



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76443 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07C 311/29 (2006.01)

C07D 295/26 (2006.01)

C07C 311/27 (2006.01)

C07C 311/58 (2006.01)

C07D 295/12 (2006.01)

A61K 31/18

A61P 11/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ФЕНЕТАНОЛАМІНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РЕСПІРАТОРНИХ ХВОРОБ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, КОМБІНАЦІЯ ТА СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ЧИ ЛІКУВАННЯ СТАНУ, ДЛЯ ЯКОГО ПОКАЗАНО СЕЛЕКТИВНИЙ АГОНІСТ В₂-АДРЕНОРЕЦЕПТОРА

1

2

(21) 2003087450

(22) 11.02.2002

(24) 15.08.2006

(86) PCT/EP02/01387, 11.02.2002

(31) 0103630.0

(32) 14.02.2001

(33) GB

(31) 0126998.4

(32) 09.11.2001

(33) GB

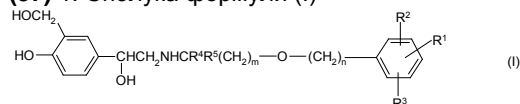
(46) 15.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.

(72) Біг'гадайк Кіт, GB, Коу Дайан Мері, GB, Едні Дін Дейвід, GB, Голтон Абігейл, GB, Лукер Брайан Едгар, GB, Монтіт Майкл Джон, GB, Мур Ребекка Джейн, GB, Пател Раджнікант, GB, Прокопіу Панайотіс Александру, GB, Гантріп Стівен Баррі, GB

(73) ГЛАКСО ГРУП ЛІМІТЕД, GB

(56) GB 2140800 A, 05.12.1984
EP 0416951 A, 13.03.1991

(57) 1. Сполука формули (I)



або її сіль або сольват, в яких

m є цілим числом від 2 до 8;

n є цілим числом від 3 до 11;

за умови, що m + n є від 5 до 19;

R¹ є -XSO₂NR⁶R⁷,де X є -(CH₂)_p або C₂₋₆ алкенілен;

R⁶ та R⁷, кожний незалежно, вибрано з групи, що складається з гідрогену, C₁₋₆ алкілу, C₃₋₇ циклоалкілу, C(O)NR⁸R⁹, фенілу та феніл(C₁₋₄алкіл)-,

або R⁶ та R⁷, разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членне нітрогеновмісне кільце,

та R⁶ та R⁷, кожний, як варіант, заміщений одним або двома замісниками, вибраними з групи, що складається з атома галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкоксилу, гідроксизаміщеного C₁₋₆алкоксилу, -CO₂R⁸, -SO₂NR⁸R⁹, -CONR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R⁹ або 5-, 6- або 7-членного гетероциклічного кільця;

R⁸ та R⁹ незалежно вибрано з групи, що складається з атома гідрогену, C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, фенілу та феніл(C₁₋₄алкіл)-; та p є цілим числом від 0 до 6;

R² та R³ незалежно вибрано з групи, що складається з атома гідрогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкоксилу, атома галогену, фенілу та C₁₋₆галогеналкілу; та R⁴ та R⁵ незалежно вибрано з групи, що складається з атома гідрогену та C₁₋₄алкілу, за умови, що загальне число атомів карбону у R⁴ та R⁵ не перевищує 4.

2. Сполука формули (I) за п. 1 або її сіль або сольват, в яких групу R¹ приєднано до мета-позиції відносно зв'язку -O-(CH₂)_n.

3. Сполука формули (I) за п. 1 або 2 або її сіль або сольват, в яких група R¹ є -SO₂NR⁶R⁷, де R⁶ та R⁷ незалежно вибрано з групи, що складається з гідрогену та C₁₋₆алкілу.

4. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-3 або її сіль або сольват, в яких R¹ є -SO₂NH₂.

5. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-4 або її сіль або сольват, в яких обидва R⁴ та R⁵ є гідроген.

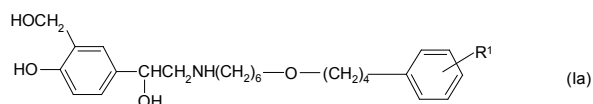
6. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-5 або її сіль або сольват, в яких m є 5 або 6, а n є 3 або 4 за умови, що m + n є 8, 9 або 10.

7. Сполука формули (Ia):

(13) C2

(11) 76443

(19) UA



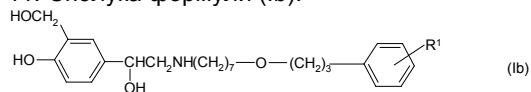
або її сіль або сольват, в яких R^1 визначено у п. 1 для формули (I).

8. Сполука формули (Ia) за п. 7 або її сіль або сольват, в яких R^1 є $-SO_2NR^6R^7$, де R^6 та R^7 незалежно вибрано з групи, що складається з гідрогену та C_{1-6} алкілу.

9. Сполука формули (Ia) за п. 7 або 8 або її сіль або сольват, в яких R^1 є SO_2NH_2 .

10. Сполука формули (Ia) за будь-яким з пп. 7-9 або її сіль або сольват, в яких R^1 приєднано до метопозиції відносно зв'язку $-O-(CH_2)_4$.

11. Сполука формули (Ib):



або її сіль або сольват, в яких R^1 визначено у п. 1 для формули (I).

12. Сполука формули (Ib) за п. 11 або її сіль або сольват, в яких R^1 є $-SO_2NR^6R^7$, де R^6 та R^7 незалежно вибрано з групи, що складається з гідрогену та C_{1-6} алкілу.

13. Сполука формули (Ib) за п. 11 або 12 або її сіль або сольват, в яких R^1 є SO_2NH_2 .

14. Сполука формули (Ib) за будь-яким з пп. 11-13 або її сіль або сольват, в яких R^1 приєднано до метопозиції відносно зв'язку $-O-(CH_2)_3$.

15. Сполука формули (I) або (Ia) за п. 1 або 7, якою є 3-(4-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гексил]окси)бутил)бензолсульфонамід, або її сіль або сольват.

16. Сполука формули (I) або (Ia) за п. 1 або 7, якою є 3-(4-[[6-((2S)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гексил]окси)бутил)бензолсульфонамід, або її сіль або сольват.

17. Сполука формули (I) або (Ia) за п. 1 або 7, якою є 3-(4-[[6-((2R/S)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гексил]окси)бутил)бензолсульфонамід, або її сіль або сольват.

18. Сполука формули (I) або (Ib) за п. 1 або 11, якою є 3-(3-[[7-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гептил]окси)пропіл)бензолсульфонамід, або її сіль або сольват.

19. Сполука формули (I) або (Ib) за п. 1 або 11, якою є 3-(3-[[7-((2S)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гептил]окси)пропіл)бензолсульфонамід, або її сіль або сольват.

20. Сполука формули (I) або (Ib) за п. 1 або 11, якою є 3-(3-[[7-((2R/S)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гептил]окси)пропіл)бензолсульфонамід, або її сіль або сольват.

21. Сполука за будь-яким з пп. 1-20, сіль або сольват якої є фармацевтично прийнятними.

22. Сполука за будь-яким з пп. 1-21, яка має форму солі, утвореної з фармацевтично прийнятної кислоти, вибраної з групи, що складається з цинамової,

заміщеної цинамової, трифенілоцтової, сульфамової, сульфанілової, нафталінакрилової, бензойної, 4-метоксибензойної, 2- або 4-гідроксибензойної, 4-хлорбензойної та 4-фенілбензойної кислот.

23. Сполука за п. 15, якою є цинамат 3-(4-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гексил]окси)бутил)бензолсульфонамід.

24. Сполука за п. 15, якою є 1-гідроксинафтоат 3-(4-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гексил]окси)бутил)бензолсульфонамід.

25. Сполука за п. 15, якою є 4-фенілбензоат 3-(4-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гексил]окси)бутил)бензолсульфонамід.

26. Сполука за п. 15, якою є трифенілацетат 3-(4-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гексил]окси)бутил)бензолсульфонамід.

27. Сполука за п. 15, якою є 4-метилцинамат 3-(4-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гексил]окси)бутил)бензолсульфонамід.

28. Сполука за п. 15, якою є 4-метоксицинамат 3-(4-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гексил]окси)бутил)бензолсульфонамід.

29. Сполука за п. 15, якою є 3-(2-нафталініл)-2-пропаноатова сіль 3-(4-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гексил]окси)бутил)бензолсульфонамід.

30. Сполука за п. 18, якою є (E)-3-(нафталін-2-іл)-2-пропеноат 3-(3-[[7-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гептил]окси)пропіл)бензолсульфонамід.

31. Сполука за п. 18, якою є 4-фенілбензоат 3-(3-[[7-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гептил]окси)пропіл)бензолсульфонамід.

32. Сполука за п. 18, якою є трифенілацетат 3-(3-[[7-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гептил]окси)пропіл)бензолсульфонамід.

33. Сполука за п. 18, якою є 4-фенілціанамат 3-(3-[[7-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гептил]окси)пропіл)бензолсульфонамід.

34. Сполука за п. 18, якою є сульфамат 3-(3-[[7-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гексил]окси)бутил)бензолсульфонамід.

тил)феніл]етил]аміно)гептил]окси]пропіл)бензолсульфонамід.

35. Сполука за п. 18, якою є сульфанілат 3-(3-[[7-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил]аміно)гептил]окси]пропіл)бензолсульфонамід.

36. Спосіб профілактики чи лікування клінічного стану у ссавця, наприклад людини, для якого показано селективний агоніст β_2 -адренорецептора, при якому застосовують терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I), (Ia) або (Ib) за будь-яким з пп. 1–35, або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

37. Сполука формули (I), (Ia) або (Ib) за будь-яким з пп. 1–35 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват для застосування у медичній терапії.

38. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I), (Ia) або (Ib) за будь-яким з пп. 1–35 або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват та фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.

39. Комбінація, що містить сполуку формули (I), (Ia) або (Ib) за будь-яким з пп. 1–35 або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват та один або більше інших терапевтичних інгредієнтів.

40. Комбінація за п. 39, де іншим терапевтичним інгредієнтом є інгібітор PDE4, або антихолінергічний засіб, або кортикостероїд.

41. Комбінація за п. 39, що містить сполуку формули (I), (Ia) або (Ib) за будь-яким з пп. 1–35 або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват та S-флуорметилловий естер 6 α , 9 α -дифлуор-17 α - [(2-фуранілкарбоніл)окси]-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -карботіонової кислоти.

42. Комбінація за п. 41, в якій сполукою формули (I) є 3-(4-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил]аміно)гексил]окси]бутил)бензолсульфонамід або її сіль або сольват.

43. Комбінація за п. 41, в якій сполукою формули (I) є 3-(3-[[7-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил]аміно)гептил]окси]пропіл)бензолсульфонамід або її сіль або сольват.

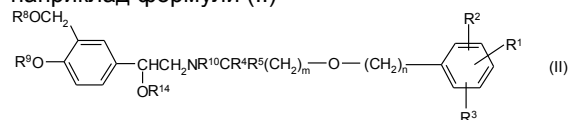
44. Комбінація за п. 39, що містить сполуку формули (I), (Ia) або (Ib) за будь-яким з пп. 1–35 або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват та S-флуорметилловий естер 6 α , 9 α -дифлуор-11 β -гідрокси-16 α -метил-17 α - [(4-метил-1,3-тіазол-5-карбоніл)окси]-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -карботіонової кислоти.

45. Комбінація за п. 44, в якій сполукою формули (I) є 3-(4-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил]аміно)гексил]окси]бутил)бензолсульфонамід або її сіль або сольват.

46. Комбінація за п. 44, в якій сполукою формули (I) є 3-(3-[[7-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил]аміно)гептил]окси]пропіл)бензолсульфонамід або її сіль або сольват.

47. Сполука формули (I), (Ia) або (Ib) за будь-яким з пп. 1–35 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, яку призначено для виробництва медикаменту для профілактики чи лікування клінічного стану, для якого показано селективний агоніст β_2 -адренорецептора.

48. Спосіб отримання сполуки формули (I), (Ia) або (Ib) за будь-яким з пп. 1–35 або її солі або сольвату, який полягає в тому, що (а) знімають захист із захищеного інтермедіату, наприклад формули (II)

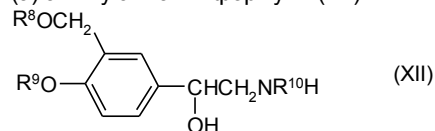


або його солі або сольвату, де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m та n визначено для сполуки формули (I), (Ia) або (Ib), а групи R^8 , R^9 та R^{10} кожна окремо є атомом гідрогену або захисною групою, за умови, що щонайменше одна з груп R^8 , R^9 та R^{10} є захисною групою, а R^{14} є атомом гідрогену або захисною групою;

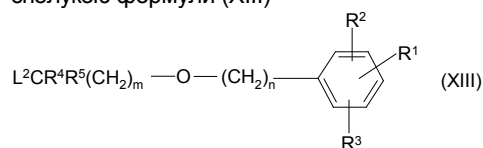
(б) після чого у будь-якому порядку

(i) довільно видаляють будь-яку захисну групу, (ii) із суміші енантіомерів довільно відділяють будь-який енантіомер, (iii) продукт довільно перетворюють у його відповідну сіль або сольват.

49. Спосіб отримання сполуки формули (I), (Ia) або (Ib) за будь-яким з пп. 1–35 або її солі або сольвату, який полягає в тому, що (а) алкілюють амін формули (XII)



де групи R^8 та R^9 та R^{10} кожна окремо є атомом гідрогену або захисною групою, сполукою формули (XIII)



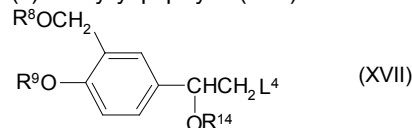
де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m та n визначено для сполуки формули (I) або (Ia), а L^2 є відповідною групою;

(б) після чого у будь-якому порядку

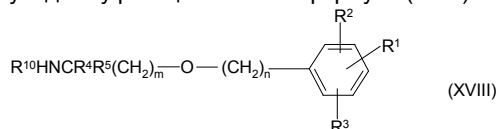
(i) довільно видаляють будь-яку захисну групу, (ii) із суміші енантіомерів довільно відділяють будь-який енантіомер, (iii) продукт довільно перетворюють у його відповідну сіль або сольват.

50. Спосіб отримання сполуки формули (I), (Ia) або (Ib) за будь-яким з пп. 1–35 або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, який полягає в тому, що

(а) сполуку формули (XVII):

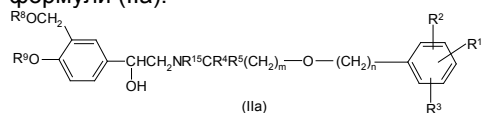


де R^8 , R^9 та R^{14} визначено у п. 48, а L^4 є відхідною групою,
уводять у реакцію з аміном формули (XVIII):



де $R^1 - R^5$, R^{10} , m та n визначено у п. 48,
(б) після чого у будь-якому порядку
(i) довільно видаляють будь-яку захисну групу,
(ii) із суміші енантіомерів довільно відділяють будь-який енантіомер,
(iii) продукт довільно перетворюють у його відповідну сіль або сольват.

51. Спосіб отримання сполуки формули (I), (Ia) або (Ib) за будь-яким з пп. 1–35 або її солі або сольвату, який полягає в тому, що
(а) видаляють хіральний допоміжник зі сполуки формули (IIa):

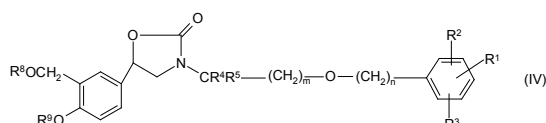
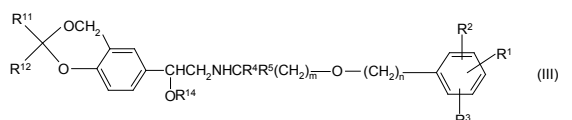
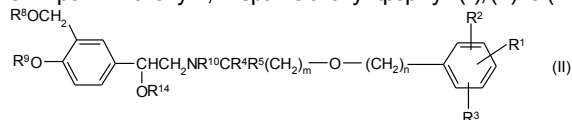


де $R^1 - R^5$, R^8 , R^9 , m та n визначено вище, а R^{15} є хіральним допоміжником;

(б) після чого у будь-якому порядку

(i) довільно видаляють будь-яку захисну групу,
(ii) із суміші енантіомерів довільно відділяють будь-який енантіомер,
(iii) продукт довільно перетворюють у його відповідну сіль або сольват.

52. Проміжні сполуки, вибрані з сполук формул (II), (III) та (IV):



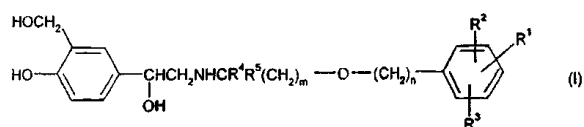
де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^8, R^9, R^{10}$ та R^{14} , m та n визначено у п. 47, а R^{11} та R^{12} незалежно вибрано з групи, що складається з гідрогену, C_{1-6} алкілу або арилу.

Представлений винахід стосується похідних фенетаноламіну, способу їх отримання, композицій, що їх містять та їх застосування у медицині, зокрема при профілактиці та лікуванні респіраторних хвороб.

Деякі фенетаноламінові сполуки відомі у рівні техніки як такі, що мають селективну стимулювальну дію на β_2 -адренорецептори, а тому використовувані при лікуванні бронхіальної астми та споріднених розладів. Так, GB 2140800 описує фенетаноламінові сполуки, що включають 4-гідрокси- α^1 -[[[6-(4-фенілбутоксигексил)аміно]метил]-1,3-бензолдиметанол 1-гідрокси-2-нафталінкарбоксилат (салметерол-ксинафоат), який зараз застосовують клінічно при лікуванні таких медичних станів.

Хоч салметерол та інші комерційно доступні агоністи β_2 -адренорецептору є ефективними бронхорозширювачами, максимум протяжності дії є 12 годин, відтак часто потрібна подвійна добова доза. Тому існує клінічна необхідність у сполуках, що мають потужну та селективну стимулювальну дію на β_2 -адренорецептори і мають корисний профіль дії.

Згідно з представленим винаходом, запропоновано сполуку формули (I)



або її сіль, сольват, або фізіологічно функціо-

нальне похідне, де:

m представляє ціле число від 2 до 8;

n представляє ціле число від 3 до 11, переважно від 3 до 7;

за умови, що $m+n$ дорівнює від 5 до 19, переважно від 5 до 12;

R^1 представляє $-XSO_2NR^6R^7$

де X представляє $-(CH_2)_p-$ або C_{2-6} алкенілен;

R^6 та R^7 незалежно вибрані з групи: атом гідрогену, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, $C(O)NR^8R^9$, феніл, та феніл(C_{1-4} алкіл)-,

або R^6 та R^7 , разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6-, або 7-членне нітрогено-вмісне кільце,

та R^6 та R^7 , кожний, як варіант, заміщені одним або двома замісниками, вибраними з групи, атом галогену, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{1-6} алкоксил, гідрокси-заміщений C_{1-6} алкоксил, $-CO_2R^8$, $-SO_2NR^8R^9$, $-CONR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, або 5-, 6- або 7-членне гетероциклічне кільце;

R^8 та R^9 незалежно вибрані з групи: атом гідрогену, C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, феніл, та феніл(C_{1-4} алкіл)-;

а p представляє ціле число від 0 до 6, переважно від 0 до 4;

R^2 та R^3 незалежно вибрані з групи: атом гідрогену, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкоксил, атом галогену, феніл, та C_{1-6} галогеналкіл; а

R^4 та R^5 незалежно вибрані з групи: атом гідрогену та C_{1-4} алкіл за умови, що загальне число атомів карбону у R^4 та R^5 не перевищує 4.

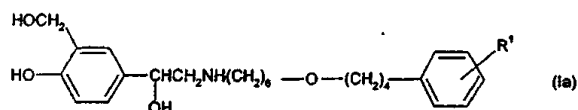
У сполуках формули (I) групу R^1 переважно приєднано до мета-позиції відносно $-O-$ через $(CH_2)_n-$.

R^1 переважно представляє групу $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ де R^6 та R^7 незалежно вибрані з групи: атом гідрогену та C_{1-6} алкіл, більш переважно R^1 представляє групу $-\text{SO}_2\text{NH}_2$.

R^4 та R^5 переважно незалежно вибрані з групи атом гідрогену та метил, більш переважно R^4 та R^5 обидва представляють атом гідрогену.

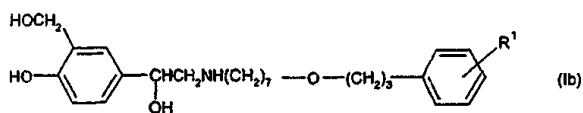
m придатно дорівнює 4, 5, або 6, а n придатно дорівнює 3, 4, 5 або 6. Переважно m дорівнює 5 або 6, а n дорівнює 3 або 4, так щоб $m+n$ дорівнювало 8, 9 або 10, переважно 9.

Згідно з переважним аспектом винаходу, запропоновано сполуку формули (Ia)



або її сіль, сольват, або фізіологічно функціональне похідне, де R^1 визначено вище для формули (I).

Згідно з наступним переважним аспектом винаходу, запропоновано сполуку формули (Ib)



або її сіль, сольват, або фізіологічно функціональне похідне, де

R^1 визначено вище для формули (I).

У сполуках формул (Ia) та (Ib), групу R^1 переважно приєднано у мета-позиції відносно зв'язку $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$ або $-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$, відповідно.

У сполуках формул (Ia) та (Ib), R^1 переважно представляє $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ де R^6 та R^7 незалежно вибрані з групи: атом гідрогену та C_{1-6} алкіл, більш переважно R^1 представляє $-\text{SO}_2\text{NH}_2$.

Слід розуміти, що представлений винахід охоплює усі комбінації певних та переважних груп, описаних вище.

Кращі сполуки винаходу включають:

3-(4-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)-

аміно)гексил]окси}бутил)бензолсульфонамід;

4-(4-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)-

аміно)гексил]окси}бутил)бензолсульфонамід;

2-(4-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)-

аміно)гексил]окси}бутил)бензолсульфонамід;

3-(4-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)-

аміно)гексил]окси}бутил)-N-

метилбензолсульфонамід;

2-(гідроксиметил)-4-((1R)-1-гідрокси-2-[(6-4-[3-(морфолін-4-ілсульфоніл)-

феніл]бутоксигексил]аміно)етил]фенол;

3-(4-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)-

аміно)гексил]окси}бутил)-N,M-

диметилбензолсульфонамід;

3-(4-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)-

аміно)гексил]окси}бутил)-N-

ізопропілбензолсульфонамід;

N-(трет-бутил)-3-(4-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]-

етил]аміно)гексил]окси}бутил)бензолсульфонамід;

2-(гідроксиметил)-4-((1R)-1-гідрокси-2-[(6-4-[3-

(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл]-

бутоксигексил]аміно)етил]фенол;

1-[3-(4-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-

(гідроксиметил)феніл]етил]аміно)-

гексил]окси}бутил)феніл]метансульфонамід;

3-(5-[[5-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-

(гідроксиметил)феніл]етил]-

аміно)пентил]окси}пентил)бензолсульфонамід;

3-(3-[[7-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-

(гідроксиметил)феніл]етил]-

аміно)гептил]окси}пропіл)бензолсульфонамід;

3-{6-[4-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-

(гідроксиметил)феніл]етил]-

аміно)бутоксигексил]бензолсульфонамід;

4-[3-(4-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-

(гідроксиметил)феніл]етил)-

аміно)гексил]окси}бутил)феніл]бутан-1-

сульфонамід;

3-(5-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-

(гідроксиметил)феніл]етил]-

аміно)гексил]окси}пентил)бензолсульфонамід;

3-(6-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-

(гідроксиметил)феніл]етил)-

аміно)гексил]окси}гексил]бензолсульфонамід;

3-(3-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-

(гідроксиметил)феніл]етил)-

аміно)гексил]окси}пропіл)бензолсульфонамід;

3-(4-[[5-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-

(гідроксиметил)феніл]етил]аміно)пентил]-

окси}бутил)бензолсульфонамід;

1-[2-(4-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-

(гідроксиме-

тил)феніл]етил]аміно)гексил]окси}бутил)феніл]мет

ансулфонамід;

1-[4-(4-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-

(гідроксиметил)феніл]етил]аміно)гексил]-

окси}бутил)феніл]метансульфонамід;

N-[3-(аміносурфоніл)феніл]-3-(4-[[6-((2R)-2-

гідрокси-2-[4-гідрокси-3-

(гідроксиме-

тил)феніл]етил]аміно)гексил]окси}бутил)бензолсул

ьфонамід;

N-бензил-3-(4-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-

гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил]-

аміно)гексил]окси}бутил)бензолсульфонамід;

4-((1R)-2-[(6-4-[3-

((етиламі-

но)карбоніл]аміно)сульфоніл)феніл]бутоксигексил

аміно]-1-гідроксіетил]-1-гідрокси-2-

(гідроксиметил)бензол;

3-(4-[[6-((2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-

(гідроксиметил)феніл]етил]аміно)гексил]окси}-

бутил)бензолсульфонамід;

3-(4-[[6-((2S)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-

(гідроксиметил)феніл]етил]аміно)гексил]-

окси}бутил)бензолсульфонамід;

N-[4-((3-(4-[[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-

(гідроксиметил)феніл]етил)-

амі-

но)гексил]окси}бутил)феніл]сульфоніл]аміно)фені

л)ацетамід

N-циклобутил-3-(4-{[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]-етил)аміно]гексил}окси)бутил)бензолсульфонамід;

N-циклогексил-3-(4-{[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)-аміно]гексил}окси)бутил)бензолсульфонамід;

3-(4-{[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)-аміно]гексил}окси)бутил)-N-(2-морфолін-4-ілетил)бензолсульфонамід;

N-[2-(2-гідроксіетокси)етил]-3-(4-{[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гексил}окси)бутил)бензолсульфонамід;

N-(4-флуорфеніл)-3-(4-{[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гексил}окси)бутил)бензолсульфонамід;

N-[4-(аміносальфоніл)феніл]-3-(4-{[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гексил}окси)бутил)бензолсульфонамід;

2-(гідроксиметил)-4-((1R)-1-гідрокси-2-[(6-(4-[3-(піперазин-1-ілсульфоніл)феніл]бутокси)гексил)аміно]етил)фенол;

3-(4-{[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)-аміно]гексил}окси)бутил)-N-((1-бметил-1-фенілетил)бензолсульфонамід;

5-(4-{[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]-етил)аміно]гексил}окси)бутил)-2-метоксибензолсульфонамід;

3-(4-{[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гексил}окси)бутил)-5-пентилбензолсульфонамід;

(E)-2-[3-(4-{[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)-аміно]гексил}окси)бутил)феніл]-N-метилетенсульфонамід;

2-[3-(4-{[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гексил}окси)бутил)феніл]етансульфонамід;

5-(4-{[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гексил}окси)бутил)[1,1'-дифеніл]-3-сульфонамід;

3-флуор-5-(4-{[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гексил}окси)бутил)бензолсульфонамід;

5-(4-{[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гексил}окси)бутил)-3-трифлуорметилбензолсульфонамід;

3-(4-{[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гексил}окси)бутил)-5-метилбензолсульфонамід ацетат;

N-{[3-(4-{[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гексил}окси)бутил)феніл]сульфоніл}гліцин;

N²-[3-(4-{[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гексил}окси)бутил)феніл]сульфоніл}гліцинамід;

та їх солі, сольвати, або фізіологічно функціо-

нальні похідні.

