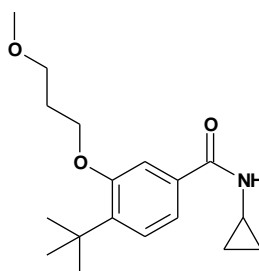
Проміжний продукт 100.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 100.2 (50 мг, 0,172 ммоль) із проміжним продуктом 33.2 (54 мг, 0,145 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=646$; ВЕРХ: $ctRet=4,52$ хв.
Проміжний продукт 100.2



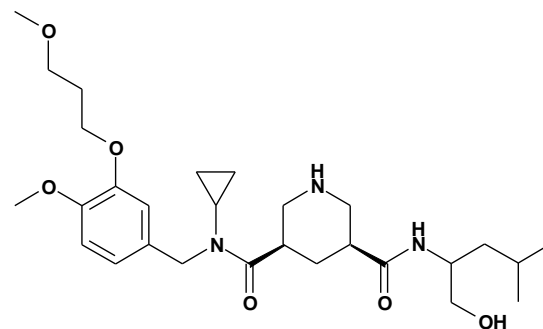
Проміжний продукт 100.2 синтезують шляхом відновлення проміжного продукту 100.3 (125 мг, 0,41 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 78.2. Безбарвна олія; ІЕ-МС: $[M+H]^+=292$; ВЕРХ: $ctRet=2,92$ хв.
Проміжний продукт 100.3

96282

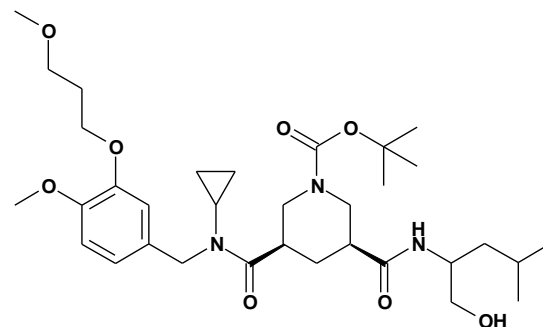
504



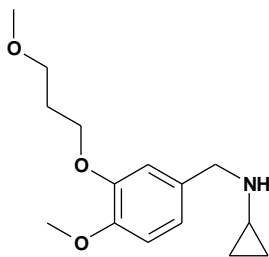
Проміжний продукт 100.3 синтезують шляхом конденсації 4-трет-бутил-3-(3-метоксипропокси)-бензойної кислоти (112 мг, 0,42 ммоль) із циклопропіламіном (44 мкл, 0,63 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=306$; ВЕРХ: $ctRet=3,88$ хв.
Приклад 101



Сполуку прикладу 101 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 101.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=520$; $ctRet=2,32, 2,43$ хв.
Проміжний продукт 101.1

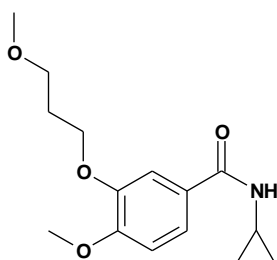


Проміжний продукт 101.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 101.2 (46 мг, 0,172 ммоль) із проміжним продуктом 33.2 (54 мг, 0,145 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=620$; ВЕРХ: $ctRet=3,43$ хв.
Проміжний продукт 101.2



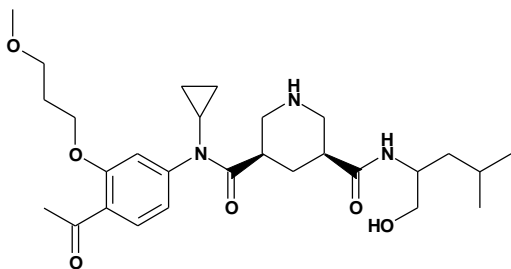
Проміжний продукт 101.2 синтезують шляхом відновлення проміжного продукту 101.3 (115 мг, 0,42 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 78.2. безбарвна олія; ІЕ-МС: $[M+H]^+=266$; ВЕРХ: $t_{Ret}=1,87$ хв.

Проміжний продукт 101.3



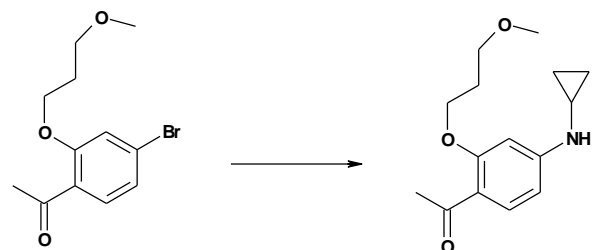
Проміжний продукт 101.3 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 78.4 (100 мг, 0,42 ммоль) із циклопропіламіном (44 мкл, 0,63 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=280$; ВЕРХ: $t_{Ret}=2,82$ хв.

Приклад 102



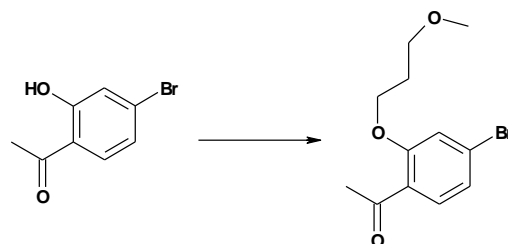
Сполуку прикладу 102 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 33.2 (112 мг, 0,3 ммоль) і проміжний продукти 102.1 (79 мг, 0,3 ммоль) з наступним видаленням захисної групи аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $M+H=517$; $t_{Ret}=2,49, 2,66$ хв.

Проміжний продукт 102.1



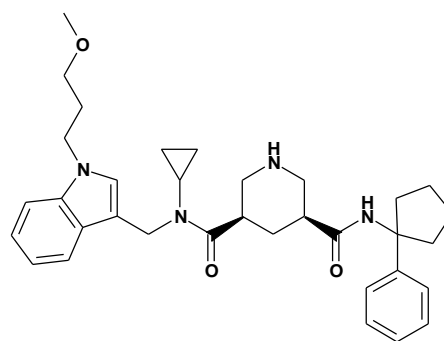
Проміжний продукт 102.2 (540 мг, 1,88 ммоль), циклопропіламін (322 мг, 5,64 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (191 мг, 0,2 ммоль), рац-бінаф (392 мг, 0,62 ммоль) і трет-бутоксид натрію (303 мг, 3,2 ммоль) у толуолі (10 мол) перемішують при $80^\circ C$ протягом 1,5 год. Після додавання води реакційну суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Органічні фази промивають насиченим водним розчином $NaHCO_3$, розсоллом і сушать ($MgSO_4$). Концентрування при зниженому тиску й очищення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі дає проміжний продукт 102.1: безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=397$; $t_{Ret}=1,97$ хв.

Проміжний продукт 102.2



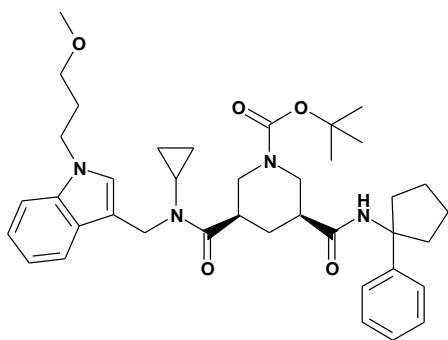
До розчину 4-бром-2-гідроксиацетофенону (2,3 г, 10,7 ммоль) у ДМФ додають K_2CO_3 (4,4 г, 32 ммоль), 3-метоксипропіловий ефір толуол-4-сульфонової кислоти (3,1 г, 12,84 ммоль) і KI (355 мг, 2,14 ммоль). Реакційну суміш перемішують при $60^\circ C$ протягом 5 год. Після додавання води суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають водою й розсоллом і сушать ($MgSO_4$). Концентрування при зниженому тиску й очищення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі дає проміжний продукт 102.2: блідо-жовта кристалічна речовина, ІЕ-МС: $M+H=288$; $t_{Ret}=3,65$ хв.

Приклад 103



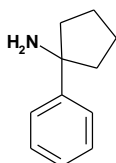
Сполуку прикладу 103 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 103.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=557$; $t_{Ret}=3,35$ хв.

Проміжний продукт 103.1



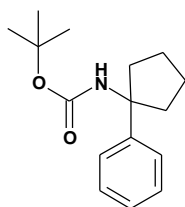
Проміжний продукт 103.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 55.2 (100 мг, 0,195 ммоль) і проміжного продукту 103.2 (58 мг, 0,293 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 39.1. ІЕ-МС: $M+H=657$: $c_{Ret}=4,45$ хв.

Проміжний продукт 103.2



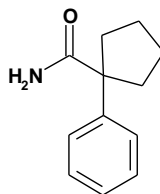
Проміжний продукт 103.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 103.3 (490 мг, 1,9 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС=167: $c_{Ret}=1,86$ хв.

Проміжний продукт 103.3



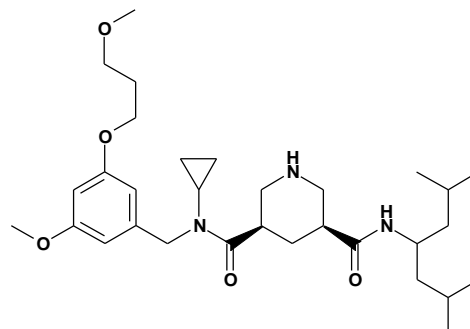
Суміш проміжного продукту 103.4 (1 г, 5,3 ммоль) і [біс(трифторацетокси)йод]бензолу (3,4 г, 8 ммоль) в t -BuOH (12 мол) перемішують при 90°C . Через 2 год. до суміші додають піридин і суміш перемішують при цій же температурі. Ще Через 6 год. реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури й розбавляють за допомогою H_2O (50 мол) і екстрагують за допомогою EtOAc (100 мол). Органічну фазу послідовно промивають 5% водним розчином KHSO_4 , 5% водним розчином NaHCO_3 , H_2O і розсоллом, потім сушать над Na_2SO_4 і концентрують у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової хроматографії на SiO_2 дає проміжний продукт 103.3: Біла тверда речовина: ІЕ-МС=262: $c_{Ret}=4,10$ хв.

Проміжний продукт 103.4



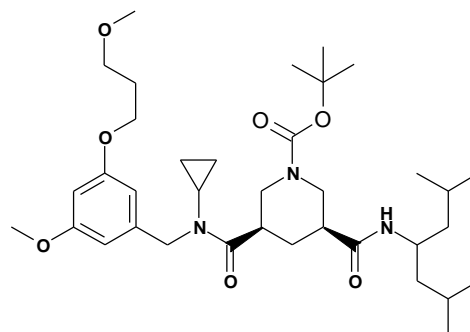
Суміш 1-фенілциклопентанкарбонітрилу (CAS 77-57-6, 3 г, 18 ммоль) і водний розчин KOH (8 М в H_2O , 20 мол) в EtOH (20 мол) перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Через 8 год. реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури й виливають у суміш лід/5% водний розчин KHSO_4 (приблизно 1:1 про./про.) і екстрагують за допомогою Et₂O (200 мол). Органічну фазу послідовно промивають 5% водним розчином KHSO_4 , H_2O і розсоллом, потім сушать над Na_2SO_4 і концентрують у вакуумі. Залишок суспендують у суміші гексан/Et₂O, і отриману тверду речовину збирають фільтруванням і одержують проміжний продукт 103.4: Біла тверда речовина: ІЕ-МС=262: $c_{Ret}=190$ хв.

Приклад 104



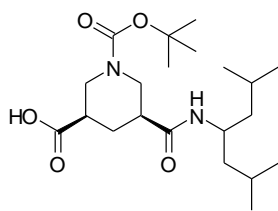
Сполуку прикладу 104 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 104.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=546$: $c_{Ret}=3,53$ хв.

Проміжний продукт 104.1



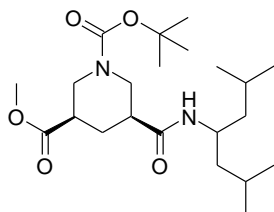
Проміжний продукт 104.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 104.2 (80 мг, 20 ммоль) і проміжний продукти 62.2 (80 мг, 30 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 39.1: ІЕ-МС: $M+H=646$: $c_{Ret}=4,67$ хв.

Проміжний продукт 104.2



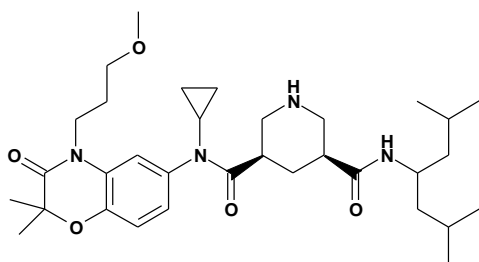
До розчину LiOH·H₂O (101 мг, 2,4 ммоль) в H₂O (5 мол) при 0°C додають розчин проміжного продукту 104.3 (470 мг, 1,14 ммоль) у ТГФ (5 мол), потім суміш перемішують при 0°C. Через 1,5 год. реакцію зупиняють 5% водним розчином KHSO₄ (30 мол) і екстрагують за допомогою EtOAc. Органічну фазу промивають 5% водним розчином KHSO₄, H₂O і розсолом, потім сушать над Na₂SO₄. Розчин фільтрують і фільтрат випарюють у вакуумі й одержують проміжний продукт 104.2. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: [M+H]⁺=3,86; ВЕРХ: c_{tRet}=399 хв.

Проміжний продукт 104.3



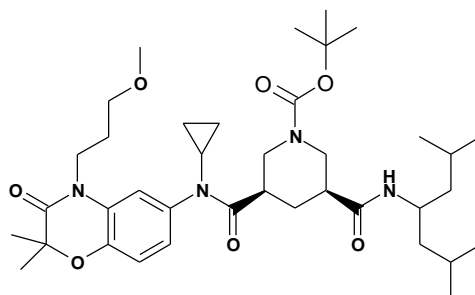
До розчину (3S, 5R)-вихідної речовини-F (400 мг, 1,4 ммоль) і 1-зобутил-3-метилбутиламіногідрохлориду (CAS No. 65530-92-9, JACS 1944, 66, 1516-1520.) в CH₂Cl₂ (5 мол) додають EDCI·HCl (400 мг, 2,1 ммоль), HOAt (286 мг, 2,1 ммоль) і Et₃N (253 мкл, 1,8 ммоль), потім суміш перемішують при кімнатній температурі. Через 1 год. реакцію зупиняють за допомогою H₂O (50 мол) і екстрагують за допомогою EtOAc (100 мол). Об'єднану органічну фазу послідовно промивають 5% водним розчином KHSO₄, 5% водним розчином NaHCO₃, H₂O і розсолом, потім сушать над Na₂SO₄ і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою колонової хроматографії на силікагелі й одержують проміжний продукт 104.3. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: [M+H]⁺=413; ВЕРХ: c_{tRet}=4,29 хв.

Приклад 105



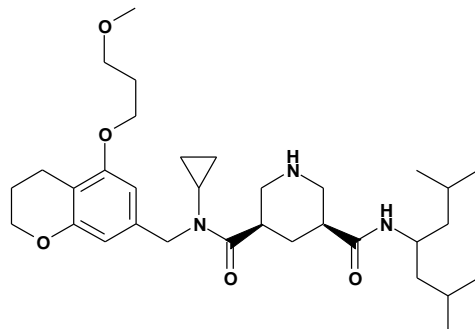
Сполуку прикладу 105 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 105.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу

19: ІЕ-МС: M+H=585: c_{tRet}=3,46 хв.
Проміжний продукт 105.1



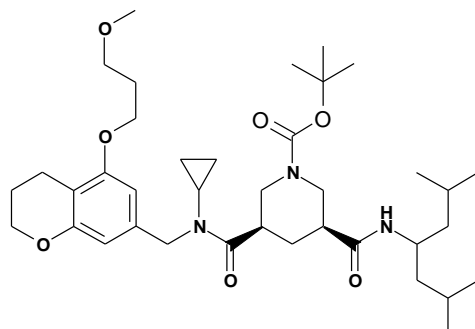
Проміжний продукт 105.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 105.2 (80 мг, 0,2 ммоль) і проміжний продукти 87.2 (61 мг, 0,2 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 19.1: ІЕ-МС: M+H=685: c_{tRet}=2,28 хв.

Приклад 106



Сполуку прикладу 106 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 106.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: M+H=572: c_{tRet}=3,60 хв.

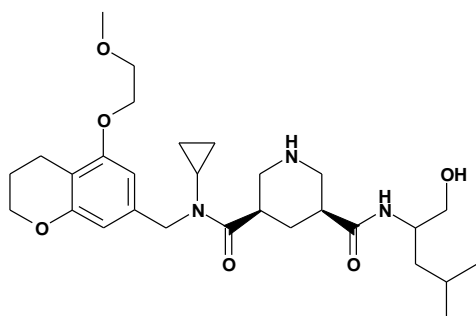
Проміжний продукт 106.1



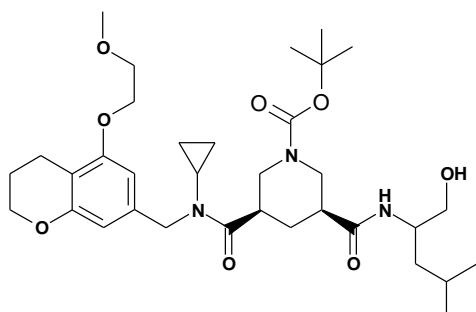
Проміжний продукт 106.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 106.2 (103,0 мг, 0,26 ммоль) і проміжного продукту 95.2 (97,6 мг, 0,33 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 39.1: ІЕ-МС: M+H=672: b_{tRet}=2,36 хв.

Приклад 107

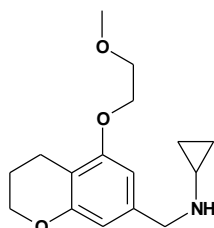
512



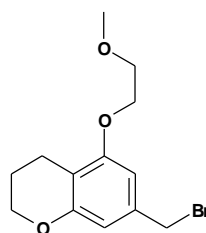
Проміжний продукт 107.1



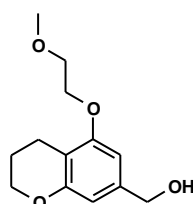
Проміжний продукт 107.2



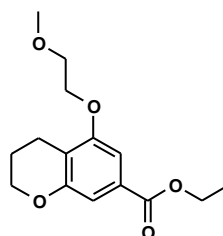
Проміжний продукт 107.3



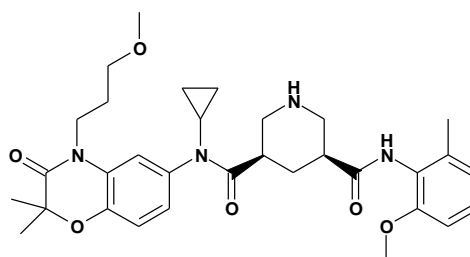
Проміжний продукт 107.4



Проміжний продукт 107.5

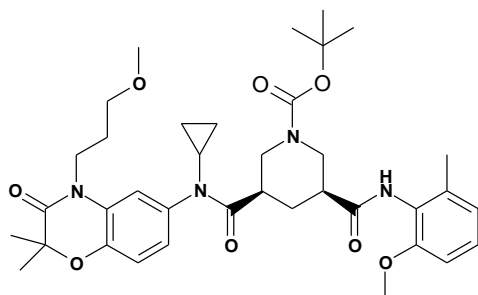


Приклад 108



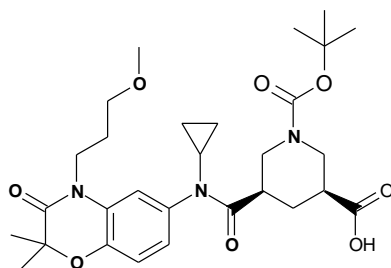
Сполуку прикладу 108 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 108.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу

19: IE-MC: M+H=579: c_{Ret} =2,85 хв.
Проміжний продукт 108.1



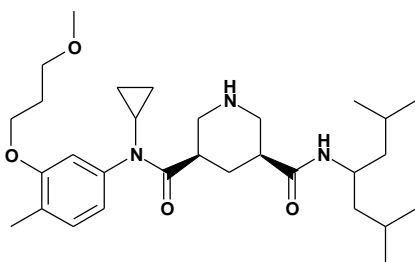
Проміжний продукт 108.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,179 ммоль) і 2-метокси-5-метиланіліну (24,5 мг, 0,179 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 19.1: IE-MC: M+H=679: c_{Ret} =2,01 хв.

Проміжний продукт 108.2



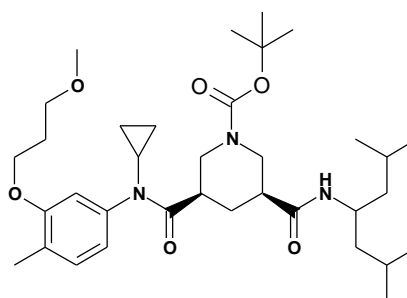
Проміжний продукт 108.2 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 87.2 (609 мг, 2 ммоль) і (3R, 5S)-вихідної речовини-F (24,5 мг, 0,179 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 19.1, з наступним гідролізом водним розчином 1 н. NaOH IE-MC: M+H=560: c_{Ret} =1,87 хв.

Приклад 109



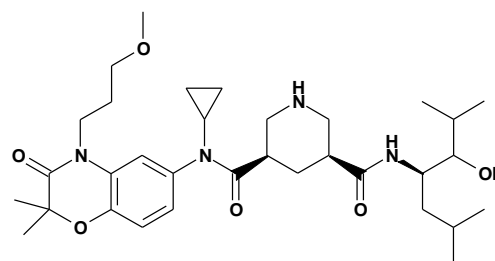
Сполуку прикладу 109 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 109.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: IE-MC: M+H=516: c_{Ret} =3,70 хв.

Проміжний продукт 109.1



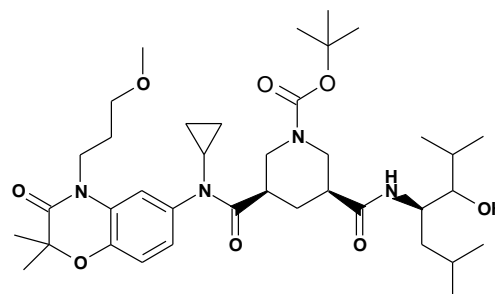
Проміжний продукт 109.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 104.2 (72 мг, 0,181 ммоль) і проміжного продукту 64.2 (72 мг, 0,3 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 19.1: IE-MC: M+H=616: c_{Ret} =2,36 хв.

Приклад 110



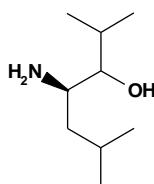
Сполуку прикладу 110 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 110.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: IE-MC: M+H=601: c_{Ret} =2,96, 3,06 хв.

Проміжний продукт 110.1



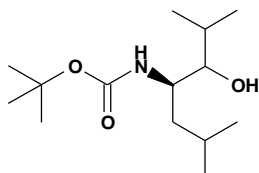
Проміжний продукт 110.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (156,6 мг, 0,28 ммоль) і проміжного продукту 110.2 (56,4 мг, 0,288 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 39.1: IE-MC: M+H=701: c_{Ret} =4,01, 4,06 хв.

Проміжний продукт 110.2



Проміжний продукт 110.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 110.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: головний ізомер ІЕ-МС: $M+H=160$: $c_{\text{Ret}}=1,81$ хв. другорядний ізомер ІЕ-МС: $M+H=160$: $c_{\text{Ret}}=1,87$ хв.

Проміжний продукт 110.3

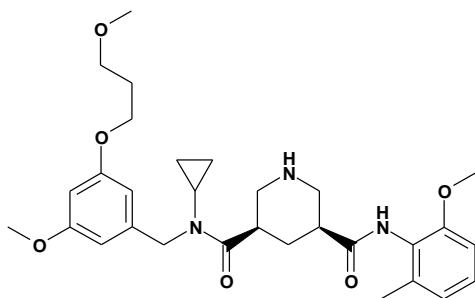


До розчину метилового ефіру (R)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-4-метилпентанової кислоти (1,762 г, 7,2 ммоль, CAS 133467-01-3) у толуолі (30 мол) в атмосфері N_2 при -78°C протягом 1 год. повільно додають ДИБАЛ (16,8 мол 0,94 М у гексані, 15,8 ммоль). Реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом 30 хв. До розчину реакційної суміші при -78°C додають MeOH (2,0 мол). Отриманий розчин нагрівають до КТ. Додають розчин солі Рошеле (7,4 г, 26,3 ммоль) в H_2O (30 мол). Реакційну суміш перемішують при КТ протягом 15 хв. і фільтрують крізь целіт і екстрагують за допомогою Et_2O . Органічну фазу сушать над $MgSO_4$, концентрують при зниженому тиску й одержують неочищений альдегід (сCAS 116662-96-5).

До розчину неочищеного альдегіду в толуолі (30 мол) в атмосфері N_2 при -78°C додають i-PrLi (33 мол 0,7 М у пентані, 23,1 ммоль). Температури дають підвищитися до КТ. Реакційну суміш протягом декількох хвилин перемішують при КТ. Потім до розчину додають насичений водний розчин NH_4Cl і екстрагують за допомогою $EtOAc$. Органічну фазу сушать над Na_2SO_4 , концентрують при зниженому тиску й одержують неочищений продукт. Неочищений продукт очищають за допомогою хроматографії на силікагелі й одержують бажаний спирт (співвідношення діастереоізомерів=1,25/1). Ці два діастереоізомери можна розділити за допомогою хроматографії на силікагелі.

головний ізомер ІЕ-МС: $M+H=204$: $c_{\text{Ret}}=3,66$ хв. другорядний ізомер ІЕ-МС: $M+H=204$: $c_{\text{Ret}}=3,81$ хв.

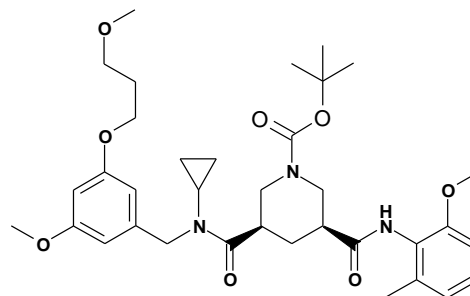
Приклад 111



Сполуку прикладу 111 синтезують шляхом

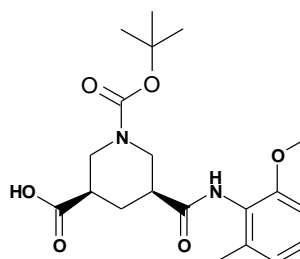
видалення захисної групи із проміжного продукту 111.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=540$: $c_{\text{Ret}}=2,90$ хв.

Проміжний продукт 111.1



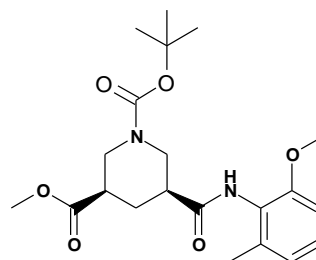
Проміжний продукт 111.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 111.2 (60 мг, 0,15 ммоль) і проміжного продукту 62.2 (61 мг, 0,23 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 39.1: ІЕ-МС: $M+H=640$: $c_{\text{Ret}}=3,94$ хв.

Проміжний продукт 111.2



Проміжний продукт 111.2 синтезують шляхом омилання проміжного продукту 111.3 аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2: біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=393$; ВЕРХ: $c_{\text{Ret}}=2,93$ хв.

Проміжний продукт 111.3



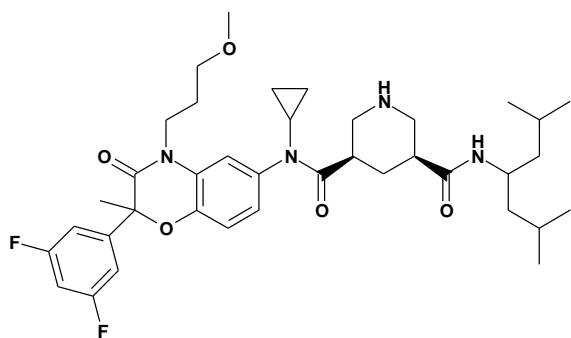
Проміжний продукт 111.3 синтезують шляхом конденсації (3S, 5R)- вихідні речовини-F і 5-метиланіліну аналогічно одержанню проміжного продукту 13.3: біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=407$; ВЕРХ: $c_{\text{Ret}}=3,34$ хв.

Приклад 112

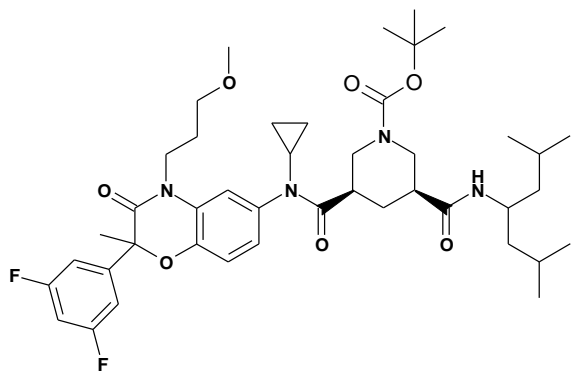
517

96282

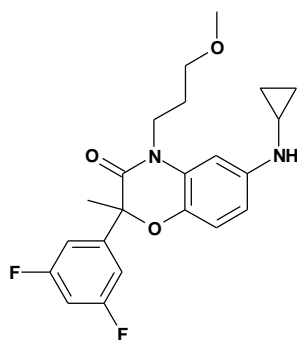
518



Сполуку прикладу 112 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 112.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=682$: $ct_{Ret}=4,04$ хв.
Проміжний продукт 112.1

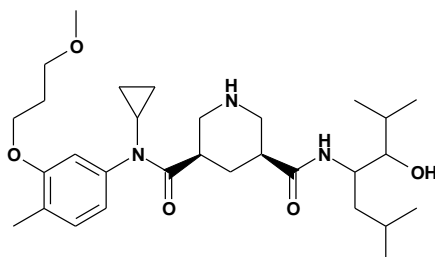


Проміжний продукт 112.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 105.1 (22 мг, 0,055 ммоль) і проміжного продукту 112.2 (22 мг, 0,055 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 19.1: ІЕ-МС: $M+H=782$: $bt_{Ret}=2,40$ хв.
Проміжний продукт 112.2

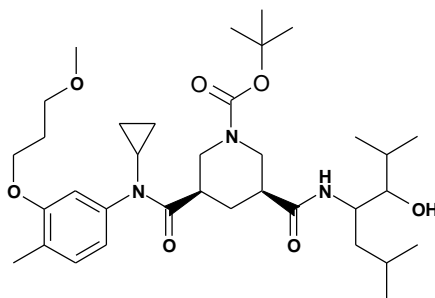


Суміш 6-бром-2-(3,5-дифторфеніл)-4-(3-метоксипропіл)-2-метил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону (144 мг, 0,338 ммоль), циклопропіламіну (38 мг, 0,666 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (15 мг, 0,016 ммоль), NaO^tBu (39 мг, 0,406 ммоль) і біфеніл-2-ілді-трет-бутилфосфану (15 мг, 0,0503 ммоль) у толуолі (1,6 мол) нагрівають в атмосфері N_2 при $80^\circ C$ протягом 3,5 ч. Після фільтрування крізь шар целіту фільтрат концентрують. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на

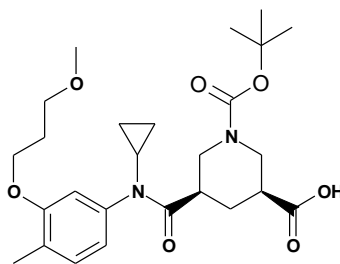
силікагелі й одержують проміжний продукт 112.2: ІЕ-МС: $M+H=402$: $bt_{Ret}=2,08$ хв.
Приклад 113



Сполуку прикладу 113 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 113.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=532$: $ct_{Ret}=3,11, 3,19$ хв.
Проміжний продукт 113.1

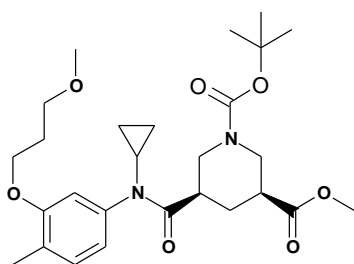


Проміжний продукт 113.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 113.2 (117 мг, 0,237 ммоль) і проміжного продукту 110.2 (116 мг, 0,594 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 39.1: ІЕ-МС: $M+H=632$: $bt_{Ret}=2,14$ хв.
Проміжний продукт 113.2



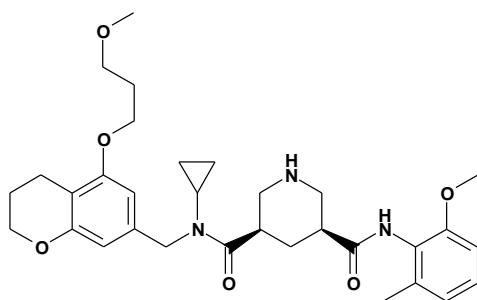
Проміжний продукт 113.2 синтезують шляхом омилення проміжного продукту 113.3 аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2: біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=491$; ВЕРХ: $bt_{Ret}=1,95$ хв.
Проміжний продукт 113.3

519



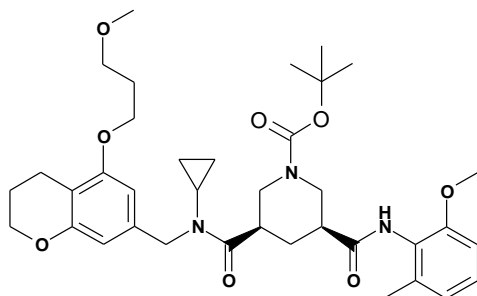
Проміжний продукт 113.3 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 64.2 (234 мг, 0,993 ммоль) і (3R, 5S)-вихідної речовини-F (200 мг, 0,696 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 19.1: ІЕ-МС: М+Н=505: $t_{\text{Ret}}=2,13$ хв.

Приклад 114



Сполуку прикладу 114 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 114.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: М+Н=566: $t_{\text{Ret}}=3,08$ хв.

Проміжний продукт 114.1

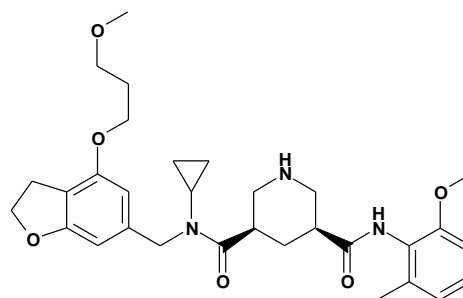


Проміжний продукт 114.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 114.2 (150 мг, 0,38 ммоль) і проміжного продукту 95.2 (160 мг, 0,55 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 39.1: ІЕ-МС: М+Н=606: $t_{\text{Ret}}=4,16$ хв.

Приклад 115

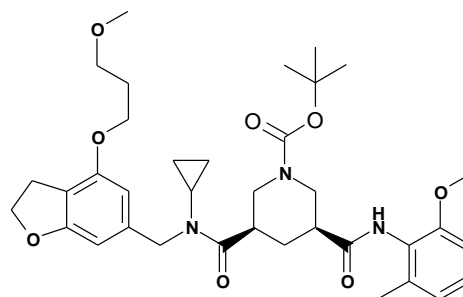
96282

520



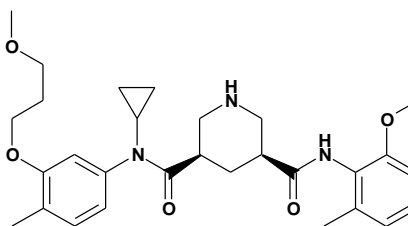
Сполуку прикладу 115 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 115.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: М+Н=552: $t_{\text{Ret}}=2,94$ хв.

Проміжний продукт 115.1



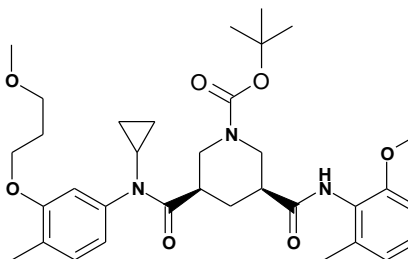
Проміжний продукт 115.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 111.2 (85 мг, 0,22 ммоль) і проміжного продукту 92.2 (63 мг, 0,226 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 39.1: ІЕ-МС: М+Н=652: $t_{\text{Ret}}=3,97$ хв.

Приклад 116



Сполуку прикладу 116 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 116.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: М+Н=510: $t_{\text{Ret}}=2,97$ хв.

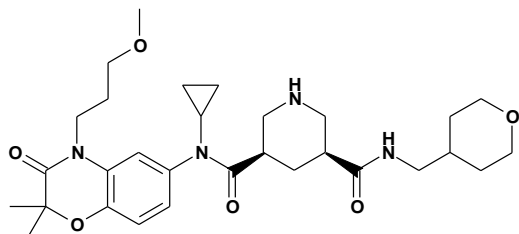
Проміжний продукт 116.1



Проміжний продукт 116.1 синтезують шляхом

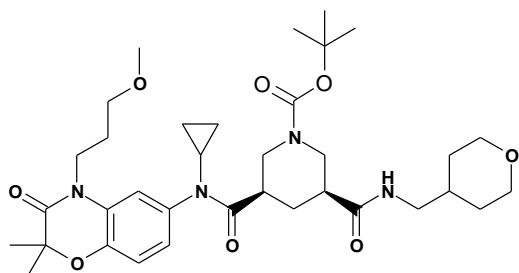
конденсації проміжного продукту 111.2 (78 мг, 0,197 ммоль) і проміжного продукту 64.2 (118 мг, 0,50 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 19.1: ІЕ-МС: $M+H=610$: $c_{Ret}=4,11$ хв.

Приклад 117



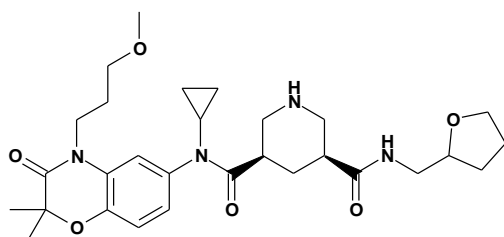
Сполуку прикладу 117 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 117.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=557$: $c_{Ret}=2,47$ хв.

Проміжний продукт 117.1



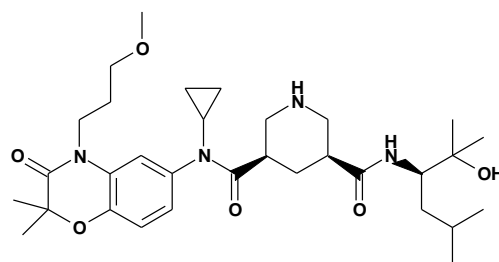
Проміжний продукт 117.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (50 мг, 0,09 ммоль) з 4-амінометилтетрагідропіраном (21 мг, 0,18 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=657$: $c_{Ret}=3,43$ хв.

Приклад 118



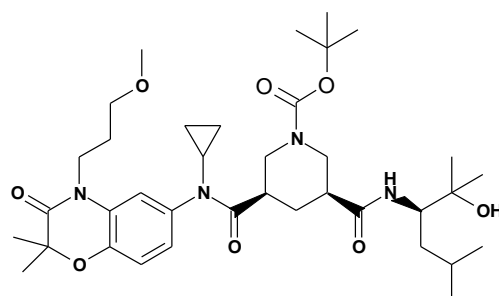
Проміжний продукт 108.2 (50 мг, 0,09 ммоль) вводять у реакцію сполучення з 4-амінометилтетрагідропіраном (21 мг, 0,18 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. Отриманий продукт сполучення обробляють сумішшю 4 н. HCl-1, 4-діоксан з наступним концентруванням і одержують бажану сполуку. ІЕ-МС: $M+H=543$: $c_{Ret}=2,51$ хв.

Приклад 119



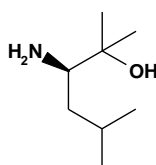
Сполуку прикладу 119 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 119.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=586$: $c_{Ret}=2,70$ хв.

Проміжний продукт 119.1



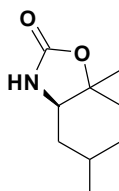
Проміжний продукт 119.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,178 ммоль) із проміжним продуктом 119.2 (32 мг, 0,178 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=687$: $c_{Ret}=3,79$ хв.

Проміжний продукт 119.2



Проміжний продукт 119.2 синтезують шляхом омилення проміжного продукту 119.3 аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2: ІЕ-МС: $M+H=146$: $b_{Ret}=1,20$ хв.

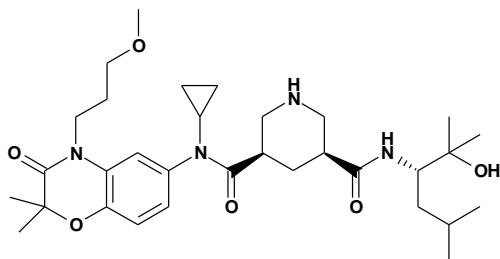
Проміжний продукт 119.3



До розчину метилового ефіра (R)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-4-метилпентанової кислоти (1,762 г, 7,2 ммоль, CAS 133467-01-3) у ТГФ (20 мол) в атмосфері N_2 при $-78^\circ C$ додають MeLi (4,3 мол 3,0 М у діетоксиетані, 13,04 ммоль). Після перемішування при КТ протягом 30 хв додають

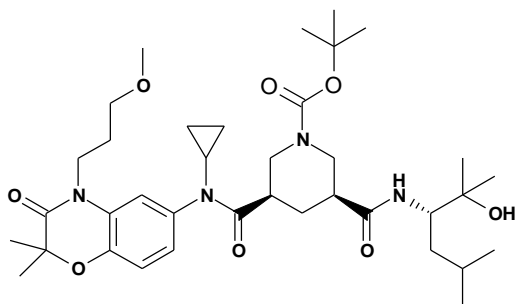
насичений водний розчин NH_4Cl . Реакційну суміш екстрагують за допомогою EtOAc . Органічну фазу сушать над Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску й одержують неочищений продукт. Неочищений продукт очищають за допомогою хроматографії на силікагелі й одержують проміжний продукт 119.3 (699,6 мг). ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=172$: $\text{b}^{\text{t}}_{\text{Ret}}=1,55$ хв.

Приклад 120



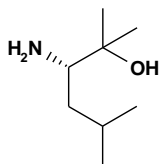
Сполуку прикладу 120 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 120.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=587$: $\text{c}^{\text{t}}_{\text{Ret}}=2,87$ хв.

Проміжний продукт 120.1



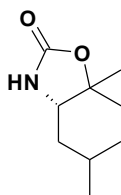
Проміжний продукт 120.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,178 ммоль) із проміжним продуктом 120.2 (46 мг, 0,253 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=687$: $\text{c}^{\text{t}}_{\text{Ret}}=3,74$ хв.

Проміжний продукт 120.2



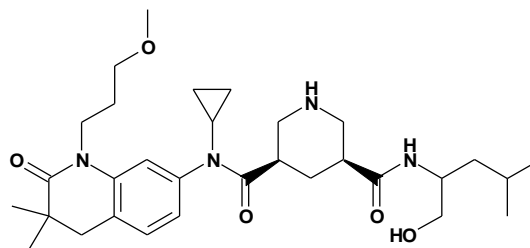
Проміжний продукт 120.2 синтезують шляхом омилення проміжного продукту 120.3 аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2: ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=146$: $\text{b}^{\text{t}}_{\text{Ret}}=1,23$ хв.

Проміжний продукт 120.3



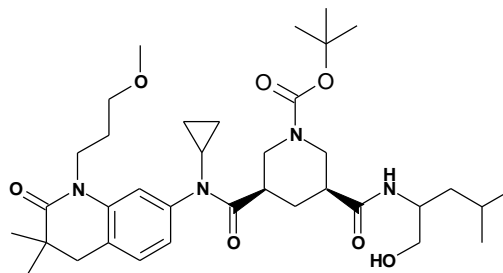
До розчину метилового ефіру (S)- 4-метилпентанової кислоти (543,0 мг, 2,213 ммоль, CAS 63096-02-6) у ТГФ (15 мол) в атмосфері N_2 при -78°C додають MeLi (4,3 мол 3,0 М у диетоксигетані, 13,04 ммоль). Після перемішування при КТ протягом ночі додають насичений водний розчин NH_4Cl . Реакційну суміш екстрагують за допомогою EtOAc . Органічну фазу сушать над Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску й одержують неочищений продукт. Неочищений продукт очищають за допомогою хроматографії на силікагелі й одержують проміжний продукт 120.3 (243,6 мг). ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=172$: $\text{b}^{\text{t}}_{\text{Ret}}=1,55$ хв.

Приклад 121



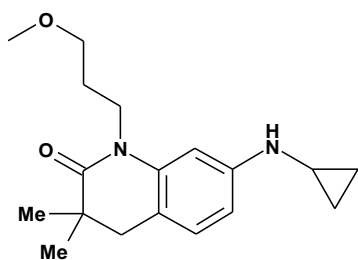
Сполуку прикладу 121 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 121.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=557$: $\text{c}^{\text{t}}_{\text{Ret}}=2,60$, 2,76 хв.

Проміжний продукт 121.1



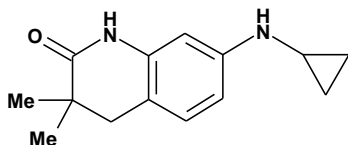
Проміжний продукт 121.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 33.2 (112 мг, 0,3 ммоль) і проміжного продукту 121.2 (91 мг, 0,3 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 19.1: ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=657$: $\text{b}^{\text{t}}_{\text{Ret}}=1,90$ хв

Проміжний продукт 121.2



При 0°C розчин проміжного продукту 121.3 (2,62 г, 11,4 ммоль) і 1-метокси-3-(п-толуолсульфонілокси)пропану (3,31 г, 13,5 ммоль) у ДМФ (40 мол) обробляють за допомогою KI (0,57 г, 3,43 ммоль). Після додавання 60% NaH (0,55 г, 13,5 ммоль) протягом 5 хв суміш перемішують при 0°C протягом 30 хв, нагрівають до 60°C, перемішують протягом 13 год. і обробляють за допомогою H₂O (200 мол). Після екстракції суміші за допомогою EtOAc (2×30 мол) і Et₂O (2×30 мол) об'єднаний органічний шар промивають за допомогою H₂O (2×25 мол), сушать (Na₂SO₄) і випарюють. Флеш-Хроматографія на SiO₂ (120 г, гексан/EtOAc 3:2) дає проміжний продукт 121.2 у вигляді ясно-жовтої твердої речовини. R_f (гексан/EtOAc 3:2) 0,47. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 0,49-0,53 (m, 2H), 0,70-0,76 (m, 2H), 1,12 (s), 1,86-1,95 (m, 2H), 2,38-2,44 (m, 1H), 2,61 (s), 3,32 (s), 3,44 (t, J=6,0), 3,93 (t, J=9,0), 4,17 (br. s), 6,45 (dd, J=9,0, 0,4), 6,52 (d, J=0,4), 6,92 (d, J=9,0). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃) 175,6 (s), 148,2 (s), 140,0 (s), 128,9 (d), 114,4 (s), 107,1 (d), 100,0 (d), 70,5 (t), 58,6 (q), 40,3 (t), 39,5 (t), 37,5 (s), 27,7 (t), 25,4 (d), 24,5 (2q), 7,4 (2t).

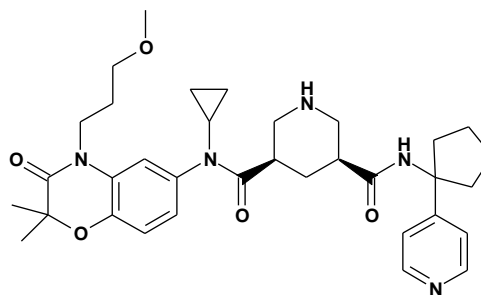
Проміжний продукт 121.3



При кімнатній температурі метанольну суспензію (23 мол) 3,3,7-триаміно-3,4-дигідро-1H-хінолін-2-ону (Y. Matsumoto, R. Tsuzuki, A. Matsuhisa, T. Yoden, Y. Yamagiwa, I. Yanagisawa, T. Shibamura, H. Nohira, Bioorg. Med. Chem. 2000, 8, 393) (2,85 г, 15,0 ммоль) обробляють за допомогою AcOH (6,0 мол) і [(1-етоксициклопропіл)-окси]триметилсилану (3,0 мол, 15,0 ммоль), нагрівають до 70°C і перемішують протягом 2 год. при кип'ятінні зі зворотним холодильником (при цьому суміш переходить із суспензії в гомогенний розчин). При цій же температурі до цього розчину протягом 5 хв по краплинах додають метанольний розчин (5,0 мол) NaBH₃CN (1,02 г, 16,2 ммоль) і отриману суміш перемішують при 70°C при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 2 год. і обробляють за допомогою CH₂Cl₂ (100 мол) і 5 н. NaOH (50 мол). Після поділу обох шарів водний шар екстрагують за допомогою CH₂Cl₂ (3×30 мол). Об'єднаний органічний шар промивають розсоллом (40 мол), сушать (Na₂SO₄) і випарюють. Флеш-Хроматографія на SiO₂ (130 г,

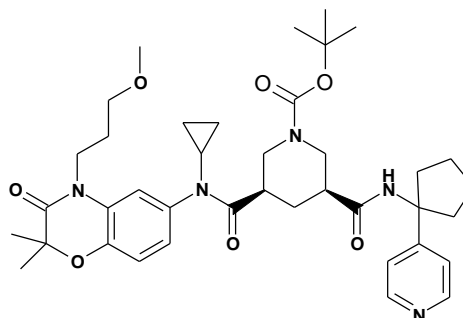
гексан/EtOAc 1:1) дає проміжний продукт 121.3 у вигляді ясно-жовтої твердої речовини. R_f (гексан/EtOAc 1:1) 0,48. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 0,47-0,52 (m, 2H), 0,69-0,75 (m, 2H), 1,20 (s), 2,38-2,43 (m, 1H), 2,66 (s), 4,14 (br. s), 6,19 (d, J=0,4), 6,40 (dd, J=9,0, 0,4), 6,91 (d, J=9,0), 7,71 (br. s). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃) 176,9 (s), 148,3 (s), 137,6 (s), 129,0 (d), 112,4 (s), 107,9 (d), 99,4 (d), 39,6 (t), 37,7 (s), 25,3 (d), 24,5 (2q), 7,4 (2t).

Приклад 122



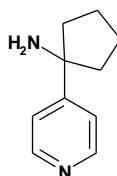
Сполуку прикладу 122 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 122.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: M+H=604: c_tRet=2,45 хв.

Проміжний продукт 122.1



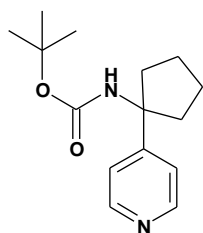
Проміжний продукт 122.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (50 мг, 0,089 ммоль) із проміжним продуктом 122.2 (32 мг, 0,14 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: M+H=704: c_tRet=3,21 хв.

Проміжний продукт 122.2



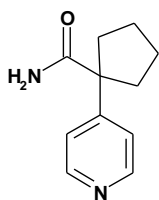
Проміжний продукт 122.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 122.3 (580 мг, 2,21 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2: ІЕ-МС: M+H=163: c_tRet=0,43 хв.

Проміжний продукт 122.3



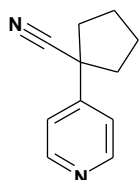
Проміжний продукт 122.3 синтезують шляхом перегрупування проміжного продукту 122.4 (600 мг, 3,15 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.3: ІЕ-МС: $M+H=263$: $c_{Ret}=2,14$ хв.

Проміжний продукт 122.4



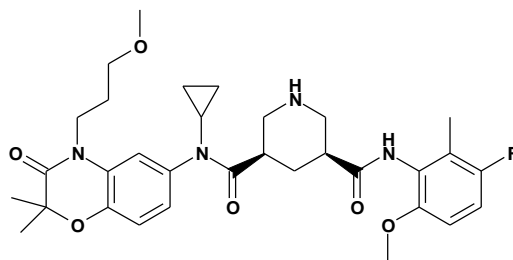
Суміш проміжного продукту 122.5 (900 мг, 5,23 ммоль) і триметилсиланолята калію (1,5 г, 10,4 ммоль) у толуолі (50 мол) перемішують при 100°C. Через 16 год. реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури й розбавляють за допомогою H_2O (100 мол) і екстрагують за допомогою $EtOAc$ (200 мол). Органічну фазу послідовно промивають за допомогою H_2O і розсол, потім сушать над Na_2SO_4 . Розчин фільтрують і розчинник випарюють у вакуумі й одержують проміжний продукт 122.4: Біла тверда речовина: ІЕ-МС=191: $c_{Ret}=1,15$ хв.

Проміжний продукт 122.5



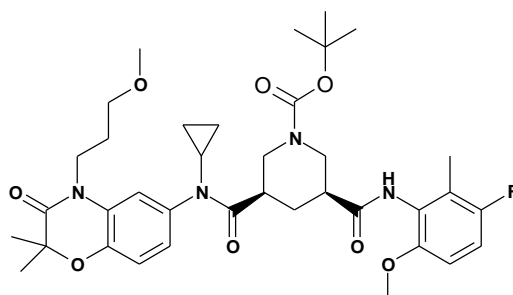
Суміш циклопентанкарбонітрилу (800 мг, 8,4 ммоль), 4-хлорпіридингідрохлориду (1,9 г, 12,6 ммоль) і $KHMDS$ (5 г, 25 ммоль) у ТГФ (20 мол) перемішують при 70°C. Через 16 год. реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури й виливають в H_2O і екстрагують за допомогою Et_2O (500 мол). Органічні екстракти послідовно промивають 5% водним розчином $NaHCO_3$, H_2O і розсол, потім сушать над Na_2SO_4 і концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії на SiO_2 і одержують проміжний продукт 122.5: Безбарвна олія: ІЕ-МС=173: $c_{Ret}=1,45$ хв.

Приклад 123



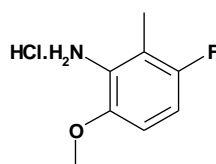
Суміш проміжного продукту 123.1 (40 мг, 0,058 ммоль) із сумішшю 4 н. HCl -1, 4-діоксан (1 мол) перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. і концентрують і одержують сполуку прикладу 123: ІЕ-МС: $M+H=596$: $c_{Ret}=2,91$ хв.

Проміжний продукт 123.1



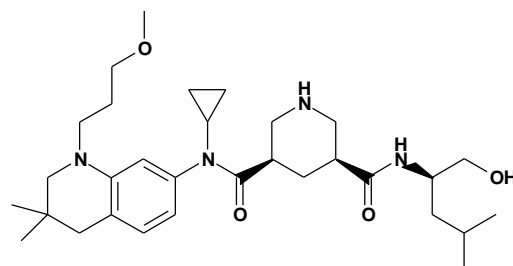
Проміжний продукт 123.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (35 мг, 0,063 ммоль) і проміжного продукту 123.2 (13 мг, 0,068 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 19.1: ІЕ-МС: $M+H=696$: $c_{Ret}=3,95$ хв.

Проміжний продукт 123.2



Суміш (2-(N-Трет-Бутоксикарбониламіно)- 3-метиланізоль) (1,442 г, EP0409484A2) із сумішшю 4 н. HCl -1, 4-діоксан перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. і фільтрують і одержують проміжний продукт 123.2 у вигляді білої твердої речовини.

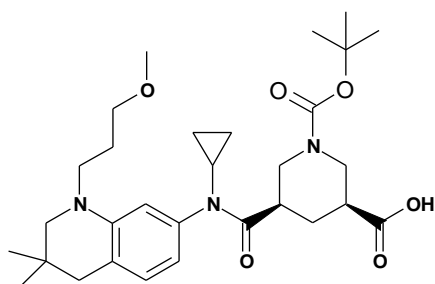
Приклад 124



До суміші проміжного продукту 124.1 (72 мг,

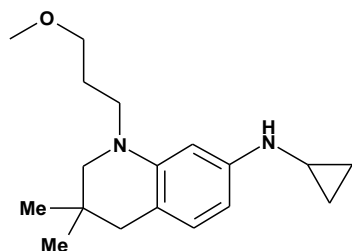
0,132 ммоль) і (R)-(-)-лейцинолу (17 мг, 0,145 ммоль) у ДМФ (1 мол) додають EDCI.HCl (28 мг, 0,146 ммоль) і HOAt (20 мг, 0,146 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1,5 год. суміш розбавляють за допомогою EtOAc, промивають водним розчином KHSO_4 , водою, насиченим водним розчином NaHCO_3 , водою й розсоллом. Суміш сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі й одержують утримуючу захисну групу Вос бажаної сполуки (107 мг, 0,167 ммоль), яку обробляють за допомогою TMSOTf і 2, 6-лутидину для видалення захисної групи Вос аналогічно одержанню сполуки прикладу 1: ІЕ-МС: $M+H=542$: $c t_{\text{Ret}}=3,12$ хв.

Проміжний продукт 124.1



Проміжний продукт 124.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 124. 2 (85 мг, 0,295 ммоль) і (3R, 5S)-вихідної речовини-F (85 мг, 0,295 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 19.1, з наступним гідролізом аналогічно одержанню сполуки прикладу 13.2: ІЕ-МС: $M+H=$ ---: $c t_{\text{Ret}}=$ --- хв.

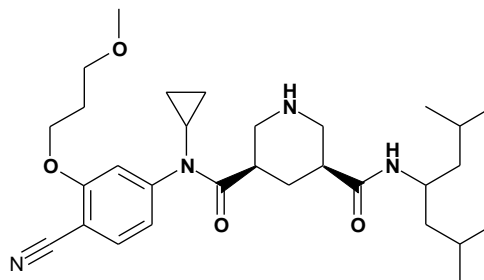
Проміжний продукт 124. 2



При кімнатній температурі розчин проміжного продукту 121.2 (412,0 мг, 1,36 ммоль) у ТГФ (4,1 мол) обробляють 1 М розчином BH_3 .ТГФ (13,6 мол, 13,6 ммоль), нагрівають до 60°C і перемішують протягом 6 год. при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури суміш обробляють за допомогою MeOH (16 мол), перемішують протягом 30 хв при цій же температурі й випарюють. Після виливання залишку в H_2O (50 мол), водну фазу обробляють за допомогою 5 н. NaOH до доведення значення pH до 9~10 і екстрагують за допомогою EtOAc (4×15 мол). Об'єднаний органічний шар промивають розсоллом (10 мол), сушать (Na_2SO_4) і випарюють. Флеш-Хроматографія на SiO_2 (25 г, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 15:1) дає проміжний продукт 124. 2

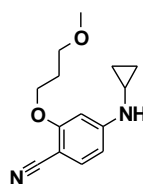
у вигляді ясно-жовтої олії. R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 15:1) 0,67. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 0,47-0,51 (m, 2H), 0,63-0,69 (m, 2H), 0,96 (s), 1,81-1,89 (m, 2H), 2,38-2,44 (m, 1H), 2,39 (s), 2,85 (s), 3,35 (t, $J=6,0$), 3,37 (s), 3,46 (t, $J=9,0$), 4,00 (br. s), 6,07-6,10 (m, 2H), 6,74 (d, $J=9,0$). ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3) 148,1 (s), 144,7 (s), 130,1 (d), 111,4 (s), 101,1 (d), 95,3 (d), 70,4 (t), 61,3 (t), 58,6 (q), 48,3 (t), 41,3 (t), 28,4 (s), 27,1 (t), 26,6 (2q), 25,5 (d), 7,3 (2t).

Приклад 125



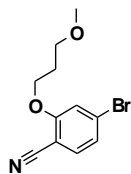
До розчину проміжного продукту 125.3 (50 мг, 0,125 ммоль) у ТГФ (1,0 мол) при 0°C додають Et_3N (0,02 мол, 0,138 ммоль) і 2,2,2-трихлор-1,1-диметилетилхлорформіат (33 мг, 0,138 ммоль). Після перемішування протягом 1 год. при цій же температурі отриманий осад відфільтровують і фільтрат концентрують. Залишок розчиняють у ТГФ (1 мол), при кімнатній температурі додають проміжний продукт 125.1 (31 мг, 0,125 ммоль) і MgBr_2 (36 мг, 0,138 ммоль). Після перемішування протягом 16 год. реакцію зупиняють за допомогою H_2O і отриману суміш екстрагують за допомогою AcOEt , промивають насиченим водним розчином KHSO_4 і розсоллом. Органічний шар сушать (MgSO_4), концентрують і очищають за допомогою ОФ-ВЕРХ із наступним видаленням захисної групи Вос за допомогою 4 н. HCl у діоксані й одержують сполуку прикладу 125: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=527$; ВЕРХ: $c t_{\text{Ret}}=3,44$ хв.

Проміжний продукт 125.1



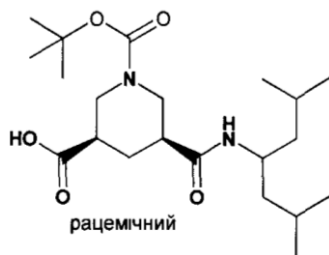
Суміш проміжного продукту 125.2 (4,20 г, 15,5 ммоль), циклопропіламіні (639 мг, 11,1 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91 мг, 0,10 ммоль), NaOtBu (528 мг, 5,5 ммоль) і рацемичного БІНАФ (186 мг, 0,30 ммоль) у толуолі (3 мол) нагрівають в атмосфері N_2 при 90°C протягом 6 год. Після додавання H_2O при КТ реакційну суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають за допомогою H_2O і сушать (MgSO_4). Концентрування при зниженому тиску й Флеш-хроматографія на силікагелі дає проміжний продукт 152.1: Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $M+H=247$; ВЕРХ: $A t_{\text{Ret}}=3,57$ хв.

Проміжний продукт 125.2



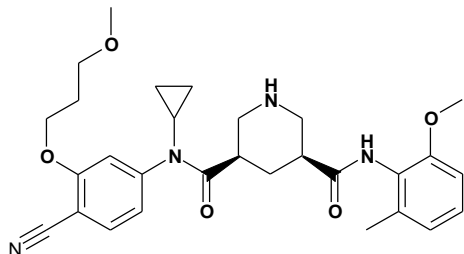
Суміш 4-бром-2-фторбензонітрилу (5,00 г, 25,0 ммоль), 3-метоксипропан-1-олу (3,30 г, 38,0 ммоль) і K_2CO_3 (3,50 г, 38 ммоль) у ДМФ (30 мол) нагрівають при 80°C протягом 24 ч. Після додавання H_2O при КТ реакційну суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази двічі промивають за допомогою H_2O і сушать ($MgSO_4$). Концентрування при зниженому тиску й Флеш-хроматографія на силікагелі дає проміжний продукт 125.2. Біла тверда речовина; ІЕ-МС: $M+H=270$; ВЕРХ: $t_{Ret}=2,40$ хв.

Проміжний продукт 125.3



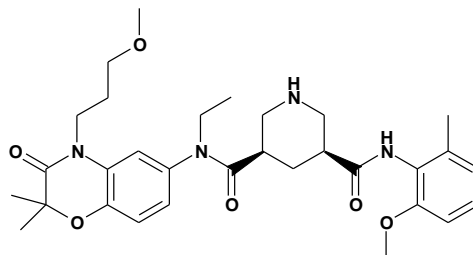
До розчину 1-ізобутил-3-метилбутиламіногідрохлориду (1,08 г, 6 ммоль) і триетиламіну (1,73 мол, 12 ммоль) у ТГФ (50 мол) додають трет-бутиловий ефір 2,4-діоксо-3-окса-7-азабіцикло[3.3.1]нонан-7-карбонової кислоти (1,02 г, 4 ммоль) при 0°C і суміш перемішують протягом 1,5 ч. Суміш розбавляють за допомогою EtOAc, промивають 1 н. водним розчином HCl, водою й розсолон. Органічний шар сушать над $MgSO_4$ і концентрують у вакуумі й одержують проміжний продукт 125.3: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=399$; $t_{Ret}=2,01$ хв.

Приклад 126



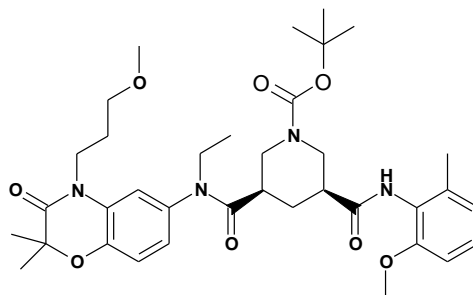
Сполуку прикладу 126 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 111.2 (64 мг, 0,163 ммоль) і проміжного продукту 125.1 (40 мг, 0,163 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 125: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=521$; $t_{Ret}=2,76$ хв.

