



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82283 (13) C2

(51) МПК
C07C 311/08 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПОХІДНІ СУЛЬФОНАМІДУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ),
ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ, ПРОМІЖНА СПОЛУКА

1

(21) a200608230

(22) 12.01.2005

(24) 25.03.2008

(86) PCT/IB2005/000112, 12.01.2005

(31) 0406388.9

(32) 22.03.2004

(33) GB

(31) 04290168.6

(32) 22.01.2004

(33) EP

(31) 60/600,259

(32) 09.08.2004

(33) US

(46) 30.12.1899, Бюл.№, 1899 р.

(72) БРАУН АЛАН ДЕНІЕЛ, ДЖЕЙМС КІМ, ЛЕЙН
ШАРЛОТТ ЕЛІС ЛУІЗ, МОУЗЕС ІАН БРАЙАН,
ТОМСОН НІКОЛАС МАРРЕЙ

(73) ПФАЙЗЕР ІНК.

(56) WO 03/099764 A, 04.12.2003

EP 0659737 A, 28.06.1995

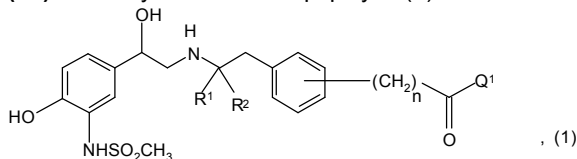
US 2003/229058 A1, 11.12.2003

US 2002/143034 A1, 03.10.2002

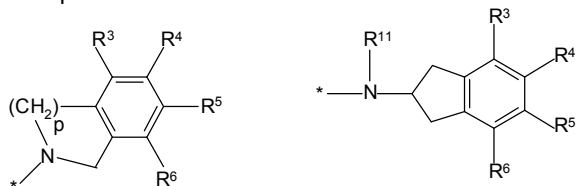
US 5776983 A, 07.07.1998

WO 2004/100950 A, 25.11.2004

(57) 1. Сполука загальної формули (1):



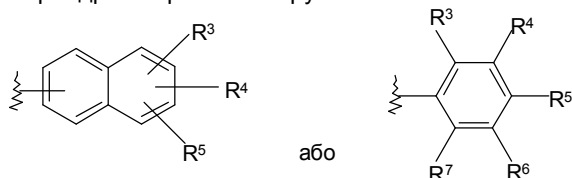
де (CH₂)_n-C(=O)Q¹ група розташована в мета- або пара-положенні, R¹ і R², незалежно, вибирають з H і C₁-C₄ алкілу, n є 0, 1 або 2 і Q¹ є групою, що вибирають з:



і групи *-NR¹¹-Q²-A, де p є 1 або 2, Q² є C₁-C₄ алкілен, R¹¹ є H або C₁-C₄ алкіл і A є піридил, C₃-C₁₀ циклоалкіл, згаданий циклоалкіл, необов'язково, містить місток з одним або декількома атомами вуглецю, тетрагідропіраніл,

2

піперидиніл, необов'язково, заміщений бензилом, тетрагідротіопіраніл або група



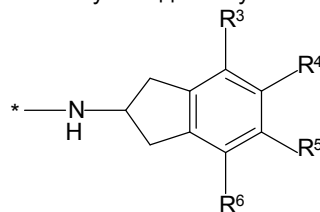
де R³, R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ є однаковими або різними і вибрані з H, C₁-C₄ алкілу, OR⁸, SR⁹, гало, CN, CF₃, OCF₃, COOR⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NHCOR¹⁰ і феніл;

де R⁸ є C₁-C₄ алкіл і R⁹ і R¹⁰ є однаковими або різними і вибрані з H або C₁-C₄ алкілу і * вказує точку приєднання до карбонільної групи;

або, якщо прийнятно, її фармацевтично прийнятні солі і/або ізомери, таутомери, сольвати або їх ізотопні модифікації.

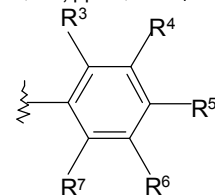
2. Сполука згідно з пунктом 1, де Q¹ є NH-Q²-A, де Q² є CH₂ і A є циклогексил, тетрагідротіопіраніл, піперидиніл, необов'язково, заміщений бензилом, або нафтил.

3. Сполука згідно з пунктом 1, де Q¹ є



де R³, R⁴, R⁵ і R⁶ є H.

4. Сполука згідно з пунктом 1, де Q¹ є групою *-NH-Q²-A, де Q² є C₁-C₄ алкілен і A є групою



де R³, R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ є однаковими або різними і вибрані з H, C₁-C₄ алкілу, OR⁸, SR⁹, CN, гало, CF₃, OCF₃, SO₂NR⁹R¹⁰, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NHCOR¹⁰ і

(13) C2

(11) 82283

(19) UA

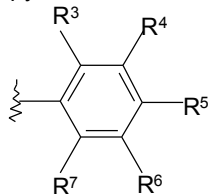
фенілу, за умови, що принаймні 2 з R^3 - R^7 є еквівалентними H;

де R^8 є C_1 - C_4 алкіл і R^9 і R^{10} є однаковими або різними і вибрані з H або C_1 - C_4 алкілу.

5. Сполука згідно з пунктом 4, де Q^2 є $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ або $-(CH_2)_3-$.

6. Сполука згідно з пунктом 5, де Q^2 є $-CH_2-$.

7. Сполука згідно з будь-яким з пунктів 4-6, де A є групою



де R^3 , R^4 , R^5 , R^6 і R^7 є однаковими або різними і вибрані з H, CH_3 , OCH_2CH_3 , $SCCH_3$, гало, CF_3 , OCF_3 , фенілу, диметиламіно, CN, трет-бутилу, за умови, що принаймні 2 з R^3 - R^7 є еквівалентними H.

8. Сполука згідно з пунктом 7, де R^3 , R^4 , R^5 , R^6 і R^7 є однаковими або різними і вибрані з H, CH_3 , Cl, F, CF_3 , за умови, що принаймні 2 з R^3 - R^7 є еквівалентними H.

9. Сполука згідно з будь-яким з пунктів 1-8, де R^1 є H або C_1 - C_4 алкіл і R^2 є C_1 - C_4 алкіл.

10. Сполука згідно з пунктом 9, де R^1 є H або CH_3 і R^2 є CH_3 .

11. Сполука згідно з пунктом 10, де $n \in 1$.

12. Сполука згідно з будь-яким з пунктів 1-11 як (R,R)-стереоізомер.

13. Сполука згідно з будь-яким з пунктів 1-11, де $(CH_2)_n-C(=O)Q^1$ група розташована в мета-положенні.

14. Сполука згідно з пунктом 1, яку вибирають з групи, що містить:

N-бензил-2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно)-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,
2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно)-2-метилпропіл}феніл)-N-(4-метоксибензил)ацетамід,
2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно)-2-метилпропіл}феніл)-N-(2-метоксибензил)ацетамід,
N-(2-етоксибензил)-2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно)-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,
2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно)-2-метилпропіл}феніл)-N-(3-метоксибензил)ацетамід,
2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно)-2-метилпропіл}феніл)-N-(4-метилбензил)ацетамід,
2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно)-2-метилпропіл}феніл)-N-(2-метилбензил)ацетамід,
2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно)-2-метилпропіл}феніл)-N-(3-метилбензил)ацетамід,
N-(3,4-диметоксибензил)-2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-

[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,

N-(2,4-диметоксибензил)-2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-

[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,

N-(3,5-диметоксибензил)-2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-

[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,

N-(4-хлорбензил)-2-(3-{2-(((2R)-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-

[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,

N-(2-хлорбензил)-2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-

[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,

N-(3-хлорбензил)-2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-

[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,

N-(4-фторбензил)-2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-

[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,

N-(2,4-дихлорбензил)-2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-

[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,

N-(3,4-дихлорбензил)-2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-

[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,

N-(4-трет-бутилбензил)-2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-

[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,

N-(2-хлор-6-фторбензил)-2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-

[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,

N-(2,3-диметилбензил)-2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-

[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,

N-(3,5-дихлорбензил)-2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-

[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,

N-(3,5-біс(трифторметил)бензил)-2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-

[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,

N-(3,4-диметилбензил)-2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-

[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,

N-(2,5-дихлорбензил)-2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-

[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]пропіл}феніл)ацетамід,

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

[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)-N-(2-фенілетил)ацетамід,

[illegible]

N-бензил-2-(4-((2R)-2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл)феніл)ацетамід,
 2-(4-((2R)-2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл)феніл)-N-(3-фенілпропіл)ацетамід,
 N-(2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)-2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл)феніл)ацетамід,
 2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл)феніл)-N-(2-метоксибензил)ацетамід,
 N-бензил-2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл)феніл)ацетамід,
 2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл)феніл)-N-(2-фенілетил)ацетамід,
 2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл)феніл)-N-(мезитилметил)ацетамід,
 2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл)феніл)-N-(2,3,6-трихлорбензил)ацетамід,
 2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл)феніл)-N-[3-(трифторметил)бензил]ацетамід,
 N-(2,3-дихлорбензил)-2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл)феніл)ацетамід,
 N-(3-хлор-4-метилбензил)-2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл)феніл)ацетамід,
 2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл)феніл)-N-[2-(метилтіо)бензил]ацетамід,
 2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл)феніл)-N-[4-(метилтіо)бензил]ацетамід,
 2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл)феніл)-N-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)ацетамід,
 N-(біфеніл-2-ілметил)-2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл)феніл)ацетамід,
 2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл)феніл)-N-(1-нафтилметил)ацетамід,
 2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл)феніл)-N-(піридин-2-ілметил)ацетамід,
 2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл)феніл)-N-[4-(трифторметокси)бензил]ацетамід,