Зокрема кращі сполуки винаходу включають:

3-(4-{[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)-аміно]гексил}окси)бутил)бензолсульфонамід;

3-(4-{[6-((2S)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)-аміно]гексил}окси)бутил)бензолсульфонамід;

3-(4-{[6-((2R/S)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)-аміно]гексил}окси)бутил)бензолсульфонамід;

3-(3-{[7-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)-аміно]гептил}окси)пропіл)бензолсульфонамід;

3-(3-{[7-((2S)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)-аміно]гептил}окси)пропіл)бензолсульфонамід;

3-(3-{[7-((2R/S)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)-аміно]гептил}окси)пропіл)бензолсульфонамід;

та їх солі, сольвати, або фізіологічно функціональні похідні.

З цих сполук 3-(4-{[6-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)аміно]гексил}окси)бутил)бензолсульфонамід та 3-(3-{[7-((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)-аміно]гептил}окси)пропіл)бензолсульфонамід є особливо переважними.

У дефініції R¹, де R⁶ та R⁷ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 5-, 6-, або 7-членне нітрогено-вмісне кільце, термін "5-, 6-, або 7-членне нітрогено-вмісне кільце" означає 5-, 6-, або 7-членне насичене або ненасичене кільце, як включає сульфонамідний атом нітрогену та, як варіант, 1 або 2 інші гетероатоми незалежно вибрані з атомів кисню, нітрогену та сульфору. Придатні приклади такого кільця включають піперидиніл, морфолініл, та піперазиніл.

У дефініції R¹ конкретно довірливі замісники на R⁶ та R⁷, термін "5-, 6-, або 7-членне гетероциклічне кільце" означає 5-, 6-, або 7-членне повністю або частково насичене або ненасичене кільце, яке включає 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з атомів кисню, нітрогену та сульфору. Придатні приклади такого кільця включають піроліл, фурил, тієніл, піридиніл, піразиніл, піридазиніл, імідазоліл, тетразоліл, тетразоліл, охазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, піперидиніл, морфолініл та піперазиніл.

У дефініції X, термін "алкенілен" включає обидві цис та транс структури. Придатні приклади алкеніленгруп включають -CH=CH-.

Сполуки формул (I), (Ia) та (Ib) включають асиметричний центр, а саме атом карбону групи -CH(OH)-. Представлений винахід охоплює обидва (S) та (R) енантіомери у по суті чистій формі або у суміші у будь-яких пропорціях.

Подібно, там, де R⁴ та R⁵ є різними групами, атом карбону, до якого вони приєднані, є асиметричним центром та представлений винахід охоплює обидва (S) та (R) енантіомери по цьому центру у по суті чистій формі або у суміші у будь-яких пропорціях.

Отже сполуки формул (I), (Ia) та (Ib) включа-

ють усі енантіомери та діастереоізомери, а також їх суміші у будь-яких пропорціях.

Солі та сольвати сполук формул (I), (Ia) та (Ib), які є придатними для застосування у медицині є такими, де протиіон або асоційований розчинник є фармацевтично прийнятними. Однак, солі та сольвати, що мають фармацевтично неприйнятні протиіони або асоційовані розчинники знаходяться в рамках представленого винаходу, наприклад, для застосування як інтермедіатів при отриманні інших сполук формул (I), (Ia) та (Ib) та їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, та фізіологічно функціональних похідних.

Термін "фізіологічно функціональні похідні" означає хімічні похідні сполуки формули (I), (Ia) або (Ib), що мають такі ж фізіологічні функції, як вихідна сполука формули (I), (Ia) -або (Ib), наприклад, можливим перетворенням у тілі.

Згідно з представленим винаходом, приклади фізіологічно функціональних похідних включають естери.

Придатні солі згідно з винаходом включають солі, утворені органічними та неорганічними кислотами або основами. Фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі включають солі, утворені з гідрохлоридною, гідробромідною, сульфатною, лимонною, винною, фосфатною, молочною, піровиноградною, оцтовою, трифлуороцтовою, трифенілоцтовою, сульфамовою, сульфаніловою, янтарною, щавлевою, фумаровою, малеїною, яблучною, глутаміною, аспарагіною, оксалооцтовою, метансульфоною, етансульфоною, арилсульфоною (наприклад п-толуолсульфоною, бензолсульфоною, нафталінсульфоною або нафталіндисульфаноною), саліциловою, глутаровою, глюконою, трикарбалловою, цинамовою, заміщеної цинамовою (наприклад, заміщеною фенілом, метилом, метоксилом або галогеном цинамовою, що включають 4-метил та 4-метоксицинамову кислоту), аскорбіною, олеїною, нафтоїною, гідроксинафтоїною (наприклад 1- або 3-гідрокси-2-нафтоїною), нафталінакриловою (наприклад нафталін-2-акриловою), бензойною, 4-метоксибензойною, 2- або 4-гідроксибензойною, 4-хлорбензойною, 4-фенілбензойною, бензолакриловою (наприклад 1,4-бензолдіакриловою) та ізетіоною кислотами. Фармацевтично прийнятні солі основ включають солі амонію, такі солі лужних металів, як солі натрію та калію, такі солі лужноземельних металів, як солі кальцію та магнію, та солі з такими органічними основами, як дициклогексиламін та N-метил-D-глюкамін.

Переважаю, такі кращі сполуки винаходу, як 3-(4-{{6-(((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)-феніл]етил)аміно)гексил}окси}бутил)бензолсульфонамід та 3-(3-{{7-(((2R)-2-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл]етил)-аміно)гептил}-окси}пропіл)-бензолсульфонамід запропоновані у формі кристалічної солі, наприклад вибрані з солей, представлених нижче в експериментальному розділі. Вказані кристалічні солі мають сприятливі фізичні властивості так як низьку гігроскопічність та/або збільшену стабільність. Зокрема переважні

солі включають цинамат, 4-метоксицинамат, 4-метилцинамат, нафталінпропеноат та 4-фенілцинамат.

Фармацевтично прийнятні естери сполук формул (I), (Ia) та (Ib) можуть мати гідроксильну групу, перетворену у C₁₋₆алкільний, арильний, арилC₁₋₆алкільний, або амінокислотний естер.

Як згадано вище, сполуки формул (I), (Ia) та (Ib) є селективними агоністами β₂-адренорецептору, як продемонстровано, використовуючи зчитування функціональних або репортерних генів з ліній клітин, трансфектованих бета-адренорецепторами людини, як описано нижче. Сполуки згідно з представленим винаходом також мають потенційну можливість поєднання довгої протяжності дії зі швидким початком дії. Далі, деякі сполуки показали збільшений терапевтичний індекс у тваринних моделях відносно наявних довгодіючих бронхорозширювальних β₂-агоністів. Як такі, сполуки винаходу можуть бути придатними для застосування раз на добу.

Сполуки формул (I), (Ia) та (Ib) та їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати та фізіологічно функціональні похідні мають застосування при профілактиці та лікуванні клінічних станів, для яких показаний селективний агонія β₂-адренорецептору. Такі стани включають хвороби, асоційовані з оборотною обструкцією дихальних шляхів, як-то астма, хронічні обструктивні хвороби легенів (COPD) (наприклад, хронічний та астматичний бронхіт, емфізема), інфекція респіраторного тракту та хвороба вищого респіраторного тракту (наприклад, риніт, що включає сезонний та алергічний риніт).

Інші стани, як можна лікувати, включають передчасні пологи, депресію, застійну серцеву недостатність, хвороби шкіри (наприклад, запальні, алергічні, псоріазні та проліферативні хвороби шкіри), стани, де бажане зниження кислотності у шлунку (наприклад, укривання виразками шлунку та кишечника) та м'язову слабкість.

Відповідно, представлений винахід стосується способу профілактики чи лікування клінічного стану у ссавця, як-то людини, для якого показаний селективний агоніст β₂-адренорецептору, спосіб включає застосування терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятої солі, сольвату або фізіологічно функціонального похідного. Зокрема, представлений винахід стосується таких профілактики чи лікування хвороби, асоційованої з оборотною обструкцією дихальних шляхів, як-то астма, хронічна обструктивна хвороба легенів (COPD), інфекція респіраторного тракту або хвороба вищого респіраторного тракту. Згідно з наступним аспектом представлений винахід стосується такого способу профілактики чи лікування клінічного стану, вибраного з передчасні пологи, депресію, застійну серцеву недостатність, хвороби шкіри (наприклад, запальні, алергічні, псоріазні та проліферативні хвороби шкіри), стани, де бажане зниження кислотності у шлунку (наприклад, укривання виразками шлунку та кишечника) або м'язової слабкості.

Альтернативно, запропоновано також сполуку формули (I), (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, або фізіологічно функціо-

нальне похідне для застосування у терапії, зокрема, для застосування при профілактиці чи лікуванні клінічного стану у ссавця, як-то людини, для якого показаний селективний агоніст β_2 -адренорецептору. Зокрема, запропоновано сполуку формули (I), (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, або фізіологічно функціональне похідне для профілактики чи лікування хвороби, асоційованої з оборотною обструкцією дихальних шляхів, як-то астма, хронічна обструктивна хвороба легенів (COPD), інфекція респіраторного тракту або хвороба вищого респіраторного тракту. Згідно з наступним аспектом запропоновано сполуку формули (I), (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, або фізіологічно функціональне похідне для профілактики чи лікування клінічного стану, вибраного з передчасних пологів, депресії, застійної серцевої недостатності, хвороб шкіри (наприклад, запальних, алергічних, псоріазних та проліферативних хвороб шкіри), станів, де бажане зниження кислотності у шлунку (наприклад, укривання виразками шлунку та кишечника) або м'язової слабкості.

Представлений винахід стосується також застосування сполуки формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або фізіологічно функціонального похідного у виробництві медикаменту для профілактики чи лікування клінічного стану, для якого показаний селективний агоніст β_2 -адренорецептору, наприклад хвороб, асоційованих з оборотною обструкцією дихальних шляхів, як-то астма, хронічна обструктивна хвороба легенів (COPD), інфекція респіраторного тракту або хвороба вищого респіраторного тракту. Згідно з наступним аспектом запропоновано сполуку формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, або фізіологічно функціональне похідне у виробництві медикаменту для профілактики чи лікування клінічного стану, вибраного з передчасних пологів, депресії, застійної серцевої недостатності, хвороб шкіри (наприклад, запальних, алергічних, псоріазних та проліферативних хвороб шкіри), станів, де бажане зниження кислотності у шлунку (наприклад, укривання виразками шлунку та кишечника) та м'язової слабкості.

Кількість сполуки формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або фізіологічно функціонального похідного, що потрібна для досягнення терапевтичної дії безумовно залежатиме від певної сполуки, шляху застосування, лікуємого суб'єкту, та певного лікуємого розладу або хвороби. Сполуки винаходу можна застосовувати інгаляцією у дозі від 0,0005мг до 10мг, переважно від 0,005мг до 0,5мг. Межі доз для дорослої людини є загалом від 0,0005мг до 100мг на добу, а переважно від 0,01мг до 1мг на добу.

При тому, що можливо сполуку формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, або фізіологічно функціональне похідне можна застосовувати поодиночі, краще представляти її як фармацевтичну композицію.

Відповідно, представлений винахід стосується крім того фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (I), (Ia) або (Ib) або її фармацев-

тично прийнятну сіль, сольват, або фізіологічно функціональне похідне та фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт, та, як варіант, один або більше інших терапевтичних інгредієнтів.

Надалі, термін "активний інгредієнт" означатиме сполуку формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, або фізіологічно функціональне похідне.

Композиції включають композиції, придатні для перорального, парентерального (включаючи підшкірне, інтрадермальне, внутрішньом'язове, внутрішньовенне та внутрішньосуглобове), інгаляцію (включаючи високодисперсні порошки або, які можна отримувати засобами різних типів дозованих аерозолів від тиском, розпилювачів або вдувачів), ректального та локального (включаючи дермальне, букальне, сублінгвальне та інтраокулярне) застосування, хоч найпридатніший шлях може залежати, наприклад, від стану та розладу реципієнта. Композиції можна зручно представляти у формі одиної дози та можна отримувати будь-якими способами, добре відомими у рівні техніки фармакопеї. Усі способи включають етап поєднання активного інгредієнту з носієм, який складається з одного або більше допоміжних інгредієнтів. Загалом, композиції отримують однорідним та ретельним змішуванням активного інгредієнту з рідкими носіями або високодисперсними твердими носіями або обома, а далі, якщо необхідно, формування продукту у потрібну композицію.

Композиції представленого винаходу, придатні для перорального застосування, можна представляти як дискретні одиниці, як-то капсули, облатки або таблетки, кожна з яких містить попередньо визначену кількість активного інгредієнту; як порошок або гранули; як розчин або суспензію у водній або неводній рідині; або як рідку емульсію масло-у-воді або вода-у-маслі. Активний інгредієнт можна також представляти як болюс, електуарій або пасту.

Таблетку можна виробляти пресуванням або відливкою, як варіант, з одним або більше допоміжними інгредієнтами. Пресовані таблетки можна отримувати пресуванням у придатному агрегаті активного інгредієнту у вільно сипучій формі, як-то порошок або гранули, як варіант, змішані зі зв'язувальним засобом, змашувачем, інертним розріджувачем, поверхнево-активним або диспергувальним засобом. Відлиті таблетки можна виробляти відливкою у придатному агрегаті суміші порошку сполуки з інертним рідким розріджувачем. Таблетки можуть, як варіант, бути покритими або надрізаними і їх можна формувати для забезпечення повільного або контрольованого вивільнення з них активного інгредієнту.

Композиції для парентерального застосування включають водні та неводні стерильні розчини для ін'єкцій, як можуть містити анти-оксиданти, буфери, бактеріостатики та розчинні добавки, як роблять композицію ізотонічною з кров'ю реципієнта; та водні та неводні стерильні суспензії, які можуть включати суспендувальні засоби та згущувачі. Композиції можна представляти у одиної дозових або багато-дозових контейнерах, наприклад герметизованих ампулах та склянках, та мо-

жуть зберігатися у висушеному сублімаційному (ліофілізованому) стані, що потребує тільки додавання стерильного рідкого носія, наприклад сольового розчину або води для ін'єкцій, негайно перед застосуванням. Незаплановані розчини та суспензії для ін'єкцій можна отримувати з раніше описаних стерильних порошків, гранул та таблеток.

Сухі композиції порошку для локальної доставки у легені інгаляцією можна, наприклад, представляти у капсулах та патронах, наприклад, з желатину, або блістерах, наприклад, з ламінованої алюмінієвої фольги, для застосування у інгаляторі або вдувачі. Композиції загалом містять змішаний порошок для інгаляції зі сполуки винаходу та придатної порошкової основи (речовини носія), як-то лактоза або крохмаль. Застосування лактози є переважним. Кожна капсула або патрон можуть загалом містити 20-10мг сполуки формули (I), як варіант, у комбінації з іншим терапевтично активним інгредієнтом. Альтернативно, сполуку винаходу можна представляти без ексципієнтів. Упаковані композиції можуть бути придатними для одинично-дозової або багато-дозової доставки. У випадку багато-дозової доставки композиція може бути попередньо дозованою (наприклад, як у Diskus, дивися GB 2242134 або Diskhaler, дивися GB 2178965, 2129691 та 2169265) або дозованою при застосуванні (наприклад, як у Turbuhaler, дивися EP 69715). Прикладом однодозового пристрою є Rotahaler (дивися GB 2064336). Пристрій для інгаляції Diskus містить подовжену стрічку, створену з основного листа, що має множинність переривчастих порожнин вздовж її довжини та покриваючого герметично але з можливістю відшаровування герметизованого листа, створюючи множинність контейнерів, кожний контейнер має композицію для інгаляції, що містить сполуку формули (I) переважно з лактозою. Переважно, стрічка є достатньо гнучкою, щоб бути скрученою у рулон. Покриваючий лист та основний лист переважно мають ведучі кінцеві частини, які не герметизовані одна стосовно іншої та щонайменше одна з ведучих кінцевих частин є створеною так, щоб бути приєднаною до засобів намотки. Також, переважно герметична склейка між основним та покриваючим листами простягається на повну ширину. Покриваючий лист може переважно бути відірваним від основного листа у напрямі від першого кінця вказаного основного листа.

Спрей-композиції для локальної доставки у легені інгаляцією можна, наприклад, формувати як водні розчини або суспензії або як аерозолі, доставлені з упаковок під тиском, як-то дозувальний інгалятор, з застосуванням придатного зріджуваного пропеленту. Аерозольні композиції, придатні для інгаляції, можуть бути суспензією або розчином та містити загалом сполуку формули (I), як варіант, у комбінації з іншим терапевтично активним інгредієнтом та придатним пропелентом, як-то флуорокарбон або гідрогено-вмісний хлорфлуорокарбон або їх суміші, зокрема гідрофлуоралкани, наприклад, дихлордифлуорметан, трихлорфлуорметан, дихлортетрафлуоретан, особливо 1,1,1,2-тетрафлуоретан, 1,1,1,2,3,3,3-гептафлуор-*n*-пропан або їх суміш. Діоксид карбону або інший придатний газ можна також застосовувати як про-

пелент. Аерозольні композиції можуть бути вільними від ексципієнту або можуть, як варіант, містити додаткові композиційні ексципієнти, добре відомі у рівні техніки, як-то сурфактанти, наприклад, олеїнову кислоту або лецитин та співрозчинники, наприклад, етанол. Композиції під тиском загалом зберігають у каністрі (наприклад, алюмінієвій каністрі), закритій клапаном (наприклад, дозувальним клапаном) з активатором у мундштуку.

Медикаменти для застосування інгаляцією бажано мають контрольований розмір частинок. Оптимум розміру частинок для інгаляції у бронхіальну систему є звичайно 1-10мкм, переважно 2-5мкм. Частинки, що мають розмір вище 20мкм є загалом надто великими для досягнення невеликих дихальних шляхів. Для досягнення цього розміру частинок частинки активного інгредієнту, які продукують, можна зменшувати у розмірі звичайними засобами, наприклад, мікронізацією. Потрібну фракцію можна відділити струмом повітря або просіюванням. Переважно, частинки повинні бути кристалічними. Коли застосовують ексципієнт, як-то лактозу, загалом, розмір частинок ексципієнту повинен бути набагато більше, ніж медикаменту в рамках представленого винаходу. Коли ексципієнтом є лактоза, вона звичайно повинна бути змеленою лактозою, де не більше, ніж 85% частинок лактози мають MMD 60-90мкм та не менше, ніж 15% мають MMD менше, ніж 15мкм.

Інтраназальні спреї можна формувати з водними або неводними носіями додаванням таких засобів, як згущувачі, буферні солі або кислоту чи луг для підгонки рН, засоби ізотонічності або антиоксиданти.

Розчини для інгаляції розпиленням можна формувати з водним носієм додаванням таких засобів, як кислота або луг, буферні солі, засоби ізотонічності або антимікробні засоби. Вони можуть бути стерилізованими фільтруванням або нагріванням в автоклаві, або представленими як нестерильний продукт.

Композиції для ректального застосування можна представляти як супозиторій зі звичайними носіями, як-то масло какао або поліетиленгліколь.

Композиції для локального застосування у роті, наприклад букально або сублінгвально, включають коржі, що містять активний інгредієнт у смаковій основі, як-то сахароза та камедь акації або трагаканту, та пастилки, що містять активний інгредієнт у основі, як-то желатин та гліцерин або сахароза та камедь акації.

Кращі композиції одиничної дози є тими, що містять ефективну дозу активного інгредієнту, яку визначено вище, або прийнятну його фракцію.

Слід розуміти, що на додаток до інгредієнтів, зокрема, згаданих вище, композиції цього винаходу можуть включати інші звичайні у рівні техніки засоби з огляду на тип розглянутої композиції, наприклад композиції, придатні для перорального застосування, можуть включати смакові засоби.

Сполуки та фармацевтичні композиції згідно з винаходом можна застосовувати у комбінації з одним або більше іншими терапевтичними засобами або включати їх, наприклад, засобами, вибраними з анти-запальних, антихолінергічних (зокрема антагоністів рецепторів M₁, M₂, M₁/M₂ або M₃),

інших агоністів β_2 -адренорецептору, антиінфекційних засобів (наприклад, антибіотиків, антивірусних засобів), або антигістамінних засобів. Винахід стосується тому згідно з наступним аспектом комбінації, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або фізіологічно функціональне похідне разом з одним або більше іншими терапевтично активними засобами, наприклад вибраними з анти-запального засобу (наприклад кортикостероїду або NSAID), антихолінергічного засобу, інших агоністів β_2 -адренорецептору, антиінфекційного засобу (наприклад, антибіотику або антивірусного засобу), або антигістамінного засобу. Кращими є комбінації, що містять сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або фізіологічно функціональне похідне разом з кортикостероїдом, антихолінергічним засобом та/або інгібітором PDE-4. Кращі комбінації є такими, що містять один чи два інші терапевтичні засоби.

Фахівцям зрозуміло, що прийнятні інші терапевтичні інгредієнти можна застосовувати у формі солей, (наприклад, солей лужних металів або солей амінів чи як кислот-адитивних солей), або проліків, або естерів (наприклад, нижчих алкіл-естерів), або як сольвати (наприклад, гідрати) для оптимізації активності, стабільності та/або фізичних характеристик (наприклад, розчинності) терапевтичного інгредієнту. Фахівцям також ясно, що прийнятні терапевтичні інгредієнти можна застосовувати у оптично чистій формі.

Придатні анти-запальні засоби включають кортикостероїди та NSAID. Придатні кортикостероїди, як можна застосовувати у комбінації зі сполуками винаходу, є тими пероральними та інгаляційними кортикостероїдами та їх проліками, як мають анти-запальну активність. Приклади включають метил-преднізолон, преднізолон, дексаметазон, флукаризон-пропіонат, 6 α ,9 α -дифлуор-17 α -[(2-фуранілкарбоніл)окси]-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксо-андроста-1,4-дієн-17 β -карботіонової кислоти S-флуорметилловий естер, 6 α ,9 α -дифлуор-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксо-17 α -пропіонілокси-андроста-1,4-дієн-17 β -карботіонової кислоти S-(2-оксо-тетрагідро-фуран-3S-іл)-естер, естери беклометазону (наприклад, 17-пропіонатний естер або 17,21-дипропіонатний естер), естери будезоніду, флунізоліду, мометазону (наприклад, фуоратні естери), триамцинолон-ацетонід, рофлепонід, циклезонід, бутіксокорт-пропіонат, RPR-106541 та ST-126. Кращі кортикостероїди включають флукаризон-пропіонат, 6 α ,9 α -дифлуор-17 α -[(2-фуранілкарбоніл)окси]-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксо-андроста-1,4-дієн-17 β -карботіонової кислоти S-флуорметилловий естер, 6 α ,9 α -дифлуор-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксо-17 α -пропіонілокси-андроста-1,4-дієн-17 β -карботіонової кислоти S-флуорметилловий естер, більш переважно 6 α ,9 α -дифлуор-17 α -[(2-фуранілкарбоніл)окси]-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксо-андроста-1,4-дієн-17 β -карботіонової кислоти S-флуорметилловий естер.

Придатні NSAID включають натрію кромоглікат, недокроміл-натрій, інгібітори фосфодіестерази (PDE) (наприклад, теофілін, інгібітори PDE4 або змішані інгібітори PDE3/PDE4), антагоністи лейко-

триєну, інгібітори синтезу лейкотриєну, інгібітори iNOS, інгібітори триптази та еластази, антагоністи інтегрину бета-2 та агоністи або антагоністи аденозину рецептору (наприклад, агоністи аденозину 2a), антагоністи цитокіну (наприклад, антагоністи хемокіну) або інгібітори синтезу цитокіну. Придатні інші агоністи β_2 -адренорецептору включають салметерол (наприклад, як ксинафоат), салбутамол (наприклад, як сульфат або вільну основу), формотерол (наприклад, як фумарат), фенотерол або тербуталін та їх солі.