Приклад 127



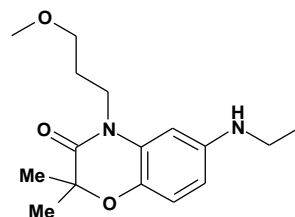
Суміш проміжного продукту 127.1 (81 мг, 0,058 ммоль) із сумішшю 4 н. HCl-1, 4-діоксан (1 мол) перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. і концентрують і одержують сполуку прикладу 127: ІЕ-МС: $M+H=566$; $t_{Ret}=2,80$ хв.

Проміжний продукт 127.1



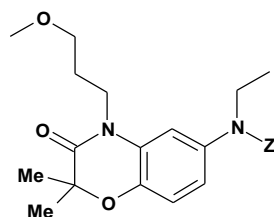
Проміжний продукт 127.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 111.2 (58 мг, 0,148 ммоль) і проміжного продукту 127.2 (44 мг, 0,15 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 19.1: ІЕ-МС: $M+H=666$; $t_{Ret}=3,89$ хв.

Проміжний продукт 127.2



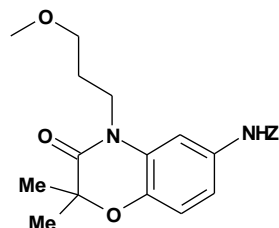
При кімнатній температурі метанольний розчин (20 мол) проміжного продукту 127.3 (0,95 г, 2,23 ммоль) обробляють за допомогою 10% Pd/C (0,10 г), перемішують протягом 2 год. в атмосфері H_2 , обробляють потоком N_2 і фільтрують крізь шар целіту. Після проведеної кілька разів промивання осаду на фільтрі за допомогою MeOH об'єднаний фільтрат випарюють і одержують проміжний продукт 127.2 у вигляді коричневої твердої речовини. R_f (гексан/EtOAc 1:1) 0,56. 1H -ЯМР (270 МГц, $CDCl_3$) 1,26 (t, $J=9,0$), 1,45 (s), 1,88-1,95 (m, 2H), 3,13 (q, $J=9,0$), 3,34 (s), 3,45 (t, $J=6,0$), 3,94 (t, $J=6,0$), 6,24 (dd, $J=9,0$, 0,4), 6,35 (d, $J=0,4$), 6,78 (d, $J=9,0$). ^{13}C -ЯМР (67,5 МГц, $CDCl_3$) 169,0 (s), 144,0 (s), 135,0 (s), 129,6 (s), 118,0 (d), 107,5 (d), 99,7 (d), 77,5 (s), 69,9 (t), 58,7 (q), 39,2 (t), 39,1 (t), 27,7 (t), 23,6 (2q), 15,0 (q).

Проміжний продукт 127.3



При 0°C розчин проміжного продукту 127.4 (1,06 г, 2,67 ммоль) і йодетану (1,1 мол, 13,8 ммоль) у ДМФ (15 мол) протягом 5 хв обробляють за допомогою 60% NaH (0,13 г, 3,25 ммоль). Суміш перемішують при 0°C протягом 20 хв, нагрівають до кімнатної температури, перемішують протягом 14 год. і виливають в H₂O (100 мол). Після екстракції суміші за допомогою EtOAc (2×15 мол) і Et₂O (2×15 мол) об'єднаний органічний шар промивають за допомогою H₂O (20 мол), сушать (Na₂SO₄) і випарюють. Флеш-Хроматографія на SiO₂ (30 г, гексан/EtOAc 4:3) дає проміжний продукт 127.3 у вигляді жовтого масла. R_f (гексан/EtOAc 3:2) 0,38. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 1,17 (t, J=9,0), 1,48 (s), 1,82-1,90 (m, 2H), 3,27 (s), 3,38 (t, J=3,5), 3,69 (q, J=9,0), 3,94 (t, J=3,5), 5,15 (s), 6,76-6,90 (m, 3H), 7,16-7,35 (m, 5H).

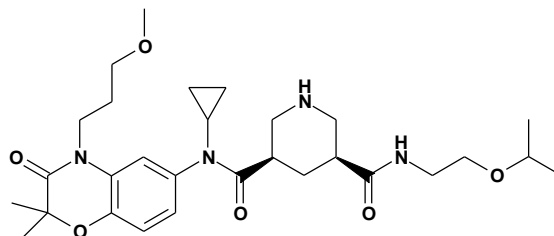
Проміжний продукт 127.4



При кімнатній температурі, розчин 2,2-диметил-6-нітро-4H-бензо[1,4]оксазин-3-ону (Bioorganic & Medicinal Chemistry 2002, 10, 2663-2669) (2,01 г, 6,83 ммоль) в EtOAc (20 мол) обробляють дигідратом хлориду олова(II) (5,48 г, 24,3 ммоль), нагрівають до 80°C, перемішують протягом 6 год. при кип'ятінні зі зворотним холодильником, охолоджують до кімнатної температури й обробляють за допомогою 5 н. NaOH (12 мол). Після фільтрування для видалення отриманого осаду осад на фільтрі промивають невеликою кількістю EtOAc. При температурі навколишнього середовища об'єднаний фільтрат обробляють бензилоксикарбонілхлоридом (1,5 мол, 10,5 ммоль), нагрівають до 60°C, перемішують протягом 14 год. при цій же температурі й охолоджують до кімнатної температури. Після поділу обох шарів водний шар екстрагують за допомогою EtOAc (2×5 мол) і об'єднаний органічний шар промивають насиченим водним розчином NaHCO₃ (2×5 мол), сушать (Na₂SO₄) і випарюють. Залишок суспендують в 15 мол Et₂O і отриманий осад збирають фільтруванням і кілька разів промивають за допомогою Et₂O і одержують проміжний продукт 127.4 у вигляді білої твердої речовини. R_f (гексан/EtOAc 3:2) 0,38. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

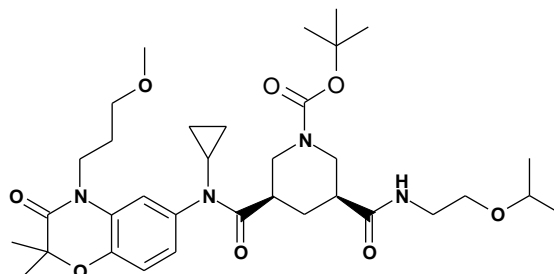
1,46 (s), 1,88-1,96 (m, 2H), 3,30 (s), 3,40 (t, J=6,0), 3,96 (t, J=6,0), 5,19 (s), 6,64 (br. s), 6,83-6,89 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,31-7,42 (m, 5H).

Приклад 128



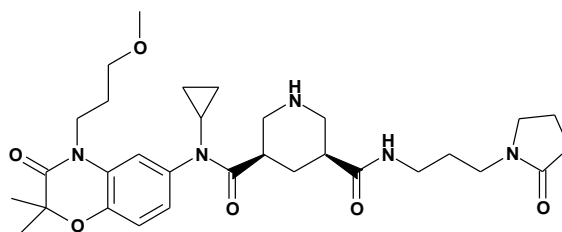
Сполуку прикладу 128 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 128.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: M+H=545: c_tRet=2,64 хв.

Проміжний продукт 128.1



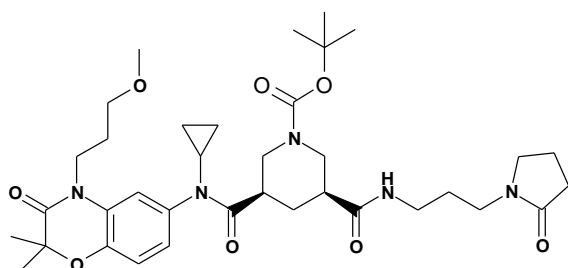
Проміжний продукт 128.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (128 мг, 0,23 ммоль) з 2-ізопропоксиетиламіном (31 мкл, 0,25 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: M+H=645: c_tRet=3,67 хв.

Приклад 129



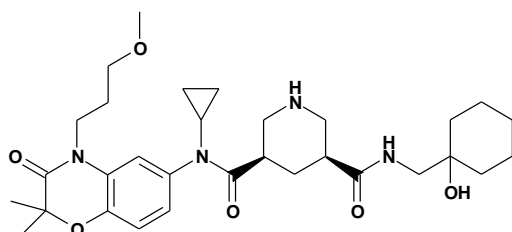
Сполуку прикладу 129 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 129.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: M+H=584: c_tRet=2,37 хв.

Проміжний продукт 129.1



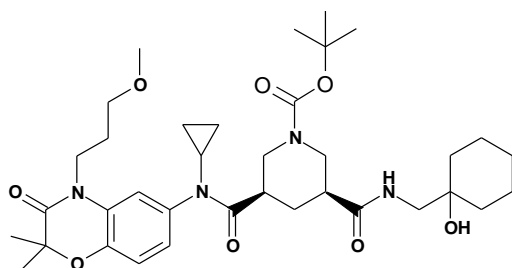
Проміжний продукт 129.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (104 мг, 0,19 ммоль) з 1-(3-амінопропіл)-піролідин-2-оном (29 мкл, 0,20 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: M+H=684; $\text{c}_{\text{Ret}}=3,26$ хв.

Приклад 130



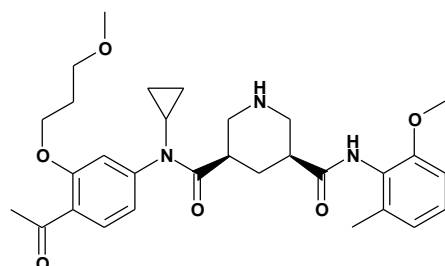
Сполуку прикладу 130 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 130.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: IE-MC: M+H=571: $\text{ct}_{\text{Ret}}=2,68$ хв.

Проміжний продукт 130.1



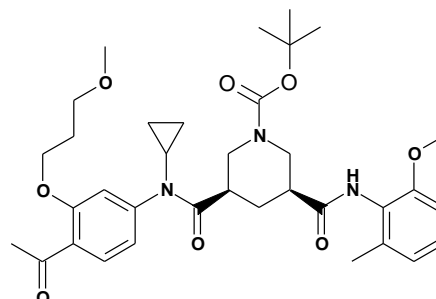
Проміжний продукт 130.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (104 мг, 0,18 ммоль) з 1-амінометилциклогексанолом (34 мг, 0,20 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: M+H=671: $\text{cI}_{\text{Ret}}=3,61$ хв.

Приклад 131



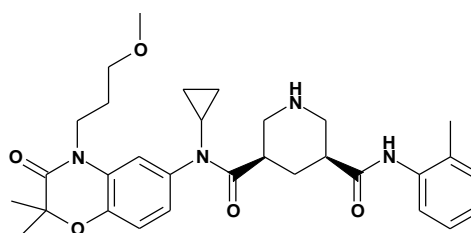
Сполуку прикладу 131 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 131.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: IE-MC: M+H=538; $c_{\text{Rel}}=2,72$ хв.

Проміжний продукт 131.1



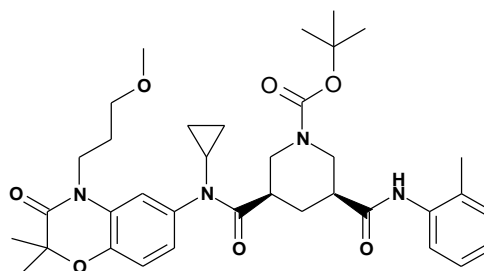
Проміжний продукт 131.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 111.2 (64 мг, 0,163 ммоль) і проміжного продукту 102.1 (64 мг, 0,163 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 125: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: M+H=638: $\text{cI}_{\text{Ret}}=3,74$ хв.

Приклад 132



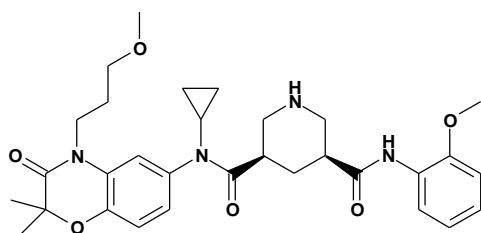
Сполуку прикладу 132 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 132.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: IE-MC: M+H=549; cl_{Ret} =2,84 хв.

Проміжний продукт 132.1



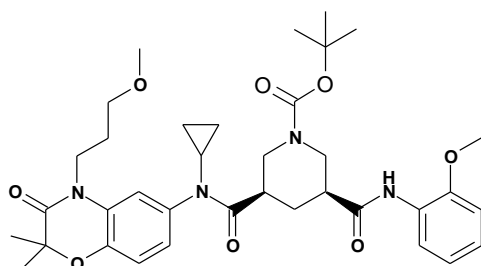
Проміжний продукт 132.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) із о-толіламіном (32 мг, 0,27 ммоль) аналогічно одержання проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: M+H=649: $\text{ct}_{\text{rel}}=3,93$ хв.

Приклад 133



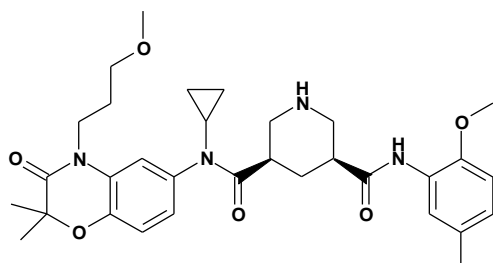
Сполуку прикладу 133 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 133.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=565$; $c_{\text{Ret}}=2,88$ хв.

Проміжний продукт 133.1



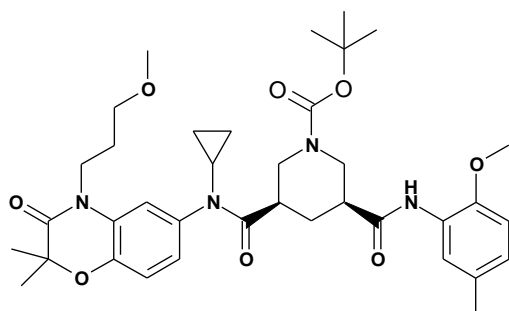
Проміжний продукт 133.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) з 2-метоксифеніламіном (33 мг, 0,27 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=665$; $c_{\text{Ret}}=4,00$ хв.

Приклад 134



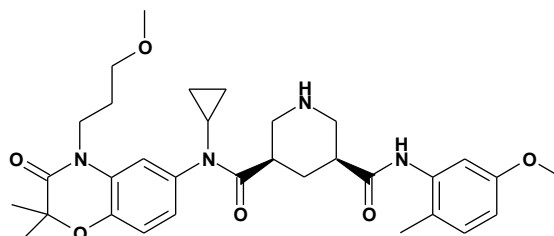
Сполуку прикладу 134 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 134.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=579$; $c_{\text{Ret}}=3,05$ хв.

Проміжний продукт 134.1



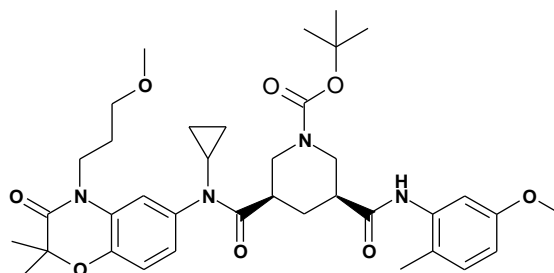
Проміжний продукт 134.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) з 5-метилфеніламіном (37 мг, 0,27 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=679$; $c_{\text{Ret}}=4,16$ хв.

Приклад 135



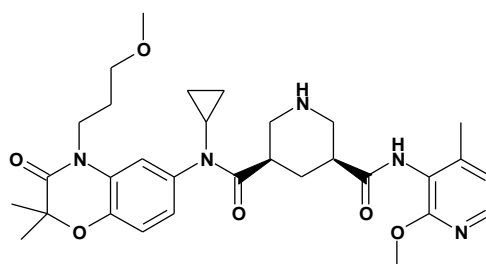
Сполуку прикладу 135 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 135.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=579$; $c_{\text{Ret}}=2,91$ хв.

Проміжний продукт 135.1



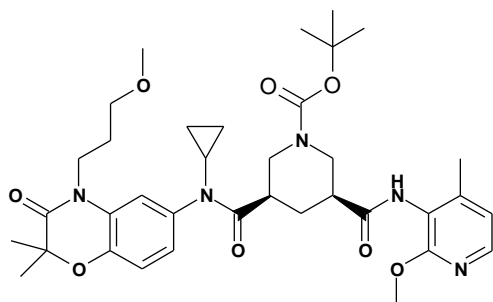
Проміжний продукт 135.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) з 2-метилфеніламіном (37 мг, 0,27 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=679$; $c_{\text{Ret}}=3,95$ хв.

Приклад 136



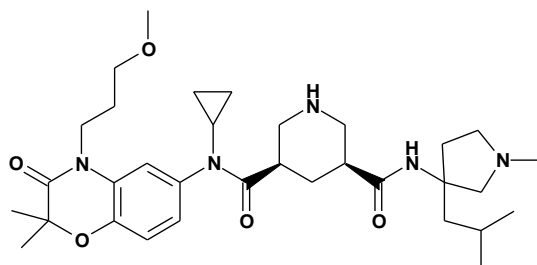
Сполуку прикладу 136 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 136.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=580$; $c_{\text{Ret}}=2,60$ хв.

Проміжний продукт 136.1



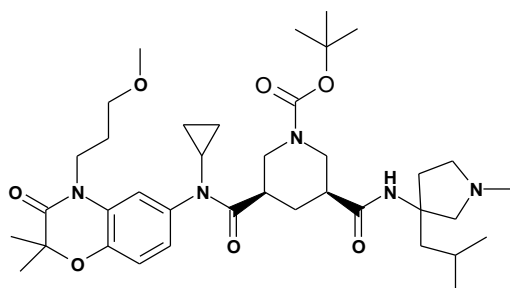
Проміжний продукт 136.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) з 2-метокси-4-метилпіридин-3-іламіном (48 мг, 0,20 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=680$: $c_{\text{Ret}}=3,62$ хв.

Приклад 137



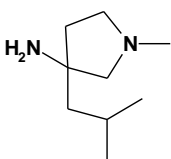
Сполуку прикладу 137 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 137.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=598$: $c_{\text{Ret}}=2,52, 2,67$ хв.

Проміжний продукт 137.1



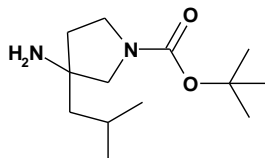
Проміжний продукт 137.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (80 мг, 0,14 ммоль) із проміжним продуктом 137.2 (39 мг, 0,172 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=698$: $c_{\text{Ret}}=3,20, 3,33$ хв.

Проміжний продукт 137.2



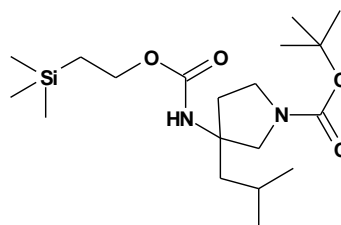
Суміш проміжного продукту 137.3 (200 мг, 0,83 ммоль) і LiAlH_4 (96 мг, 2,48 ммоль) у ТГФ (8 мол) перемішують при 60°C . Через 2 год. реакційну суміш охолоджують до 0°C , потім до реакційної суміші додають $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ і перемішують протягом 0,5 ч. Суспензію фільтрують, до розчину додають HCl в MeOH , потім розчинник випарюють у вакуумі й одержують проміжний продукт 137.2: Безбарвна олія: ІЕ-МС=157: $c_{\text{Ret}}=0,62$ хв.

Проміжний продукт 137.3



Суміш проміжного продукту 137.4 (1,3 г, 3,36 ммоль) і ТБАФ (1 М у ТГФ, 6,7 ммоль) у ТГФ (6 мол) перемішують при 60°C . Через 4 год. реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури й реакцію зупиняють за допомогою H_2O (100 мол) і двічі екстрагують за допомогою EtOAc (100 мол). Об'єднану органічну фазу послідовно промивають 5% водним розчином NaHCO_3 , H_2O і розсоллом, потім сушать над Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою колонкової хроматографії на SiO_2 дає проміжний продукт 137.3: Безбарвна олія: ІЕ-МС=243: $c_{\text{Ret}}=2,29$ хв.

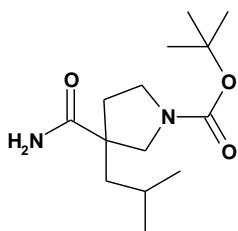
Проміжний продукт 137.4



Суміш проміжного продукту 137.5 (1 г, 3,7 ммоль) і [біс(трифторацетокси)йод]бензолу (2,4 г, 5,6 ммоль) в 2-триметилсилилтанолі (10 мол) перемішують при 90°C . Через 0,5 год. до суміші додають піридин (1 мол) і суміш перемішують при цій же температурі. Ще через 1,5 год. реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури й розбавляють за допомогою H_2O (50 мол) і екстрагують за допомогою EtOAc (100 мол). Органічну фазу послідовно промивають 5% водним розчином KHSO_4 , 5% водним розчином NaHCO_3 , H_2O і розсоллом, потім сушать над Na_2SO_4 і концентрують у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової хроматографії на SiO_2 дає проміжний продукт 137.4: Безбарвна олія: ІЕ-МС=387: $c_{\text{Ret}}=4,79$ хв.

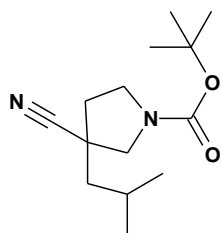
Проміжний продукт 137.5

541



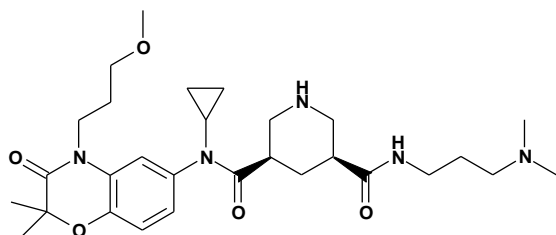
Проміжний продукт 137.5 синтезують по реакції проміжного продукту 137.6 з КОН аналогічно одержанню проміжного продукту 103.4: ІЕ-МС: $M+H=271$: $ct_{Ret}=2,91$ хв.

Проміжний продукт 137.6



До розчину трет-бутилового ефіру 3-ціанопіролідін-1-карбонової кислоти (1 г, 5,1 ммоль) у ТГФ (25 мол) при -78°C додають розчин ДАВ (2 М у ТГФ, 3,8 ммоль). Після перемішування протягом 1 год. при -78°C до розчину при -78°C додають ізобутилідрид (1,8 г, 10 ммоль), потім суміш перемішують при цій же температурі. Через 2 год. реакцію зупиняють 5% водним розчином KHSO_4 (50 мол) і екстрагують за допомогою Et_2O (100 мол). Органічну фазу послідовно промивають 5% водним розчином KHSO_4 , 5% водним розчином NaHCO_3 , H_2O і розсолем, потім сушать над Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою колонкової хроматографії на SiO_2 дає проміжний продукт 137.6: Безбарвна олія: ІЕ-МС: $M+H=253$: $ct_{Ret}=3,75$ хв.

Приклад 138

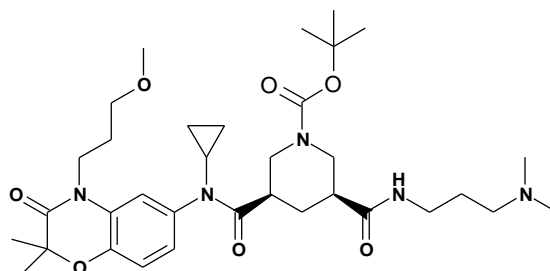


Сполуку прикладу 138 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 138.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=544$: $bt_{Ret}=1,39$ хв.

Проміжний продукт 138.1

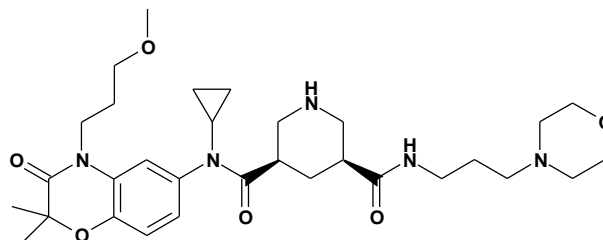
96282

542



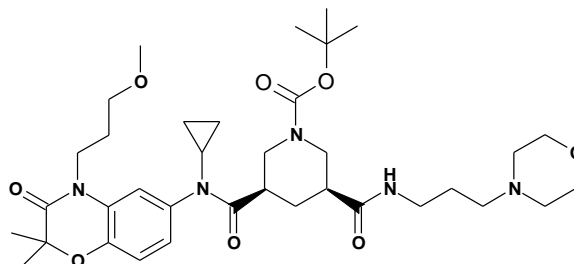
Проміжний продукт 138.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,179 ммоль) з N*1*,N*1*-диметилпропан-1,3-діаміном (22 мг, 0,214 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=644$: $bt_{Ret}=1,65$ хв.

Приклад 139



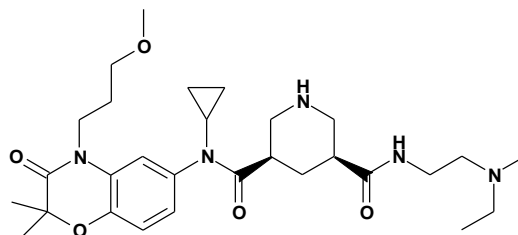
Сполуку прикладу 139 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 139.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=586$: $bt_{Ret}=1,41$ хв.

Проміжний продукт 139.1



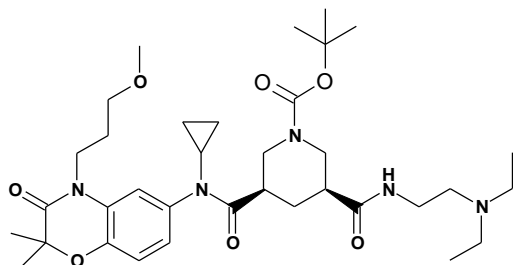
Проміжний продукт 139.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,179 ммоль) з 3-морфолін-4-ілпропіламіном (31 мг, 0,214 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=686$: $bt_{Ret}=1,86$ хв.

Приклад 140



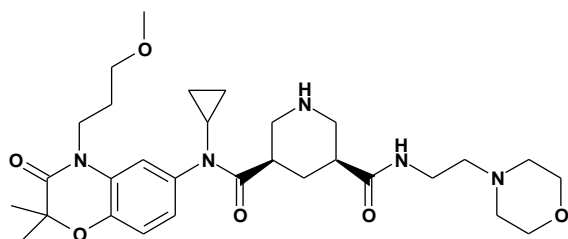
Сполуку прикладу 140 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 140.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=558$: $t_{Ret}=1,40$ хв.

Проміжний продукт 140.1



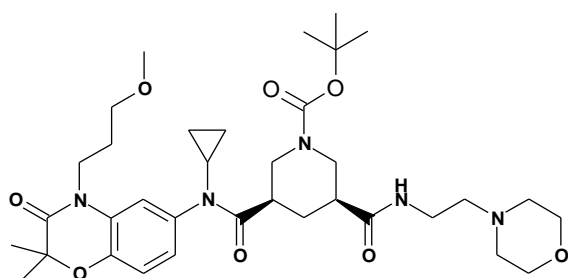
Проміжний продукт 140.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,179 ммоль) з N*1*,N*1*-Диетилетан-1,2-діаміном (25 мг, 0,214 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=658$: $t_{Ret}=1,68$ хв.

Приклад 141



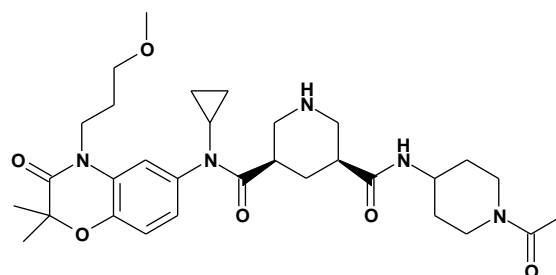
Сполуку прикладу 141 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 141.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=572$: $t_{Ret}=1,39$ хв.

Проміжний продукт 141.1



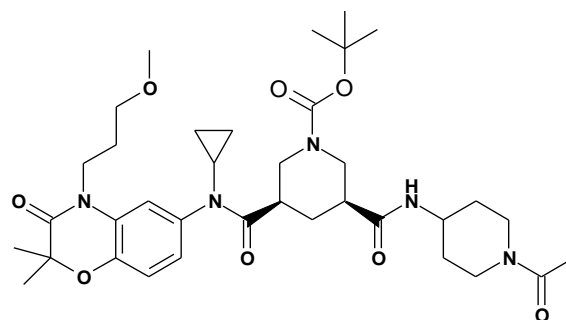
Проміжний продукт 141.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,179 ммоль) з 2-морфолін-4-ілетиламіном (28 мг, 0,214 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=672$: $t_{Ret}=1,66$ хв.

Приклад 142



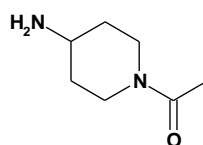
Сполуку прикладу 142 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 142.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=584$: $t_{Ret}=2,34$ хв.

Проміжний продукт 142.1



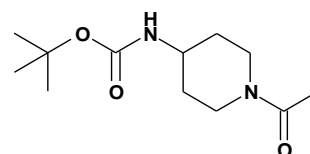
Проміжний продукт 142.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (78 мг, 0,14 ммоль) із проміжним продуктом 142.2 (27 мг, 0,15 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=684$: $t_{Ret}=3,23$ хв.

Проміжний продукт 142.2



Проміжний продукт 142.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 142.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19.

Проміжний продукт 142.3



До розчину 4-(N-Вос-Аміно)-піперидиу (524,4 мг, 2,62 ммоль) у піридині (3 мол) в атмосфері N_2 при КТ додають ацетилхлорид (279 мкл, 3,93 ммоль) при $0^\circ C$. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 ч. Після додавання 1 н. HCl при $0^\circ C$ суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази про-

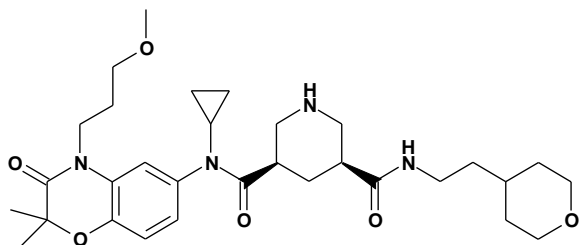
545

96282

546

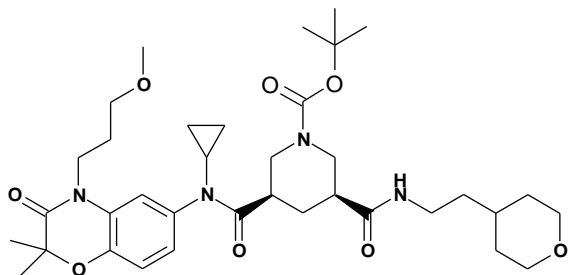
мивають за допомогою 1 н. HCl і розсолом і сушать над Na₂SO₄. Концентрування при зниженому тиску дає проміжний продукт 142.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: M+H=243: b_{tRet}=1,46 хв.

Приклад 143



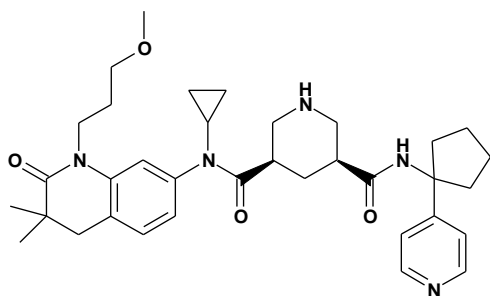
Сполуку прикладу 143 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 143.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: M+H=571: c_{tRet}=2,57 хв.

Проміжний продукт 143.1



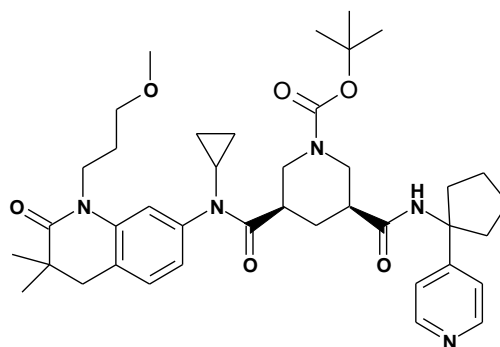
Проміжний продукт 143.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (123 мг, 0,22 ммоль) з 2-(тетрагідропіран-4-іл)-етиламіном (31 мг, 0,24 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: M+H=671: c_{tRet}=3,53 хв.

Приклад 144



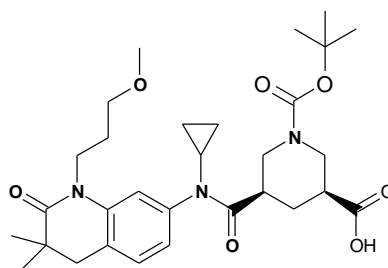
Сполуку прикладу 144 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 144.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: M+H=602: c_{tRet}=2,48 хв.

Проміжний продукт 144.1



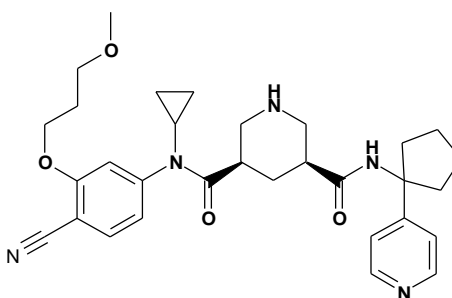
Проміжний продукт 144.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 144.2 (100 мг, 0,17 ммоль) із проміжним продуктом 122.2 (63 мг, 0,27 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: M+H=702: c_{tRet}=3,19 хв.

Проміжний продукт 144.2



Проміжний продукт 144.2 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 138.2 (1 г, 3,3 ммоль) і (3R, 5S)-вихідної речовини-F (862 мг, 3 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 19.1, з наступним гідролізом 1 н. водним розчином LiOH. ІЕ-МС: M+H=558: c_{tRet}=3,44 хв.

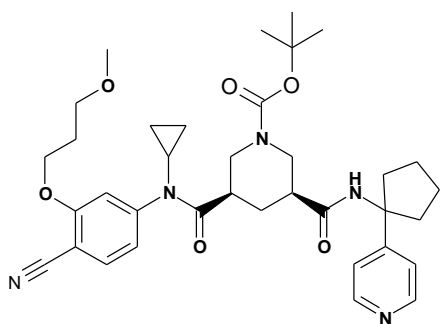
Приклад 145



Сполуку прикладу 145 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 145.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: M+H=546: c_{tRet}=2,38 хв.

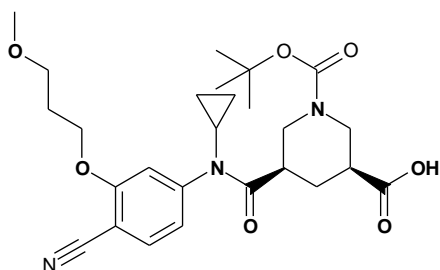
Проміжний продукт 145.1

547



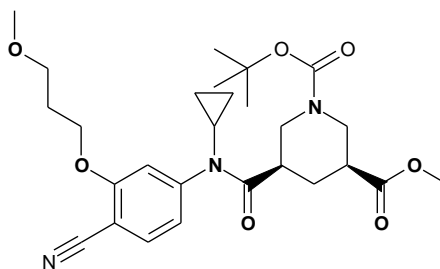
Проміжний продукт 145.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 145.2 (75 мг, 0,15 ммоль) із проміжним продуктом 122.2 (54 мг, 0,23 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. Безбарвна олія; ІЕ-МС: $M+H=646$; $b\bar{t}_{Ret}=1,70$ хв.

Проміжний продукт 145.2



Проміжний продукт 145.2 синтезують шляхом омилання проміжного продукту 145.3 аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $M+H=502$; $b\bar{t}_{Ret}=1,81$ хв.

Проміжний продукт 145.3

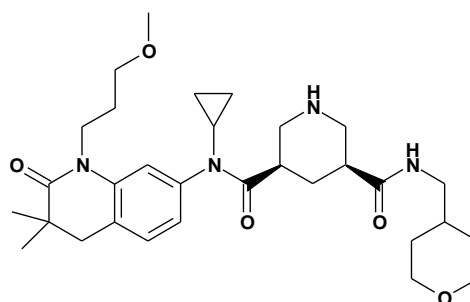


Проміжний продукт 145.3 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 125.1 (500 мг, 2,03 ммоль) і (3R,5S)-вихідної речовини-F (612 мг, 2,13 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 125: Жовта олія; ІЕ-МС: $M+H=546$; $b\bar{t}_{Ret}=1,96$ хв.

Приклад 146

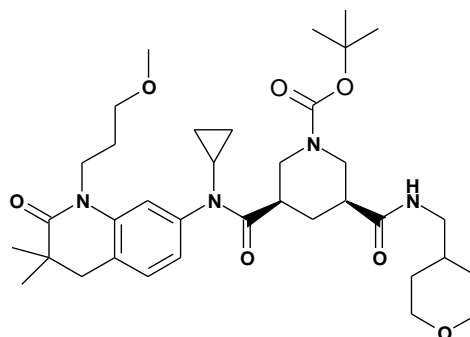
96282

548



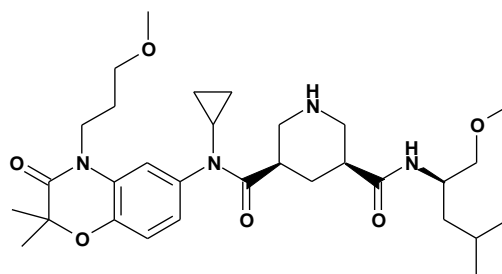
Сполуку прикладу 146 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 146.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=555$; $c\bar{t}_{Ret}=2,46$ хв.

Проміжний продукт 146.1



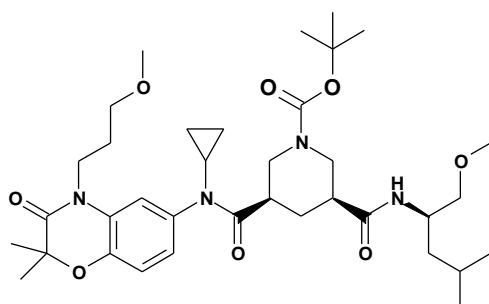
Проміжний продукт 146.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 144.2 (75 мг, 0,15 ммоль) з 4-амінометилтетрагідропіраном (26 мг, 0,23 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=655$; $b\bar{t}_{Ret}=1,84$ хв.

Приклад 147



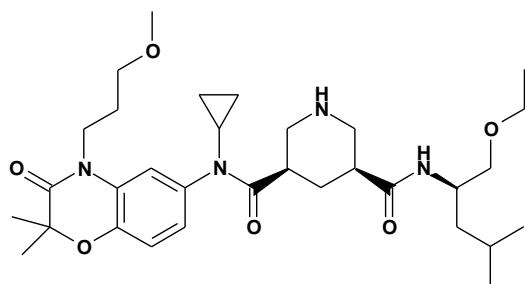
Сполуку прикладу 147 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 147.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=573$; $c\bar{t}_{Ret}=2,91$ хв.

Проміжний продукт 147.1



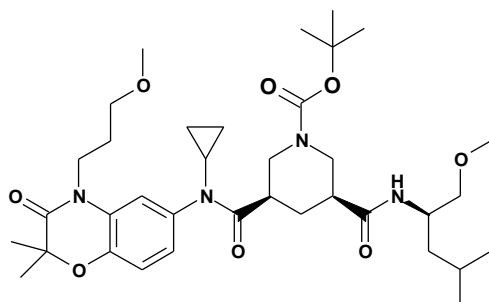
Проміжний продукт 147.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,178 ммоль) з (R)-1-метоксиметил-3-метилбутиламінгідрохлоридом (Org. Lett. 2001, 3, 1241.) (139,6 мг, 0,83 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=673$: $c_{Ret}=4,01$ хв.

Приклад 148



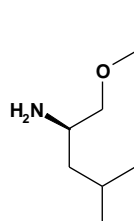
Сполуку прикладу 148 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 148.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=587$: $c_{Ret}=3,05$ хв.

Проміжний продукт 148.1



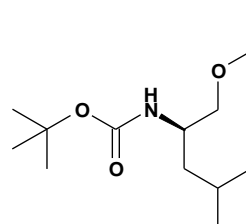
Проміжний продукт 148.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,178 ммоль) з гідрохлоридом проміжного продукту 148.2 (44 мг, 0,24 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=687$: $c_{Ret}=4,22$ хв.

Проміжний продукт 148.2



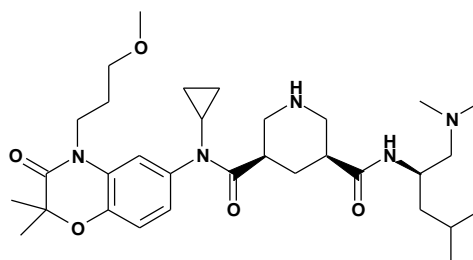
Проміжний продукт 148.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 148.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=146$: $b_{Ret}=1,32$ хв.

Проміжний продукт 148.3



До розчину Вос-D-Лейцинола (277,9 мг, 1,278 ммоль) у ТГФ (5 мол) в атмосфері N_2 при $0^\circ C$ додають NaH (80,3 мг 60 мас. % у мінеральній олії, 2,00 ммоль). Після перемішування при цій же температурі протягом декількох хвилин додають EtI (0,122 мол, 1,53 ммоль). Отриманий розчин перемішують при КТ протягом 2 ч. Реакцію зупиняють за допомогою H_2O і суміш екстрагують за допомогою EtOAc, сушать над Na_2SO_4 . Концентрування при зниженому тиску дає неочищений продукт. Неочищений продукт очищують за допомогою хроматографії на силікагелі й одержують проміжний продукт 148.3 (55,3 мг): ІЕ-МС: $M+H=146$: $b_{Ret}=2,11$ хв.

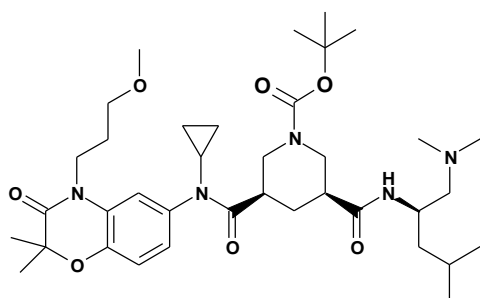
Приклад 149



Сполуку прикладу 149 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 149.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=586$: $c_{Ret}=2,56$ хв.

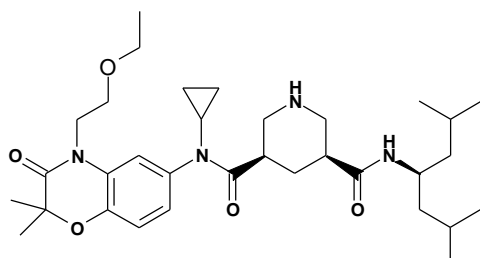
Проміжний продукт 149.1

551



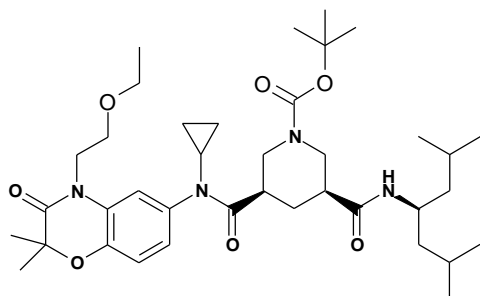
Проміжний продукт 149.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,178 ммоль) з (R)-4,N*1*,N*1*-триметилпентан-1,2-діамінгідрохлоридом (WO2006009869) (63,1 мг, 0,29 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: M+H=686: t_{Ret} =3,36 хв.

Приклад 150



Сполуку прикладу 150 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 150.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: M+H=585: t_{Ret} =1,91 хв.

Проміжний продукт 150.1

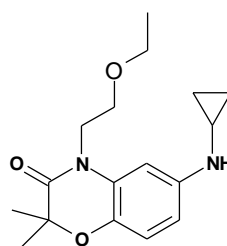


Проміжний продукт 150.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 104.2 (200 мг, 0,502 ммоль) і проміжного продукту 150.2 (168 мг, 0,552 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 19.1: ІЕ-МС: M+H=685: t_{Ret} =4,68 хв.

Проміжний продукт 150.2

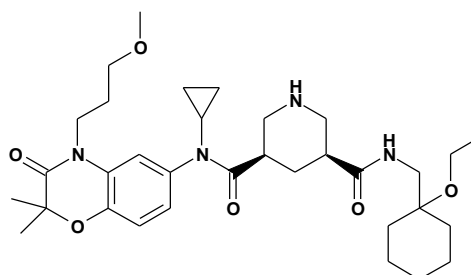
96282

552



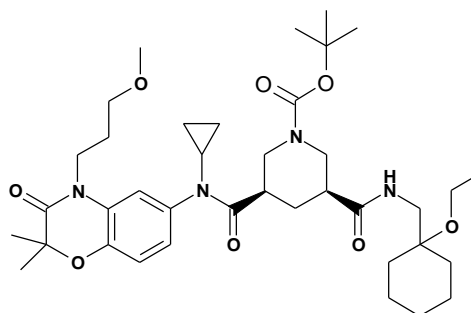
До суспензії гідриду натрію (56,8 мг, 2,37 ммоль) у ДМФ (10,0 мол) додають 6-циклопропіламіно-2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (500 мг, 2,15 ммоль) у ДМФ (5,0 мол) при 0°C. Після перемішування протягом 15 хв при цій же температурі додають 2-брометиловий ефір (362 мг, 2,37 ммоль) і йодид калію (5,0 мг, 0,03 ммоль). Суміш перемішують протягом 2 год. при 50°C і додають H₂O. Отриману суміш екстрагують за допомогою EtOAc і органічний шар сушать над Na₂SO₄ і концентрують при зниженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі й одержують проміжний продукт 150.2: ІЕ-МС: M+H=305: t_{Ret} =1,74 хв.

Приклад 151



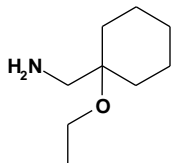
Сполуку прикладу 151 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 151.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: M+H=599: t_{Ret} =3,17 хв.

Проміжний продукт 151.1



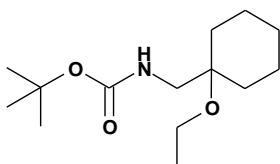
Проміжний продукт 151.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (56 мг, 0,10 ммоль) із проміжним продуктом 151.2 аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: M+H=699: t_{Ret} =4,27 хв.

Проміжний продукт 151.2



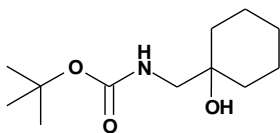
Проміжний продукт 151.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 151.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Отриманий амінідгидрохлорид безпосередньо використовують у наступній реакції.

Проміжний продукт 151.3



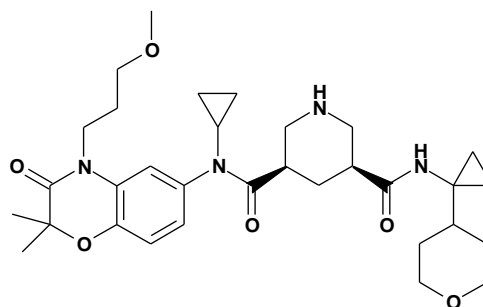
До розчину проміжного продукту 151.4 (202,6 мг, 0,88 ммоль) у ДМФ (2 мол) в атмосфері N_2 при КТ при $0^\circ C$ додають NaH (42,4 мг, 1,06 ммоль) і EtI (76,9 мкл, 0,97 ммоль). Реакційну суміш перемішують при КТ протягом ночі. Потім до отриманого розчину додають H_2O . Водну фазу екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають розсолон і сушать над Na_2SO_4 . Концентрування при зниженому тиску й очищення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі дає проміжний продукт 151.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=258$: $Bt_{Ret}=2,15$ хв.

Проміжний продукт 151.4



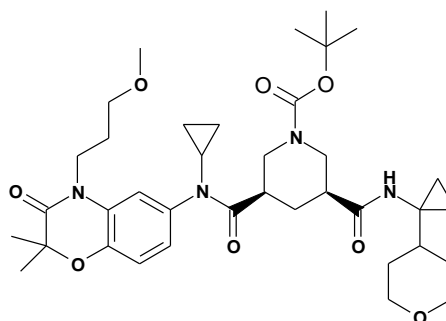
До розчину 1-амінометил-1-циклогексанолгидрохлориду (709,0 мг, 4,28 ммоль) у діоксані (8,6 мол) і H_2O (4,3 мол) в атмосфері N_2 при КТ при $0^\circ C$ додають 1 н. NaOH (8,6 мол, 8,56 ммоль) і $(Boc)_2O$ (1,03 мг, 4,71 ммоль). Реакційну суміш перемішують при КТ протягом ночі. Після концентрування більшої частини розчинника при зниженому тиску до отриманого розчину додають насичений водний розчин лимонної кислоти. Водну фазу екстрагують за допомогою Et_2O . Об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 , концентрують при зниженому тиску й одержують проміжний продукт 151.4: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=230$: $Bt_{Ret}=1,72$.

Приклад 152



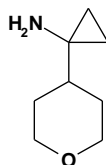
Сполуку прикладу 152 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 152.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=583$: $ct_{Ret}=2,58$ хв.

Проміжний продукт 152.1



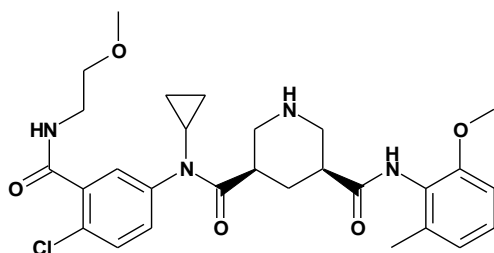
Проміжний продукт 152.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (50 мг, 0,09 ммоль) із проміжним продуктом 152.2 (23 мг, 0,1 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=683$: $ct_{Ret}=3,57$ хв.

Проміжний продукт 152.2



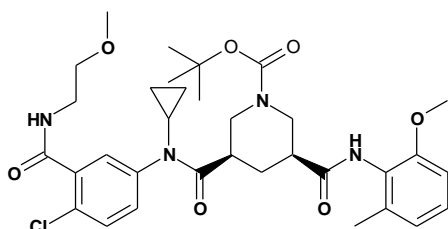
$EtMgBr$ (9,1 мол, 9,1 ммоль, 1 М у ТГФ) в атмосфері аргону при $-78^\circ C$ додають до розчину ціанотетрагідро-4Н-Пірану (4,1 ммоль) і $Ti(O^iPr)_4$ (1,33 мол, 4,56 ммоль) в Et_2O (42 мол). Розчин повільно нагрівають до кімнатної температури протягом 1 год. і потім його перемішують при КТ протягом 30 хв. На цій стадії додають $BF_3 \cdot OEt_2$ (1,16 мл, 8,3 ммоль) і перемішування продовжують протягом 2 год. Додають воду (10 мл), потім 10% водний розчин HCl (10 мл) та Et_2O (20 мл). До одержаної прозорої суміші додають 10% водний розчин NaOH до до лужної реакції. Продукт екстрагують за допомогою Et_2O (2×30 мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над Na_2SO_4 . Після випаровування розчинника, продукт використовують в наступній реакції без очищення: жовта олія. ІЕ-МС: $M+H=142$: $Bt_{Ret}=0,73$ хв.

Приклад 153



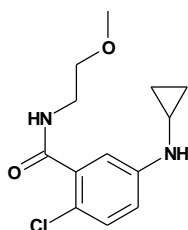
Сполуку прикладу 153 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 153.1 (74 мг, 0,12 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=544$: $c_{Ret}=2,40$ хв.

Проміжний продукт 153.1



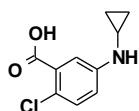
Проміжний продукт 153.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 153.2 (56 мг, 0,209 ммоль) і проміжного продукту 111.2 (75 мг, 0,19 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 125: безбарвна олія; ІЕ-МС: $M+H=644$: $c_{Ret}=3,37$ хв.

Проміжний продукт 153.2



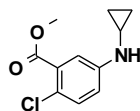
Проміжний продукт 153.2 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 153.3 (550 мг, 2,6 ммоль) з 2-метоксиетиламіном (233 мг, 3,1 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. Біла тверда речовина; ІЕ-МС: $M+H=282$; ВЕРХ: $At_{Ret}=2,95$ хв.

Проміжний продукт 153.3



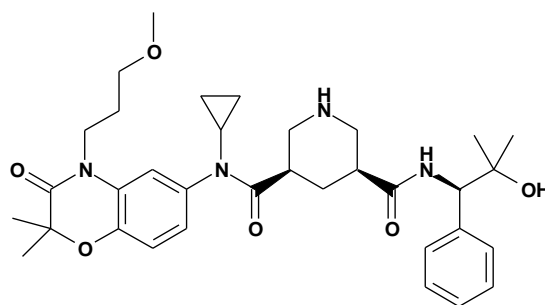
Проміжний продукт 153.3 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 153.4 (1,5 г, 6,6 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. Біла тверда речовина; ІЕ-МС: $M+H=211$; ВЕРХ: $At_{Ret}=3,05$ хв.

Проміжний продукт 153.4



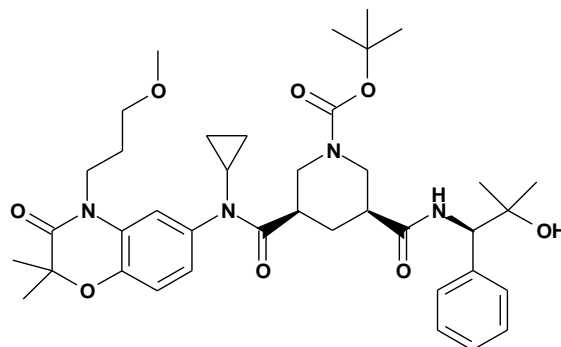
Проміжний продукт 153.4 синтезують шляхом циклопропанування метилового ефіру 5-аміно-2-хлорбензойної кислоти (2 г, 10,8 ммоль) аналогічно одержанню проміжних продуктів 19.5 і 19.6. Біла тверда речовина; ІЕ-МС: $M+H=225$; ВЕРХ: $At_{Ret}=3,84$ хв.

Приклад 154



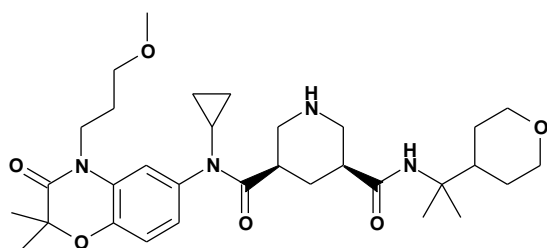
Сполуку прикладу 154 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 154.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=607$: $c_{Ret}=2,76$ хв.

Проміжний продукт 154.1



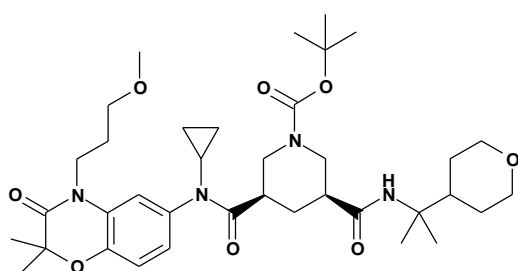
Проміжний продукт 154.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (120 мг, 0,21 ммоль) з с (R)-1-аміно-2-метил-1-фенілпропан-2-олгідрохлоридом (CAS 110480-87-0) (75,8 мг, 0,376 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=707$: $c_{Ret}=3,75$ хв.

Приклад 155



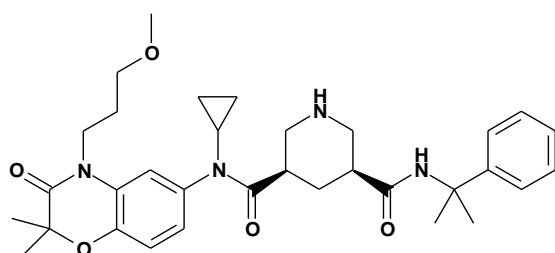
Сполуку прикладу 155 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 155.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=585$: $c_{Ret}=2,71$ хв.

Проміжний продукт 155.1



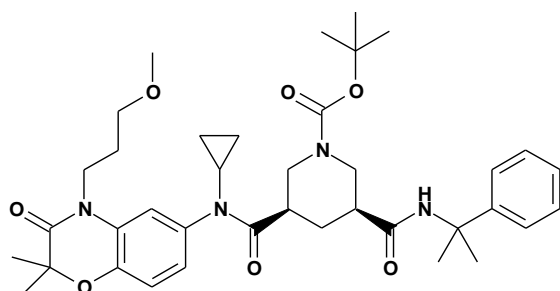
Проміжний продукт 155.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,178 ммоль) з 1-метил-1-(тетрагідропіран-4-іл)-етиламінідгидрохлоридом (J. Med. Chem. 1996, 39, 2795.) (48 мг, 0,266 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=685$: $c_{Ret}=3,71$ хв.

Приклад 156



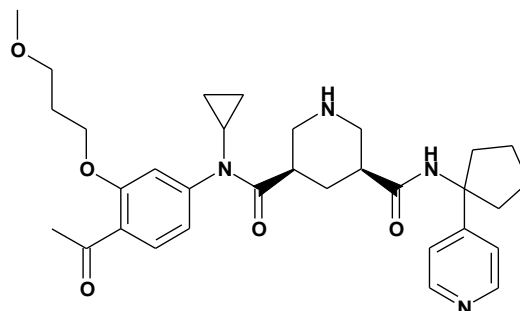
Сполуку прикладу 156 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 156.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=577$: $c_{Ret}=3,07$ хв.

Проміжний продукт 156.1



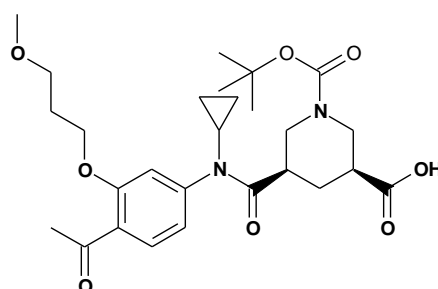
Проміжний продукт 156.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (120 мг, 0,21 ммоль) з 1-метил-1-фенілетиламіном (0,045 мол, 0,315 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=677$: $c_{Ret}=4,09$ хв.

Приклад 157



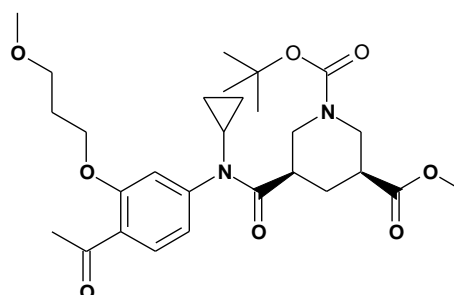
Сполуку прикладу 157 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 157.1 (130 мг, 0,25 ммоль) і проміжного продукту 122.2 (77 мг, 0,33 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 39.1 з наступним видаленням захисної групи аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=563$: $c_{Ret}=2,30$ хв.

Проміжний продукт 157.1



Проміжний продукт 157.1 синтезують шляхом омилення проміжного продукту 157.2 аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $M+H=519$: $c_{Ret}=3,31$ хв.

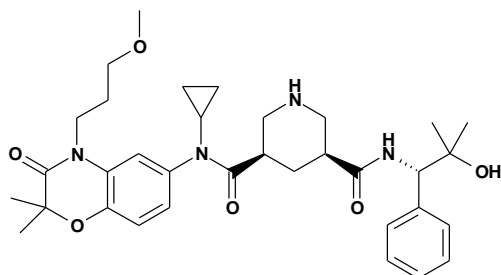
Проміжний продукт 157.2



Проміжний продукт 157.2 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 102.1 (100 мг, 0,38 ммоль) і (3R,5S)-вихідні речовини-F (120 мг, 0,42 ммоль) аналогічно одержанню сполуки при-

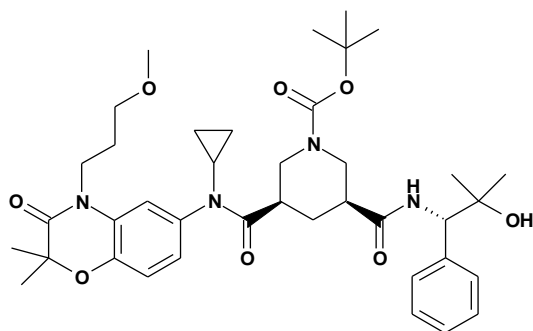
кладу 125: Жовта олія; ІЕ-МС: М+Н=533:
 $t_{Ret}=1,96$ хв.

Приклад 158



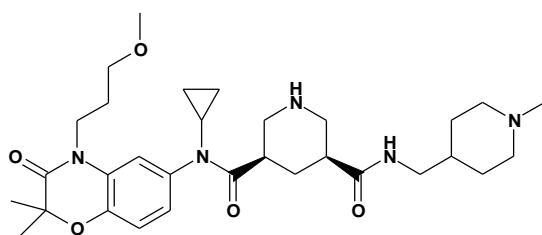
Сполуку прикладу 158 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 158.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: IE-MC: M+N=607; $\text{ct}_{\text{Rel}}=2,87$ хв.

Проміжний продукт 158.1



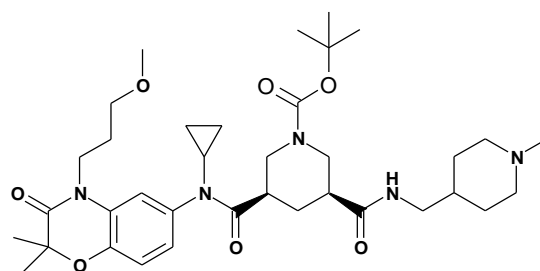
Проміжний продукт 158.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (150 мг, 0,268 ммоль) з (S)-1-аміно-2-метил-1-фенілпропан-2-олгидрохлоридом (Synthesis 2004, 909.) (100 мг, 0,47 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: M+H=707; $\text{cI}_{\text{Rel}}=3,73$ хв.

Приклад 159



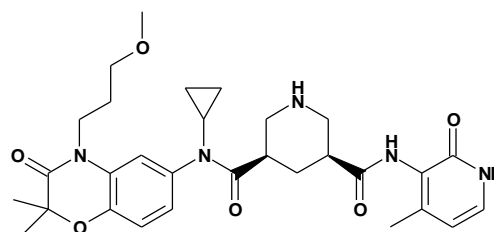
Сполуку прикладу 159 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 159.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: IE-MC: M+H=570; cI_{Ref} =2,22 хв.

Проміжний продукт 159.1



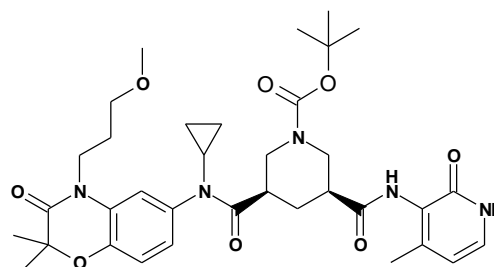
Проміжний продукт 159.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (80 мг, 0,14 ммоль) з С-(1-метилпіперидин-4-іл)-метиламіном (22 мг, 0,17 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: М+Н=670: $\text{ct}_{\text{rel}}=3,01$ хв.

Приклад 160



Сполуку прикладу 160 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 160.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: IE-MC: M+N=566; $\text{ct}_{\text{Ref}}=2,37$ хв.

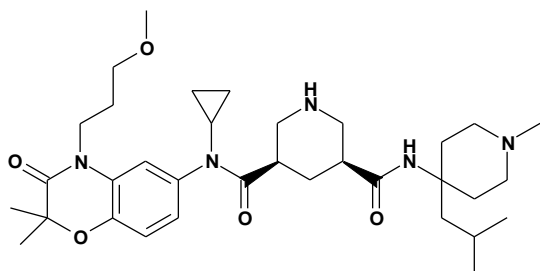
Проміжний продукт 160.1



Проміжний продукт 160.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (80 мг, 0,143 ммоль) з 3-аміно-4-метил-1Н-піридин-2-оном (WO 2004063155) (28 мг, 0,172 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: М+Н=666: $\text{ct}_{\text{Ret}}=3,17$ хв.