N-(4-ціанобензил)-2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл)феніл)ацетамід,
 N-(4-диметиламіно)бензил-2-(3-((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл)феніл)ацетамід,
 2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл)феніл)-N-фенілацетамід,
 N-(1-бензилпіперидин-4-іл)-2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл)феніл)ацетамід і
 2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл)феніл)-N-(мезитилметил)ацетамід.
 15. N-бензил-2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл)феніл)ацетамід.
 16. 2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл)феніл)-N-(4-метоксибензил)ацетамід.
 17. 2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл)феніл)-N-(4-метилбензил)ацетамід.
 18. N-(4-хлорбензил)-2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл)феніл)ацетамід.
 19. N-(3,4-дихлорбензил)-2-(3-{2-(((2R)-2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-[[метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл)феніл)ацетамід.
 20. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (1), як описано в будь-якому з пунктів 1-19, або її фармацевтично прийнятну сіль або похідне разом із звичайними фармацевтично безпечними екципієнтами і/або добавками.
 21. Сполука формули (1), як описано в будь-якому з пунктів 1-19, або її фармацевтично прийнятна сіль, похідне або композиція для використання як медикаменту.
 22. Сполука формули (1), як описано в будь-якому з пунктів 1-19, або її фармацевтично прийнятна сіль, похідне або композиція для використання при лікуванні захворювань, розладів і станів, в які втягнутий β 2 рецептор.
 23. Сполука формули (1), як описано в будь-якому з пунктів 1-19, або її фармацевтично прийнятна сіль, похідне або композиція для використання при лікуванні захворювань, розладів і станів, що вибирають з групи, яка включає:
 - астма усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема астма, яку вибирають з групи, яка містить atopічну астму, неатопічну астму, алергічну астму, atopічну бронхіальну IgE-опосередковану астму, бронхіальну астму, есенціальну астму, істинну астму, інфекційно-алергічну астму, викликану патофізіологічними розладами, зовнішню астму, викликану факторами оточуючого середовища, есенціальну астму невідомої або неочевидної причини, неатопічну астму, бронхіальну астму, емфізематозну астму, астму, викликану

навантаженням, астму, викликану алергеном, астму, викликану холодним повітрям, професійну астму, інфекційну астму, викликану бактеріями, грибами, протозойними або вірусними інфекціями, неалергічну астму, початкову астму, синдром задухи у немовлят і бронхіоліт,

- хронічна або гостра бронхоконстрикція, хронічний бронхіт, обструкція малих дихальних шляхів і емфізема,

- обструктивні або запальні захворювання дихальних шляхів усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема обструктивні або запальні захворювання дихальних шляхів, які вибирають з групи, що містить хронічну еозинофілну пневмонію, хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD), COPD, що включає хронічний бронхіт, легенева емфізема або задухи, пов'язану або не пов'язану з COPD, COPD, що характеризується незворотною прогресуючою обструкцією дихальних шляхів, респіраторний дистрессиндром повнолітніх (ARDS), загострення гіперреактивності дихальних шляхів після лікування іншим лікарським засобом і захворювання дихальних шляхів, що пов'язані з легеневою гіпертензією,

- бронхіт усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема бронхіт, який вибирають з групи, що містить гострий бронхіт, гострий гортанно-трахіальний бронхіт, арахідоновий бронхіт, катаральний бронхіт, фібринозний бронхіт, сухий бронхіт, інфекційний астматичний бронхіт, продуктивний бронхіт, стафілококовий або стрептококовий бронхіт і везикулярний бронхіт,

- гостре пошкодження легень,
- бронхоектазія усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема бронхоектазія, яку вибирають з групи, що містить циліндричну бронхоектазію, осумковану бронхоектазію, веретеноподібну бронхоектазію, капілярну бронхоектазію, циститну бронхоектазію, суху бронхоектазію і фолікулярну бронхоектазію.

24. Застосування сполуки формули (1), як описано в будь-якому з пунктів 1-19, або її фармацевтично прийнятної солі, похідного або композиції для виготовлення лікарського засобу, що має $\beta 2$ агоністичну активність.

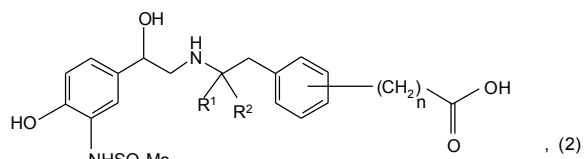
25. Застосування сполуки формули (1), як описано в будь-якому з пунктів 1-19, або її фармацевтично прийнятної солі, похідного або композиції для виготовлення лікарського засобу для лікування захворювань, розладів і станів, що вибирають з групи, як описано в пункті 23.

26. Спосіб лікування ссавця, включаючи людину, в якому вводять згаданому ссавцю ефективну кількість сполуки формули (1), як описано в будь-якому з пунктів 1-19, або її фармацевтично прийнятної солі, похідного або композиції, що має $\beta 2$ агоністичну активність.

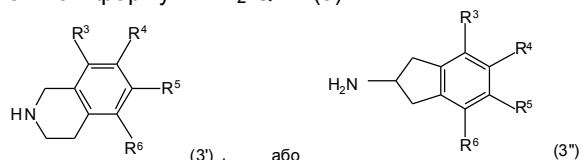
27. Спосіб згідно з пунктом 26, де захворювання, розлад або стан вибирають з групи, як описано в пункті 23.

28. Спосіб одержання сполуки формули (1) згідно з будь-яким з пунктів 1-19, який включає наступні стадії:

(а) конденсація кислоти формули (2):



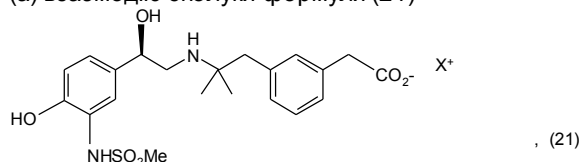
де R^1 , R^2 і n є такими, як визначено в пункті 1, з аміном формули NH_2-Q^2-A (3)



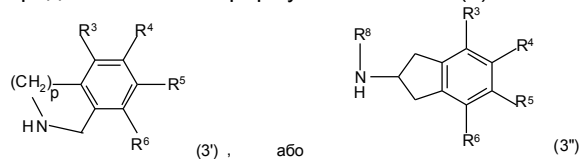
, де R^3 - R^6 , Q^2 і A є такими, як визначено в пункті 1, (б) виділення згаданої сполуки формули (1).

29. Спосіб одержання сполуки формули (1) згідно з пунктом 1, де R^1 і R^2 є метил і n є 1, який включає наступні стадії:

(а) взаємодію сполуки формули (21)



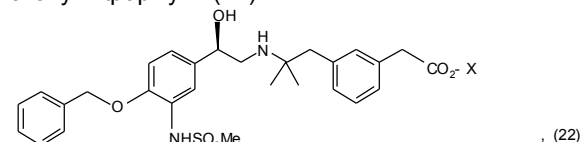
де X є H , Li , K або Na і, потенційно, органічною аміноосновною або іншою сіллю металу, з придатним аміном формули NHR^8-Q^2-A (3)



, в присутності звичайного конденсувального агента, такого як гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду або дициклогексилкарбодііміду, в придатному розчиннику, такому як піридин, диметилформамід і диметилацетамід, необов'язково, в присутності органічної основи і добавки з одержанням згаданої сполуки формули (1),

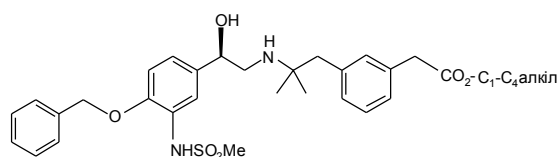
(б) виділення згаданої сполуки формули (1).

30. Спосіб згідно з пунктом 29, де згадану сполуку формули (21) одержують внаслідок гідратування сполуки формули (22)



де X є H , Na , Li або K і, потенційно, органічною аміноосновною або іншою сіллю металу, в присутності придатного розчинника, такого як метанол, IPA, ТГФ і вода, і в присутності придатного каталізатора, такого як гідроксид паладію на вугіллі або паладій на вугіллі.

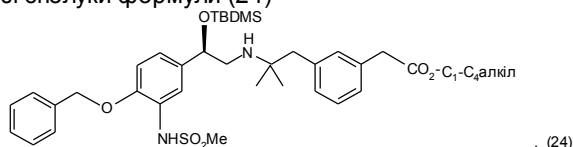
31. Спосіб згідно з пунктом 30, де згадану сполуку формули (22) одержують внаслідок взаємодії сполуки формули (23)



(23)

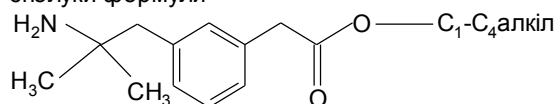
з М-ОН, де М вибирають з Na, K або Li, необов'язково, в присутності придатного розчинника, такого як пропіонітрил, тетрагідрофуран або діоксан.

32. Спосіб згідно з пунктом 31, де згадану сполуку формули (23) одержують внаслідок зняття захисту зі сполуки формули (24)

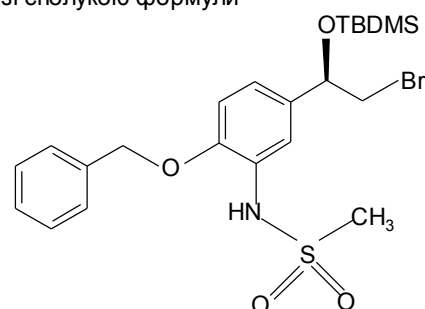


використовуючи агент для зняття захисту, такий як фторид тетрабутиламонію, HF або тригідрофторид триетиламіну в присутності придатного розчинника, такого як пропіонітрил.

33. Спосіб згідно з пунктом 32, де згадану сполуку формули (24) одержують внаслідок взаємодії сполуки формули



зі сполукою формули



в присутності придатного розчинника, такого як пропіонітрил, ТГФ, толуол, етилацетат, ацетонітрил, пропіонітрил, діоксан, ДМФА, ДМСО, і, необов'язково, в присутності основи, такої як гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію, основа Хюніга або триетиламін, при температурі від 50 °C до 150 °C протягом 12-36 годин.