Окремий інтерес представляє застосування сполуки формули (I) у комбінації з інгібітором фосфодіестерази 4 (PDE4) або змішаним інгібітором PDE3/PDE4. PDE4-специфічний інгібітор, корисний у цьому аспекті винаходу, може бути будь-якою сполукою, здатною інгібувати фермент PDE4 або діючою як інгібітор PDE4, які є тільки інгібіторами PDE4, а не сполуками, які інгібують інші члени родини PDE, а також PDE4. Загалом краще застосовувати інгібітор PDE4, який має співвідношення IK_{50} приблизно 0,1 або більше, яке стосується IK_{50} для каталітичної форми PDE4, яка зв'язує роліп-рам з високою афінністю, поділеною на IK_{50} для форми, яка зв'язує роліп-рам з низькою афінністю. Для розкриття цього, каталітичну ділянку cAMP, яка зв'язує R- та S-роліп-рам з низькою афінністю називають ділянкою зв'язування "з низькою афінністю" (LPDE4), а іншу форму цієї каталітичної ділянки, яка зв'язує роліп-рам з високою афінністю називають ділянкою зв'язування "з високою афінністю" (HPDE 4). Цей термін "HPDE4" не слід плутати з терміном "hPDE4", який застосовують для позначення POE4 людини.

Початкові експерименти можна проводити для встановлення та підтвердження аналіз зв'язування [3H]-роліп-раму. Деталі цього надано у аналізах зв'язування, детально описаних нижче.

Аналізи зв'язування фосфодіестерази та роліп-раму

Спосіб аналізу 1A

Виділений людини моноцит PDE4 та hPDE (рекомбінантний PDE4 людини) визначали як первинно наявний у формі з низькою афінністю. Тому, активність тест-сполук проти форми PDE4 з низькою афінністю можна визначити з використанням стандартних аналізів каталітичної активності PDE4, застосовуючи 1мкМ [3H]cAMP як субстрат [Torphy et al., J. of Biol. Chem., Vol. 267, No. 3 pp.1798-1804, 1992]. Високошвидкісні надосадкові шари мозку щурів застосовували як джерело білку та обидва енантіомери [3H]-роліп-раму отримували зі специфічною активністю 25,6Ки/ммоль. Стандартні умови аналізу модифікували з опублікованої методики до умов аналізу PDE, за винятком останнього cAMP: 50мМ Трис HCl (pH 7,5), 5мМ MgCl₂, 50мкМ 5'-AMP та 1нМ [3H]-роліп-раму [Torphy et al., J. Biol. Chem., Vol. 267, No. 3 pp.1798-1804, 1992]. Аналіз здійснювали протягом 1 години при 30°C. Реакцію зупиняли та зв'язаний ліганд відділяли від вільного ліганду, використовуючи збирач клітин Brandel. Конкуренцію для високо-афінної ділянки зв'язування оцінювали в умовах, що були ідентичними до застосовуваних для вимірювання активності PDE з низькою афінністю, за винятком того, що не був присутнім [3H]-cAMP.

Спосіб аналізу IB

Вимір активності Фосфодієстерази

Активність PDE аналізували з використанням $[^3\text{H}]\text{cAMP}$ SPA або $[^3\text{H}]\text{cGMP}$ SPA-ферментним аналізом, як описано постачальником (Amersham Life Sciences). Реакції проводили у 96-коміркових планшетах при кімнатній температурі, у 0,1мл реакційного буферу, що містить (кінцеві концентрації): 50мМ Трис- HCl , pH 7,5, 8,3мМ MgCl_2 , 1,7мМ EGTA, $[^3\text{H}]\text{cAMP}$ або $[^3\text{H}]\text{cGMP}$ (приблизно 2000dpm/пмоль), фермент та різні концентрації інгібіторів. Аналіз проводили протягом 1 години та зупиняли додаванням 50мкл SPA-ітрий-силікатних кульок у присутності сульфату цинку. Планшети струшували та давали їм стояти при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Утворення радіоміченого продукту оцінювали сцинтиляційною спектрометрією.

Аналіз зв'язування $[^3\text{H}]\text{R}$ -роліпраму

Аналіз зв'язування $[^3\text{H}]\text{P}$ -роліпраму проводили модифікацією способу Schneider et al., дивися [Nicholson, et al., Trends Pharmacol. Sci., Vol. 12, pp.19-27 (1991) та McHale et al., Mol. Pharmacol., Vol. 39, 109-113 (1991)]. R-Роліпрам зв'язується з каталітичною ділянкою PDE4 дивися [Torphy et al., Mol. Pharmacol., Vol. 39, pp.376-384 (1991)]. Далі, конкуренція стосовно зв'язування $[^3\text{H}]\text{P}$ -роліпраму забезпечує незалежне підтвердження PDE4-інгібіторної потужності немічених конкурентів. Аналіз проводили при 30°C протягом 1 години у 0,5мкл буферу, що містить (кінцеві концентрації): 50мМ Трис- HCl , pH 7,5, 5мМ MgCl_2 , 0,05% альбуміну бичачої сироватки, 2нМ $[^3\text{H}]\text{R}$ -роліпрам (5,7×104dpm/пмоль) та різні концентрації радіономічених інгібіторів. Реакцію зупиняли додаванням 2,5мл льодяного реакційного буферу (без $[^3\text{H}]\text{R}$ -роліпраму) та швидким вакуумним фільтруванням (збирач клітин Brandel) через фільтри Whatman GF/B, просочені у 0,3% поліетиленіміном. Фільтри промивали додатково 7,5мл холодного буферу, сушили, та обраховували рідинною сцинтиляційною спектрометрією. Кращі інгібітори PDE4, використовувані у цьому винаході, бути сполуками, як мають корисне терапевтичне співвідношення, тобто, сполуки, як преференційно інгібують каталітичну активність cAMP, де фермент є у формі, що зв'язує роліпрам з низькою афінністю, тим зменшуючи побічну дію, яка ймовірно зв'язана з інгібувальною формою, яка зв'язує роліпрам з високою афінністю. Іншим шляхом досягнення цього є те, що кращі сполуки повинні мати співвідношення IK_{50} приблизно 0,1 або більше, яке стосується IK_{50} для PDE4 каталітичної форми, яка зв'язує роліпрам з високою афінністю, поділеної IK_{50} для форми, яка зв'язує роліпрам з низькою афінністю.

Наступне удосконалення цього стандарту є те, що інгібітор PDE4 повинен мати співвідношення IK_{50} приблизно 0,1 або більше; вказане співвідношення є співвідношенням величини IK_{50} для конкуренції зі зв'язуванням 1нМ $[^3\text{H}]\text{R}$ -роліпраму з формою PDE4, яка зв'язує роліпрам з високою афінністю, відносно величини IK_{50} для інгібувальної каталітичної активності форми PDE4, яка зв'язує роліпрам з низькою афінністю з використанням 1мкМ $[^3\text{H}]\text{-cAMP}$ як субстрату.

Прикладами корисних інгібіторів PDE4 є:

(R)-(+)-1-(4-бромбензил)-4-[(3-циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-2-піролідон;

(R)-(+)-1-(4-бромбензил)-4-[(3-циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-2-піролідон;

3-(циклопентилокси-4-метоксифеніл)-1-(4-N'-[N²-ціано-S-метил-ізотіоуреїдо]бензил)-2-піролідон;

цис-4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)циклогексан-1-карбонова кислота;

цис-[4-ціано-4-(3-циклопропілметокси-4-дифлуорметоксифеніл)циклогексан-1-ол];

(R)-(+)-етил [4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)піролідин-2-іліден]ацетат; та

(S)-(-)-етил [4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)піролідин-2-іліден]ацетат.

Найкращими є ті інгібітори PDE4, які мають співвідношення IK_{50} більше 0,5, а зокрема сполуки, що мають співвідношення більше 1,0. Кращими сполуками є цис-4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)циклогексан-1-карбонова кислота, 2-карбометокси-4-ціано-4-(3-циклопропілметокси-4-дифлуорметоксифеніл)циклогексан-1-он та цис-[4-ціано-4-(3-циклопропілметокси-4-дифлуорметоксифеніл)циклогексан-1-ол]; вони є прикладами сполук, які зв'язуються преференційно з ділянкою зв'язування з низькою афінністю та мають співвідношення IK_{50} 0,1 або більше.

Інші переважні сполуки включають:

Сполуки, представлені у патенті США 5552438 від 03 вересня, 1996; цей патент та сполуки, що він розкриває, представлено як посилання. Особливо переважною сполукою, яку розкрито у патенті США 5552438, є цис-4-ціано-4-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]циклогексан-1-карбонова кислота (також відома як цикломаласт) та її солі, естери, проліки або фізичні форми;

AWD-12-281 від Asta Medica (Hofgen, N. et al. 15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P,98; CAS-посилання No. 247584020-9); похідне 9-бензиладеніну, номіноване NCS-613 (INSERM); D-4418 від Chiroscience та Schering-Plough; бензодіазепіновий інгібітор PDE4, ідентифікований як CI-1018 (PD-168787) та приписуваний Pfizer; похідне бензодіоксолу, розкрите Kyowa Hakko у WO99/16766; K-34 від Kyowa Hakko; V-1 1294A від Napp (Landells, L.J. et al. Eur Resp J Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Geneva) 1998,12 (Suppl. 28): Abst P2393); рофлуміласт (CAS-посилання No 162401-32-3) та фталазинон (WO99/47505, розкриття якого представлено як посилання) від Birk-Gulden; пумафентрин, (-)-p-[4aR*, 106S*]-9-етокси-1,2,3,4,4a,10b-гексагідро-8-метокси-2-метилбензо[c][1,6]нафтаридин-6-іл]-N,N-діізопропілбензамід, який є змішаним інгібітором PDE3/PDE4, як отримано та описано Birk-Gulden, зараз Altana; арофілін, розроблений Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 від Vemalis; або T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. et al. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162), та T2585.

Інші можливі інгібітори PDE-4 та змішані інгібітори PDE3/PDE4 включають представлені у WO01/13953, розкриття якого представлено як посилання.

Придатні антихолінергічні засоби є тими сполуками, що діють як антагоністи на мускариновому рецепторі, зокрема сполуки, які є антагоністами

рецепторів M_1 та M_2 .

Приклади сполук включають алкалоїди бела-дони, які ілюстровано атропіном, скополаміном, гоматропіном, гіосціаміном; ці сполуки звичайно застосовують як сіль третинного аміну. Ці ліки, зокрема сольові форми, легко доступні від ряду комерційних джерел або їх можна виробляти або отримати за літературними даними:

Атропін - CAS-51-55-8 або CAS-51-48-1 (безводна форма), атропінсульфат - CAS-5908-99-6;

атропін-оксид - CAS-4438-22-6 або його сіль HCl - CAS-4574-60-1 та метилатропіннітрат - CAS-52-88-0.

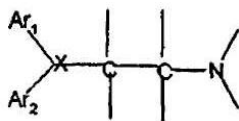
Гоматропін - CAS-87-00-3, гідробромід - CAS-51-56-9, метилбромід-сіль - CAS-80-49-9.

Гіосціамін (d, f) - CAS-101-31-5, гідробромід - CAS-306-03-6 та сульфат - CAS-6835-16-1.

Скополамін - CAS-51-34-3, гідробромід - CAS-6533-68-2, метилбромід - CAS-155-41-9.

Кращі антихолінергічні засоби включають іпратопіум (наприклад, як бромід), під назвою атро-вент, окситропіум (наприклад, як бромід) та тіотропіум (наприклад, як бромід) (CAS-139404-48-1). Також корисними є: метантелін (CAS-53-46-3), пропантелін-бромід (CAS-50-34-9), анізотропін-метилбромід або валпін 50 (CAS-80-50-2), клідині-ум-бромід (Quarzan, CAS-3485-62-9), копіролат (Robinul), ізопропамід-йодид (CAS-71-81-8), мепензолат-бромід (патент США 2,918,408), тридигексетилхлорид (Pathilone, CAS-4310-35-4) та метилсульфат гексоцикліуму (Tral, CAS-115-63-9). Дивися також гідрохлорид циклопентолату (CAS-5870-29-1), тропікамід (CAS-1508-75-4), тригексифенідил-гідрохлорид (CAS-144-11-6), пірензепін (CAS-29868-97-1), телензепін (CAS-80880-90-9), AF-DX 116, або меоктрамін, та сполуки, розкриті у WO 01/04118, розкриття якого представлено як посилання.

Придатні антигістамінні засоби (також позначені як антагоністи H_1 -рецептору) включають будь-який один або більше з ряду відомих антагоністів, які інгібують H_1 -рецептори, та є безпечними для використання людиною. Усі є оборотними, конкурентними інгібіторами взаємодії гістаміну з H_1 -рецепторами. Більшість цих інгібіторів, головним чином антагоністів першої генерації, мають серцевинну структуру, яка може бути представленою наступною формулою:



Ця узагальнена структура представляє три типи антигістамінних, загалом доступних засобів: етаноламіни, етилендіаміни, та алкіламіни. На додаток, інші антигістамінні засоби першої генерації включають засоби, які можна охарактеризувати як основані на піперизині та фенотіазинах. Антагоністи другої генерації, які є неседативними, мають подібну спорідненість структура-активність, залишаючи серцевинну етиленову групу (алкіламіни) або мімічну третинну аміногрупу з піперидином або піперидином. Прикладами антагоністів є такі:

Етаноламіни: карбіноксамін-малеат, клемас-

тин фумарат, дифенілгідрамін-гідрохлорид, та дименгідринат.

Етилендіаміни: піриламін-малеат, трипеленамін HCl, та трипеленамін цитрат.

Алкіламіни: хлрофенірамін та його солі, як-то малеат, та акривастин.

Піперазини: гідроксизин HCl, гідроксизин па-моат, циклізин HCl, циклізин лактат, мекліизин HCl, та цетризин HCl.

Піперидини: астемозол, левокабастин HCl, лоратидин або його дезкарбоетоксильний аналог, та терфенадин та фексофенадин-гідрохлорид або інші фармацевтично прийнятні солі.

Азеластин-гідрохлорид є ще іншим антагоністом H_1 -рецептору, який можна застосовувати у комбінації з інгібітором PDE4.

Приклади кращих анти-гістаміннів включають метапірилен та лоратидин.

Винахід стосується тому, згідно з наступним аспектом, комбінації, що містить сполуку формули (I), її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або фізіологічно функціональне похідне разом з інгібітором PDE4.

Винахід стосується тому, згідно з наступним аспектом, комбінації, що містить сполуку формули (I), її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або фізіологічно функціональне похідне разом з корти-костероїдом.

Винахід стосується тому, згідно з наступним аспектом, комбінації, що містить сполуку формули (I), її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або фізіологічно функціональне похідне разом з анти-холінергічним засобом.

Винахід стосується тому, згідно з наступним аспектом, комбінації, що містить сполуку формули (I), її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або фізіологічно функціональне похідне разом з анти-гістамінним засобом.

Винахід стосується тому, згідно з наступним аспектом, комбінації, що містить сполуку формули (I), її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або фізіологічно функціональне похідне разом з інгібі-тором PDE4 та кортикостероїдом.

Винахід стосується тому, згідно з наступним аспектом, комбінації, що містить сполуку формули (I), її фармацевтично прийнятні сіль, сольват або фізіологічно функціональне похідне разом з анти-холінергічним засобом та інгібітором PDE-4.

Вищенаведені комбінації можна зручно пред-ставляти для застосування у формі фармацевтич-ної композиції, а відтак фармацевтичні композиції, що містять комбінацію, яку визначено вище, разом з фізіологічно прийнятним розріджувачем або но-сієм, представляють наступний аспект винаходу.

Певні сполуки таких комбінацій можна засто-совувати послідовно або одночасно, окремо або у фармацевтичних композиціях. Прийнятні дози ві-домих терапевтичних засобів фахівцям зрозумілі.

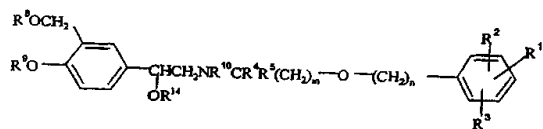
Згідно з наступним аспектом винаходу, запро-поновано спосіб отримання сполуки формули (I), (Ia) або (Ib) або її солі, сольвату, або фізіологічно функціонального похідного, спосіб включає етапи (a) (b) (c) або (d), які визначено нижче, у будь-якому порядку:

(i) довільне видалення будь-яких захисних груп;

(ii) довільне виділення енантіомеру з суміші енантіомерів;

(iii) довільне перетворення продукту у відповідні її сіль, сольват або фізіологічно функціональне похідне.

На загальному етапі (а), сполука формули (I), (Ia) або (Ib) може бути отриманою зняттям захисту захищеного інтермедіату, наприклад формули (II):



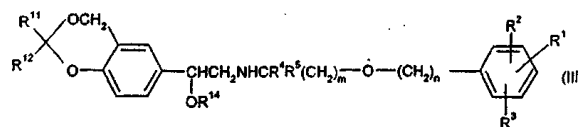
або його солі або сольвату, де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, m$ та n визначені для сполук формули (I), (Ia) або (Ib), R^8, R^9 , та R^{10} , кожний незалежно, представляють атом гідрогену або захисну групу за умови, що щонайменше одна з R^8, R^9 , та R^{10} є захисною групою, та R^{14} представляє атом гідрогену або захисну групу.

Придатні захисні групи можуть бути будь-якою звичайною захисною групою, як-то групою, описаною у ["Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W Greene та Peter G M Wuts, 3rd edition (John Wiley & Sons, 1999)]. Приклади придатних захисних груп гідроксилу представлених R^8 та R^9 , є естери, як-то ацетатний, аралкіли, як-то бензил, дифенілметил, або трифенілметил, та тетрагідропіраніл. Приклади придатних захисних груп аміногрупи представлених R^{10} , включають бензил, α -метилбензил, дифенілметил, трифенілметил, бензилоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, та ацилгрупи, як-то трихлорацетил або трифлуорацетил.

Як треба розуміти фахівцями, застосування таких захисних груп може включати ортогональний захист груп у сполуках формули (II) для полегшення селективного видалення однієї групи у присутності іншої, отже даючи змогу селективної функціоналізації одиничної аміно- або гідроксифункціональної групи. Наприклад, група $-\text{CH}(\text{OH})$ може бути ортогонально захищеною групою $-\text{CHOR}^{14}$ з використанням, наприклад, триалкілсилілу, як-то триетилсилілу. Фахівцям також відомі інші стратегії ортогонального захисту, доступні звичайними засобами, які описано Theodora W Greene (дивися вище).

Зняття захисту з отриманням сполук формули (I), (Ia) або (Ib) можна здійснити використанням звичайних способів. Отже, наприклад, коли R^8, R^9 , та/або R^{10} представляє аралкіл, його можна відщепити гідруванням у присутності металевого каталізатору (наприклад, паладію на вугіллі).

Коли R^8 та/або R^9 представляє тетрагідропіраніл, його можна відщепити гідролізом у кислотних умовах. Ацилгрупи, представлені R^{10} , можна видалити гідролізом, наприклад основою, як-то гідроксид натрію, або групу, як-то трихлоретоксикарбоніл, можна видалити відновленням, наприклад, цинком та оцтовою кислотою. Інші зняття способи захисту можна знайти у Theodora W Greene (дивися вище). В окремому втіленні етапу (а) R^8 та R^9 можуть разом представляти захисну групу, як у сполуці формули (III).

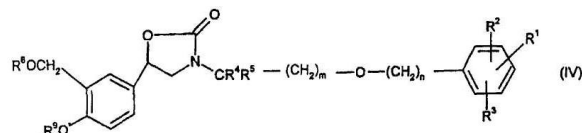


або її солі або сольвату, де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{14}, m$ та n визначені для сполук формули (I), (Ia) або (Ib), R^{11} та R^{12} незалежно вибрані з групи: атом гідрогену, C_{1-6} алкіл, або арил. У кращому аспекті обидва R^{11} та R^{12} представляють метил.

Сполука формули (III) може бути перетвореною у сполуку формули (I), (Ia) або (Ib) гідролізом розбавленою водною кислотою, наприклад оцтовою кислотою або гідрохлоридною кислотою у придатному розчиннику або транкеталізацією у спирті, наприклад етанолі, у присутності каталізатору, як-то кислоти (наприклад, толуолсульфонові кислоти) або солі (такої, як тозилат піридинію) при нормальній або підвищеній температурі.

Треба розуміти, що захисні групи R^8, R^9, R^{10} та R^{14} (включаючи циклізовані захисні групи, утворені R^8 та R^9 , які визначені у формулі (III)), можна видалити одним етапом або послідовно. Точний порядок, в якому видаляють захисні групи, частково залежатиме від природи вказаних груп та буде зрозумілим фахівцям. Переважно, коли R^8 та R^9 разом формують захисну групу, як у формулі (III), цю захисну групу видаляють разом з будь-якою захисною групою на частці $\text{CH}(\text{OH})$, з наступним видаленням R^{10} .

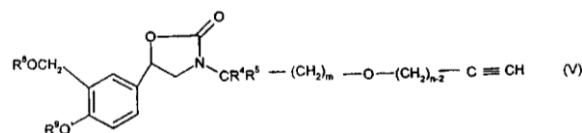
Сполуки формул (II) та (III), де R^{10} представляє атом гідрогену можна отримувати з відповідної сполуки формули (IV):



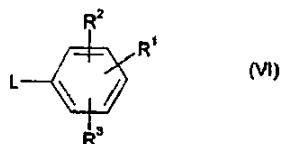
або її солі або сольвату, де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^8, R^9, m$ та n визначені для сполук формули (II) або (III).

Перетворення сполуки формули (IV) у сполуку формули (II) або (III) можна здійснити обробкою основою, наприклад неводною основою, як-то триметилсиланоатом калію, або водною основою, як-то водний гідроксид натрію, у придатному розчиннику, як-то тетрагідрофуран.

Сполуки формули (IV) можна отримувати з відповідної сполуки формули (V):



або її солі або сольвату, де R^4, R^5, R^8, R^9, m та n визначені для сполуки формули (IV); сполученням зі сполукою формули (VI):



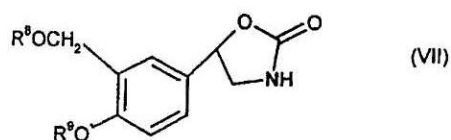
де R^1 , R^2 , та R^3 визначені для сполуки формули (IV), а L представляє відщеплювану групу, як-то галогеногрупа (звичайно, бром або йод) або сульфонатний естер, як-то галогеналкілсульфонат (звичайно, трифлуорметансульфонат), з наступним відновленням.

Сполучення сполуки формули (V) зі сполукою формули (VI) зручно здійснювати у присутності каталізаторної системи, як-то дихлориду біс(трифенілфосфін)паладію з органічною основою, як-то триалкіламін, наприклад, триетиламін, у придатному розчиннику, наприклад ацетонітрил або диметилформамід. Утворений алкін можна далі відновлювати з виділенням або без нього для формування сполуки формули (IV). Відновлення можна здійснити будь-яким придатним способом, як-то гідрування у присутності каталізатору, наприклад, паладію/на вугіллі або оксиду платини.

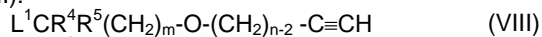
Альтернативно, у сполуках формули (VI) R^1 , R^2 , та R^3 можуть представляти групи, перетворювані у R^1 , R^2 та R^3 , наприклад галогеногрупи. Це, зокрема, корисно, коли одна з груп R^1 , R^2 , та R^3 може бути порушена будь-якою з наступних трансформацій. Отже, наприклад, коли R^1 містить алкеніленову частину, її переважно уводять після відновлення алкіну, утвореного реакцією сполук (V), а (VI).

Сполуки формули (VI) комерційно доступні або їх можна отримувати способами, добре відомими фахівцям.

Сполуки формули (V) можна отримувати сполученням сполук формули (VII):



або її солі або сольвату, де R^8 та R^9 визначені для сполуки формули (V), зі сполукою формули (VIII):



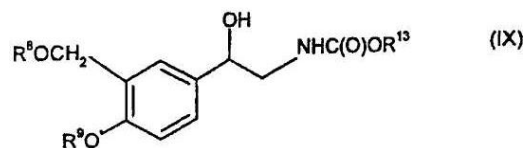
де R^4 , R^5 , m та n визначені для сполуки формули (V), а L^1 представляє відщеплювану групу, наприклад галогеногрупу (звичайно бром або йод) або сульфонат, як-то алкілсульфонат (звичайно, метансульфонат), арилсульфонат (звичайно, толуол сульфонат), або галогеналкілсульфонат (звичайно, трифлуорметансульфонат).

Сполучення сполуки формули (VII) зі сполукою формули (VIII) можна здійснити у присутності основи, як-то гідрид металу, наприклад гідрид натрію, або неорганічної основи, як-то карбонат цезію, у апротонному розчиннику, наприклад диметилформаміді.

Сполуки формули (VIII) можна отримувати з відповідного дигалогеналкану та гідроксіалкіну звичайними способами, звичайно у присутності неорганічної основи, як-то водний гідроксид на-

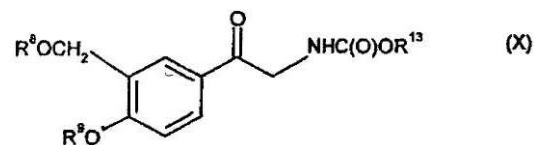
трію, в умовах фазопереносу у присутності солі, як-то броміду тетраалкіламонію.