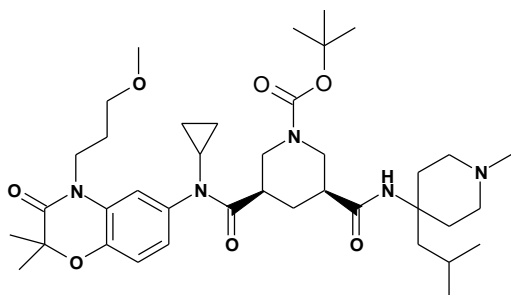
Приклад 161

561



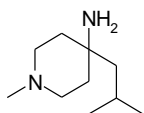
Сполуку прикладу 161 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 161.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: М+Н=612: $c_{\text{Ret}}=2,57$ хв.

Проміжний продукт 161.1



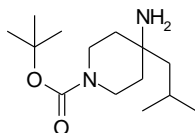
Проміжний продукт 161.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (80 мг, 0,143 ммоль) із проміжним продуктом 161.2 (29 мг, 0,172 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: М+Н=712: $c_{\text{Ret}}=3,22$ хв.

Проміжний продукт 161.2



Проміжний продукт 161.2 синтезують шляхом відновлення проміжного продукту 161.3 (100 мг, 0,39 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 137.2: безбарвна олія, ІЕ-МС: М+Н=171: $c_{\text{Ret}}=0,67$ хв.

Проміжний продукт 161.3

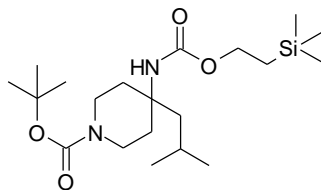


Проміжний продукт 161.3 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 161.4 (300 мг, 0,75 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 137.3: безбарвна олія, ІЕ-МС: М+Н=257: $c_{\text{Ret}}=2,47$ хв.

Проміжний продукт 161.4

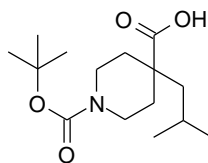
96282

562



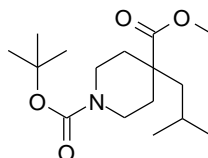
До розчину проміжного продукту 161.5 (700 мг, 2,45 ммоль) у толуолі (20 мол) додають Et_3N (3 мол, 9,8 ммоль), 2-(триметилсилил)етанол (580 мг, 4,9 ммоль) і ДФФА (1,06 мол, 4,9 ммоль), потім суміш перемішують при 100°C . Через 2 год. до суміші додають CuCl_2 (100 мг, 0,74 ммоль), потім суміш перемішують при 100°C . Через 4 год. реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури й реакцію зупиняють за допомогою H_2O (50 мол) і екстрагують за допомогою EtOAc (200 мол). Органічну фазу послідовно промивають 5% водним розчином NH_4Cl (двічі), 5% водним розчином NaHCO_3 , H_2O і розсоллом, потім сушать над Na_2SO_4 і концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на SiO_2 і одержують проміжний продукт 161.4: Безбарвна олія, ІЕ-МС: М+Н=401: $c_{\text{Ret}}=4,99$ хв.

Проміжний продукт 161.5



Суміш проміжного продукту 161.6 (2,3 г, 7,7 ммоль) і водний розчин KOH (8 М в H_2O , 20 мол) в етиленгліколі (60 мол) перемішують при 120°C . Через 15 год. реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури й реакцію зупиняють 5% водним розчином KHSO_4 при $\text{pH}<4$, потім двічі екстрагують за допомогою Et_2O (300 мол \times 2). Об'єднану органічну фазу послідовно промивають за допомогою H_2O (двічі) і розсоллом, потім сушать над Na_2SO_4 . Суміш фільтрують, і фільтрат випарюють у вакуумі й одержують проміжний продукт 161.5: Біла тверда речовина: ІЕ-МС=286: $c_{\text{Ret}}=3,63$ хв.

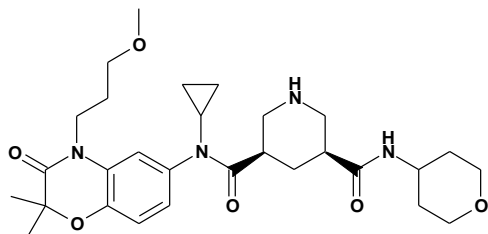
Проміжний продукт 161.6



До розчину 1-трет-бутилового-4-метилового ефіру піперидин-1,4-дикарбонової кислоти (2 г, 8,2 ммоль) у ТГФ (80 мол) додають ДАВ (2 М розчин, 6 ммоль) при -78°C . Після перемішування протягом 0,5 год. до розчину при -78°C додають ізобутилідид (1,3 мол, 16 ммоль). Потім суміш нагрівають до кімнатної температури. Після перемішування протягом 2 год. реакцію зупиняють 5% водним розчином KHSO_4 (200 мол) і екстра-

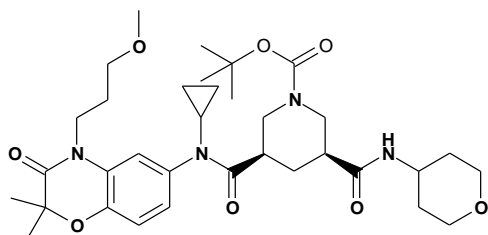
гують за допомогою Et₂O (500 мол). Органічну фазу послідовно промивають за допомогою H₂O (двічі) і розсоллом, потім сушать над Na₂SO₄ і концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на SiO₂ і одержують проміжний продукт 161.6: безбарвна олія: ІЕ-МС=299: $\text{ct}_{\text{Ret}}=4,37$ хв.

Приклад 162



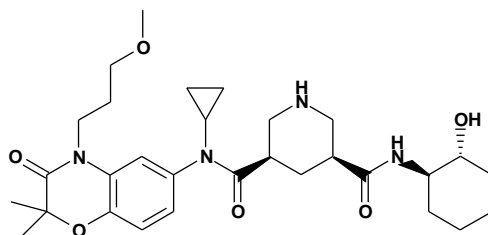
Сполуку прикладу 162 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 162.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: М+Н=543: $\text{ct}_{\text{Ret}}=2,37$ хв.

Проміжний продукт 162.1



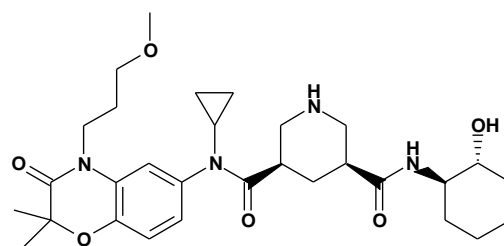
Проміжний продукт 162.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) з 4-амінотетрагідропіраном (27 мг, 0,27 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Безбарвна олія, ІЕ-МС: М+Н=643, $\text{bt}_{\text{Ret}}=1,83$ хв.

Приклад 163



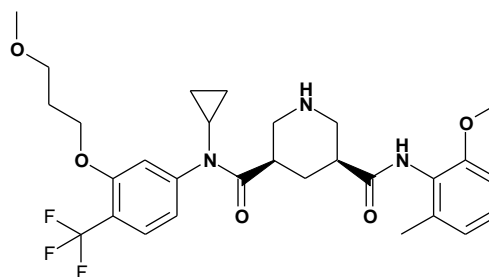
Сполуку прикладу 163 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 163.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: М+Н=557: $\text{At}_{\text{Ret}}=2,25$ хв.

Проміжний продукт 163.1



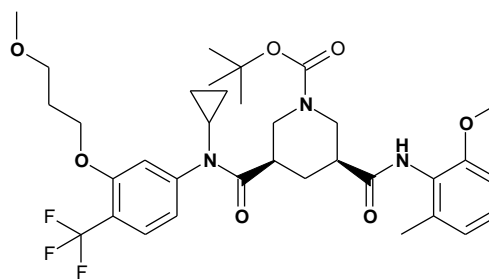
Проміжний продукт 163.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (99,6 мг, 0,18 ммоль) з (рац)-транс-4-аміноциклогексанолом (22,5 мг, 0,20 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: М+Н=657: $\text{bt}_{\text{Ret}}=1,78$ хв.

Приклад 164



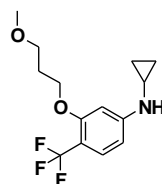
Сполуку прикладу 164 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 164.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: М+Н=564: $\text{At}_{\text{Ret}}=2,95$ хв.

Проміжний продукт 164.1



Проміжний продукт 164.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 164.2 (40 мг, 0,163 ммоль) із проміжним продуктом 111.2 (64 мг, 0,163 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Безбарвна олія, ІЕ-МС: М+Н=664, $\text{ct}_{\text{Ret}}=4,24$ хв.

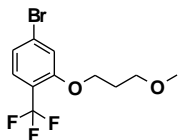
Проміжний продукт 164.2



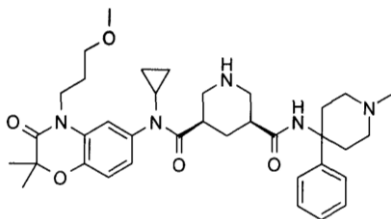
Проміжний продукт 164.2 синтезують шляхом

конденсації проміжного продукту 164.3 (626 мг, 2,00 ммоль) і циклопропіламіну (343 мг, 6,00 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 112.2. Жовта олія; ІЕ-МС: $M+H=290$; ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=4,12$ хв.

Проміжний продукт 164.3



Суміш 3-фтор-4-(трифторметил)бромбензолу (3,00 г, 12,35 ммоль), 60% NaH (1,48 г, 37,05 ммоль) і 1-пропанола (1,67 г, 18,5 ммоль) у ДМФ (80 мл) перемішують при 0°C протягом 30 хв. Реакційну суміш перемішують при 60°C протягом 30 хв. Після додавання H_2O реакційну суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають розсолон і сушать ($MgSO_4$). Концентрування при зниженому тиску й Флеш-хроматографія на силікагелі дає проміжний продукт 164.3: Жовта олія; ІЕ-МС: $M+H=292$; $A_{\text{Ret}}=4,39$ хв.



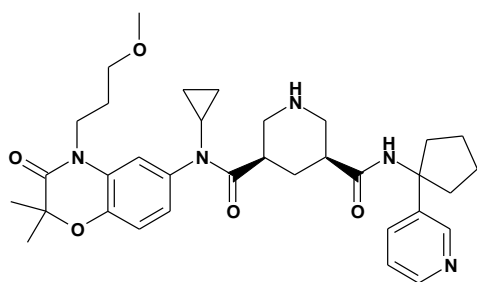
Приклад 165

Сполуку прикладу 165 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 165.1 (95 мг, 0,13 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=632$; $C_{\text{Ret}}=2,25$ хв.

Проміжний продукт 165.1

Проміжний продукт 165.2 синтезують шляхом конденсації 1-метил-4-фенілпiperидин-4-іламіну (CASNo, 100316-65-2, 45 мг, 0,17 ммоль) із проміжним продуктом 108.2 (80 мг, 0,14 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1: Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=732$; $C_{\text{Ret}}=3,00$ хв.

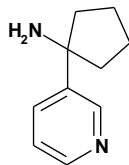
Приклад 166



Сполуку прикладу 166 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) і проміжного продукту 166.1 (55 мг,

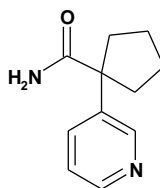
0,23 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1 з наступним видаленням захисної групи Вос за допомогою суміші 4 н. HCl/діоксан. ІЕ-МС: $M+H=604$; $A_{\text{Ret}}=2,14$ хв.

Проміжний продукт 166.1



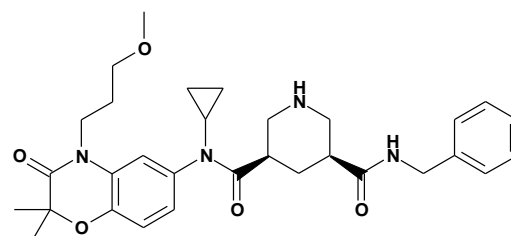
Проміжний продукт 166.2 (300 мг, 1,58 ммоль) і біс(трифторацетокси)йодбензолу (1 г, 2,37 ммоль) розчиняють в t-BuOH (3 мл) і перемішують при 70°C протягом 5 ч. Суміш розбавляють за допомогою AcOEt, промивають насиченим водним розчином $NaHCO_3$. Органічний шар екстрагують 2 н. водним розчином HCl. Водний шар промивають за допомогою AcOEt, потім підлучують 5 н. водним розчином NaOH. Водний шар повторно екстрагують за допомогою AcOEt і екстракти промивають розсолон. Концентрування у вакуумі й видалення захисної групи Вос за допомогою 4 н. HCl у діоксані й EtOH дає проміжний продукт 166.1 у вигляді білої кристалічної речовини. ІЕ-МС: $M+H=263$, $A_{\text{Ret}}=1,97$ хв.

Проміжний продукт 166.2



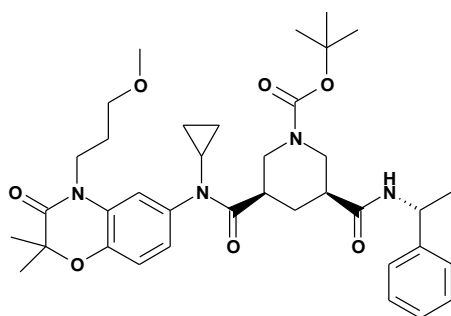
Проміжний продукт 166.2 синтезують шляхом гідролізу гідроліза 1-піридин-3-ілциклопентанкарбонітрилу (630 мг, 3,66 ммоль) за допомогою KOTMS (939 мг, 7,32 ммоль) у толуолі при 100°C протягом 8 год. Проміжний продукт 166.2: біла кристалічна речовина; ІЕ-МС: $M+H=191$; $B_{\text{Ret}}=1,05$ хв.

Приклад 167



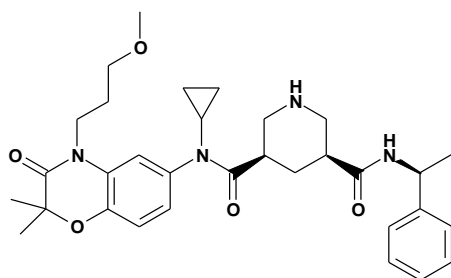
Сполуку прикладу 167 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) і бензиламіну (38 мг, 0,358 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1 з наступним видаленням захисної групи за допомогою суміші 4 н. HCl/діоксан. ІЕ-МС: $M+H=549$; $A_{\text{Ret}}=2,62$ хв.

569



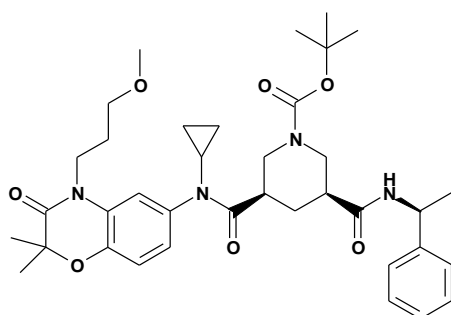
Проміжний продукт 170.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (103 мг, 0,18 ммоль) з (R)-(+)-фенілетиламіном (26 мкл, 0,20 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=663$: $c_{Ret}=3,87$ хв.

Приклад 171



Сполуку прикладу 171 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 171.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=563$: $c_{Ret}=2,96$ хв.

Проміжний продукт 171.1

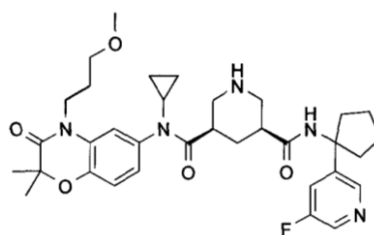


Проміжний продукт 171.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (109 мг, 0,19 ммоль) з (S)-(-)-фенілетиламіном (27 мкл, 0,21 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=663$: $c_{Ret}=4,01$ хв.

Приклад 172

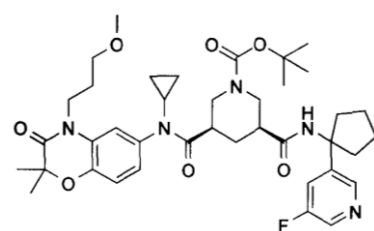
96282

570



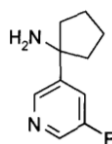
Сполуку прикладу 172 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 172.1 (95 мг, 0,12 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=622$: $c_{Ret}=2,45$ хв.

Проміжний продукт 172.1



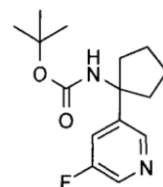
Проміжний продукт 172.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 172.2 (44 мг, 0,172 ммоль) із проміжним продуктом 108.2 (80 мг, 0,143 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=722$: $c_{Ret}=3,38$ хв.

Проміжний продукт 172.2



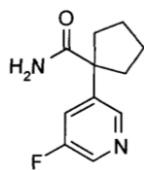
Проміжний продукт 172.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 172.3 (200 мг, 0,71 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=181$: $c_{Ret}=1,42$ хв.

Проміжний продукт 172.3



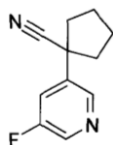
Проміжний продукт 172.3 синтезують по реакції перегрупування проміжного продукту 172.4 (300 мг, 1,44 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.3. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=281$: $c_{Ret}=2,63$ хв.

Проміжний продукт 172.4



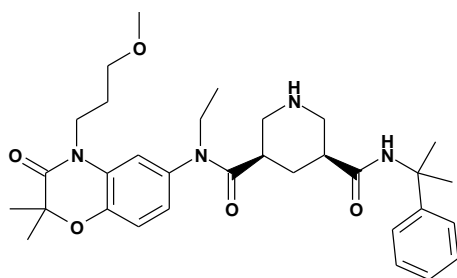
Проміжний продукт 172.4 синтезують по реакції проміжного продукту 172.5 (400 мг, 2.1 ммоль) із триметилсиланолятом калію (600 мг, чисто-та 90%, 4,2 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 122.4: Біла тверда речовина, ІЕ-МС: $M+H=209$: $ct_{Ret}=1,60$ хв.

Проміжний продукт 172.5



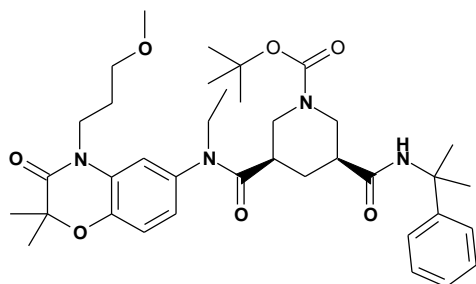
Проміжний продукт 172.5 синтезують по реакції 3,5-дифторпіридину (1,9 г, 12,6 ммоль) із цикlopentanкарбонітрилом (1 г, 10,5 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 122.5. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=279$: $ct_{Ret}=3,05$ хв.

Приклад 173



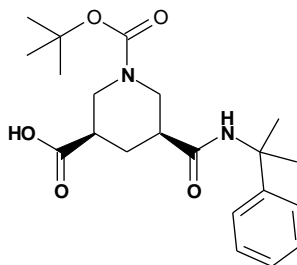
Сполуку прикладу 173 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 173.1 (153 мг, 0,23 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 123. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=565$: $At_{Ret}=2,82$ хв.

Проміжний продукт 173.1



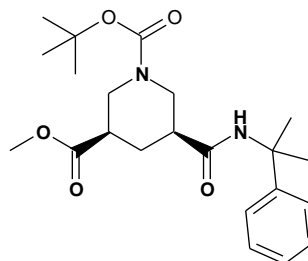
Проміжний продукт 173.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 173.2 (150 мг, 0,38 ммоль) і проміжного продукту 127.2 (117 мг, 0,4 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 19.1. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=665$: $At_{Ret}=4,03$ хв.

Проміжний продукт 173.2



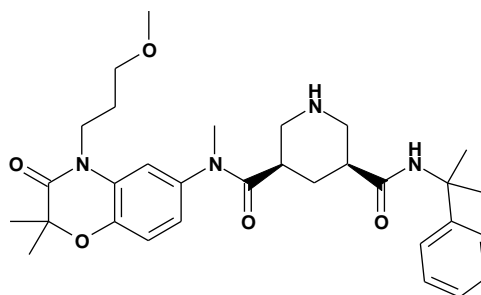
Проміжний продукт 173.2 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 173.3 (474 мг, 1,17 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. Безбарвна кристалічна речовина, ІЕ-МС: $M+H=391$: $At_{Ret}=3,10$ хв.

Проміжний продукт 173.3



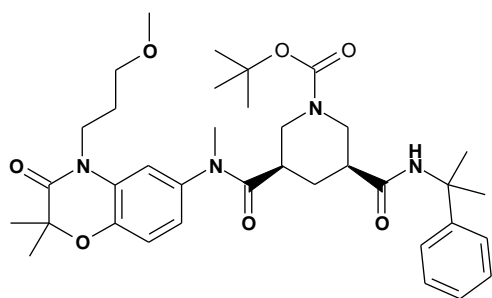
Проміжний продукт 173.2 синтезують шляхом конденсації (3S, 5R)-вихідної речовини-F (431 мг, 1,5 ммоль) з куміламіном (264 мг, 1,95 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.3. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=405$: $At_{Ret}=3,54$ хв.

Приклад 174



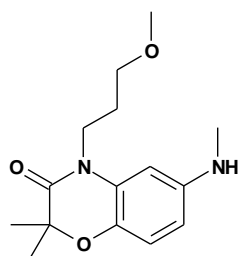
Сполуку прикладу 174 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 174.1 (157 мг, 0,24 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 1. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=551$: $At_{Ret}=2,68$ хв.

Проміжний продукт 174.1



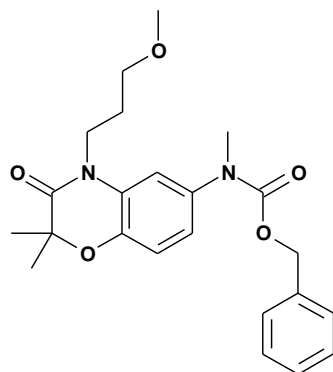
Проміжний продукт 174.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 173.2 (150 мг, 0,38 ммоль) і проміжного продукту 174.2 (112 мг, 0,4 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 19.1. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=651$: $At_{Ret}=3,85$ хв.

Проміжний продукт 174.2



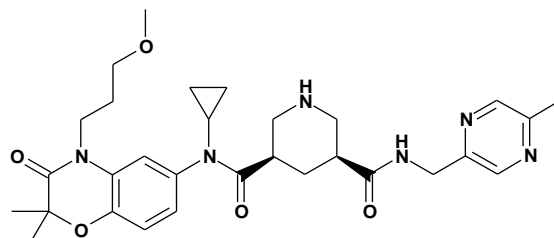
При кімнатній температурі метанольний розчин (37 мол) проміжного продукту 174.3 (1,84 г, 4,46 ммоль) обробляють за допомогою 10% Pd/C (0,18 г), перемішують протягом 2 год. при безперервному пропусканні потоку водню H_2 , обробляють потоком N_2 і фільтрують крізь шар целюти. Після проведення кілька разів промивання осаду на фільтрі за допомогою MeOH об'єднаний фільтрат випарюють і одержують бажану сполуку у вигляді ясно-жовтої кристалічної речовини. R_f (гексан/EtOAc 1:1) 0,33. 1H -ЯМР (270 МГц, $CDCl_3$) 1,45 (s), 1,90-1,95 (m, 2H), 2,82 (s), 3,34 (s), 3,43 (br. s), 3,45 (t, $J=6,0$), 3,96 (t, $J=6,0$), 6,25 (dd, $J=9,0$, 0,4), 6,36 (d, $J=0,4$), 6,80 (d, $J=9,0$). ^{13}C -ЯМР (67,5 МГц, $CDCl_3$) 169,1 (s), 144,9 (s), 135,0 (s), 129,6 (s), 118,0 (d), 107,0 (d), 99,3 (d), 77,5 (s), 69,9 (t), 58,7 (q), 39,2 (t), 31,3 (q), 27,7 (t), 23,6 (2q).

Проміжний продукт 174.3



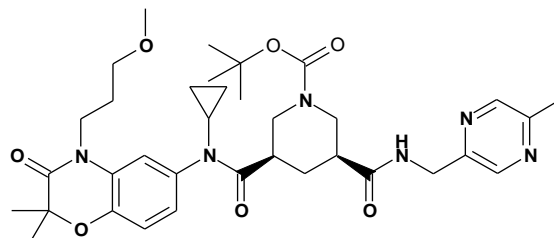
При $0^\circ C$ розчин проміжного продукту 127.4 (1,811 г, 4,54 ммоль) і йодметану (1,4 мол, 22,5 ммоль) у ДМФ (18 мол) протягом 5 хв обробляють за допомогою 60% NaH (0,228 г, 5,70 ммоль), суміш перемішують при $0^\circ C$ протягом 40 хв, нагрівають до кімнатної температури, перемішують протягом 14 год. і виливають в H_2O (120 мол). Після екстракції суміші за допомогою EtOAc (2×15 мол) і Et_2O (2×15 мол) об'єднаний органічний шар промивають за допомогою H_2O (25 мол), сушать (Na_2SO_4) і випарюють. Флеш-Хроматографія на SiO_2 (70 г, гексан/EtOAc 4:3) дає бажану сполуку у вигляді безбарвного масла. R_f (гексан/EtOAc 3:2) 0,42. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 1,50 (s), 1,81-1,90 (m, 2H), 3,29 (s), 3,30 (s), 3,38 (t, $J=3,5$), 3,92 (t, $J=3,5$), 5,16 (s), 6,80-6,96 (m, 3H), 7,20-7,33 (m, 5H).

Приклад 175



Сполуку прикладу 175 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 175.1 (75 мг, 0,11 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 1. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=565$: $At_{Ret}=2,20$ хв.

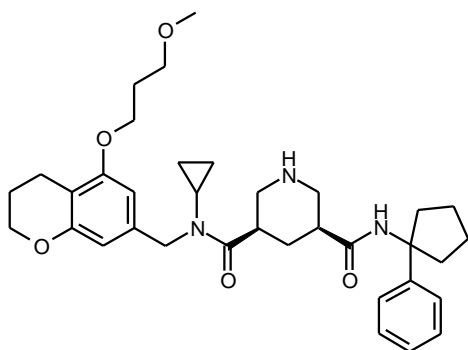
Проміжний продукт 175.1



Проміжний продукт 175.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) і C -(2-мул)метиламіну (29 мг, 0,24 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=665$: $Bt_{Ret}=1,81$ хв.

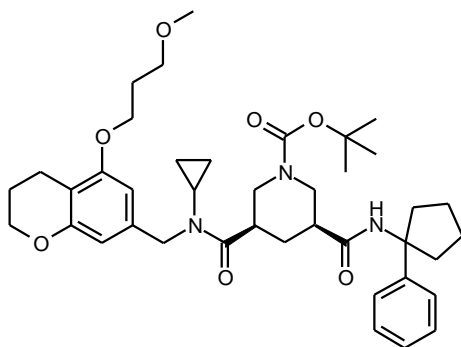
Приклад 176

575



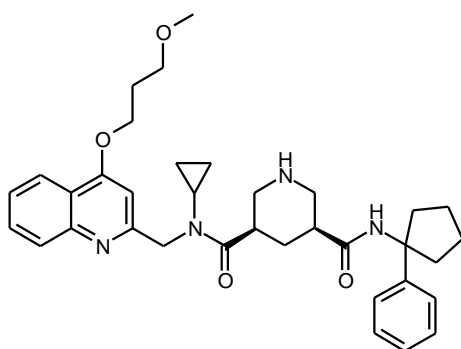
Сполуку прикладу 176 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 176.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19 : IE-MC: M+N=590: $\text{ct}_{\text{Ret}}=3,13$ хв.

Проміжний продукт 176.1



Проміжний продукт 176.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 169.2 (79,9 мг, 0,19 ммоль) і проміжного продукту 107.2 (55,9 мг, 0,19 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: IE-MC: M+N=690: $\text{ct}_{\text{Ret}}=4,50$ хв.

Приклад 177

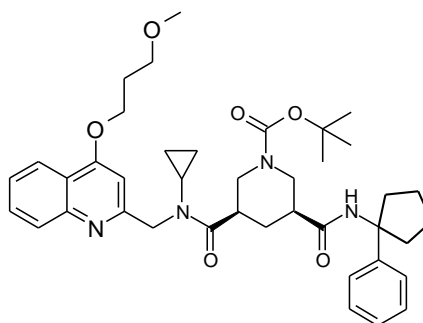


Сполуку прикладу 177 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 177.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. IE-MC: M+N=585: $\text{At}_{\text{Ret}}=2,43$ хв.

Проміжний продукт 177.1

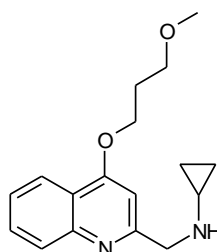
96282

576



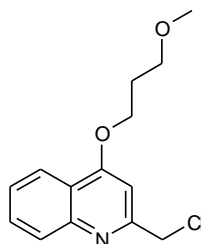
Проміжний продукт 177.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 169.2 (107,3 мг, 0,26 ммоль) і проміжного продукту 177.2 (79,21 мг, 0,28 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 39.1: IE-MC: M+N=585: $\text{At}_{\text{Ret}}=2,43$ хв.

Проміжний продукт 177.2



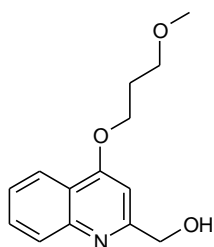
До розчину циклопропіламіну (2,5 мол, 35,52 ммоль) у ДМФ (1 мол) в атмосфері N_2 при 0°C повільно додають гідрохлорид проміжного продукту 177.3 (396,5 мг, 1,31 ммоль), розчинений у ДМФ (3 мол). Отриману суміш перемішують при КТ протягом 1 ч. Реакцію зупиняють за допомогою H_2O і екстрагують за допомогою EtOAc, промивають за допомогою H_2O , сушать над Na_2SO_4 . Концентрування при зниженому тиску дає проміжний продукт 177.2 (336,8 мг): IE-MC: M+N=585: $\text{At}_{\text{Ret}}=2,43$ хв.

Проміжний продукт 177.3



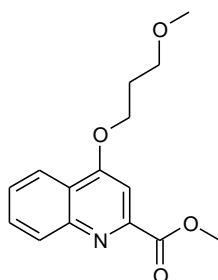
До розчину проміжного продукту 177.4 (293 мг, 1,184 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мол) в атмосфері N_2 при 0°C додають SOCl_2 (0,43 мол, 5,92 ммоль). Розчин реакційної суміші перемішують при КТ протягом ночі. Концентрування при зниженому тиску дає гідрохлорид проміжного продукту 177.3. IE-MC: M+N=265,96: $\text{At}_{\text{Ret}}=2,05$ хв.

Проміжний продукт 177.4



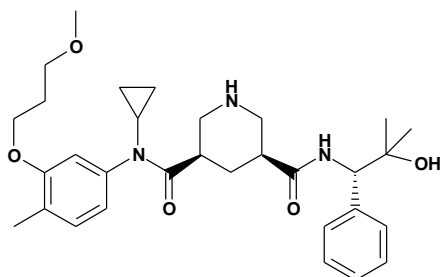
До розчину проміжного продукту 177.5 (624 мг, 2,26 ммоль) в MeOH (50 мл) в атмосфері N_2 при $0^\circ C$ додають $NaBH_4$ (112 мг, 2,96 ммоль). Реакційну суміш перемішують при КТ протягом ночі. Потім до розчину реакційної суміші додають надлишок $NaBH_4$ (624,5 мг, 16,54 ммоль). Отриманий розчин перемішують при КТ протягом 2 ч. Після концентрування при зниженому тиску додають $NaHCO_3$ водний розчин і отриману суміш екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 , сушать над Na_2SO_4 . Концентрування при зниженому тиску дає неочищений продукт. Неочищений продукт очищають за допомогою хроматографії на силікагелі й одержують бажаний проміжний продукт 177.4. ІЕ-МС: $M+H=248$, $t_{Ret}=1,82$ хв.

Проміжний продукт 177.5



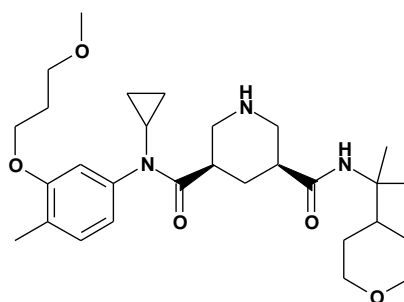
Проміжний продукт 177.5 синтезують шляхом алкілювання метил-4-оксо-1,4-дигідро-2-хінолінкарбоксилату (Bioorganic & Medicinal Chemistry 20, 5453-5463, 2004) (78,4 мг, 0,38 ммоль) за допомогою 1-ола (0,037 мол, 0,39 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 62.5. ІЕ-МС: $M+H=276$, $t_{Ret}=2,17$ хв.

Приклад 178



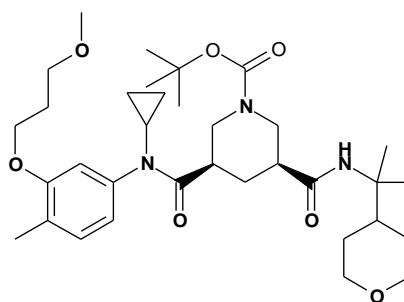
Сполуку прикладу 178 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 113.2 (120 мг, 0,24 ммоль) і (S)-1-аміно-2-метил-1-фенілпропан-2-олу (65 мг, 0,32 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1 з наступним видаленням захисної групи Boc за допомогою TMSOTf і 2, 6-

лутидину. ІЕ-МС: $M+H=538$; $t_{Ret}=3,0$ хв.
Приклад 179



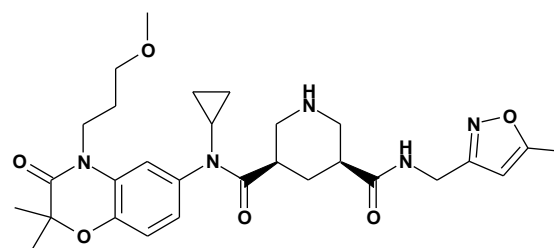
Сполуку прикладу 179 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 179.1 (93 мг, 0,15 ммоль) аналогічно одержанню сполуку прикладу 1. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=516$; $t_{Ret}=2,79$ хв.

Проміжний продукт 179.1



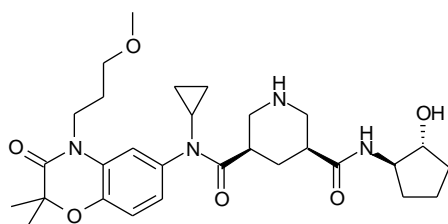
Проміжний продукт 179.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 113.2 (120 мг, 0,25 ммоль) і 1-метил-1-(тетрагідропіран-4-іл)-етиламінідхлориду (J. Med. Chem. 1996, 39, 2795.) (88 мг, 0,49 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=616$; $t_{Ret}=2,04$ хв.

Приклад 180



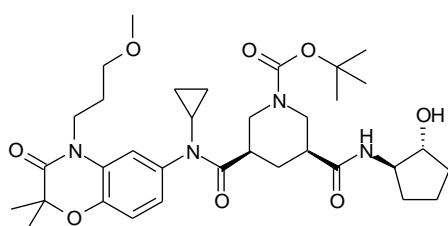
Сполуку прикладу 180 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) і C-(5-метилизоксазол-3-іл)метиламіну (40 мг, 0,36 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1 з наступним видаленням захисної групи Boc за допомогою суміші 4 н. HCl/діоксан. ІЕ-МС: $M+H=554$; $t_{Ret}=2,56$ хв.

Приклад 181



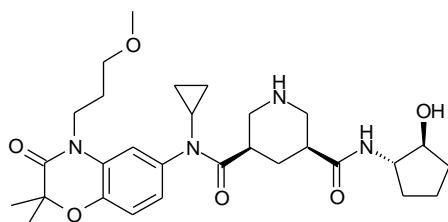
Сполуку прикладу 181 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 181.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1. Діастереоізомери можна розділити за допомогою препаративної ВЕРХ зі зверненою фазою : $M+H=543$, $c_{Ret}=2,33$ хв.

Проміжний продукт 181.1



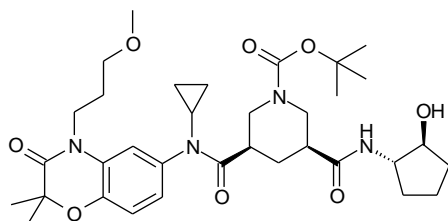
Проміжний продукт 181.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (150 мг, 0,268 ммоль) і рацемічного транс-2-аміноциклопентанолу (36,8 мг, 0,268 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=643$: $c_{Ret}=3,35$ хв.

Приклад 182



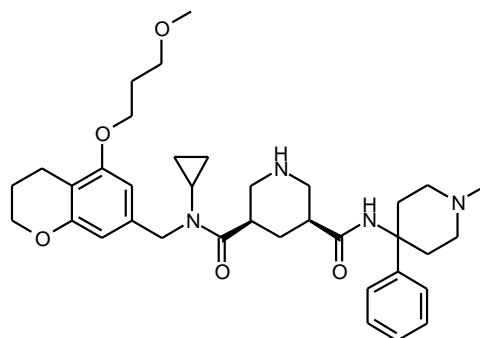
Сполуку прикладу 182 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 182.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1. $M+H=543$, $c_{Ret}=2,51$ хв.

Проміжний продукт 182.1



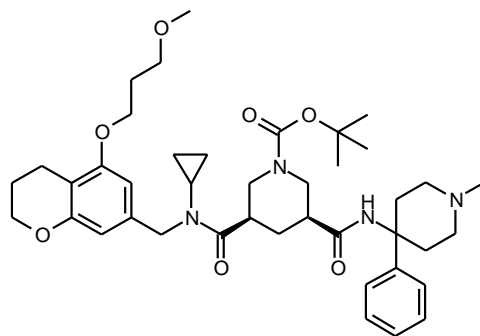
Проміжний продукт 182.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (150 мг, 0,268 ммоль) і (1S, 2S)-транс-2-аміноциклопентанолу (36,8 мг, 0,268 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=643$: $c_{Ret}=3,43$ хв.

Приклад 183



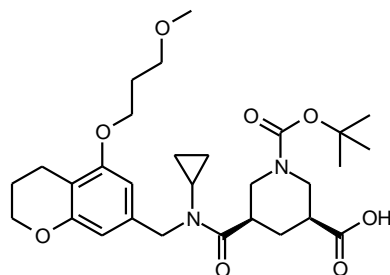
Сполуку прикладу 183 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 183.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. $M+H=619$, $c_{Ret}=2,62$ хв.

Проміжний продукт 183.1



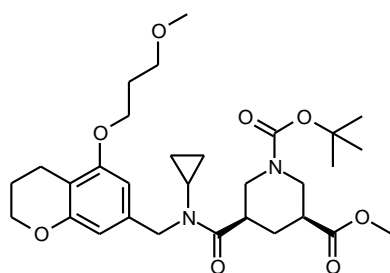
Проміжний продукт 183.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 183.2 (62,3 мг, 0,114 ммоль) і проміжного продукту 103.2 (30 мг, 0,113 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=719$: $c_{Ret}=3,51$ хв.

Проміжний продукт 183.2



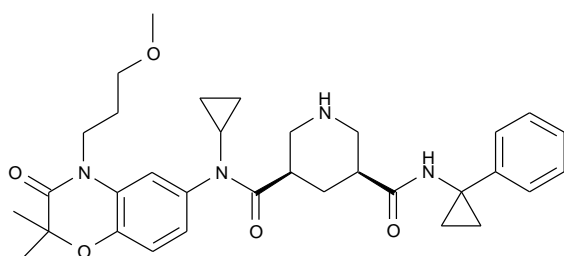
Проміжний продукт 183.2 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 183.3 аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2: ІЕ-МС: $M+H=546$: $b_{Ret}=1,97$ хв.

Проміжний продукт 183.3



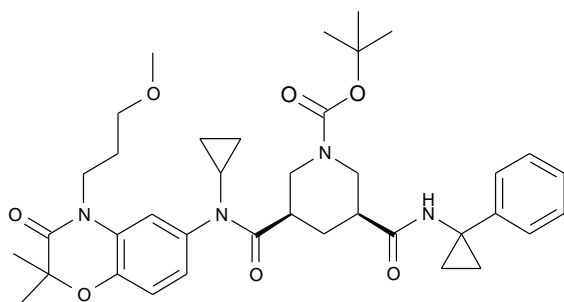
Проміжний продукт 183.3 синтезують шляхом конденсації (3R, 5R)-вихідної речовини F (150 мг, 0,52 ммоль) із проміжним продуктом 95.2 (152 мг, 0,52 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.3: ІЕ-МС: $M+H=561$; $t_{Ret}=2,14$ хв.

Приклад 184



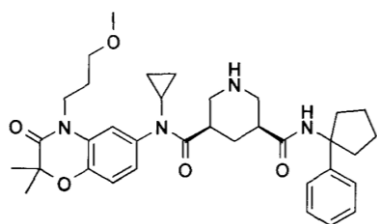
Сполуку прикладу 184 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 184.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=575$; $t_{Ret}=2,94$ хв.

Проміжний продукт 184.1



Проміжний продукт 184.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (112 мг, 0,2 ммоль) і феніл-циклопропіламіну (32 мг, 0,24 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $[M+H]^+=675$; ВЕРХ: $t_{Ret}=3,95$ хв.

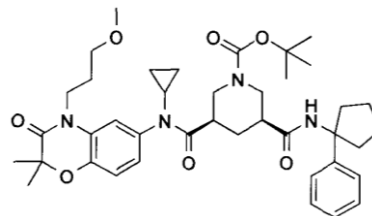
Приклад 185



Сполуку прикладу 185 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту

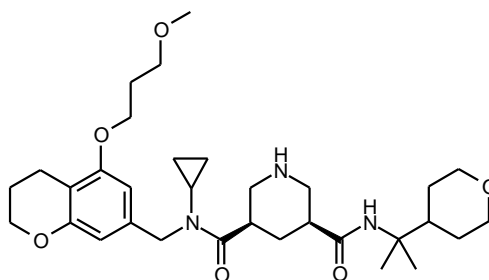
185.1 (38 мг, 0,06 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=603$; $t_{Ret}=2,87$ хв.

Проміжний продукт 185.1



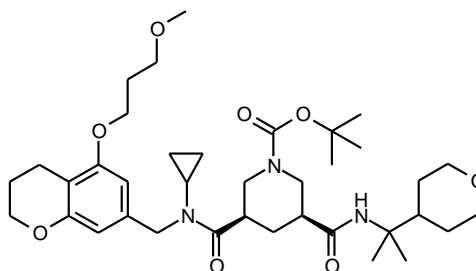
Проміжний продукт 185.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 103.2 (21 мг, 0,11 ммоль) із проміжним продуктом 108.2 (50 мг, 0,09 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=703$; $t_{Ret}=4,28$ хв.

Приклад 186



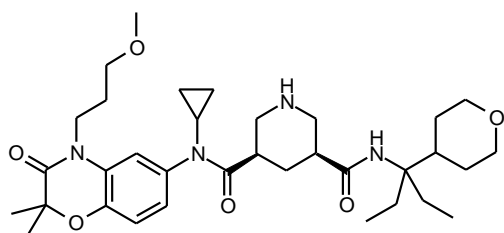
Сполуку прикладу 186 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 186.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=572$, $t_{Ret}=2,57$ хв.

Проміжний продукт 186.1



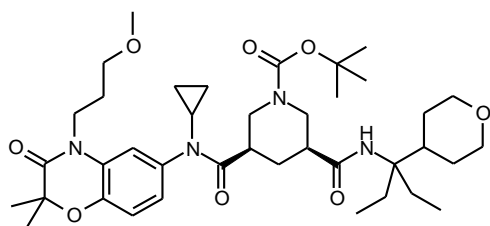
Проміжний продукт 186.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 181.2 (46,7 мг, 0,085 ммоль) і 1-метил-1-(тетрагідропіран-4-іл)-етиламінігдрохлориду (J. Med. Chem. 1996, 39, 2795.) (23 мг, 0,128 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=672$; $t_{Ret}=3,79$ хв.

Приклад 187



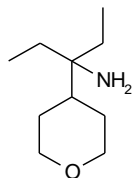
Сполуку прикладу 187 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 187.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: $M+H=613$, $c_{Ret}=3,01$ хв.

Проміжний продукт 187.1



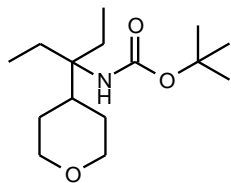
Проміжний продукт 187.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (150 мг, 0,268 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 187.2 (105 мг, 0,51 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=713$: $c_{Ret}=4,05$ хв.

Проміжний продукт 187.2



Проміжний продукт 187.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 187.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: $M+H=172$, $\Delta t_{Ret}=1,20$ хв.

Проміжний продукт 187.3

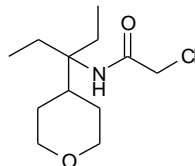


До розчину проміжного продукту 187.4 (1,1565 г, 4,66 ммоль) в EtOH (10 мол)/AcOH (2 мол) в атмосфері N_2 при КТ додають тиосучовину (426 мг, 5,6 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 80°C протягом 9 ч. Концентрування при зниженому тиску дає бажаний амін.

До розчину неочищеного продукту в CH_2Cl_2 (20 мол) в атмосфері N_2 при КТ додають триетиламін (2,25 мол, 23,3 ммоль) і Woc_2O (2,5 г, 11,65 ммоль). Реакційну суміш перемішують при КТ протягом 1,5 ч. Концентрування при зниженому

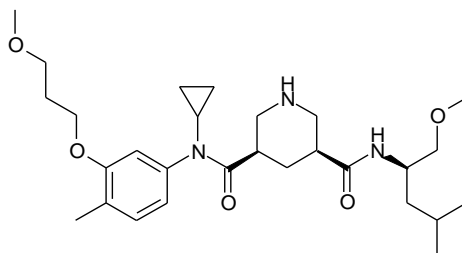
тиску дає неочищений продукт. Неочищений продукт очищають за допомогою хроматографії на силікагелі й одержують бажаний проміжний продукт 187.3. $M+H-Woc=172$, $\Delta t_{Ret}=3,55$ хв.

Проміжний продукт 187.4



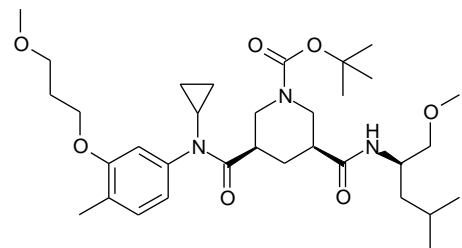
До розчину 3-(тетрагідропіран-4-іл)-пентанолу (Collection of Czechoslovak Chemical Communications (1938), 10 399-410.) (991,1 мг, 5,75 ммоль) і хлорацетонітрилу (0,44 мол) в AcOH (0,88 мол) в атмосфері N_2 при 0°C повільно додають концентровану H_2SO_4 (0,88 мол). Потім розчин реакційної суміші нагрівають до КТ і перемішують при КТ протягом ночі. Реакцію зупиняють насиченим водним розчином $NaHCO_3$ і екстрагують за допомогою EtOAc, сушать над $MgSO_4$. Концентрування при зниженому тиску дає проміжний продукт 187.4 (1,16 г). $M+H=248$, $\Delta t_{Ret}=2,57$ хв.

Приклад 188



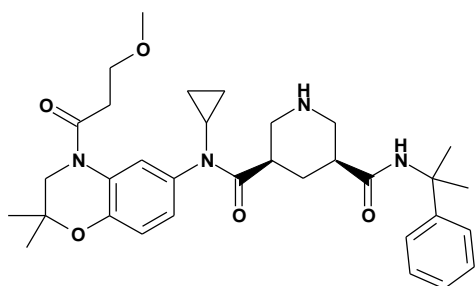
Сполуку прикладу 188 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 188.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=504$, $c_{Ret}=3,06$ хв.

Проміжний продукт 188.1



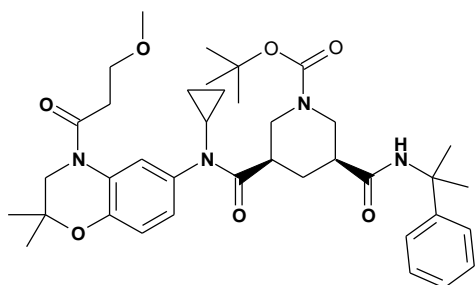
Проміжний продукт 188.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 113.2 (72,8 мг, 0,148 ммоль) і R)-1-метоксиметил-3-метилбутиламінгідрохлориду (Org. Lett. 2001, 3, 1241) (105 мг, 0,51 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла речовина. ІЕ-МС: $M+H=604$: $c_{Ret}=4,30$ хв.

Приклад 189



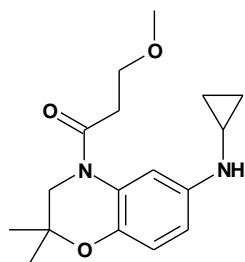
Сполуку прикладу 189 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 189.1 (175 мг, 0,26 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 1. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=577$: $c_{Ret}=2,99$ хв.

Проміжний продукт 189.1



Проміжний продукт 189.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 173.2 (160 мг, 0,41 ммоль) і проміжного продукту 189.2 (125 мг, 0,41 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 19.1. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=677$: $c_{Ret}=2,1$ хв.

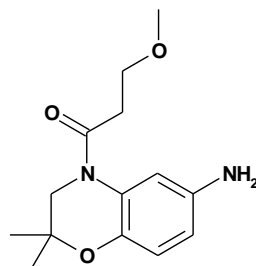
Проміжний продукт 189.2



При кімнатній температурі метанольний розчин (7,5 мол) проміжного продукту 189.3 (941 мг, 3,56 ммоль) обробляють за допомогою АсОН (1,9 мол) і [(1-етоксициклопропіл)-окси]триметилсилану (0,71 мол, 3,56 ммоль), нагрівають до 60°C, перемішують протягом 1 год. при кип'ятінні зі зворотним холодильником. При цій же температурі до цієї суміші протягом 5 хв по краплинах додають метанольний розчин (1,3 мол) $NaBH_3CN$ (0,255 г, 4,06 ммоль) і отриману суміш перемішують при 60°C при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 2 год. і обробляють за допомогою CH_2Cl_2 (50 мол) і 5 н. NaOH (10 мол). Після поділу обох шарів водний шар екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 (3×10

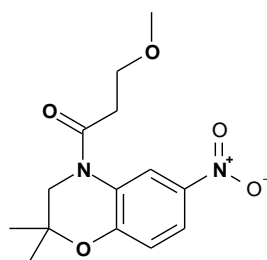
мол). Об'єднаний органічний шар промивають розсолем (15 мол), сушать (Na_2SO_4) і випарюють. Флеш-Хроматографія на SiO_2 (30 г, гексан/EtOAc 1:1) дає бажану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. R_f (гексан/EtOAc 1:1) 0,48. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 0,48 – 0,53 (m, 2H), 0,68 – 0,73 (m, 2H), 1,30 (s), 2,34 – 2,41 (m, 1H), 2,95 (br. s), 3,32 (s), 3,74 (br. s), 3,76 (t, $J=6,0$), 3,96 (br. s), 6,54 (dd, $J=9,0$, 0,4), 6,60 – 6,81 (m, 1H), 6,68 (d, $J=9,0$).

Проміжний продукт 189.3



При кімнатній температурі, розчин проміжного продукту 189.4 (1,178 г, 4,00 ммоль) в EtOAc (18 мол) обробляють дигідратом хлориду олова(II) (3,15 г, 14,0 ммоль), нагрівають до 80°C, перемішують протягом 6 год. при кип'ятінні зі зворотним холодильником, охолоджують до 0°C і обробляють за допомогою 5 н. NaOH (20 мол). Отриманий осад видаляють фільтруванням і кілька разів промивають за допомогою EtOAc. Після поділу обох шарів об'єднаного фільтрату органічний шар промивають розсолем (20 мол), сушать (Na_2SO_4) і випарюють і одержують бажану сполуку у вигляді коричневої олії. R_f (CH_2Cl_2 /EtOAc 1:1) 0,30. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 1,32 (s), 2,91 (br. s), 3,34 (s), 3,42 (br. s), 3,71 (br. s), 3,78 (t, $J=6,0$), 6,46 (dd, $J=9,0$, 0,4), 6,46-6,68 (m, 1H), 6,68 (d, $J=9,0$).

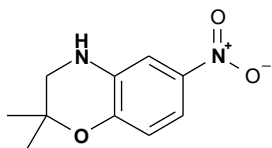
Проміжний продукт 189.4



При 0°C розчин проміжного продукту 189.5 (1,090 г, 5,23 ммоль) у ДМФ (11 мол) обробляють за допомогою K_2CO_3 (2,39 г, 17,3 ммоль) і хлорангідридом 3-метоксипропіонової кислоти (0,85 мол, 7,83 ммоль), перемішують при цій же температурі протягом 30 хв, нагрівають до кімнатної температури, перемішують протягом 20 год. і обробляють додатково кількістю хлорангідриду кислоти (0,85 мол, 7,83 ммоль). Після перемішування протягом 3 год. суміш обробляють додатково кількістю хлорангідриду кислоти (4,0 мол, 36,9 ммоль), перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 1 год., обро-

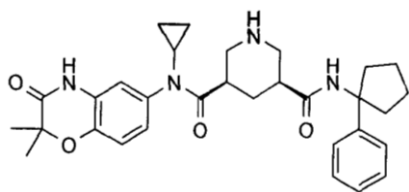
бляють за допомогою 1 н. NaOH (30 мол) і екстрагують за допомогою EtOAc (3×20 мол) і Et₂O (3×20 мол). Об'єднаний органічний шар промивають за допомогою 1 н. NaOH (15 мол), 5 н. NaOH (15 мол), і H₂O (2×20 мол), сушать (Na₂SO₄) і випарюють. Флеш-Хроматографія на SiO₂ (60 г, гексан/EtOAc 3:4) дає бажану сполуку у вигляді жовтої кристалічної речовини. R_f (гексан/EtOAc 1:1) 0,40. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 1,37 (s), 2,84-2,93 (m, 2H), 3,38 (s), 3,72-3,84 (m, 2H), 3,81 (t, J=6,0), 6,95 (d, J=9,0), 7,94 (dd, J=9,0, 0,4), 7,94-8,93 (m, 1H). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃) 170,1 (s), 140,4 (s), 121,7 (s), 120,3 (d), 117,8 (s i 2d), 77,2 (s), 68,7 (t), 59,0 (q), 34,4 (t), 24,6 (2q).

Проміжний продукт 189.5



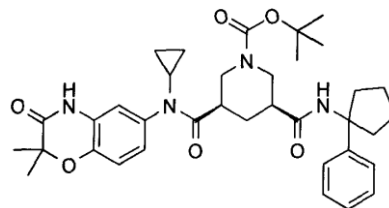
При 0°C твердий 2,2-диметил-6-нітро-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (5,763 г, 25,9 ммоль) додають до 1,0 М розчину ВН 3-тгф (65 мол, 65,0 ммоль). Суміш перемішують при цій же температурі протягом 15 хв, нагрівають до 80°C, перемішують протягом 3 год. при кип'ятінні зі зворотним холодильником, охолоджують до 0°C і повільно обробляють за допомогою MeOH (8 мол). Після перемішування при 80°C протягом 1 год. при кип'ятінні зі зворотним холодильником розчин повторно охолоджують до 0°C, обробляють за допомогою 12 н. HCl (8 мол), нагрівають до 80°C, перемішують протягом 1 год. при кип'ятінні зі зворотним холодильником і випарюють. Після проведеної кілька разів промивання залишку за допомогою Et₂O тверду речовину обробляють за допомогою 280 мол 0,2 н. NaOH. Отриманий осад збирають фільтруванням і кілька разів промивають за допомогою H₂O і одержують бажану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. R_f (гексан/EtOAc 2:1) 0,50. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 1,38 (s), 3,12 (s), 4,11 (br. s), 6,78 (d, J=9,0), 7,49 (d, J=0,4), 7,58 (dd, J=9,0, 0,4).

Приклад 190



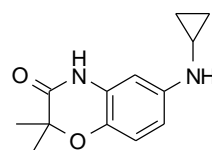
Сполуку прикладу 190 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 190.1 (70 мг, 0,11 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: M+H=531: c_tRet=3,00 хв.

Проміжний продукт 190.1



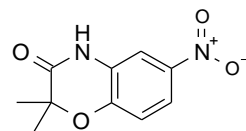
Проміжний продукт 190.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 169.2 (50 мг, 0,12 ммоль) із проміжним продуктом 190.2 (45 мг, 0,18 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 19.1: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: M+H=631: c_tRet=3,95 хв.

Проміжний продукт 190.2



При кімнатній температурі метанольний розчин (240 мол) проміжного продукту 190.3 (28,2 г, 0,147 молі) обробляють за допомогою AcOH (60 мол) і [(1-етоксициклопропіл)-окси]триметилсилану (29 мол, 0,147 моля, Aldrich), нагрівають до 70°C, перемішують протягом 2 год. при кип'ятінні зі зворотним холодильником. При цій же температурі до цієї суміші протягом 5 хв по краплинах додають метанольний розчин (50 мол) NaBH₃CN (10,1 г, 0,161 молі) і отриману суміш перемішують при 70°C при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 2 год. і обробляють за допомогою CH₂Cl₂ (800 мол) і 5 н. NaOH (400 мол). Після поділу обох шарів водний шар екстрагують за допомогою CH₂Cl₂ (3×200 мол). Об'єднаний органічний шар промивають розсолон (300 мол), сушать (Na₂SO₄) і випарюють. Флеш-Хроматографія на SiO₂ (1000 г, гексан/EtOAc 5:4) дає бажаний продукт у вигляді білої твердої речовини. R_f (гексан/EtOAc 5:4) 0,48. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 0,46-0,53 (m, 2H), 0,64-0,73 (m, 2H), 1,50 (s), 2,36-2,43 (m, 1H), 4,06 (br. s), 6,25 (d, J=0,4), 6,39 (dd, J=9,0, 0,4), 6,79 (d, J=9,0). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃) 170,7 (s), 144,3 (s), 134,5 (s), 127,2 (s), 118,0 (d), 108,6 (d), 99,9 (d), 77,8 (s), 25,7 (d), 23,4 (2q), 7,3 (2t).

Проміжний продукт 190.4



При кімнатній температурі розчин 2-аміно-4-нітрофенолу (82,5 г, 0,54 моля, Tokyo Chemical Industry) у ДМФ (660 мол) обробляють етил-2-бромізобутиратом (160 мол, 1,07 молі) і KF (124,7 г, 2,15 молі), перемішують при цій же температурі протягом 1 год., нагрівають до 60°C і перемішують протягом 48 ч. Після виливання суміші в H₂O (3500 мол) отриманий осад збирають фільтру-

ванням і кілька разів промивають за допомогою H_2O і Et_2O і одержують бажаний продукт у вигляді жовтої твердої речовини. R_f (гексан/ EtOAc 2:1) 0,42. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 (DMSO - диметилсульфоксид)) 1,48 (s), 7,16 (d, $J=9,0$), 6,42 (d, $J=0,4$), 8,00 (dd, $J=9,0$, 0,4). ^{13}C -ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) 167,7 (s), 147,5 (s), 142,0 (s), 128,0 (s), 119,2 (d), 117,3 (d), 110,3 (d), 78,9 (s), 23,7 (2q).

COCNCCN1C(=O)C2(C)OC(=O)c3ccc(cc3N1C(=O)N4C5CCNCC5C(=O)N4C6CCOCC6)C4

Сполуку прикладу 191 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 191.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: IE-MC; M+H=542; cI_{Ref} =2.53, 2.57 хв.

CC(C)(C)OC(=O)N1CC[C@H](C(=O)N2CCOCC2)[C@@H](C(=O)N3C(CCCOC)C(=O)N4C(C)(C)OC4=CC=C3N5C(C)(C)OC5=O)C1


Проміжний продукт 191.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (70 мг, 0,125 ммоль) з тетрагідропіран 3-іламіном (25 мг, 0,182 ммоль, CAS-675112-58-0) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: IE-МС: M+n=642: $\text{bt}_{\text{rel}}=1,93$ хв.

COC(=O)N[C@H](Cc1ccccc1)[C@@H](C)(C)C(=O)N2CC[C@H](C(=O)N2C3CC3)C(=O)N(C4=CC=C(C=C4)C5C(C)(C)OC5=O)CCOC

Сполуку прикладу 192 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 192.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=621$, $t_{R(El)}=3.20$ хв.

COCCN1C(=O)c2cc(N(C1)C(=O)N3CC[C@H](C3)C(=O)N[C@@H](C4C(=O)N[C@H](C4)Cc5ccccc5)C(=O)OC(C)(C)C)c6cc(OC)c(C(C)(C)C)c6

Проміжний продукт 192.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (32,9 мг, 0,058 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 192.2 (12,7 мг, 0,058 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: М+Н=721: $\kappa_{\text{Ret}}=4,24$ хв.



Chemical structure of (S)-1-phenylpropan-2-amine, showing a benzene ring attached to a chiral carbon atom. The chiral carbon is also bonded to a methyl group and an amino group (H₂N) with a dashed bond, indicating the (S) configuration.

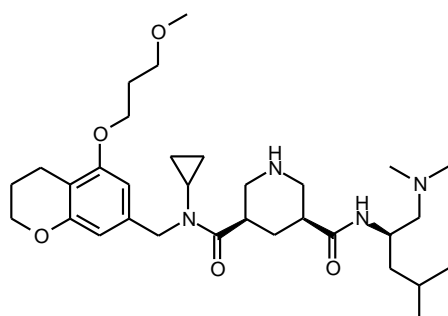
Проміжний продукт 192.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 192.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина (для гідрохлориду): M+N=180
 $\alpha_{\text{Ret}}=1.90$ хв.

CC(C)(C)OC(=O)N[C@H](c1ccccc1)C(C)(C)OC

До розчину трет-бутилового ефіру ((S)-2-гідрокси-2-метил-1-фенілпропіл)-карбамінової кислоти (Synthesis, 2004, 909) (112,1 мг, 0,422 ммоль) у ДМФ (3 мол) в атмосфері N_2 при $0^\circ C$ додають NaN (71 мг 60 мас. % у мінеральній олії, 1,78 ммоль). Після перемішування при КТ протягом 10 хв розчин охолоджують до $0^\circ C$. Потім до реакційної суміші додають метилйодид (26,27 мкл, 0,422 ммоль). Розчин реакційної суміші перемішують при КТ протягом 1,25 ч. Реакцію зупиняють насиченим водним розчином $KHSO_4$ і екстрагують за допомогою EtOAc, промивають за допомогою H_2O , сушать над $MgSO_4$. Концентрування при зниженому тиску дає неочищений продукт. Неочищений продукт очищають на силікагелі й одержують бажаний проміжний продукт 192.3. $M + H^+ - tBu = 224$ $c_{rel} = 3.97$ хв.

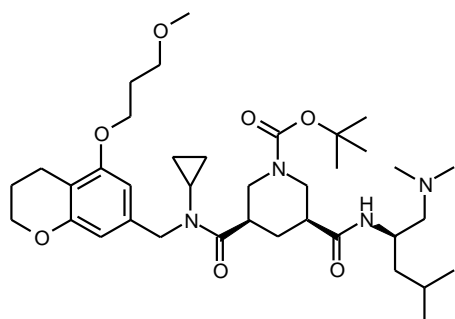
Приклад 193

591



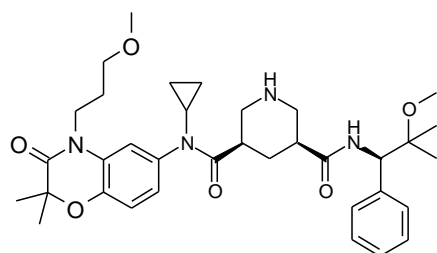
Сполуку прикладу 193 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 193.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=573$ $c_{Ret}=2,67$ хв.

Проміжний продукт 193.1



Проміжний продукт 193.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 183.2 (38,2 мг, 0,0698 ммоль) і (R)-4,N*1*,N*1*-триметилпентан-1,2-діамінгідрохлориду (WO2006009869) (15,15 мг, 0,0698 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: IE-MC: $M+H=673$: $c_{Ret}=3,65$ хв.