34. Комбінація сполуки згідно з будь-яким з пунктів 1-19 з іншим терапевтичним агентом(ами), що вибирають з наступного переліку:

(a) інгібітори 5-ліпоксигенази (5-LO) або антагоністи 5-ліпоксигенази активуючого протеїну (FLAP),

(b) антагоністи лейкотриєну (LTRAs) включаючи антагоністи LTB₄, LTC₄, LTD₄ і LTE₄,

(c) антагоністи рецептора гістаміну, включаючи H₁ і H₃ антагоністи,

(d) агоністи α₁- і α₂-адренорецептора, судинозвужувальні симпатоміметичні агенти для протизастійного застосування,

(e) антагоністи мускаринового M₃ рецептора або антихолінергічні агенти,

(f) інгібітори PDE, наприклад, інгібітори PDE₃, PDE₄ і PDE₅,

(g) теофілін,

(h) хромоглікат натрію,

(i) інгібітори COX як неселективні, так і селективні інгібітори COX-1 або COX-2 (NSAID),

(j) пероральні і інгальовані глюкокортикоїди, такі як DAGR (дисоційовані агоністи кортикоїдного рецептора),

(k) моноклональні антитіла активні проти ендогенного запалення,

(l) антагоністи фактора некрозу пухлини (анти-TNF-α),

(m) інгібітори адгезії молекули, включаючи VLA-4 антагоністи,

(n) антагоністи рецептора кінину-B₁ і -B₂,

(o) імуносупресивні агенти,

(p) інгібітори матриксних металопротеїназ (MMP),

(q) антагоністи рецептора тахікініну NK₁, NK₂ і NK₃,

(r) інгібітори еластази,

(s) агоністи рецептора аденозину A_{2a},

(t) інгібітори урокінази,

(u) сполуки, що діють як допамінові рецептори, наприклад, D₂ агоністи,

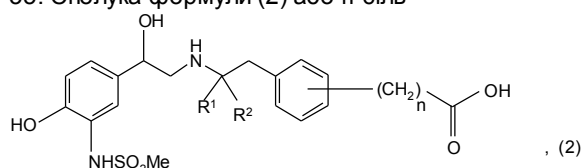
(v) модулятори NF κβ шляху, наприклад, IKK інгібітори,

(w) модулятори цитокінових сигнальних шляхів, такі як p38 MAP кінза або syk кінза,

(x) агенти, що можуть класифікуватися як муколітики або протикашлеві агенти, і

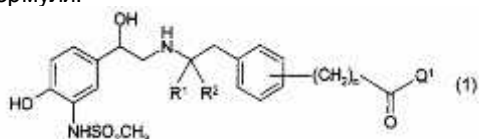
(y) антибіотики.

35. Сполука формули (2) або її сіль



де R¹, R² і n є такими як визначено в пункті 1.

Цей винахід стосується β₂ агоністів загальної формули:



де R¹, R², n і Q¹ мають значення вказані нижче, і способів одержання, проміжних сполук, що використовуються, композицій, що містять, і застосування таких похідних.

Адренорецептори є членами великої суперродини рецептора злитого G-протеїну. Родина адренорецептора само по собі

розділяється на α і β підродини, де β підродина складається з принаймні 3 підтипів рецептора: β_1 , β_2 і β_3 . Ці рецептори проявляють диференціальну експресію форм в тканинах різних систем і органів ссавців. β_2 адренергічні (β_2) рецептори є найбільш експресуємими в клітинах гладких м'язів (наприклад, васкулярних, бронхіальних, маткових або кишкових гладких м'язів), в той час як β_3 адренергічні рецептори найбільше експресуються в жирових тканинах (тому β_3 агоністи можуть потенційно бути корисні при лікуванні ожиріння і діабетів) і β_1 адренергічні рецептори в основному експресуються в серцевих тканинах (тому β_1 агоністи найбільш часто використовуються як кардіологічні стимулятори).

Патофізіологія і лікування захворювань дихальних шляхів добре описується в літературі (для ознайомлення дивіться Barnes, P. J. Chest, 1997, 111:2, pp 17S-26S і Bryan, S. A. et al, Expert Opinion on investigational drugs, 2000, 9:1, pp25-42) і тому сюди був включений тільки короткий опис для забезпечення деякої базової інформації.

Глюкокортикоїди, антилейкотрієни, теофілін, кромоліни, антихолінергіки і β_2 агоністи складають класи лікарських засобів, що на даний час використовуються для лікування алергічних і неалергічних захворювань дихальних шляхів, таких як астма і хронічне обструктивне захворювання дихальних шляхів (COPD). Лікування цих захворювань полягає в інгаляції недовго або довгодіючих β_2 агоністів. Недовгодіючі, швидко діючі β_2 агоністи використовуються для "зняття" бронходилатації, в той час як довгодіючі форми забезпечують тривале полегшення і використовуються при підтримуючій терапії.

Бронходилатація опосередковується через агонізм β_2 адренорецептора, що експресується на клітинах гладких м'язів дихальних шляхів, що призводить до розслаблення і відповідно бронходилатації. Таким чином, як функціональні антагоністи, β_2 агоністи можуть попереджати і обертати дію всіх бронхозвужуючих речовин, включаючи лейкотрієн D4 (LTD4), ацетилхолін, брадікінін, простагландини, гістамін і ендотелій. Оскільки β_2 рецептори так широко розповсюджені в дихальних шляхах, β_2 агоністи також можуть діяти на інші типи клітин, що відіграють роль в астмі. Наприклад, повідомлялось, що β_2 агоністи можуть стабілізувати тучні клітини. Інгібування вивільнення бронхозвужуючих речовин може бути як блокування β_2 агоністів бронхозвуження, що викликано алергенами, навантаженням і холодним повітрям. Крім того, β_2 агоністи інгібують холінергічну нейротрансмісію в дихальних шляхах людини, що може призводити до зменшення холінергічно-рефлексного бронхозвуження.

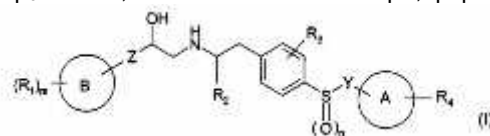
На додаток до дихальних шляхів, також повідомлялось, що β_2 адренорецептори також експресуються в інших органах і тканинах і таким чином β_2 агоністи, так як ті що описані в представленому винаході, можуть застосовуватись при лікуванні інших захворювань, таких як, але не обмежується, захворювання нервової системи, передчасні пологи, застійна

серцева недостатність, депресія, запальні і алергічні захворювання шкіри, псоріаз, проліферативні захворювання шкіри, глаукома і при станах, при яких необхідне зменшення шлункової кислотності, особливо при виразці шлунку і дванадцятипалої кишки.

Однак, ряд β_2 агоністів мають обмежене застосування завдяки їх низькій селективності або шкідливим побічним ефектам обумовленим високою системною дією і головним чином опосередковану через дію β_2 адренорецепторів, що експресуються не в дихальних шляхах (м'язовий тремор, тахікардія, серцебиття, неспокій). Тому існує потреба в покращенні агентів цього класу.

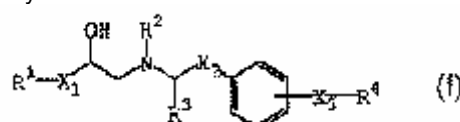
Відповідно, все ще існує потреба в нових β_2 агоністах, що будуть мати прийнятний фармакологічний профіль, наприклад, в одиницях активності, селективності, тривалості дії і/або фармакодинамічних властивостей. В цьому контексті, представлений винахід стосується нових β_2 агоністів.

Вже були описані різні похідні сульфонамідів. Наприклад, WO02066250 описує сполуки активні як β_3 агоніст, більш селективні ніж β_2 , формули:



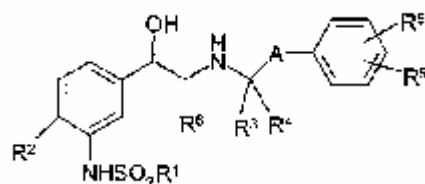
де m може бути 2, R^1 може бути H, OH або $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^5$ (R^5 є H або $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл), Z може бути зв'язком, R^2 може бути H або $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл, R^4 може бути $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл, B може бути феніл, Y є $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл і A може бути феніл.

WO02/000622 описує селективні β_3 агоністи формули:



де R^1 може бути фенілом заміщеним гідрокси і алкілсульфоніламіно, X_1 може бути зв'язком, R^2 може бути воднем, R^3 є водень або гідроксиалкіл, X_2 може бути CH_2 , X_3 є зв'язком, O або NH і R^4 є циклічною групою.

Інші похідні сульфонамідів також описуються в US5,776,983 як β_3 агоністи Вони мають формулу:

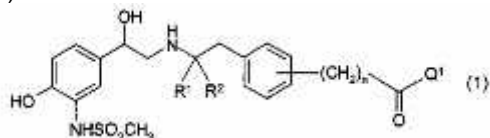


де R^1 може бути CH_3 , R^2 може бути OH, R^6 може бути H, R^3 може бути H або алкіл, R^4 може бути H, алкіл, R^5 може бути H, R^6 може бути $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$ де R^6 і R^6 може бути H або нижчий алкіл.

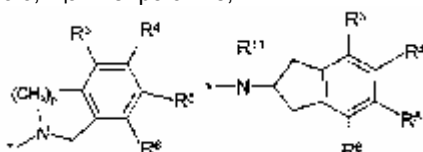
Однак, описані вище похідні сульфонамідів не проявляють β_2 агоністичної активності і їх фармакологічний профіль не дозволяє їх використання як ефективних лікарських засобів

при лікуванні β_2 -опосередкованих захворювань і/або станів, зокрема, алергічних і неалергічних захворювань дихальних шляхів або інших хвороб, таких як ті, що згадані раніше.