Сполуки формули (VII) можна отримувати заміщенням кільця сполуки формули (IX):



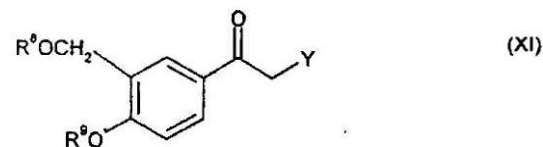
де R^8 та R^9 визначені для сполуки формули (VII), а R^{13} представляє C_{1-6} алкіл, наприклад трет-бутил, або арил, наприклад, феніл. Замкнення кільця можна здійснити обробкою основою, як-то гідрид металу, наприклад гідрид натрію, у присутності апротонного розчиннику, наприклад, диметилформаміді.

Сполуки формули (IX) можна отримувати з відповідного кетону формули (X):



де R^8 та R^9 та R^{13} визначені для сполуки формули (IX), відновленням будь-яким придатним способом, наприклад обробкою бораном, у присутності хірального каталізатору, як-то CBS-оксазаборолідин, у придатному розчиннику, як-то тетрагідрофуран.

Сполуку формули (X) можна отримувати з відповідного галогеніду формули (XI)



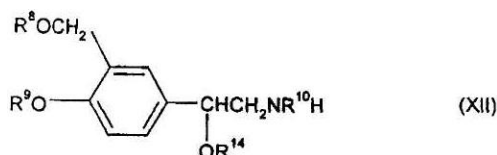
де R^8 та R^9 визначені для сполуки формули (X), а Y представляє атом галогену, придатно бром.

Перетворення сполуки формули (XI) у сполуку формули (X) можна здійснити реакцією з захищеним аміном $HN(COOR^{13})_2$ де R^{13} визначено для сполуки формули (X), у присутності неорганічної основи, як-то карбонат цезію, з наступним селективним видаленням однієї з груп $COOR^{13}$, наприклад обробкою кислотою, як-то трифлуороцтова кислота.

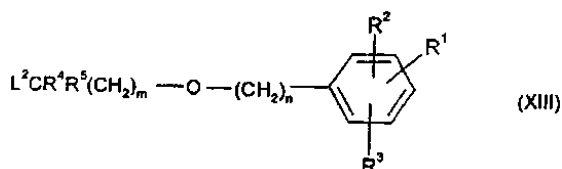
Сполуки формули (XI) можна отримувати з відповідної сполуки, що має вільні гідроксиметильні та гідроксильні замісники (самі які можна отримувати з 2-бром-1-(4-гідрокси)-3-гідроксиметилфенетил)етанону, отримання якого описано у GB2140800, обробкою 2-метоксипропаном у ацетоні у присутності кислоти, наприклад, *p*-толуолсульфонові кислоти в атмосфері азоту або іншими стандартними способами) утворенням захищеної групи R^8OCH_2 - та R^9O - де R^8 та R^9 визначені для сполуки формули (XI). Такі способи описані у DE 3513885 (Glaxo).

Сполуки формули (II) або (III), де R^{10} представляє захисну групу, можна отримувати як описано у способі (b) нижче, або способами, аналогічними способу (c) нижче.

У наступному етапі (b), сполуку формули (I), (Ia) або (Ib) можна отримати алкілюванням аміну формули (XII):



де R^8 , R^9 , R^{10} та R^{14} , кожний незалежно, представляють атом гідрогену або захисну групу. Придатні захисні групи обговорені у дефініції сполук формули (II); зі сполукою формули (XIII):



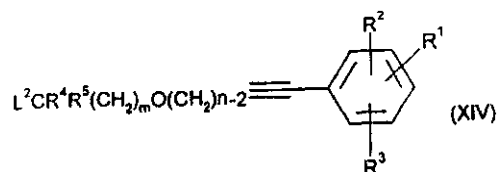
де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m та n визначені для сполуки формули (I), (Ia) або (Ib), а L^2 представляє відщеплювану групу, як-то атом галогену (звичайно бром); з наступним видаленням будь-якої наявної захисної групи звичайними способами, які описано вище для зняття захисту у сполуці формули (II).

Реакцію сполук формул (XII) та (XIII), як варіант, проводять у присутності органічної основи, як-то триалкіламін, наприклад, діізопропілетиламін, та у придатному розчиннику наприклад диметилформаміді.

Сполуки формули (XII) відомі у рівні техніки (наприклад EP-A 0947498) або можуть бути легко отримані фахівцями.

Сполуки формули (XIII) можна отримувати сполученням сполук формули (VI), яку визначено вище, або її попереднику (де один або більше замісників R^1 , R^2 або R^3 представляє групу, як здатна перетворитися у потрібну групу R^1 , R^2 , або R^3) зі сполукою формули (VIII), яку показано вище, де R^4 , R^5 , m та n визначені для сполуки формули (XIII), а L^1 представляє відщеплювану групу, яку визначено вище.

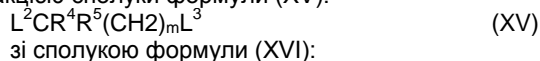
Сполучення сполуки формули (VIII) зі сполукою (VI) можна здійснити способами, аналогічними описаним вище для сполучення сполуки формули (V) зі сполукою формули (VI), з наступним відновленням утвореного алкіну формули (XIV):



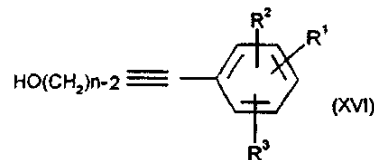
також як описано вище. Якщо необхідно, замісники R^1 , R^2 , та/або R^3 можуть бути утвореними

звичайними перетвореннями, коли наявний попередник.

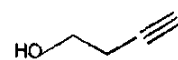
Алкін формули (XIV) можна також отримувати реакцією сполуки формули (XV):



зі сполукою формули (XVI):

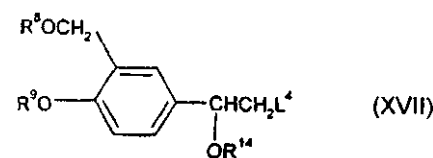


з використанням звичайних способів, наприклад, як описано для отримання сполуки (VIII), Сполуки формули (XVI) можна отримувати реакцією гідроксиалкіну

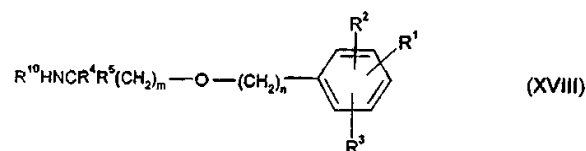


зі сполукою формули (VI) з використанням способів, аналогічних описаним вище для сполучення сполуки (V) зі сполукою (VI).

У наступному етапі (c) сполуку формули (I), (Ia) або (Ib) можна отримувати реакцією сполуки формули (XVII):



де R^8 , R^9 та R^{14} визначені вище, а L^4 представляє відщеплювану групу, реагує з аміном формули (XVIII):

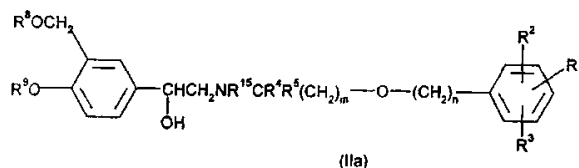


з наступним видаленням будь-якої наявної захисної групи звичайними способами, які описано вище для зняття захисту у сполуці формули (II).

Реакцію можна здійснити з використанням звичайних умов для таких реакцій заміщення. Сполуки формули (XVII) можна отримувати способами, відомими у рівні техніки.

Сполуки формули (XVIII) можна отримувати реакцією сполуки формули (XIII) з аміном $R^{10}NH_2$.

У наступному етапі (d) сполуку формули (I), (Ia) або (Ib) можна отримувати видаленням хірального допоміжника зі сполуки формули (IIa):

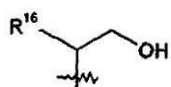


де $R^1 - R^5$, R^8 , R^9 , m та n визначені вище, а R^{15} представляє хіральний допоміжник.

"Хіральний допоміжник" є часткою, яку уводять у молекулу для впливу на стереобудову утвореного продукту, та видаляють цілком чи частково пізніше. Хіральний допоміжник може одночасно функціонувати як захисна група.

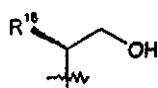
Багато хіральних допоміжників є комерційно доступними, та фахівці вибиратимуть їх на основі потрібних властивостей, тобто потрібної абсолютної стереобудови та сумісності із застосовуваними способами. Хіральні допоміжники, придатні для застосування за цим способом включають, але без обмеження S-ізомер та/або R-ізомер фенілгліцинолу та його заміщені похідні.

Хіральний допоміжник переважно представляє групу формули:

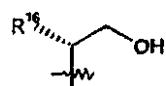


або її одиничний енантіомер, де R^{16} представляє C_{1-6} алкіл, як варіант, заміщений феніл або бензил де, як варіант, замісник є одним або більше незалежно вибраним з атому галогену, гідроксилу, C_{1-6} алкоксилу або нітрогрупу, наприклад, пара-гідроксифеніл.

Більш переважно хіральний допоміжник представляє частку:



де R^{16} визначено вище. Альтернативно він може бути часткою формули:

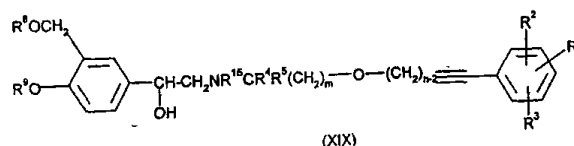


де R^{16} визначено вище.

Переважно R^{16} представляє феніл, як варіант, заміщений як описано вище. Найпереважніше R^{16} представляє незаміщений феніл.

Хіральний допоміжник за цим способом можна звичайно видалити гідруванням з використанням каталізатору, наприклад паладію на вугіллі, або переважно використанням гідроксиду паладію (каталізатор Перельмана). Переважно, коли застосовують каталізатор Перельмана, видалення хіального допоміжника є найефективнішим. Цей спосіб видалення є особливо придатним, коли R^1 представляє феніл або заміщений феніл. Альтернативно, атом нітрогену, до якого приєднано допоміжник, можна дериватизувати в окиснювальних умовах для формування N-оксиду перед видаленням нагріванням з утворенням вторинного аміну.

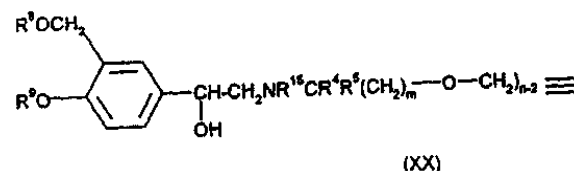
Сполуку формули (IIa) можна отримувати відновленням відповідного алкіну формули (XIX):



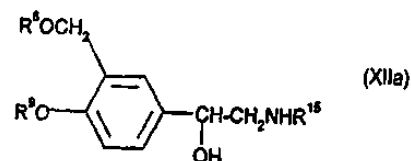
Переважно у сполуках формул (IIa) та (XIX) захисні групи R^8 та R^9 разом утворюють групу $-CR^{11}R^{12}-$ як у сполуках формули (III).

Відновлення алкіну формули (XIX) можна здійснити способами, добре відомими у рівні техніки, наприклад каталітичним гідруванням, з використанням паладію на вугіллі або більш переважно гідроксиду паладію (каталізатор Перельмана). Хіральний допоміжник може також бути видаленим у відновних умовах. Переважно, відновлення алкіну та видалення хіального допоміжника можна здійснити одною реакцією.

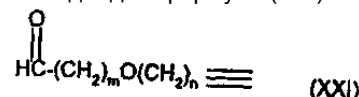
Алкін формули (XIX) можна отримувати реакцією сполуки формули (XX)



зі сполукою формули (VI) в умовах, описаних вище для сполучення сполук (V) та (VI). Сполуку формули (XX) можна отримувати реакцією сполуки формули (XIIa):



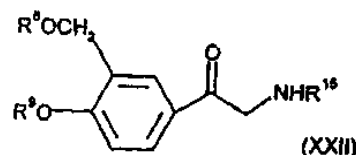
з альдегідом формули (XXI):



з використанням відомих способів відновного амінування, наприклад, триацетоксиборогидридом натрію у розчиннику, як-то хлороформ.

Альдегід формули (XXI) можна отримувати з відповідного галогеніду формули (VIII) з використанням стандартних способів, як-то обробка гідроксидом натрію у розчиннику, як-то ДМСО при підвищеній температурі, переважно в межах 130-160°C.

Сполуку формули (XIIa) можна отримувати зі сполуки формули (XXII):



де R^8 , R^9 та R^{15} визначені вище, обробкою відновним засобом, як-то джерелом гідриду, напри-

клад, борогідридом натрію. Переважно це відбувається у присутності інертної солі металу, як-то хлориду кальцію, придатно при неекстремальній температурі, наприклад, нижче зовнішньої, як-то 0°C. Це дає потрібну стереобудову з гарним енантіомерним надлишком на ранньому етапі синтезу, з використанням недорогих та відносно безпечних реагентів. Далі, енантіомерний надлишок можна збільшити перекристалізацією продукту.

Сполуку формули (XXII) можна отримувати зі сполуки формули (XI), яку визначено вище, реакцією з прийнятним хіральним аміном, наприклад, (S)-фенілгліцинолом, у присутності неліпофільної основи у інертному розчиннику при неекстремальній температурі.

Детальний опис способу, аналогічному етапу (d) можна знайти в опублікованій міжнародній патентній заявці № WO/0196278.

На вищенаведеному етапі (d) краще, щоб захисні групи R⁸ та R⁹ разом утворювали захисну групу, як наведено у формулі (III).

Треба розуміти, що у будь-якому з описаних вище шляхів (a)-(d), точний порядок етапів синтезу в залежності від уведення різних груп та часток у молекулу може варіювати. Це гарантуватиме фахівцям, що групи або частки, введені на одному етапі способу не порушуватимуться наступними трансформаціями та реакціями при вибраному порядку етапів синтезу відповідно.

Енантіомерні сполуки винаходу можна отримати (i) розділенням компонентів відповідної рацемічної суміші, наприклад, засобами хіральної хроматографії на колонці, ферментними способами розділення, або утворенням та розділенням придатних діастереоізомерів, або (ii) прямим синтезом з прийнятних хіральних інтермедіатів способами, описаними вище.

Довільні перетворення сполук формули (I), (Ia) або (Ib) у відповідну сіль можна зручно здійснити реакцією з прийнятною кислотою або основою. Довільне перетворення сполуки формули (I), (Ia) або (Ib) у відповідний сольват або фізіологічно функціональне похідне можна здійснити способами, відомими фахівцям.

Згідно з наступним аспектом, представлений винахід стосується нових інтермедіатів для отримання сполук формули (I), (Ia) або (Ib), наприклад: сполуки формул (II) та (III), які визначено вище, або їх оптичний ізомер, сіль, або захищене похідне; зокрема, сполука вибрана з групи:

3-[4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил]аміно}гексил]окси]бутил}бензолсульфонамід;
4-[4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил]аміно}гексил]окси]бутил}бензолсульфонамід;
2-[4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил]аміно}гексил]окси]бутил}бензолсульфонамід;
3-[4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил]аміно}гексил]окси]бутил}-N-метилбензолсульфонамід;

(1R)-1-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-[(6-[(4-[3-(морфолін-4-ілсульфоніл)феніл]бутоксигексил)аміно]етанол];

3-[4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил]аміно}гексил]окси]бутил}-N,N-диметилбензолсульфонамід;

3-[4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил]аміно}гексил]окси]бутил}-N-ізопропілбензолсульфонамід;

3-[4-[(6-[(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил]окси]бутил]бензолсульфонамід;

N-[4-(Аміносурьфоніл)феніл]-3-[4-[(6-[(5R)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил]окси]бутил]бензолсульфонамід;

3-[4-[(6-[(5R)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил]окси]бутил]-N-(4-флуорфеніл)бензолсульфонамід;

3-[4-[(6-[(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил]окси]бутил]-N-(2-морфолін-4-ілетил)бензолсульфонамід;

N-циклогексил-3-[4-[(6-[(5R)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил]окси]бутил]бензолсульфонамід;

4-[4-[(6-[(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил]окси]бутил]бензолсульфонамід;

2-[4-[(6-[(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил]окси]бутил]бензолсульфонамід;

(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-3-(6-[4-[3-(піперазин-1-ілсульфоніл)феніл]бутоксигексил)-1,3-оксазолідин-2-он;

3-[4-[(6-[(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-1л]гексил]окси]бутил]-N-((1-бметил-1-фентетил)бензолсульфонамід;

3-[4-[(6-[(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил]окси]бутил]-N-метилбензолсульфонамід;

(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-3-(6-[4-[3-(морфолін-4-ілсульфоніл)феніл]бутоксигексил)-1,3-оксазолідин-2-он;

3-[4-[(6-[(5R)-5-(2,2-Диметил-1Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил]окси]бутил]-N,N-диметилбензолсульфонамід;

3-[4-[(6-[(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил]окси]бутил]-N-ізопропілбензолсульфонамід;

N-(трет-бутил)-3-[4-[(6-[(5R)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил]окси]бутил]бензолсульфонамід;

(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-3-(6-[4-[3-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл]бутоксигексил)-1,3-оксазолідин-2-он;

3-[4-[(6-[(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-

бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил}окси)бутил]фенілметансульфонамід;
 3-[5-((5-[(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]пентил}окси)пентил]бензолсульфонамід;
 5-[4-(6-[(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил}окси)бутил]-2-метоксибензолсульфонамід;
 3-[3-((7-[(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гептил}окси)пропіл]бензолсульфонамід;
 3-(6-[4-[(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]бутокси]гексил]бензолсульфонамід;
 4-[3-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил}окси)бутил]феніл]бутан-1-сульфонамід;
 3-[5-((6-[(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил}окси)пентил]бензолсульфонамід;
 3-[6-((6-[(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил}окси)гексил]бензолсульфонамід;
 3-[3-((6-[(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил}окси)пропіл]бензолсульфонамід;
 3-[4-((5-[(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]пентил}окси)бутил]бензолсульфонамід;
 N-[3-(Аміносулфоніл)феніл]-3-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил}окси)бутил]бензолсульфонамід;
 N-бензил-3-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил}окси)бутил]бензолсульфонамід;
 3-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил}окси)бутил]-N-[(етиламіно)карбоніл]бензолсульфонамід;
 3-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил}окси)бутил]бензолсульфонамід;
 N-{4-[(3-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил}окси)бутил]феніл]сулфоніл)аміно]феніл}ацетамід;
 N-циклобутил-3-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил}окси)бутил]бензолсульфонамід;
 3-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил}окси)бутил]-N-[2-(2-гідроксіетокси)етил]бензолсульфонамід;
 (Е)-2-[3-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил}окси)бутил]феніл]-N-метилетенсульфонамід;
 (Е)-2-[3-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил}окси)бутил]феніл]етенсульфонамід;
 3-(((трет-бутоксикарбоніл){[2-(триметилсиліл)етокси]метил}аміно)сулфоніл]-5-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил}окси)бутил]-

1,1'-дифеніл;
 трет-бутилу {3-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил}окси)бутил]-5-пентилфеніл]сулфоніл}{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}карбамат;
 1-[4-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил}окси)бутил]феніл]метансульфонамід; та
 1-[2-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]гексил}окси)бутил]феніл]метансульфонамід.

Для кращого розуміння виходу для ілюстрації надано наступні приклади.

Приклади синтезу

У прикладах, застосовують наступні скорочення:

PX: рідинна хроматографія

PXMC: рідинна хроматографія/мас-спектрометрія.

ЧУ: час утримання

ТГФ: тетрагідрофуран

ДМФ: N,N-диметилформамід

РДМП: рентгенодифрактометрія порошку

Силікагель стосується силікагелю Merck силікагель 60 Art №7734.

Флеш-силікагель стосується силікагелю Merck 60 Art №9385.

Biotage стосується попередньо упакованого силікагелевого патрону, що містить KP-Sil для флеш-хроматографічного модуля 12i

Bond But стосується попередньо упакованого патрону, застосовуваного у паралельній очистці, звичайно під вакуумом, і є комерційно доступним від Varian.

PX проводили на колонці Luna C18(2) (5см × 2,0мм ID), елюючи 0,05%(за об'ємом) трифлуороцтовою кислотою у воді (розчинник А) та 0,05%(за об'ємом) трифлуороцтовою кислотою в ацетонітрилі (розчинник В) з використанням градієнту елювання 0,00-8,00 хвилин 0%B, 8,00-8,01 хвилин 95%B, 8,01-10,00 хвилин 0%B при швидкості потоку 1,0мл/хвилин з температурою колонки 40°C.

ЯМР-експерименти при 400МГц (якщо не вказано інше).

PXMC проводили на колонці Supelcosil LCABZ+PLUS (3,3см × 4,6мм ID), елюючи 0,1% HCO₂H та 0,01М ацетату амонію у воді (розчинник А), та 0,05% HCO₂H 5% води у ацетонітрилі (розчинник В), з використанням градієнту елювання 0-0,7 хвилин 0%B, 0,7-4,2 хвилин 100%B, 4,2-5,3 хвилин 0%B, 5,3-5,5 хвилин 0%B при швидкості потоку 3мл/хвилин. Мас-спектри реєстрували на спектрометрі Fisons VG Platform з використанням режимів позитивного та негативного електророзпилення (ES+ve та ES-ve).

РДМП-аналіз, показаний у фігурах, проводили на порошковому дифрактометрі Phillips X'pert Pro, Модель PW3040/60, серійний номер DY1379. Спосіб проводили від 2 до 45 градусів 2Тета з розміром кроку 0,02 градусів 2Тета та 2с часу витримки на кожному кроку.

Приклад 1: 3-(4-((6-(((2R-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)-етил)-аміно)-гексил}окси)бутил]бензолсульфонамід)ацетат

i) Ди(трет-бутил) 2-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксоетилімідодикарбонат це-

зію

Карбонат цезію (70,4г) додавали до перемішуваної суспензії 2-бром-1-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)етанону, (Glaxo, DE 3513885, 1985) (61,8г) та ди-т-бутилу імінодихлоркарбоксилату (47,15г) в ацетонітрилі (600мл) під азотом. Після інтенсивного перемішування при 21°C протягом 24 годин суміш розбавляли водою (приблизно 800мл) та продукт екстрагували діетиловим етером (1л, далі 200мл). Поєднані органічні шари промивали розсоллом, сушили (MgSO_4) та концентрували до приблизно 400мл. Білі кристали збирали фільтруванням, промивали діетиловим етером та сушили з утворенням потрібної сполуки (24,4г) δ (CDCl_3) 7,78 (1H, dd, J 8,2Гц), 7,65 (1H, brs), 6,87 (1H, d, J 8Гц), 4,97 (2H, s), 4,88 (2H, s), 1,56 (6H, s) та 1,48 (18H, s). Наступна концентрація маточнику дала додатковий продукт (13,8г). Третю партію (7,1г) отримували хроматографією маточнику на силікагелі, випарюючи прийнятний елюат та розтираючи з діетиловим етером.

ii) трет-бутилу 2-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксоетилкарбамат

Трифлуороцтову кислоту (92мл) додавали до перемішуваного розчину ди(трет-бутилу) 2-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксоетилімінодихлоркарбонату цезію, (352,55г) у дихлорметані (3,6л) при 21°C та реакційну суміш перемішували протягом 1,5 годин. Водний розчин NaOH (1,75л) додавали та після 10 хвилин фази розділяли. Органічний шар промивали водою, сушили (MgSO_4) та випарювали протягом ночі. Це зберігали під високим вакуумом протягом ночі та далі розтирали з сумішшю гексан:етер (3:1) з утворенням сирого продукту (226,61г). Це очищали перекристалізацією з діетилового етеру з утворенням потрібної сполуки (122,78г). Наступний продукт (61,5г) отримували з маточнику випарюванням та хроматографією на Biotage з використанням 15% етилацетату у гексані. РХМС ЧУ = 3,37 хвилин.

iii) трет-бутилу (2R)-2-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил-карбамат

2М розчин боран-диметилсульфіду у ТГФ (28мл) додавали повільно до 1М розчину (R)-тетрагідро-1-метил-3,3-дифеніл-1Н,3Н-піроло(1,2-с)(1,3,2)оксазаборолу у толуолі (56мл) при 0°C під азотом. Розчин трет-бутилу 2-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксоетилкарбамат, (108,2г) у ТГФ (1,3л) додавали повільно, тримаючи температуру нижче 5°C, а потім 2М розчин боран-диметилсульфіду у ТГФ (252мл) протягом 50 хвилин. Після 1 години 2М HCl (170мл) додавали при охолодженні та суміш розподіляли між етилацетатом та водою. Органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO_3 та розсоллом та сушили (MgSO_4). Розчин концентрували та продукт очищали хроматографією на флеш-силікагелі (800г), елюючи послідовно сумішшю гексан:етилацетат (4:1 далі 3:1) з утворенням потрібної сполуки (93,3г), РХМС ЧУ = 3,31 хвилин.

iv) (5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-1,3-оксазолідин-2-он

Трет-бутилу (2R)-2-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетилкарбамат₃ (86,37г) у ДМФ (600мл) додавали краплями 1 до перемі-

шуваної суспензії гідриду натрію (60% дисперсія у маслі, 11,9г) у ДМФ (160мл) при охолодженні так, щоб внутрішня температура залишалася при 0°C під азотом. Суміш перемішували при 21°C протягом 2 годин. Суміш знов охолоджували до 0°C та додавали 2М HCl (134мл). Суміш розбавляли водою та продукт двічі екстрагували етилацетатом. Розчин двічі промивали розсоллом, сушили (MgSO_4) та випарювали з утворенням потрібної сполуки (63,55г) РХМС ЧУ = 2,66 хвилин.