Приклад 194

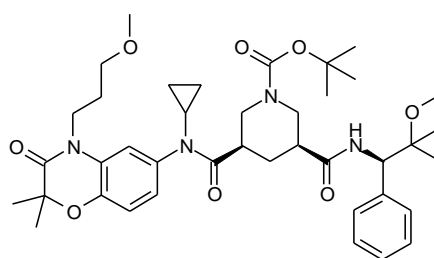


Сполуку прикладу 194 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 194.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=621$ $c_{Ret}=3,18$ хв.

Проміжний продукт 194.1

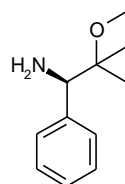
96282

592



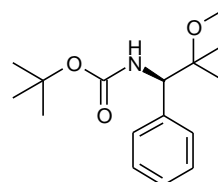
Проміжний продукт 194.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (21,26 мг, 0,038 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 194.2 (13,7 мг, 0,063 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: IE-MC: $M+H=721$: $c_{Ret}=4,25$ хв.

Проміжний продукт 194.2



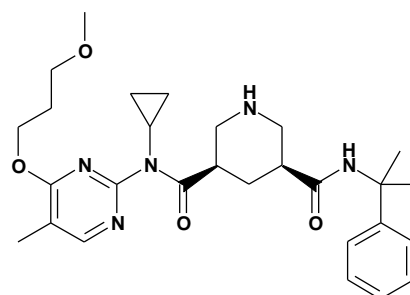
Проміжний продукт 194.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 194.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина (для гідрохлориду): $M+H=180$ $c_{Ret}=1,89$ хв.

Проміжний продукт 194.3



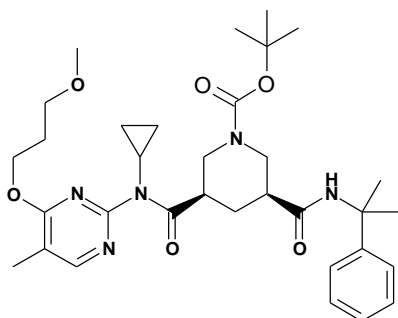
Проміжний продукт 194.3 синтезують шляхом алкілювання трет-бутилового ефіру ((R)-2-гідрокси-2-метил-1-фенілпропіл)-карбамінової кислоти (Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic i Bio-Organic Chemistry (1999), (4), 387-398.) аналогічно одержанню проміжного продукту 192.3: $M+H-Bu=224$ $c_{Ret}=3,96$ хв.

Приклад 195



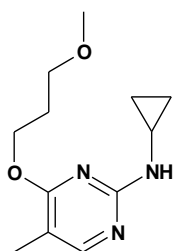
Сполуку прикладу 195 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 195.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу

19: IE-MC: M+H=509: $c_{\text{Ret}}=2,86$ хв.
Проміжний продукт 195.1



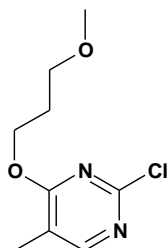
Проміжний продукт 195.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 195.2 (34 мг, 0,143 ммоль) і проміжного продукту 173.2 (46 мг, 0,118 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 125: безбарвна олія; IE-MC: M+H=609: $c_{\text{Ret}}=3,83$ хв.

Проміжний продукт 195.2



Суміш проміжного продукту 195.3 (260 мг, 1,2 ммоль) і циклопропіламіну (210 мг, 3,7 ммоль) у ТГФ (4 мол) перемішують у герметичній пробірці при 100°C протягом 10 год., потім опромінюють мікрохвильовим випромінюванням при 180°C протягом 30 хв. Після розведення за допомогою EtOAc суміш промивають водою й розсолем, сушать над Mg_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі й одержують проміжний продукт 195.2: блідо-жовте масло; ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 0,51 (2H, m), 0,78 (2H, m), 1,98 (3H, s), 2,03 (2H, квінтет), 2,71 (1H, m), 3,35 (3H, s), 3,52 (2H, t), 4,37 (2H, t), 5,03 (1H, br), 7,87 (1H, s).

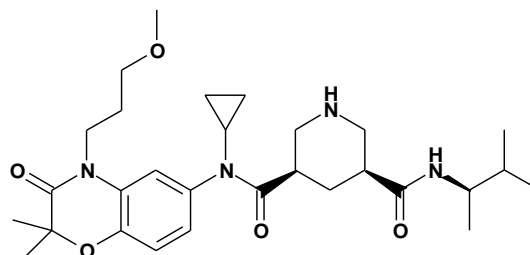
Проміжний продукт 195.3



До розчину 3-метоксипропан-1-олу (1,4 г, 15,5 ммоль) у ТГФ (20 мол) при 0°C додають NaH

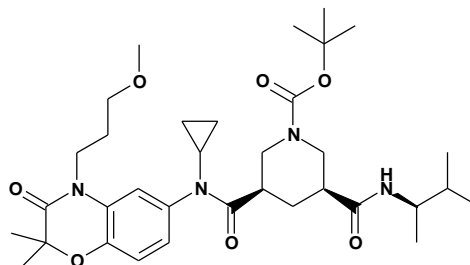
(60%, 440 мг, 11 ммоль). Після перемішування протягом 30 хв отриманий розчин при -8°C додають до розчину 2,4-дихлор-5-метилпіримідину (2 г, 12,3 ммоль). Суміш перемішують протягом 50 хв, потім реакцію зупиняють шляхом додавання водного розчину KHSO_4 . Суміш екстрагують ефіром і екстракти промивають водою й розсолем. Органічний шар сушать над Mg_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі й одержують проміжний продукт 195.3: безбарвна олія; ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 2,05 (2H, квінтет), 2,13 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,53 (2H, t), 4,48 (2H, t), 8,81 (1H, s).

Приклад 196



Сполуку прикладу 196 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 196.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: IE-MC: M+H=529: $c_{\text{Ret}}=2,89$ хв.

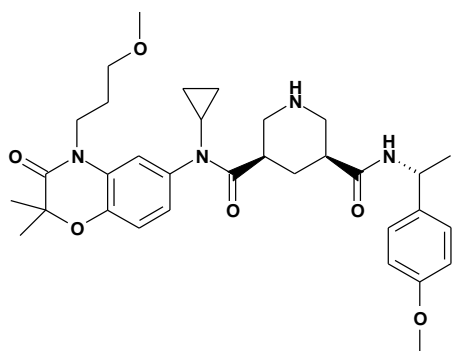
Проміжний продукт 196.1



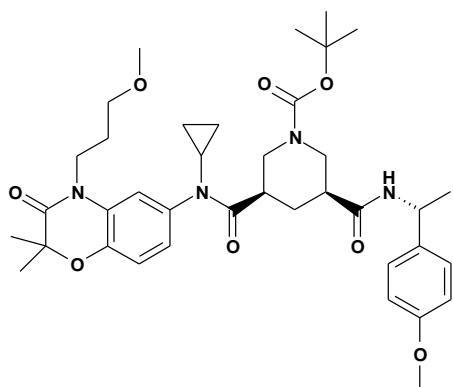
Проміжний продукт 196.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (102 мг, 0,18 ммоль) з (R)-(-)-2-аміно-3-метилбутаном (23 мкл, 0,20 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: IE-MC: M+H=629: $c_{\text{Ret}}=3,93$ хв.

Приклад 197

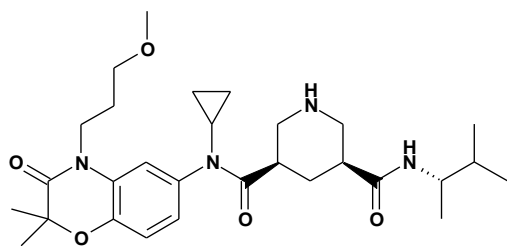
595



Сполуку прикладу 197 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 197.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=593$: $c_{Ret}=2,96$ хв.
Проміжний продукт 197.1



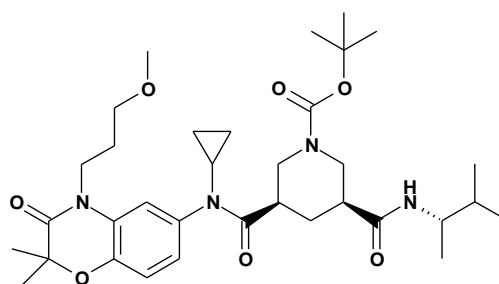
Проміжний продукт 197.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (101 мг, 0,18 ммоль) з (R)-(+)-4-метокси- α -метилбензиламіном (29 мкл, 0,20 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=693$: $c_{Ret}=3,97$ хв.
Приклад 198



Сполуку прикладу 198 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 198.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=529$: $c_{Ret}=2,87$ хв.
Проміжний продукт 198.1

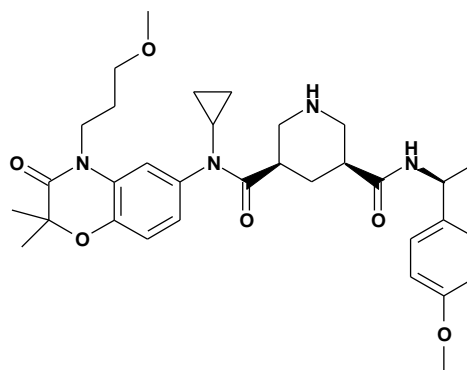
96282

596

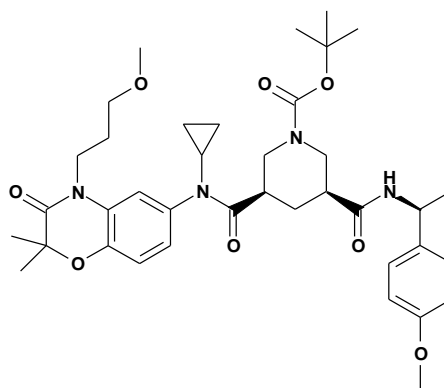


Проміжний продукт 198.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (110 мг, 0,20 ммоль) з (S)-(+)-2-аміно-3-метилбутаном (25 мкл, 0,22 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=629$: $c_{Ret}=3,96$ хв.

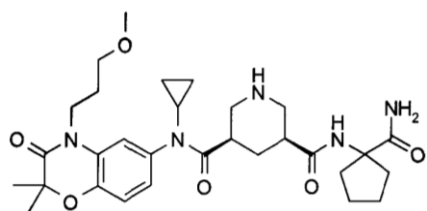
Приклад 199



Сполуку прикладу 199 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 199.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=593$: $c_{Ret}=2,97$ хв.
Проміжний продукт 199.1

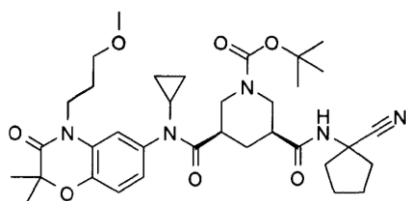


Проміжний продукт 199.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (103 мг, 0,18 ммоль) з (S)-(-)-4-метокси- α -метилбензиламіном (30 мкл, 0,20 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=693$: $c_{Ret}=3,98$ хв.
Приклад 200



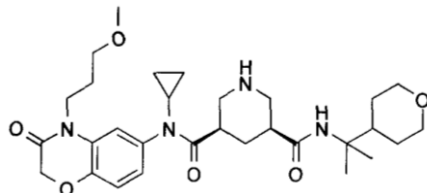
Сполуку прикладу 200 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 200.1 (100 мг, 0,15 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=570$: $c_{Ret}=2,54$ хв.

Проміжний продукт 200.1



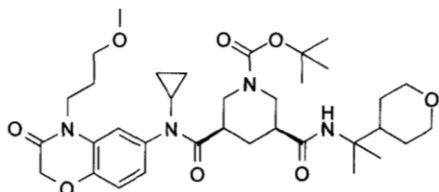
Проміжний продукт 200.1 синтезують шляхом конденсації 1-аміноциклопентанкарбонітрил гідрохлориду (32 мг, 0,216 ммоль) із проміжним продуктом 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=652$: $c_{Ret}=3,81$ хв.

Приклад 201



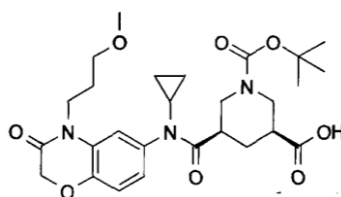
Сполуку прикладу 201 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 201.1 (70 мг, 0,11 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=555$: $c_{Ret}=2,40$ хв.

Проміжний продукт 201.1



Проміжний продукт 201.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 201.2 (100 мг, 0,19 ммоль) з 1-метил-1-(тетрагідропіран-4-іл)етиламіном (28 мг, 0,22 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=655$: $c_{Ret}=3,32$ хв.

Проміжний продукт 201.2

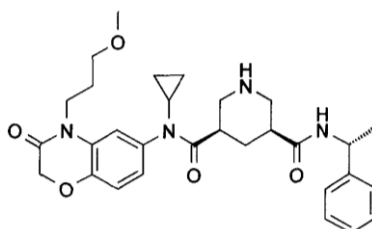


Проміжний продукт 201.2 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 201.3 (400 мг, 0,74 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=530$: $c_{Ret}=3,05$ хв.

Проміжний продукт 201.3

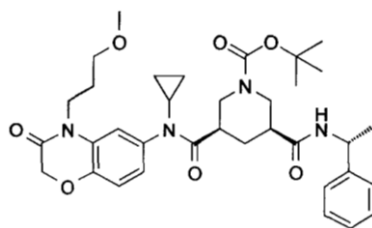
Проміжний продукт 201.3 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 19.3 (303 мг, 1,04 ммоль) з (3R, 5S)-вихідною речовиною-F (250 мг, 0,87 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 19.1. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=544$: $c_{Ret}=3,42$ хв.

Приклад 202



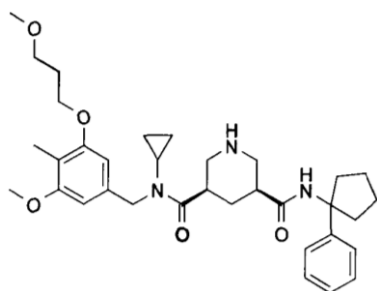
Сполуку прикладу 202 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 202.1 (80 мг, 0,13 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=633$: $c_{Ret}=2,66$ хв.

Проміжний продукт 202.1



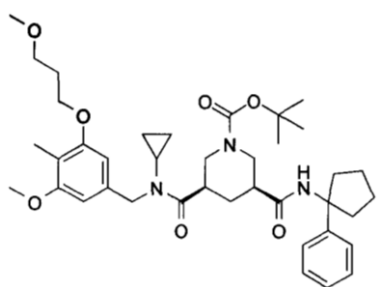
Проміжний продукт 202.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 201.2 (100 мг, 0,19 ммоль) з (R)-1-фенетиламіном (28 мг, 0,22 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=633$: $c_{Ret}=3,57$ хв.

Приклад 203



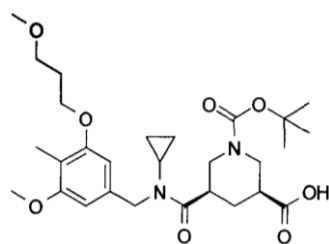
Сполуку прикладу 203 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 203.1 (30 мг, 0,04 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+N=578$: $c_{Ret}=3,60$ хв.

Проміжний продукт 203.1



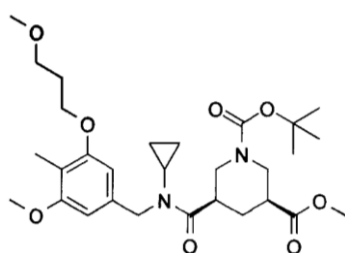
Проміжний продукт 203.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 203.2 (50 мг, 0,09 ммоль) із проміжним продуктом 103.2 (22 мг, 0,11 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+N=678$: $c_{Ret}=4,62$ хв.

Проміжний продукт 203.2



Проміжний продукт 203.2 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 203.3 (250 мг, 0,46 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+N=535$: $c_{Ret}=3,88$ хв.

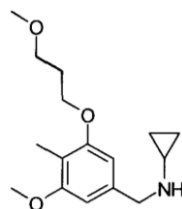
Проміжний продукт 203.3



Проміжний продукт 203.3 синтезують шляхом

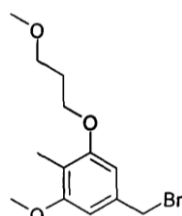
конденсації проміжного продукту 203.4 (160 мг, 573 ммоль) з (3R, 5S)-вихідною речовиною-F (137 мг, 0,48 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+N=549$: $c_{Ret}=4,31$ хв.

Проміжний продукт 203.4



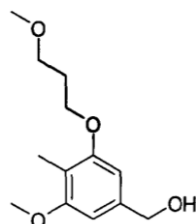
Проміжний продукт 203.4 синтезують по реакції проміжного продукту 203.5 (350 мг, 1,2 ммоль) із циклопропіламіном (685 мг, 12 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 41.2: жовта олія, ІЕ-МС: $M+N=280$: $c_{Ret}=2,52$ хв.

Проміжний продукт 203.5



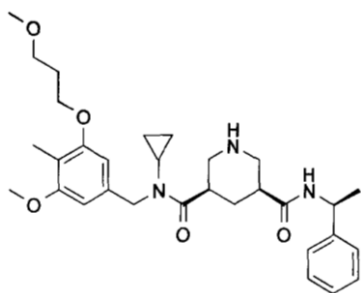
Проміжний продукт 203.5 синтезують по реакції проміжного продукту 203.6 (650 мг, 2,7 ммоль) з N-Бромсукцинімідом (730 мг, 4,1 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 42.3: жовте масло, ІЕ-МС: $M+N=303$, 305: $c_{Ret}=4,06$ хв.

Проміжний продукт 203.6



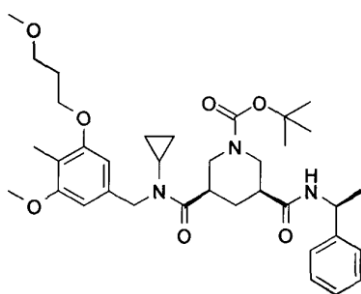
Проміжний продукт 203.6 синтезують шляхом відновлення за Міцунобу 3-гідрокси-5-метокси-4-метилбензойної кислоти (CASNo. 72922-62-4, 1 г, 5,5 ммоль) 3-метоксипропанолом з наступним відновленням аналогічно одержанню проміжного продукту 42.5 і проміжного продукту 62.5: жовта олія, ІЕ-МС: $M+N=241$: $c_{Ret}=2,87$ хв.

Приклад 204



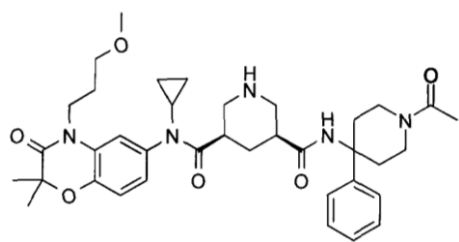
Сполуку прикладу 204 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 204.1 (40 мг, 0,06 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=538$: $ct_{Ret}=3,28$ хв.

Проміжний продукт 204.1



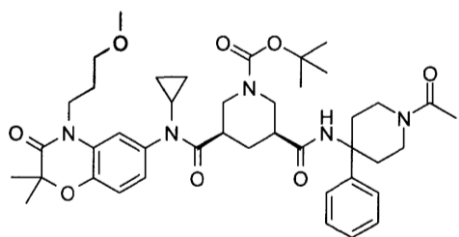
Проміжний продукт 204.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 203.2 (50 мг, 0,09 ммоль) з (R)-1-фенетиламіном (14 мг, 0,11 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=638$: $ct_{Ret}=4,31$ хв.

Приклад 205



Сполуку прикладу 205 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 205.1 (60 мг, 0,08 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=660$: $ct_{Ret}=2,75$ хв.

Проміжний продукт 205.1

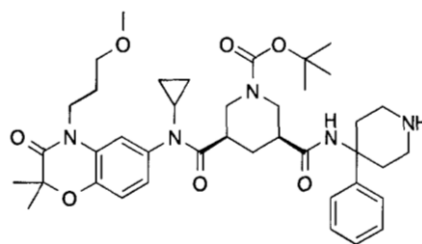


До розчину проміжного продукту 205.2 (150

мг, 0,21 ммоль) у водному розчині CH_2Cl_2 при кімнатній температурі додають 5% водний розчин $NaHCO_3$ (1 мол) і оцтовий ангідрид (103 мг, 1 ммоль). Після перемішування протягом 30 год. при кімнатній температурі реакційну суміш розбавляють за допомогою CH_2Cl_2 (20 мол) і промивають 5% водним розчином $NaHCO_3$, H_2O і розсоллом, потім сушать над Na_2SO_4 і концентрують у вакуумі.

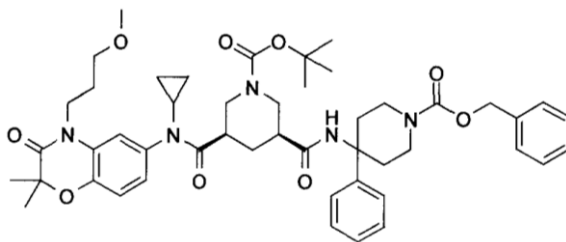
Очищення за допомогою ОФ-ВЕРХ дають проміжний продукт 205.1: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=760$: $ct_{Ret}=3,65$ хв.

Проміжний продукт 205.2



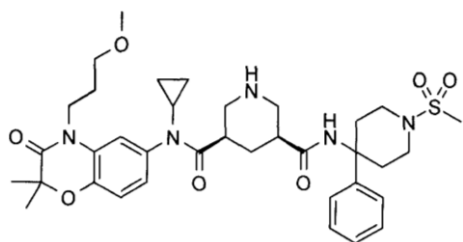
До розчину проміжного продукту 205.3 (655 мг, 0,77 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мол) при кімнатній температурі додають триетилсилан (600 мг, 5,2 ммоль), триетиламін (155 мг, 1,54 ммоль) і $PdCl_2$ (89 мг, 0,5 ммоль). Після перемішування протягом 4 год. при кімнатній температурі реакцію зупиняють за допомогою H_2O (50 мол) і екстрагують за допомогою $EtOAc$ (100 мол). Органічну фазу послідовно промивають 5% водним розчином $NaHCO_3$, H_2O і розсоллом, потім сушать над Na_2SO_4 і концентрують у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової хроматографії на SiO_2 дає проміжний продукт 205.2: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=718$: $ct_{Ret}=3,29$ хв.

Проміжний продукт 205.3



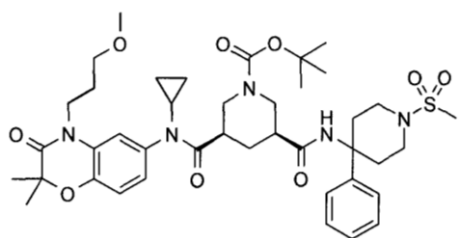
Проміжний продукт 205.3 синтезують шляхом конденсації бензильового ефіру 4-аміно-4-фенілпіперидин-1-карбонової кислоти (CASNo, 619295-93-1, 310 мг, 1 ммоль) із проміжним продуктом 108.2 (467 мг, 0,83 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1: безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=852$: $ct_{Ret}=4,43$ хв.

Приклад 206



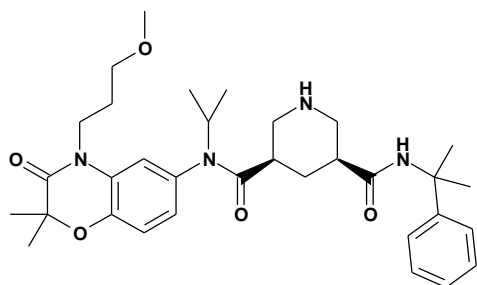
Сполуку прикладу 206 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 206.1 (55 мг, 0,07 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=696$; $ct_{Ret}=2,99$ хв.

Проміжний продукт 206.1



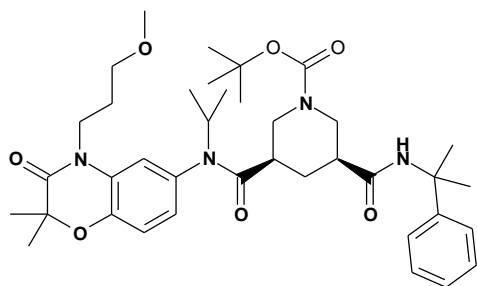
Проміжний продукт 206.1 синтезують шляхом сульфонування проміжного продукту 205.2 (150 мг, 0,21 ммоль) з метансульфонілхлоридом (114 мг, 1 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 205.1: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=796$; $ct_{Ret}=3,88$ хв.

Приклад 207



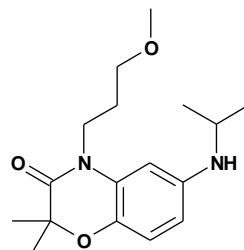
Сполуку прикладу 207 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 207.1 (57 мг, 0,08 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 1. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=579$; $ct_{Ret}=3,20$ хв.

Проміжний продукт 207.1



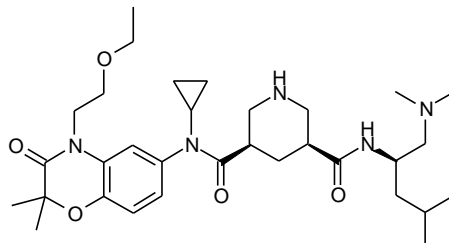
Проміжний продукт 207.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 173.2 (50 мг, 0,128 ммоль) і проміжного продукту 207.2 (39 мг, 0,128 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 19.1. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=679$; $ct_{Ret}=2,21$ хв.

Проміжний продукт 207.2



При кімнатній температурі, розчин проміжного продукту 87.4 (1,530 г, 5,20 ммоль) в EtOAc (15 мл) обробляють дигідратом хлориду олова(II) (4,17 г, 18,5 ммоль), нагрівають до 80°C, перемішують протягом 6 год при кип'ятінні зі зворотним холодильником, охолоджують до кімнатної температури і обробляють за допомогою 5 н. NaOH (10 мл). Після фільтрування для видалення отриманого осаду осад на фільтрі промивають невеликою кількістю EtOAc. При температурі навколишнього середовища, об'єднаний фільтрат обробляють 2-йодпропаном (3,1 мл, 31,0 ммоль), нагрівають до 70°C, перемішують протягом 18 год при цій же температурі при кип'ятінні зі зворотним холодильником і охолоджують до кімнатної температури. Після поділу обох шарів водний шар екстрагують за допомогою EtOAc (3x6 мл) і об'єднаний органічний шар промивають розсолон (10 мл), сушать (Na_2SO_4) і випарюють. Флеш-хроматографія на SiO_2 (70 г, гексан/EtOAc 11:8) і одержують бажаний продукт у вигляді ясножовтої твердої речовини. R_f (гексан/EtOAc 3:2) 0,45. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 1,21 (d, $J=6,2$), 1,45 (s), 1,90-1,95 (m, 2H), 3,34 (s), 3,40 (br. s), 3,43 (t, $J=6,0$), 3,55 (септет, $J=6,2$), 3,94 (t, $J=6,0$), 6,24 (dd, $J=9,0, 0,4$), 6,32 (d, $J=0,4$), 6,77 (d, $J=9,0$).

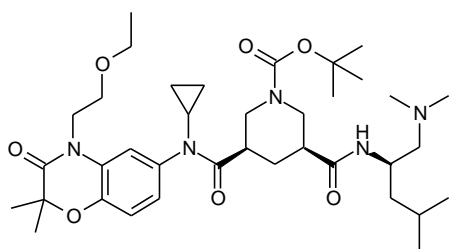
Приклад 208



Сполуку прикладу 208 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 208.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=586$ $At_{Ret}=2,25$ хв.

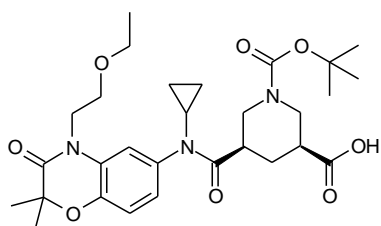
Проміжний продукт 208.1

605



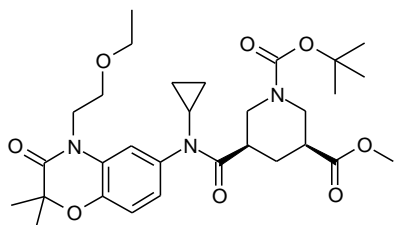
Проміжний продукт 208.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 208.2 (121,8 мг, 0,22 ммоль) і (R)-4,N*1*,N*1*-триметилпентан-1,2-діамінгідрохлориду (WO2006009869) (47,2 мг, 0,22 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: М+Н=686: $\Delta t_{\text{Ret}}=3,15$ хв.

Проміжний продукт 208.2



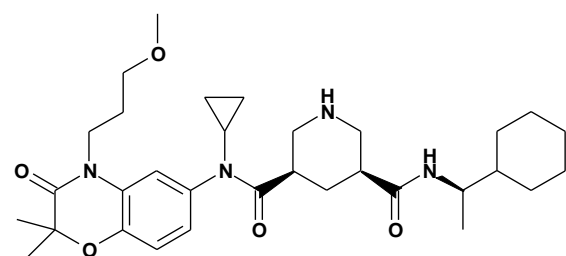
Проміжний продукт 208.2 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 208.3 аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2: ІЕ-МС: М+Н=560: $\Delta t_{\text{Ret}}=3,38$ хв.

Проміжний продукт 208.3



Проміжний продукт 208.3 синтезують шляхом конденсації (3R, 5R)-вихідної речовини F (139,6 мг, 0,486 ммоль) і проміжного продукту 150.2 (148 мг, 0,486 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: М+Н=574: $\Delta t_{\text{Ret}}=3,80$ хв.

Приклад 209

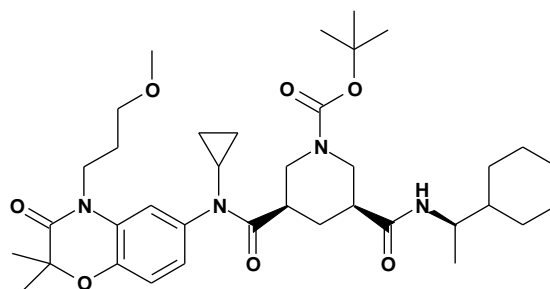


Сполуку прикладу 209 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 209.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу

96282

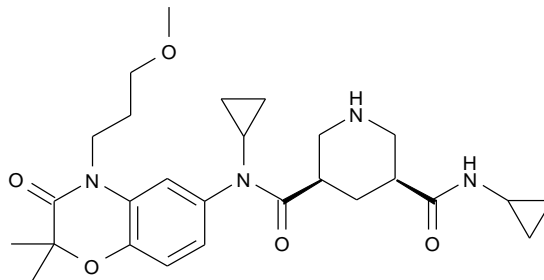
606

19: ІЕ-МС: М+Н=569: $\Delta t_{\text{Ret}}=3,27$ хв.
Проміжний продукт 209.1



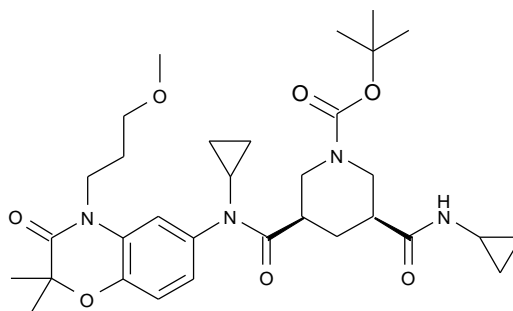
Проміжний продукт 209.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (99 мг, 0,18 ммоль) з (R)-(-)-1-циклогексилетиламіном (28 мкл, 0,19 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: М+Н=669: $\Delta t_{\text{Ret}}=4,20$ хв.

Приклад 210



Сполуку прикладу 210 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 210.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: М+Н=2,53: $\Delta t_{\text{Ret}}=499$ хв.

Проміжний продукт 210.1



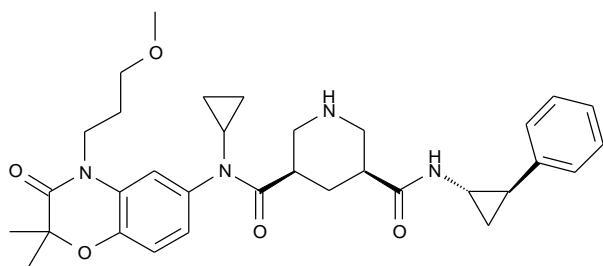
Проміжний продукт 210.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (56 мг, 0,1 ммоль) і циклопропиламіну (8 мкл, 0,12 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: М+Н=599: $\Delta t_{\text{Ret}}=3,53$ хв.

Приклад 211

607

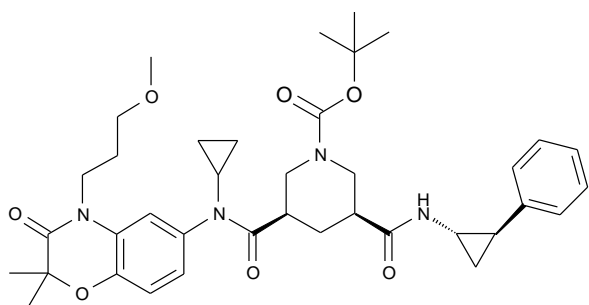
96282

608



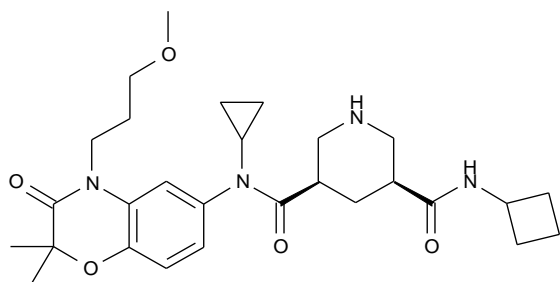
Сполуку прикладу 211 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 211.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=3,08$; $ct_{Ret}=575$ хв.

Проміжний продукт 211.1



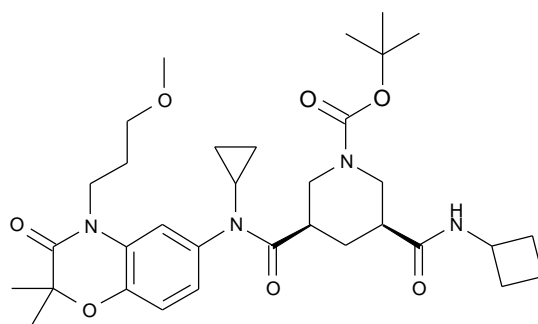
Проміжний продукт 211.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) і транс-2-фенілциклопропіламіногідрохлориду (37 мг, 0,22 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3 у присутності Et_3N (33 мкл, 0,23 ммоль). ІЕ-МС: $M+H=675$; $ct_{Ret}=4,07$ хв.

Приклад 212



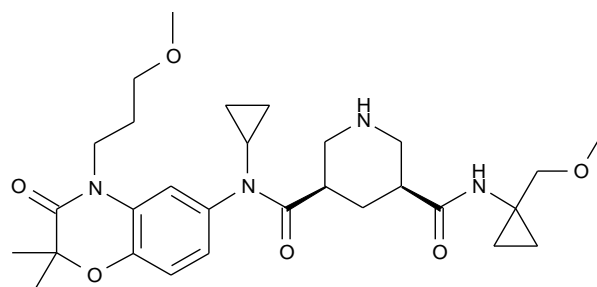
Сполуку прикладу 212 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 212.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=2,71$; $ct_{Ret}=513$ хв.

Проміжний продукт 212.1



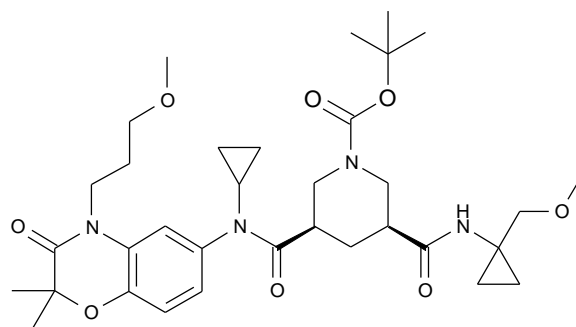
Проміжний продукт 212.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (56 мг, 0,1 ммоль) і циклобутиламіну (10 мкл, 0,12 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=613$; $ct_{Ret}=3,74$ хв.

Приклад 213



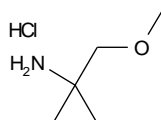
Сполуку прикладу 213 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 213.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=2,54$; $ct_{Ret}=543$ хв.

Проміжний продукт 213.1



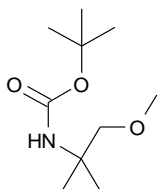
Проміжний продукт 213.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) і проміжного продукту 213.2 (30 мг, 0,22 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3 у присутності Et_3N (33 мкл, 0,22 ммоль). ІЕ-МС: $M+H=643$; $ct_{Ret}=3,53$ хв.

Проміжний продукт 213.2



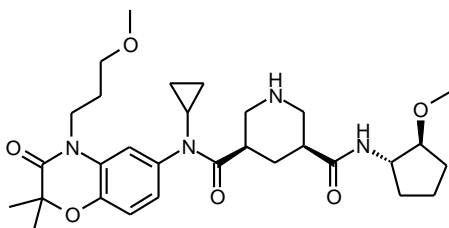
Проміжний продукт 213.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 213.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Речовину використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Проміжний продукт 213.3



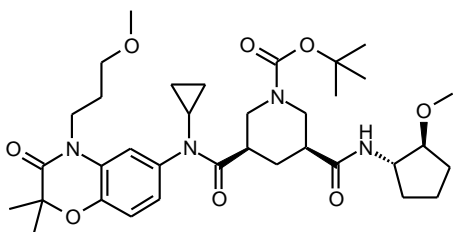
Проміжний продукт 213.3 синтезують шляхом метилування трет-бутилового ефіру 1-(гідроксиметил)циклопропілкарбамінової кислоти (J. Med. Chem. 1988, 31, 2004-2008) аналогічно одержанню проміжного продукту 151.3: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,73-0,90 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 3,37 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 5,00 (br s, 1H): $R_f=0,38$ (AcOEt: н-гексан=1:1).

Приклад 214



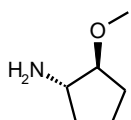
Сполуку прикладу 214 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 214.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=557$ $c_{\text{Ret}}=2,69$ хв.

Проміжний продукт 214.1



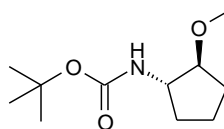
Проміжний продукт 214.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (150 мг, 0,268 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 214.2 (40,6 мг, 0,268 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: IE-МС: $M+H=657$: $c_{\text{Ret}}=3,69$ хв.

Проміжний продукт 214.2



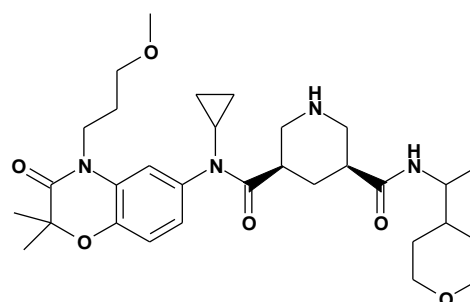
Проміжний продукт 214.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 214.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина (для гідрохлориду): IE-МС: $M+H=116$ $b_{\text{Ret}}=0,71$ хв.

Проміжний продукт 214.3



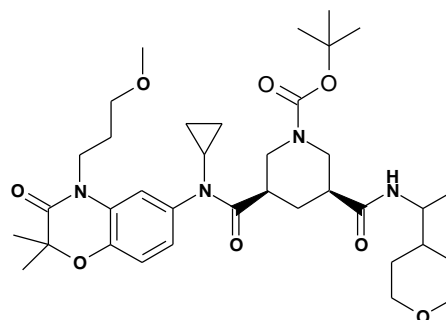
До розчину трет-бутилового ефіру ((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)-карбамінової кислоти (Journal of Organic Chemistry (2004), 69(17), 5725-5734.) (261,0 мг, 1,29 ммоль) у ТГФ (10 мл) в атмосфері N_2 при 0°C додають NaH (114 мг 60 мас. % у мінеральному маслі, 2,85 ммоль). Після перемішування при цій температурі протягом 5 хв додають метилйодид (80,3 мкл, 1,29 ммоль). Отриманий розчин перемішують при КТ протягом 45 хв. Реакцію зупиняють за допомогою H_2O і екстрагують за допомогою EtOAc, сушать над Na_2SO_4 . Концентрування при зниженому тиску дає неочищений продукт. Неочищений продукт очищають за допомогою хроматографії на силікагелі і одержують бажаний проміжний продукт 214.3. IE-МС: $M+H-t\text{Bu}=160$: $a_{\text{Ret}}=2,90$ хв.

Приклад 215



Сполуку прикладу 215 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 215.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: IE-МС: $M+H=570$: $c_{\text{Ret}}=2,59$, 2,65 хв.

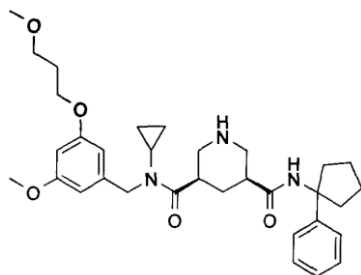
Проміжний продукт 215.1



Проміжний продукт 215.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (98 мг, 0,175 ммоль) з 1-(тетрагідропіран-4-іл)-

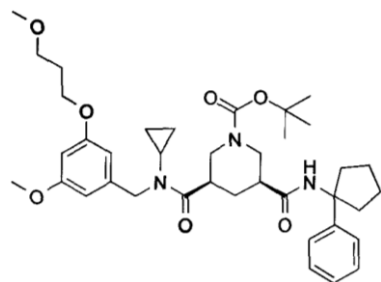
етиламіном (28 мг, 0,217 ммоль, CAS-854697-78-2) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=671$: $ct_{Ret}=3,45$ хв.

Приклад 216



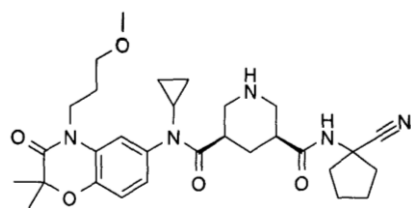
Сполуку прикладу 216 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 216.1 (65 мг, 0,1 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=564$: $ct_{Ret}=3,29$ хв.

Проміжний продукт 216.1



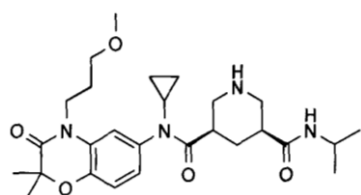
Проміжний продукт 216.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 37.2 (48 мг, 0,18 ммоль) із проміжним продуктом 169.2 (50 мг, 0,12 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=664$: $ct_{Ret}=4,37$ хв.

Приклад 217



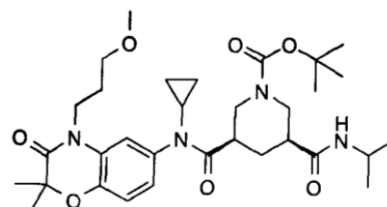
Сполуку прикладу 217 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 217.1 (100 мг, 0,15 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 1. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=552$: $ct_{Ret}=2,79$ хв.

Приклад 218



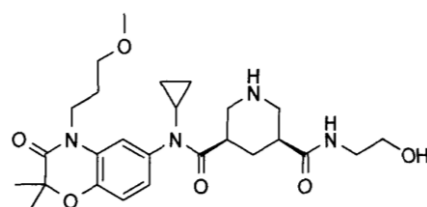
Сполуку прикладу 218 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 218.1 (45 мг, 0,08 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=501$: $ct_{Ret}=2,63$ хв.

Проміжний продукт 218.1



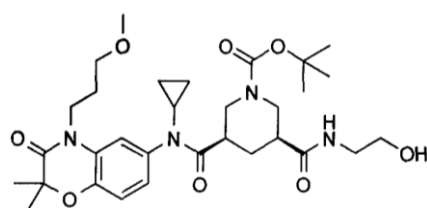
Проміжний продукт 218.1 синтезують шляхом конденсації ізопропіламіну (8,3 мг, 0,135 ммоль) із проміжним продуктом 108.2 (50 мг, 0,09 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=601$: $ct_{Ret}=3,66$ хв.

Приклад 219



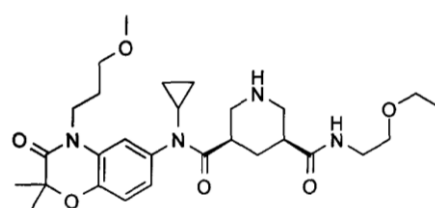
Сполуку прикладу 219 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 219.1 (10 мг, 0,02 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=503$: $ct_{Ret}=2,30$ хв.

Проміжний продукт 219.1



Проміжний продукт 219.1 синтезують шляхом конденсації 2-амінопропанолу (8,3 мг, 0,135 ммоль) із проміжним продуктом 108.2 (50 мг, 0,09 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=603$: $ct_{Ret}=3,18$ хв.

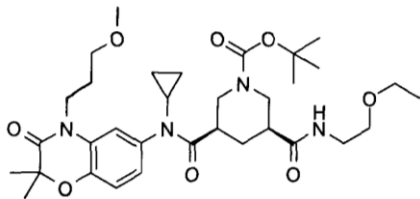
Приклад 220



Сполуку прикладу 220 синтезують шляхом

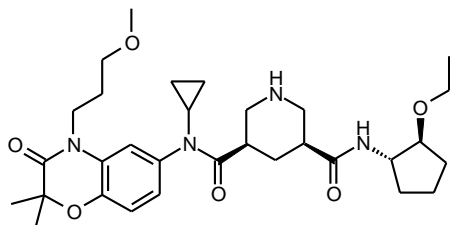
видалення захисної групи із проміжного продукту 220.1 (50 мг, 0,08 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=531$: $c_{Ret}=2,58$ хв.

Проміжний продукт 220.1



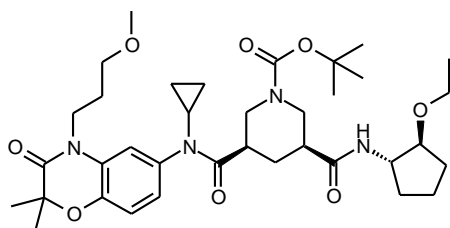
Проміжний продукт 220.1 синтезують шляхом конденсації 2-етоксиетиламіну (12 мг, 0,135 ммоль) із проміжним продуктом 108.2 (50 мг, 0,09 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=631$: $c_{Ret}=3,58$ хв.

Приклад 221



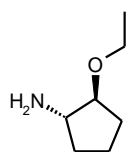
Сполуку прикладу 221 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 221.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=571$ $c_{Ret}=2,81$ хв.

Проміжний продукт 221.1



Проміжний продукт 221.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (148,1 мг, 0,265 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 221.2 (60,5 мг, 0,365 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=671$: $c_{Ret}=3,84$ хв.

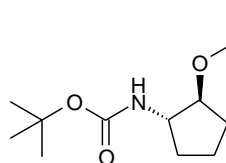
Проміжний продукт 221.2



Проміжний продукт 221.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 221.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу

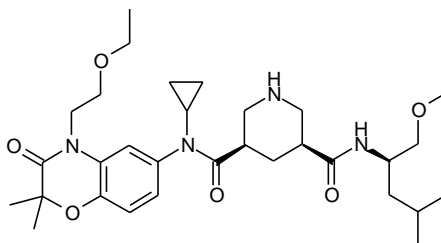
19. Біла речовина (для гідрохлориду): ІЕ-МС: $M+H=130$ $c_{Ret}=1,03$ хв.

Проміжний продукт 221.3



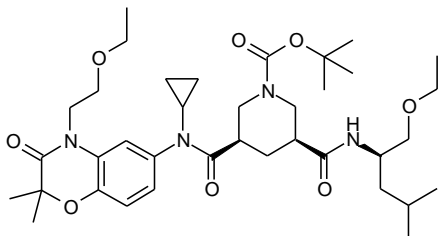
Проміжний продукт 221.3 синтезують шляхом алкілювання трет-бутилового ефіру ((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)-карбамінової кислоти (Journal of Organic Chemistry (2004), 69(17), 5725-5734.) аналогічно одержанню проміжного продукту 214.3. Біла безбарвна олія: ІЕ-МС: $M+H=174$ $c_{Ret}=3,22$ хв.

Приклад 222



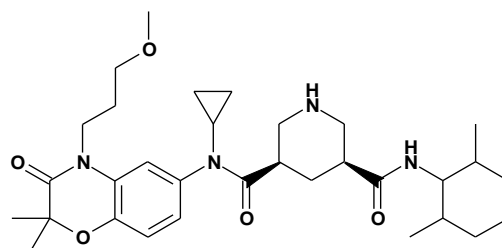
Сполуку прикладу 222 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 222.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=587$ $c_{Ret}=3,17$ хв.

Проміжний продукт 222.1



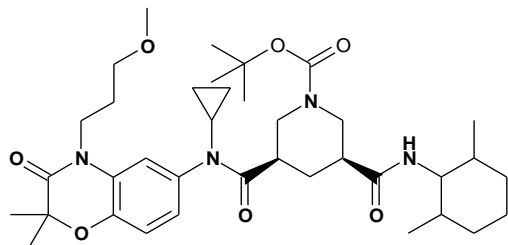
Проміжний продукт 222.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 104.2 (119,2 мг, 0,21 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 148.2 (68 мг, 0,37 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=687$: $c_{Ret}=4,30$ хв.

Приклад 223



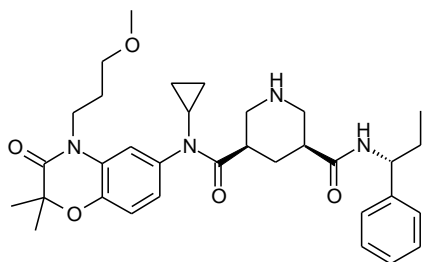
Сполуку прикладу 223 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 223.1 (35 мг, 0,05 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 1. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=569$; $c_{Ret}=3,20$ хв.

Проміжний продукт 223.1



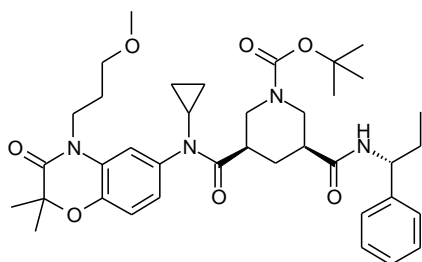
Проміжний продукт 223.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) і 2,5-диметилциклогексиламіну (60 мг) аналогічно одержанню проміжного продукту 39.1: Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=669$; $c_{Ret}=4,29$ хв.

Приклад 224



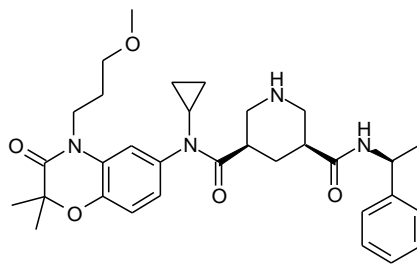
Сполуку прикладу 224 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 224.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=577$; $c_{Ret}=3,13$ хв

Проміжний продукт 224.1



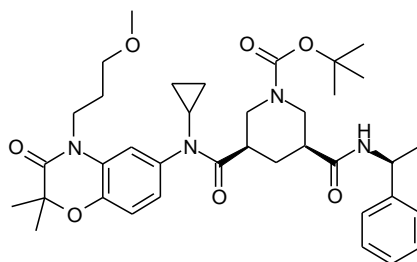
Проміжний продукт 224.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (150 мг, 0,268 ммоль) і (R)-етилбензиламіну (0,0385 мл, 0,268 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=677$; $c_{Ret}=4,15$ хв.

Приклад 225



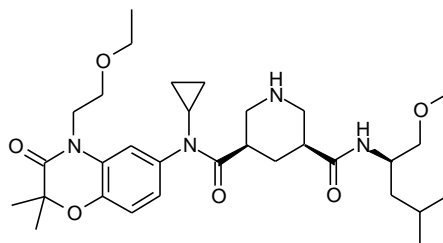
Сполуку прикладу 225 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 225.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=577$; $c_{Ret}=3,12$ хв

Проміжний продукт 225.1



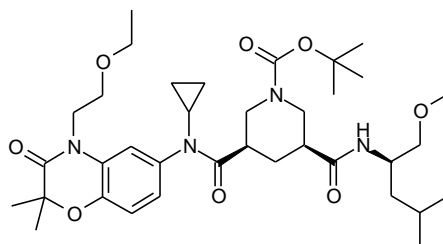
Проміжний продукт 225.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (150 мг, 0,268 ммоль) і (S)-етилбензиламіну (0,0385 мол, 0,268 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=677$; $c_{Ret}=4,14$ хв.

Приклад 226



Сполуку прикладу 226 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 226.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=573$; $c_{Ret}=3,03$ хв

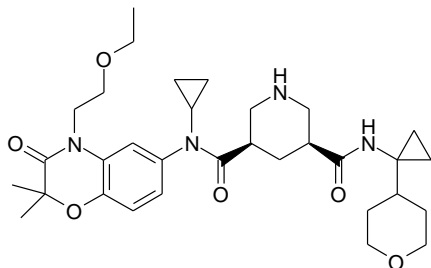
Проміжний продукт 226.1



Проміжний продукт 226.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 104.2 (155,6 мг, 0,278 ммоль) і (R)-1-метоксиметил-3-метилбутиламінідгідрохлориду (Org. Lett. 2001, 3,

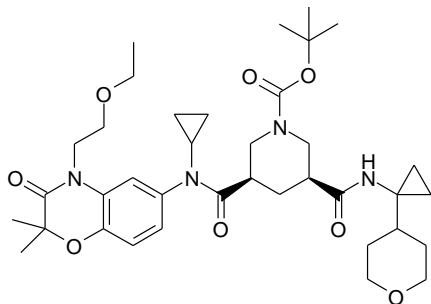
1241) (56 мг, 0,33 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=673$: $c_{\text{Ret}}=4,14$ хв.

Приклад 227



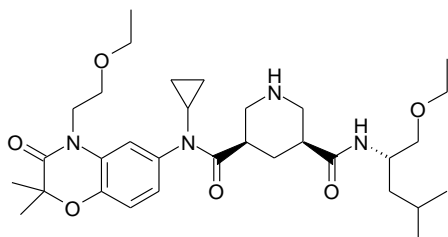
Сполуку прикладу 227 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 227.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=583$: $c_{\text{Ret}}=2,67$ хв.

Проміжний продукт 227.1



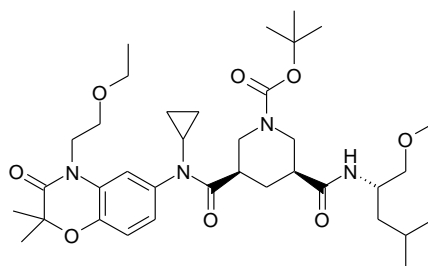
Проміжний продукт 227.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 208.2 (150 мг, 0,27 ммоль) із проміжним продуктом 152.2 (76 мг, 0,40 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=683$: $c_{\text{Ret}}=3,71$ хв.

Приклад 228



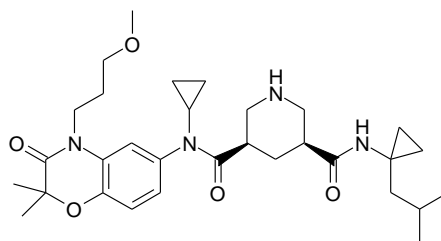
Сполуку прикладу 228 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 228.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=587$: $c_{\text{Ret}}=2,78$ хв.

Проміжний продукт 228.1



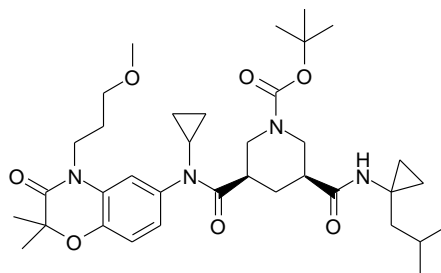
Проміжний продукт 228.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 208.2 (150 мг, 0,27 ммоль) з (S)-1-етоксиметил-3-метилбутиламінгідрохлоридом (WO9315047, 54 мг, 0,30 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=687$: $c_{\text{Ret}}=4,27$ хв.

Приклад 229



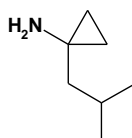
Сполуку прикладу 229 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 229.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=555$: $c_{\text{Ret}}=3,04$ хв.

Проміжний продукт 229.1



Проміжний продукт 229.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) із проміжним продуктом 229.2 (29,4 мг, 0,20 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=655$: $c_{\text{Ret}}=4,14$ хв.

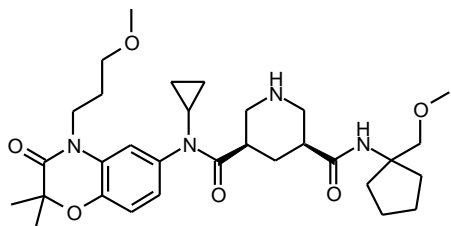
Проміжний продукт 229.2



EtMgBr (13,2 мл, 13,2 ммоль, 1 М у ТГФ) в атмосфері аргону при -78°C додають до розчину 4-ціанотетрагідро-4H-пірану (500 мг, 6,01 ммоль) і

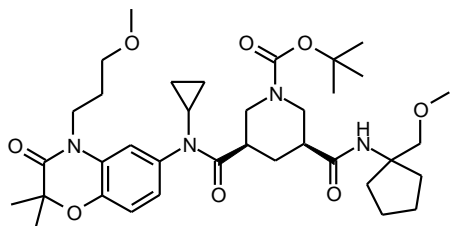
$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (1,94 мл, 6,60 ммоль) в Et_2O (60 мл). Розчин повільно нагрівають до кімнатної температури протягом 1 год і потім перемішують при КТ протягом 30 хв. На цій стадії додають $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1,69 мл, 12,02 ммоль) і перемішування продовжують протягом 2 год. Додають воду (10 мл), а потім 10% водний розчин HCl (10 мл) та Et_2O (20 мл). До отриманої прозорої суміші додають 10% водний розчин NaOH до лужної реакції. Продукт екстрагують за допомогою Et_2O (2×30 мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над Na_2SO_4 . Після випарювання розчинника, продукт використовують в наступній реакції без очистки: жовте масло. ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=114$: $\text{b}^t_{\text{Ret}}=1,25$ мин.

Приклад 230



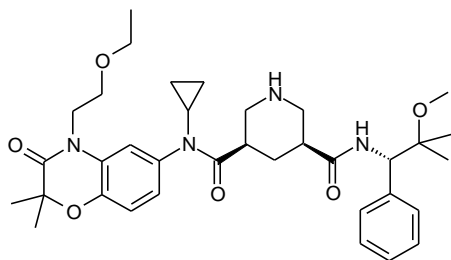
Сполуку прикладу 230 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 230.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $\text{M}+\text{H}=671$: $\text{A}^t_{\text{Ret}}=3,68$ хв

Проміжний продукт 230.1



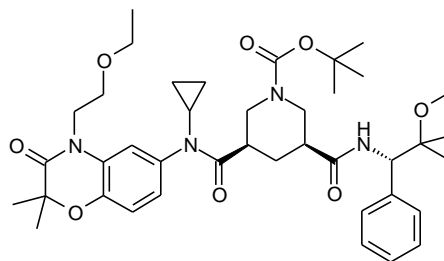
Проміжний продукт 230.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,1786 ммоль) і 1-метоксиметилциклопентиламінгідрохлориду (Journal of Medicinal Chemistry (2006), 49(11), 3068-3076.) (40,5 мг, 0,187 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=571$: $\text{A}^t_{\text{Ret}}=2,50$ хв.

Приклад 231



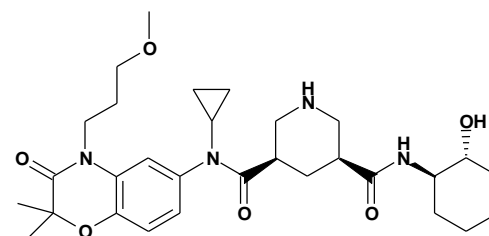
Сполуку прикладу 231 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 231.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу

19. Біла речовина: $\text{M}+\text{H}=621$: $\text{A}^t_{\text{Ret}}=2,87$ хв.
Проміжний продукт 231.1



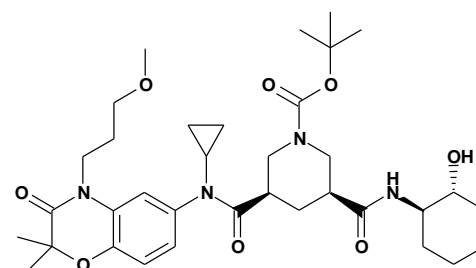
Проміжний продукт 231.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 208.2 (100 мг, 0,1786 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 192.2 (40,5 мг, 0,187 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=721$: $\text{A}^t_{\text{Ret}}=4,09$ хв.

Приклад 232



Сполуку прикладу 232 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 232.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=557$: $\text{C}^t_{\text{Ret}}=2,52$ хв.

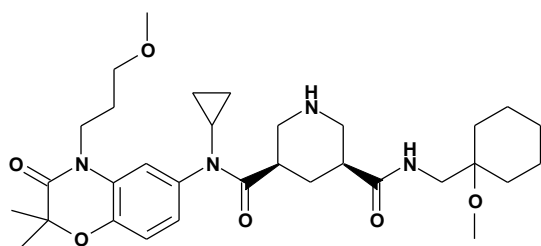
Проміжний продукт 232.1



Проміжний продукт 232.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (102 мг, 0,18 ммоль) з (1R, 2R)-2-аміноциклогексаноламіногідрохлоридом (31 мг, 0,20 ммоль, CAS-13374-31-7) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=657$: $\text{C}^t_{\text{Ret}}=3,37$ хв.

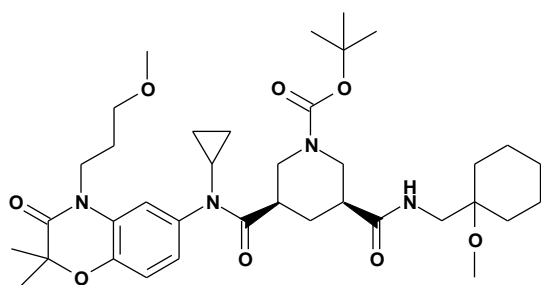
Приклад 233

621



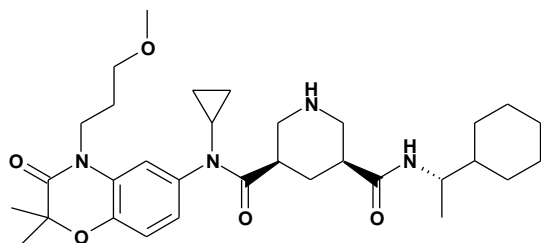
Сполуку прикладу 233 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 233.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=585$: $ct_{Ret}=2,85$ хв.

Проміжний продукт 233.1



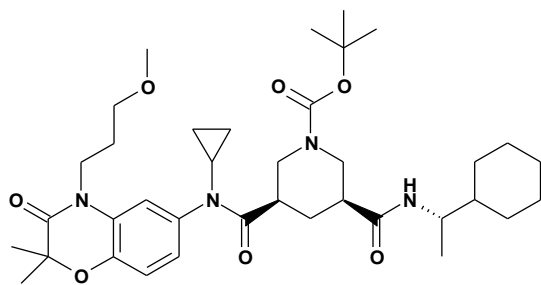
Проміжний продукт 233.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (105 мг, 0,19 ммоль) з 1-метоксициклогексанметанамінгідрохлоридом (51 мг, 0,28 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=685$: $ct_{Ret}=3,70$ хв.

Приклад 234



Сполуку прикладу 234 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 234.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=569$: $ct_{Ret}=3,19$ хв.

Проміжний продукт 234.1



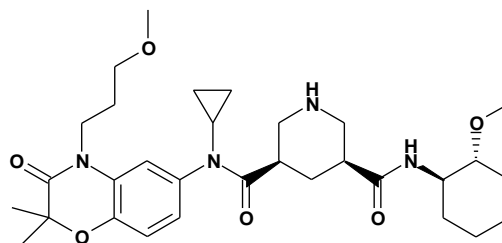
Проміжний продукт 234.1 синтезують шляхом

96282

622

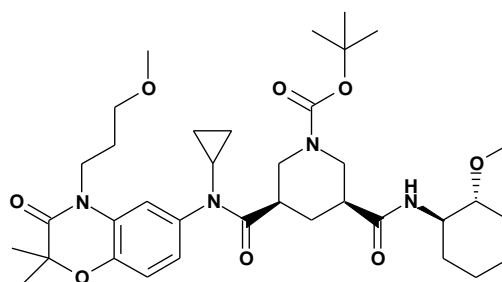
конденсації проміжного продукту 108.2 (118 мг, 0,21 ммоль) з (S)-(+)-1-циклогексилетиламіном (34 мкл, 0,23 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=669$: $ct_{Ret}=4,36$ хв.