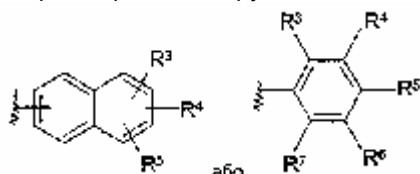
Винахід стосується сполук загальної формули (1):



де $(CH_2)_n-C(=O)Q^1$ група розташована в мета або пара положенні, R^1 і R^2 , незалежно, вибирають з H і C_1-C_4 алкілу, n є 0, 1 або 2 і Q^1 є групою, що вибирають з,



і групи $-NR^{11}-Q^2-A$, де p є 1 або 2, Q^2 є C_1-C_4 алкілен, R^{11} є H або C_1-C_4 алкіл і A є піридил, C_3-C_{10} циклоалкіл, згаданий циклоалкіл, необов'язково, містить місток з одним або декількома атомами вуглецю, переважно, з 1, 2, 3 або 4, тетрагідропіраніл, піперидиніл, необов'язково, заміщений бензилом, тетрагідротіопіраніл або група



де R^3, R^4, R^5, R^6 і R^7 є однаковими або різними і вибирають з H, C_1-C_4 алкілу, OR^8, SR^9 , гало, CN, $CF_3, OCF_3, COOR^9, SO_2NR^9R^{10}, CONR^9R^{10}, NR^9R^{10}, NHCOR^{10}$ і феніл;

де R^8 є C_1-C_4 алкіл і R^9 і R^{10} є однаковими або різними і вибирають з H або C_1-C_4 алкілу і * вказує точку приєднання до карбонільної групи;

або, якщо прийнято, їх фармацевтично прийнятні солі і/або ізомери, таутомери, сольвати або їх ізотопні модифікації.

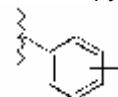
Сполуки формули (1) є агоністами β_2 рецепторів, що є особливо корисними для лікування β_2 -опосередкованих захворювань і/або станів, і показують добру активність, зокрема, коли вводяться шляхом інгаляції.

В приведеній вище загальній формулі (1), C_1-C_4 алкіл і C_1-C_4 алкілен означають нерозгалужену або розгалужену групу, що містить 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю. Це також використовується, якщо вона несе замісники або зустрічаються як замісники на інших радикалах, наприклад, в O-(C_1-C_4)алкільних радикалах, S-(C_1-C_4)алкільних радикалах і т.д. Прикладами придатних (C_1-C_4)алкільних радикалів є метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, ізо-бутил, втор-бутил, трет-бутил Прикладами придатних O-(C_1-C_4)алкільних радикалів є метокси, етокси, н-пропілокси, ізо-пропілокси, н-бутилокси, ізо-бутилокси, втор-бутилокси і трет-бутилокси

C_3-C_{10} циклоалкілом, де 2 або більше атомів вуглецю, необов'язково, з'єднані містком з одним або декількома атомами вуглецю, є циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил, адамантил, біцикло[3.1.1]гептан, біцикло[2.2.1]гептан, біцикло[2.2.2]октан. Переважними циклоалкільними групами є циклогексил і адамантил.

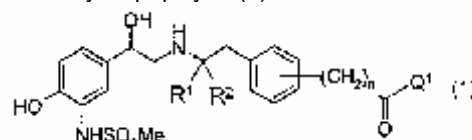
На закінчення, гало означає атом галогену, що вибирають з групи, яка містить фтор, хлор, бром і йод, зокрема, фтор або хлор.

Надалі, вільний зв'язок на фенільній групі, такий як структура показана нижче,



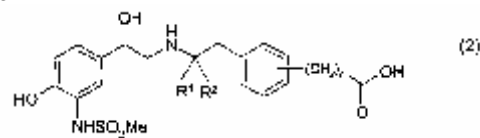
означає, що феніл може бути заміщений в мета або пара положенні.

Сполуки формули (1)

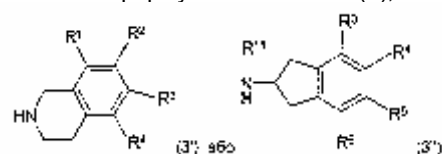


можна одержати використовуючи звичайні методики, такі як наступні ілюстративні методики, в яких R^1, R^2, Q^1 , і n є таким як визначено раніше для сполук формули (1), якщо не вказано інше.

Амідні похідні формули (1) можна одержати шляхом конденсування кислоти формули (2) або її солі:



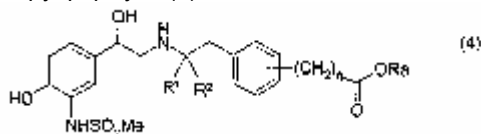
з аміном формули $NHR^{11}-Q^2-A$ (3),



Конденсування зазвичай проводять у надлишку згаданого аміну як акцептора кислоти, із звичайним конденсувальним агентом (наприклад, гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмід або N,N'-дициклогексилкарбодіїмід), необов'язково, в присутності каталізатора (наприклад, гідрат 1-гідроксибензотриазолу або 1-гідрокси-7-азабензотриазол), і, необов'язково, в присутності основи - третинного аміну (наприклад N-метилморфолін, триетиламін або діізопропілетиламін). Реакцію можна проводити в придатному розчиннику, такому як піридин, диметилформамід, тетрагідрофуран, диметилсульфоксид, дихлорметан або етилацетат, і при температурі від 10°C до 40°C (кімнатна температура) протягом часу 1-24 години.

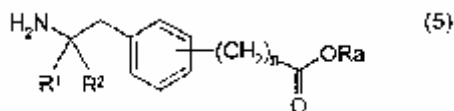
Згаданий амін (3), (3') або (3'') є або комерційно доступним, або можна одержати за допомогою загальновідомих методик добре відомих спеціалісту в цій галузі (наприклад

відновлення, окислення, алкілювання, конденсування опосередковане перехідним металом, захист, зняття захисту і т.і....) з комерційно доступних матеріалів. Кислоту формули (2) можна одержати з відповідного естеру формули (4):

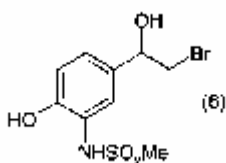


в якій Ra є придатною кислото-захисною групою, переважно (C₁-C₄)алкільною групою, яка включає, але не обмежується, метил і етил, згідно з будь-якою методикою добре відомою спеціалісту в цій галузі для одержання кислоти з естеру, без модифікування залишку молекули. Наприклад, естер можна гідролізувати шляхом обробки водною кислотою або основою (наприклад, хлоридом водню, гідроксидом калію, гідроксидом натрію або гідроксидом літію), необов'язково в присутності розчинника або суміші розчинників (наприклад, вода, 1,4-діоксан, тетрагідрофуран/вода), при температурі від 20°C до 100°C, протягом часу 1 - 40 годин.

Естер формули (4) можна одержати за допомогою реакції аміну формули (5):



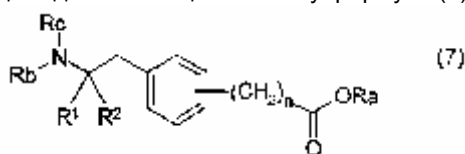
де Ra і n є такими як визначено раніше, з бромідом формули (6):



В типовій методиці, амін формули (5) взаємодіє з бромідом формули (6), необов'язково, в присутності розчинника або суміші розчинників (наприклад, диметилсульфоксид, толуол, N,N-диметилформамід, ацетонітрил), необов'язково, в присутності придатної основи (наприклад, триетиламін, діізопропілетиламін, карбонат калію, гідрокарбонат калію) при температурі від 80°C до 120°C, протягом 12-48 годин..

Бромід формули (6) можна одержати згідно з способом WO 02/06258 (стор. 36, приклад 14а).

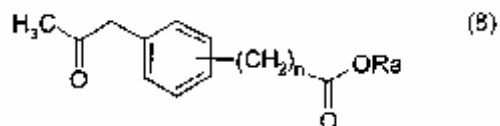
Амін формули (5), де R¹ є Me і R² є H, можна одержати як або (R), або (S) енаніомер з відповідного захищеного аміну формули (7):



в якій Ra і n є такими як визначено вище і Rb і Re представляють будь-який придатний замісник так що HNRbRc є хіральним аміном (наприклад, Rb може бути воднем і Rc може бути α-метилбензилом), за умови, що зв'язки між N і Rb і

N і Rc можуть бути легко розщеплені даючи вільний амін формули (5) використовуючи стандартні методики для відщеплення азот-захисних груп, такі як ті що описані в книзі T. W. GREENE, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

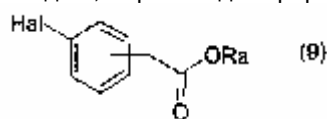
Амін формули (7) можна одержати як окремих діастереомер за допомогою реакції аміну формули HNRbRc з кетоном формули (8):



де Ra, Rb, Rc і n є такими як визначено раніше.

В типовій методиці, реакцію кетону формули (8) з аміном формули HNRbRc призводить до хіральної проміжної сполуки, яка в свою чергу відновлюється придатним відновлюючим агентом (наприклад, ціаноборгідрид натрію формули NaCNBH₃ або триацетоксиборгідрид натрію формули Na(OAc)₃BH), необов'язково, в присутності осушника (наприклад, молекулярні сита, сульфат магнію) і, необов'язково, в присутності кислотного каталізатору (наприклад, оцтової кислоти) з одержанням аміну формули (7) як суміш діастереомерів. Реакцію зазвичай проводять в розчиннику, такому як тетрагідрофуран або дихлорметан при температурі від 20°C до 80°C протягом 3-72 годин. Одержаний продукт потім перетворюють у гідрохлоридну сіль і селективно кристалізують з придатного розчинника або суміші розчинників (наприклад, ізопропанол, етанол, метанол, діізопропіловий етер або діізопропіловий етер/метанол) одержуючи (7) як окремих діастереомер.