v) 6-Бромгексил-бут-3-ініловий етер

3-бутин-1-ол (42,4мл) перемішували інтенсивно з 1,6-дибромгексаном (260мл) та гідросульфатом тетрабутиламонію (2,4г) у 50% водному розчині гідроксиду натрію (200мл) під азотом протягом 3 діб. Воду (приблизно 700мл) додавали та органічний шар відділяли. Водний шар екстрагували двічі дихлорметаном (2×100мл) та поєднані органічні шари промивали водою, сушили (MgSO_4) та концентрували. Залишок у петролейному ефірі (темп. кипіння 40-60°) завантажували на колонку з силікагелем (1,5кг) та колонку елювали петролейним ефіром (темп. кипіння 40-60°), далі 10% діетиловим етером у петролейному ефірі (темп. кипіння 40-60°) з утворенням потрібної сполуки (103,3г), δ (CDCl_3) 3,56 (2H, t, J 7Гц), 3,47 (2H, t, J 7Гц), 3,42 (2H, t, J 7Гц), 2,45 (2H, m), 1,99 (1H, t, J 7Гц), 1,87 (2H, m), 1,60 (2H, m) та 1,50-1,33 (4H, m).

yi) (5R)-3-(6-(Бут-3-інілокси)гексил)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-1,3-оксазолідин-2-он

(5R)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-1,3-оксазолідин-2-он (10г) у ДМФ (100мл) додавали краплями 1 до перемішуваної суспензії гідриду натрію (60% дисперсія у маслі, 2,33г) у ДМФ (50мл) з перемішуванням під азотом та підтримкою внутрішньої температури при 0°. Перемішування продовжували при 0-5°C протягом 1 годин. Суміш знов охолоджували до 0°C та розчин 6-бромгексил-бут-3-інілового етеру (14,7г) у ДМФ (50мл) додавали протягом 1 хвилини. Суміш далі перемішували при 20-30°C протягом 2 годин. 2М HCl (9мл) додавали та суміш розподіляли між водою та діетиловим етером. Водний шар екстрагували ще діетиловим етером та поєднані органічні шари промивали двічі розсоллом. Після сушки (MgSO_4) розчин концентрували та завантажували на колонку з силікагелем (600г) у суміші діетилов етер:петролейний ефір (темп.кипіння 40-60°) (1:2). Колонку елювали послідовно цією сумішшю, далі (1:1) та далі діетиловим етером з утворенням потрібної, сполуки (13,88г) РХМС ЧУ = 3,45 хвилин.

vii) 3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)-гексил)окси)бут-1-ініл)бензолсульфонамід

(5R)-3-(6-(Бут-3-інілокси)гексил)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-1,3-оксазолідин-2-он (1,79г) перемішували з 3-йодбензолсульфонамідом (1,4г) у суміші ацетонітрилтриетиламін (1:1, 42мл) під азотом протягом 10 хвилин. Йодид купруму (0,083г) та дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (0,192г) додавали та суміш перемішували протягом 17 годин під азотом при 21°C. Суміш випарювали досуха та залишок хроматографували на силікагелі (250г) у суміші 30% етилацетату:петролейний ефір (темп.кипіння

40-60°), далі 50%, далі 75% та під кінець етилацетат з утворенням потрібної сполуки (2,35%), РХМС ЧУ = 3,44 хвилин.

viii) 3-F4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід

3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бут-1-иніл)бензолсульфонамід (2,35г) перемішували з оксид платини (0,3г) у ТГФ (30мл) під воднем протягом 2 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням з використанням фільтрувального допоміжнику та шар на фільтрі промивали етилацетатом. Поєднані фільтрати пропускали через силікагель (200г) у етилацетаті та елюат випарювали з утворенням потрібної сполуки (232%), РХМС ЧУ = 3,49 хвилин.

ix) 3-(4-((6-((2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)-аміно)-гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід

3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід (0,43г) перемішували у ТГФ (10мл) з продувкою інтенсивним струмом азоту протягом 5 хвилин. Калію триметилсиланоат (0,43г) додавали та суміш перемішували при 70°C під азотом протягом 2,5 годин. Суміш розподіляли між дихлорметаном та фосфатним буфером з рН 6,4 та водний шар екстрагували ще дихлорметаном. Поєднані органічні шари промивали водою, сушили (MgSO₄) та концентрували. Залишок очищали на силікагелі (60г), елюючи послідовно сумішшю етилацетат:петролейний ефір (темп. кипіння 40-60°) (1:1), етилацетатом, 10% далі 20% метанолом у етилацетаті з утворенням потрібної сполуки (0,286г), РХМС ЧУ = 2,56 хвилин.

x) 3-(4-((6-((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)-гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід ацетат

3-(4-((6-((2R)-2-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)аміно)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід (0,283г) перемішували з оцтовою кислотою (8мл) та водою (4мл) при 70°C протягом 35 хвилин перед випарюванням досуха. Залишок знов випарювали двічі з толуолом з утворенням потрібної сполуки (0,318г) РХМС ЧУ = 2,34 хвилин. EP +ve 495 (MH)⁺.

Приклад 2: 4-(4-((6-((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)-аміно)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід ацетат

i) 4-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бут-1-иніл)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. РХМС ЧУ = 3,47 хвилин.

ii) 4-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. РХМС ЧУ = 3,47 хвилин.

iii) 4-(4-((6-((2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)аміно)-

гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. РХМС ЧУ = 2,65 хвилин.

iv) 4-(4-((6-((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)-гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід ацетат отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 x. РХМС ЧУ = 2,38 хвилин. EP +ve 495 (MH)⁺.

Приклад 3: 2-(4-((6-((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)-аміно)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід ацетат

i) 2-(4-((6-((5P)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бут-1-иніл)бензолсульфонамід отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. РХМС ЧУ = 3,58 хвилин.

ii) 2-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. РХМС ЧУ = 3,61 хвилин.

iii) 2-(4-((6-((2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)аміно)-гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. РХМС ЧУ = 2,80 хвилин.

iv) 2-(4-((6-((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід ацетат отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 x. РХМС ЧУ = 2,43 хвилин, EP +ve 495 (MH)⁺.

Приклад 4: 3-(4-((6-((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)-гексил)окси)бутил)-N-метилбензолсульфонамід ацетат

i) 3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бут-1-иніл)-N-метилбензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. EP+ve 571 (MH)⁺.

ii) 3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)-N-метилбензолсульфонамід отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. EP+ve 575 (MH)⁺.

iii) 3-(4-((6-((2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)аміно)-гексил)окси)бутил)-N-метилбензолсульфонамід отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. EP+ve 549 (MH)⁺.

iv) 3-(4-((6-((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)-аміно)гексил)окси)бутил)-N-метилбензолсульфонамід ацетат отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 x. РХМС ЧУ = 2,45 хвилин EP+ve 509 (MH)⁺.

Приклад 5: 2-(Гідроксиметил)-4((R)-1-гідрокси-2-((6-4-(3-(морфолін-4-ілсульфоніл)-феніл)бутокси)гексил)аміно)етил)фенолу ацетат

i) (5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-

іл)-3-(6-(М-(3-(морфолін-4-ілсульфоніл)-феніл)бут-3-иніл)окси)гексил-1,3-оксазолідин-2-он

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. EP+ve 627 (МН)⁺.

ii) (5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-3-(6-(4-(3-(морфолін-4-ілсульфоніл)-феніл)бутокси)гексил)-1,3-оксазолідин-2-он

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. EP+ve 631 (МН)⁺.

iii) (1R)-1-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-((6-(4-(3-(морфолін-4-ілсульфоніл)-феніл)бутокси)гексил)аміно)етанол

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. EP+ve 605 (МН)⁺.

iv) 2-(Гідроксиметил)-4((R)-1-гідрокси-2-((6-14-(3-(морфолін-4-ілсульфоніл)феніл)-бутокси)гексил)аміно)етил)фенолу ацетат

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1x. РХМС ЧУ = 2,54 хвилин EP+ve 565 (МН)⁺.

Приклад 6: 3-(4-((6-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)-аміно)гексил)окси)бутил)-N,N-диметилбензолсульфонамід ацетат

i) 3-(4-((6-(((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)-гексил)окси)бут-1-иніл)-N,N-диметилбензолсульфонамід

Суміш (5R)-3-(6-(бут-3-инілокси)гексил)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-1,3-оксазолідин-2-ону (0,256г) та 3-бром-N,N-диметилбензолсульфонамід (0,208г) у піролідині (4мл) дегазували з використанням циклу вакуум/азот. Йодид купруму (0,005г) та дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (0,037г) додавали та суміш перемішували при 80°C протягом 45 хвилин під азотом. Суміш розбавляли EtOAc та промивали водою. Водну фазу екстрагували EtOAc та поєднані органічні фази промивали розсолем, сушили (Na₂SO₄) та випарювали досуха. Залишок розчиняли у CH₂Cl₂ та обробляли патроном з діоксидом силіцію Bond Elut (10г). Патрон елювали CH₂Cl₂, циклогексан/Et₂O, Et₂O та EtOAc. Випарювання етерних фракцій дало масло, яке знов очищали діоксидом силіцію Bond Elut з утворенням потрібної сполуки (0,23г), EP+ve 585 (МН)⁺.

ii) 3-(4-((6-(((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)-N,N-диметилбензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. EP+ve 587 (МН)⁺.

iii) 3-(4-((6-(((2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксietил)аміно)гексил)-окси)бутил)-N,N-диметилбензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. EP+ve 563 (МН)⁺.

iv) 3-(4-((6-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)-аміно)гексил)окси)бутил)-N,N-диметилбензолсульфонамід ацетат отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 x. РХМС ЧУ = 2,52 хвилин EP+ve 523 (МН)⁺.

Приклад 7: 3-(4-((6-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)-аміно) гек-

сил)окси|бутин-N-ізопроптбензолсульфонамід ацетат

i) 3-(4-((6-(((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бут-1-иніл)-N-ізопропілбензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 6 i. EP+ve 599 (МН)⁺.

ii) 3-(4-((6-(((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)-N-ізопропілбензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. EP+ve 603 (МН)⁺.

iii) 3-(4-((6-(((2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксietил)аміно)гексил)-окси)бутил)-N-ізопропілбензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. EP+ve 577 (МН)⁺.

iv) 3-(4-((6-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)-аміно)гексил)-окси)бутил)-N-ізопропілбензолсульфонамід ацетат отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 x. РХМС ЧУ = 2,56 хвилин EP+ve 537 (МН)⁺.

Приклад 8: N-(трет-бутил-3-(4-((6-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)-феніл)етил)аміно)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід ацетат

i) N-(трет-бутил-3-(4-((6-(((5R)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)-окси)бут-1-иніл)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 6i. EP+ve 613 (МН)⁺.

ii) N-(трет-бутин-3-(4-((6-(((5R)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. EP+ve 617 (МН)⁺.

iii) N-(трет-бутил-3-(4-((6-(((2R)-2-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксietил)аміно)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. EP+ve 591 (МН)⁺.

iv) N-(трет-бутин-3-(4-((6-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)-етил)аміно)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід у ацетат

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1x. РХМС ЧУ = 2,63 хвилин EP+ve 551 (МН)⁺.

Приклад 9: 2-(Гідроксиметил)-4-((1R)-1-гідрокси-2-((6-(4-(3-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл)бутокси)гексил)аміно)етил)фенолу ацетат

i) (5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-3-(6-((4-(3-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл)бут-3-иніл)окси)гексил)-1,3-оксазолідин-2-он

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 6 i. EP+ve 625 (МН)⁺.

ii) (5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-3-(6-(4-(3-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл)бутокси)гексил)-1,3-оксазолідин-

2-он

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. EP+ve 629 (МН)⁺.

iii) (1R)-1-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-((6-(4-(3-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл)бутокси)гексил)аміно)етанол

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. EP+ve 603 (МН)⁺.

iv) 2-(гідроксиметил)-4-1(1R)-1-гідрокси-2-((6-(4-(3-(піперидин-1-ілсульфоніл)-

феніл)бутокси)гексил)аміно)етил)фенолу ацетат

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 x. РХМС ЧУ = 2,72 хвилин EP+ve 563 (МН)⁺.

Приклад 10: 1-(3-(4-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)-етил)аміно)-гексил)окси)-бутил)феніл)метансульфонамід

i) Натрію (3-йодфеніл)метансульфонат

Розчин 3-йодбензилброміду (3г) та сульфату натрію (1,26г) в ацетоні (15мл) та воді (30мл) гріли при 70°C протягом 3 годин. Розчинник видаляли під зниженим тиском та залишок розтирали у ефірі з утворенням потрібної сполуки (3,8г). РХМС ЧУ=3,66 хвилин.

ii) (3-Йодфеніл)метансульфонілхлорид

Перемішувану суміш (3-йодфеніл)метансульфонату натрію (3,6г) і фосфорилхлориду (10мл) у сульфолані (20мл) та ацетонітрилі (30мл) гріли при 70°C протягом 2 годин. Суміш виливали на подрібнений лід (200мл) та осаджений продукт збирали та сушили з утворенням потрібного продукту (2,8г) РХМС ЧУ= 3,47 хвилин.

iii) (3-Йодфеніл)метансульфонамід

Перемішуваний розчин (3-йодфеніл)метансульфонілхлориду (1г) у ТГФ (20мл) обробляли 0,88 аміаку (25мл) при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинник видаляли під зниженим тиском та залишок розтирали у ефірі з утворенням потрібної сполуки (0,35г). РХМС ЧУ=2,71 хвилин.

iv) (3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бут-1-иніл)феніл)метансульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. EP+ve 571 (МН)⁺

v) 3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)феніл)метансульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. EP+ve 575(МН)⁺

vi) (3-[4-((6-(((2R)-2-(2,2-Диметил-4-Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)аміно)-гексил)окси)бутил)феніл)метансульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. EP+ve 549(МН)⁺

vii) (3-(4-((6-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)-феніл)-етил)аміно)-гексил)оксилбутил)феніл)метансульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 x. РХМС ЧУ=2,22 хвилин EP+ve 509 (МН)⁺

Приклад 11: 3-(5-((5-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)-етил)аміно)пентил)оксилпентил)бензолсульфонамід ацетат

i) 5-((5-Бромпентил)окси)пент-1-ин

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 v. РХМС ЧУ=3,62 хвилин.

ii) (5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-3-(5-(пент-4-инілокси)пентил)-1,3-оксазолідин-2-он

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vi. РХМС ЧУ=3,50 хвилин.

iii) 3-(5-((5-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)пентил)оксилпент-1-иніл)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. РХМС ЧУ=3,42 хвилин.

iv) 3-(5-((5-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)пентил)окси)пентил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. РХМС ЧУ=3,58 хвилин.

v) 3-(5-((5-(((2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)аміно)-пентил)окси)пентил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. РХМС ЧУ=2,75 хвилин.

vi) 3-(5-((5-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)-пентил)окси)пентил)бензолсульфонамід ацетат

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 x. РХМС ЧУ=2,46 хвилин, EP+ve 495 (МН)⁺.

Приклад 12: 3-(3-((7-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)-аміно)гептил)окси)пропіл)бензолсульфонамід ацетат

i) 3-((7-Бромгептил)окси)проп-1-ин

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 v. РХМС ЧУ=0,63 хвилин.

ii) (5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-3-(7-(проп-2-инілокси)гептил)-1,3-оксазолідин-2-он

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vi. РХМС ЧУ=3,57 хвилин.

iii) 3-(3-((7-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гептил)окси)проп-1-иніл)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. РХМС ЧУ=3,51 хвилин.

iv) 3-(3-((7-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гептил)окси)пропіл)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. РХМС ЧУ=3,58 хвилин.

v) 3-(3-((7-(((2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)аміно)-гептил)окси)пропіл)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. РХМС ЧУ=2,75 хвилин.

vi) 3-(3-((7-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)-гептил)-окси)пропіл)бензолсульфонамід у ацетат

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 х. РХМС ЧУ=2,46 хвилин, EP+ve 495 (MH)⁺.

Приклад 13: 3-(6-(4-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)-бутоксигексил)бензолсульфонамід у ацетат

i) 6-(4-Бромбутоксигекс-1-ин

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 v. РХМС ЧУ=3,49 хвилин.

ii) (5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-3-(4-(гекс-5-инілокси)бутил)-1,3-оксазолідин-2-он

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vi. РХМС ЧУ=3,48 хвилин.

iii) 3-(6-(4-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)бутоксигекс-1-иніл)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. РХМС ЧУ=3,42 хвилин.

iv) 3-(6-(4-((5R)-3-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)бутоксигексил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. РХМС ЧУ=3,58 хвилин.

v) 3-(6-(4-(((2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксietил)аміно)-бутоксигексил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. РХМС ЧУ=2,66 хвилин.

vi) 3-(6-(4-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)бутоксигексил)бензолсульфонамід у ацетат

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 х. РХМС ЧУ=2,47 хвилин, EP+ve 495 (MH)⁺.

Приклад 14: 4-(3-(4-((6-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гексил)окси)бутил)феніл)бутан-1-сульфонамід

i) 4-(3-Йодфеніл)бутилу метансульфонат

4-(3-Йодфеніл)бутан-1-ол (1,7г) перемішували з діізопропіламіном (1,74мл) та метансульфонілхлоридом (0,66мл) у дихлорметані (50мл) при 21°C протягом 2 годин. Розчин промивали послідовно розчином гідрокарбонату натрію, водою, водою, підкисленою кількома краплями 2М HCl та водою, кожного разу знов екстрагуючи дихлорметаном. Поєднані органічні шари сушили (MgSO₄) та випарювали з утворенням потрібної сполуки (2,23г), ТШХ R_f = 0,28 (1:3 етилацетат у циклогексані)

ii) 4-(3-йодфеніл)бутан-1-сульфонамід

4-(3-Йодфеніл)бутилу метансульфонат (0,354г) перемішували з йодидом натрію (0,75г) в ацетоні (5мл) під азотом протягом 3 годин та при 35°C протягом 30 хвилин, руміш розподіляли між дихлорметаном та водою. Водний шар екстрагували ще дихлорметаном та поєднані органічні шари промивали водою. Після сушки (MgSO₄) розчин

випарювали протягом ночі. Це розчиняли у етанолі (10мл) та воді (5мл) і суміш кип'ятили під зворотним холодильником на паровій бані протягом 12 годин з сульфідом натрію (0,138г). Суміш охолоджували та твердий продукт збирали фільтруванням, промивали водою та сушили. Цей залишок кип'ятили під зворотним холодильником з оксихлоридом фосфору (4мл) під азотом протягом 4 годин та далі видували сухим струмом азоту. 0,880 розчин аміаку (5мл) додавали та суміш кип'ятили під зворотним холодильником протягом 2 годин. Ще розчин аміаку (5мл) додавали та кип'ятіння під зворотним холодильником продовжували протягом 45 хвилин. Суміш охолоджували та твердий продукт збирали фільтруванням, промивали водою та сушили з утворенням потрібної сполуки (0,2г). РХМС ЧУ=3,15 хвилин.

iii) 4-(3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бут-1-иніл)феніл)бутан-1-сульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. РХМС ЧУ=3,62 хвилин.

iv) 4-(3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)феніл)бутан-1-сульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. РХМС ЧУ=3,71 хвилин.

v) 4-(3-(4-((6-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)-гексил)окси)бутил)феніл)бутан-1-сульфонамід

4-(3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)феніл)бутан-1-сульфонамід (0,097г) перемішували та кип'ятили під зворотним холодильником з триметилсиланоатом калію (0,1г) під азотом протягом 2 годин. Суміш випарювали досуха та знов випарювали з метанолом. Залишок переносили у метанол та завантажували у патрон Bond Elut SCX2 (10г), який попередньо обробили метанолом. Патрон залишали на 30 хвилин та далі елювали послідовно метанолом та далі 1% 0,880 розчином водного аміаку у метанолі. Це дало потрібну сполуку (0,064г), РХМС ЧУ=2,72 хвилин, EP+ve 551 (MH)⁺.

Приклад 15: 3-(5-((6-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гексил)оксипентил)бензолсульфонамід

i) 5-((6-бромгексил)окси)пент-1-ин

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 v. 45 GCMS ЧУ = 5,6 хвилин

ii) (5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-3-(6-(пент-4-инілокси)гексил)-1,3-оксазолідин-2-он

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 iv. РХМС ЧУ=3,65 хвилин

iii) 3-(5-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-),3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)пент-1-иніл)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подіб-

них описаним у прикладі 1 vii. РХМС ЧУ=3,76 хвилин

iv) 3-(6-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил)-4Н-1,3-бензодіоксин-3-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)пентил)бензолсульфонамід отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. РХМС ЧУ=3,57 хвилин

v) 3-(5-((6-((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)-ексил)окси)пентил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 14 v. РХМС R=2,47 хвилин, EP+ve 509 (MH)⁺.

Приклад 16: 3-(6-((6-((R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гексил)окси)гексил)бензолсульфонамід

i) 6-((6-Бромгексил)окси)гекс-1-ин отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 v. GCMS ЧУ=5,99 хвилин

ii) (5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-3-(6-(гекс-5-инілокси)гексил)-1,3-оксазолідин-2-он

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 iv. РХМС ЧУ=3,73 хвилин

iii) 3-(6-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)гекс-1-иніл)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. РХМС ЧУ=3,74 хвилин

iv) 3-(6-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)гексил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. РХМС ЧУ=3,69 хвилин

v) 3-(6-((6-((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)-аміно)гексил)окси)-гексил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 14 v. РХМС ЧУ=2,57 хвилин, EP+ve 523 (MH)⁺.

Приклад 17: 3-(3-((6-((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)-аміно)гексил)оксилпропіл)бензолсульфонамід у ацетат

i) 3-((6-Бромгексил)окси)проп-1-ин отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 v.

δ (CDCl₃) 4,13 (2H, s), 3,52 (2H, t, J 7Гц), 3,41 (2H, t, J 7Гц), 2,42 (1H, t, J 2Гц), 1,91-1,82 (2H, m), 1,66-1,58 (2H, m) та 1,51-1,35 (4H, m).

ii) (5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-3-(6-(проп-2-инілокси)гексил)-1,3-оксазолідин-2-он

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vi. РХМС ЧУ=3,45 хвилин

iii) 3-(3-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)проп-1-иніл)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. РХМС ЧУ=3,52 хвилин

iv) 3-(3-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)пропіл)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. РХМС ЧУ=3,48 хвилин

v) 3-(3-((6-((2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)аміно)гексил)окси)пропіл)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. РХМС ЧУ=2,81 хвилин

vi) 3-(3-((6-((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гексил)окси)пропіл)бензолсульфонамід у ацетат

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 x. РХМС ЧУ=2,48 хвилин, EP+ve 481 (MH)⁺.

Приклад 18: 3-(4-((5-((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)-пентил)окси)бутил)бензолсульфонамід у ацетат

i) 4-((5-Бромпентил)окси)бут-1-ин

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 v.

δ (MeOD) 3,43 (2H, t, J 7Гц), 3,41-3,32 (4H, m), 2,32 (2H, dt, J 2,7Гц), 2,15 (1H, t, J 2Гц), 1,81-1,73 (2H, m), 1,54-1,38 (4H, m).

ii) (5R)-3-(5-(Бут-3-инілокси)пентил)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-1,3-оксазолідин-2-он

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vi. РХМС ЧУ=3,87 хвилин

iii) 3-(4-((5-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)пентил)окси)бут-1-иніл)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. РХМС ЧУ=3,47 хвилин

iv) 3-(4-((5-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)пентил)окси)бутил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. РХМС ЧУ=3,37 хвилин

v) 3-(4-((5-((2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)аміно)-пентил)окси)бутил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. РХМС ЧУ=2,81 хвилин

vi) 3-(4-((5-((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)пентил)окси)бутил)бензолсульфонамід у ацетат

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 x. РХМС ЧУ=2,41 хвилин, EP+ve 481 (MH)⁺.

Приклад 19: N-(3-(Аміносульфоніл)феніл)-3-((4-((6-((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід у ацетат

N-(3-(Аміносульфоніл)феніл)-3-(4-((6-((5R)-5-

(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бут-1-иніл)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. РХМС ЧУ=3,72 хвилин.

i) N-(3-(Аміносульфоніл)феніл)-3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. РХМС ЧУ=3,61 хвилин.

ii) N-(3-(Аміносульфоніл)феніл)-3-(4-((6-(((2R)-2(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-гідроксіе-

тил)аміно)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід
отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. РХМС ЧУ=2,88 хвилин.

iii) N-(3-(Аміносульфоніл)феніл)-3-(4-((6-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-Гідрокси-3-

(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 x. РХМС ЧУ=2,95 хвилин, EP+ve 650 (MH)⁺.

Приклад 20: 1-(4-(4-((6-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гексил)окси)бутил)феніл)метансульфонамід

i) Натрію (4-йодфеніл)метансульфонат
отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 10 i. ТШХ (SiO₂, 1:1 EtOAc/Циклогексан/1% AcOH) Rf=0,57).

ii) 1-(4-Йодфеніл)метансульфонамід
отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 10 iii. РХМС ЧУ=2,63 хвилин

iii) 1-(4-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бут-1-иніл)феніл)метансульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. РХМС ЧУ=3,43 хвилин

iv) 1-(4-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)феніл)метансульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. РХМС ЧУ=3,50 хвилин

v) 1-(4-(4-((6-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)-гексил)окси)бутил)феніл)метансульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 14 v. РХМС ЧУ=2,35, EP+ve 509 (MH)⁺.

Приклад 21: 1-(2-(4-((6-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)-аміно)гексил)окси)бутил)феніл)метансульфонат

i) Натрію (2-йодфеніл)метансульфонат
отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 10 i.