Приклад 235



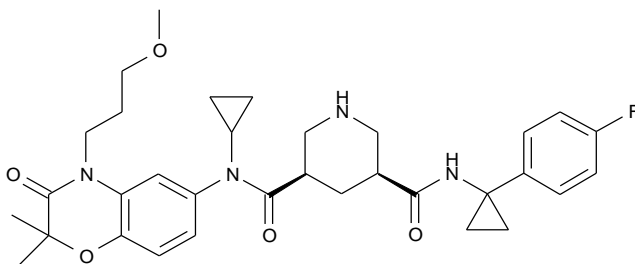
Сполуку прикладу 235 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 235.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=585$: $ct_{Ret}=2,79$ хв.

Проміжний продукт 235.1



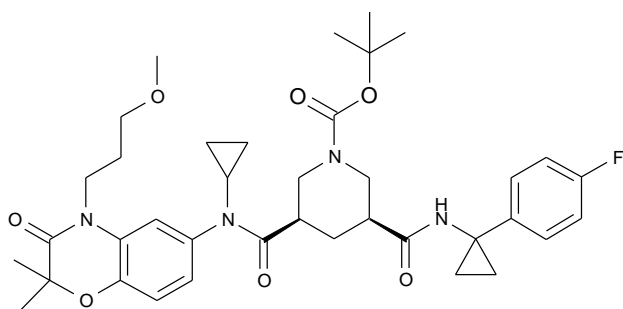
Проміжний продукт 235.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (133 мг, 0,24 ммоль) із транс-2-етоксициклогексанамінгідрохлоридом (47 мг, 0,26 ммоль, CAS-56251-94-6) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=685$: $ct_{Ret}=3,83$ хв.

Приклад 236



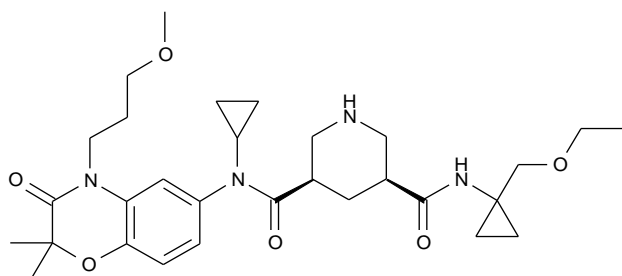
Сполуку прикладу 236 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 236.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=3,04$: $ct_{Ret}=593$ хв.

Проміжний продукт 236.1



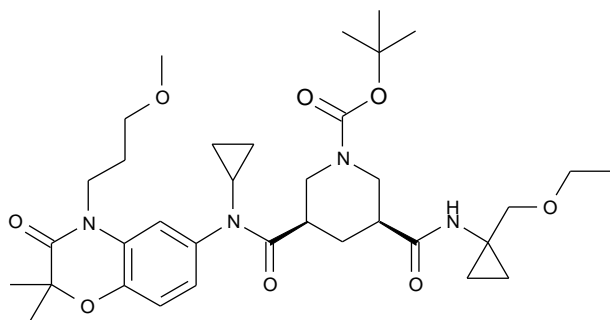
Проміжний продукт 236.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) і 1-(4-фторфеніл)циклопропіламіну (J. Org. Chem. 2003, 68, 7133-7136, 41 мг, 0,27 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=693$; $ct_{Ret}=4,05$ хв.

Приклад 237



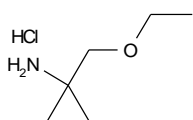
Сполуку прикладу 237 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 237.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=2,65$; $ct_{Ret}=557$ хв.

Проміжний продукт 237.1



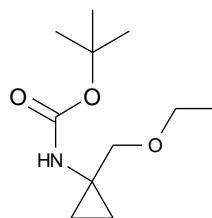
Проміжний продукт 237.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (123 мг, 0,2 ммоль) і проміжного продукту 237.2 (50 мг, 0,33 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3 у присутності Et_3N (46 мкл, 0,33 ммоль). ІЕ-МС: $M+H=657$; $ct_{Ret}=3,66$ хв.

Проміжний продукт 237.2



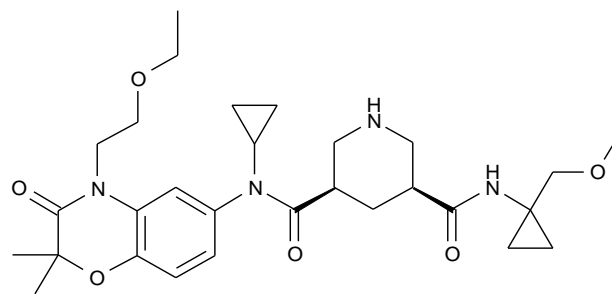
Проміжний продукт 237.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 237.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Речовину використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Проміжний продукт 237.3



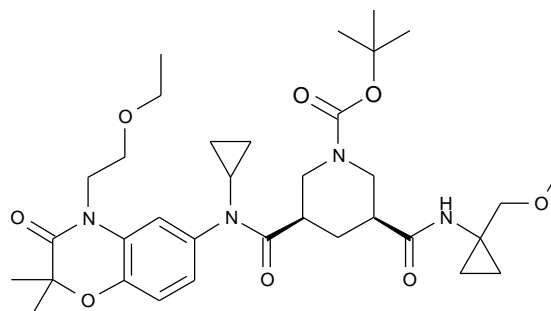
Проміжний продукт 237.3 синтезують шляхом етилування трет-бутилового ефіру 1-(гідроксиметил)циклопропілкарбамінової кислоти (J. Med. Chem. 1988, 31, 2004-2008) аналогічно одержанню проміжного продукту 151.3. ІЕ-МС: $M+H=215$; $ct_{Ret}=2,92$ хв.

Приклад 238



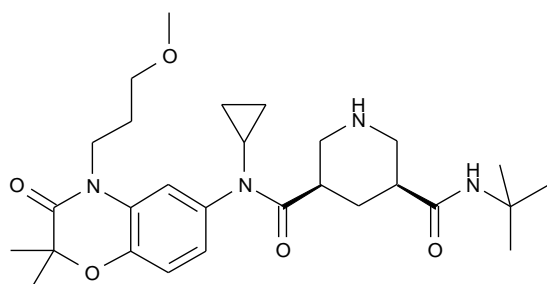
Сполуку прикладу 238 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 238.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=2,60$; $ct_{Ret}=543$ хв.

Проміжний продукт 238.1

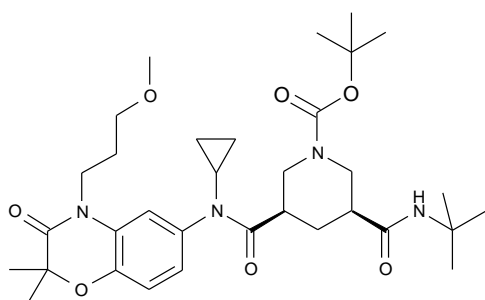


Проміжний продукт 238.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 208.2 (94 мг, 0,17 ммоль) і проміжного продукту 213.2 (23 мг, 0,17 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3 у присутності Et_3N (26 мкл, 0,18 ммоль). ІЕ-МС: $M+H=643$; $ct_{Ret}=3,61$ хв.

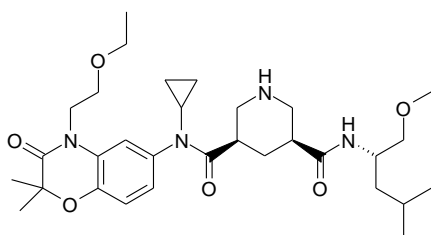
Приклад 239



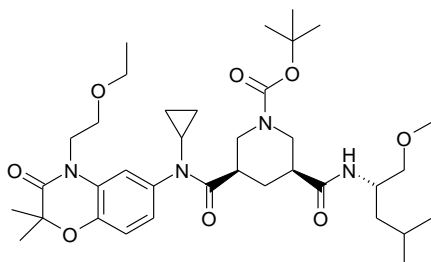
Сполуку прикладу 239 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 239.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=2,79$; $ct_{Ret}=515$ хв.
Проміжний продукт 239.1



Проміжний продукт 239.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (94 мг, 0,17 ммоль) і трет-бутиламіну (23 мг, 0,17 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=615$; $ct_{Ret}=3,88$ хв.
Приклад 240

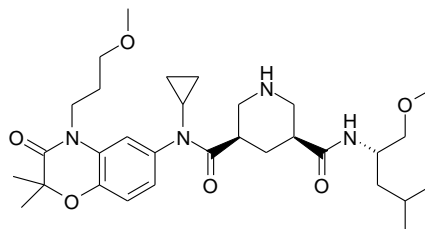


Сполуку прикладу 240 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 240.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=573$; $ct_{Ret}=3,07$ хв.
Проміжний продукт 240.1

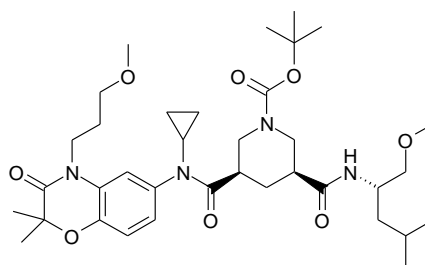


Проміжний продукт 240.1 синтезують шляхом

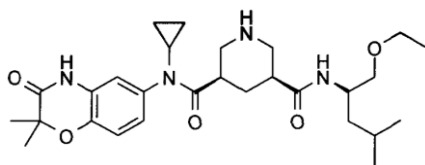
конденсації проміжного продукту 208.2 (100 мг, 0,18 ммоль) з (S)-1-метоксиметил-3-метилбутиламінгідрохлоридом (J. Org. Chem. 1978, 43, 892. 36,4 мг, 0,20 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=673$; $ct_{Ret}=4,12$ хв.
Приклад 241



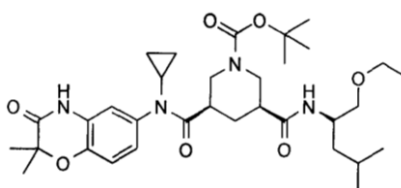
Сполуку прикладу 241 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 241.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=587$; $ct_{Ret}=3,09$ хв.
Проміжний продукт 241.1



Проміжний продукт 241.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) з (S)-1-етоксиметил-3-метилбутиламінгідрохлоридом (WO9315047, 36,4 мг, 0,20 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=687$; $ct_{Ret}=4,21$ хв.
Приклад 242

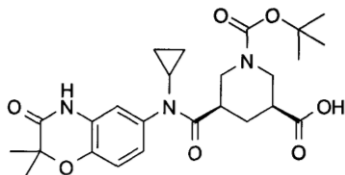


Сполуку прикладу 242 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 242.1 (120 мг, 0,20 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=515$; $ct_{Ret}=2,84$ хв.
Проміжний продукт 242.1



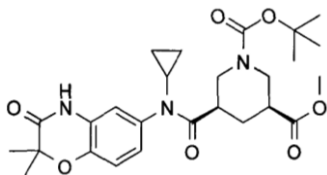
Проміжний продукт 242.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 148.2 (49 мг, 0,27 ммоль) із проміжним продуктом 242.2 (110 мг, 0,23 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=615$: $c_{tRet}=3,85$ хв.

Проміжний продукт 242.2



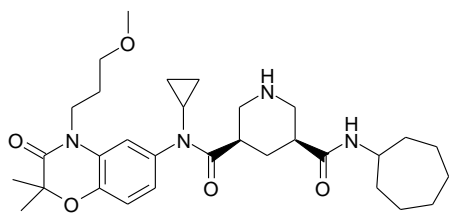
Проміжний продукт 242.2 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 242.3 (120 мг, 0,24 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=488$: $c_{tRet}=3,13$ хв.

Проміжний продукт 242.3



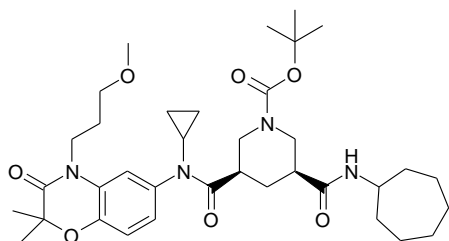
Проміжний продукт 242.3 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 190.2 (311 мг, 1,25 ммоль) з (3R, 5S)-вихідною речовиною-F (300 мг, 1 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 19.1: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=502$: $c_{tRet}=3,48$ хв.

Приклад 243



Сполуку прикладу 243 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 243.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=555$: $c_{tRet}=3,06$ хв.

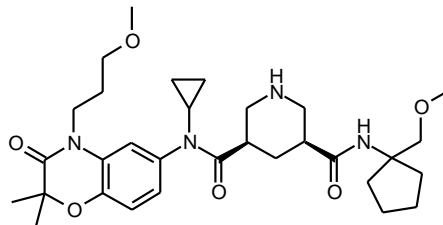
Проміжний продукт 243.1



Проміжний продукт 243.1 синтезують шляхом

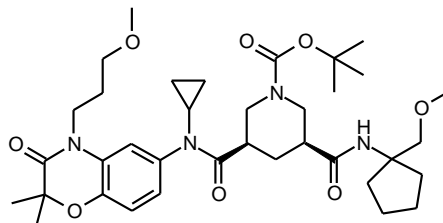
конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) із циклогептиламином (41,0 мг, 0,36 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=655$: $c_{tRet}=3,91$ хв.

Приклад 244



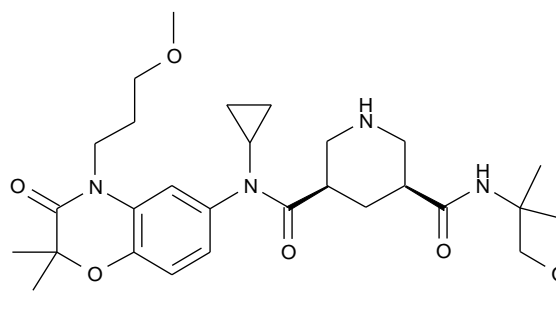
Сполуку прикладу 244 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 244.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=585$: $c_{tRet}=3,03$ хв.

Проміжний продукт 244.1



Проміжний продукт 244.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (102,4 мг, 0,183 ммоль) і 1-етоксиметилциклопентидамінгідрохлориду (Journal of Medicinal Chemistry (2006), 49(11), 3068-3076.) (32,8 мг, 0,183 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=685$: $A_{tRet}=3,90$ хв.

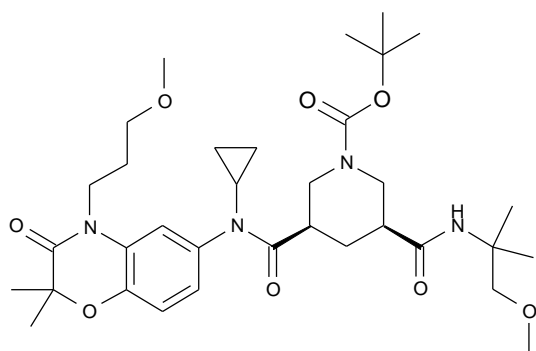
Приклад 245



Сполуку прикладу 245 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 245.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=2,73$: $c_{tRet}=545$ хв.

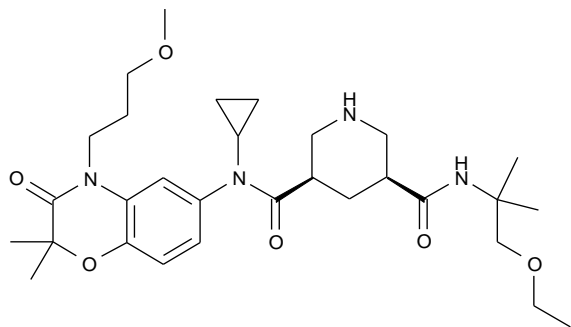
Проміжний продукт 245.1

629



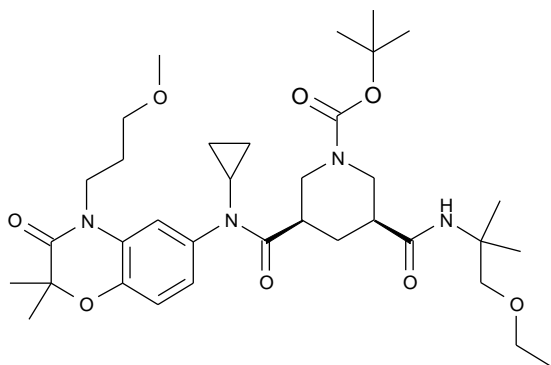
Проміжний продукт 245.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) і 2-метокси-1,1-диметилетиламіну (25 мг, 0,18 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=645$: $ct_{Ret}=3,81$ хв.

Приклад 246



Сполуку прикладу 249 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 249.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=2,88$: $ct_{Ret}=559$ хв.

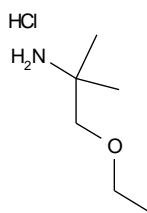
Проміжний продукт 246.1



Проміжний продукт 246.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) і проміжного продукту 246.2 (28 мг, 0,18 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=659$: $ct_{Ret}=4,00$ хв.

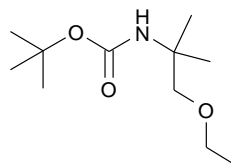
Проміжний продукт 246.2

96282



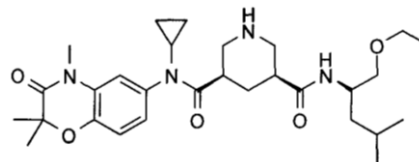
Проміжний продукт 246.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 246.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Речовину використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Проміжний продукт 246.3



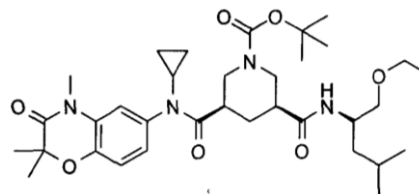
Проміжний продукт 246.3 синтезують шляхом етилування трет-бутилового ефіру (2-гідрокси-1,1-диметилетил)-карбамінової кислоти (J. Org. Chem. 2003, 68, 743-746) аналогічно одержанню проміжного продукту 151.3: 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,19 (t, 3H), 1,29 (s, 6H), 1,43 (s, 9H), 3,33 (s, 2H), 3,51 (q, 2H), 4,78 (br s, 1H).

Приклад 247



Сполуку прикладу 247 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 247.1 (45 мг, 0,07 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=529$: $ct_{Ret}=2,93$ хв.

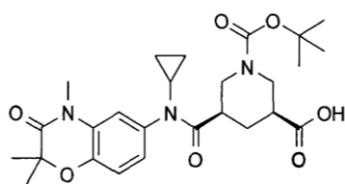
Проміжний продукт 247.1



Проміжний продукт 247.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 148.2 (18 мг, 0,1 ммоль) із проміжним продуктом 247.2 (43 мг, 0,085 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=629$: $ct_{Ret}=4,08$ хв.

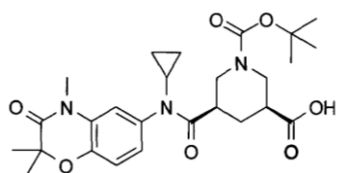
Проміжний продукт 247.2

630



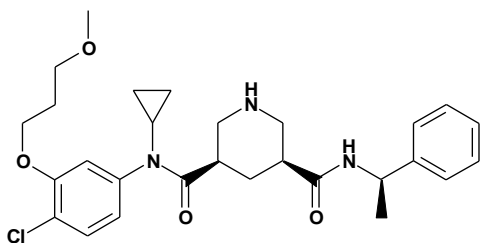
Проміжний продукт 247.2 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 247.3 (45 мг, 0,087 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=502$; $ct_{Ret}=3,37$ хв.

Проміжний продукт 247.3



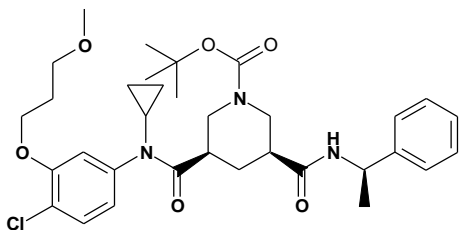
До розчину проміжного продукту 242.3 (50 мг, 0,1 ммоль) у ДМФ додають K_2CO_3 (17 мг, 0,12 ммоль) і метилйодид (20 мг, 0,2 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 год. Після додавання 5% водного розчину $KHSO_4$ суміш екстрагують за допомогою $EtOAc$. Об'єднані органічні фази промивають водою і розсоллом і сушать (Na_2SO_4). Концентрування при зниженому тиску і очищення за допомогою ОФ-ВЕРХ дає проміжний продукт 247.3: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=516$; $ct_{Ret}=3,76$.

Приклад 248



Сполуку прикладу 248 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 248.1 (80 мг, 0,13 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 1. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=514$; $ct_{Ret}=3,15$ хв.

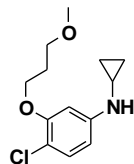
Проміжний продукт 248.1



Проміжний продукт 248.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 248.4 (83 мг, 0,22 ммоль) і проміжного продукту 248.2 (56 мг,

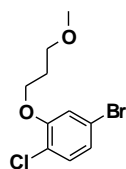
0,22 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 125. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=614$; $bt_{Ret}=2,18$ хв.

Проміжний продукт 248.2



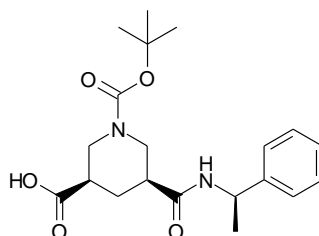
Проміжний продукт 248.2 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 248.3 (500 мг, 1,79 ммоль) і циклопропіламіну (305 мг, 5,30 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 112.2. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $M+H=256$; ВЕРХ: $At_{Ret}=4,07$ хв.

Проміжний продукт 248.3



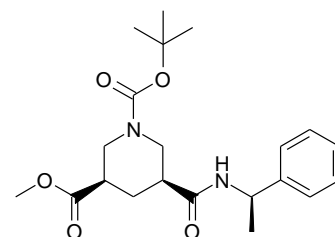
Проміжний продукт 248.3 синтезують шляхом конденсації 5-бром-2-хлорфенолу (1,50 г, 7,20 ммоль) і 3-метоксипропілового ефіру толуол-4-сульфонової кислоти (1,95 г, 8,00 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 37.5. Безбарвна олія; ІЕ-МС: $M+H=280$; ВЕРХ: $At_{Ret}=4,59$ хв.

Проміжний продукт 248.4



Проміжний продукт 248.4 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 248.5 (920 мг, 2,36 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=377$; ВЕРХ: $bt_{Ret}=1,78$ хв.

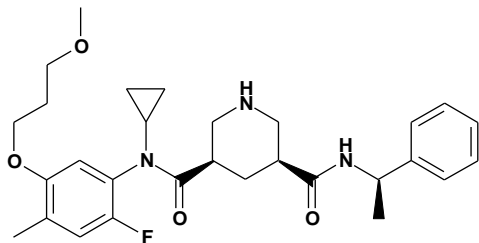
Проміжний продукт 248.5



Проміжний продукт 248.5 синтезують шляхом конденсації (3S, 5R)-вихідно речовини-F (765 мг,

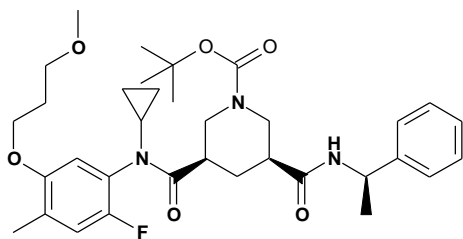
2,66 ммоль) з (R)-1-фенілетиламіном (0,88 мл, 2,92 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=391$: $b_{Ret}=1,93$ хв.

Приклад 249



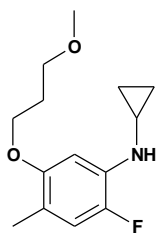
Сполуку прикладу 249 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 249.1 (60 мг, 0,1 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 1. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=512$: $c_{Ret}=3,18$ хв.

Проміжний продукт 249.1



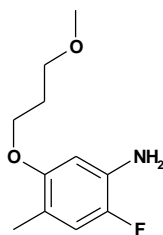
Проміжний продукт 249.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 248.4 (83 мг, 0,22 ммоль) і проміжного продукту 249.2 (56 мг, 0,22 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 125. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=612$: $b_{Ret}=2,20$ хв.

Проміжний продукт 249.2



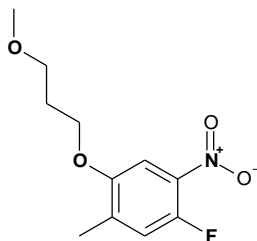
Проміжний продукт 249.2 одержують шляхом циклопропілювання із проміжним продуктом 249.3 (340 мг, 1,6 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 87.2. Біла тверда речовина, ІЕ-МС: $M+H=254$: $b_{Ret}=2,14$ хв.

Проміжний продукт 249.3



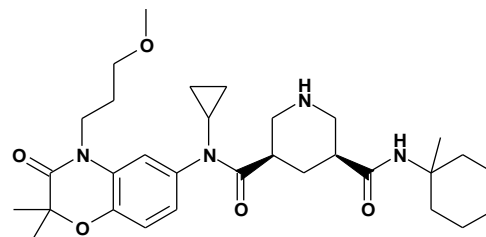
До розчину проміжного продукту 249.4 (555 мг, 2,28 ммоль) в EtOH (3 мл) додають хлорид амонію (244 мг, 4,56 ммоль), воду (3 мл) і Zn (746 мг, 11,4 ммоль). Суміш перемішують при 80°C протягом 30 хв і потім фільтрують через целіти. Фільтрат концентрують у вакуумі і очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі й одержують проміжний продукт 249.3 у вигляді безбарвного масла. ІЕ-МС: $M+H=214$: $b_{Ret}=1,54$ хв.

Проміжний продукт 249.4



Проміжний продукт 249.4 синтезують шляхом алкілювання 4-фтор-2-метил-5-нітрофенолу (171 мг, 1 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 37.5. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=244$: $b_{Ret}=2,02$ хв.

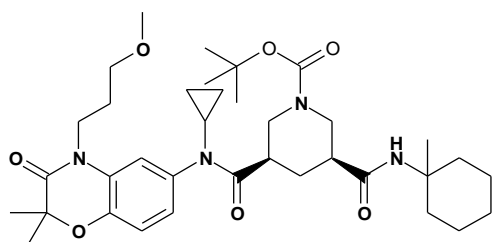
Приклад 250



Сполуку прикладу 250 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 250.1 (35 мг, 0,05 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 123. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=555$: $c_{Ret}=3,11$ хв.

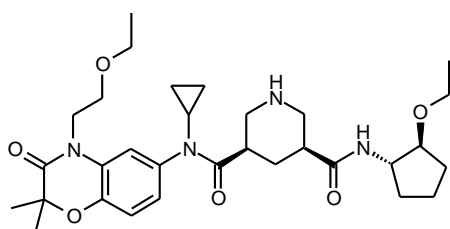
Проміжний продукт 250.1

635



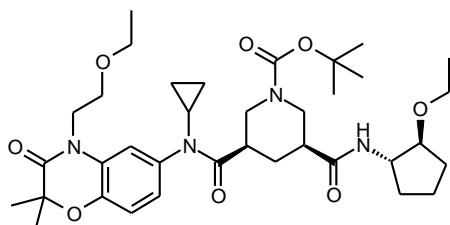
Проміжний продукт 250.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) і 1-аміно-1-метилциклогексану аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=655$; $t_{Ret}=2,19$ хв.

Приклад 251



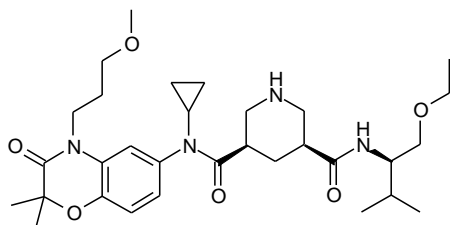
Сполуку прикладу 251 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 251.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=571$; $t_{Ret}=2,81$ хв.

Проміжний продукт 251.1



Проміжний продукт 251.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 104.2 (118,2 мг, 0,21 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 221.2 (46,9 мг, 0,28 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=671$; $t_{Ret}=3,92$ хв.

Приклад 252

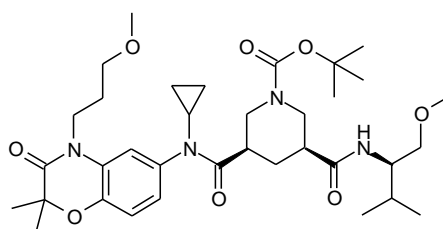


Сполуку прикладу 252 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 252.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=573$; $t_{Ret}=2,92$ хв.

Проміжний продукт 252.1

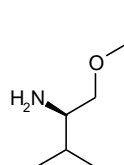
96282

636



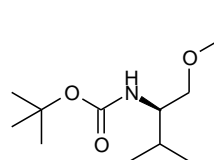
Проміжний продукт 252.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,1786 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 252.2 (34 мг, 0,20 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=673$; $t_{Ret}=4,04$ хв.

Проміжний продукт 252.2



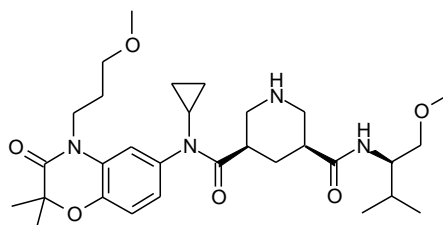
Проміжний продукт 252.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 252.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $M+H=132$; $t_{Ret}=1,17$ хв.

Проміжний продукт 252.3



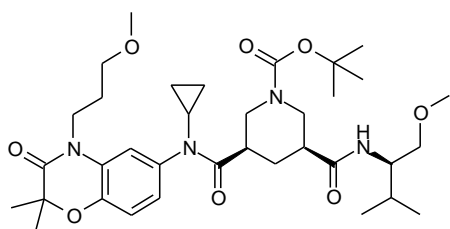
Проміжний продукт 252.3 синтезують шляхом алкілювання Вос-D-валінолу (Journal of Organic Chemistry (2000), 65(16), 5037-5042.) аналогічно одержанню проміжного продукту 151.3. ІЕ-МС: $M+H-Вос=132$; $t_{Ret}=2,03$ хв

Приклад 253



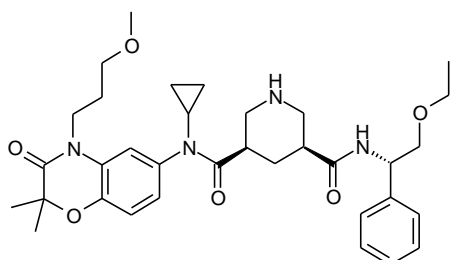
Сполуку прикладу 253 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 253.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=559$; $t_{Ret}=2,74$ хв.

Проміжний продукт 253.1



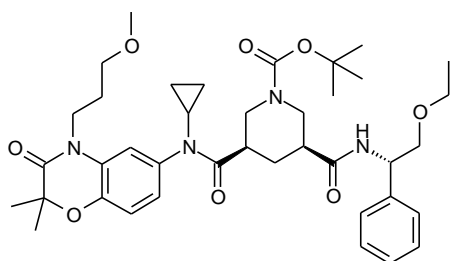
Проміжний продукт 253.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,178 ммоль) і (R)-1-метоксиметил-2-метилпропіламіну (WO9507257) (27,3 мг, 0,178 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=659$: $ct_{Ret}=3,87$ хв.

Приклад 254



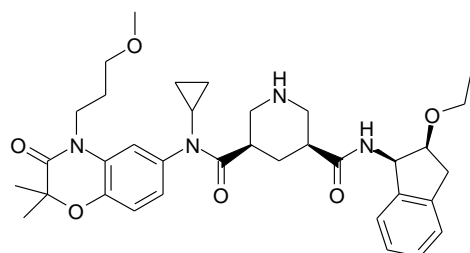
Сполуку прикладу 254 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 254.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=607$: $ct_{Ret}=3,08$ хв.

Проміжний продукт 254.1



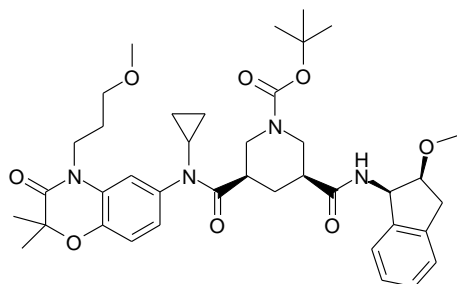
Проміжний продукт 254.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,178 ммоль) і (S)- (S)-2-етокси-1-фенілетиламіну (WO2005080373) (35,9 мг, 0,178 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=707$: $ct_{Ret}=4,09$ мін.

Приклад 255



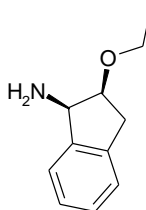
Сполуку прикладу 255 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту

255.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=619$: $ct_{Ret}=3,13$ хв.
Проміжний продукт 255.1



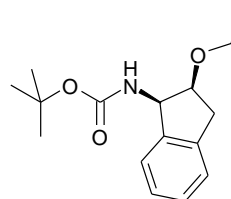
Проміжний продукт 255.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) із проміжним продуктом 255.2 (46,2 мг, 0,22 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=718$: $bt_{Ret}=2,18$ хв.

Проміжний продукт 255.2



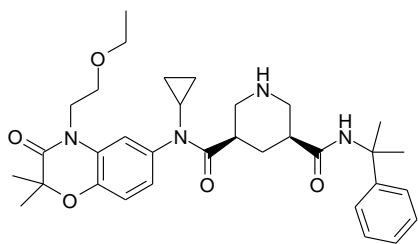
Проміжний продукт 255.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 255.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=178$: $bt_{Ret}=1,32$ хв.

Проміжний продукт 255.3



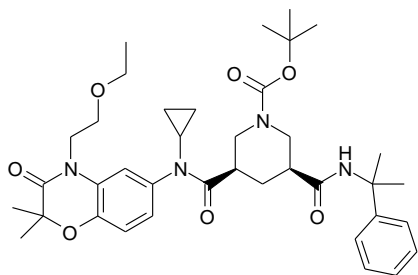
До розчину трет-бутилового ефіру ((1R,2S)-2-гідроксиіндан-1-іл)-карбамінової кислоти (300 мг, 1,20 ммоль) в ДМФ (3 мл) в атмосфері N_2 при $0^\circ C$ додають NaH (104 мг 60 мас. % у мінеральному маслі, 2,60 ммоль). Після перемішування при цій же температурі протягом декількох хвилин додають EtI (0,10 мл, 1,20 ммоль). Отриманий розчин перемішують при КТ протягом 2 год. Реакцію зупиняють за допомогою H_2O і суміш екстрагують за допомогою EtOAc і сушать над Na_2SO_4 . Концентрування при зниженому тиску дає неочищений продукт. Неочищений продукт очищають за допомогою хроматографії на силікагелі і одержують проміжний продукт 255.3: ІЕ-МС: $M+H^{+}Bu=222$: $bt_{Ret}=2,14$ хв.

Приклад 256



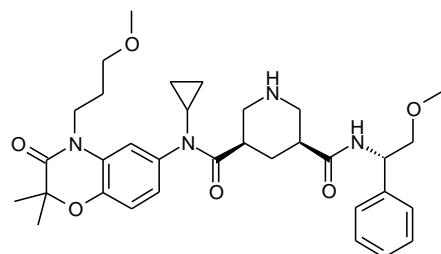
Сполуку прикладу 256 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 256.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=577$: $ct_{Ret}=3,14$ хв.

Проміжний продукт 256.1



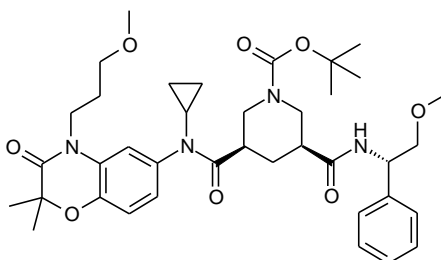
Проміжний продукт 256.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 208.2 (150 мг, 0,27 ммоль) з 1-метил-1-фенілетиламіном (54,0 мг, 0,40 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=677$: $bt_{Ret}=2,17$ хв.

Приклад 257



Сполуку прикладу 257 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 257.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=593$: $ct_{Ret}=2,94$ хв.

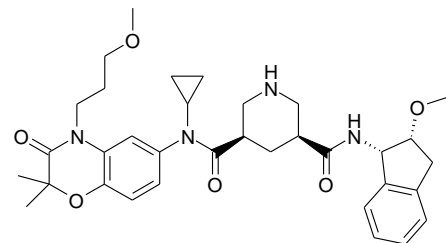
Проміжний продукт 257.1



Проміжний продукт 257.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (120 мг,

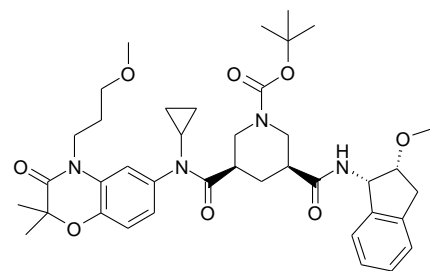
0,2136 ммоль) і (S)-2-метокси-1-фенілетиламіну (Tetrahedron: Asymmetry (2003), 14(5), 525-528.) (40,08 мг, 0,2136 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=693$: $ct_{Ret}=3,93$ хв.

Приклад 258



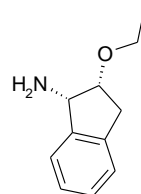
Сполуку прикладу 258 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 258.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=619$: $ct_{Ret}=3,20$ хв.

Проміжний продукт 258.1



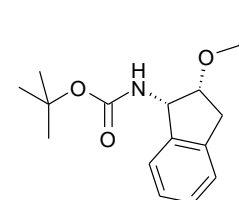
Проміжний продукт 258.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) із проміжним продуктом 258.2 (46,2 мг, 0,22 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=718$: $bt_{Ret}=2,18$ хв.

Проміжний продукт 258.2



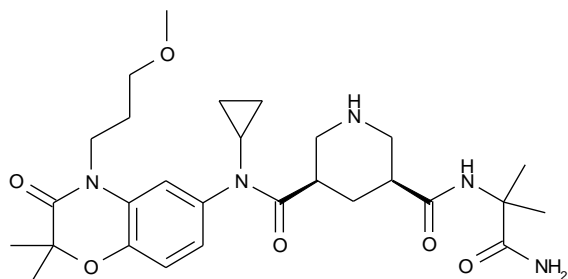
Проміжний продукт 258.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 258.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=178$: $bt_{Ret}=1,32$ хв.

Проміжний продукт 258.3



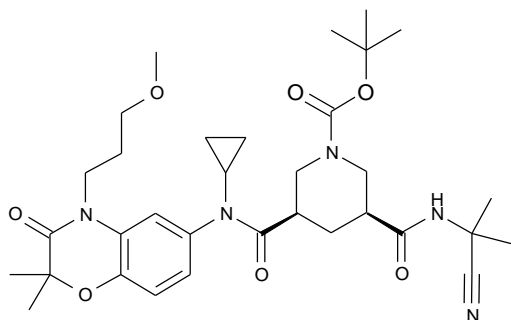
Проміжний продукт 258.3 синтезують шляхом алкілювання трет-бутилового ефіру ((1S,2R)-2-гідроксипіридин-1-іл)-карбамінової кислоти (300 мг, 1,20 ммоль) за допомогою NaH (104 мг 60 мас. % у мінеральному маслі, 2,60 ммоль) і EtI (0,10 мл, 1,20 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 148.3. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H^+ Bu=222$; $ct_{Ret}=4,07$ хв.

Приклад 259



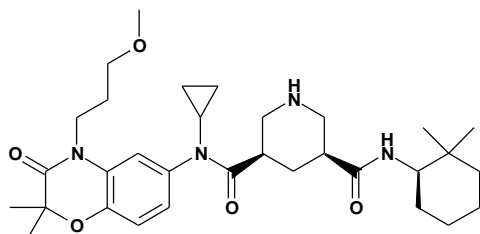
Сполуку прикладу 259 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 259.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H^+=2,38$; $ct_{Ret}=544$ хв.

Проміжний продукт 259.1



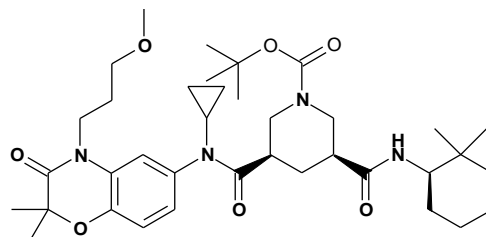
Проміжний продукт 259.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) і 2-аміно-2-метилпропіонітрилу (23 мг, 0,27 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H^+=626$; $ct_{Ret}=3,65$ хв.

Приклад 260



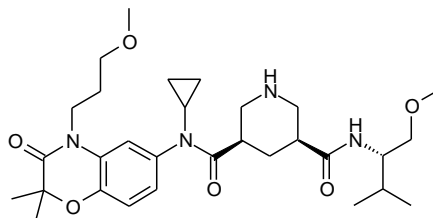
Сполуку прикладу 260 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 260.1 (72 мг, 0,1 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 123. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H^+=569$; $ct_{Ret}=3,19$ хв.

Проміжний продукт 260.1



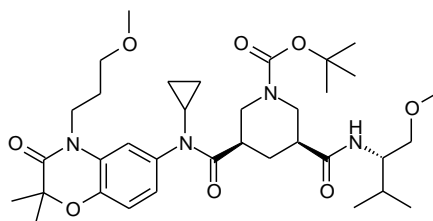
Проміжний продукт 260.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) і (R)-2,2-діметилциклогексиламіну (44 мг, 0,27 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H^+=669$; $bt_{Ret}=2,20$ хв.

Приклад 261



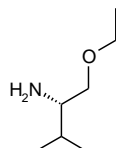
Сполуку прикладу 261 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 261.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H^+=573$; $ct_{Ret}=2,97$ хв.

Проміжний продукт 261.1



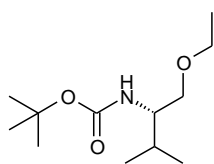
Проміжний продукт 261.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,178 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 261.2 (42,8 мг, 0,26 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H^+=673$; $ct_{Ret}=4,01$ хв.

Проміжний продукт 261.2



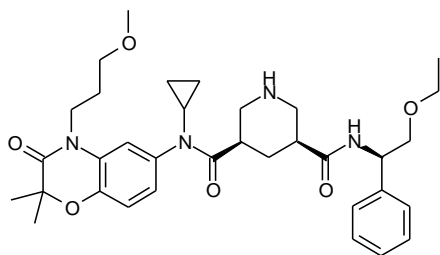
Проміжний продукт 261.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 261.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H^+=132$; $bt_{Ret}=1,20$ хв.

Проміжний продукт 261.3



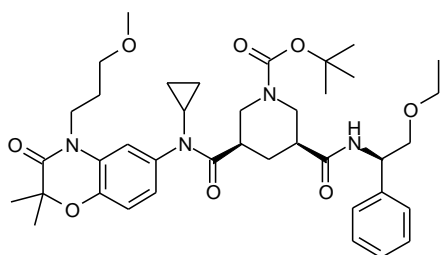
Проміжний продукт 261.3 синтезують шляхом алкілювання Вос-Л-валінолу (Journal of the American Chemical Society (2004), 126(37), 11440-11441.) аналогічно одержанню проміжного продукту 151.3: $M+H-\text{Вос}=132$: $\text{bt}_{\text{Ret}}=2,17$ хв.

Приклад 262



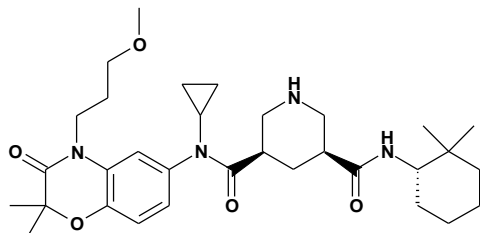
Сполуку прикладу 262 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 262.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=607$: $\text{ct}_{\text{Ret}}=3,06$ хв.

Проміжний продукт 262.1



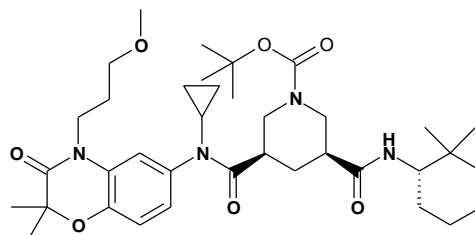
Проміжний продукт 262.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,178 ммоль) і α -етоксиметилбензолметанамінгідрохлориду (EP691346) (47,3 мг, 0,23 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=707$: $\text{ct}_{\text{Ret}}=4,13$ хв.

Приклад 263



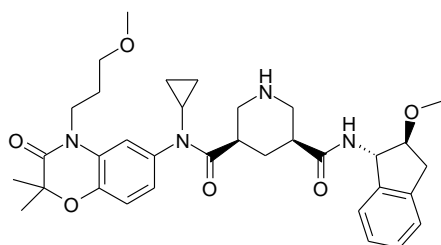
Сполуку прикладу 263 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 263.1 (44 мг, 0,07 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 123. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=569$: $\text{ct}_{\text{Ret}}=3,19$ хв.

Проміжний продукт 263.1



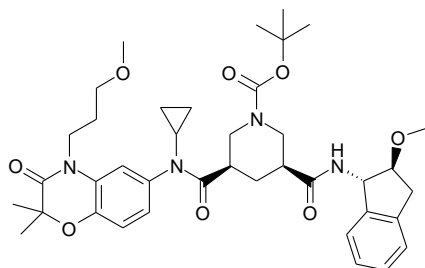
Проміжний продукт 263.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) і (S)-2,2-діетилциклогексиламіну (44 мг, 0,27 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=669$: $\text{bt}_{\text{Ret}}=2,23$ хв.

Приклад 264



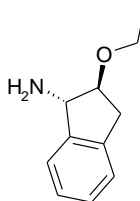
Сполуку прикладу 264 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 264.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=619$: $\text{ct}_{\text{Ret}}=3,05$ хв.

Проміжний продукт 264.1



Проміжний продукт 264.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) із проміжним продуктом 264.2 (47,0 мг, 0,22 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=719$: $\text{ct}_{\text{Ret}}=4,15$ хв.

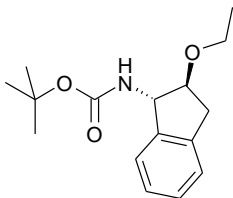
Проміжний продукт 264.2



Проміжний продукт 264.2 синтезують шляхом

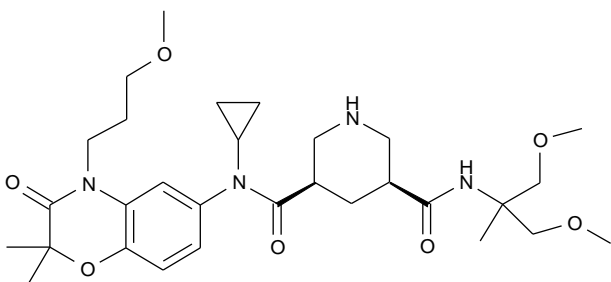
видалення захисної групи із проміжного продукту 264.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $M+H=178$: $b_{Ret}=1,32$ хв.

Проміжний продукт 264.3



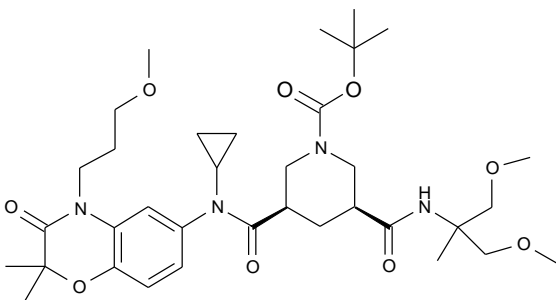
Проміжний продукт 264.3 синтезують шляхом алкілювання трет-бутилового ефіру ((1S,2S)-2-гідроксипіридин-1-іл)-карбамінової кислоти (140 мг, 0,56 ммоль) за допомогою NaH (49,3 мг 60 мас. % у мінеральному маслі, 1,23 ммоль) і EtI (0,05 мл, 0,67 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 148.3. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=222$: $b_{Ret}=2,06$ хв.

Приклад 265



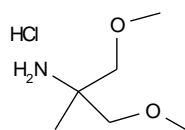
Сполуку прикладу 265 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 265.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $M+H=575$: $c_{Ret}=2,73$ хв.

Проміжний продукт 265.1



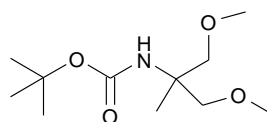
Проміжний продукт 265.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) і 1-метилетиламіну (37 мг, 0,22 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=675$: $c_{Ret}=3,80$ хв.

Проміжний продукт 265.2



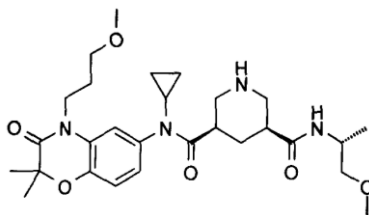
Проміжний продукт 265.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 265.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Речовину використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Проміжний продукт 265.3



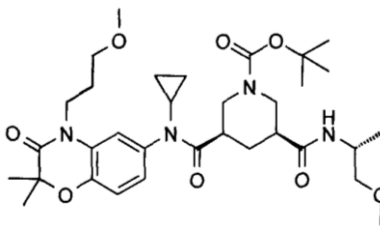
Проміжний продукт 265.3 синтезують шляхом метилювання наявного у продажу 2-трет-бутоксикарбоніламіно-2-метил-1,3-пропандіолу аналогічно одержанню проміжного продукту 151.3. ІЕ-МС: $M+H=234$: $c_{Ret}=3,38$ хв.

Приклад 266



Сполуку прикладу 266 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 266.1 (120 мг, 0,19 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=531$: $c_{Ret}=2,54$ хв.

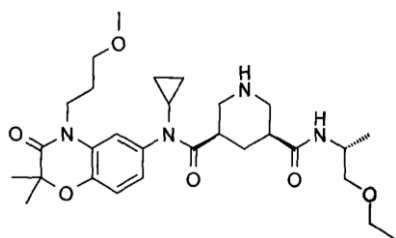
Проміжний продукт 266.1



Проміжний продукт 266.1 синтезують шляхом конденсації (R)-2-метокси-1-метилетиламіну (CAS No, 626220-76-6, 40 мг, 0,322 ммоль) із проміжним продуктом 108.2 (120 мг, 0,214 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=631$: $c_{Ret}=3,57$ хв.

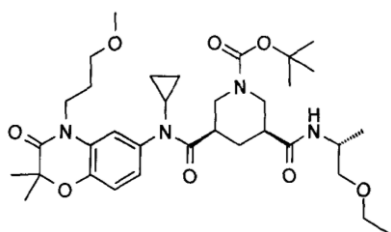
Приклад 267

647



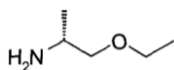
Сполуку прикладу 267 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 267.1 (115 мг, 0,18 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=545$: $ct_{Ret}=2,68$ хв.

Проміжний продукт 267.1



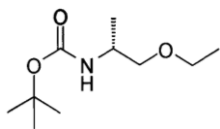
Проміжний продукт 267.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 267.2 (45 мг, 0,322 ммоль) із проміжним продуктом 108.2 (120 мг, 0,214 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=645$: $ct_{Ret}=3,73$ хв.

Проміжний продукт 267.2



Проміжний продукт 267.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 267.3 (441 мг, 2,17 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина, 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 1,15 (3H, t), 1,17 (3H, d), 3,37-3,59 (5H, m), 8,00 (3H, br).

Проміжний продукт 267.3

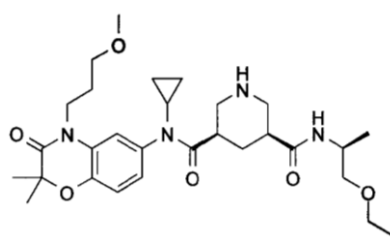


Проміжний продукт 267.3 синтезують шляхом алкілювання трет-бутилового ефіру ((R)-2-гідрокси-1-метилетил)-карбамінової кислоти (898 мг, 5,13 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 148.3. Біла аморфна речовина, 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 1,17 (3H, t), 1,19 (3H, d), 1,45 (9H, s), 3,33-3,39 (2H, m), 3,43-3,52 (2H, m), 3,80 (1H, br), 4,69 (1H, br).

Приклад 268

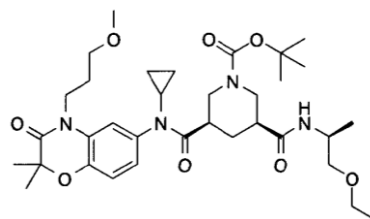
96282

648



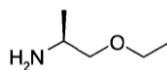
Сполуку прикладу 268 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 268.1 (110 мг, 0,17 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=545$: $ct_{Ret}=2,68$ хв.

Проміжний продукт 268.1



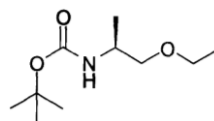
Проміжний продукт 268.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 268.2 (45 мг, 0,322 ммоль) із проміжним продуктом 108.2 (120 мг, 0,214 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=645$: $ct_{Ret}=3,74$ хв.

Проміжний продукт 268.2



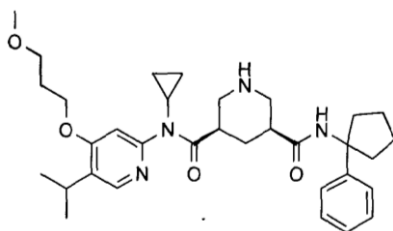
Проміжний продукт 268.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 268.3 (221 мг, 1,06 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина: 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 1,24 (3H, t), 1,44 (3H, d), 3,52-3,67 (5H, m), 8,39 (3H, br).

Проміжний продукт 268.3



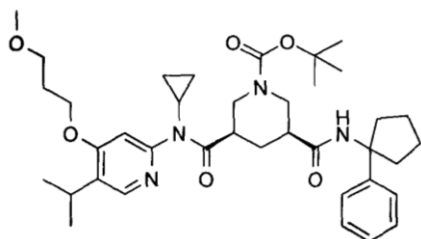
Проміжний продукт 268.3 синтезують шляхом алкілювання трет-бутилового ефіру ((S)-2-гідрокси-1-метилетил)-карбамінової кислоти (936 мг, 5,34 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 148.3. Біла аморфна речовина: 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 1,17 (3H, t), 1,19 (3H, d), 1,45 (9H, s), 3,33-3,39 (2H, m), 3,43-3,52 (2H, m), 3,80 (1H, br), 4,69 (1H, br).

Приклад 269



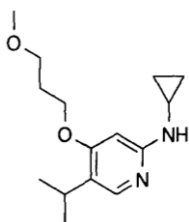
Сполуку прикладу 269 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 269.1 (40 мг, 0,06 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=563$: $ct_{Ret}=3,48$ хв.

Проміжний продукт 269.1



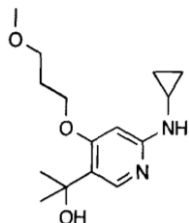
Проміжний продукт 269.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 269.2 (56 мг, 0,2 ммоль) із проміжним продуктом 169.2 (70 мг, 0,17 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 125. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=663$: $ct_{Ret}=3,85$ хв.

Проміжний продукт 269.2



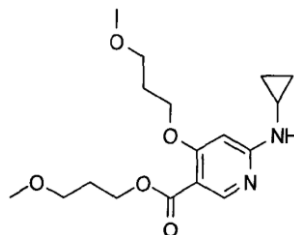
Проміжний продукт 269.2 синтезують шляхом дегідратації проміжного продукту 269.3 (400 мг, 1,5 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 90.3. Біла тверда речовина, ІЕ-МС: $M+H=265$: $ct_{Ret}=2,59$ хв.

Проміжний продукт 269.3



Проміжний продукт 269.3 синтезують шляхом алкілювання проміжного продукту 269.4 (500 мг, 1,5 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 89.3. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=281$: $ct_{Ret}=2,03$ хв.

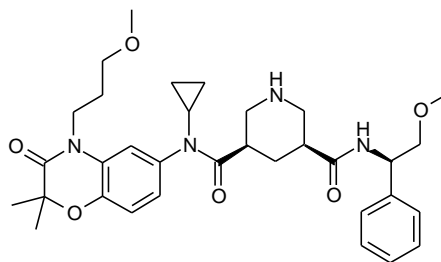
Проміжний продукт 269.4



Суміш метил-2,4-дихлорнікотинату (8 г, 39 ммоль), 3-метоксипропанолу (18 г, 195 ммоль) і K_2CO_3 (16 г, 116 ммоль) в ДМФ (70 мл) перемішують при $80^\circ C$. Після перемішування протягом 18 год реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, виливають у суміш лід/ $EtOAc$ (500/500 див³ про./про.) і розділяють. Органічну фазу послідовно промивають за допомогою H_2O двічі і розсолем, потім сушать над Na_2SO_4 і концентрують у вакуумі. Неочищену речовину використовують у наступній реакції без додаткового очищення.

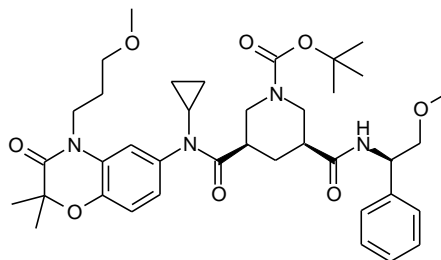
Суміш неочищеного продукту, циклопропіламіну і K_2CO_3 в NMP перемішують при $80^\circ C$. Після перемішування протягом 28 год реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, виливають у суміш лід/ $EtOAc$ (500/500 про./про.) і екстрагують. Органічну фазу послідовно промивають за допомогою H_2O (двічі), розсолем, сушать над Na_2SO_4 і концентрують у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової хроматографії на SiO_2 дає проміжний продукт 269.4: біла тверда речовина, ІЕ-МС: $M+H=399$: $ct_{Ret}=2,19$ хв.

Приклад 270



Сполуку прикладу 270 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 270.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=593$: $ct_{Ret}=2,90$ хв.

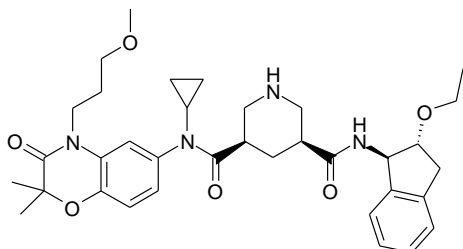
Проміжний продукт 270.1



Проміжний продукт 270.1 синтезують шляхом

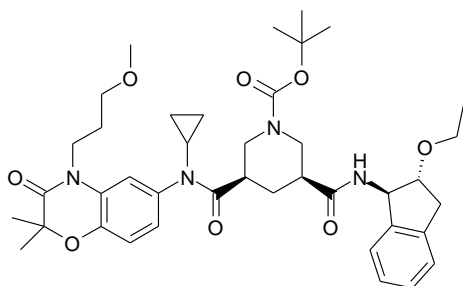
конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,178 ммоль) і (R)-(-)-1-аміно-1-феніл-2-метоксиетангідрохлориду (Organic Syntheses (1998), 75 19-30.) (33,2 мг, 0,178 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=693$: $c_{\text{Ret}}=3,97$ хв.

Приклад 271



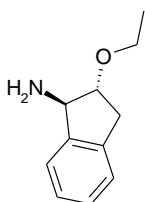
Сполуку прикладу 271 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 271.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=619$: $\Delta t_{\text{Ret}}=2,70$ хв.

Проміжний продукт 271.1



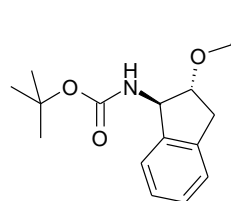
Проміжний продукт 271.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) із проміжним продуктом 271.2 (47,0 мг, 0,22 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=719$: $b_{\text{Ret}}=2,17$ хв.

Проміжний продукт 271.2



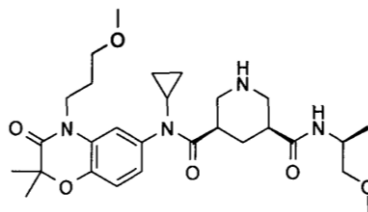
Проміжний продукт 271.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 271.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=178$: $b_{\text{Ret}}=1,34$ хв.

Проміжний продукт 271.3



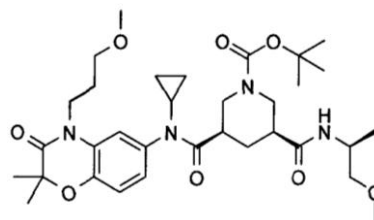
Проміжний продукт 271.3 синтезують шляхом алкілювання трет-бутилового ефіру ((1R,2R)-2-гідроксидан-1-іл)-карбамінової кислоти (Adv. Synth. Catal. 2005, 347, 255., 250 мг, 1,00 ммоль) за допомогою NaH (88 мг 60 мас. % у мінеральному маслі, 2,20 ммоль) і EtI (0,09 мл, 1,1 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 148.3. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=222$: $b_{\text{Ret}}=2,07$ хв.

Приклад 272



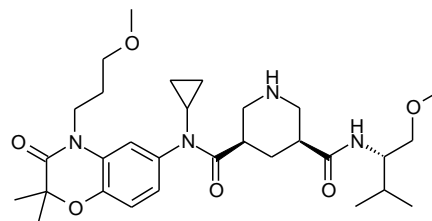
Сполуку прикладу 272 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 272.1 (120 мг, 0,19 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=531$: $c_{\text{Ret}}=2,58$ хв.

Проміжний продукт 272.1



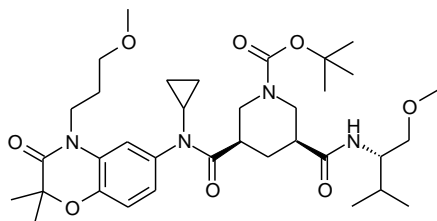
Проміжний продукт 272.1 синтезують шляхом конденсації (S)-2-метокси-1-метилетиламіну (40 мг, 0,322 ммоль) із проміжним продуктом 108.2 (120 мг, 0,214 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=631$: $c_{\text{Ret}}=3,59$ хв.

Приклад 273



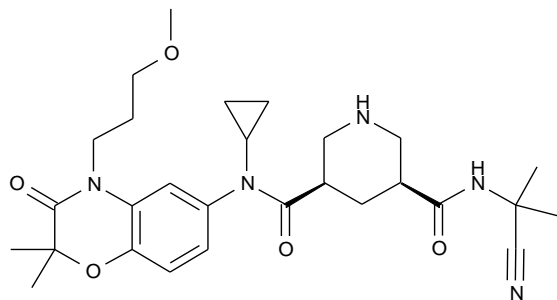
Сполуку прикладу 273 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 273.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу

19. Біла речовина: $M+H=559$; $ct_{Ret}=2,80$ хв
Проміжний продукт 273.1



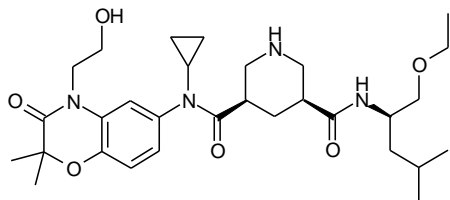
Проміжний продукт 273.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,178 ммоль) і (S)-1-метоксиметил-2-метилпропіламіну (Journal of Organic Chemistry (1988), 53(13), 2991-9.) (27,3 мг, 0,178 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=659$; $ct_{Ret}=3,85$ хв.

Приклад 274



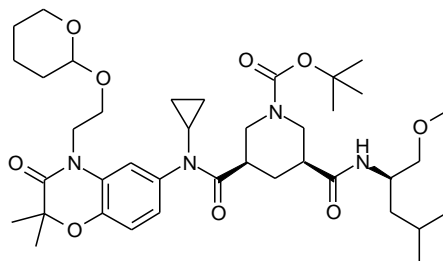
До розчину проміжного продукту 274,1 (110 мг, 0,18 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) при КТ додають TMSOTf (98 мкл, 0,54 ммоль), 2,6-лутидин (64 мкл, 0,54 ммоль). Потім суміш перемішують при кімнатній температурі. Через 5 год реакцію зупиняють за допомогою H_2O і екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднану органічну фазу послідовно промивають за допомогою H_2O і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі і одержують сполуку прикладу 274. Біла порошкоподібна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=526$; ВЕРХ: $ct_{Ret}=2,63$ хв.