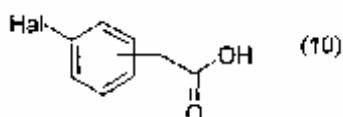
Кетон формули (8), в якому n=1, можна одержати шляхом конденсування, медіованого паладієм, з арилгалідом формули (9):



в якій Ra є таким як визначено вище і Hal представляє атом галогену, яким є, але не обмежується, бром і йод, з енолатом або еквівалентом енолату.

В типовій методиці, арилгалід формули (9) взаємодіє з енолатом олова одержаним in situ шляхом обробки ізопропенілацетату метоксидом три-н-бутилолова формули Bu₃SnOMe в присутності придатного паладієвого каталізатора (ацетат паладію/три-орто-толілфосфін формули Pd(OAc)₂/P(o-Tol)₃) в неполярному розчиннику (наприклад, толуол, бензол, гексан). Переважно, реакцію проводять при температурі від 80°C до 110°C протягом 6-16 годин.

Арилгалід формули (9) можна одержати шляхом естерифікації відповідної кислоти формули (10).

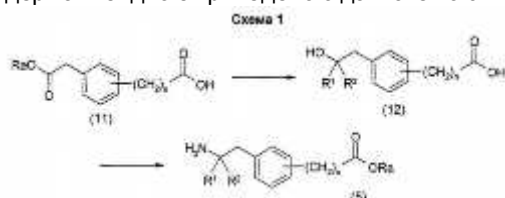


в якій Hal є таким як визначено вище, згідно з будь-яким методом добре відомим спеціалісту в цій галузі для одержання естерів з кислоти, без модифікування залишку молекули.

В типовій методиці, кислота формули (10) взаємодіє із спиртовим розчинником формули RaOH, в якій Ra є таким як визначено вище, в присутності кислоти, такої як хлорид кислоти при температурі від 10°C до 40°C (кімнатна температура) протягом 8-16 годин.

Кислота формули (10) є комерційно доступним продуктом.

Амін формули (5), де $R^1 = R^2 =$ алкіл, можна одержати згідно з приведеною далі схемою:

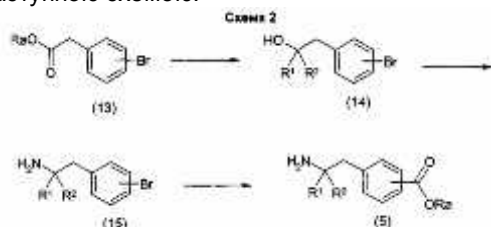


де R^1, R^2 і Ra є такими як визначено раніше.

В типовій методиці, естер формули (11) реагує з "активованим" алкілом (органометалічний алкіл, такий як R^2MgBr , R^2MgCl або R^2Li) з утворенням відповідного третинного спирту формули (12) використовуючи спосіб описаний вище.

Згаданий третинний спирт формули (12) надалі взаємодіє з алкілнітрилом (наприклад, ацетонітрил, хлорацетонітрил) в присутності кислоти (наприклад, сірчана кислота, оцтова кислота) з утворенням захищеної проміжної сполуки, яку в свою чергу розщеплюють використовуючи стандартні методики для відщеплення азот-захисної групи, такої як ті що згадані в книгах. Одержану амінокислоту естерифікують використовуючи способи описані тут з одержанням аміну формули (5).

Альтернативно, амін формули (5), де $R^1 = R^2 = C_1-C_4$ алкіл і $n=0$, можна одержати згідно з наступною схемою:



де R^1, R^2 і Ra є такими як визначено раніше.

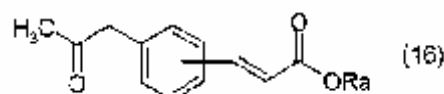
В типовій методиці, естер формули (13) реагує з "активованим" алкілом (органометалічний алкіл, такий як R^2MgBr , R^2MgCl або R^2Li) з утворенням відповідного третинного спирту формули (14) використовуючи спосіб описаний вище.

Згаданий третинний спирт формули (14) надалі взаємодіє з алкілнітрилом (наприклад, ацетонітрил, хлорацетонітрил) в присутності кислоти. Наприклад, сірчана кислота, оцтова

кислота) з утворенням захищеної проміжної сполуки, яку в свою чергу розщеплюють використовуючи стандартні методики для відщеплення азот-захисної групи, такої як ті що згадані в книгах з одержанням бромаміну формули (15).

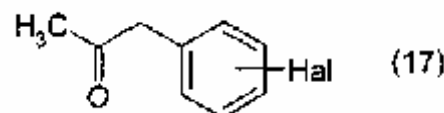
Одержаний бромамін (15) обробляють придатним паладієвим каталізатором (наприклад, [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II)) в атмосфері монооксиду вуглецю використовуючи RaOH як розчинник (наприклад MeOH, EtOH) при підвищеній температурі (100°C) і тиску (до 100 psi) одержуючи естер формули (5).

Кетон формули (8), де $n=2$, можна одержати шляхом відновлення алкену формули (16):



В типовій методиці, розчин олефіну формули (16) в придатному розчиннику (наприклад, метанол, етанол, етилацетат) обробляють 10% паладієвим каталізатором (наприклад, 10% паладій на вугіллі) і перемішують в атмосфері водню, необов'язково, при підвищеному тиску (наприклад, 60 psi), при температурі від кімнатної до 60°C протягом 8-24 годин.

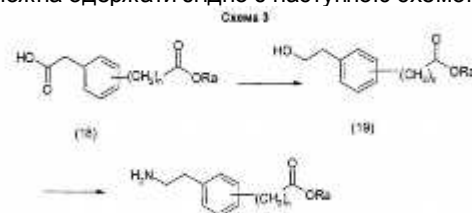
Алкен формули (16) можна одержати використовуючи медіоване паладієвим каталізатором конденсація активованого олефіну з арилгалідом формули (17):



В типовій методиці, арилгалід (17) конденсують з вініловим естером (наприклад, метилакрилат) в присутності придатного паладієвого каталізатору (наприклад тетракіс(трифенілфосфіно)паладій (0) формули $Pd(PPh_3)_4$, ацетат паладію/три-орто-толілфосфін формули $Pd(OAc)_2/P(o-tol)_3$ або хлорид (дифенілфосфіно)фероценпаладію формули $dppfPdCl_2$) в придатному розчиннику (наприклад, ацетонітрил, N,N-диметилформамід, толуол), необов'язково, в присутності основи, такої як триетиламін при температурі від 40°C до 110°C протягом від 8 до 24 годин.

Кетон формули (17) є комерційним продуктом.

Амін формули (5), де R^1 і R^2 обидва є H, можна одержати згідно з наступною схемою:



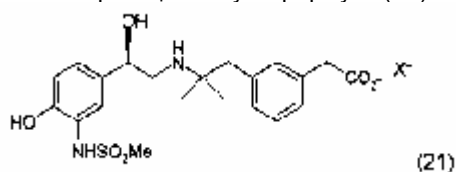
де R^1, R^2 і Ra є такими як визначено раніше.

В типовій методиці, кислоту формули (18), переважно, відновлюють у відповідний спирт (19) в присутності естеру. Це можна здійснити шляхом

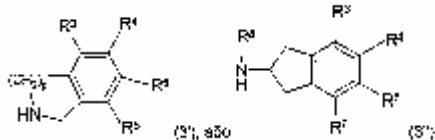
формування ацилімідазолу або змішаного ангідриду і подальшого відновлення боргідридом натрію або іншим придатним відновлювальним агентом.

Згаданий первинний спирт формули (19) надалі перетворюють у групу, що відходить, таку як мезилат, тозилат, бромід або йодид і замінюють прийнятним нуклеофільним аміном. Переважним нуклеофілом є іон азиду, який можна відновити до первинного аміну шляхом гідрування або трифенілфосфін. Альтернативними нуклеофілами можуть бути аміак або алкіламіни, такі як бензиламін або аліламін і надалі відщеплюють алкільну групу для одержання аміну.

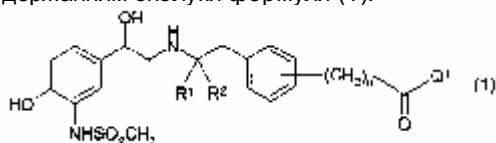
В типовій методиці, сполуки формули (I), де R^1 і R^2 обидва є метил і $n \in 1$, можна одержати за допомогою реакції сполуки формули (21)



де $X \in H, K, Na, Li$ і, потенційно, органічною аміноосною або іншою сіллю металу, з придатним аміном формули NHR^8-Q^2-A (3)

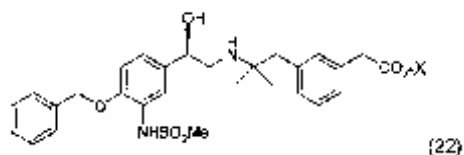


в присутності звичайного конденсувального агенту, такого як гідроксид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду або дициклогексилкарбодіміду, в придатному розчиннику, такому як піридин, диметилформамід і диметилацетамід, необов'язково в присутності органічної основи (такої як основа Хюніга) і добавки (такої як 1-гідроксибензотриазол) з одержанням сполуки формули (1):



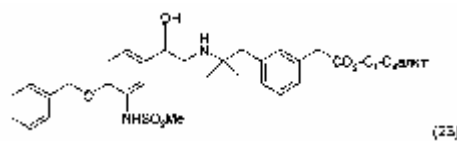
де R^1 і R^2 є метил і $n \in 1$.