тіс (SiO₂, 1:1 EtOAc/Циклогексан/1% AcOH)

RP=0,63.

ii) 1-(2-Йодфеніл)метансульфонамід
отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 10 iii. РХМС ЧУ=2,44 хвилин

iii) 1-(2-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бут-1-иніл)феніл)метансульфонамід
отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. РХМС ЧУ=3,46 хвилин

iv) 1-(2-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)феніл)метансульфонамід
отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. РХМС ЧУ=3,50 хвилин

v) 1-(2-(4-((6-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)-гексил)окси)бутил)феніл)метансульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 14 v. РХМС ЧУ = 2,40, EP+ve 509 (MH)⁺.

Приклад 22: N-бензил-3-(4-((6-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід

i) N-бензил-3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бут-1-иніл)бензолсульфонамід
отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 6 i. EP+ve 647 (MH)⁺

ii) N-бензил-3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. EP+ve 651 (MH)⁺

iii) N-бензил-3-(4-((6-(((2R)-2-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіе-

тил)аміно)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. EP+ve 625 (MH)⁺

iv) N-бензил-3-(4-((6-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 x. РХМС ЧУ=2,72 хвилин. EP+ve 585 (MH)⁺

Приклад 23: 4-((1R)-2-((6-(4-(3-(((Етиламіно)карбоніл)аміно)сульфоніл)-феніл)бутоксигексил)аміно)-1-гідроксіетил)-1-гідрокси-2-(гідроксиметил)бензолу ацетат

i) 3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)-N-

((етиламіно)карбоніл)бензолсульфонамід

Етилізоціанат (0,015г) додавали до перемішаної суміші 3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)бензол-сульфонамід (0,11г) та K₂CO₃ (0,055г) в ацетоні (2мл). Суміш гріли при кип'ятінні під зворотним холодильником протягом 2 годин, далі додавали етилізоціанат (0,005г). Після 0,5 годин реакційну суміш охолоджували та гасили водою (1мл). Суміш розподіляли між EtOAc (20мл) та H₂O (20мл). Водну фазу екстрагували

EtOAc (20мл). Поєднані етилацетатні фази промивали розсоллом (10мл) далі сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали SPE (діоксид силіцію 5г) з CH₂Cl₂ (2×15мл), Et₂O (2×15мл) та EtOAc (2×15мл), випарювання фракцій з EtOAc дало потрібну сполуку (0,067г). EP+ve 632 (MH)⁺

ii) 4-((1R)-2-((6-(4-(3-(((Етиламіно)карбоніл)аміно)сульфоніл)феніл)бутокси)-гексил)аміно)-1-гідроксіетил)-1-гідрокси-2-(гідроксиметил)бензолу ацетат

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 х. РХМС ЧУ=2,86 хвилин, EP+ve 606 (MH)⁺

Приклад 24: 3-(4-((6-((2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід ацетат

i) трет-бутил 2-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетилкарбамат

Перекристалізація партії 3:1 (R:S) Прикладу 1 iii (78,94г) дала потрібну сполуку (27,6г). РХМС ЧУ=3,31 хвилин

ii) 5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-1,3-оксазолідин-2-он

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 iv. EP+ve 250 (MH)⁺

iii) 3-(6-(Бут-3-инілокси)гексил)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-1,3-оксазолідин-2-он

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vi. EP+ve 402 (MH)⁺

iv) 3-(4-((6-(5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бут-1-иніл)бензспесульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. EP+ve 557 (MH)⁺

v) 3-(4-((6-(5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. EP+ve 561 (MH)⁺

vi) 3-(4-((6-((2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)аміно)гексил)-окси)бутил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. EP+ve 535 (MH)⁺

vi) 3-(4-((6-((2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гексил)-окси)бутил)бензолсульфонамід ацетат

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 х. РХМС ЧУ=2,90 хвилин, EP+ve 495 (MH)⁺

Приклад 25: 3-(4-((6-(((2S)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід ацетат

i) 3-(4-((6-(((2S)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)аміно)-гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід

Розділення 3-(4-((6-((2-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)аміно)-гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід (0,403г) на колонці ВЕРХ Chiralcel OJ з використанням суміші 40% етанол/гептан дало потрібну сполуку (0,096г).

ii) 3-(4-((6-(((2S)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-

(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гексил)-окси)бутил)бензолсульфонамід ацетат

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 х. РХМС ЧУ=2,44 хвилин, EP+ve 495 (MH)⁺

Приклад 26: N-(4-(((3-(4-((6-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-

(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гексил)окси)бутил)феніл)сульфоніл)аміно)феніл)ацетамід ацетат

i) N-(4-(((3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бут-1-

иніл)феніл)сульфоніл)аміно)феніл)ацетамід отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. EP+ve 688 (M-H)

ii) N-(4-(((3-(4-((6-((5R)-3-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)феніл)сульфоніл)аміно)феніл)ацетамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. EP+ve 692 (M-H)~

iii) N-(4-(((3-(4-((6-(((2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)аміно)-гексил)окси)бутил)феніл)сульфоніл)аміно)-феніл)ацетамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. EP+ve 668 (MH)⁺

iv) N-(4-(((3-(4-((6-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-

(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гексил)окси)бутил)феніл)сульфоніл)аміно)феніл)ацетамід ацетат GW671337A R5965/48/11

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 х. РХМС ЧУ = 2,59 хвилин, EP+ve 628 (MH)⁺

Приклад 27: N-Циклобутил-3-(4-((6-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-Гідрокси-3-

(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід ацетат

i) N-Циклобутил-3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бут-1-иніл)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. EP+ve 611(MH)⁺

ii) N-Циклобутил-3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. EP+ve 615(MH)⁺

iii) N-Циклобутил-3-(4-((6-(((2R)-2-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)аміно)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. EP+ve 589 (MH)⁺

iv) N-Циклобутил-3-(4-((6-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)-етил)аміно)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід у ацетат

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 х. РХМС ЧУ = 2,72 хвилин, EP+ve 549 (MH)⁺

Приклад 28: N-Циклогексил-3-(4-((6-(((2R)-2-

Z-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-Z-

гідроксіетил)аміно)гексил)оксил
тил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. EP+ve 690 (MH)⁺

iv) N-(4-(Аміносальфоніл)феніл)-3-(4-((6-((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід ацетат

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 x. PXMC ЧУ = 2,61 хвилин, EP+ve 650 (MH)⁺

Приклад 33: 2-(Гідроксиметил-4-(1R)-1-гідрокси-2-((6-(4-(3-(піперазин-1-ілсульфоніл)феніл)бутокси)гексил)аміно)етил)фенолу ацетат

i) (5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-3-(6-((4-(3-(піперазин-1-ілсульфоніл)феніл)бут-3-иніл)окси)гексил)-1,3-оксазолідин-2-он

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. EP+ve 626 (MH)⁺

ii) (5R)-8-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-3-(6-(4-(3-(піперазин-1-ілсульфоніл)феніл)бутокси)гексил)-1,3-оксазолідин-2-он

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. EP+ve 630 (MH)⁺

iii) (1R)-1-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-((6-(4-(3-(піперазин-1-ілсульфоніл)феніл)бутокси)гексил)аміно)етанол

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. EP+ve 604 (MH)⁺

iv) 2-(Гідроксиметил-4-(1R)-1-гідрокси-2-((6-(4-(3-(піперазин-1-ілсульфоніл)феніл)бутокси)гексил)аміно)етил)фенолу ацетат

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 x. PXMC ЧУ = 2,23 хвилин, EP+ve 564 (MH)⁺

Приклад 34: 3-(4-((6-((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гексил)окси)бутил)-N-((метил-1-фенілетил)бензолсульфонамід) ацетат

i) 3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бут-1-иніл)-N-(1-метил-1-фенілетил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. EP-ve 673 (M-H)~

ii) 3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)-N-((метил-1-фенілетил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. EP-ve 677 (M-H)

iii) 3-(4-((6-((2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)-аміно)-гексил)окси)бутил)-N-(1-метил-1-фенілетил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. EP+ve 653 (MH)⁺

iv) 3-(4-((6-((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(Гідроксиметил)феніл)етил)В-аміно)гексил)-окси)бутил)-N-(1-метил-1-фенілетил)бензолсульфонамід ацетат

отримували з використанням способів, подіб-

бу-

них описаним у прикладі 1 x. PXMC ЧУ = 2,90 хвилин, EP+ve 613 (MH)⁺

Приклад 35: 5-(4-((6-((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)-фенілетил)аміно)-гексил)окси)бутил)-2-метоксибензолсульфонамід ацетат

i) 5-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бут-1-иніл)-2-метоксибензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. EP+ve 587 (MH)⁺

ii) 5-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)-2-метоксибензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. EP+ve 591 (MH)⁺

iii) 5-(4-((6-((2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)аміно)-гексил)окси)бутил)-2-метоксибензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. EP+ve 565 (MH)⁺

iv) 5-(4-((6-((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)-аміно)гексил)окси)бутил)-2-метоксибензолсульфонамід ацетат

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 x. PXMC ЧУ = 2,41 хвилин, EP+ve 525 (MH)⁺

Приклад 36: (E)-2-(3-(4-((6-((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)фенілетил)-аміно)гексил)окси)бутил)феніл)-N-метилетенсульфонамід

i) 4-О-Бромфеніл)бут-3-ил)-1-ол

Перемішуваний охолоджений розчин 1-бром-3-йодбензолу (31г) та 3-бутин-олу (7мл) в ацетонітрилі (100мл) та триетиламіні (100мл) продували азотом протягом 20 хвилин під азотом. Дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (500мг) та йодид купруму (800мг) додавали. Суміш перемішували протягом 18 годин та далі розчинник видаляли у вакуумі. Остаточне масло розтирали з етилацетатом (200мл) та фільтрували. Фільтрат випарювали досуха та залишок очищали хроматографією на Biotage (90г), елюючи світлим керосином 40-60°C - діетиловим етером (3:2) з утворенням потрібної сполуки (21г). PXMC ЧУ = 3,26 хвилин.

ii) 4-(3-Бромфеніл)бутан-1-ол

Розчин 4-(3-бромфеніл)бут-3-ин-1-олу (21г) у етанолі (1000мл) гідрували над оксидом платини (500мг) протягом 4 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням та фільтрат випарювали з утворенням потрібної сполуки (18г) ТШХ (SiO₂) діетиловий етер R_f=0,38.

iii) 1-Бром-3-(4-((6-бромгексил)окси)бутил)бензол

Перемішувану суміш 4-(3-бромфеніл)бутан-1-олу (18г) та 1,6 дибромгексану (48мл) у 50% водному гідроксиді натрію (500мл) з бромідом тетрабутиламонію (1,5г) перемішували протягом 2 годин при 20°. Суміш виливали у воду (1000мл) та екстрагували етилацетатом (3×500мл). Поеднані екстракти промивали водою (1000мл), сушили сульфатом натрію. Розчинник видаляли у вакуумі та остаточне масло очищали флеш-хроматографією

(500г) з використанням дихлорметану як елюенту, замінюючи на суміш світлий керосин (40-60°)-діетиловий етер (9:1) з утворенням потрібної сполуки (18г). РХМС ЧУ = 4,34 хвилини.

iv) (5R)-3-(6-(4-(3-Бромфенілбутоксигексил)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-1,3-оксазолідин-2-он

Гібрид натрію (60% дисперсія у маслі, 690мг) додавали до перемішаного розчину 5R-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-1,3-оксазолідин-2-ону (3,0г) у сухому ДМФ (35мл) при 5°C під азотом. Після 20 хвилин додавали розчин 1-бром-3-(4-(6-бромгексил)окси)бутилбензолу (5,64г) у сухому ДМФ (15мл). Суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 4 годин. Суміш виливали у розчин хлориду амонію (300мл) та екстрагували етилацетатом (3×100мл). Поєднані екстракти промивали водою (200мл), сушили сульфатом натрію та випарювали. Остаточне масло очищали хроматографією на Biotage (90г), елюючи сумішшю діетиловий етер-світлий керосин (темп. кипіння 40-60°C) (4:1) з утворенням потрібної сполуки (5,2г). РХМС ЧУ=4,13 хвилини.

v) (E)-2-(3-(4-(6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)феніл)-N-метилетенсульфонамід

Перемішувану суміш (5R)-3-(6-(4-(3-бромфеніл)бутоксигексил)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-1,3-оксазолідин-2-ону (1,0г), N-метилетенсульфонамід (WO 95/09166), (462мг) три-о-толілфосфіну (200мг), ацетату паладію (165мг) та триетиламіну (5мл) у сухому ДМФ (15мл) гріли при 90°C протягом 18 годин. Суміш охолоджували та фільтрували. Фільтрат виливали у воду (200мл) та екстрагували етилацетатом (3×50мл). Поєднані екстракти промивали водою (100мл) та (Na₂SO₄) та випарювали у вакуумі. Остаточне масло очищали хроматографією на Biotage (40г) елюючи сумішшю діетиловий етер-етилацетат (9:1) з утворенням потрібної сполуки (220мг) РХМС ЧУ = 3,70 хвилини.

vi) (E)-2-(3-(4-(6-((2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксietил)-аміно)гексил)окси)бутил)феніл)-N-метилетенсульфонамід

Отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі lix. РХМС ЧУ = 2 96 хвилини

vii) (E)-2-(3-(4-(6-((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)-аміно)гексил)окси)бутил)феніл)-N-метилетенсульфонамід

Розчин (E)-2-(3-(4-(6-((2R)-2-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксietил)аміно)гексил)окси)бутил)феніл)-N-метилетенсульфонамід (100мг) у метанолі (15мл) завантажували у патрон Bond Elut SCX2 (10г), який попередньо промивали метанолом. Патрон елювали метанолом (2×25мл), а потім сумішшю 15% водний. аміаку-метанол (2×20мл). Випарювання останніх фракцій дало потрібну сполуку (70мг) РХМС ЧУ = 2,59 хвилини, EP+ve 535 (MH)⁺

viii) (E)-2-(3-(4-(6-((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)-аміно)гексил)окси)бутил)феніл)-N-

метилетенсульфонамід, сполука з (2E)-бут-2-ендіоноювою кислотою (1:1)

Розчин (E)-2-(3-(4-(6-((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)-аміно)гексил)окси)бутил)феніл)-N-метилетенсульфонамід (60мг) та фумарової кислоти (6,5мг) у етанолі випарювали досуха з утворенням потрібної сполуки (66мг) РХМС ЧУ = 2,65 хвилини, EP+ve 537 (MH)⁺

Приклад 37: 2-(3-(4-(6-((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)-аміно)гексил)окси)бутил)феніл)етенсульфонамід

i) трет-бутил вінілсульфонілкарбамат

Ди-трет-бутилдикарбонат цезію (8,62г) додавали до перемішаного охолодженого на льодяній бані розчину етенсульфонамід (S Hirooka, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1991, 64, 1431) (3,4г), 4-(диметиламіно)піридину (410мг) та триетиламіну (7мл) у дихлорметані (40мл) під азотом. Розчин перемішували протягом 30 хвилин, промивали 2M гідрохлоридною кислотою (30мл), водою (50мл) та сушили (Na₂SO₄) з утворенням потрібної сполуки (5,0г) ТШХ (SiO₂, 1:1 діетиловий етер-циклогексан) Rf=0,4.

ii) (E)-2-(3-(4-(6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)феніл)етенсульфонамід

Отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 36 v. РХМС ЧУ = 3,6 хвилини

iii) (E)-2-(3-(4-(6-((2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксietил)-аміно)гексил)окси)бутил)феніл)етенсульфонамід

Отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. РХМС ЧУ=2,87 хвилини

iv) (E)-2-(3-(4-(6-((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)-аміно)гексил)окси)-бутил)феніл)етенсульфонамід

Отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 x. РХМС ЧУ = 2,55 хвилини

v) 2-(3-(4-(6-((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)-гексил)окси)-бутил)феніл)етансульфонамід

Отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. РХМС ЧУ = 2,73 хвилини, EP+ve 523 (MH)⁺

Приклад 38: 5-(4-(6-((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гексил)окси)бутил)(1,1'-дифеніл)-3-сульфонамід ацетат

i) трет-бутил (3,5-дійодфеніл)сульфонілкарбамат

Ди-трет-бутилдикарбонат цезію (1.1 г) додавали до перемішаного розчину 3,5 ди-йод-бензолсульфонамід (Tsatsas, Chem. Chron. 1974, 3, 143) (1,6г), 4-(диметиламіно)піридину (50мг) та триетиламіну (0,8мл) у дихлорметані (30мл) при 5°C. Розчин перемішували при зовнішній температурі протягом 1 години, промивали 1M гідрохлоридною кислотою (30мл), водою (50мл) та сушили сульфатом натрію. Розчинник випарювали з утворенням потрібної сполуки (1,6г). РХМС ЧУ = 4,24 хвилини.

ii) трет-бутил (3,5-дйодфеніл)сульфоніл((2-(триметилсиліл)етокси)метил)карбамат

Гідрид натрію (60% дисперсія у масл, 157мг) додавали до перемішаного розчину трет-бутилу (3,5-дйодфеніл)сульфонілкарбамату (1,6г) у ДМФ (10мл) при 5°C під азотом. Після 10 хвилин додавали 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлорид (0,61мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш виливали у водний хлорид амонію (100мл) та екстрагували діетиловим етером (3×40мл). Органічні екстракти промивали водою (30мл), сушили (Na₂SO₄) та випарювали з утворенням потрібної сполуки (1,95г). РХМС ЧУ = 4,47 хвилин.

iii) трет-бутил (3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бут-1-иніл)-5-йодфеніл)сульфоніл((2-(триметилсиліл)етокси)-метил)карбамат

Розчин (5R) 3-(6-(бут-3-инілокси)гексил)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-1,3-оксазолідин-2-ону (233мг) та трет-бутилу (3,5-дйодфеніл)сульфоніл((2-(триметилсиліл)етокси)метил)карбамату (410мг) у сухому ацетонітрилі (3мл) та триетиламіні (3мл) продували азотом протягом 30 хвилин. Йодид купруму (50мг) та дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (50мг) додавали далі. Суміш перемішували протягом 18 годин при зовнішній температурі та далі випарювали досуха. Остаточне масло очищали хроматографією на Biotage (8г), елюючи сумішшю діетиловий етер:петролейний ефір (тем. кипіння 40-60°), прийнятні фракції випарювали з утворенням потрібної сполуки (190мг). РХМС ЧУ = 4,54 хвилин.

iv) 3-(((трет-бутоксикарбоніл)((2-(триметилсиліл)етокси)метил)аміно)сульфоніл)-5-(4-((6-((5R)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бут-1-иніл)-1,1'-дифеніл

Перемішувану суміш трет-бутилу (3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бут-1-иніл)-5-йодфеніл)сульфоніл((2-(триметилсиліл)етокси)метил)карбамату (190мг), бензолборонової кислоти (62мг) у диметоксіетані (4мл) та 1М карбонату натрію (2мл) з тетракіс(трифенілфосфін)паладієм(0) (25мг) гріли при 80°C протягом 1 години. Суміш виливали у воду (20мл) та екстрагували етилацетатом (3×30мл). Органічні екстракти сушили (Na₂SO₄) та випарювали. Остаточне масло очищали хроматографією на Biotage (8г), елюючи сумішшю циклогексан-діетиловий етер (4:1) з утворенням потрібної сполуки (140мг). РХМС ЧУ = 4,54 хвилин.

v) 3-(((трет-бутоксикарбоніл)((2-(триметилсиліл)етокси)метил)аміно)сульфоніл)-5-(4-((6-((5R)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)-окси)бутил)-1,1'-дифеніл

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. РХМС ЧУ = 4,55 хвилин.

vi) 5-(4-((6-((2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)аміно)-гексил)окси)бутил(1,1'-дифеніл)-3-сульфонамід

Отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. РХМС ЧУ = 2,86 хвилин.

vii) 5-(4-((6-((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гексил)окси)бутил(1,1'-дифеніл)-3-сульфонамід ацетат

Отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 x. РХМС ЧУ=2,76 хвилин, EP+ve571(MH)⁺.

Приклад 39: 3-(4-((6-((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)-аміно)гексил)окси)бутил)-5-пентилбензолсульфонамід ацетат

i) трет-бутилу (3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бут-1-иніл)-5-пент-1-инілфеніл)сульфоніл((2-(триметилсиліл)-етоксиметил)карбамат

Отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. РХМС ЧУ = 4,77 хвилин.

ii) трет-бутилу (3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)-окси)бутил)-5-пентилфеніл)сульфоніл((2-(триметилсиліл)етокси)-метил)карбамат

Отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. РХМС ЧУ = 4,7 хвилин.

iii) 3-(4-((6-((2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)аміно)-гексил)окси)бутил)-5-пентилбензолсульфонамід

Отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. РХМС ЧУ = 3,21 хвилин.

iv) 3-(4-((6-((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)-аміно)гексил)окси)бутил)-5-пентилбензолсульфонамід ацетат

Отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 x. РХМС ЧУ = 2,93 хвилин, EP+ve 565 (MH)⁺

Приклад 40: 3-(4-((6-((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід

i) 6-(Бут-3-инілокси)гексаналь
6-Бромгексилбут-3-иніловий етер (DE3513885A1) (525мг) у ДМСО (2мл) додавали до суміші гідрокарбонату натрію (1г) у ДМСО (8мл) при 150°C з інтенсивним перемішуванням та пропусканням азоту через розчин. Суміш перемішували протягом 20 хвилин при 150°C та далі давали охолонути до кімнатної температури, розбавляли діетиловим етером та промивали водою. Водний шар екстрагували діетиловим етером та поєднані етерні шари промивали розбавленою гідрохлоридною кислотою, розсоллом, сушили сульфатом магнію та випарювали досуха з утворенням потрібної сполуки (325мг): ІЧ 1726см⁻¹ МС (TSP+ve) m/z 186 (M+MH)⁺.

(ii) (1R)-2-((6-(Бут-3-инілокси)гексил))[(S)-2-гідрокси-1-фенілетил)аміно]-1-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)етанол

Суміш 6-(бут-3-інілокси)гексанолу (434мг) та (1R)-1-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-(((1S)-2-гідрокси-1-фенілетил)аміно)етанолу (710мг) (WO/0196278) у хлороформі (10мл) обробляли при 20°C триацетоксиборогидридом натрію (866мг) та перемішували під азотом протягом 2 діб. Суміш розбавляли етилацетатом та водним розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу відділяли та промивали розчином гідрокарбонату натрію, розсоллом, сушили та очищали на діоксиді силіцію Bond Elut патрон (10г), елюючи дихлорметаном, діетиловим етером та під кінець етилацетатом з утворенням потрібної сполуки (810мг): РХМС ЧУ = 2,69 хвилин, EP+ve m/z 496 (M+H)⁺.

(iii) 3-(4-(((6-(((2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)((1S)-2-гідрокси-1-фенілетил)аміно)гексил)окси)бут-1-ініл)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. РХМС ЧУ=2,85 хвилин

(iv) 3-(4-(((6-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)фенілетил)аміно)-гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід

3-(4-(((6-(((2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)((1S)-2-гідрокси-1-фенілетил)аміно)гексил)окси)бут-1-ініл)бензолсульфонамід (104мг) гідрували у етанолі (50мл) над каталізатором Перельмана (60мг) протягом 4 годин та далі над 10%Pd/C (100мг) протягом 4 діб. Каталізатор видаляли фільтруванням та промивали етанолом. Фільтрат концентрували та далі вводили у патрон SCX-2, елюючи метанолом, а потім 0,67М аміаком у метанолі. Аміачні фракції концентрували та очищали хроматографією на Biotage (4г патрон), елюючи сумішшю дихлорметан-метанол-2М аміак у метанолі (50:8:1) з утворенням потрібної сполуки (11мг) РХМС ЧУ = 2,34 хвилин EP+ve 495 (M+H)⁺.