Приклад 275



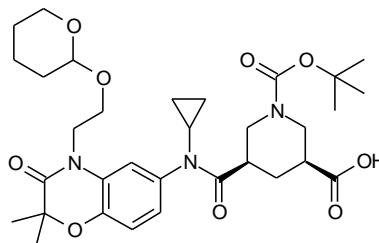
До розчину проміжного продукту 275,1 (140,9 мг, 0,19 ммоль) у суміші CH_3CN (2 мол)/ H_2O (2 мл) при КТ в атмосфері N_2 додають ТФК (2 мл). Реакційну суміш перемішують при КТ протягом 5 год. Концентрування при зниженому тиску дає неочищений продукт. Неочищений продукт очищають за допомогою ВЕРХ зі зверненою фазою і одержують шукану сполуку прикладу 275. ІЕ-МС:

$M+H=559$; $ct_{Ret}=2,94$ хв
Проміжний продукт 275.1



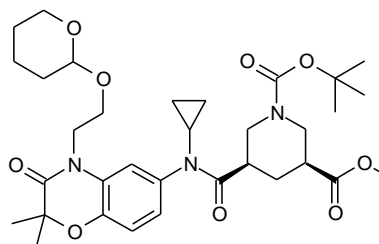
Проміжний продукт 275.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 275.2 (101,8 мг, 0,165 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 148.2 (36 мг, 0,198 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=743$; $ct_{Ret}=4,63, 4,71$ хв.

Проміжний продукт 275.2



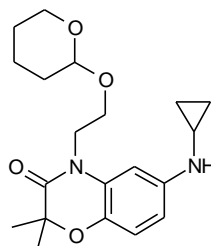
Проміжний продукт 275.2 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 275.3 аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. ІЕ-МС: $M+H=616$; $ct_{Ret}=3,88$ хв.

Проміжний продукт 275.3



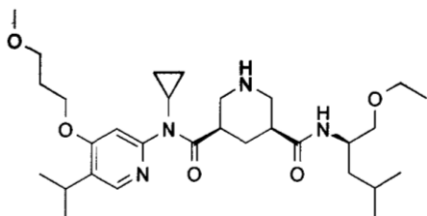
Проміжний продукт 275.3 синтезують шляхом конденсації (3R, 5R)-вихідної речовини F (150 мг, 0,52 ммоль) і проміжного продукту 275.3 (192,9 мг, 0,535 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 19.1. ІЕ-МС: $M+H=630$; $ct_{Ret}=4,30$ хв.

Проміжний продукт 275.4



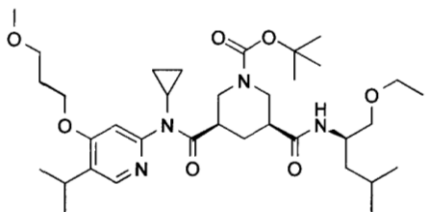
Проміжний продукт 275.4 синтезують шляхом алкілювання 6-циклопропіламіно-2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону (776,8 мг, 3,34 ммоль) 2-(2-брометокси)-тетрагідро-2Н-піраном (0,61 мл, 4,01 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 150.2. ІЕ-МС: $M+H$ -THP=277: $c_{Ret}=3,33$ хв.

Приклад 276



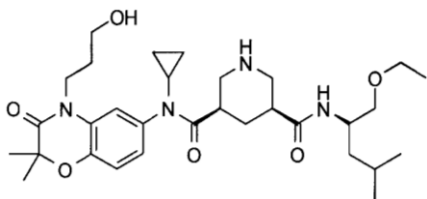
Сполуку прикладу 276 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 276.1 (50 мг, 0,08 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=547$: $c_{Ret}=2,86$ хв.

Проміжний продукт 276.1



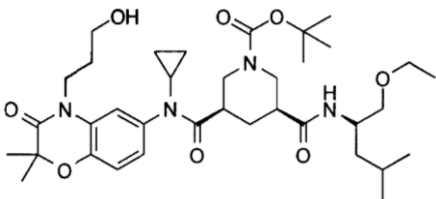
Проміжний продукт 276.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 269.2 (56 мг, 0,2 ммоль) із проміжним продуктом 292.3 (67 мг, 0,17 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 125. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=647$: $c_{Ret}=3,83$ хв.

Приклад 277



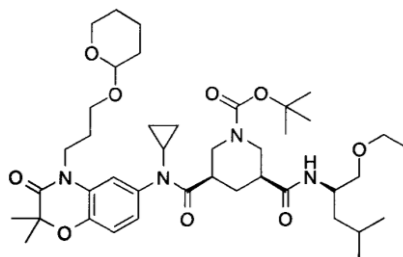
Сполуку прикладу 277 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 277.1 (60 мг, 0,09 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=573$: $c_{Ret}=2,93$ хв.

Проміжний продукт 277.1



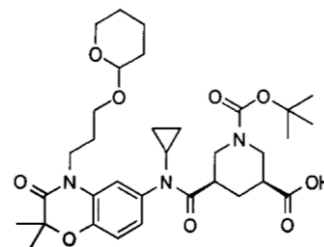
Суміш проміжного продукту 277.2 (100 мг, 0,132 ммоль) і HCl в MeOH (0,5М в MeOH, 10 мл) перемішують при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 1 год реакційну суміш розбавляють за допомогою H_2O (50 мл) і екстрагують за допомогою EtOAc (100 мл). Органічну фазу послідовно промивають 5% водним розчином $KHSO_4$, 5% водним розчином $NaHCO_3$, H_2O і розсоллом, потім сушать над Na_2SO_4 і концентрують у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової хроматографії на SiO_2 дає проміжний продукт 277.1: жовта аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=673$: $c_{Ret}=3,96$ хв.

Проміжний продукт 277.2



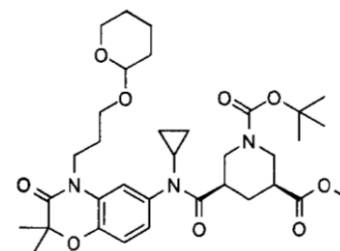
Проміжний продукт 277.2 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 148.2 (45 мг, 0,25 ммоль) із проміжним продуктом 277.3 (130 мг, 0,21 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=757$: $c_{Ret}=4,67$ хв.

Проміжний продукт 277.3



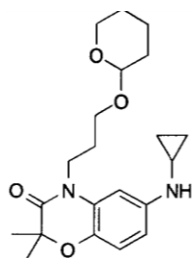
Проміжний продукт 277.3 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 277.4 (610 мг, 0,95 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. Жовта аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=630$: $c_{Ret}=3,93$ хв.

Проміжний продукт 277.4



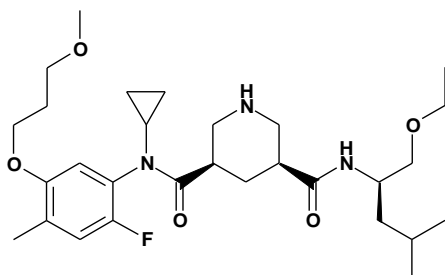
Проміжний продукт 277.4 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 277.5 (600 мг, 1,54 ммоль) з (3R, 5S)-вихідною речовиною-F (340 мг, 1,2 ммоль) аналогічно одержанню промі-

жного продукту 19.1. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=644$: $ct_{Ret}=4,32$ хв.
Проміжний продукт 277.5



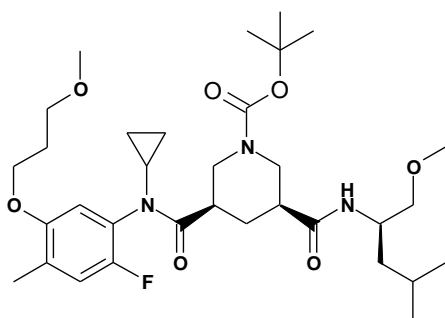
Проміжний продукт 277.5 синтезують шляхом алкілювання 6-циклопропіламіно-2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону (500 мг, 2,15 ммоль) 2-(3-бромпропокси)тетрагідропіраном (580 мг, 2,6 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 150.2. Жовта аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=375$: $ct_{Ret}=3,43$ хв.

Приклад 278



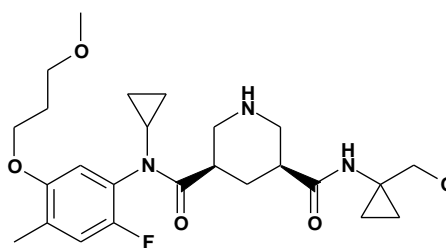
Сполуку прикладу 278 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 278.1 (50 мг, 0,08 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 123. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=536$: $ct_{Ret}=3,41$ хв.

Проміжний продукт 278.1



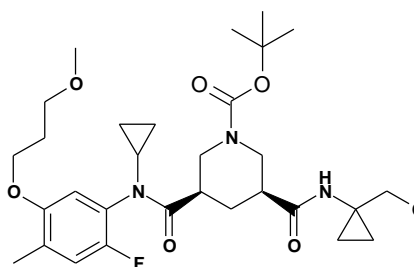
Проміжний продукт 278.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 249.2 (38 мг, 0,15 ммоль) і проміжного продукту 292.3 (60 мг, 0,15 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=636$: $bt_{Ret}=2,36$ хв.

Приклад 279



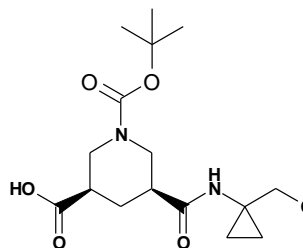
Сполуку прикладу 279 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 279.1 (20 мг, 0,03 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 123. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=492$: $ct_{Ret}=2,79$ хв.

Проміжний продукт 279.1



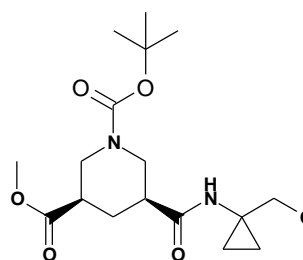
Проміжний продукт 279.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 249.2 (38 мг, 0,15 ммоль) і проміжного продукту 279.2 (54 мг, 0,15 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=592$: $ct_{Ret}=3,92$ хв.

Проміжний продукт 279.2



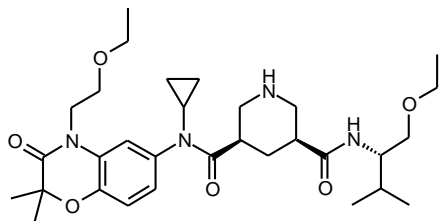
Проміжний продукт 279.2 синтезують шляхом омилення проміжного продукту 279.3 (60 мг, 0,16 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=357$: $bt_{Ret}=1,58$ хв.

Проміжний продукт 279.3



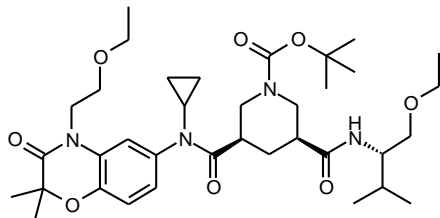
Проміжний продукт 279.3 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 213.2 (54 мг, 0,4 ммоль) і (3S,5R)-вихідної речовини-F (115 мг, 0,4 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=371$: $t_{Ret}=1,72$ хв.

Приклад 280



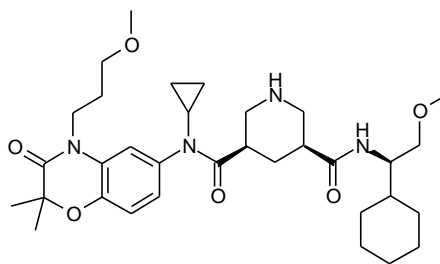
Сполуку прикладу 280 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 280.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=573$: $t_{Ret}=3,07$ хв.

Проміжний продукт 280.1



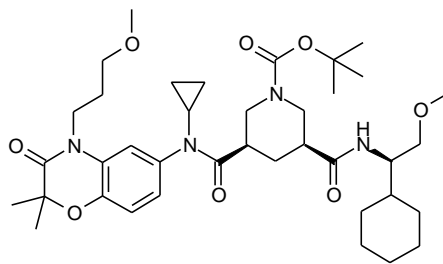
Проміжний продукт 280.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 104.2 (147,2 мг, 0,263 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 261.2 (44,9 мг, 0,268 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=673$: $t_{Ret}=4,21$ хв.

Приклад 281



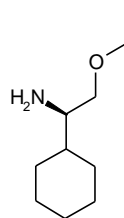
Сполуку прикладу 281 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 281.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=613$: $t_{Ret}=3,34$ хв.

Проміжний продукт 281.1



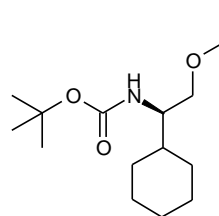
Проміжний продукт 281.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (120 мг, 0,214 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 281.2 (70,8 мг, 0,34 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: ІЕ-МС: $M+H=713$: $t_{Ret}=4,56$ хв.

Проміжний продукт 281.2



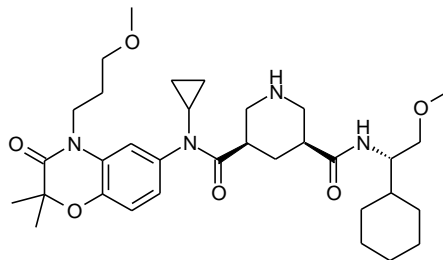
Проміжний продукт 281.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 281.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=172$: $t_{Ret}=1,48$ хв.

Проміжний продукт 281.3



Проміжний продукт 281.3 синтезують шляхом алкілювання наявного у продажу Вос-D-циклогексилгліцинолу аналогічно одержанню проміжного продукту 151.3. $M+H-Вос=172$: $t_{Ret}=2,34$ хв.

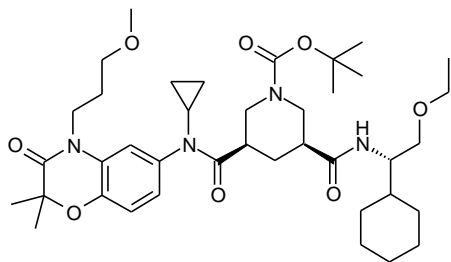
Приклад 282



Сполуку прикладу 282 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 282.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=613$: $t_{Ret}=3,39$ хв.

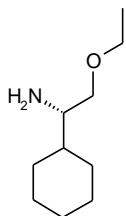
661

Проміжний продукт 282.1



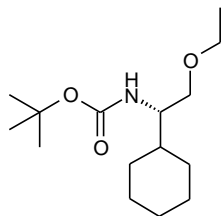
Проміжний продукт 282.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (120 мг, 0,214 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 281.2 (50 мг, 0,24 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=713$: $ct_{Ret}=4,53$ хв.

Проміжний продукт 282.2



Проміжний продукт 282.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 282.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $M+H=172$: $bt_{Ret}=1,55$ хв.

Проміжний продукт 282.3

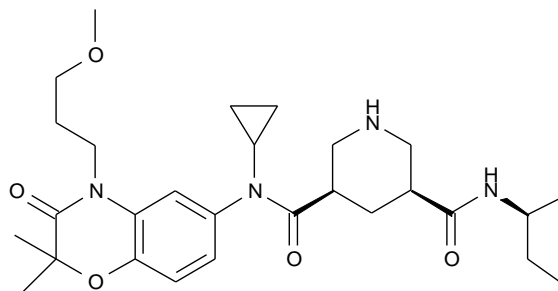


До розчину наявного у продажу N-Вос-L-циклогексилгліцинолу (499 мг, 2,05 ммоль) в ДМФ (8 мл) в атмосфері N_2 при КТ додають NaH (164 мг, 4,10 ммоль) і EtI (179 мкл, 2,26 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують при КТ протягом 2 год. Потім до отриманого розчину додають H_2O . Водну фазу екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 . Концентрування при зниженому тиску і очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі дає проміжний продукт 282.3: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=272$: $bt_{Ret}=2,46$ хв.

Приклад 283

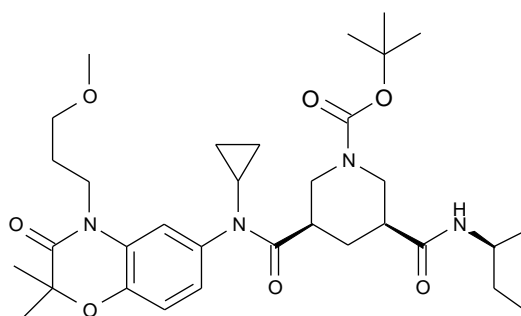
96282

662



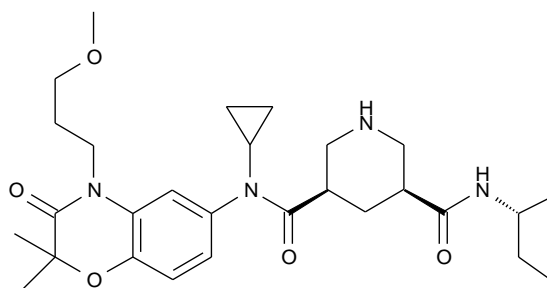
Сполуку прикладу 283 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 283.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $M+H=515$: $ct_{Ret}=2,79$ хв.

Проміжний продукт 283.1



Проміжний продукт 283.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) і S-(+)-втор-бутиламіну (22 мкл, 0,22 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=615$: $ct_{Ret}=3,90$ хв.

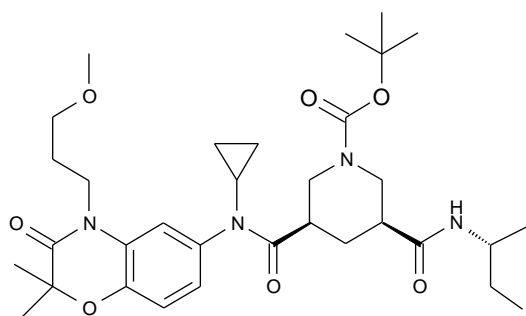
Приклад 284



Сполуку прикладу 284 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 284.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1.: ІЕ-МС: $M+H=515$: $ct_{Ret}=2,81$ хв.

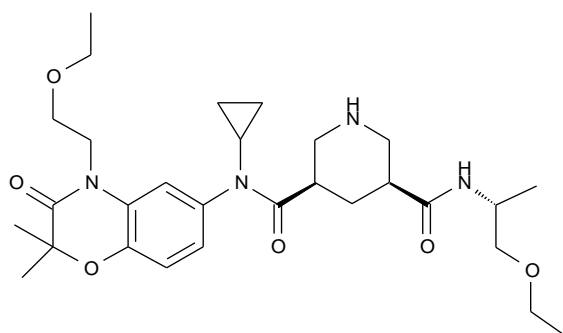
Проміжний продукт 284.1

663



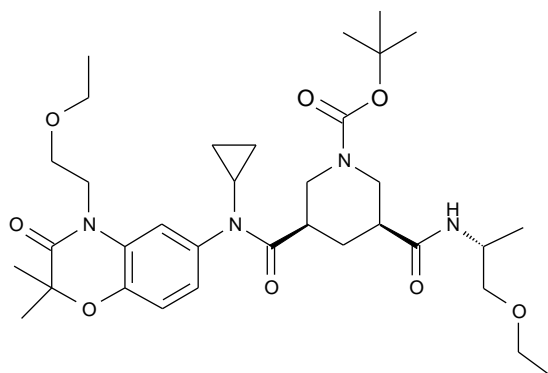
Проміжний продукт 284.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) і (R)-(-)-втор-бутиламіну (22 мкл, 0,22 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=615$; $c_{Ret}=3,89$ хв.

Приклад 285



Сполуку прикладу 285 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 285.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $M+H=545$; $c_{Ret}=2,82$ хв.

Проміжний продукт 285.1

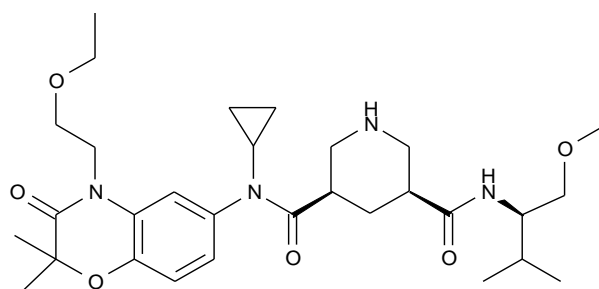


Проміжний продукт 285.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 208.2 (150 мг, 0,27 ммоль) і проміжного продукту 267.2 (41 мг, 0,30 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=645$; $c_{Ret}=3,91$ хв.

Приклад 286

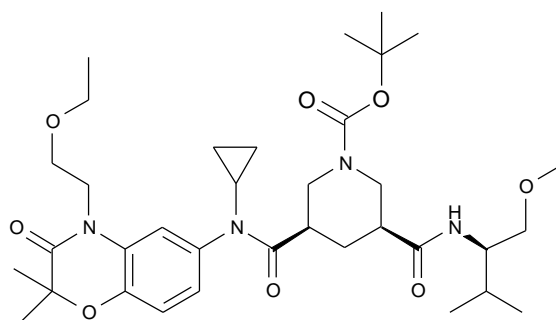
96282

664



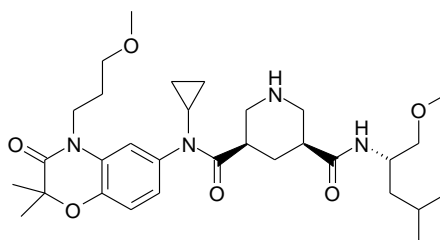
Сполуку прикладу 286 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 286.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $M+H=559$; $c_{Ret}=2,90$ хв.

Проміжний продукт 286.1



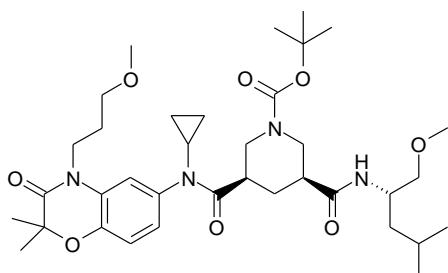
Проміжний продукт 286.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 208.2 (150 мг, 0,27 ммоль) і (R)-1-метоксиметил-2-метилпропіламіну (46 мг, 0,30 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=659$; $c_{Ret}=4,05$ хв.

Приклад 287



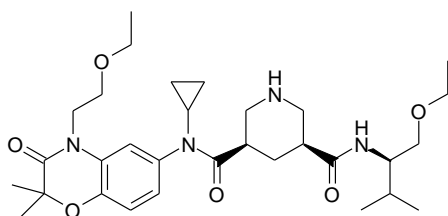
Сполуку прикладу 287 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 287.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $M+H=619$; $c_{Ret}=2,70$ хв.

Проміжний продукт 287.1



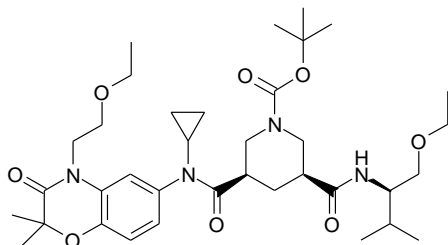
Проміжний продукт 287.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (150 мг, 0,27 ммоль) з (S)-1-метоксиметил-3-метилбутиламіногідрохлоридом (J. Org. Chem. 1978, 43, 892, 68,7 мг, 0,41 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=673$; $c_{Ret}=4,11$ хв.

Приклад 288



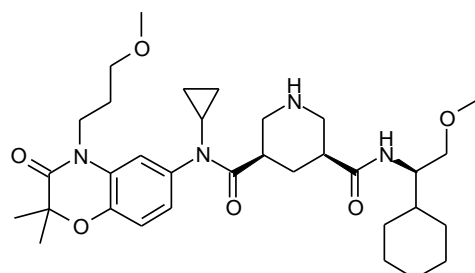
Сполуку прикладу 288 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 288.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $M+H=572$; $c_{Ret}=3,08$ хв.

Проміжний продукт 288.1



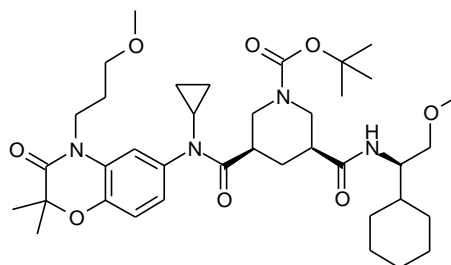
Проміжний продукт 288.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 208.2 (150 мг, 0,27 ммоль) із проміжним продуктом 252.2 (60,0 мг, 0,35 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=672$; $b_{Ret}=2,23$ хв.

Приклад 289



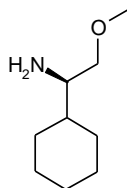
Сполуку прикладу 289 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 289.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=599$; $c_{Ret}=3,18$ хв.

Проміжний продукт 289.1



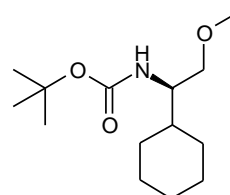
Проміжний продукт 289.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (120 мг, 0,214 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 289.2 (41,3 мг, 0,214 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=699$; $c_{Ret}=4,38$ хв.

Проміжний продукт 289.2



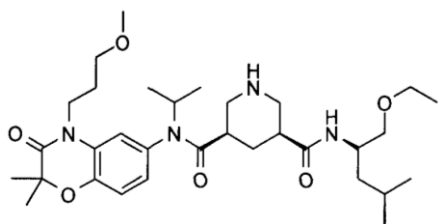
Проміжний продукт 289.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 289.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=158$; $b_{Ret}=1,39$ хв.

Проміжний продукт 289.3



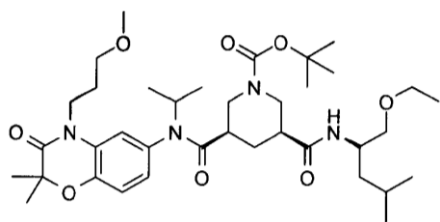
До розчину наявного у продажу N-Вос-D-циклогексилгліцинолу (500 мг, 2,05 ммоль) в ТГФ (10 мл) в атмосфері N_2 при $0^\circ C$ додають NaH (102,6 мг 60 мас. % у мінеральному маслі, 2,565 ммоль). Реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом декількох хвилин. Додають метилйодид. Після перемішування при КТ протягом 30 хв реакцію зупиняють насиченим водним розчином $KHSO_4$ і екстрагують за допомогою Et_2O , сушать над $MgSO_4$. Концентрування при зниженому тиску дає неочищений продукт. Неочищений продукт очищують за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі і одержують бажаний проміжний продукт 289.3. $M+H-Вос=158$; $b_{Ret}=2,24$ хв.

Приклад 290



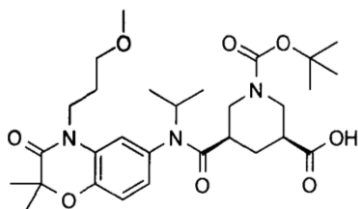
Сполуку прикладу 290 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 290.1 (110 мг, 0,16 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=589$; $ct_{Ret}=3,34$ хв.

Проміжний продукт 290.1



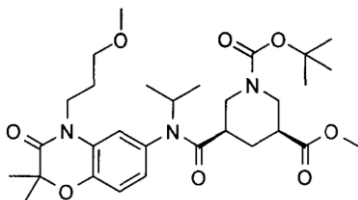
Проміжний продукт 290.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 148.2 (45 мг, 0,25 ммоль) із проміжним продуктом 290.2 (110 мг, 0,2 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=689$; $ct_{Ret}=4,52$ хв.

Проміжний продукт 290.2



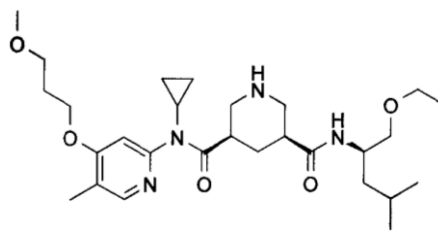
Проміжний продукт 290.2 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 290.3 (350 мг, 0,6 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=562$; $ct_{Ret}=3,77$ хв.

Проміжний продукт 290.3



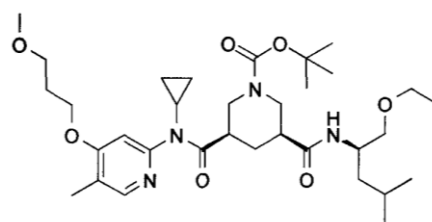
Проміжний продукт 290.3 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 207.2 (640 мг, 2,1 ммоль) з (3R, 5S)-вихідною речовиною-F (500 мг, 1,7 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 19.1. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=576$; $ct_{Ret}=4,20$ хв.

Приклад 291



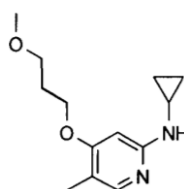
Сполуку прикладу 291 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 291.1 (20 мг, 0,03 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=519$; $ct_{Ret}=2,64$ хв.

Проміжний продукт 291.1



Проміжний продукт 291.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 291.2 (35 мг, 0,15 ммоль) із проміжним продуктом 292.3 (54 мг, 0,14 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 125. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=619$; $ct_{Ret}=3,57$ хв.

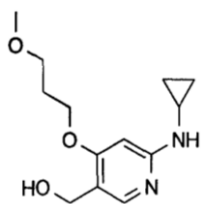
Проміжний продукт 291.2



Суміш проміжного продукту 291.3 (100 мг, 0,4 ммоль) і $SOCl_2$ (4 мл) перемішують при $0^\circ C$. Після перемішування протягом 3 год суміш концентрують у вакуумі. Залишок використовують у наступній реакції без додаткового очищення.

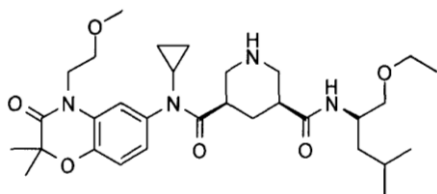
Суміш залишку й $NaBH_4$ (100 мг, 2,64 ммоль) у ДМСО (4 мл) перемішують при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 1 год реакційну суміш розбавляють за допомогою H_2O і екстрагують за допомогою Et_2O . Органічну фазу промивають за допомогою H_2O і розсолем, потім сушать над Na_2SO_4 і концентрують у вакуумі. Очищення за допомогою ОФ-ВЕРХ дає проміжний продукт 291.2: біла тверда речовина, ІЕ-МС: $M+H=237$; $ct_{Ret}=2,20$ хв.

Проміжний продукт 291.3



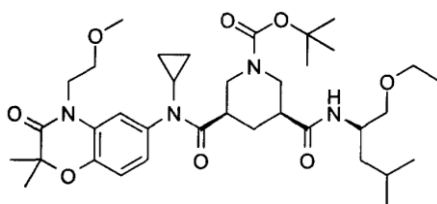
Проміжний продукт 291.3 синтезують шляхом відновлення проміжного продукту 269.4 (700 мг, 2,1 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 37.4. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=253$: $ct_{Ret}=1,70$ хв.

Приклад 292



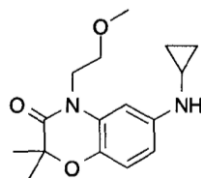
Сполуку прикладу 292 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 292.1 (20 мг, 0,03 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=573$: $ct_{Ret}=3,12$ хв.

Проміжний продукт 292.1



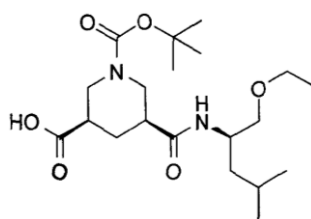
Проміжний продукт 292.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 292.2 (60 мг, 0,25 ммоль) із проміжним продуктом 292.3 (85 мг, 0,21 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 19.1. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=673$: $ct_{Ret}=4,27$ хв.

Проміжний продукт 292.2



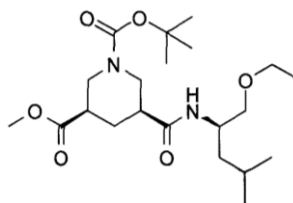
Проміжний продукт 292.2 синтезують шляхом алкілювання 6-циклопропіламіно-2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону (500 мг, 2,15 ммоль) 1-бром-2-метоксиетаном (576 мг, 2,6 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 150.2: жовта аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=291$: $ct_{Ret}=2,72$ хв.

Проміжний продукт 292.3



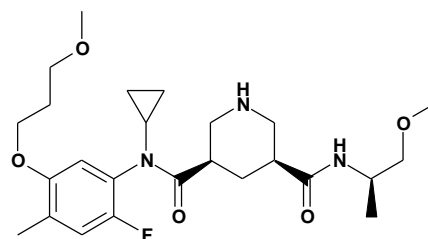
Проміжний продукт 292.3 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 292.4 (450 мг, 1,1 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=401$: $ct_{Ret}=3,37$ хв.

Проміжний продукт 292.4



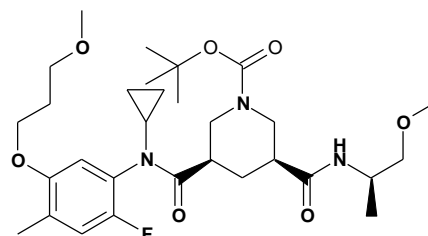
Проміжний продукт 292.4 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 148.2 (228 мг, 1,2 ммоль) з (3S, 5R)-вихідною речовиною-F (320 мг, 1,1 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=415$: $ct_{Ret}=3,77$ хв.

Приклад 293



Сполуку прикладу 293 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 293.1 (52 мг, 0,088 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 123. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=494$: $ct_{Ret}=2,98$ хв.

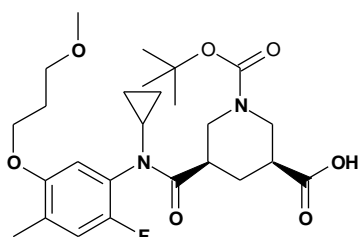
Проміжний продукт 293.1



Проміжний продукт 293.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 293.2 (70 мг, 0,14 ммоль) і (R)-1-етоксиметилпропіламіногідрохлориду (21 мг, 0,15 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=592$:

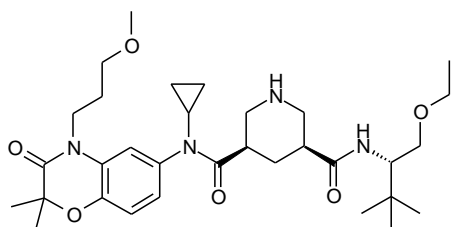
$c_{\text{Ret}}=3,92$ хв.

Проміжний продукт 293.2



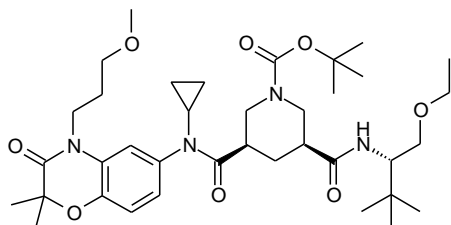
Проміжний продукт 293.2 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 249.2 (280 мг, 1,1 ммоль) і (3S,5R)-вихідної речовини-F (345 мг, 1,2 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 125. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=509$: $b_{\text{Ret}}=3,95$ хв.

Приклад 294



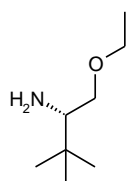
Сполуку прикладу 294 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 294.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=587$: $c_{\text{Ret}}=3,17$ хв.

Проміжний продукт 294.1



Проміжний продукт 294.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (120 мг, 0,214 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 294.2 (□44 мг, 0,242 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=687$: $c_{\text{Ret}}=4,26$ хв.

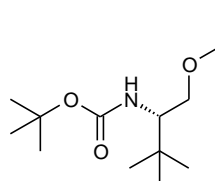
Проміжний продукт 294.2



Проміжний продукт 294.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 294.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу

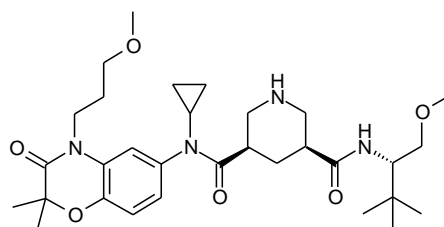
19. Біла речовина: $M+H=146$: $b_{\text{Ret}}=1,34$ хв.

Проміжний продукт 294.3



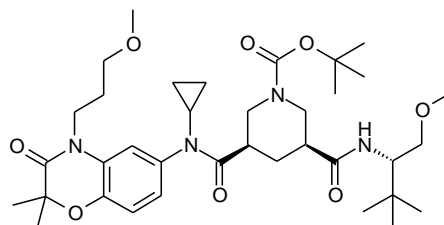
Проміжний продукт 294.3 синтезують шляхом алкілювання трет-бутилового ефіру ((S)-1-гідроксиметил-2,2-диметилпропіл)-карбамінової кислоти (Chemical & Pharmaceutical Bulletin (2004), 52(1), 111-119) (300 мг, 1,38 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 151.3. Біла речовина: $M+H$ -Вос=146: $b_{\text{Ret}}=2,26$ хв.

Приклад 295



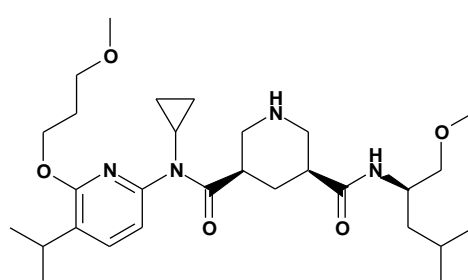
Сполуку прикладу 295 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 295.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=573$: $c_{\text{Ret}}=3,05$ хв.

Проміжний продукт 295.1



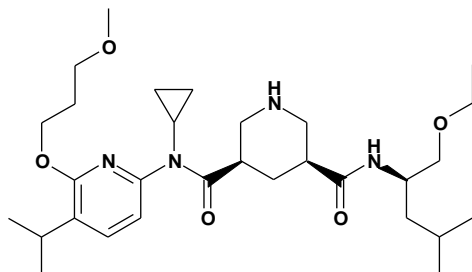
Проміжний продукт 295.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,178 ммоль) і (S)-1-метоксиметил-2,2-диметилпропіламіногідрохлориду (Tetrahedron Letters (1982), 23(36), 3711-14.) (□37,2 мг, 0,221 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=673$: $c_{\text{Ret}}=4,07$ хв.

Приклад 296



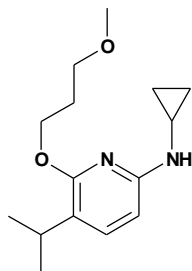
Сполуку прикладу 296 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 296.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла тверда речовина; ІЕ-МС: $M+H=547$: $ct_{Ret}=1,97$ хв.

Проміжний продукт 296.1



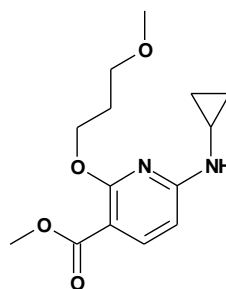
Проміжний продукт 296.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 296.2 (36 мг, 0,14 ммоль) і проміжного продукту 292.3 (42 мг, 0,11 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 125. Блідо-жовте масло; ІЕ-МС: $M+H=647$: $ct_{Ret}=2,54$ хв.

Проміжний продукт 296.2



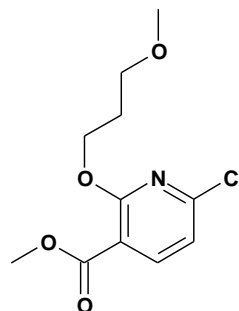
До розчину проміжного продукту 296.3 (1,0 г, 3,6 ммоль) у ТГФ при -78°C по краплях додають MeLi (14 мл, 14 ммоль, 1,0 М в Et₂O). Реакційну суміш нагрівають до 0°C . Після перемішування при 0°C протягом 2 год реакцію зупиняють водним розчином NH₄Cl і екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивають водою і розсолем, сушать над Mg₂SO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі. До розчину отриманого залишку і триетилсілану (2,8 мл, 18 ммоль, CAS: 617-86-7) в CH₂Cl₂ при 0°C додають ТФК (1,4 мл, 18 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 год розчинник видаляють у вакуумі. Розчин залишку в EtOAc промивають насиченим водним розчином NaHCO₃ і водою, сушать над Mg₂SO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі і одержують проміжний продукт 296.2 (897 мг, 3,4 ммоль): Безбарвна олія; ІЕ-МС: $M+H=265$: $ct_{Ret}=2,12$ хв.

Проміжний продукт 296.3



Суміш проміжного продукту 296.4 (2,0 г, 7,7 ммоль) і циклопропіламіну (2,7 мл, 38,5 ммоль) в N-метилпіролідоні (NMP, 10 мл) перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником при 90°C протягом 8 год. Після охолодження до кімнатної температури і розведення за допомогою EtOAc суміш промивають водою і розсолем, сушать над Mg₂SO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі і одержують проміжний продукт 296.3 (1,4 мг, 5,0 ммоль): блідо-жовте масло; ІЕ-МС: $M+H=281$: $ct_{Ret}=1,92$ хв.

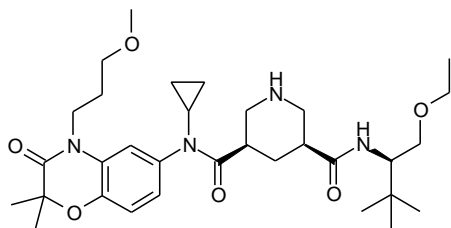
Проміжний продукт 296.4



До розчину 2,6-дихлорнікотинової кислоти (10 г, 52 ммоль, CAS: 38496-18-3) в 3-метокси-1-пропанолу (26 мл, 90 ммоль, CAS: 1589-49-7) по краплях додають NaN (6,2 г, 160 ммоль) при 0°C . Реакційну суміш нагрівають до 60°C . Після перемішування при 60°C протягом 4 год реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і розбавляють за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивають водним розчином лимонної кислоти і водою, сушать над Mg₂SO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі. Суміш отриманого залишку, MeI (9,7 мл, 156 ммоль) і K₂CO₃ (22 г, 156 ммоль) у ДМФ (20 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Після додавання води, суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти тричі промивають водою, сушать над Mg₂SO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі і одержують проміжний продукт 296.4 (13 г, 50 ммоль): блідо-жовте масло; ІЕ-МС: $M+H=260$: $ct_{Ret}=2,00$ хв.

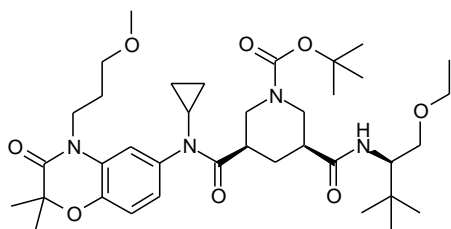
Приклад 297

675



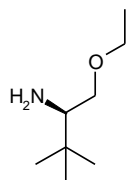
Сполуку прикладу 297 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 297.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=587$; $ct_{Ret}=3,15$ хв.

Проміжний продукт 297.1



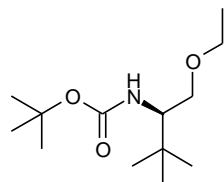
Проміжний продукт 297.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (120 мг, 0,214 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 297.2 (38,8 мг, 0,214 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=686$; $ct_{Ret}=4,31$ хв.

Проміжний продукт 297.2



Проміжний продукт 297.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 297.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=146$; $bt_{Ret}=1,35$ хв.

Проміжний продукт 297.3

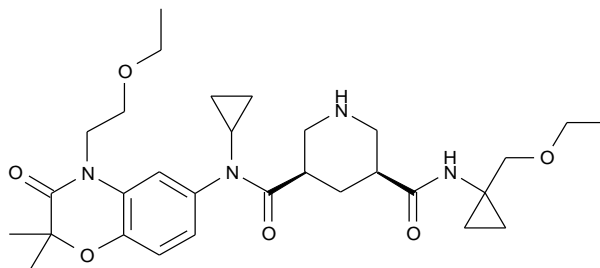


Проміжний продукт 297.3 синтезують шляхом алкілювання трет-бутилового ефіру ((R)-1-гідроксиметил-2,2-диметилпропіл)-карбамінової кислоти (300 мг, 1,38 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 151.3. Біла речовина: $M+H - Boc=146$; $bt_{Ret}=2,25$ хв.

Приклад 298

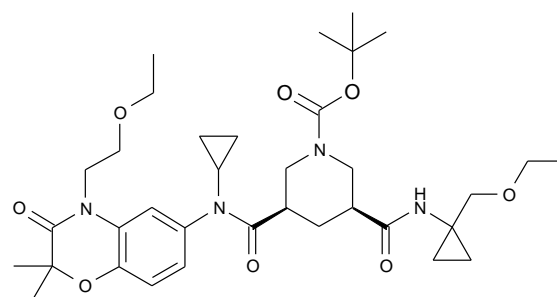
96282

676



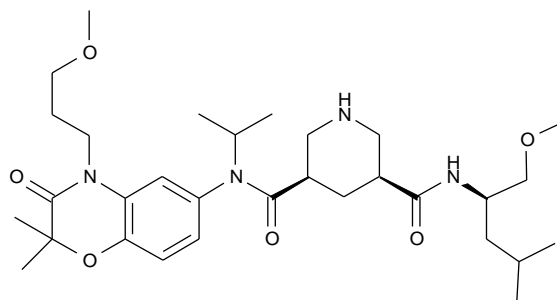
Сполуку прикладу 298 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 298.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $M+H=2,82$; $ct_{Ret}=557$ хв.

Проміжний продукт 298.1



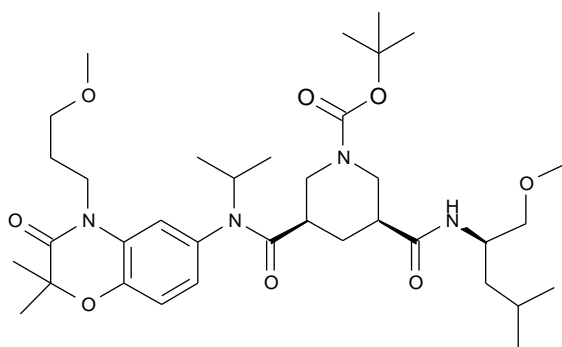
Проміжний продукт 298.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 208.2 (100 мг, 0,18 ммоль) і проміжного продукту 237.2 (33 мг, 0,22 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3 у присутності Et_3N (30 мкл, 0,22 ммоль). ІЕ-МС: $M+H=657$; $ct_{Ret}=3,87$ хв.

Приклад 299



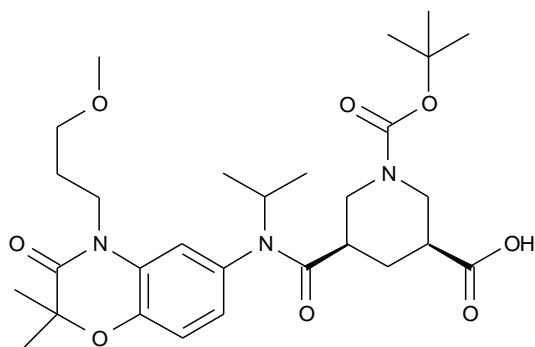
Сполуку прикладу 299 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 299.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $M+H=3,19$; $ct_{Ret}=575$ хв.

Проміжний продукт 299.1



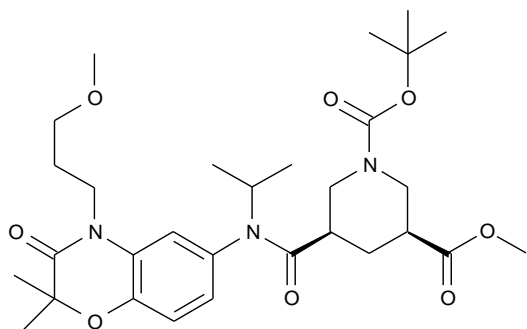
Проміжний продукт 299.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 299.2 (140 мг, 0,25 ммоль) і (R)-1-метоксиметил-3-метилбутиламіногідрохлориду (Org. Lett. 2001, 3, 1241.) (46 мг, 0,28 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3 у присутності Et₃N (42 мкл, 0,30 ммоль). ІЕ-МС: M+H=675; c_tRet=4,37 хв.

Проміжний продукт 299.2



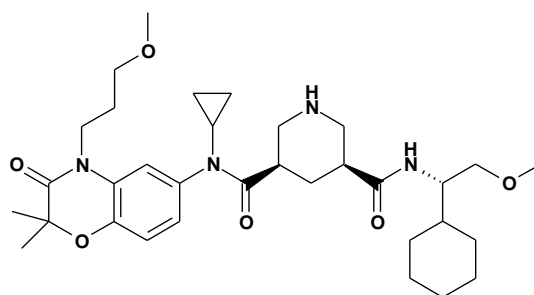
Проміжний продукт 299.2 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 299.3 (1,9 г, 3,3 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. ІЕ-МС: [M+H]⁺=562; ВЕРХ: c_tRet=3,80 хв.

Проміжний продукт 299.3



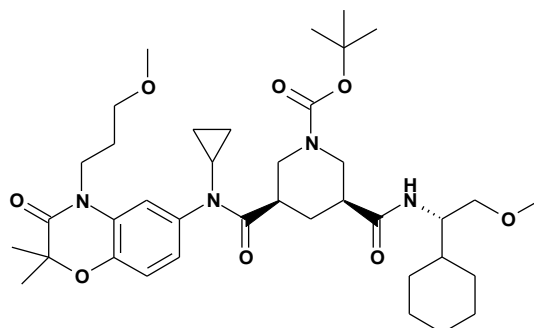
Проміжний продукт 299.3 синтезують шляхом конденсації (3R,5S)-вихідної речовини (630 мг, 2,2 ммоль) і проміжного продукту 207.2 (670 мг, 2,2 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 19.1. ІЕ-МС: M+H=562; c_tRet=3,80 хв.

Приклад 300



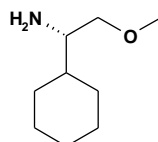
Сполуку прикладу 300 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 300.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: M+H=599; c_tRet=3,33 хв.

Проміжний продукт 300.1



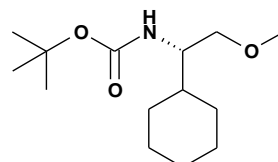
Проміжний продукт 300.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (151 мг, 0,27 ммоль) із проміжним продуктом 300.2 (57 мг, 0,30 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: M+H=699; c_tRet=4,39 хв.

Проміжний продукт 300.2



Проміжний продукт 300.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 300.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: M+H=158; b_tRet=1,49 хв.

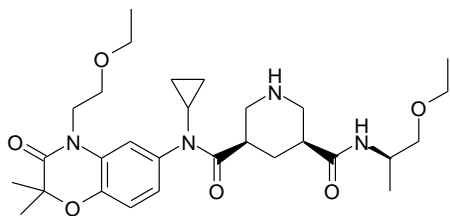
Проміжний продукт 300.3



До розчину N-Вос-L-циклогексилгліцинолу (505 мг, 2,07 ммоль) в ТГФ (20 мл) в атмосфері N₂ при КТ додають NaN (91 мг, 2,28 ммоль) і MeI (142 мкл, 2,28 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують при КТ протягом 5 год. Потім до отриманого розчину додають H₂O. Водну фазу

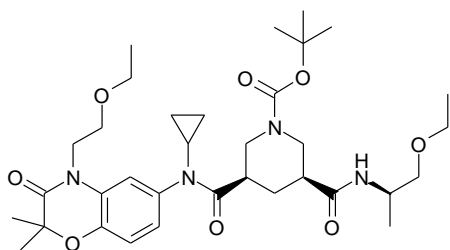
екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 . Концентрування при зниженому тиску і очищення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі дає проміжний продукт 300.3: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=258$: $t_{\text{Ret}}=2,35$ хв.

Приклад 301



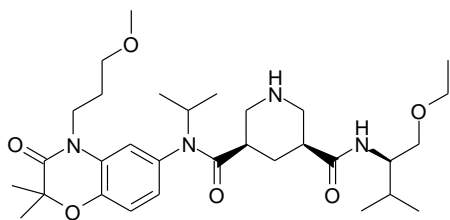
Сполуку прикладу 301 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 301.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $M+H=531$: $t_{\text{Ret}}=2,71$ хв.

Проміжний продукт 301.1



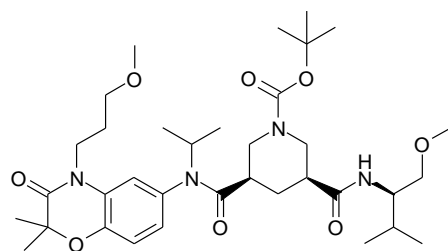
Проміжний продукт 301.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 208.2 (150 мг, 0,27 ммоль) із проміжним продуктом 267.2 (44,0 мг, 0,35 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=631$: $t_{\text{Ret}}=2,07$ хв.

Приклад 302



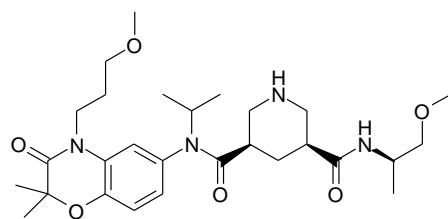
Сполуку прикладу 302 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 302.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $M+H=575$: $t_{\text{Ret}}=3,20$ хв.

Проміжний продукт 302.1



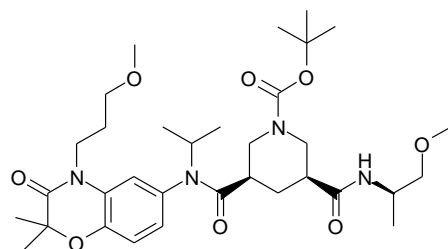
Проміжний продукт 302.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 299.2 (150 мг, 0,27 ммоль) із проміжним продуктом 252.2 (45,0 мг, 0,35 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=675$: $t_{\text{Ret}}=2,29$ хв.

Приклад 303



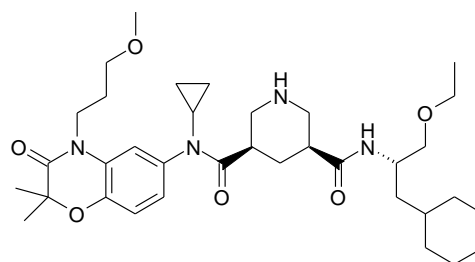
Сполуку прикладу 303 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 303.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $M+H=547$: $t_{\text{Ret}}=2,96$ хв.

Проміжний продукт 303.1



Проміжний продукт 303.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 299.2 (150 мг, 0,27 ммоль) із проміжним продуктом 267.2 (45,0 мг, 0,32 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=646$: $t_{\text{Ret}}=2,18$ хв.

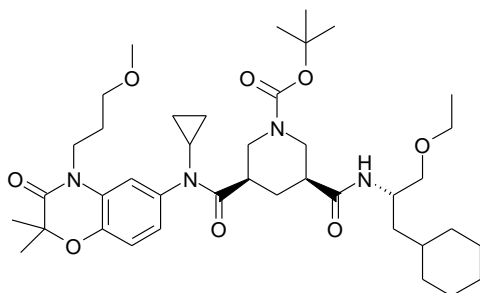
Приклад 304



Сполуку прикладу 304 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту

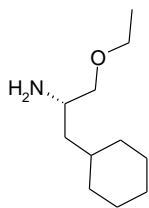
681

304.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19.ІЕ-МС: $M+H=627$: $ct_{Ret}=3,61$ хв.
Проміжний продукт 304.1



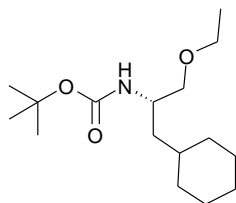
Проміжний продукт 304.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (150 мг, 0,27 ммоль) із проміжним продуктом 304.2 (71,5 мг, 0,32 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=727$: $bt_{Ret}=2,43$ хв.

Проміжний продукт 304.2



Проміжний продукт 304.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 304.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19.ІЕ-МС: $M+H=186$: $bt_{Ret}=1,68$ хв.

Проміжний продукт 304.3

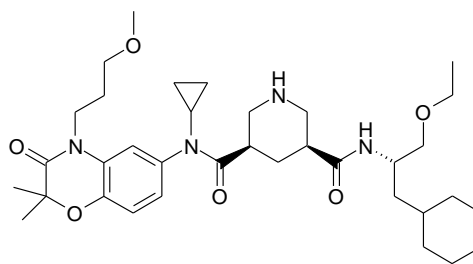


Проміжний продукт 304.3 синтезують шляхом алкілювання N-Вос-(S)-2-аміно-3-циклогексилпропан-1-олу (1,0 г, 3,88 ммоль) за допомогою NaH (346 мг 60 мас. % у мінеральному маслі, 8,56 ммоль) і EtI (0,31 мол, 3,88 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 148.3. Біла аморфна речовина ІЕ-МС: $M+H=286$: $bt_{Ret}=2,49$ хв.: $Rf=0,75$ (AcOEt: н-гексан=1:2).

Приклад 305

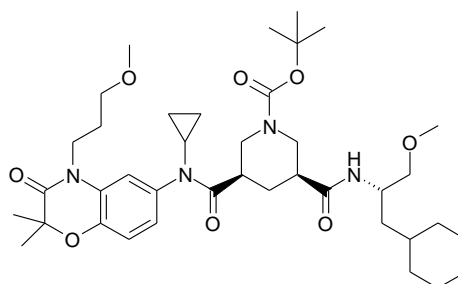
96282

682



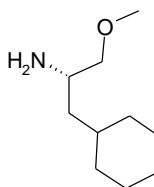
Сполуку прикладу 305 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 305.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19.ІЕ-МС: $M+H=613$: $ct_{Ret}=3,43$ хв.

Проміжний продукт 305.1



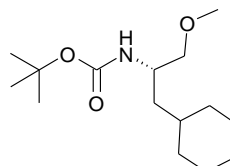
Проміжний продукт 305.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (150 мг, 0,27 ммоль) із проміжним продуктом 305.2 (67,0 мг, 0,33 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=713$: $ct_{Ret}=4,60$ хв.

Проміжний продукт 305.2

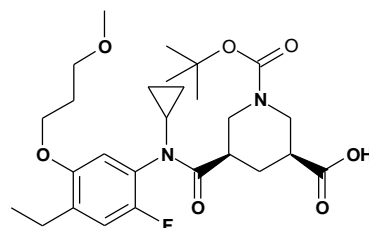


Проміжний продукт 305.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 305.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19.ІЕ-МС: $M+H=172$: $bt_{Ret}=1,57$ хв.

Проміжний продукт 305.3

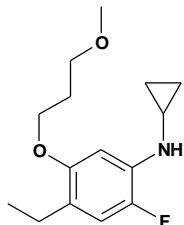


Проміжний продукт 305.3 синтезують шляхом алкілювання N-Вос-(S)-2-аміно-3-циклогексилпропан-1-олу (1,0 г, 3,88 ммоль) за допомогою NaH (346 мг 60 мас. % у мінеральному маслі, 8,56 ммоль) і MeI (0,24 мол, 3,88 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту



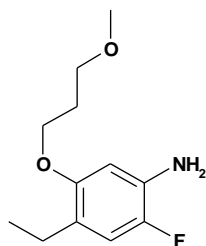
Проміжний продукт 308.2 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 308.3 (535 мг, 2 ммоль) і (3R,5S)-вихідної речовини-F (575 мг, 2 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 125. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=523$; $t_{Ret}=2,25$ хв.

Проміжний продукт 308.3



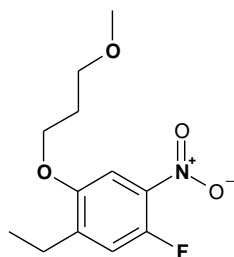
Проміжний продукт 308.3 одержують шляхом циклопропілювання проміжного продукту 308.4 (2,9 г, 12,8 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 87.2. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=308$; $t_{Ret}=4,45$ хв.

Проміжний продукт 308.4



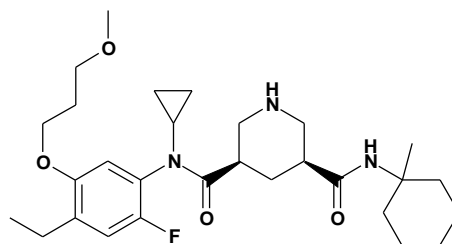
Проміжний продукт 308.4 одержують шляхом гідрування проміжного продукту 308.5 (3,3 г, 12,8 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.5. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=228$; $t_{Ret}=1,76$ хв.

Проміжний продукт 308.5



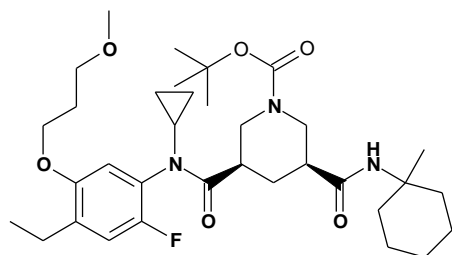
Проміжний продукт 308.5 одержують шляхом алкілювання 2-етил-4-фтор-5-нітрофенолом (5,7 г, 30,78 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 37.5. Блідо-жовте масло, $t_{Ret}=1,96$ хв, ТСХ: $R_f=0,5$ (гексан:AcOEt=3:1).

Приклад 309



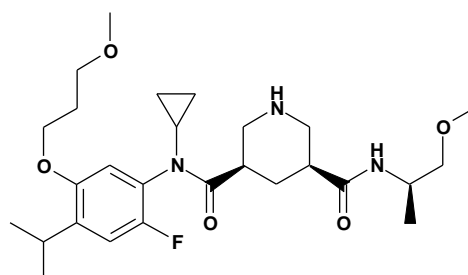
Сполуку прикладу 309 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 309.1 (82 мг, 0,13 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 123. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=518$; $t_{Ret}=3,65$ хв.

Проміжний продукт 309.1



Проміжний продукт 309.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 308.2 (100 мг, 0,19 ммоль) і 1-метилциклогексиламінгідрохлориду (38 мг, 0,21 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=618$; $t_{Ret}=2,50$ хв.

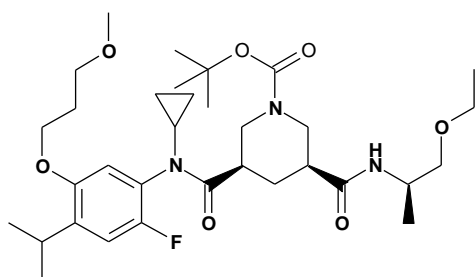
Приклад 310



Сполуку прикладу 310 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 310.1 (52 мг, 0,08 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 123. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=522$; $t_{Ret}=3,39$ хв.

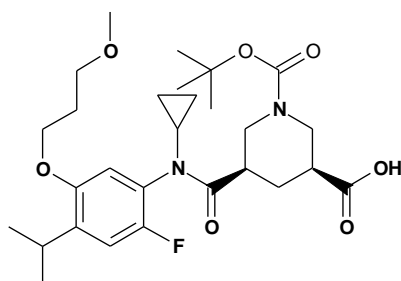
Проміжний продукт 310.1

687



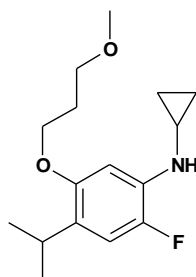
Проміжний продукт 310.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 310.2 (102 мг, 0,19 ммоль) і (R)-1-етоксиметилпропіламіногідрохлориду (29 мг, 0,21 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Безбарвна олія, ІЕ-МС: М+Н=622: $t_{\text{Ret}}=2,40$ хв.

Проміжний продукт 310.2



Проміжний продукт 310.2 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 308.3 (533 мг, 1,96 ммоль) і (3R,5S)-вихідної речовини-Ф (564 мг, 1,96 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 125. Безбарвна олія, ІЕ-МС: М+Н=391: $t_{\text{Ret}}=3,97$ хв.

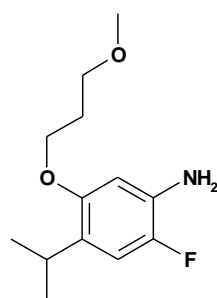
Проміжний продукт 310.3



Проміжний продукт 310.3 одержують шляхом циклопропілювання проміжного продукту 310.4 (1,84 г, 7,63 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 87.2. Безбарвна олія, ІЕ-МС: М+Н=281: $t_{\text{Ret}}=2,42$ хв.