Згадану сполуку формули (21) можна одержати шляхом гідрування сполуки формули (22)



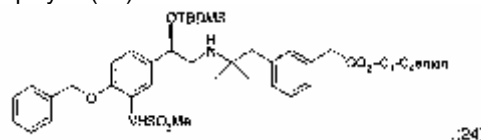
де $X \in H, Na, Li$ або K і, потенційно, органічний амін або інші солі металу, в присутності придатного розчинника, такого як метанол, IPA, ТГФ і вода і в присутності придатного катализатора, такого як гідроксид паладію на вугіллі або паладій на вугіллі.

Згадану сполуку формули (22) можна одержати шляхом взаємодії сполуки формули (23)



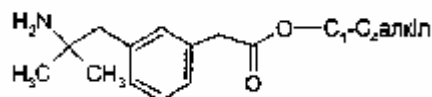
з $M-OH$, де M вибирають з Li, Na або K , необов'язково, в присутності придатного розчинника, такого як пропіонітрил, тетрагідрофуран або діоксан, переважно пропіонітрил.

Згадану сполуку формули (23) можна одержати шляхом зняття захисту з сполуки формули (24)

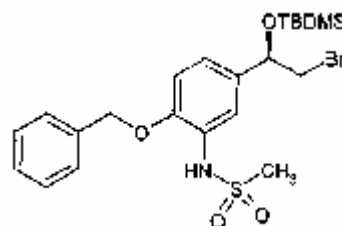


використовуючи агент, що видаляє захист, такий як фторид тетрабутиламонію, HF або тригідроксид триетиламіну в присутності придатного розчинника, такого як пропіонітрил.

Згадану сполуку формули (24) можна одержати за допомогою реакції сполуки формули



з сполукою формули



в присутності придатного розчинника, такого як пропіонітрил, ТГФ, толуол, етилацетат, ацетонітрил, пропіонітрил, діоксан, ДМФА, ДМСО, і, необов'язково, в присутності основи, такої як гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію, основа Хюніга або триетиламін, при температурі від $50^\circ C$ до $150^\circ C$ протягом 12-36 годин.

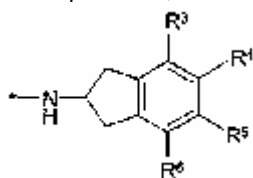
Для деяких стадій описаного тут вище способу одержання сполук формули (1), може бути необхідний захист потенційно реакційноздатних груп, що не повинні вступати в реакцію, і відщеплення згаданих захисних груп в подальшому. В такому випадку, можуть бути використані будь-які сумісні захисні радикали. Окремі способи захисту і зняття захисту описуються Т. W. GREENE (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) або Р. J. Kocienski (Protecting groups, Georg Thieme Verlag, 1994), і можуть бути використані.

Всі згадані вище реакції і способи одержання нових вихідних матеріалів, що використовуються в попередніх методах є звичайними і прийнятними реагентами і умови реакцій для їх здійснення або проведення, також як і методики виділення бажаних продуктів будуть добре відомі спеціалісту в цій галузі з посиланням на попередню літературу і приклади і рецептури приведені тут.

Також, сполуки формули (1), також як і проміжні сполуки для їх одержання можуть бути очищені за допомогою різних добре відомих методів, таких як, наприклад, кристалізація або хроматографія.

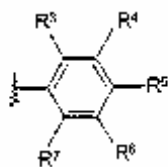
Переважаю Q^1 є групою $^*-NH-Q^2-A$, де Q^2 є CH_2 і A є циклогексил, тетрагідротіопіраніл, піперидиніл, необов'язково, заміщений бензил, або нафтил.

Переважаю, Q^1 є



де R^3, R^4, R^5 і R^6 є H.

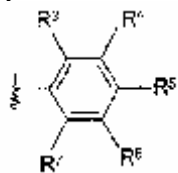
Переважаю, Q^1 є групою $^*-NH-Q^2-A$, де Q^2 є C_1-C_4 алкілен і A є групою



де R^3, R^4, R^5, R^6 і R^7 є однаковими або різними і вибирають з H, C_1-C_4 алкілу, OR^8 , SR^9 , CN, гало, CF_3 , OCF_3 , $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , $NHCOR^{10}$ і фенілу, за умови, що принаймні 2 з R^3-R^7 є еквівалентними H;

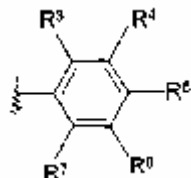
де R^8 є C_1-C_4 алкіл і R^9 і R^{10} є однаковими або різними і вибирають з H або C_1-C_4 алкілу.

Більш переважно, Q^1 є групою $^*-NH-Q^2-A$, де Q^2 є $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, переважно $-CH_2-$, і A є групою



де R^3, R^4, R^5, R^6 і R^7 є однаковими або різними і вибирають з H, CH_3 , OCH_2-CH_3 , SCH_3 , гало, CF_3 , OCF_3 , фенілу, диметиламіне CN, трет-бутилу, за умови, що принаймні 2 з R^3-R^7 є еквівалентними H.

Більш переважно, Q^1 є групою $^*-NH-Q^2-A$, де Q^2 є $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, переважно, $-CH_2-$, і A є групою



де R^3, R^4, R^5, R^6 і R^7 є однаковими або різними і вибирають з H, CH_3 , Cl, F, CF_3 за умови, що принаймні 2 з R^3-R^7 є еквівалентними H.

В згаданих вище групах сполук, наступні замісники є особливо переважними:

R^1 є H або C_1-C_4 алкіл і R^2 є C_1-C_4 алкіл. Більш переважно, R^1 є H або CH_3 і R^2 є CH_3 .

n є 1, 2 або 3. Більш переважно n є 1.

R^1 є H і R^2 є CH_3 і n є 1.

R^1 є CH_3 , R^2 є CH_3 і n є 1.

Особливо переважними є сполуки формули (1) описані в розділі Приклади, тобто:

N-Бензил-2-(3-{2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,
2-(3-{2-[(2P)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)-N-(4-метоксибензил)ацетамід
2-(3-{2-[(2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)-N-(2-метоксибензил)ацетамід,
N-(2-Етоксibenзил)-2-(3-{2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,
2-(3-{2-[(2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)-N-(3-метоксибензил)ацетамід,
2-(3-{2-[(2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)-N-(4-метилбензил)ацетамід,
2-(3-{2-[(2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)-N-(2-метилбензил)ацетамід,
2-(3-{2-[(2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)-N-(3-метилбензил)ацетамід,
N-(3,4-Диметоксибензил)-2-(3-{2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,
N-(2,4-Диметоксибензил)-2-(3-{2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,
N-(3,5-Диметоксибензил)-2-(3-{2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,
N-(4-Хлорбензил)-2-(3-{2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,
N-(2-Хлорбензил)-2-(3-{2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,
N-(3-Хлорбензил)-2-(3-{2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,
N-(4-Фторбензил)-2-(3-{2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,
N-(2,4-Дихлорбензил)-2-(3-{2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,
N-(3,4-Дихлорбензил)-2-(3-{2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,
N-(4-трет-Бутилбензил)-2-(3-{2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід,

[illegible]

[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл]феніл)ацетамід,
 N-[3,5-біс(Триформетил)бензил]-2-(4-{2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл]феніл)ацетамід,
 N-[3-Фтор-5-(триформетил)бензил]-2-(4-{2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл]феніл)ацетамід,
 N-[2-Фтор-5-(триформетил)бензил]-2-(4-{2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл]феніл)ацетамід,
 N-[4-Фтор-2-(триформетил)бензил]-2-(4-{2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл]феніл)ацетамід,
 N-[4-Фтор-3-(триформетил)бензил]-2-(4-{2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл]феніл)ацетамід,
 2-(4-{(2R)-2-[(2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)-аміно]пропіл]феніл)-N-(2-метоксибензил)ацетамід,
 N-(2-Етоксibenзил)-2-(4-{(2R)-2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл]феніл)ацетамід,
 N-Бензил-2-(4-{(2R)-2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл]феніл)ацетамід,
 2-(4-{(2R)-2-[(2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл]феніл)-N-(3-фенілпропіл)ацетамід,
 N-(2,3-Дигідро-1Н-інден-2-іл)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл]феніл)ацетамід,
 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)-аміно]пропіл]феніл)-N-(2-метоксибензил)ацетамід,
 N-Бензил-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл]феніл)ацетамід,
 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)-аміно]пропіл]феніл)-N-(2-фенілетил)ацетамід,
 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)-етил)аміно]пропіл]феніл)-N-(мезитилметил)ацетамід,
 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)-аміно]пропіл]феніл)-N-(2,3,6-трихлорбензил)ацетамід,
 2-(3-{2-[(2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл]феніл)-N-[3-(триформетил)бензил]ацетамід,
 N-(2,3-Дихлорбензил)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл]феніл)ацетамід,

N-(3-Хлор-4-метилбензил)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл]феніл)ацетамід,
 2-(3-{2-[(2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл]феніл)-N-[2-(метилтіо)бензил]ацетамід,
 2-(3-{2-[(2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл]феніл)-N-[4-(метилтіо)бензил]ацетамід,
 2-(3-{2-[(2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл]феніл)-N-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)ацетамід,
 N-(Біфеніл-2-ілметил)-2-(3-{2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл]феніл)ацетамід,
 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)-етил)аміно]пропіл]феніл)-N-(1-нафтилметил)ацетамід,
 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)-аміно]пропіл]феніл)-N-(піридин-2-ілметил)ацетамід,
 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)-аміно]пропіл]феніл)-N-[4-(триформетокси)бензил]ацетамід,
 N-(4-Ціанобензил)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл]феніл)ацетамід,
 N-[4-(Диметиламіно)бензил]-2-(3-{(R)-2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл]феніл)ацетамід,
 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)-етил)аміно]пропіл]феніл)-N-фенілацетамід,
 N-(1-Бензилпіперидин-4-іл)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]пропіл]феніл)ацетамід, і
 2-(3-{2-[(2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл]феніл)-N-(мезитилметил)ацетамід.
 Згідно з одним з аспектів представленого винаходу, сполуки формули (I), де $(CH_2)_n-C(=O)Q^1$ група розташована в мета положенні, є особливо переважними.
 Фармацевтично прийнятними солями сполук формули (1) є кислотно-адитивні і основно-адитивні солі.
 Придатні кислотно-адитивні солі утворюються з кислот, які утворюють нетоксичні солі. Прикладами солей є ацетат, аспарат, бензоат, безилат, бікарбонат/карбонат, бісульфат/сульфат, борат, камсилат, цитрат, едисилат, езилат, форміат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гібензат, гідрохлорид/хлорид, гідробромід/бромід,

гідройодид/йодид, ізетіонат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтиллат, 2-напсилат, нікотинат, нітрат, оротат, оксалат, пальмітат, памоат, фосфат/гідрофосфат/дигідрофосфат, сахарат, стеарат, сукцинат, тартрат, тозилат і трифторацетат і ксинафоат.