Приклад 41: 3-Флуор-5-(4-(((6-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)-фенілетил)аміно)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід

i) 3-Флуор-5-йодбензолсульфонамід

3-Флуор-5-йоданілін (3,06г) (WO 9623783) додавали до перемішуваної суміші концентрованої гідрохлоридної кислоти (4мл) та води (4мл). Льодяну оцтову кислоту (8мл) додавали та реакційну суміш охолоджували до -5°C. Розчин нітриту натрію (0,99г) у воді (8мл) додавали краплями, тримаючи температуру між -5°C та -2°C. Після закінчення додавання реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин. In теантите льодяну оцтову кислоту (20мл) був насичен з сульфур діоксид газ протягом 0,25 годин, далі соррег(І) хлорид (0,353г) додавали. Додатков сульфур діоксид був bubbled через розчин until fine суспензі отримували. Суміш охолоджували до 5°C та далі обробляли portionwise з діазоніум сол отримай вище. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години ісе (50г) додавали. Суміш екстрагували етер (100мл) та органічні фази промивали з NaHCO₃ розчин (2×100мл) далі вод (100мл), сушили (MgSO₄) та концентрували. Залишок розчиняли у ТГФ (30мл) при 0°C та водн аміаку (0,880; 5мл)

додавали. Після перемішування при кімнатній температурі суміш розподіляли між EtOAc (100мл) та водою (100мл). Органічну фазу промивали розсоллом (50мл), сушили (MgSO₄) та концентрували. Залишок очищали хроматографією з використанням суміші циклогексан-EtOAc (5:1 далі 3:1). Випарювання фракцій та розтирання залишку з циклогексаном дало потрібну сполуку (0,886г). EP-ve 299 (M-H)

ii) 3-(4-(((6-(((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бут-1-ініл)-5-флуорбензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. EP+ve 575 (MH)⁺

iii) 3-(4-(((6-(((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутин-5-флуорбензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. EP+ve 579 (MH)⁺

iv) 3-(4-(((6-(((2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)аміно)-гексил)окси)бутил)-5-флуорбензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. EP+ve 553 (MH)⁺

v) 3-Флуор-5-(4-(((6-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)фенілетил)аміно)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 36 vii. РХМС ЧУ = 2,50 хвилин, EP+ve 513 (MH)⁺

Приклад 42: 5-(4-(((6-(U2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)фенілетил)аміно)гексил)окси)бутил)-3-трифлуорметилбензолсульфонамід

i) 3-Бром-5-трифлуорметилбензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі i. EP-ve 302,304 (M-H)⁺

ii) 3-(4-(((6-(((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бут-1-ініл)-5-

(трифлуорметил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 6 i. EP+ve 625 (MH)⁺

iii) 3-(4-(((6-(((5R)-5-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)-5-

трифлуорметилбензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. EP+ve 629 (MH)⁺

iv) 3-(4-(((6-(((2R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)аміно)-гексил)окси)бути)-5-

(трифлуорметил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. EP+ve 603 (MH)⁺

v) 3-(((4-(((6-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-

(гідроксиметил)фенілетил)аміно)-гексил)окси)-бутин-5-(трифлуорметил)бензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 36 vii. РХМС ЧУ=2,57 хвилин, EP+ve 563 (MH)⁺

Приклад 43: 3-(4-(((6-af2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)фенілетил)аміно)гексил)окси)бутил)-5-

метилбензолсульфонамиду ацетат

i) 3-Бром-5-метилбензолсульфонамід отримували з 3-бром-5-метиланіліну (EP303387A1) з використанням способів, подібних описаним у прикладі 41 (i). РХМС ЧУ = 2,80 хвилин

ii) 3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-диметил-4H-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)-окси)бут-1-иніл)-5-метилбензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. РХМС ЧУ = 3,54 хвилин

iii) 3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4H-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутин-5-метилбензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. РХМС ЧУ = 3,60 хвилин

iv) 3-(4-((6-(((2R)-2-(2,2-Диметил-4H-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)аміно)-гексил)окси)бутил)-5-метилбензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. РХМС ЧУ = 2,73 хвилин

v) 3-(4-((6-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)-гексил)окси)бутил)-5-метилбензолсульфонамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 x. РХМС ЧУ = 2,43 хвилин, EP +ve 509 (MH⁺)

Приклад 44: N-((3-(4-((6-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)-етил)аміно)гексил)окси)бутил)фенілсульфоніл)гліцину ацетат

i) N²-((3-Йодфеніл)сульфоніл)гліцинамід (3-Йодфеніл)сульфонілхлорид (0,303г) перемішували з гідрохлоридом гліцинамиду (0,122г) та діізопропілетиламіном (0,3мл) у ДМФ (4мл) при 21° протягом 24 годин. Суміш випарювали досуха та перенесли на патрон з діоксидом силіцію Bond Elut (10г). Патрон елювали CH₂Cl₂, Et₂O та EtOAc. Це дало потрібну сполуку (0,146г), РХМС ЧУ=2,36 хвилин, EP+ve 341 (MH⁺)

ii) N²-((3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-диметил-4H-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бут-1-иніл)феніл)сульфоніл)гліцинамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 vii. РХМС ЧУ = 3,26 хвилин, EP+ve 614 (MH⁺)

iii) N²-((3-(4-((6-((5R)-5-(2,2-Диметил-4H-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)гексил)окси)бутил)феніл)-сульфоніл)гліцинамід

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 viii. РХМС ЧУ = 3,23 хвилин, EP+ve 618 (MH⁺)

iv) N-((3-(4-((6-(((2R)-2-(2,2-Диметил-4H-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)-аміно)гексил)окси)бутил)феніл)сульфоніл)гліцин

отримували з використанням способів, подібних описаним у прикладі 1 ix. РХМС ЧУ = 2,70 хвилин, EP+ve 593 (MH⁺)

v) N-((3-(4-((6-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)-гексил)окси)бутил)феніл)сульфоніл)гліцину ацетат отримували з використанням способів, подіб-

них описаним у прикладі 1 x. РХМС ЧУ = 2,38 хвилин, EP+ve 553 (MH⁺)

Приклад 45: 3-(4-((6-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід

(i) 6-Бромгексил-бут-3-иніловий етер

Суміш 50% за масою/об'ємом водного розчину гідроксиду натрію (2500мл), 1,6-дибромгексану (2610г) та броміду тетра-бутиламонію (25г) гріли до 50°C, з перемішуванням. Бут-3-ин-1-ол (500г) далі додавали у реакційну суміш з такою швидкістю, щоб гарантувати температуру вмісту не вище 65°C. Реакційну суміш залишали при 50°C протягом ночі перед охолодженням до кімнатної температури. Трет-бутил-метиловий етер (2500мл) та розеол (2000мл) додавали до охолодженої суміші та шарам давали відокремитися. Ефірний шар промивали водою (2×2000мл), розсоллом (1×2000мл), а далі сушили безводним MgSO₄. Розчин фільтрували та концентрували під зниженим тиском з утворенням сирого продукту як рідини. Це далі очищали фракційною перегонкою з використанням 60см вакуумної колонки з кожухом Vigreux при приблизно 0,5мбар. Продукт отримували у фракції, яка кипіла при 92-98°C, з утворенням потрібної сполуки (518г), РХ ЧУ = 6,16, δ (CDCl₃) 3,55 (2H, t, J 6,9Гц), 3,46 (2H, t, J 6,9Гц), 3,41 (2H, t, J 6,9Гц), 2,46 (2H, dt, J 2,5, 6,9Гц), 1,98 (1H, t, J 2,5Гц), 1,86 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,46 (2H, m), 1,38(2H,m).

(ii) 3-(4-((6-Бромгексил)окси)бут-1-иніл)бензолсульфонамід

Суміш 3-бром-бензолсульфонамиду (625г), 6-бромгексил-бут-3-инілового етеру (850,1г), хлориду біс(трифенілфосфін)паладію (II) (62,5г), трифенілфосфіну (18,1г) та триетиламіну (536,3г) у тетрагідрофурані (6250мл) перемішували в атмосфері азоту протягом 20 хвилин. Йодид купруму(I) (12,5г) далі додавали з утворенням темно-червоно/коричневої суміші, яку гріли до 50°C протягом 23 годин. Реакційну суміш далі охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через тонкий шар діоксиду силіцію (1000г). Шар промивали додатковим тетрагідрофураном (15,6л) та утворений розчин далі концентрували під зниженим тиском з утворенням сирого продукту (1382г), як в'язкого масла. Це очищали хроматографією (7кг діоксиду силіцію), елюючи сумішшю 5:1 петролейний ефір:етилацетат, а потім 2:1 петролейний ефір:етилацетат з утворенням потрібної сполуки (932,9%) як масла, РХ ЧУ = 5,69 хвилин, δ (DMCO-d₆) 7,79 (1H, s), 7,76 (1H, d, J 7,6Гц), 7,56 (2H, m), 7,42 (2H, m), 3,55 (2H, t, J 6,6Гц), 3,49 (2H, t, J 6,6Гц), 3,42 (2H, t, J 6,6Гц), 2,68 (2H, t, J 6,6Гц), 1,76 (2H, m), 1,50 (2H, m), 1,35 (4H, m).

(iii) 3-(4-((6-Бромгексил)окси)бутил)бензолсульфонамід

3-(4-((6-Бромгексил)окси)бут-1-иніл)бензолсульфонамід (627г) у IMS (1900мл) перемішували з активованим вугіллям (314г) при кімнатній температурі протягом 2 годин та далі фільтрували через тонкий шар броунмілериту. Шар на фільтрі промивали IMS (4300мл) та фільтрат переносили у резервуар для гідрування. 5%

платину на вугіллі (520,1г, ~50% води) додавали та реакційну суміш далі перемішували в атмосфері водню (0,2бар) при 20°C протягом 6 годин. Суміш далі фільтрували через тонкий шар броун-мілериту та концентрували під зниженим тиском з утворенням потрібної сполуки (499г) як твердого продукту, РХ ЧУ = 5,66, δ (DMCO-d₆) 7,65 (1H, s), 7,64 (1H, d, J 9,2Гц), 7,47 (1H, m), 7,42 (1H, m), 7,31 (2H, s), 3,50 (2H, t, J 6,9Гц), 3,34 (4H, m), 2,66 (2H, t, J 7,5Гц), 1,78 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,49 (4H, m), 1,37 (2H, m), 1,30 (2H, m).

(iv) (1R)-2-Бром-1-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)етанол

Розчин R-дифенілпролінолу (75мг) у ТГФ (2мл) обробляли бораном-ТГФ (1М, 20,5мл) протягом 20 хвилин при 20°C під азотом. Після закінчення додавання розчин тримали між 30 та 35°C протягом 1 години та далі охолоджували льодом та додавали протягом 1,5 годин 2-бром-1-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)етанол (DE3513885) (3,9г) у ТГФ (10мл), тримаючи температуру нижче 5°C. Суміш перемішували під азотом протягом ще 0,5 годин та далі додавали при 0°C метанол (4мл). Розчинник видаляли під зниженим тиском та залишок очищали хроматографією на флеш-силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат-циклогексан (1:4) з утворенням потрібної сполуки (3,31г) δ (CDCl₃) 7,15 (1H, dd, J 8,2Гц), 7,03 (1H, br s), 6,82 (1H, d, J 8Гц), 4,85 (3H, s та m), 3,61 (1H, dd, J 10,4Гц), 3,50 (1H, dd, J 10,9Гц), 1,54 (6H, s).

v) (((1R)-2-Бром-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)етил)окси)-(триетил)силан

Триетилсилілхлорид (205г) додавали краплями 1 до перемішуваної суміші (1R)-2-Бром-1-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)етанолу (350г) та імідазолу (108,5г) у ДМФ (875мл) при 5°C. Після закінчення додавання суміш гріли до 15°C та перемішували при цій температурі протягом 1 години. Далі до суміш додавали n-гексан (3500мл) і промивали водою (3×1750мл). Органічний шар сушили безводним сульфатом магнію перед фільтруванням та концентруванням під зниженим тиском з утворенням потрібної сполуки (488,6г) як масла, РХ ЧУ = 7,97 хвилин, δ (DMCO-d₆) 7,18 (1H, d, J 8,2Гц), 7,10 (1H, s), 6,75 (1H, d, J 8,2Гц), 4,83 (1H, m), 4,78 (2H, d, J 6,9Гц), 3,55 (2H, m), 1,45 (6H, s), 0,84 (9H, t, J S.IГц), 0,51 (6H, m).

(vi) N-бензил-N-((2R)-2-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-((триетилсиліл)окси)етил)амін

Суміш (((1R)-2-Бром-1-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)етил)окси)-(триетил)-силану (13)(г) та бензиламіну (177мл) у 1,4-діоксані (650мл) гріли при 105°C з перемішуванням протягом ночі. Суміш далі охолоджували до кімнатної температури та додавали воду (150мл) та діетиловий етер (1200мл). Шари розділяли та ефірний шар промивали насиченим розчином хлориду амонію (3×600мл), насиченим розчином гідрокарбонату натрію (200мл) та далі розсоллом (200мл). Розчин сушили безводним сульфатом натрію перед фільтруванням та концентрували під зниженим тиском з утворенням потрібної сполуки (129,9г) як масла, РХ ЧУ = 5,20 хвилин, δ (CDCl₃) 7,22 (5H, m), 7,02 (1H, d, J 8,7Гц), 6,86 (1H, s), 6,68 (1H, d, J 8,3Гц), 4,75 (2H, s), 4,69 (1H, m), 3,73 (2H, s), 2,70 (2H, m), 1,46 (6H, s), 0,79 (9H, m), 0,44

(6H, m).

(vii) (1R)-2-(Бензиламіно)-1-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)етанол

Тетрабутиламонію флуорид (395мл, 1М у ТГФ) додавали краплями до перемішаного розчину N-бензил-N-((2R)-2-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-((триетилсиліл)окси)етил)аміну (129,9г) у ТГФ (900мл) при 5°C. Після закінчення додавання реакційну суміш тримали при цій температурі протягом 15 хвилин перед додаванням води (600мл). Утворену кашку розбавляли діетиловим етером (500мл) та фільтрували. Фільтрат промивали водою (2×500мл) та розсоллом (500мл), а потім сушили безводним сульфатом натрію. Утворену суміш фільтрували та концентрували під зниженим тиском з утворенням твердого продукту, який розтирали з діізопропіловим етером з утворенням потрібної сполуки (70г) як твердого продукту, РХ ЧУ = 3,34 хвилин, δ (CDCl₃) 7,31 (5H, m), 7,09 (1H, d, J 8Гц), 6,98 (1H, s), 6,77 (1H, d, J 8Гц), 4,82 (2H, s), 4,63 (1H, m), 3,83 (2H, d, J 4Гц), 2,80 (2H, m), 1,52 (6H, s).

(viii) 3-(4-((6-(Бензил(2R)-2-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)-аміно)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід

Перемішувану суміш 3-(4-((6-бромгексил)окси)бутил)бензолсульфонамід (11,1г), (1R)-2-(бензиламіно)-1-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)етанолу (9г) та діізопропілетиламіну (8,9мл) в ацетонітрилі (28мл) гріли при кип'ятінні під зворотним холодильником протягом 18 годин. Утворену суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли діетиловим етером (250мл) та промивали водою (2×100мл) та розсоллом (100мл), а потім сушили безводним сульфатом натрію. Суспензію фільтрували та концентрували під зниженим тиском з утворенням потрібної сполуки (20г) як масла. РХ ЧУ = 4,68 хвилин, δ (CDCl₃) 7,70 (2H, m), 7,38 (2H, m), 7,29 (5H, m), 7,02 (1H, d, J 8,3Гц), 6,91(1H, s), 6,73 (1H, d, J 8,3Гц), 4,79 (2H, s), 4,53 (1H, m), 3,87 (1H, m), 3,40 (5H, m), 2,69 (2H, t, J 7,2Гц), 2,54 (2H, m), 2,43 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,51 (10H, m), 1,25 (4H, m).

(ix) 3-(4-((6-(Бензил((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)-гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід

Гідрохлоридну кислоту (80мл, 1М) додавали краплями 1 до перемішаного розчину 3-(4-((6-(бензил((2R)-2-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)аміно)-гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід (20г) у етанолі (100мл) при 0°C. Після закінчення додавання суміш перемішували при 5°C протягом 1 години, а потім давали нагрітисся до кімнатної температури. Частину (50мл) етанолу видаляли під зниженим тиском та остаточну суміш розбавляли етилацетатом (250мл). Суміш далі промивали водою (100мл), насиченим розчином гідрокарбонату натрію (100мл) та розсоллом (100мл), а потім сушили безводним сульфатом натрію. Суспензію фільтрували та концентрували під зниженим тиском з утворенням потрібної сполуки (16г) як масла. РХ ЧУ = 4,02 хвилин, δ (DMCO-d₆) 9,15 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,64 (1H, d, J 8,8Гц), 7,45 (2H, m), 7,27 (8H,

m), 6,94 (1H, dd, J 8,2Гц), 6,67 (1H, d, J 8,2Гц), 4,92 (1H, t, J 5,7Гц), 4,67 (1H, s), 4,56 (1H, m), 4,45 (2H, d, J 5,7Гц), 3,61 (2H, m), 3,34 (2H, t, J 6,3Гц), 3,28 (2H, t, J 6,2Гц), 2,66 (2H, m), 2,50 (2H, m), 2,39 (2H, m), 1,61 (2H, m), 1,50 (2H, m), 1,39 (4H, m), 1,16 (4H, m).

х) 3-(4-((6-(((2Р)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)-гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід

5% Pd/C (8г, 50% вологості) додавали до розчину 3-(4-((6-(Бензил((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-

(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід (16г) у ІMS та суміш перемішували під воднем протягом 6 годин. Утворену суспензію фільтрували через шар бромнілпериту, який далі промивали ІMS (160мл). Поєднані промивки концентрували під зниженим тиском з утворенням потрібної сполуки (12,8г) як масла, РХ ЧУ = 3,51 хвилини, δ (CD₃OD) 7,64 (1H, s), 7,61 (1H, m), 7,33 (2H, m), 7,20 (1H, s), 7,01 (1H, dd, J 2,2, 8,2Гц), 6,65 (1H, d, J 8,2Гц), 4,61 (1H, m), 4,54 (2H, s), 3,33 (4H, m), 2,72 (2H, m), 2,63 (2H, m), 2,57 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,46 (6H, m), 1,27 (4H, m).

Приклад 46

Наступні солі сполуки з прикладу 45 отримували як описан нижче.

(i) Цинамат

Цинамову кислоту (0,3г) додавали до розчину 3-(4-((6-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-

(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гексил)окси)бутил)бензолсульфонамід (1,0г) у метанолі (5мл) при кімнатній температурі. Розчин перемішували протягом 5 хвилин, а потім концентрували під зниженим тиском з утворенням біло-жовтої смоли. Воду (10мл) додавали до смоли та утворену суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суспензію далі фільтрували з утворенням потрібної сполуки як білого твердого продукту (0,72г), який далі перекристалізовували з етанолу (5мл) з утворенням білого твердого продукту (0,54г) темп. плавл. 127-128°C, δ (CD₃OD) 7,73 (1H, s), 7,71 (1H, d, J 7,5Гц), 7,50 (2H, d, J 7Гц), 7,41 (3H, m), 7,32 (4H, m), 7,16 (1H, dd, J 2,2, 8,2Гц), 6,78 (1H, d, J 8,2Гц), 6,49 (1H, d, J 16,4Гц), 4,88 (1H, dd, J 3,8, 9,5Гц), 4,65 (2H, s), 3,40 (4H, m), 3,10 (2H, m), 2,99 (2H, m), 2,69 (2H, t, J 7,5Гц), 1,68 (4H, m), 1,55 (4H, m), 1,39 (4H, m).

(ii) 1-гідроксинафтоат

Отримували з використанням способів, подібних описаним вище, виділення з суміші метанол/вода дало потрібну сполуку як білий твердий продукт темп. плавл. 60-69°C, δ (CD₃OD) 8,28 (1H, d, J 8,2Гц), 7,85 (1H, d, J 8,8Гц), 7,72 (3H, m), 7,48 (1H, m), 7,39 (4H, m), 7,19 (1H, d, J 8,8Гц), 7,16 (1H, d, J 8,2Гц), 6,78 (1H, d, J 8,2Гц), 4,88 (1H, m), 4,65 (2H, s), 3,35 (4H, m), 3,10 (2H, m), 2,99 (2H, m), 2,66 (2H, t, J 7,5Гц), 1,65 (4H, m), 1,51 (4H, m), 1,34 (4H, m).

(iii) 4-Фенілбензоат

Отримували з використанням способів, подібних описаним вище, виділення з суміші метанол/вода дало потрібну сполуку як білий твердий продукт темп.плавл. 134-136°C, δ (CD₃OD) 8,01

(2H, d, J 8,1Гц), 7,73 (1H, s), 7,70 (1H, d, J 6,9Гц), 7,62 (4H, m), 7,43 (4H, m), 7,34 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J 2,6, S.IГц), 6,78 (1H, d, J 8,1Гц), 4,86 (1H, m), 4,64 (2H, s), 3,42 (4H, m), 3,08 (2H, m), 2,98 (2H, t, J 7,5Гц), 2,71 (2H, t, J 7,5Гц), 1,70 (4H, m), 1,57 (4H, m), 1,40 (4H, m).

(iv) Трифенілацетат

Отримували з використанням способів, подібних описаним вище, виділення з суміші метанол/вода дало потрібну сполуку як білий твердий продукт темп. плавл. 99-102°C, δ (CD₃OD) 7,74 (1H, s), 7,70 (1H, d, J 6,2Гц), 7,42 (2H, m), 7,32 (1H, s), 7,27 (6H, m), 7,19 (6H, m), 7,13 (4H, m), 6,77 (1H, d, J 8,2Гц), 4,85 (1H, dd, J 4,4, 9,4Гц), 4,65 (2H, s), 3,42 (4H, m), 3,04 (2H, m), 2,94 (2H, t, J 7,5Гц), 2,72 (2H, t, J 7,5Гц), 1,70 (4H, m), 1,57 (4H, m), 1,40 (4H, m).

(v) 4-Метилцинамат

Отримували з використанням способів, подібних описаним вище, виділення з суміші метанол/вода дало потрібну сполуку як білий твердий продукт темп.плавл. 110-113°C, δ (CD₃OD) 7,73 (1H, s), 7,71 (1H, d, J 7,5Гц), 7,39 (6H, m), 7,16 (3H, m), 6,78 (1H, d, J 8,2Гц), 6,45 (1H, d, J 15,7Гц), 4,88 (1H, dd, J 3,8, 10,0Гц), 4,65 (2H, s), 3,40 (4H, m), 3,10 (2H, m), 2,99 (2H, m), 2,68 (2H, t, J 7,5Гц), 2,31 (3H, s), 1,68 (4H, m), 1,55 (4H, m), 1,39 (4H, m).

(vi) 4-Метоксицинамат

Отримували з використанням способів, подібних описаним вище, виділення з суміші метанол/вода дало потрібну сполуку як білий твердий продукт темп. плавл. 115-118°C, δ (CD₃OD) 7,73 (1H, s), 7,71 (1H, d, J 6,9Гц), 7,40 (5H, m), 7,35 (1H, s), 7,16 (1H, d, J 8,2Гц), 6,89 (2H, d, J 8,8Гц), 6,78 (1H, d, J 8,8Гц), 6,37 (1H, d, J 16,4Гц), 4,88 (1H, dd, J 3,2, 10,0Гц), 4,65 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,40 (4H, m), 3,10 (2H, m), 2,99 (2H, m), 2,68 (2H, t, J 7,5Гц), 1,68 (4H, m), 1,55 (4H, m), 1,39 (4H, m).

(vii) 3-(2-Нафталініл)-2-пропаноат

Отримували з використанням способів, подібних описаним вище, виділення з суміші метанол/вода дало потрібну сполуку як білий твердий продукт темп.плавл. 139-144°C, δ (CD₃OD) 7,91 (1H, s), 7,83 (3H, m), 7,72 (3H, m), 7,59 (1H, d, J 15,7Гц), 7,47 (2H, m), 7,41 (2H, m), 7,34 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J 2,5, 8,1Гц), 6,78 (1H, d, J 8,1Гц), 6,62 (1H, d, J 16,4Гц), 4,85 (1H, m), 4,65 (2H, s), 3,40 (4H, m), 3,08 (2H, m), 2,98 (2H, m), 2,70 (2H, t, J 7,5Гц), 1,69 (4H, m), 1,56 (4H, m), 1,39 (4H, m).

Приклад 47: 3-(3-(((7-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)-аміно)гептил)окси)пропіл)бензолсульфонамід

(i) 7-Бромгептил-проп-2-ініловий етер

25% (за масою) водного NaOH (700мл) додавали до перемішуваної суміші пропаргілового спирту (70г), броміду тетрабутиламонію (3,5г) та 1,7-дибромгептану (322г), тримаючи температур нижче 30°C. Реакційну суміш гріли при 60°C протягом 5 годин далі давали охолонути до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Діетиловий етер (350мл) та воду (280мл) додавали, суміш перемішували та давали осісти. Водний шар екстрагували діетиловим етером (210мл), органічні шари поєднували, сушили (MgSO₄). Розчин концентрували з утворенням 280г сирого матеріалу. 140г сирого продукту очищали хроматографією на

Biotage (800г), елюючи петролейним ефіром, далі сумішшю петролейний ефір: етилацетат (100:1, а потім 100:1,5) з утворенням потрібної сполуки (49,6г).

ЯМР - 300МГц δ (CDCl_3) 4,05 (2H, d, J 2Гц), 3,45 (2H, t, J 6,5Гц), 3,35 (2H, t, J 7Гц), 2,35 (1H, s), 1,8 (2H, m), 1,5 (2H, m), 1,3 (4H, m).

(ii) 3-(3-((7-Бромгептил)окси)проп-1-ініл)бензолсульфонамід

7-Бромгептил-проп-2-ініловий етер (55,1г) у ТГФ (250мл) додавали краплями протягом приблизно 8 годин до перемішуваної суміші 3-бромбензолсульфонамід (43,5г), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (6,48г), PPh_3 (1,45г), CuI (1,4г) та Et_3N (52мл) у ТГФ (250мл) при $55 \pm 5^\circ\text{C}$ під азотом, далі суміш гріли протягом ще приблизно 15 годин. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували через Celite та тверді продукти промивали з ТГФ. Розчин концентрували та продукт очищали хроматографією на флеш-силікагелі (600г), сумішшю петролейний ефір:етилацетат (змінюючи співвідношення послідовно від 19:1 до 7:3) з утворенням потрібної сполуки (33г) - РХ ЧУ = 5,85 хвилин.

ЯМР 300МГц δ (CDCl_3) 7,95 (1H, t, J 1,5Гц), 7,78 (1H, dt, J 8,2Гц), 7,55 (1H, dt, J 7,75, 2Гц), 7,40 (1H, t, J 8Гц), 5,0 (2H, br s), 4,3 (2H, s), 3,4 (2H, t, J 6,5Гц), 3,35 (2H, t, J 7,25Гц), 1,75 (2H, m), 1,55 (2H, m), 1,3 (4H, m).

(iii) 3-(3-((7-Бромгептил)окси)проп-1-ініл)бензолсульфонамід

3-(3-((7-Бромгептил)окси)проп-1-ініл)бензолсульфонамід (29,4г) розчиняли у промисловому метилованому спирті (IMS) (300мл). Вугілля Нюхару (15г, 50% за масою) додавали та суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 1,5 годин. Після відфільтрування вугілля та промивання фільтрату IMS (60мл) розчин далі обробляли у двох окремих партіях: 5% Pd/C каталізатор (11,25г, 50% вологості) додавали до кожної, суміші гідрували при атмосферному тиску та температурі протягом приблизно 1-2 годин, каталізатор відфільтровували, промивали IMS (приблизно 10мл) та фільтрат концентрували з утворенням сирого продукту як твердого продукту, який перекристалізовували з діізопропілового етеру (100мл) з утворенням потрібної сполуки як твердого продукту (15,1г) РХ ЧУ = 5,91 хвилин. ЯМР 300 МГц δ (CDCl_3) 7,75 (2H, m), 7,45 (2H, m), 4,9 (2H, br s), 3,42 (6H, m), 2,8 (2H, t, J 7,5Гц), 1,9 (4H, m), 1,65-1,55 (4H, m), 1,5-1,3 (4H, m).