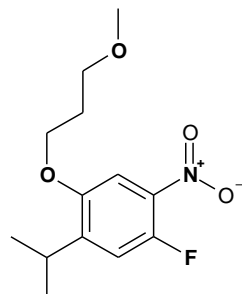
Проміжний продукт 310.4

96282



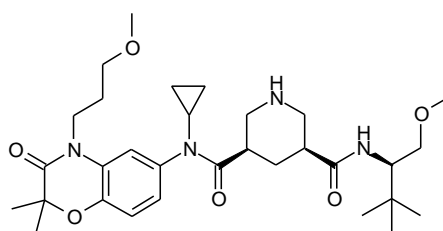
Проміжний продукт 310.4 одержують шляхом гідратування проміжного продукту 310.5 (2,1 г, 7,74 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.5. Безбарвна олія, ІЕ-МС: М+Н=241: $t_{\text{Ret}}=1,87$ хв.

Проміжний продукт 310.5



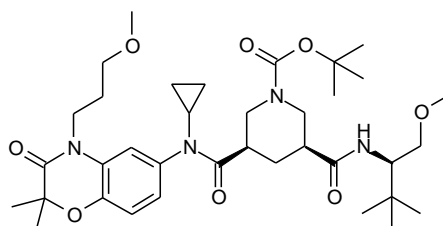
Проміжний продукт 310.5 одержують шляхом алкілювання 2-ізопропіл-4-фтор-5-нітрофенолом (2,83 г, 14,2 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 37.5. Блідо-жовте масло, ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 1,25 (6H, d), 2,10 (2H, квінтет), 3,34 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,57 (2H, t), 4,13 (2H, t), 7,08 (1H, d), 7,51 (1H, d).

Приклад 311



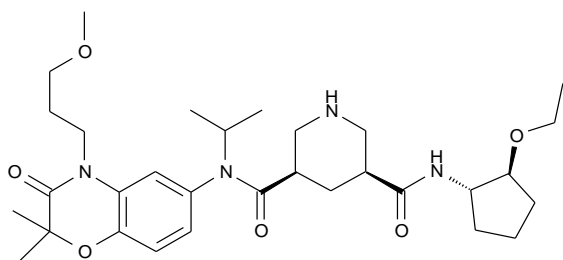
Сполуку прикладу 311 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 311.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: М+Н=573: $t_{\text{Ret}}=3,01$ хв.

Проміжний продукт 311.1



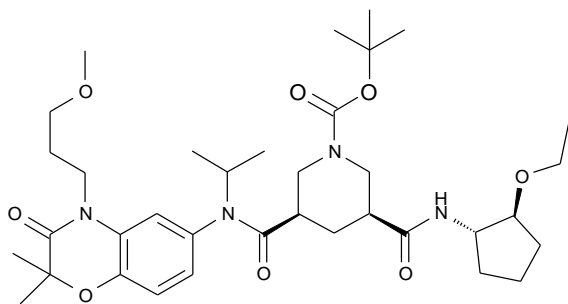
Проміжний продукт 311.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (120 мг, 0,214 ммоль) і (R)-1-метоксиметил-2,2-диметилпропіламінідхлориду (Tetrahedron Letters (1982), 23(36), 3711-14.) (32,7 мг, 0,25 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=676$; $c_{\text{Ret}}=4,16$ хв.

Приклад 312



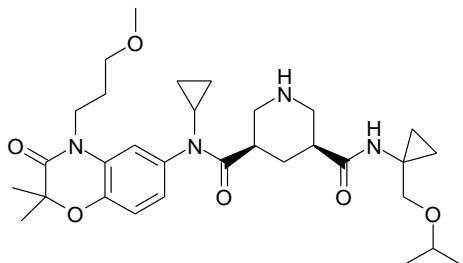
Сполуку прикладу 312 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 312.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $M+H=3,11$; $c_{\text{Ret}}=573$ хв.

Проміжний продукт 312.1



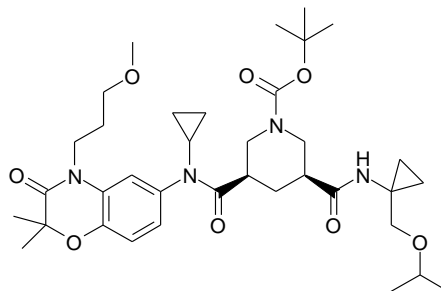
Проміжний продукт 312.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 299.2 (140 мг, 0,25 ммоль) і проміжного продукту 221.2 (46 мг, 0,28 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3 у присутності Et_3N (42 мкл, 0,30 ммоль). ІЕ-МС: $M+H=673$; $c_{\text{Ret}}=4,20$ хв.

Приклад 313



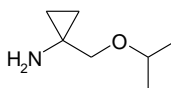
Сполуку прикладу 313 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 313.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $M+H=571$; $c_{\text{Ret}}=2,89$ хв.

Проміжний продукт 313.1



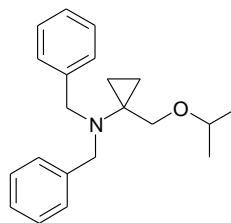
Проміжний продукт 313.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (150 мг, 0,27 ммоль) із проміжним продуктом 313.2 (54,0 мг, 0,32 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=671$; $b_{\text{Ret}}=2,15$ хв.

Проміжний продукт 313.2



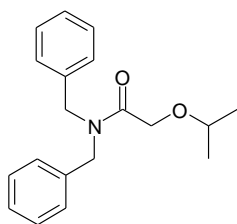
До розчину проміжного продукту 313.3 (0,1 М у метанолі) додають палладій на деревному вугіллі (5 мол. %). Потім через цей розчин протягом 1 дня повільно пропускають потік водню. Періодично розчин додають хлористоводневої кислоти в MeOH для підкислення розчину. Після фільтрування крізь шар целіту фільтрат концентрують у вакуумі. Продукт використовують у наступній реакції без очищення: жовта олія. ІЕ-МС: $M+H=130$; $b_{\text{Ret}}=1,39$ хв.

Проміжний продукт 313.3



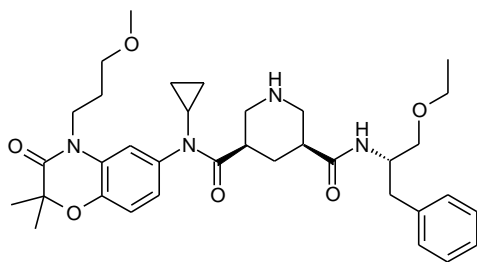
EtMgBr (8,85 мл, 8,85 ммоль, 1 М у ТГФ) в атмосфері аргону при 0°C додають до розчину проміжного продукту 313.4 (700 мг, 2,36 ммоль) і $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (1,14 мл, 3,89 ммоль) у ТГФ (10 мл). Розчин повільно нагрівають до кімнатної температури, потім перемішують при КТ протягом 30 хв. Додають воду (10 мл), потім 10% водний розчин HCl (10 мл) і Et_2O (20 мл). До отриманої прозорої суміші додають 10% водний розчин NaOH до лужної реакції. Продукт екстрагують за допомогою Et_2O (2×30 мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над Na_2SO_4 . Після випарювання розчинника, продукт використовують у наступній реакції без очищення: жовта олія. ІЕ-МС: $M+H=310$; $b_{\text{Ret}}=1,85$ хв.

Проміжний продукт 313.4



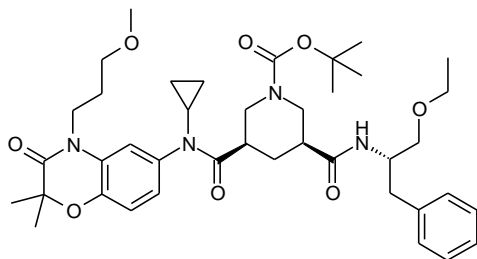
2-Ізопропоксиоцтову кислоту (1,0 г, 8,47 ммоль) при кімнатній температурі обробляють оксалілхлоридом (0,87 мл, 11,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) і суміш перемішують протягом 1 год при цій температурі. Потім надлишок оксалілхлориду випарюють у вакуумі. Залишок розчиняють в CH_2Cl_2 (30 мл) і потім додають Et_3N (3,38 г, 25,4 ммоль) і дибензиламін (2,51 г, 12,7 ммоль). Після перемішування протягом 3 год при кімнатній температурі реакційну суміш промивають за допомогою 1 н. хлористоводневої кислоти (20 мл), насиченим розчином NaHCO_3 (100 мл) і розсолем (100 мл) і сушать над NaSO_4 . Концентрування при зниженому тиску дає неочищений продукт. Неочищений продукт очищають за допомогою хроматографії на силікагелі та одержують проміжний продукт 313.4 (1,71 г): ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=298$: $\text{b}^{\text{t}}_{\text{Ret}}=2,13$ хв.

Приклад 314



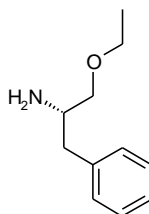
Сполуку прикладу 314 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 314.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $\text{M}+\text{H}=621$: $\text{c}^{\text{t}}_{\text{Ret}}=3,31$ хв.

Проміжний продукт 314.1



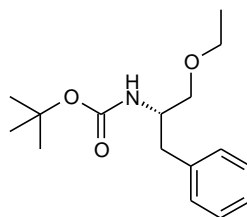
Проміжний продукт 314.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (120 мг, 0,214 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 314.2 (46,1 мг, 0,214 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=721$: $\text{c}^{\text{t}}_{\text{Ret}}=4,38$ хв.

Проміжний продукт 314.2



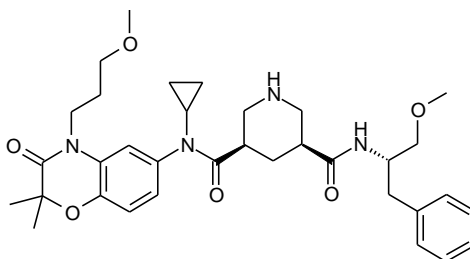
Проміжний продукт 314.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 314.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $\text{M}+\text{H}=180$: $\text{b}^{\text{t}}_{\text{Ret}}=1,48$ хв.

Проміжний продукт 314.3



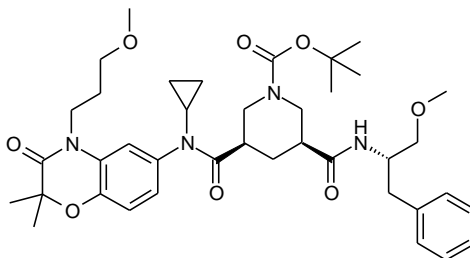
Проміжний продукт 314.3 синтезують шляхом алкілювання N-Вос-(R)-фенілаланінолу (Tetrahedron Letters (2004), 45(11), 2467-2471.) (200 мг, 0,795 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 151.3. Біла речовина: $\text{M}+\text{H}-\text{Вос}=180$: $\text{b}^{\text{t}}_{\text{Ret}}=2,24$ хв.

Приклад 315



Сполуку прикладу 315 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 315.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $\text{M}+\text{H}=607$: $\text{c}^{\text{t}}_{\text{Ret}}=3,19$ хв.

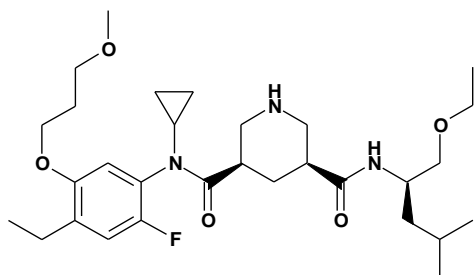
Проміжний продукт 315.1



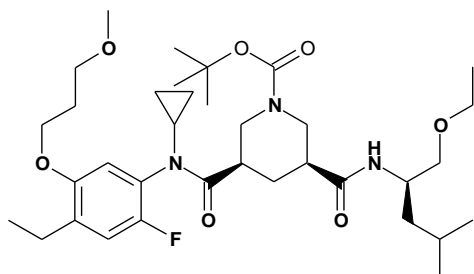
Проміжний продукт 315.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (120 мг, 0,214 ммоль) і (S)-1-метоксиметил-2-фенілетиламінгідрохлориду (Journal of Organic Chemistry (1988), 53(13), 2991-9.) (43,16 мг, 0,214 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту

693

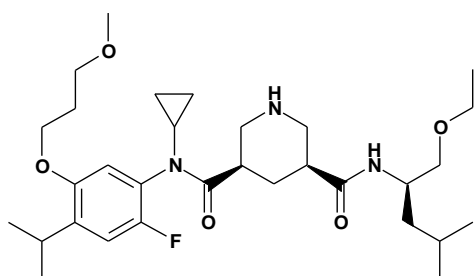
кту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=707$: $c_{Ret}=4,18$ хв.
Приклад 316



Сполуку прикладу 316 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 316.1 (104 мг, 0,16 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 123. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=550$: $c_{Ret}=3,64$ хв.
Проміжний продукт 316.1



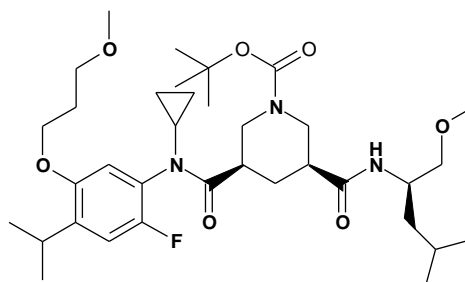
Проміжний продукт 316.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 308.2 (100 мг, 0,19 ммоль) і (R)-1-етоксиметил-3-метилбутиламінгідрохлориду (29 мг, 0,21 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=650$: $b_{Ret}=2,50$ хв.
Приклад 317



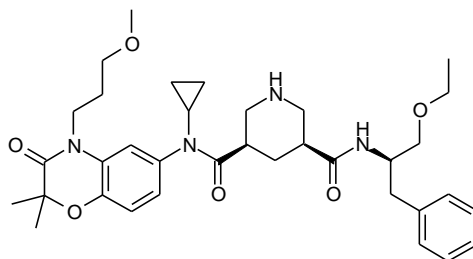
Сполуку прикладу 317 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 317.1 (114 мг, 0,17 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 123. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=564$: $c_{Ret}=3,78$ хв.
Проміжний продукт 317.1

96282

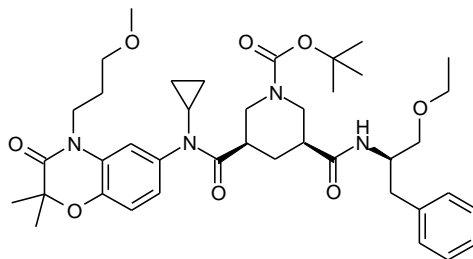
694



Проміжний продукт 317.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 310.2 (102 мг, 0,19 ммоль) і (R)-1-етоксиметил-3-метилбутиламінгідрохлориду (38 мг, 0,21 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=664$: $b_{Ret}=2,56$ хв.
Приклад 318

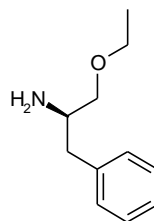


Сполуку прикладу 318 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 318.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=621$: $c_{Ret}=3,29$ хв.
Проміжний продукт 318.1



Проміжний продукт 318.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (120 мг, 0,214 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 318.2 (46,1 мг, 0,214 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=721$: $c_{Ret}=4,42$ хв.

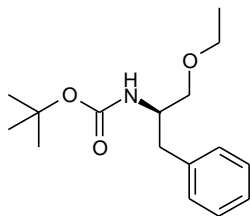
Проміжний продукт 318.2



Проміжний продукт 318.2 синтезують шляхом

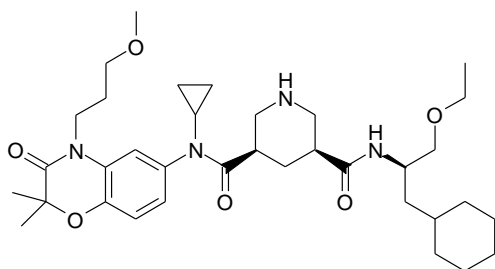
видалення захисної групи із проміжного продукту 318.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=180$: $b_{Ret}=1,50$ хв.

Проміжний продукт 318.3



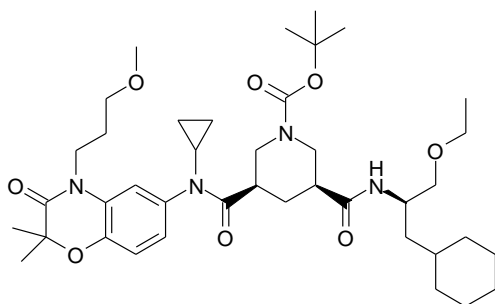
Проміжний продукт 318.3 синтезують шляхом алкілювання N-Вос-(S)-фенілаланінолу (Journal of Organic Chemistry (2000), 65(16), 5037-5042.) (200 мг, 0,795 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 151.3. Біла речовина: $M+H$ - Вос=180: $b_{Ret}=2,24$ хв.

Приклад 319



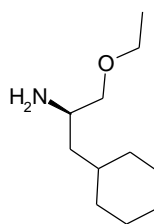
Сполуку прикладу 319 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 319.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $M+H=627$: $At_{Ret}=3,07$ хв.

Проміжний продукт 319.1



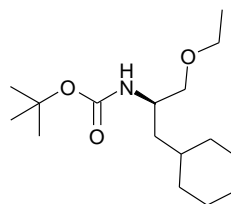
Проміжний продукт 319.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (150 мг, 0,27 ммоль) із проміжним продуктом 319.2 (67,0 мг, 0,33 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3: Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=727$: $b_{Ret}=2,51$ хв.

Проміжний продукт 319.2



Проміжний продукт 319.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 319.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $M+H=186$: $b_{Ret}=1,70$ хв.

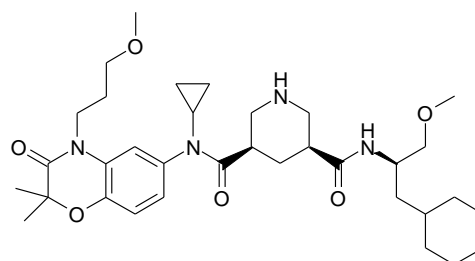
Проміжний продукт 319.3



Проміжний продукт 319.3 синтезують шляхом алкілювання

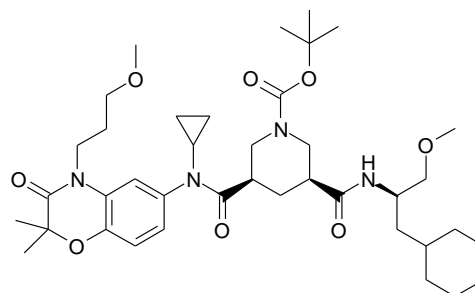
N-Вос-(R)-2-аміно-3-циклогексилпропан-1-олу (471 мг, 1,83 ммоль) за допомогою NaH (161 мг 60 мас. % у мінеральній олії, 4,00 ммоль) і EtI (0,15 мл, 1,83 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 148.3. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=286$: $b_{Ret}=2,53$ хв.

Приклад 320



Сполуку прикладу 320 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 320.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=613$: $ct_{Ret}=3,43$ хв.

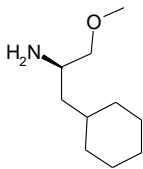
Проміжний продукт 320.1



Проміжний продукт 320.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (150 мг,

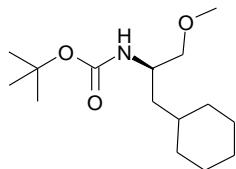
0,27 ммоль) із проміжним продуктом 320.2 (68,5 мг, 0,33 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=713$: $t_{Ret}=2,43$ хв.

Проміжний продукт 320.2



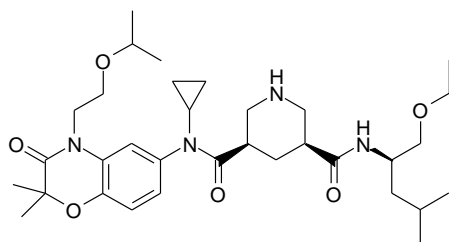
Проміжний продукт 320.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 320.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $M+H=172$: $t_{Ret}=1,63$ хв.

Проміжний продукт 320.3



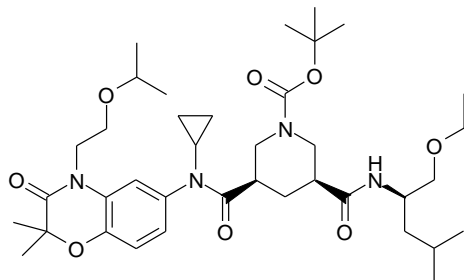
Проміжний продукт 320.3 синтезують шляхом алкілювання N-Вос-(R)-2-аміно-3-циклогексилпропан-1-олу (440 мг, 1,71 ммоль) за допомогою NaH (151 мг 60 мас. % у мінеральній олії 3,76 ммоль) і MeI (0,11 мл, 1,71 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 148.3. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=272$: $t_{Ret}=2,43$ хв.

Приклад 321



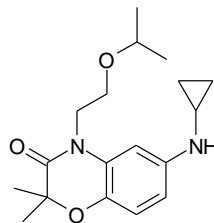
Сполуку прикладу 321 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 321.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $M+H=601$: $t_{Ret}=3,46$ хв.

Проміжний продукт 321.1



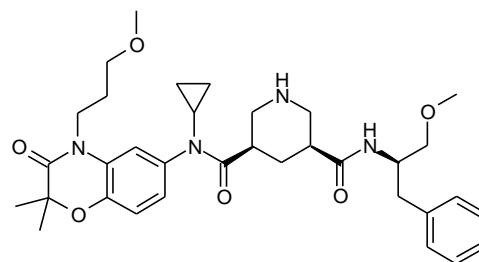
Проміжний продукт 321.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 292.3 (150 мг, 0,38 ммоль) із проміжним продуктом 321.2 (130 мг, 0,41 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 19.1. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=701$: $t_{Ret}=2,42$ хв.

Проміжний продукт 321.2



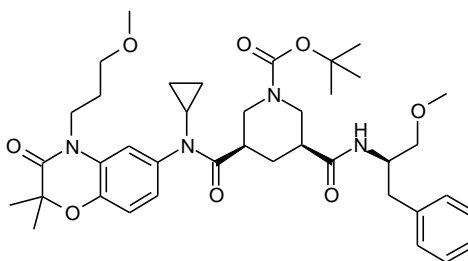
Проміжний продукт 321.2 синтезують шляхом алкілювання проміжного продукту 190.2, 6-циклопропіламіно-2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону (600 мг, 2,59 ммоль), за допомогою NaH (113 мг 60 мас. % у мінеральній олії, 2,84 ммоль), KI (471 мг, 2,84 ммоль) і 2-ізопропоксиетил-п-толуолсульфонату (735 мг, 2,84 ммоль, Macromolecules 1996, 29, 7544-7552) аналогічно одержанню проміжного продукту 150.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=319$: $t_{Ret}=2,02$ хв.

Приклад 322



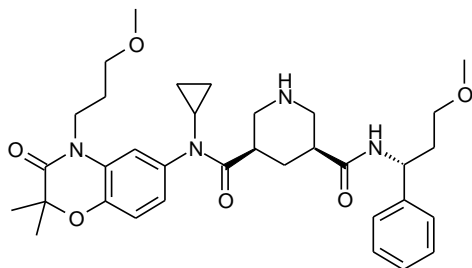
Сполуку прикладу 322 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 322.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=607$: $t_{Ret}=3,20$ хв.

Проміжний продукт 322.1

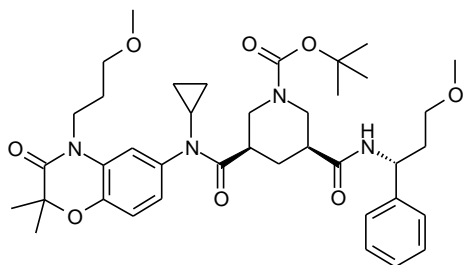


Проміжний продукт 322.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (120 мг, 0,214 ммоль) і (R)-1-метоксиметил-2-фенілетиламінгідрохлориду (Tetrahedron Letters (1999), 40(7), 1241-1244.) (43,16 мг, 0,214 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=707$: $t_{Ret}=4,25$ хв.

Приклад 323

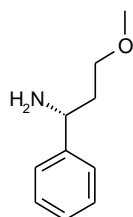


Сполуку прикладу 323 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 323.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=607$: $ct_{Ret}=3,21$ хв.
Проміжний продукт 323.1



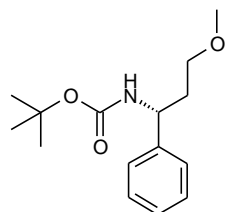
Проміжний продукт 323.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,178 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 323.2 (35,9 мг, 0,178 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=707$: $ct_{Ret}=4,22$ хв.

Проміжний продукт 323.2



Проміжний продукт 323.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 323.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=166$: $bt_{Ret}=1,39$ хв.

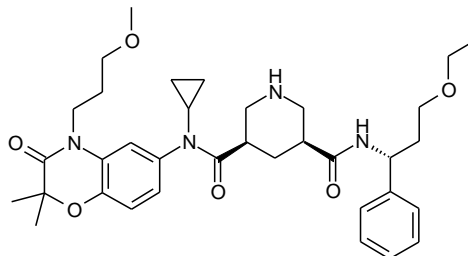
Проміжний продукт 323.3



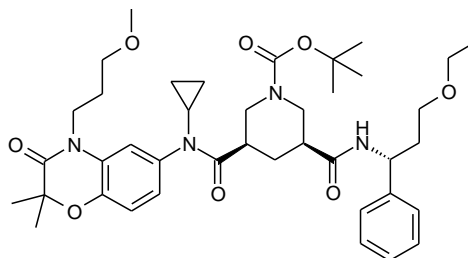
Проміжний продукт 323.3 синтезують шляхом алкілювання трет-бутилового ефіру ((R)-3-гідрокси-1-фенілпропіл)-карбамінової кислоти

(WO2005009959) (200 мг, 0,795 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 289.3. Біла речовина: $M+H - Boc=166$: $bt_{Ret}=2,15$ хв.

Приклад 324

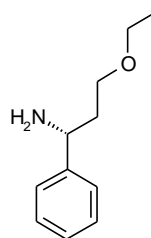


Сполуку прикладу 324 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 324.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=621$: $ct_{Ret}=3,33$ хв.
Проміжний продукт 324.1



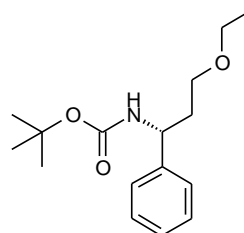
Проміжний продукт 324.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,178 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 324.2 (38,3 мг, 0,178 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=721$: $ct_{Ret}=4,39$ хв.

Проміжний продукт 324.2



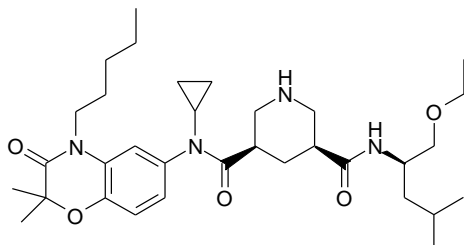
Проміжний продукт 324.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 324.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=180$: $bt_{Ret}=1,50$ хв.

Проміжний продукт 324.3



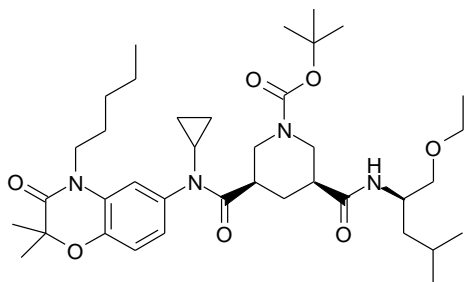
Проміжний продукт 324.3 синтезують шляхом алкілювання трет-бутилового ефіру ((R)-3-гідрокси-1-фенілпропіл)-карбамінової кислоти (WO2005009959) (200 мг, 0,795 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 151.3. Біла речовина: $M+H^+ - Boc = 166$; $t_{Ret} = 2,15$ хв.

Приклад 325



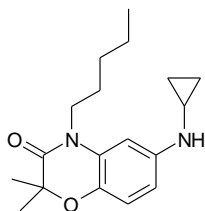
Сполуку прикладу 325 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 325.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. IE-MC: $M+H^+ = 585$; $t_{Ret} = 3,77$ хв.

Проміжний продукт 325.1



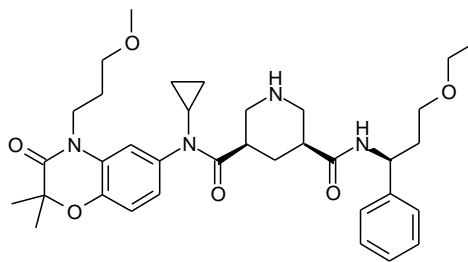
Проміжний продукт 325.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 292.3 (100 мг, 0,25 ммоль) із проміжним продуктом 325.2 (83 мг, 0,28 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 19.1. Біла аморфна речовина, IE-MC: $M+H^+ = 685$; $t_{Ret} = 4,57$ хв.

Проміжний продукт 325.2



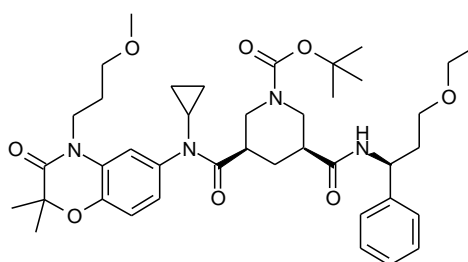
Проміжний продукт 325.2 синтезують шляхом алкілювання проміжного продукту 190.2, 6-циклопропіламіно-2,2-диметил-4H-бензо[1,4]оксазин-3-ону (600 мг, 2,59 ммоль), за допомогою NaH (113 мг 60 мас. % у мінеральній олії, 2,84 ммоль) і 1-йодпентану (0,37 мг, 2,84 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 150.2. Біла аморфна речовина, IE-MC: $M+H^+ = 303$; $t_{Ret} = 2,21$ хв.

Приклад 326



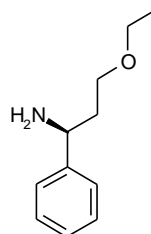
Сполуку прикладу 326 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 326.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H^+ = 621$; $t_{Ret} = 3,29$ хв.

Проміжний продукт 326.1



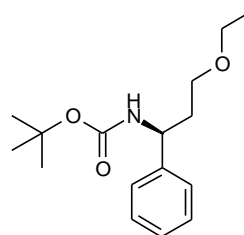
Проміжний продукт 326.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,178 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 326.2 (38,3 мг, 0,178 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. IE-MC: $M+H^+ = 721$; $t_{Ret} = 4,44$ хв.

Проміжний продукт 326.2



Проміжний продукт 326.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 326.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H^+ = 180$; $t_{Ret} = 1,46$ хв.

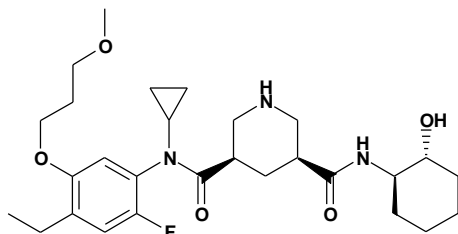
Проміжний продукт 326.3



Проміжний продукт 326.3 синтезують шляхом алкілювання трет-бутилового ефіру ((S)-3-гідрокси-1-фенілпропіл)-карбамінової кислоти (Tetrahedron Letters (1994), 35(10), 1589-92.) (246

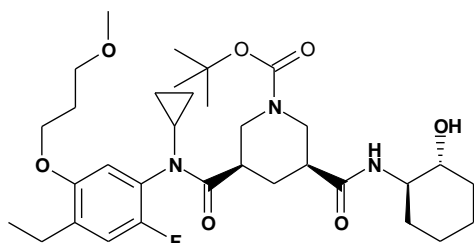
мг, 0,98 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 151.3. Біла речовина: $M+H=280$, $ct_{Ret}=4,13$ хв.

Приклад 327



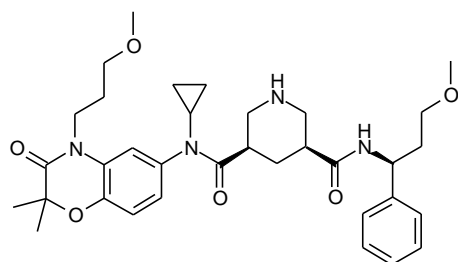
Сполуку прикладу 327 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 327.1 (25 мг, 0,04 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 123. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=520$: $ct_{Ret}=3,09$ хв.

Проміжний продукт 327.1



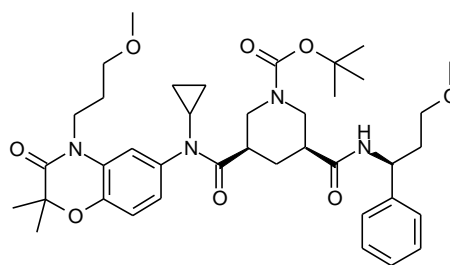
Проміжний продукт 327.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 308.2 (100 мг, 0,19 ммоль) і (1R,2R)-2-аміноциклогексанолгідрохлориду (32 мг, 0,21 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=620$: $bt_{Ret}=2,28$ хв.

Приклад 328



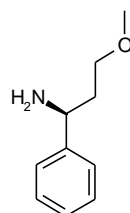
Сполуку прикладу 328 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 328.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=607$: $ct_{Ret}=3,17$ хв.

Проміжний продукт 328.1



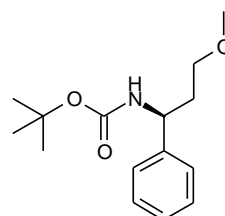
Проміжний продукт 328.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,178 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 328.2 (35,9 мг, 0,178 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=707$: $ct_{Ret}=4,26$ хв.

Проміжний продукт 328.2



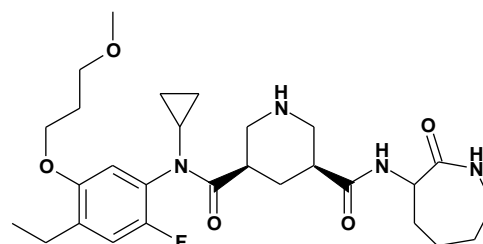
Проміжний продукт 328.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 328.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=166$: $bt_{Ret}=1,41$ хв.

Проміжний продукт 328.3



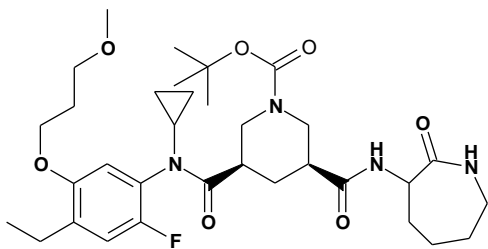
Проміжний продукт 328.3 синтезують шляхом алкілювання трет-бутилового ефіру ((S)-3-гідрокси-1-фенілпропіл)-карбамінової кислоти (Tetrahedron Letters (1994), 35(10), 1589-92.) (237 мг, 0,89 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 289.3. Біла речовина: $M+H=266$, 3,79 хв.

Приклад 329



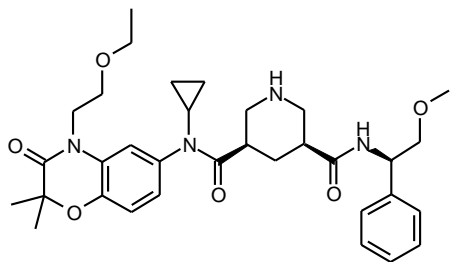
Сполуку прикладу 329 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 329.1 (60 мг, 0,09 ммоль) аналогічно одержанню

сполуки прикладу 123. Біла аморфна речовина,
IE-MC: $M+H=533$: $ct_{Ret}=2,95, 3,09$ хв.
Проміжний продукт 329.1

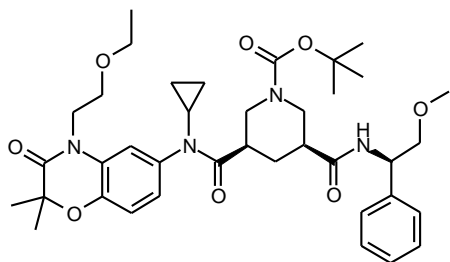


Проміжний продукт 329.1 синтезують шляхом
конденсації проміжного продукту 308.2 (50 мг, 0,1
ммоля) і альфа-аміно-іпсілон-капролактама (15
мг, 0,12 ммоля) аналогічно одержанню проміжно-
го продукту 1.1. Безбарвна олія, IE-MC: $M+H=633$:
 $bt_{Ret}=2,18$ хв.

Приклад 330

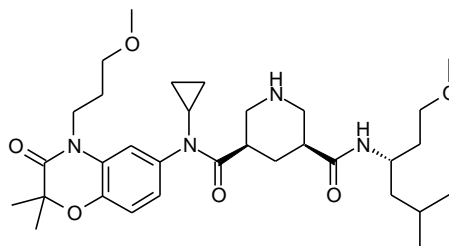


Сполуку прикладу 330 синтезують шляхом
видалення захисної групи із проміжного продукту
330.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу
19. Біла речовина: $M+H=593$: $ct_{Ret}=3,17$ хв
Проміжний продукт 330.1

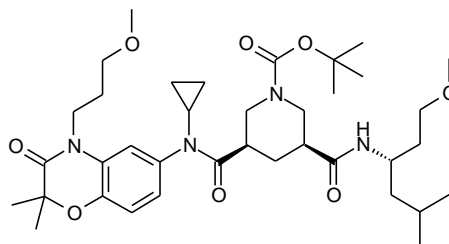


Проміжний продукт 330.1 синтезують шляхом
конденсації проміжного продукту 208.2 (100 мг,
0,178 ммоля) і (R)-(-)-1-аміно-1-феніл-2-
метоксиетангідрохлориду (Organic Syntheses
(1998), 75 19-30.) (36,1 мг, 0,19 ммоля) аналогічно
одержанню проміжного продукту 32.3. IE-MC:
 $M+H=693$: $ct_{Ret}=4,19$ хв.

Приклад 331

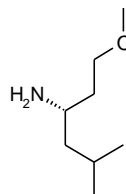


Сполуку прикладу 331 синтезують шляхом
видалення захисної групи із проміжного продукту
331.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу
19. Біла речовина: $M+H=587$: $ct_{Ret}=3,32$ хв.
Проміжний продукт 331.1

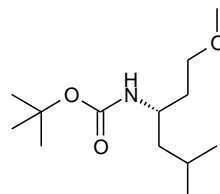


Проміжний продукт 331.1 синтезують шляхом
конденсації проміжного продукту 108.2 (62,68 мг,
0,112 ммоля) і гідрохлориду проміжного продукту
331.2 (24,5 мг, 0,13 ммоля) аналогічно одержан-
ню проміжного продукту 32.3. IE-MC: $M+H=687$:
 $ct_{Ret}=4,31$ хв.

Проміжний продукт 331.2



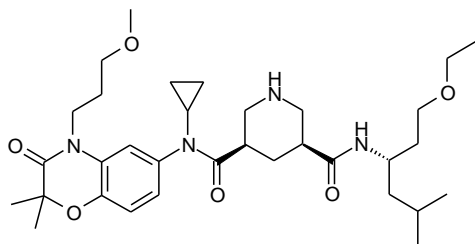
Проміжний продукт 331.2 синтезують шляхом
видалення захисної групи із проміжного продукту
331.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу
19. Біла речовина: $M+H=146$: $bt_{Ret}=1,91$ хв
Проміжний продукт 331.3



Проміжний продукт 331.3 синтезують шляхом
алкілювання трет-бутилового ефіру [(S)-1-(2-
гідроксиетил)-3-метилбутил]-карбамінової кисло-
ти (US5925658)(61,2 мг, 0,264 ммоля) аналогічно
одержанню проміжного продукту 289.3. Біла ре-
човина: $M+H$ -Woc=146 : $bt_{Ret}=2,34$ хв.

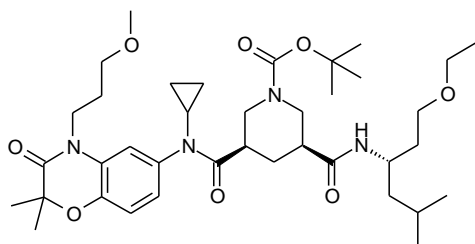
Приклад 332

707



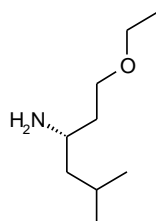
Сполуку прикладу 332 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 332.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=601$: $ct_{Ret}=3,51$ хв.

Проміжний продукт 332.1



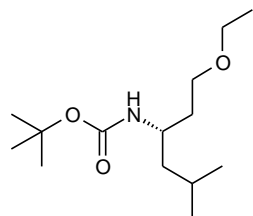
Проміжний продукт 332.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (46,8 мг, 0,084 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 332.2 (16,4 мг, 0,084 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=701$: $ct_{Ret}=4,55$ хв.

Проміжний продукт 332.2



Проміжний продукт 332.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 332.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=160$: $bt_{Ret}=1,58$ хв.

Проміжний продукт 332.3

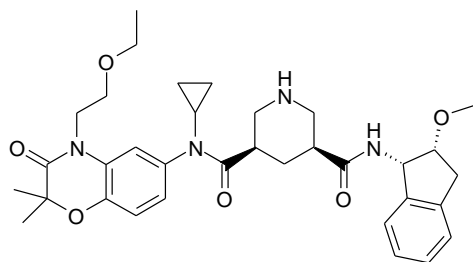


Проміжний продукт 332.3 синтезують шляхом алкілювання трет-бутилового ефіру [(S)-1-(2-гідроксиетил)-3-метилбутил]-карбамінової кислоти (US5925658)(71,4 мг, 0,3086 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 151.3., Біла речовина: $M+H$ -Boc=160: $bt_{Ret}=2,38$ хв.

Приклад 333

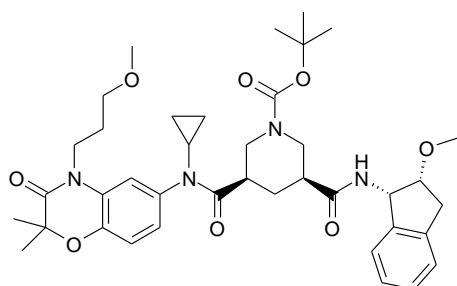
96282

708



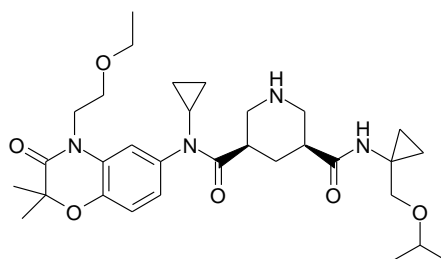
Сполуку прикладу 333 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 333.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $M+H=619$: $ct_{Ret}=3,57$ хв.

Проміжний продукт 333.1



Проміжний продукт 333.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 208.2 (100 мг, 0,18 ммоль) із проміжним продуктом 258.2 (46,2 мг, 0,22 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=719$: $bt_{Ret}=2,43$ хв.

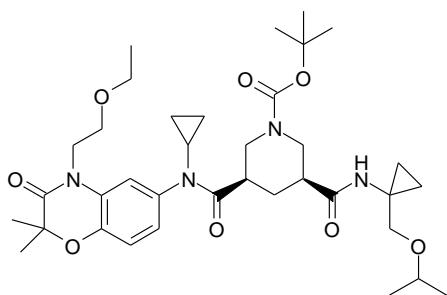
Приклад 334



Сполуку прикладу 334 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 334.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $M+H=571$: $ct_{Ret}=3,20$ хв.

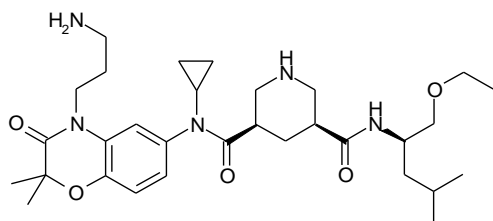
Проміжний продукт 334.1

709



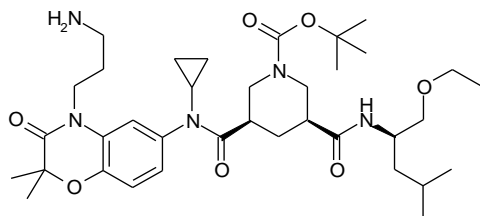
Проміжний продукт 334.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 208.2 (150 мг, 0,27 ммоль) із проміжним продуктом 313.2 (54,0 мг, 0,32 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=671$; $t_{Ret}=2,28$ хв.

Приклад 335



Сполуку прикладу 335 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 335.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1. $M+H=572$, $t_{Ret}=2,96$ хв.

Проміжний продукт 335.1

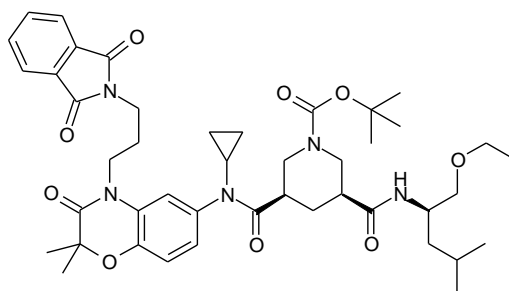


До розчину проміжного продукту 335.2 (212 мг, 0,265 ммоль) в MeOH (10 мл) і CH_2Cl_2 (5 мл) при кімнатній температурі додають гідразингідрат (66 мг, 1,32 ммоль). Після перемішування протягом 30 год при кімнатній температурі реакційну суміш розбавляють за допомогою CH_2Cl_2 (20 мл) і промивають за допомогою H_2O (50 мл). Органічний шар сушать над $MgSO_4$ і концентрують у вакуумі. Неочищений залишок очищають за допомогою ОФ-ВЕРХ та одержують проміжний продукт 335.1: безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=672$; $t_{Ret}=2,05$ хв.

Проміжний продукт 335.2

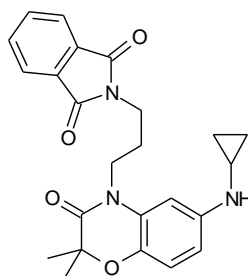
96282

710



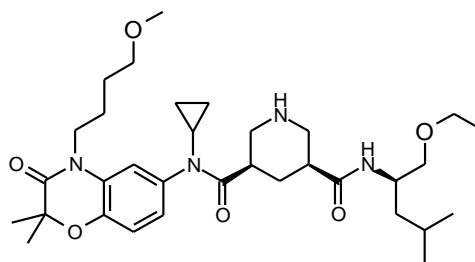
Проміжний продукт 335.2 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 292.3 (200 мг, 0,499 ммоль) і проміжного продукту 335.3 (230 мг, 0,549 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=802$; $t_{Ret}=2,43$ хв.

Проміжний продукт 335.3



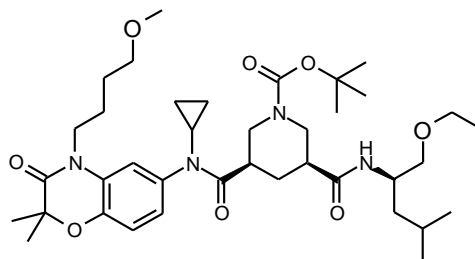
Проміжний продукт 335.3 синтезують шляхом алкілювання проміжного продукту 190.2, 6-циклопропіламіно-2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону (200 мг, 0,861 ммоль), і 2-(3-бромпропіл)-ізоіндол-1,3-діону (254 мг, 0,947 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 150.2. $M+H=420$, $t_{Ret}=2,07$ хв.

Приклад 336



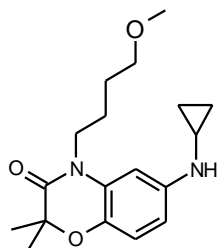
Сполуку прикладу 336 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 336.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1. $M+H=601$, $t_{Ret}=3,53$ хв.

Проміжний продукт 336.1



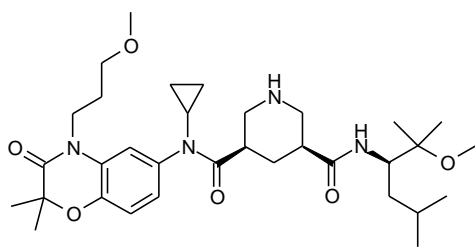
Проміжний продукт 336.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 292.3 (150 мг, 0,375 ммоль) і проміжного продукту 336.2 (179 мг, 0,562 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=7,1$; $Bt_{Ret}=2,45$ хв.

Проміжний продукт 336.2



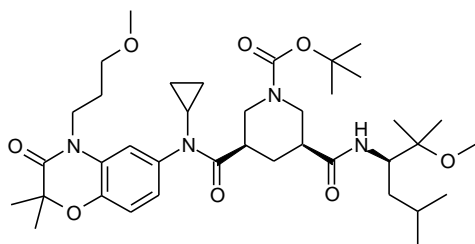
До розчину проміжного продукту 190.2, 6-циклопропіламіно-2,2-диметил-4H-бензо[1,4]оксазин-3-ону (200 мг, 0,861 ммоль), у ДМФ (10 мл) при 0°C додають 60% NaH у мінеральній олії (38 мг, 0,95 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хв. Після додавання 1-хлор-4-метоксибутану (116 мг, 0,947 ммоль) і NaI (13 мг, 0,0861 ммоль) при кімнатній температурі суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год. До реакційної суміші додають воду (30 мл) і екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушать ($MgSO_4$) і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержують проміжний продукт 336.2: жовта аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=319$; $Bt_{Ret}=1,97$.

Приклад 337



Сполуку прикладу 337 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 337.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=601$; $At_{Ret}=2,77$ хв.

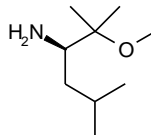
Проміжний продукт 337.1



Проміжний продукт 337.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (62,6 мг,

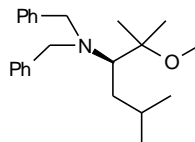
0,118 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 337.2 (21,9 мг, 0,118 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=701$; $At_{Ret}=4,03$ хв.

Проміжний продукт 337.2



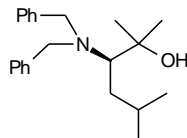
До розчину проміжного продукту 337.3 (47 мг, 0,14 ммоль) в MeOH, 20% $Pd(OH)_2/C$ додають і реакційну суміш гідрують (4 кг/см^2) при КТ протягом ночі. Після повної конверсії каталізатор відфільтровують. Концентрування при зниженому тиску дає неочищену речовину. Потім додають 4 н. HCl у діоксані (1 мл) і розчинник випарюють та одержують сіль. Біла речовина: $M+H=160$; $At_{Ret}=1,61$ хв.

Проміжний продукт 337.3



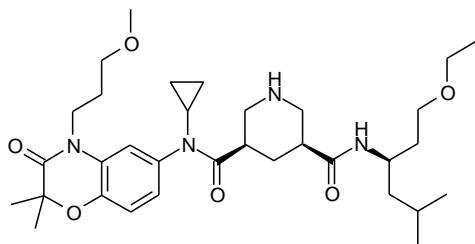
Проміжний продукт 337.3 синтезують шляхом алкілювання проміжного продукту 337.4 (182,4 мг, 0,56 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 289.3. Біла речовина: $M+H=340$; $ct_{Ret}=3,63$ хв.

Проміжний продукт 337.4



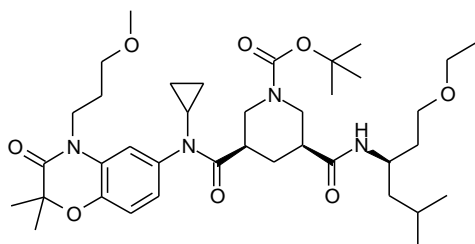
До розчину метилового ефіру (R)-2-дибензиламіно-4-метилпентанової кислоти (Journal of Organic Chemistry (1997), 62(7), 2292-2297.) (767,7 мг, 2,358 ммоль) у ТГФ (5 мл) в атмосфері N_2 при 0°C додають MeMgBr (7,6 мл 0,93M у ТГФ, 7,07 ммоль). Реакційну суміш перемішують при КТ протягом 3 год. Реакцію зупиняють насиченим водним розчином $KHSO_4$ і екстрагують за допомогою EtOAc, промивають розсолем і сушать над $MgSO_4$. Концентрування при зниженому тиску дає неочищений продукт. Неочищений продукт очищують за допомогою хроматографії на силікагелі й одержують проміжний продукт 337.4. $M+H=326$; $ct_{Ret}=3,30$ хв.

Приклад 338



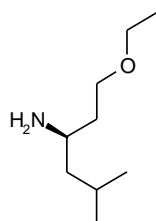
Сполуку прикладу 338 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 338.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=601$; $ct_{Ret}=3,14$ хв.

Проміжний продукт 338.1



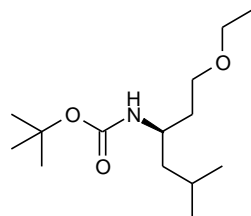
Проміжний продукт 338.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,178 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 338.2 (36,3 мг, 0,185 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=701$; $ct_{Ret}=4,25$ хв.

Проміжний продукт 338.2



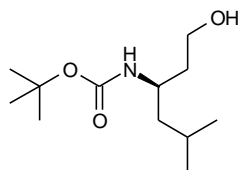
Проміжний продукт 338.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 338.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=160$; $At_{Ret}=1,66$ хв.

Проміжний продукт 338.3



Проміжний продукт 338.3 синтезують шляхом алкілювання проміжного продукту 338.4 (201,5 мг, 0,87 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 151.3. Біла речовина: $M+H+H_2O=160$; $At_{Ret}=3,79$ хв.

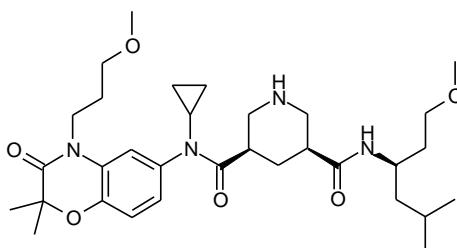
Проміжний продукт 338.4



До розчину (R)-3-трет-бутоксикарбоніламіно-5-метилгексанової кислоти (471 мг, 1,92 ммоль) (Synthesis, 1992, 1104) в ТГФ (1 мл) в атмосфері N_2 при $0^\circ C$ додають триетиламін (0,4 мл, 2,88 ммоль) і ізобутилхлорформіат (0,25 мл, 1,92 ммоль). Реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом декількох хвилин. Фільтрування через целіти і концентрування при зниженому тиску дає ангідрид.

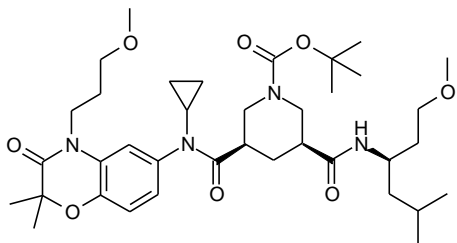
До розчину ангідриду в MeOH в атмосфері N_2 при $0^\circ C$ додають $NaBH_4$ (726 мг, 19,2 ммоль). Реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом 2 год. Концентрування при зниженому тиску для видалення розчинника (MeOH) дає а тверда речовина. Потім до суміші додають водний розчин $KHSO_4$ і екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 , сушать над Na_2SO_4 . Концентрування при зниженому тиску дає неочищений продукт. Неочищений продукт очищають за допомогою хроматографії на силікагелі та одержують проміжний продукт 338.4.

Приклад 339



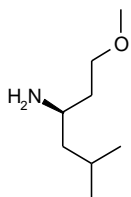
Сполуку прикладу 339 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 339.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=587$; $ct_{Ret}=2,49$ хв.

Проміжний продукт 339.1



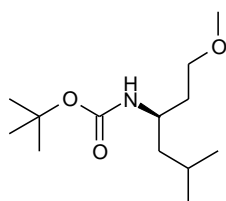
Проміжний продукт 339.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (99,4 мг, 0,177 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 339.2 (48,5 мг, 0,27 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: $M+H=687$; $ct_{Ret}=4,09$ хв.

Проміжний продукт 339.2



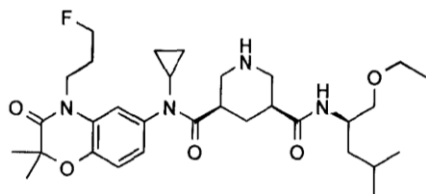
Проміжний продукт 339.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 339.3 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=146$: $At_{Ret}=1,46$ хв.

Проміжний продукт 339.3



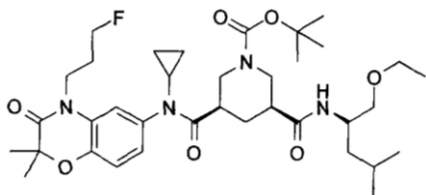
Проміжний продукт 339.3 синтезують шляхом алкілювання проміжного продукту 338.4 (200,4 мг, 0,87 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 289.3. Біла речовина: $M+H+Boc=146$: $At_{Ret}=3,48$ хв.

Приклад 340



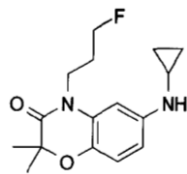
Сполуку прикладу 340 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 340.1 (35 мг, 0,05 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 103.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=575$: $ct_{Ret}=3,15$ хв.

Проміжний продукт 340.1



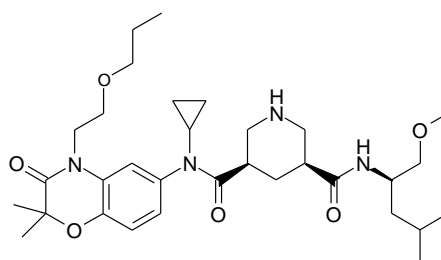
Проміжний продукт 340.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 340.2 (60 мг, 0,25 ммоль) із проміжним продуктом 292.3 (85 мг, 0,21 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 19.1. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=675$: $ct_{Ret}=4,24$ хв.

Проміжний продукт 340.2



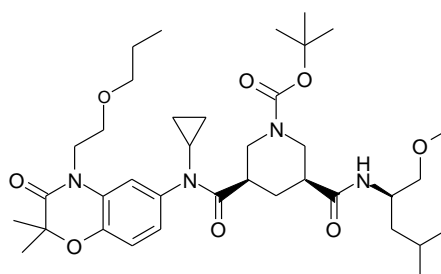
Проміжний продукт 340.2 синтезують шляхом алкілювання проміжного продукту 190.2, 6-циклопропіламіно-2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону (465 мг, 2 ммоль), 3-фтор-1-тозилоксипропаном (557 мг, 2,64 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 59.2. Коричнева тверда речовина, ІЕ-МС: $M+H=293$: $ct_{Ret}=2,93$ хв.

Приклад 341



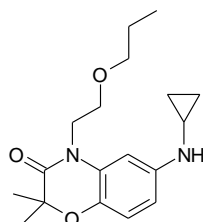
Сполуку прикладу 342 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 341.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19 ІЕ-МС: $M+H=601$: $ct_{Ret}=3,38$ хв

Проміжний продукт 341.1



Проміжний продукт 341.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 292.3 (108 мг, 0,27 ммоль) із проміжним продуктом 341.2 (98 мг, 0,28 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 19.1. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=701$: $bt_{Ret}=2,27$ хв.

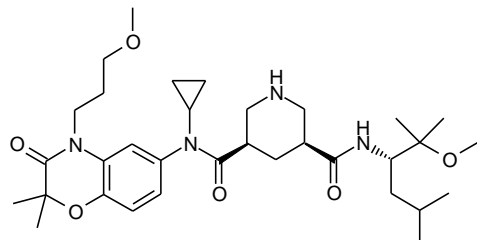
Проміжний продукт 341.2



Проміжний продукт 341.2 синтезують шляхом алкілювання проміжного продукту 190.2, 6-

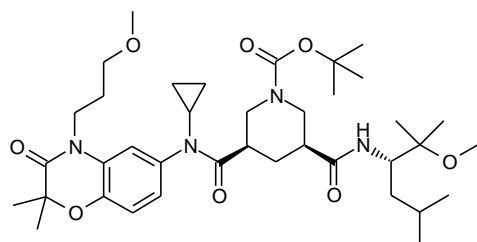
циклопропіламіно-2,2-диметил-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону (500 мг, 2,15 ммоль), за допомогою NaH (104 мг 60 мас. % у мінеральній олії, 2,58 ммоль) і β-пропоксиетиліодиду (505 мг, 2,37 ммоль, JP2001011072) аналогічно одержанню проміжного продукту 150.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: M+N=319: $t_{\text{Ret}}=1,88$ хв.

Приклад 342



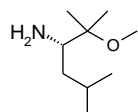
Сполуку прикладу 342 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 342.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: M+N=601: $t_{\text{Ret}}=3,18$ хв.

Проміжний продукт 342.1



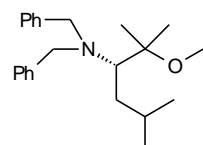
Проміжний продукт 342.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 108.2 (140 мг, 0,25 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 342.2 (54 мг, 0,28 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. ІЕ-МС: M+N=701: $t_{\text{Ret}}=4,25$ хв

Проміжний продукт 342.2



Проміжний продукт 342.2 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 342.3 (590 мг, 1,74 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 337.2 ІЕ-МС: M+N=160: $t_{\text{Ret}}=1,38$ хв

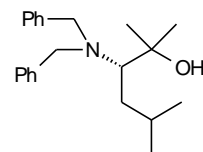
Проміжний продукт 342.3



Проміжний продукт 342.3 синтезують шляхом алкілювання проміжного продукту 342.4 (182,4 мг, 0,56 ммоль) аналогічно одержанню проміжного

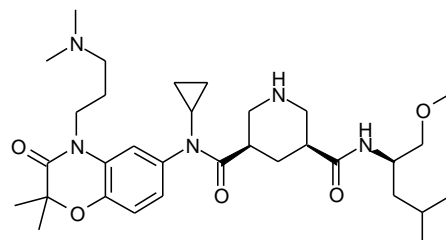
продукту 289.3. Біла речовина: M+N=340: $t_{\text{Ret}}=3,59$ хв

Проміжний продукт 342.4



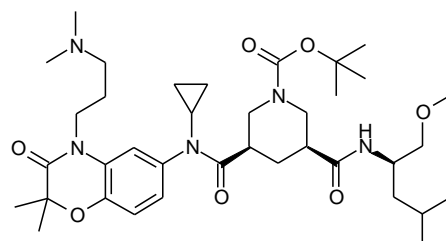
Проміжний продукт 342.4 синтезують шляхом алкілювання метилового ефіру (S)-2-добензіламіно-4-метилпентанової кислоти (Eur. Pat. Appl. (1997), EP 767168 A2 19970409) (2,4 г, 7,25 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 337.4. Безбарвна олія: M+N=326: $t_{\text{Ret}}=3,23$ хв.

Приклад 343



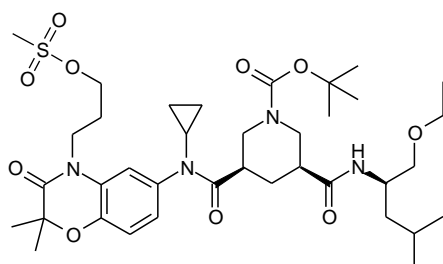
Сполуку прикладу 343 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 343.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: M+N=600: $t_{\text{Ret}}=2,60$ хв.

Проміжний продукт 343.1



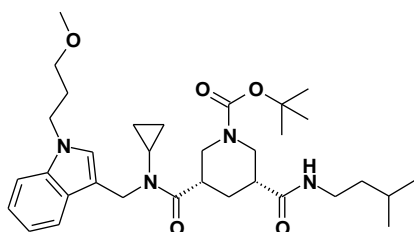
До розчину проміжного продукту 343.2 (60 мг, 0,08 ммоль) у ДМФ (3 мл) при кімнатній температурі додають 2 М розчин диметиламіну в ТГФ (3 мл). Після перемішування протягом 6 год при 50°C реакційну суміш розбавляють за допомогою AcOEt (20 мл) і промивають за допомогою H₂O, потім сушать над Na₂SO₄ і концентрують у вакуумі. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: M+N=700: $t_{\text{Ret}}=3,47$ хв.

Проміжний продукт 343.2



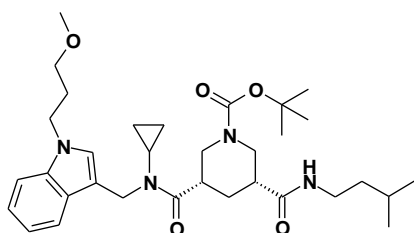
До розчину проміжного продукту 277.1 (104 мг, 0,16 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) додають Et_3N (27 мкл, 0,19 ммоль) і метансульфонілхлорид (13 мкл, 0,17 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 15 год при кімнатній температурі реакційну суміш розбавляють за допомогою CH_2Cl_2 (20 мл) і промивають за допомогою H_2O , потім сушать над Na_2SO_4 і концентрують. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=751$; $\text{ct}_{\text{Ret}}=4,08$ хв.