Придатні основні солі одержують з основ, які утворюють нетоксичні солі. Прикладами є солі алюмінію, аргініну, бензатину, кальцію, холіну, діетиламіну, діоламіну, гліцину, лізіну, магнію, меглуміну, оламіну, калію, натрію, трометаміну і цинку.

Також можуть бути одержані гемісолі кислот і основ, наприклад, гемісульфатні і гемікальцієві солі.

Для ознайомлення з придатними солями, дивіться, Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH, Weinheim, Germany (2002).

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули (1) можна одержати за допомогою одного або декількох з трьох методів:

(i) за допомогою взаємодії сполуки формули (1) з бажаною кислотою або основою;

(ii) шляхом видалення кислото- або осново-нестійкої захисної групи в придатному попереднику сполуки формули (1) або шляхом розмикання циклу придатного циклічного попередника, наприклад, лактону або лактаму, використовуючи бажану кислоту або основу; або

(iii) шляхом перетворення однієї солі сполуки формули (1) у іншу за допомогою реакції з прийнятною кислотою або основою або використовуючи придатну іонообмінну колонку.

Всі три реакції типово проводять в розчині. Одержана сіль може випасти в осад і може бути зібрана фільтруванням або може бути відновлена шляхом випаровування розчинника. Ступінь іонізації одержаної солі може змінюватись з повністю іонізованої до майже неіонізованої.

Сполуки винаходу можуть існувати у несольватованій і сольватованій формах. Термін 'сольват' використовується тут для опису молекулярних комплексів, що містять сполуку винаходу і стехіометричну кількість однієї або декількох фармацевтично прийнятих молекул розчинника, наприклад, етанол. Термін 'гідрат' використовується, коли згаданий розчинник є водою.

Включеними в межі винаходу є комплекси, такі як клатрати, комплекси включення лікарський засіб-хазяїн, в яких, на противагу згаданим вище сольватам, лікарський засіб і хазяїн присутні в стехіометричній або нестехіометричній кількості. Також включеними є комплекси лікарського засобу, що містять два або більше органічних і/або неорганічних компонентів, які можуть бути в стехіометричній або нестехіометричній кількостях. Одержані комплекси можуть бути іонізованими, частково іонізованими або неіонізованими. Огляд таких комплексів приводиться в J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Haleblan (August 1975).

Тут і далі всі посилання на сполуки формули (1) включають посилання на їх солі, сольвати і комплекси і сольвати і комплекси їх солей.

Сполуки винаходу включають сполуки формули (1), як тут визначено вище, включаючи всі їх поліморфи і кристали, їх пролікарські форми і ізомери (включаючи оптичні, геометричні і таутомерні ізомери), як тут визначено, і мічені ізотопами сполуки формули (1).

Як вказується, так звані 'проліки' сполук формули (1) також включаються в рамки винаходу. Таким чином, деякі похідні сполук формули (1), які можуть мати малу або немати зовсім фармакологічної активності можуть, коли вводяться в або на тіло, перетворюватись у сполуки формули (1), що мають бажану активність, наприклад, шляхом гідролітичного розщеплення. Такі похідні відносяться до 'проліків'. Додаткову інформацію по використанню проліків можна знайти в 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) і 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E. B Roche, American Pharmaceutical Association).

Проліки у відповідності з винаходом можуть, наприклад, бути одержані шляхом заміни прийнятної групи присутньої в сполуці формули (1) деякими замісниками відомими спеціалістам в цій галузі як 'про-замісники', як описується, наприклад, в "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Деякими прикладами проліків у відповідності з винаходом є:

(i) коли сполуки формули (1) містять карбоксильну групу (-COOH), її естер, наприклад, сполука, в якій водень карбонової кислоти сполуки формули (1) замінений (C₁-C₈)алкілом;

(ii) коли сполуки формули (1) містять спиртову групу (-OH), її етер, наприклад, сполука, в якій водень спиртової групи сполуки формули (1) замінений (C₁-C₆)алканойлоксиметилом; і

(iii) коли сполуки формули (1) містять первинну або вторинну аміногрупу (-NH₂ або -NHR, де R≠H), її амід, наприклад, сполука, в якій, в залежності від обставин, один або обидва водні аміногрупи сполуки формули (1) є заміненим(и) (C₁-C₁₀)алканойлом.

Інші приклади заміщувальних груп у відповідності із згаданими вище прикладами і прикладами інших типів проліків можна знайти в приведених вище посиланнях.

Однак, деякі сполуки формули (1) можуть самі по собі виступати як проліки інших сполук формули (1).

Також включені в рамки винаходу метаболіти сполук формули (1), що є сполуками, які утворюються *in vivo* після введення лікарського засобу. Деякими прикладами метаболітів згідно з винаходом є

(i) коли сполука формули (1) містить метильну групу, її гідроксиметильне похідне (-CH₃ → -CH₂OH);

(ii) коли сполука формули (1) містить алкоксигрупу, її гідроксипохідне (-OR → -OH);

(iii) коли сполука формули (1) містить третинну аміногрупу, її вторинний амін ($-NR^1R^2 \rightarrow -NHR^1$ або $-NHR^2$);

(iv) коли сполука формули (1) містить вторинну аміногрупу, її первинне похідне ($-NHR^1 \rightarrow -NH_2$);

(v) коли сполука формули (1) містить фенольний замісник, її фенольне похідне ($-Ph \rightarrow -PhOH$); i

(vi) коли сполука формули (1) містить амідну групу, похідне карбонової кислоти ($-CONH_2 \rightarrow -COOH$).

Сполуки формули (1), що містять один або декілька асиметричних атомів вуглецю можуть існувати як два або більше стереоізомерів. Коли сполука формули (1) містить алкенілену або алкеніленову групу, можлива геометрична цис/транс (або Z/E) ізомерія. Коли структурний ізомеризм є взаємозмінюваним завдяки низькій енергії бар'єру, може мати місце таутомерний ізомеризм („таутомеризм“). Це може мати місце у формі прогенової таутомерії в сполуках формули (1), що містять, наприклад, іміно, кето або оксимні групи, або так званий валентний таутомеризм в сполуках, які містять ароматичний замісник. Звідси випливає, що одна сполука може проявляти більше ніж один тип ізомеризму.

Включеними в межі представленого винаходу є всі стереоізомери, геометричні ізомери і таутомерні форми сполук формули (1), включаючи сполуки, що проявляють більше ніж один тип ізомеризму і суміші одного або декількох. Також включеними є кислотноадитивні солі або основні солі, в яких протион є оптично-активним, наприклад, D-лактат або L-лізин, або рацемічний, наприклад, DL-тарtrat або DL-аргінін.

Цис/транс ізомери можуть бути розділені за допомогою загальновідомих методик добре відомих спеціалісту в цій галузі, наприклад, хроматографія і фракційна кристалізація.

Загальновідомі методики для одержання/виділення окремих енантіомерів включають хіральний синтез з придатного оптично чистого попередника або розділення рацемату (або рацемату солі або похідного) використовуючи, наприклад, хіральну високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ).

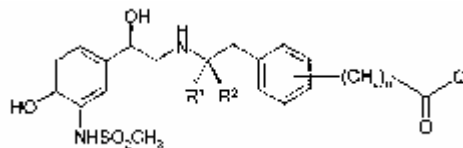
Альтернативно, рацемат (або рацемічний попередник) може реагувати з придатною оптично-активною сполукою, наприклад, спиртом, або, у випадку, коли сполука формули (1) містить кислотний або основний замісник, кислотою або основою, такою як винна кислота або 1-фенілетиламін. Одержану діастереомерну суміш можна розділити використовуючи хроматографію і/або фракційну кристалізацію і один або обидва діастереоізомери перетворюють у відповідний чистий енантіомер(и) за способами добре відомими спеціалісту в цій галузі.

Хіральні сполуки винаходу (і їх хіральні попередники) можна одержати в енантіомернозбагаченій формі використовуючи хроматографію, типово ВЕРХ, на асиметричній смолі χ рухомою фазою, що містить вуглеводень, типово гептан або гексан, що містить від 0 до 50% об'ємних ізопропанолу, типово від 2% до 20%, і від

0 до 5% об'ємних алкіламіну, типово 0,1% діетиламіну. Концентрування елюенту дає збагачену суміш.

Стереізомерні конгломерати можна розділити за допомогою звичайних методик відомих спеціалісту в цій галузі, дивіться, наприклад, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

Згідно з аспектом представленого винаходу, (R,R)-стереоізомер формули приведеної нижче, де R^1 є водень і R^2 є C_1 - C_4 алкіл, переважно феніл, і n і Q^1 є такими як визначено вище, є особливо переважним:



Представлений винахід включає всі фармацевтично прийнятні ізотопічно-мічені сполуки формули (1), в яких один або декілька атомів замінені атомами, що мають теж саме атомне число, але атомну масу або масове число, що відрізняється від атомної маси або масового числа, яке домінує в природі.