(iv) 3-(3-((7-Бензил((2R)-2-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)-аміно)гептил)окси)пропіл)бензолсульфонамід

Суміш (1R)-2-(бензиламіно)-1-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)етанолу (55,8г), 3-((7-бромгептил)окси)пропіл)бензолсульфонамід (63,65г), N,N-діізопропілетиламіну (55мл) та ацетонітрилу (200мл) перемішували та гріли під азотом при кип'ятінні під зворотним холодильником протягом приблизно 21 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, далі додавали діетиловий етер (1000мл) та воду (500мл) та суміш перемішували. Органічну фазу промивали водою (500мл), далі насиченим розсолон (500мл) та сушили (Na_2SO_4). Розчин концентрували та продукт

очищали хроматографією на флеш-силікагелі (1000г), елюючи сумішшю петролейний ефір:етилацетат (змінюючи співвідношення послідовно від 4:1 до 1:1) з утворенням потрібної сполуки (97,7г) РХ ЧУ = 1,54 хвилин, δ (DMCO-d_6) 7,75 (2H, m), 7,45 (1H, t, J 8Гц), 7,4 (1H, m), 7,35 (2H, s), 7,25 (5H, m), 7,05 (1H, d, J 8,5Гц), 7,0 (1H, s), 6,7 (1H, d, J 8,5Гц), 4,9 (1H, brs), 4,78 (2H, s), 4,6 (1H, m), 3,65 (1H, d, J 13,8Гц), 3,55 (1H, d, J 13,8Гц), 3,4 (1H, brs), 3,3 (4H, m), 2,7 (2H, m), 2,55 (2H, m), 2,4 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,45 (8H, m), 1,35 (2H, m), 1,25 (2H, m), 1,15 (4H, m).

(v) 3-(3-((7-Бензил((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)-аміно)гептил)окси)пропіл)бензолсульфонамід

До перемішуваного охолодженого льодом розчину 3-(3-((7-Бензил((2R)-2-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-

гідроксіетил)аміно)гептил)окси)пропіл)бензолсульфонамід (97,2г) у IMS (417мл) поступово додавали водну 1М гідрохлоридну кислоту (417мл), тримаючи температуру нижче 15°C . Суміш далі перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 5 годин. Насичений розчин гідрокарбонату натрію (417мл) та етилацетат (1000мл) далі додавали до суміші. Органічний шар відділяли, промивали водою (400мл), розсолон (400мл) та під кінець сушили (Na_2SO_4). Концентрація у вакуумі дала потрібну сполуку (87,9г) РХ ЧУ = 4,01 хвилин, δ (CDCl_3) - 7,75 (1H, brs), 7,70 (1H, m), 7,4-7,25 (8H, m), 7,0 (1H, d, J 8Гц), 6,95 (1H, s), 6,75 (1H, d, J 8Гц), 4,7 (2H, s), 4,55 (1H, m), 3,9 (1H, d, J 13Гц), 3,55 (1H, d, J 13Гц), 3,4 (4H, m), 2,75 (2H, t, J 7,5Гц), 2,65 (1H, m), 2,55 (2H, d, J 7Гц), 2,45 (1H, m), 1,87 (2H, m), 1,55 (4H, m), 1,3 (6H, m).

(vi) 3-(3-((7-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)-гептил)окси)пропіл)бензолсульфонамід

3-(3-((7-Бензил((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)-гептил)окси)пропіл)бензолсульфонамід (87,2г) у метанолі (800мл) гідрували над 5% каталізатором Pd/C (28г, 50% вологості) при атмосферному тиску та зовнішній температурі. Каталізатор видаляли фільтруванням через шар Нуфю та фільтрат концентрували у вакуумі з утворенням потрібної сполуки (64,4г) - РХ ЧУ = 3,46 хвилин.

δ (DMCO-d_6) 7,65 (2H, m), 7,45 (2H, m), 7,25 (1H, s), 6,95 (1H, dd, J 8,2Гц), 6,67 (1H, d, J 8Гц), 5,0 (2H, br m), 4,45 (3H, m), 3,35 (4H, m), 3,15 (2H, m), 2,7 (2H, m), 2,55-2,45 (4H, m), 1,8 (2H, m), 1,5 (2H, m), 1,35 (2H, m), 1,25 (6H, m).

Приклад 48:

(i) 3-(3-((7-(((2R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)-гептил)окси)пропіл)бензолсульфонамід (Е)-3-(нафталін-2-іл)-2-пропеноат

3-(3-((7-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гептил)-окси)пропіл)бензолсульфонамід (1г) переносили у етанол (6мл) при кімнатній температурі з перемішуванням та додавали (Е)-3-(нафталін-2-іл)-2-пропенову кислоту (0,39г). Суміш гріли до приблизно 60°C до утворення розчину. Розчин охолоджували до кімнатної температури та додавали кристали затравки потрібної сполуки. Суміш тримали

протягом 65 годин, продукт фільтрували, промивали етанолом (1мл) та сушили з утворенням потрібної сполуки (1,05г) Темп. пл.=135°C-146°C δ (MeOH-d), 7,95 (1H, s), 7,87 (3H, m), 7,75 (3H, m), 7,60 (1H, d, J 16Гц), 7,45 (5H, m), 7,40 (1H, m), 6,8 (1H, d, J 8Гц), 6,65 (1H, d, J 16Гц), 4,9 (1H, m), 4,65 (2H, s), 3,4 (4H, m), 3,12 (2H, m), 3,05 (2H, brt, J 8Гц), 2,75 (2H, t, J 8Гц), 1,87 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,56 (2H, m), 1,40 (6H, m).

Альтернативно:

3-(3-((7-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)гептил)-окси)пропіл)бензолсульфонамід (0,5г), розчиняли у метанолі (10мл) обробляли (E)-3-(нафталін-2-іл)-2-пропеновою кислотою (0,194г). Прозорий розчин випарювали досуха та знов розчиняли у етанолі (3мл) та гріли до кипіння під зворотним холодильником. Розчину давали охолонути до кімнатної температури та після 48 годин продукт фільтрували, промивали етанолом (2мл) та сушили з утворенням потрібної сполуки (0,58г), Темп. пл. 135-146°C.

(ii) 4-Фенілбензоат

Способом, подібним способу з ранішнього прикладу отримували потрібну сіль (0,5г). РДМП-грама цього продукту показана у Фігурі 1. δ (MeOH - d₄) 8,05 (2H, d, J 8Гц), 7,75 (2H, m), 7,65 (4H, m), 7,45 (4H, m), 7,35 (2H, m), 7,17 (1H, d, J 8Гц), 6,8 (1H, d, J 8Гц), 4,9 (s), 4,65 (2H, s), 3,42 (4H, m), 3,12 (2H, m), 3,02 (2H, m), 2,80 (2H, t, J 8Гц), 1,90 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,55 (2H, m), 1,40 (2H, brs).

(iii) Трифенілацетат

Подібним чином отримували потрібну сіль (0,485 г). РДМП-грама цього продукту показана у Фігурі 2.

δ (MeOH - d₄) 7,86 (2H, m), 7,58 (2H, m), 7,48 (1H, m), 7,42 (6H, m), 7,35 (6H, m), 7,27 (4H, m), 6,92 (1H, d, J 8Гц), 5,00 (m), 4,78 (2H, s), 3,55 (4H, m), 3,50 (1H, s), 3,20 (2H, m), 3,10 (2H, m), 2,92 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,5 (6H, m).

(iv) 4-Фенілцинамат

Подібним чином отримували потрібну сіль (0,243г). РДМП-грама цього продукту показана у Фігурі 3. δ (MeOH - d₄) 7,7 (2H, m), 7,55 (6H, m), 7,35 (5H, m), 7,29 (2H, m), 7,1 (1H, d, J 8Гц), 6,75 (1H, d, J 8Гц), 6,56 (1H, d, J 15,5Гц), 4,85 (m), 4,60 (2H, s), 3,35 (4H, m), 3,05 (2H, m), 2,95 (2H, m), 2,7 (2H, t, J 8Гц), 1,8 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,5 (2H, m), 1,3 (6H, brs).

(v) Сульфамат

Подібним чином отримували потрібну сіль (0,56г). РДМП-грама цього продукту показана у Фігурі 4.

(vi) Сульфанілат

Подібним чином отримували потрібну сіль (0,52г). РДМП-грама цього продукту показана у Фігурі 5. Темп. пл. 117°C-123°C

δ (MeOH - d₄) 7,65 (1H, s), 7,62 (1H, d, J 7Гц), 7,45 (2H, m), 7,35 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,05 (1H, d, J 7Гц), 6,7 (1H, d, J 8Гц), 6,55 (2H, d, J 8Гц), 4,9 (m), 4,55 (2H, s), 3,33 (4H, m), 3,05 (2H, m), 2,95 (2H, t, J 8Гц), 2,65 (2H, t, J 8Гц), 1,8 (2H, m), 1,6 (2H, m), 1,48 (2H, m), 1,3 (6H, brs)

Приклад 49: N²-((3-(4-((6-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)-

етил)аміно)гексил)окси)бутил)феніл)сульфоніл)гліцинаміду ацетат

i) N²-((3-йодфеніл)сульфоніл)-N²-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)гліцинамід

N²-((8-йодфеніл)Осульфоніл)гліцинамід (0,14г) перемішували з гідридом натрію (60% дисперсія у маслі, 0,02г) у ДМФ (2мл) при 21°C під азотом протягом 15 хвилин.

2-триметилсилілетоксиметилхлорид (0,08мл) додавали та перемішування продовжували протягом 1,5 годин. Суміш виливали у фосфатний буфер з рН 6,4 та продукт екстрагували трічі етилацетатом. Поєднані органічні шари промивали розсоллом, сушили сульфатом магнію, концентрували та переносили на патрон з діоксидом силіцію Bond Elut (5г) у дихлорметані, що містить метанол. Патрон елювали дихлорметаном, діетиловим етером та етилацетатом з утворенням потрібної сполуки (0,16г), РХМС ЧУ = 3,49 хвилин.

ii) N²-((3-(4-((6-йодгексил)окси)бут-1-иніл)феніл)сульфоніл)-N²-((2-(триметилсиліл)-етокси)метил)гліцинамід, сполука з N²-((3-(4-((6-бромгексил)окси)бут-1-иніл)феніл)сульфоніл)-N²-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)гліцинамідом (55:45)

N²-((3-йодфеніл)сульфоніл)-N²-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)гліцинамід (0,16г) перемішували з 6-бромгексил-бут-3-ініловим етером (0,086г) в ацетонітрилі (2мл) та діізопропілетиламіні (2мл) під азотом протягом 10 хвилин. Йодид купруму (0,01г) та дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (0,02г) додавали та перемішування продовжували протягом 2 годин. Розчин випарювали досуха та переносили на патрон Bond Elut (5г) у дихлорметані. Патрон елювали дихлорметаном та діетиловим етером з утворенням потрібної сполуки (0,165г), РХМС ЧУ 3,93 хвилин (бромід) та 4,02 хвилин (йодид).

ii) 2-Азидо-1-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)етанон

2-Бром-1-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)етанон (Glaxo DE 3513885, 1985) (52г) у ДМФ (300мл) обробляли азидом натрію (12,24г) та суміш перемішували протягом 2 годин при 20°C. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та промивали водою і сушили (MgSO₄). Розчинник видаляли під зниженим тиском з утворенням потрібної сполуки (39,11г). TSP+ve 248(MH)⁺.

iii) (1R)-2-Азидо-1-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)етанол

Розчин R-(+)-2-Метил-CBS-оксазаборолщину у толуолі (1М, 7,5мл) додавали до ТГФ (75мл) та розчин розбавляли до 0°C. Комплекс боран-ТГФ (1М розчин у ТГФ, 125мл) додавали та суміш перемішували під азотом протягом 15 хвилин. Розчин 2-азидо-1-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)етанону (24,7г) у ТГФ (250мл) додавали краплями протягом 1,5 години при 5°C. Суміш перемішували протягом ще 1 годину та далі обережно обробляли 2М HCl (100мл). Реакційну суміш екстрагували етером та органічний шар промивали 2М HCl, NaHCO₃, розсоллом, сушили сульфатом магнію. Розчинник видаляли випарюванням та залишок хроматографували на колонці Biotage, елюючи сумішшю діетиловий етер-бензин (40-60°C) (1:9; 1:1) з утворенням потрібної сполуки (16,99г).

EP+ve 250 (МН)⁺.

iv) (1R)-2-Аміно-1-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)етанол

(1R)-2-Азидо-1-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)етанол (16,99г) гідрували над 10% Pd-C (1г) у етанолі (300мл). Каталізатор збирали фільтруванням та промивали етанолом. Поєднані промивки випарювали під зниженим тиском та залишок розтирали у діетиловому етері з утворенням потрібної сполуки (5,86г). Маточник хроматографували на колонці Biotage, елюючи сумішшю толуол:етанол:водний аміак (85:14:1) з утворенням наступної партії потрібної сполуки (5,99г). РХМС ЧУ = 1,68 хвилин, EP+ve 206 (МН- H₂O)⁺.

vi) N²-((3-(4-((6-(((R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)-аміно)гексил)окси)бут-1-иніл)фенілсульфоніл)-N²-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)гліцинамід

(1R)-2-Аміно-1-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)етанол (0,134г) перемішували з N²-((3-(4-((6-йодгексил)окси)бут-1-иніл)феніл)сульфоніл)-N²-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)гліцинамідом, сполученим з N²-((3-(4-((6-бромгексил)окси)бут-1-иніл)феніл)сульфоніл)-N²-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)гліцинамідом (55:45) (0,165г) у ДМФ (3мл) протягом 4 діб при 21°. Суміш випарювали досуха та переносили на патрон з діоксидом силіцію Bond Elut (5г) у етилацетаті. Це елювали етилацетатом та далі 10% метанолом у етилацетаті з утворенням потрібної сполуки (0,081г) РХМС ЧУ = 3,04 хвилин.

vii) N²-((3-(4-((6-(((R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)аміно)гексил)окси)бутил)феніл)сульфоніл)-N²-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)гліцинамід

N²-((3-(4-((6-(((R)-2-(2,2-Диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)аміно)гексил)окси)бут-1-иніл)феніл)сульфоніл)-N²-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)гліцинамід (0,09г) перемішували з оксидом платини (0,023г) у етанолі (20мл) під воднем протягом 3,5 годин. Каталізатор відфільтровували за допомогою броунмилериту та шар на фільтрі промивали етанолом. Поєднані фільтрати випарювали з утворенням потрібної сполуки (0,091г) РХМС ЧУ = 3,10 хвилин.

viii) N²-((3-(4-((6-(((R)-2-Гідрокси-2-(4-гідрокси-3-(гідроксиметил)феніл)етил)аміно)-гексил)окси)бутил)феніл)сульфоніл)гліцинамід ацетат

N²-((3-(4-((6-(((R)-2-(2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-гідроксіетил)аміно)гексил)окси)бутил)феніл)сульфоніл)-N²-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)гліцинамід (0,091г) перемішували при кип'ятінні під зворотним холодильником при 80°C у оцтовій кислоті (2мл) та воді (1мл) протягом 3,5 годин. Розчин випарювали досуха та знов випарювали двічі з метанолом з утворенням смоли. Залишок розчиняли у метанолі та завантажували на два по 20×20см препаративні покриті силікагелем пластини (шар 1мм). Планшети обробляли у суміші дихлорметан:етанол:0,880 розчин аміаку, 25:8:1 та елювання головної смуги та випарювання дало смолу. Це розчиняли у оцто-

вій кислоті (2мл) та випарювали досуха і знов випарювали з метанолом з утворенням потрібної сполуки (0,019г) РХМС ЧУ = 2,31 хвилин, EP+ve 552(МН)⁺.

Приклад 50: S-флуорметилловий естер 6α,9α-Дифлуор-17α-((2-фуранілкарбоніл)окси)-11β-гідрокси-16α-метил-3-оксо-андроста-1,4-дієн-17β-карботіонової кислоти, несольватована форма 1

(а) 6α,9α-Дифлуор-17α-((2-фуранілкарбоніл)окси)-11β-гідрокси-16α-метил-3-оксо-андроста-1,4-дієн-17β-карботіонова кислота

Розчин 6α,9α-дифлуор(11β,17α-дигідрокси-16α-метил-3-оксо-андроста-1,4-дієн-17β-карботіонової кислоти (отримано згідно зі способом, описаним у GB 2088877B) (18г, 43,64ммоль) у безводному дихлорметані (200мл) та триетиламіні (15,94мл, 114ммоль) обробляли при температурі менше 5°C розчином 2-фуроїлхлориду (11,24мл, 114ммоль) у безводному дихлорметані (100мл) протягом приблизно 40 хвилин. Розчин перемішували при температурі менше 5°C протягом 30 хвилин. Утворений твердий продукт збирали фільтруванням, промивали послідовно 3,5% водним розчином гідрокарбонату натрію, водою, 1М гідрохлоридною кислотою, та водою і сушили у вакуумі при 60°C з утворенням кремового твердого продукту. Дихлорметан фільтрат промивали послідовно 3,5% розчином гідрокарбонату натрію, водою, 1М гідрохлоридною кислотою, водою, сушили (Na₂SO₄) та випарювали з утворенням кремового твердого продукту, який поєднували з виділеним вище. Поєднані тверді продукти (26,9г) суспендували в ацетоні (450мл) та перемішували. Діетиламін (16,8мл, 162ммоль) додавали та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4,5 годин. Суміш концентрували та осад збирали фільтруванням та промивали невеликою кількістю ацетону. Промивки та фільтрат поєднували, концентрували та завантажували на силікагелеву колонку Biotage, яку елювали сумішшю 24:1 хлороформ: метанол. Фракції, які містили більш полярний компонент, поєднували та випарювали з утворенням кремового твердого продукту. Це поєднували з твердим виділеним вище продуктом та сушили у вакуумі з утворенням білого-бежевого твердого продукту (19,7г). Це розчиняли у гарячій воді, рН доводили до 2 концентрованою гідрохлоридною кислотою та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний екстракт сушили (Na₂SO₄) та випарювали з утворенням після сушки при 50°C потрібної сполуки як кремового твердого продукту (18,081г, 82%): РХМС ЧУ 3,88 хвилин, m/z 507 МН⁺, ЯМР δ (CDCl₃) 7,61 (1H, m), 7,18-7,12 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J 4,2Гц), 6,46 (1H, s), 6,41 (1H, dd, J 10, 2Гц), 5,47 та 5,35 (1H, 2m), 4,47 (1H, bd, J9Гц), 3,37 (1H, m), 1,55 (3H, s), 1,21 (3H, s), 1,06 (3H, d, J 7Гц).

Суспензію продукту з етапу (а) (2,5г, 4,94ммоль) розчиняли у безводному N,N-диметилформаміді (25мл) та додавали гідрокарбонат натрію (465мг, 5,53ммоль). Суміш перемішували при -20°C та додавали бромфлуорметан (0,77мл, 6,37ммоль) і суміш перемішували при -20°C протягом 2 годин. Діетиламін (2,57мл, 24,7ммоль) додавали та суміш перемішували при -

20°C протягом 30 хвилин. Суміш додавали до 2М гідрохлоридної кислоти (93мл) та перемішували протягом 30 хвилин. Воду (300мл) додавали та осад збирали фільтруванням, промивали водою та сушили у вакуумі при 50°C з утворенням білого твердого продукту, який перекристалізовували з суміші ацетон/вода (з отриманням ацетонового сольвату S-флуорметилового естеру 6 α ,9 α -дифлуор-17 α -((2-фуранілкарбоніл)окси)-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксо-андроста-1,4-дієн-17 β -карботіонової кислоти) та сушили у вакуумі при 50°C з утворенням потрібної сполуки (2,351г, 88%): РХМС ЧУ 3,66 хвилин, m/z 539 МН⁺, ЯМР δ (CDCl₃) 7,60 (1H, m), 7,18-7,11 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J 4,2Гц), 6,46 (1H, s), 6,41 (1H, dd, J 10,2Гц), 5,95 та 5,82 (2H dd, J 51,9Гц), 5,48 та 5,35 (1H, 2m), 4,48 (1H, m), 3,48 (1H, m), 1,55 (3H, s), 1,16 (3H, s), 1,06 (3H, d, J 7Гц).

Приклад 51: S-флуорметилловий естер 6 α ,9 α -Дифлуор-11 β -гідрокси-16 α -метил-17 α -((4-метил-1,3-тіазол-5-карбоніл)окси)-3-оксо-андроста-1,4-дієн-17 β -карботіонової кислоти

Приклад 51 отримували з використанням способу, аналогічного описаному у прикладі 50: РХМС ЧУ 3,51 хвилини, m/z 570 МН⁺

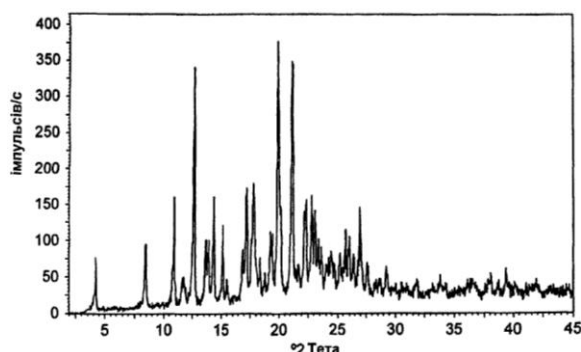
Біологічна активність

Потужності вищезгаданих сполуки визначали з використанням меланофорів жаби, трансфектова-

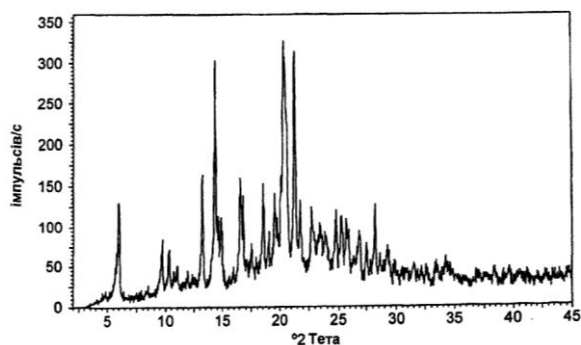
них адренорецептором бета 2 людини. Клітини інкубували з мелатоніном для індукування агрегації пігменту. Дисперсію пігменту індукували сполуками, що діють на адренорецептор бета 2 людини. Бета-2-агоністичну активність тест-сполук оцінювали за їх здатністю індукування зміни у пропускання світла через моношар меланофору (результат дисперсії пігменту). Для адренорецептор бета 2 людини сполуки з прикладів 1-49 мали величини ІК₅₀ нижче 1мкМ.

Потужність стосовно інших підтипів бета-адренорецептору визначали з використанням клітин яєчника китайського хом'яка, трансфектованих адренорецептором бета 1 людини або адренорецептором бета 3 людини. Активність агоністу оцінювали вимірюванням змін внутрішньоклітинного циклічного АМФ.

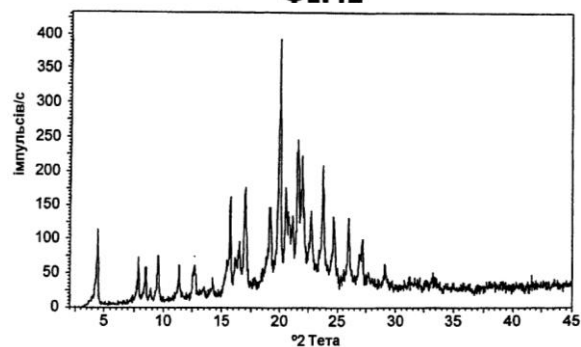
Заявку, частиною якої є опис та формула винаходу, можна застосовувати як основу для пріоритету з огляду на будь-яку наступну заявку. Формула винаходу такої наступної заявки може бути спрямованою на будь-яку особливість або комбінацію особливостей, описаних тут. Вони можуть охоплювати пункти формули продукту, композиції, способу або застосування та можуть включати як приклад та без обмеження наступну формулу винаходу.



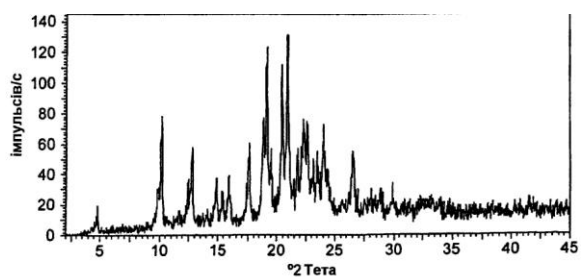
ФІГ.1



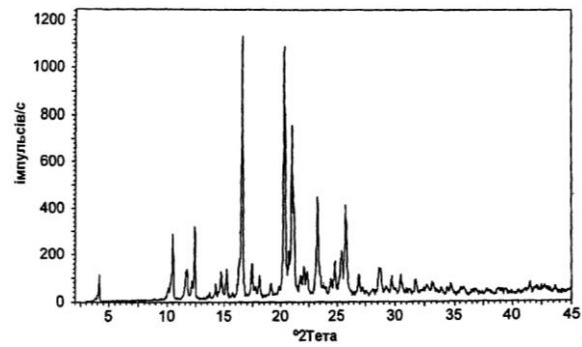
ФІГ.2



ФІГ.3



ФІГ.4



ФІГ.5