Приклад 348



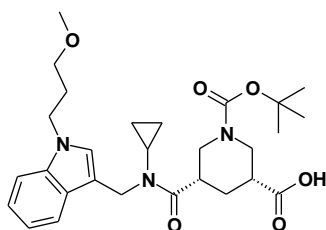
Сполуку прикладу 348 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 348.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1. ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=483$; $\text{At}_{\text{Ret}}=3,02$ хв.

Проміжний продукт 348.1



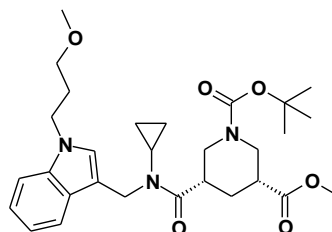
Проміжний продукт 348.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 348.2 (72 мг, 0,14 ммоль) з ізоаміламіном (18 мг, 0,21 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=583$; ВЕРХ: $\text{ct}_{\text{Ret}}=4,13$ хв.

Проміжний продукт 348.2



Проміжний продукт 348.2 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 348.3 (80 мг, 0,15 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=514$; ВЕРХ: $\text{ct}_{\text{Ret}}=3,67$ хв.

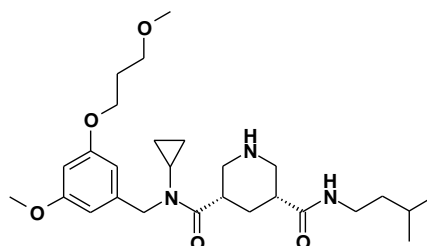
Проміжний продукт 348.3



Проміжний продукт 348.3 синтезують шляхом конденсації (3S, 5R)-вихідної речовини-F (50 мг, 0,17 ммоль) із проміжним продуктом 1.3 (54 мг, 0,21 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[\text{M}]^+=528$; ВЕРХ: $\text{ct}_{\text{Ret}}=4,14$ хв.

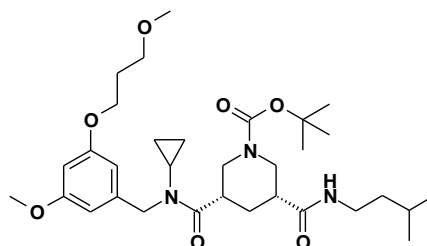
Сполуки прикладів 349-350 синтезують шляхом конденсації і видалення захисної групи з (3S, 5R)-вихідної речовини-F аналогічно одержанню сполуки прикладу 348.

Приклад 349



Сполуку прикладу 349 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 349.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $\text{M}+\text{H}=490$; $\text{ct}_{\text{Ret}}=3,35$ хв.

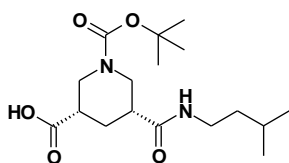
Проміжний продукт 349.1



Проміжний продукт 349.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 349.2 (112,5 мг, 0,33 ммоль) із проміжним продуктом 37.2 (150 мг, 0,57 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=590$; ВЕРХ: $\text{bt}_{\text{Ret}}=2,12$ хв.

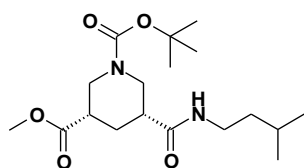
Проміжний продукт 349.2

721



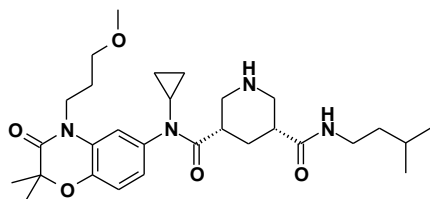
Проміжний продукт 349.2 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 349.3 (248,5 мг, 0,697 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=343$; ВЕРХ: $t_{Ret}=1,83$ хв.

Проміжний продукт 349.3



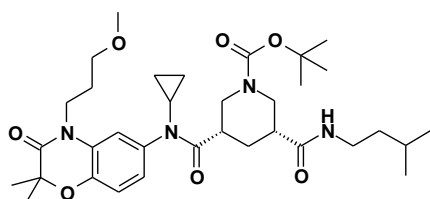
Проміжний продукт 349.3 синтезують шляхом конденсації (3R, 5S)-вихідної речовини-F (200 мг, 0,696 ммоль) з ізоаміламіном (24 мг, 0,84 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M]^+=357$; ВЕРХ: $t_{Ret}=1,95$ хв.

Приклад 350



Сполуку прикладу 350 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 350.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=501$; $t_{Ret}=3,10$ хв.

Проміжний продукт 350.1

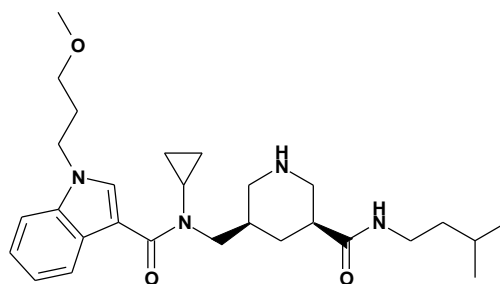


Проміжний продукт 350.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 349.2 (122,5 мг, 0,36 ммоль) із проміжним продуктом 87.2 (99,4 мг, 0,36 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=601$; ВЕРХ: $t_{Ret}=2,02$ хв.

Приклад 351

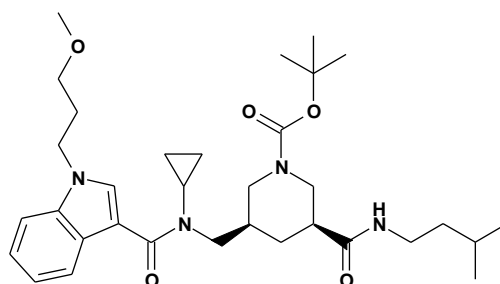
96282

722



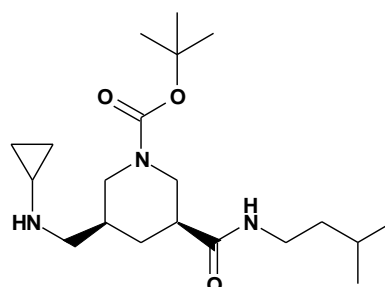
Сполуку прикладу 351 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 351.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1. ІЕ-МС: $M+H=482$; $t_{Ret}=2,88$ хв.

Проміжний продукт 351.1



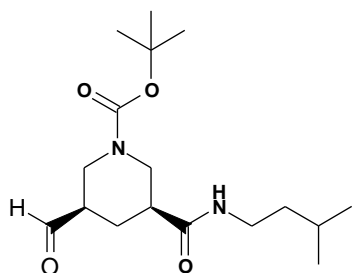
Проміжний продукт 351.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 351.2 (121 мг, 0,33 ммоль) із проміжним продуктом 351.6 (100 мг, 0,47 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=583$; $t_{Ret}=3,93$ хв.

Проміжний продукт 351.2



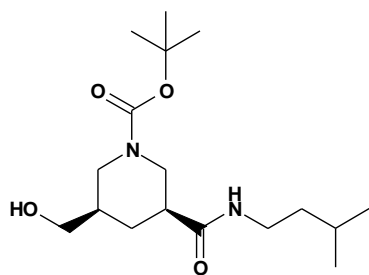
До розчину проміжного продукту 351.3 (141 мг, 0,43 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) в атмосфері N_2 при КТ додають $AcOH$ (0,091 мл, 1,596 ммоль), циклопропіламін (0,11 мл, 1,57 ммоль) і триацетоксиборогідрид натрію (338 мг, 1,596 ммоль). Реакційну суміш перемішують при КТ протягом ночі. Потім до отриманого розчину додають насичений водний розчин $NaHCO_3$. Водну фазу екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 . Об'єднану органічну фазу сушать над Na_2SO_4 , концентрують при зниженому тиску та одержують шукану сполуку. ІЕ-МС: $M+H=368$; $t_{Ret}=2,65$ хв.

Проміжний продукт 351.3



До розчину проміжного продукту 351.4 (436 мг, 1,33 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) в атмосфері N_2 при КТ додають періодинан Десса-Мартіна (670 мг, 1,58 ммоль). Реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом 1 год і концентрують при зниженому тиску та одержують неочищений продукт. Неочищений продукт очищують за допомогою хроматографії на силікагелі та одержують проміжний продукт 351.3.IE-MC: $\text{M}+\text{H}=327$: $\text{c}_{\text{Ret}}=2,97$ хв.

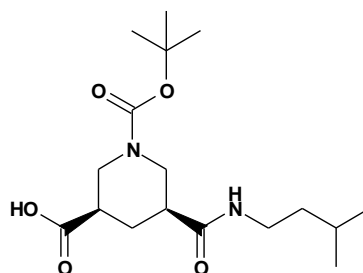
Проміжний продукт 351.4



До розчину проміжного продукту 351.5 (1,42 г, 4,15 ммоль) у ТГФ (20 мл) в атмосфері N_2 при 0°C додають триетиламін (0,78 мол, 5,6 ммоль) і ізобутилхлорформіат (0,61 мл, 4,68 ммоль). Після перемішування при цій же температурі протягом 5 хв розчин реакційної суміші фільтрують через целіти, і концентрують при зниженому тиску та одержують відповідний змішаний ангідрид.

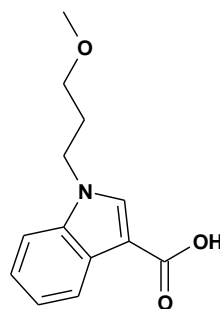
До розчину ангідриду в суміші ТГФ/MeOH (10 мл / 10 мл) в атмосфері N_2 при 0°C додають NaBH_4 (324 мг, 8,58 ммоль). Реакційну суміш перемішують при КТ протягом 2 год. Реакцію зупиняють насиченим водним розчином NH_4Cl і екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднану органічну фазу сушать над Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску та одержують неочищений продукт. Неочищений продукт очищують на силікагелі та одержують проміжний продукт 351.4.IE-MC: $\text{M}+\text{H}=329$: $\text{c}_{\text{Ret}}=2,87$ хв.

Проміжний продукт 351.5



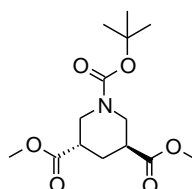
До розчину триетиламіну (7,1 мл, 0,051 моля) і 3-метилбутиламіну (3 мл, 0,025 моля) в ТГФ (49 мл) в атмосфері N_2 при 0°C додають вихідну речовину-Е (1 г, 0,039 моля). Після перемішування при КТ протягом 40 хв додають KHSO_4 насичений водний розчин. Водну фазу екстрагують за допомогою EtOAc і об'єднану органічну фазу сушать над Na_2SO_4 . Концентрування при зниженому тиску дає проміжний продукт 351.5.IE-MC: $\text{M}+\text{H}=343$: $\text{c}_{\text{Ret}}=3,00$ хв.

Проміжний продукт 351.6



До розчину проміжного продукту 1.4 (1,5197 г, 0,069 моля) в tBuOH (30 мл) і H_2O (15 мл) в атмосфері N_2 при КТ додають 2-метил-2-бутен (15,6 мл, 0,15 моля), NaH_2PO_4 (4,0 г, 0,033 моля) і NaClO_2 (2,88 г 80%, 0,025 ммоль). Після перемішування при цій температурі протягом ночі додають розсол. Водну фазу екстрагують за допомогою EtOAc, сушать над Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску та одержують неочищений продукт. Неочищений продукт очищують за допомогою хроматографії на силікагелі та одержують проміжний продукт 351.6.IE-MC: $\text{M}+\text{H}=234$: $\text{c}_{\text{Ret}}=2,61$ хв.

(рац)-транс-Вихідна речовина-G

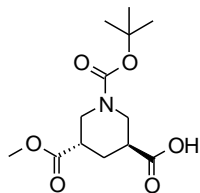


До розчину вихідної речовини-В (4,97 г, 25 ммоль) в CH_2Cl_2 (70 мл) в атмосфері N_2 при 0°C додають триетиламін (5,2 мл, 37,5 ммоль), Woc_2O (5,7 г, 26,1 ммоль) і ДМАП (116,6 мг, 0,95 ммоль). Отриманий розчин перемішують при КТ протягом ночі. Потім додають насичений водний розчин

NH_4Cl . Реакційну суміш екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 , сушать над Na_2SO_4 , концентрують при зниженому тиску і очищають за допомогою хроматографії на силікагелі та одержують (рац)-транс-вихідну речовину-G у вигляді білої сироподібної речовини. ІЕ-МС: $M+H-t\text{Bu}=246$; ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=3,17$ хв для транс-ізомеру, 3,30 хв для цис-ізомеру.

Література: Tetrahedron: Asymmetry 2003, 14, 1541-1545.

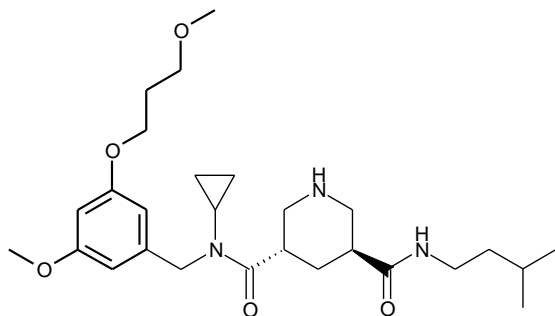
(рац)-транс-Вихідна речовина-H



До розчину (рац)- транс-вихідної речовини-G (702,3 мг, 2,33 ммоль) в MeOH (4,8 мл)-H₂O (1,2 мл) в атмосфері N₂ при КТ додають Ba(OH)₂·8H₂O (367 мг, 1,16 ммоль). Після перемішування при цій температурі протягом 50 хв додають H₂O і насичений водний розчин KHSO₄. Реакційну суміш екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 , сушать над Na_2SO_4 , концентрують при зниженому тиску і очищають за допомогою хроматографії на силікагелі та одержують (рац)-транс-вихідну речовину-H у вигляді білої сироподібної речовини. ІЕ-МС: $M+H-t\text{Bu}=232$; ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,50$ хв для транс-ізомеру.

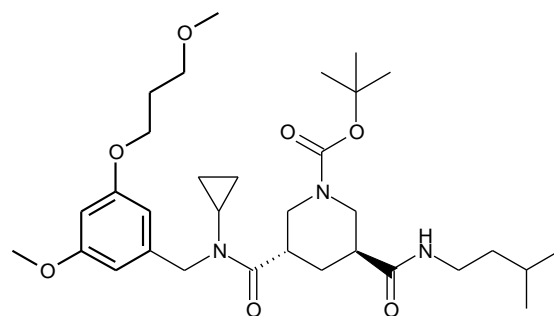
Література: Aust., J. Chem. 1986, 39, 2061

Приклад 352



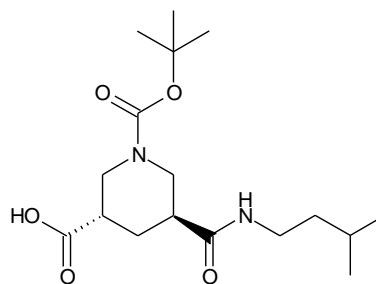
Сполуку прикладу 352 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 352.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $M+H=490$; ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=2,88$ хв.

Проміжний продукт 352.1



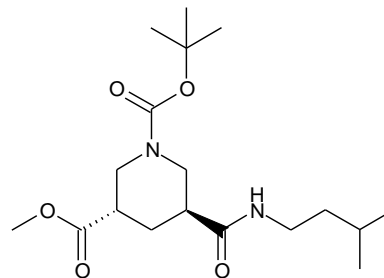
Проміжний продукт 352.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 352.2 (117,4 мг, 0,34 ммоль) і проміжного продукту 37.2 (90,2 мг, 0,34 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $M+H=590$; ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=4,18$ хв.

Проміжний продукт 352.2



До розчину проміжного продукту 352.3 (505,0 мг, 1,42 ммоль) у ТГФ (8,5 мл) при КТ додають 1 н. NaOH водний розчин. Після перемішування при цій температурі протягом 4 год додають лимонну кислоту при 0°C. Органічну фазу екстрагують за допомогою Et₂O, сушать над Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску та одержують проміжний продукт 352.2. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $M+H=342$; ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=3,00$ хв для транс-ізомеру, 3,09 хв для цис-ізомеру

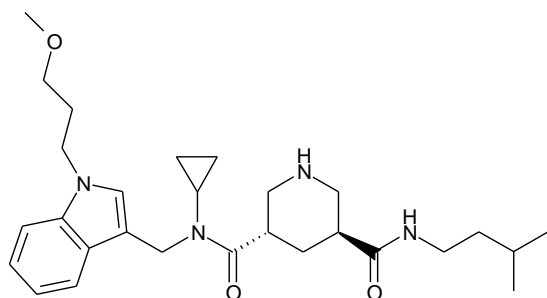
Проміжний продукт 352.3



Проміжний продукт 173.3 синтезують шляхом конденсації (рац)-транс-вихідної речовини-H (2,5 г, 8,7 ммоль) і 3-метилбутиламіну (1,2 мл, 10,44 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $M+H=356$; ВЕРХ: $A_{\text{Ret}}=1,82$ хв.

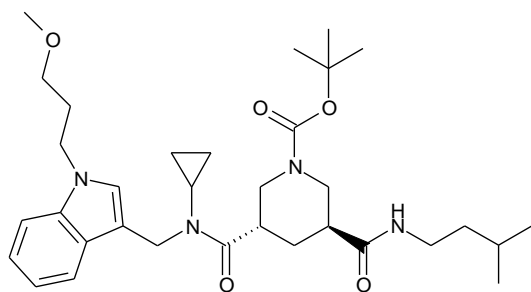
Приклад 353

727



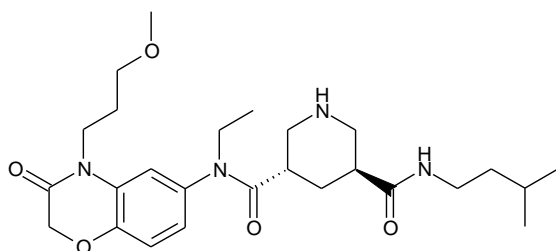
Сполуку прикладу 353 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 353.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $M+N=483$; ВЕРХ: $A_{tRet}=2,97$ хв.

Проміжний продукт 353.1



Проміжний продукт 353.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 353.2 (71,3 мг, 0,21 ммоль) і проміжного продукту 1.3 (53,7 мг, 0,21 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $M+N=583$; ВЕРХ: $A_{tRet}=4,34$ хв.

Приклад 354

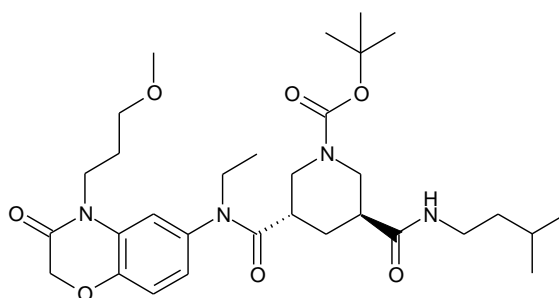


Сполуку прикладу 354 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 354.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $M+N=489$; ВЕРХ: $A_{tRet}=2,54$ хв.

Проміжний продукт 354.1

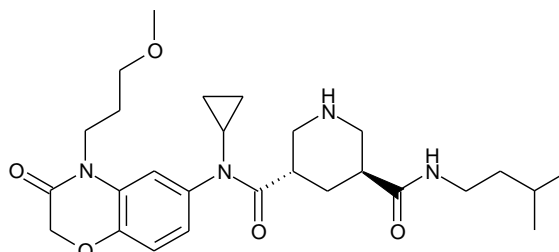
96282

728



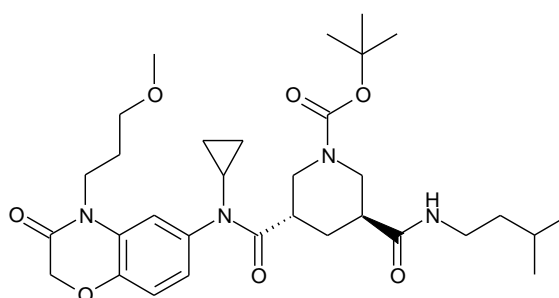
Проміжний продукт 354.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 352.2 (96,5 мг, 0,28 ммоль) і 6-етиламіно-4-(3-метоксипропіл)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону (74 мг, 0,28 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 59.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $M+N=589$; ВЕРХ: $A_{tRet}=3,67$ хв.

Приклад 355



Сполуку прикладу 355 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 355.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $M+N=501$; ВЕРХ: $A_{tRet}=2,54$ хв.

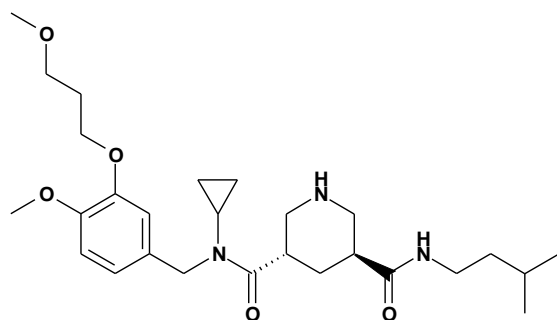
Проміжний продукт 355.1



Проміжний продукт 355.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 352.2 (59,2 мг, 0,18 ммоль) і проміжного продукту 19.3 (49,1 мг, 0,18 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 59.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $M+N=601$; ВЕРХ: $A_{tRet}=3,68$ хв.

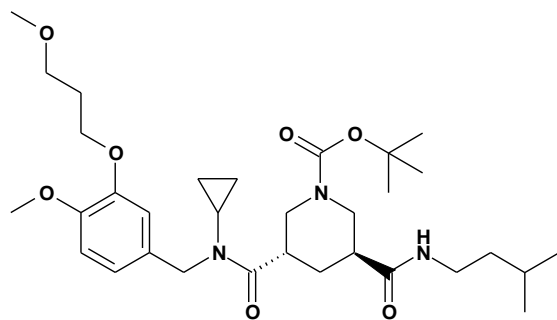
Приклад 356

729



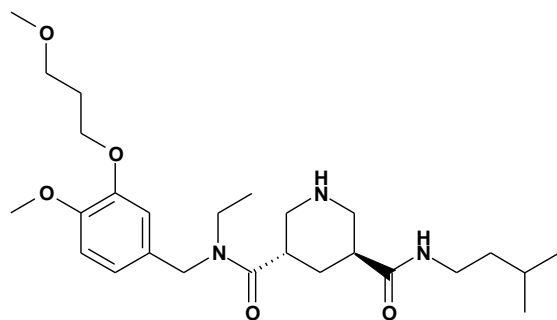
Сполуку прикладу 356 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 356.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1. Біле безбарвна олія; ІЕ-МС: $[M+H]^+=490$; ВЕРХ: $A_{Ret}=2,68$ хв.

Проміжний продукт 356.1



Проміжний продукт 356.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 352.2 (60 мг, 0,226 ммоль) із проміжним продуктом 101.2 (68,4 мг, 0,20 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=590$; ВЕРХ: $C_{Ret}=4,10$ хв.

Приклад 357

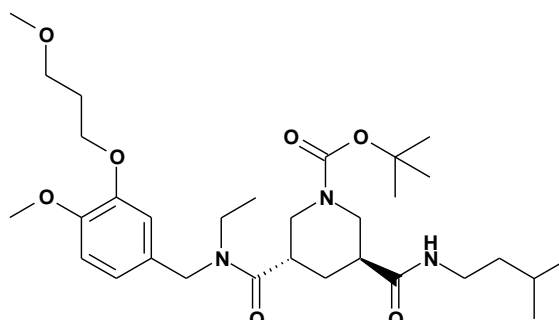


Сполуку прикладу 357 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 357.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1. Біле безбарвна олія; ІЕ-МС: $[M+H]^+=4,78$; ВЕРХ: $A_{Ret}=2,67$ хв.

Проміжний продукт 357.1

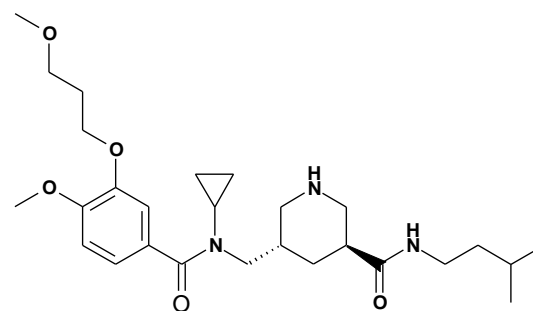
96282

730



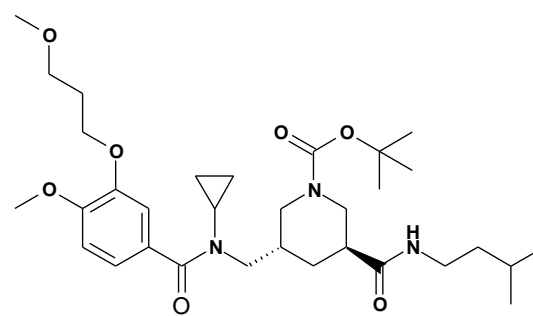
Проміжний продукт 357.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 352.2 (36,6 мг, 0,144 ммоль) із проміжним продуктом 58.2 (49,47 мг, 0,144 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=578$; ВЕРХ: $A_{Ret}=3,82$ хв.

Приклад 358



Сполуку прикладу 358 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 358.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $[M+H]^+=490$; ВЕРХ: $C_{Ret}=2,70$ хв.

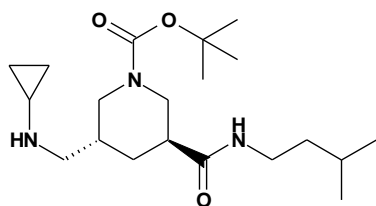
Проміжний продукт 358.1



Суміш проміжного продукту 58.4 (49 мг, 0,22 ммоль) і SOCl_2 (1,0 мл) в CH_2Cl_2 (1,0 мл) перемішують при 50°C протягом 3 год. Потім суміш концентрують у вакуумі, отриманий хлорангідрид кислоти при 0°C протягом 1 год обробляють проміжним продуктом 358.2 (53 мг, 0,14 ммоль) і Et_3N (0,030 мл, 0,22 ммоль) в CH_2Cl_2 (2,0 мл). Потім суміш концентрують у вакуумі, залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержують проміжний продукт 358.1: біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+=590$; ВЕРХ: $B_{Ret}=1,97$ хв.

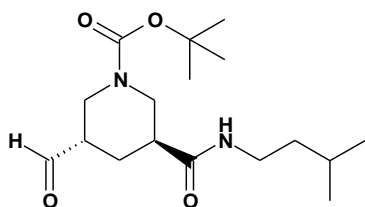
731

Проміжний продукт 358.2



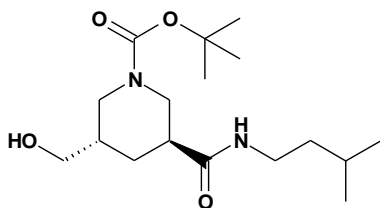
Проміжний продукт 358.2 синтезують шляхом відбудовного алкілювання циклопропіламіну (0,5 мол, 7,15 ммоль) проміжним продуктом 358.3 (778 мг, 2,38 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.3. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+ = 368$; ВЕРХ: $c_{Ret} = 2,67$ хв.

Проміжний продукт 358.3



До розчину проміжного продукту 358.4 (926 мг, 2,82 ммоль) в CH_2Cl_2 (14,1 мл) в атмосфері N_2 при КТ додають періодинан Десса-Мартіна (1,43 мг, 3,38 ммоль). Реакційну суміш перемішують при цій же температурі протягом 1 год. Потім реакцію зупиняють насиченим водним розчином $NaHCO_3$ і 5% водним розчином Na_2SO_3 при охолодженні в лазні з льодом, суміш екстрагують за допомогою $EtOAc$. Об'єднані органічні фази промивають водою і розсоллом, сушать над Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску та одержують проміжний продукт 358.3: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H = 288$; $\Delta t_{Ret} = 3,65$ хв.

Проміжний продукт 358.4

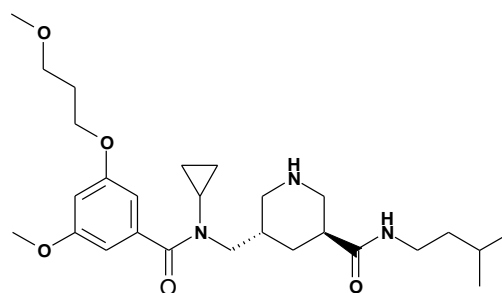


До розчину проміжного продукту 109.3 (1,06 г, 2,98 ммоль) у ТГФ (14 мл) в атмосфері N_2 при КТ додають $LiBH_4$ (129,8 мг, 5,96 ммоль). Реакційну суміш перемішують при цій же температурі протягом 2 год. Потім реакцію зупиняють шляхом додатка H_2O , суміш екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 , сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують при зниженому тиску та одержують проміжний продукт 358.4: біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H = 329$; $c_{Ret} = 2,91$ хв.

Приклад 359

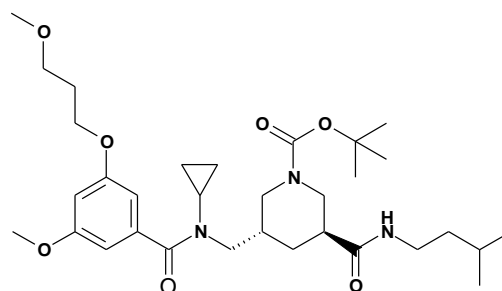
96282

732



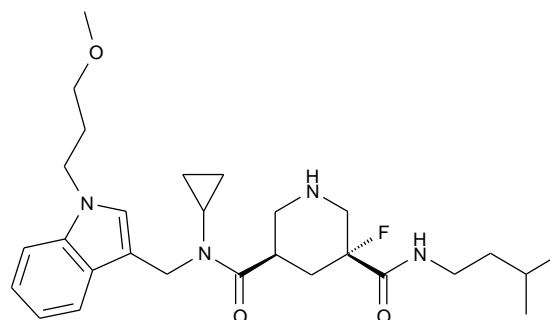
Сполуку прикладу 359 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 359.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $[M+H]^+ = 490$; ВЕРХ: $c_{Ret} = 2,91$ хв.

Проміжний продукт 359.1



Проміжний продукт 359.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 358.2 (56 мг, 0,15 ммоль) з 3-метокси-5-(3-метоксипропокси)-бензойною кислотою (одержують шляхом гідролізу проміжного продукту 37.5) аналогічно одержанню проміжного продукту 358.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: $[M+H]^+ = 590$; ВЕРХ: $c_{Ret} = 4,03$ хв.

Приклад 360



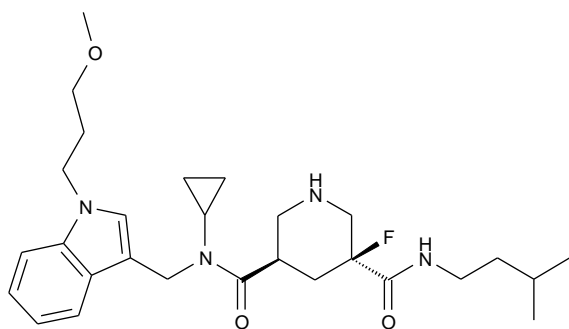
Сполуку прикладу 360 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 360.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1. ІЕ-МС: $M+H = 501$; $c_{Ret} = 3,19$ хв.

Приклад 361

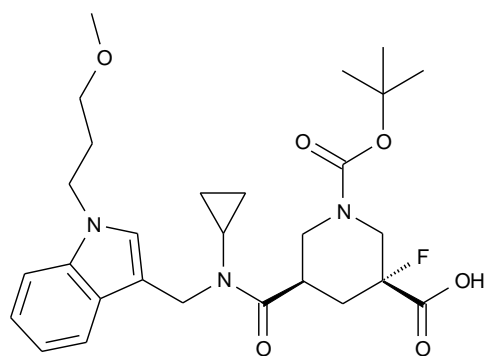
733

96282

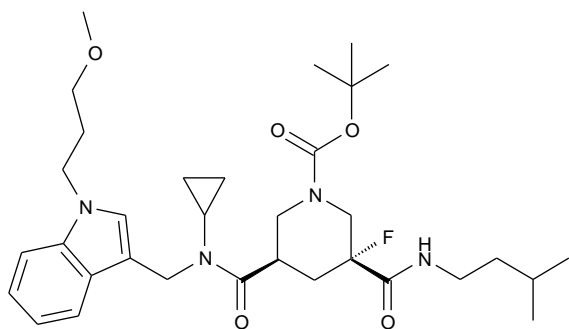
734



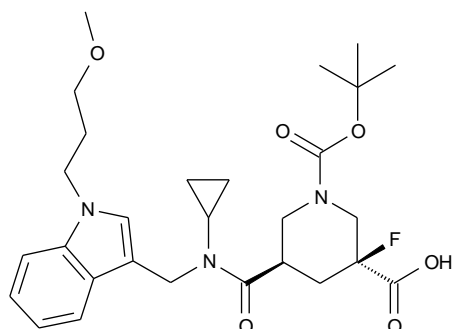
Сполуку прикладу 361 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 361.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1. ІЕ-МС: $M+H=501$; $A_{Ret}=3,00$ хв.
Проміжний продукт 361.1



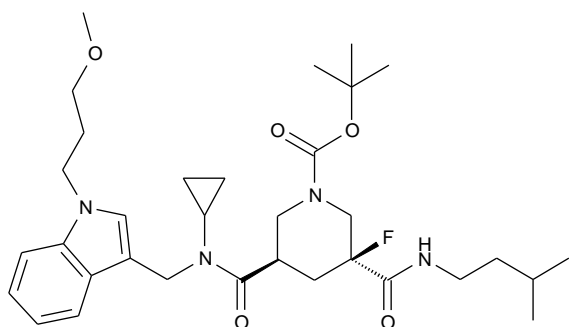
Проміжний продукт 360.2 синтезують шляхом омилення проміжного продукту 360.3 аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=532$; $A_{Ret}=3,65$ хв.
Проміжний продукт 361.2



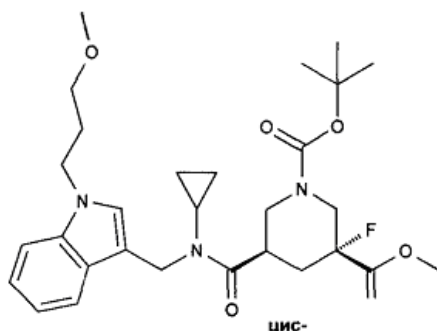
Проміжний продукт 361.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 361.2 (121,7 мг, 0,229 ммоль) з 3-метилбутиламином (0,027 мл, 0,23 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=601$; $A_{Ret}=4,74$ хв.
Проміжний продукт 361.1



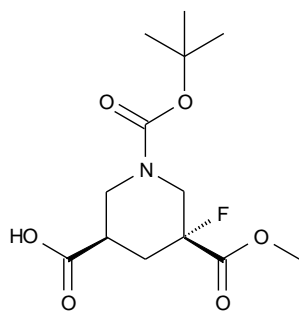
Проміжний продукт 361.2 синтезують шляхом омилення проміжного продукту 361.3 аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=532$; $A_{Ret}=3,68$ хв.
Проміжний продукт 360.3 і 361.3



Проміжний продукт 361.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 361.2 (180,8 мг, 0,34 ммоль) з 3-метилбутиламином (0,039 мл, 0,34 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=601$; $B_{Ret}=2,19$ хв.
Проміжний продукт 360.2

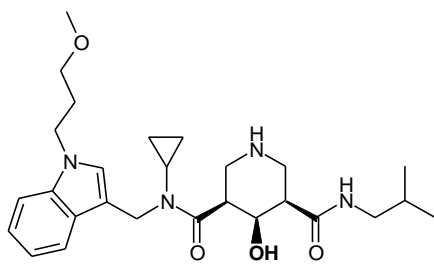


Проміжний продукт 360.3 і 361.3 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 360.4 (266,8 мг, 0,87 ммоль) із проміжним продуктом 1.3 (227 мол, 0,88 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 32.3. Відповідні цис-транс-суміші розділяють за допомогою хроматографії на силікагелі. Цис-3,5-піперидин, проміжний продукт 360.3: ІЕ-МС: $M+H=546$; $A_{Ret}=4,27$ хв. Транс-3,5-піперидин, проміжний продукт 361.3: ІЕ-МС: $M+H=546$; $A_{Ret}=4,25$ хв.
Проміжний продукт 360.4



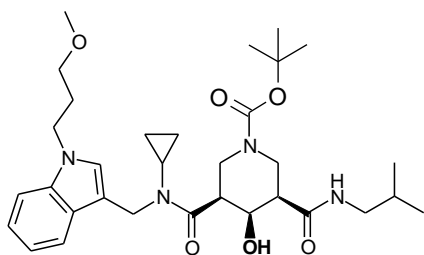
До розчину 1-трет-бутилового-3-метилового ефіру (рац)-піперидин-1,3,5-трикарбонової кислоти (214,2 мг, 0,74 ммоль) в ТГФ (20 мл) в атмосфері N_2 при $-78^\circ C$ повільно додають ДАЛ (0,89 мл 2 М у суміші ТГФ/гептан/2-етилбензол, 1,78 ммоль). Після перемішування при цій же температурі протягом 30 хв температурі реакційної суміші дають підвищитися до $0^\circ C$. Розчин перемішують при $0^\circ C$ протягом 15 хв, потім реакційну суміш прохолоджують до $-78^\circ C$. До розчину додають N-фторбензолсульфонамід (682,8 мг, 2,16 ммоль). Отриманий розчин перемішують при КТ протягом ночі. Реакцію зупиняють насиченим водним розчином NH_4Cl і насиченим водним розчином $KHSO_4$. Водну фазу екстрагують за допомогою $EtOAc$, органічну фазу сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують при зниженому тиску та одержують неочищений продукт. Неочищений продукт очищують за допомогою хроматографії на силікагелі та одержують проміжний продукт 360.4 у вигляді суміші цис-транс-ізомерів 3,5-піперидину. ІЕ-МС: $M+H^+ Bu=251$; $At_{Ret}=2,64, 2,78$ хв

Приклад 362



Сполуку прикладу 362 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 362.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 1. ІЕ-МС: $M+H^+=499$; $Bt_{Ret}=1,79$ хв.

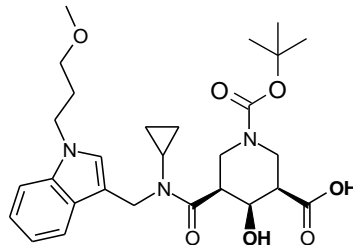
Проміжний продукт 362.1



Проміжний продукт 362.1 синтезують шляхом

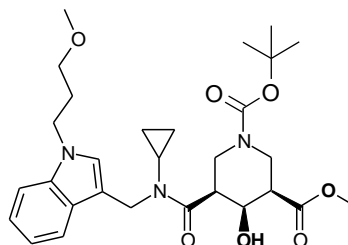
конденсації проміжного продукту 362.2 (108 мг, 0,204 ммоль) з ізоаміламіном (19,6 мг, 0,225 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.1. ІЕ-МС: $M+H^+=599$; $Bt_{Ret}=2,16$ хв.

Проміжний продукт 362.2



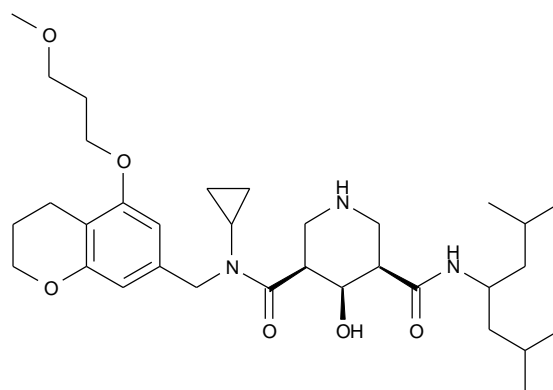
Проміжний продукт 362.2 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 362.3 (136 мг, 0,25 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. ІЕ-МС: $M+H^+=530$; $Bt_{Ret}=1,93$ хв.

Проміжний продукт 362.3



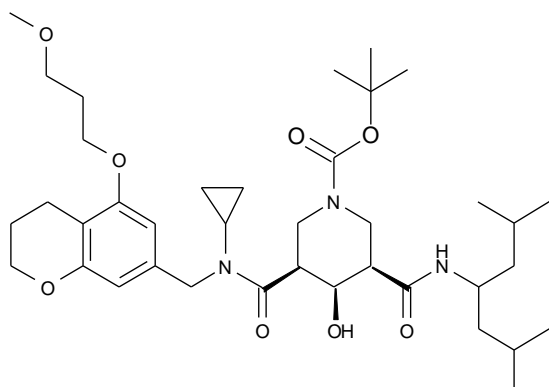
Проміжний продукт 362.3 синтезують шляхом конденсації 1-трет-бутилового-3-метилового ефіру (3R,4R,5S)-4-гідроксипіперидин-1,3,5-трикарбонової кислоти (X. Liang, A. Lohse, M. Bols J. Org. Chem. 2000, 65, 7432.) (100 мг, 0,33 ммоль) із проміжним продуктом 1.3 (94 мг, 0,363 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 13.3. ІЕ-МС: $M+H^+=544$; $Bt_{Ret}=2,07$ хв.

Приклад 363



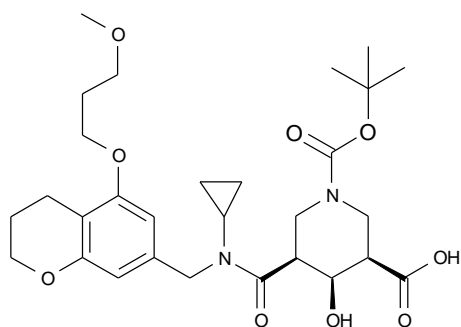
Сполуку прикладу 363 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 363.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $M+H^+=588$; $Ct_{Ret}=3,48$ хв.

Проміжний продукт 363.1



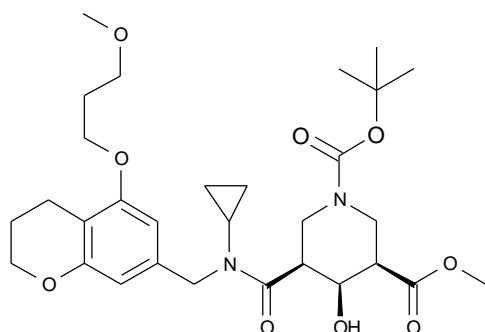
До розчину проміжного продукту 363.2 (170 мг, 0,3 ммоль) і 1-ізобутил-3-метилбутиламіну (65 мг, 0,36 ммоль) в ДМФ (2 мл) при 0°C додають EDCI.HCl (86 мг, 0,45 ммоль), HOAt (61 мг, 0,45 ммоль), потім суміш перемішують при кімнатній температурі. Через 3 год реакцію зупиняють за допомогою H₂O і екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднану органічну фазу послідовно промивають за допомогою H₂O, потім сушать над Na₂SO₄ і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та одержують проміжний продукт 363.1. ІЕ-МС: [M+H]⁺=688; ВЕРХ: c_tRet=5,18 хв.

Проміжний продукт 363.2



Проміжний продукт 363.2 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 363.3 аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2: ІЕ-МС: [M+H]⁺=3,65; ВЕРХ: c_tRet=563 хв.

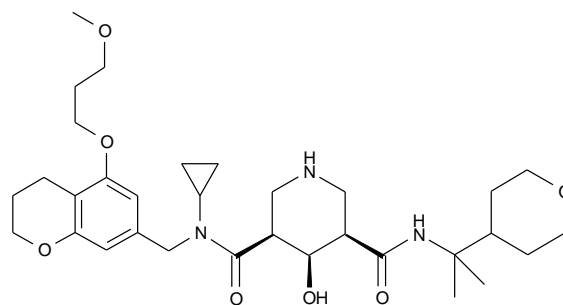
Проміжний продукт 363.3



Проміжний продукт 363.3 синтезують шляхом

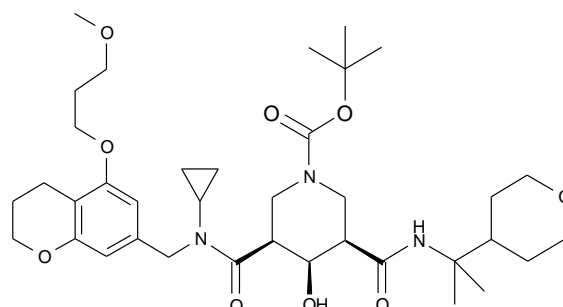
конденсації 1-трет-бутилового-3-метилового ефіру (3R,4R,5S)-4-гідроксипіперидин-1,3,5-трикарбоної кислоти (X. Liang, A. Lohse, M. Bols J. Org. Chem. 2000, 65, 7432) (91 мг, 0,3 ммоль) і циклопропіл-[5-(3-метоксипропокси)хроман-7-ілметил]аміну (96 мг, 0,33 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 363.1. Біла аморфна речовина; ІЕ-МС: [M+H]⁺=577; ВЕРХ: c_tRet=4,12 хв.

Приклад 364



Сполуку прикладу 364 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 364.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19 ІЕ-МС: M+H=588: c_tRet=2,99 хв.

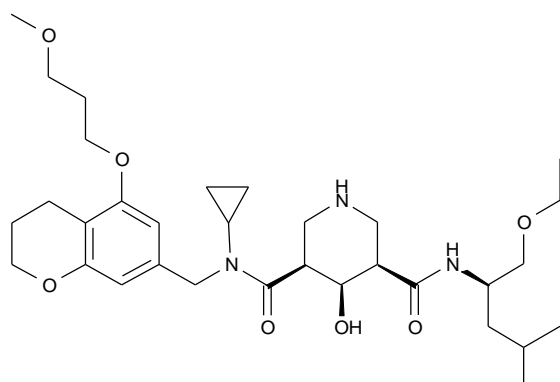
Проміжний продукт 364.1



Проміжний продукт 364.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 363.2 (38 мг, 0,21 ммоль) і 1-метил-1-(тетрагідропіран-4-іл)-етиламіну (38 мг, 0,21 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 363.3: ІЕ-МС: [M+H]⁺=688; ВЕРХ: c_tRet=4,24 хв.

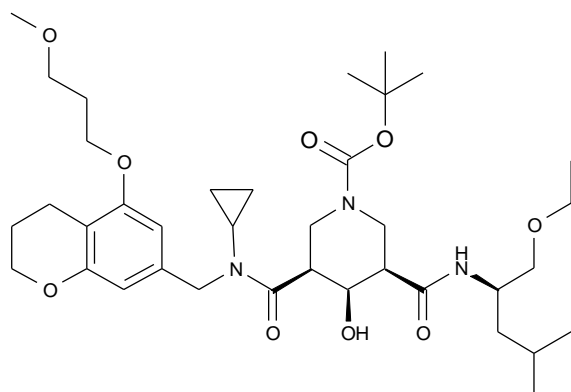
Приклад 365

739



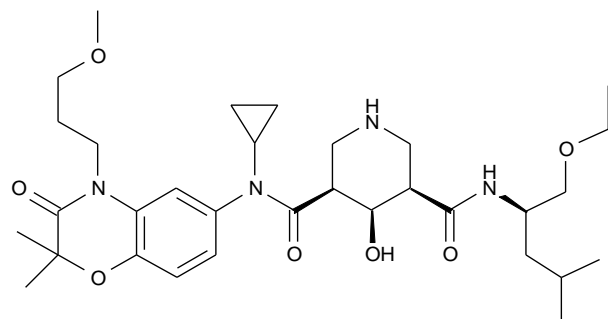
Сполуку прикладу 365 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 365.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=590$: $c_{\text{Ret}}=3,35$ хв.

Проміжний продукт 365.1



Проміжний продукт 365.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 363.2 (120 мг, 0,2 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 148.2 (37 мг, 0,2 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 363.3 у присутності Et_3N (31 мкл, 0,22 ммоль): ІЕ-МС: $M+H=690$: $c_{\text{Ret}}=4,67$ хв.

Приклад 366

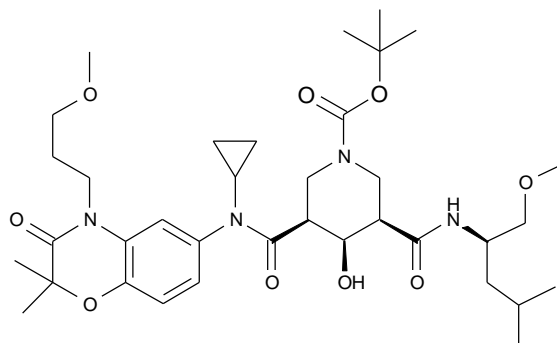


Сполуку прикладу 366 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 366.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=603$: $c_{\text{Ret}}=3,15$ хв.

96282

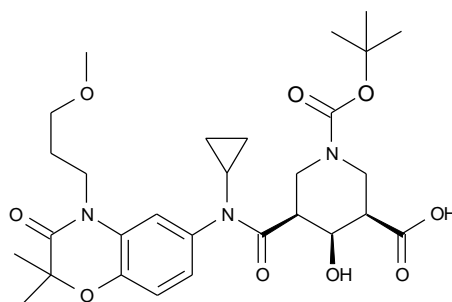
740

Проміжний продукт 366.1



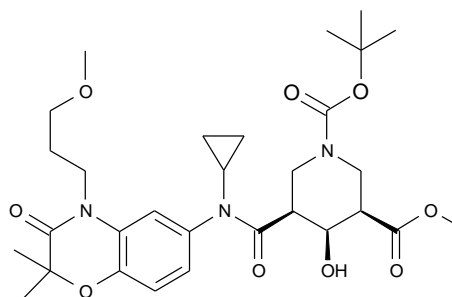
Проміжний продукт 366.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 366.2 (120 мг, 0,2 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 148.2 (25 мг, 0,13 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 363.3 у присутності Et_3N (20 мкл, 0,13 ммоль): ІЕ-МС: $M+H=703$: $c_{\text{Ret}}=4,45$ хв.

Проміжний продукт 366.2



Проміжний продукт 366.2 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 366.3 аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2: ІЕ-МС: $M+H=576$: $c_{\text{Ret}}=3,53$ хв.

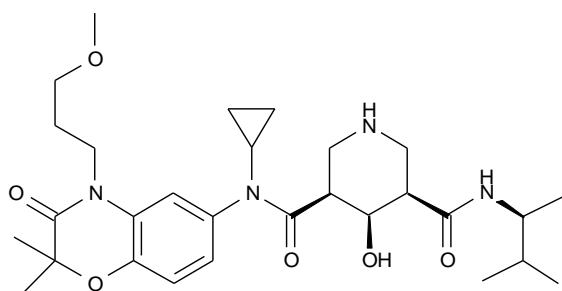
Проміжний продукт 366.3



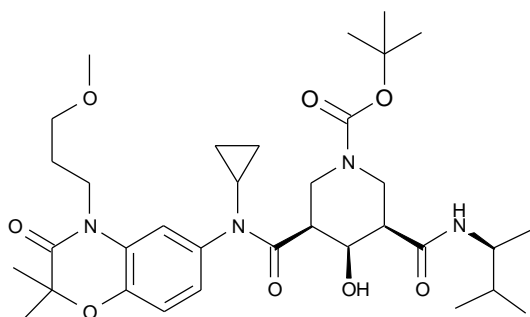
Проміжний продукт 366.3 синтезують шляхом конденсації 1-трет-бутилового-3-метилового ефіру (3R,4R,5S)-4-гідроксипіперидин-1,3,5-трикарбоної кислоти (X. Liang, A. Lohse, M. Bols J. Org. Chem. 2000, 65, 7432.) і проміжного продукту 87.2 аналогічно одержанню проміжного продукту 19.1: ІЕ-МС: $M+H=590$: $c_{\text{Ret}}=3,86$ хв.

Приклад 367

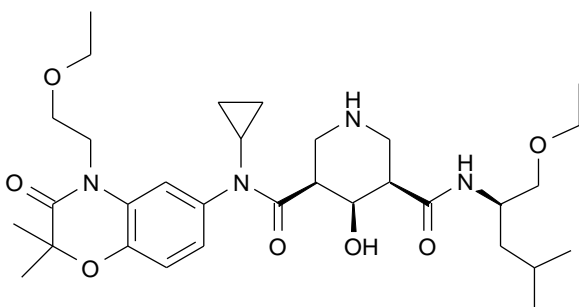
741



Сполуку прикладу 367 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 367.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=545$: $c_{Ret}=2,87$ хв.
Проміжний продукт 367.1



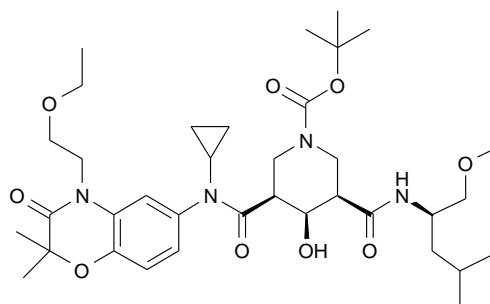
Проміжний продукт 367.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 366.2 (60 мг, 0,1 ммоль) і (S)-(+)-2-аміно-3-метилбутану (14 мкл, 0,12 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 363.3 у присутності Et_3N (20 мкл, 0,13 ммоль): ІЕ-МС: $M+H=645$: $c_{Ret}=4,16$ хв.
Приклад 368



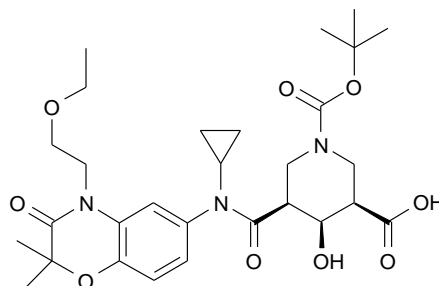
Сполуку прикладу 368 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 368.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19: ІЕ-МС: $M+H=603$: $c_{Ret}=3,22$ хв.
Проміжний продукт 368.1

96282

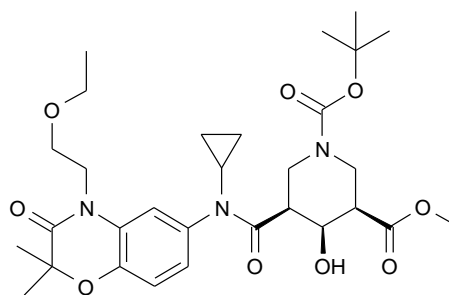
742



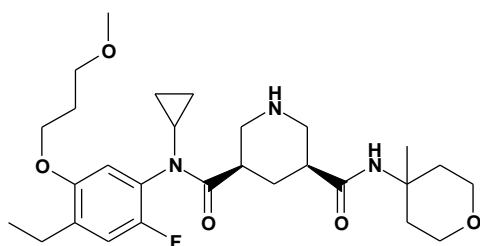
Проміжний продукт 368.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 368.2 (100 мг, 0,18 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 148.2 (35 мг, 0,19 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 363.3 у присутності Et_3N (30 мкл, 0,22 ммоль): ІЕ-МС: $M+H=703$: $c_{Ret}=4,56$ хв.
Проміжний продукт 368.2



Проміжний продукт 368.2 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 368.3 аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2: ІЕ-МС: $M+H=576$: $c_{Ret}=3,66$ хв.
Проміжний продукт 368.3

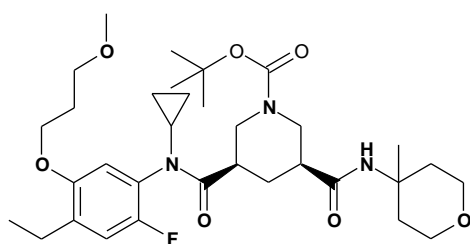


Проміжний продукт 368.3 синтезують шляхом конденсації 1-трет-бутилового-3-метилового ефіру (3R,4R,5S)-4-гідроксипіперидин-1,3,5-трикарбонової кислоти (X. Liang, A. Lohse, M. Bols J. Org. Chem. 2000, 65, 7432.) і проміжного продукту 150.2 аналогічно одержанню проміжного продукту 19.1: ІЕ-МС: $M+H=590$: $c_{Ret}=4,03$ хв.
Приклад 369



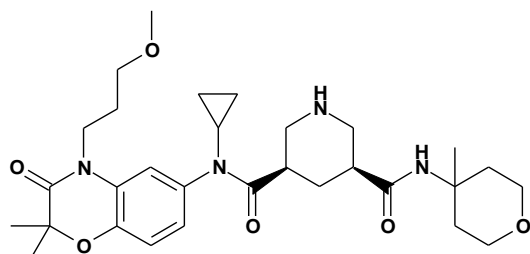
Сполуку прикладу 369 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 369.1 (60 мг, 0,1 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 123. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=520$: $ct_{Ret}=3,17$ хв.

Проміжний продукт 369.1



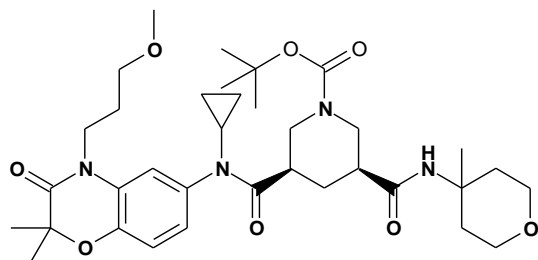
Проміжний продукт 369.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 308.2 (100 мг, 0,19 ммоль) і 4-метил тетрагідропіран-4-іламіну (43 мг, 0,21 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Проміжний продукт 369.1: безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=620$: $At_{Ret}=3,85$ хв.

Приклад 370



Сполуку прикладу 370 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 370.1 (62 мг, 0,09 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 123. Біла аморфна речовина, ІЕ-МС: $M+H=557$: $ct_{Ret}=2,77$ хв.

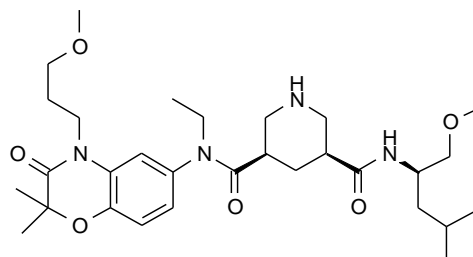
Проміжний продукт 370.1



Проміжний продукт 370.1 синтезують шляхом

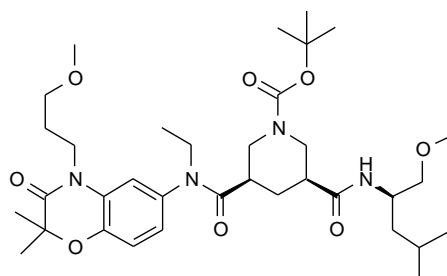
конденсації проміжного продукту 108.2 (100 мг, 0,18 ммоль) і 4-метилтетрагідропіран-4-іламіну (43 мг, 0,23 ммоль) аналогічно одержанню проміжного продукту 1.1. Проміжний продукт 370.1: безбарвна олія, ІЕ-МС: $M+H=657$: $At_{Ret}=3,32$ хв.

Приклад 371



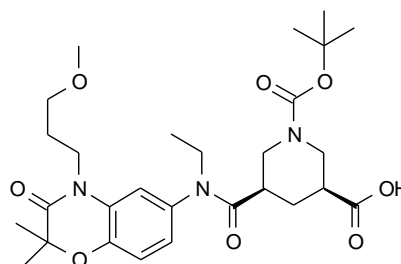
Сполуку прикладу 371 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 371.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. Біла речовина: $M+H=575$: $At_{Ret}=3,33$ хв.

Проміжний продукт 371.1



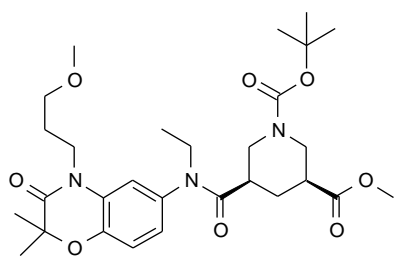
Проміжний продукт 371.1 синтезують шляхом конденсації проміжного продукту 371.2 (100 мг, 0,18 ммоль) і гідрохлориду проміжного продукту 148.2 (40 мг, 0,22 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 19 у присутності Et_3N (31 мкл, 0,22 ммоль). Проміжний продукт 371.1: ІЕ-МС: $M+H=675$: $At_{Ret}=4,51$ хв.

Проміжний продукт 371.2



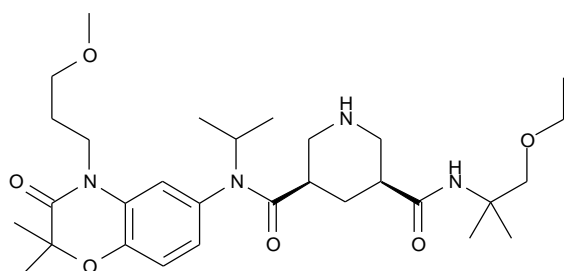
Проміжний продукт 371.2 синтезують шляхом гідролізу проміжного продукту 371.3 аналогічно одержанню проміжного продукту 13.2. ІЕ-МС: $M+H=548$: $ct_{Ret}=3,25$ хв.

Проміжний продукт 371.3



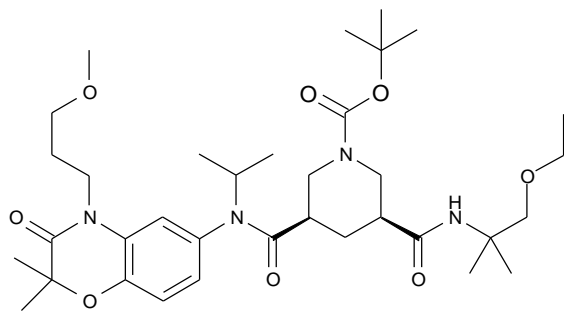
Проміжний продукт 371.3 синтезують шляхом конденсації (3R,5S)-вихідної речовини і проміжного продукту 127.2 аналогічно одержанню проміжного продукту 19.1. Проміжний продукт 371.3: ІЕ-МС: $M+N=562$: $\alpha_{\text{Ret}}=4,16$ хв

Приклад 372



Сполуку прикладу 372 синтезують шляхом видалення захисної групи із проміжного продукту 372.1 аналогічно одержанню сполуки прикладу 19. ІЕ-МС: $M+N=561$: $\alpha_{\text{Ret}}=3,28$ хв.

Проміжний продукт 372.1



Проміжний продукт 372.1 синтезують шляхом

конденсації проміжного продукту 207.2 (140 мг, 0,25 ммоль) і проміжного продукту 246.2 (46 мг, 0,3 ммоль) аналогічно одержанню сполуки прикладу 19 у присутності Et_3N (42 мкл, 0,30 ммоль). Проміжний продукт 372.1: ІЕ-МС: $M+N=661$: $\alpha_{\text{Ret}}=4,44$ хв.

Приклад 373: М'які капсули

5000 Капсул з м'якого желатину, кожна з яких містить у якості активного інгредієнту 0,05 г кожної зі сполук формули I, зазначених у кожному з попередніх прикладів, готують у такий спосіб:

Сполука

Активний інгредієнт 250 г

Lauroglykol 2 л

Методика готування: Здрібнений у порошок активний інгредієнт суспендують в Lauroglykol® (пропіленглікольлаурат, Gattefossé S.A., Saint Priest, France) і розмелюють в подрібнюючому пристрої зі зволоженням з одержанням часток розміром приблизно від 1 до 3 мкм. Потім порції суміші по 0,419 г за допомогою машини для заповнення капсул поміщають у капсули з м'якого желатину.

Приклад 375: Таблетки, що містять сполуки формули I

Таблетки зазначеного нижче складу, що включають у якості активного інгредієнту 100 мг кожної зі сполук формули I, зазначених у кожному з попередніх прикладів, готують за стандартними методиками:

Сполука

Активний інгредієнт 100 мг

Кристалічна лактоза 240 мг

Avicel 80 мг

PVPPXL 20 мг

Aerosil 2 мг

Стерат магнію 5 мг

447 мг

Методика приготування: Активний інгредієнт змішують з носіями і пресують за допомогою таблетуючої машини (Korsch EKO, діаметр штампа 10 мм).

Avicel® являє собою мікрокристалічну целюлозу (FMC, Philadelphia, USA). PVPPXL являє собою зшитий полівінілпіролідон (BASF, Germany). Aerosil® являє собою діоксид кремнію (Degussa, Germany).