Прикладами ізотопів для включення в сполуки винаходу є ізотопи водню, такі як 2H і 3H , вуглецю, такі як ^{11}C , ^{13}C і ^{14}C , хлору, такі як ^{36}Cl , фтору, такі як ^{18}F , йоду, такі як ^{123}I і ^{125}I , азоту, такі як ^{13}N і ^{15}N , кисню, такі як ^{15}O , ^{17}O і ^{18}O , фосфору, такі як ^{32}P і сірки, такі як ^{35}S .

Деякі ізотопічно-мічені сполуки формули (1), наприклад, ті що включають радіоактивний ізоотоп, є корисними в дослідженнях лікарського засобу і/або розподілення субстрату в тканині. Радіоактивні ізотопи тритію, тобто 3H , і вуглецю-14, тобто ^{14}C , є особливо корисними для цих цілей з огляду на легкість їх включення і легкість детектування.

Заміщення тяжкими ізоотопами, такими як дейтерій, тобто 2H , може давати деякі терапевтичні переваги внаслідок збільшення метаболічної стабільності, наприклад, збільшення in vivo часу напіврозкладу або зменшення необхідної дози, і звідси може бути переважним в деяких випадках.

Заміщення позитрон емітуючими ізоотопами, такими як ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O і ^{13}N , може бути корисним в дослідженнях позитронноемісійної топографії (PET) для визначення блокування рецептора субстратом.

Ізотопічно-мічені сполуки формули (1) загалом можна одержати за допомогою звичайних методик відомих спеціалісту в цій галузі або за допомогою процесів аналогічних тим, що описуються в супровідних Прикладах і Приготуваннях використовуючи прийнятні мічені ізоотопами реагенти замість не мічених реагентів використовуваних раніше.

Фармацевтично прийнятними сольватами у відповідності з винаходом є такі, в яких кристалізаційний розчинник може бути ізотопічно заміщеним, наприклад, D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -ДМСО.

Сполуки формули (1), їх фармацевтично прийнятні солі і/або похідні є цінними фармацевтично активними сполуками, які є придатними для лікування і профілактики ряду розладів, в які втягнутий β_2 рецептор або в яких агонізм цього рецептора може давати користь, зокрема, алергічні і неалергічні захворювання дихальних шляхів, але також для лікування інших захворювань, таких як, але не обмежується, захворювання нервової системи, передчасні пологи, застійна серцева недостатність, депресія, запалення і алергічні захворювання шкіри, псоріаз, проліферативні захворювання шкіри, глаукома і при станах, при яких необхідне зменшення шлункової кислотності, особливо при виразці шлунку і дванадцятипалої кишки.

Сполуки винаходу призначені для фармацевтичного застосування можуть бути введені як кристалічні або аморфні продукти. Вони можуть бути одержані, наприклад, як тверді речовини, порошки або плівки за методами, такими як осадження, кристалізація, сублімація, висушуванням розпиленням або упарюванням. Для цих цілей може бути використано висушування із використанням мікрохвильового або радіовипромінювання.

Вони можуть бути введені окремо або в комбінації з іншими сполуками винаходу або в комбінації з одним або декількома іншими лікарськими засобами (або будь-яка їх комбінація). Загалом, вони будуть вводиться як рецептури у поєднанні з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних екціпієнтів. Термін "екціпієнт" використовується тут для опису будь-якого інгредієнту іншого ніж сполука(и) винаходу. Вибір екціпієнту буде у великій мірі залежати від ряду факторів, таких як вибраний шлях введення, вплив екціпієнту на розчинність і стабільність і природа дозованої форми.

Фармацевтичні композиції придатні для вивільнення сполук представленого винаходу і способи їх одержання очевидні спеціалісту в цій галузі. Такі композиції і способи їх одержання можна знайти, наприклад, в 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

Сполуки винаходу також можна вводити безпосередньо в потік крові, в м'яз або у внутрішній орган. Придатними шляхами для парентерального введення є внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, внутрішньоочеревинне, інтратекальне, інтравентрикулярне, інтрауретральне, інтрастернальне, інтракраніальне, внутрішньом'язове і підшкірне. Придатними пристроями для парентерального введення є голкові (включаючи мікроголки) ін'єктори, безголкові ін'єктори і засоби вливання.

Парентеральні рецептури типово є водними розчинами, які можуть містити екціпієнти, такі як солі, карбогідрати і буферуючі агенти (переважно до pH від 3 до 9), але, для деяких застосувань, вони можуть бути більш придатно сформовані як стерильний неводний розчин або як суха форма, що використовується у поєднанні з придатним

розчинником, таким як стерильна пірогенвільна вода.

Одержання парентеральних рецептур в стерильних умовах, наприклад, шляхом ліофілізації, можна легко здійснити використовуючи стандартні фармацевтичні методики добре відомі спеціалісту в цій галузі.

Розчинність сполук формули (1), що використовується при одержанні парентеральних розчинів, може бути збільшена шляхом використання прийнятних методик формування рецептур, таких як включення агентів, що збільшують розчинність.

Рецептури для парентерального введення можуть бути сформовані для негайного і/або модифікованого вивільнення. Рецептури модифікованого вивільнення мають відстрочене-, тривале-, пульсуюче-, контрольоване-, цільове і програмоване вивільнення. Таким чином, сполуки винаходу можуть бути сформовані як тверда, напівтверда або тиксотропна рідина для введення як імплантуємого депо, для забезпечення модифікованого вивільнення активної сполуки. Прикладами таких рецептур є покриті лікарським засобом стенти і мікросфери з полі(дл-молочна-співгліколева)кислоти (PGLA).

Сполуки винаходу також можуть бути нанесені на шкіру або слизову оболонку, тобто дермально або трансдермально. Типовими рецептурами для цих цілей є гелі, гідрогелі, лосьйони, розчини, креми, мазі, порошки для обтрушування, пов'язки, піни, плівки, пластири, імплантати, губки, волокна, бандажі і мікроемульсії. Також можуть бути використані ліпосоми. Типовими носіями є спирт, вода, мінерально масло, рідкий вазелін, білий вазелін, гліцерин, поліетиленгліколь і пропіленгліколь. Можуть бути включені покращувачі проникнення - дивіться, наприклад, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999).

Іншими засобами місцевого введення є доставка за допомогою електропорації, фонтофорез, фонофорез, сонофорез і мікроголова або безголова методика (наприклад Powderject™, Bioject™, etc.) ін'єкування.

Рецептури для місцевого введення можуть бути сформовані для негайного і/або модифікованого вивільнення. Рецептури модифікованого вивільнення мають відстрочене-, тривале-, пульсуюче-, контрольоване-, цільове і програмоване вивільнення.

Сполуки винаходу також можуть бути введені інтраназально або за допомогою інгаляції, типово у формі сухого порошку (або окремо, або як суміш, наприклад, суха суміш з лактозою, або як змішані часточки компонентів, наприклад, суміші з фосфоліпідами, такими як фосфатидилхолін) з інгалятору сухого порошку або як аерозоль з контейнеру під тиском, насосу, спрею, пульверизатор (переважно використовують електродинамічний пульверизатор для одержання тонкого туману) або розпилювач, з або без використання придатного пропеланту, такого як 1,1,1,2-тетрафторетан або 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Для інтраназального

використання, порошок може містити біоадгезивні агенти, наприклад, цитозан або циклодекстрин.

Контейнер під тиском, насос, спрей, пульверизатор або розпилювач містить розчин або суспензію сполук(и) винаходу, що включає, наприклад, етанол, водний етанол, або придатний альтернативний агент для диспергування, солюбілізування або розтягування вивільнення активної речовини, пропелан(и) як розчинник і, необов'язково, поверхнево-активну речовину, таку як триолеат сорбіту, олеїнова кислота або олігомолочна кислота.

Перед використанням сухого порошку або суспензії, лікарський продукт мікронізують до розміру придатного для вивільнення за допомогою інгалювання (типово менше ніж 5 мікрон). Це можна досягти будь-яким прийнятним методом подрібнення, таким як спіральний струминний млин, струминний млин з псевдо-зрідженням шаром, суперкритична рідинна обробка для одержання наночастинок, гомогенізація при високому тиску або висушування розпиленням.

Капсули (виготовлені, наприклад, з желатину або гідроксипропілметилцелюлози), блістери і картриджі для використання в інгаляторі або інсуфлаторі можуть бути сформовані таким чином, що містять порошкову суміш сполуки винаходу, придатної порошкової основи, такі як лактоза або крохмаль і модифікатор експлуатаційних якостей, такі як І-лейцин, маніт або стеарат магнію. Лактоза може бути безводною або у формі моногідрату, переважно остання. Іншими придатними експієнтами є декстран, глюкоза, мальтоза, сорбіт, ксиліт, фруктоза, цукроза і трехалоза.

Придатний розчин для використання в пульверизаторі, що використовує електродинамічну силу для одержання тонкого туману, може містити від 1 мкг до 20 мг сполуки винаходу і випускний об'єм може змінюватись від 1 мкл до 100 мкл. Типово рецептура може містити сполуку формули (1), пропіленгліколь, стерильну воду, етанол і хлорид натрію. Альтернативними розчинниками, які можуть бути використані замість пропіленгліколю є гліцерин гліцерин і поліетиленгліколь.

В такі рецептури винаходу, що призначені для інгалювання/інтраназального введення, можуть бути додані придатні ароматизатори, такі як ментол і левоментол, або підсолоджувачи, такі як сахарин або сахарин натрію.

Рецептури для інгалювання/інтраназального введення можуть бути сформовані для негайного і/або модифікованого вивільнення використовуючи, наприклад, PGLA. Рецептури модифікованого вивільнення мають відстрочене-, тривале-, пульсуюче-, контрольоване-, цільове і програмоване вивільнення.

У випадку інгалятору сухого порошку і аерозолі, одиниця дозування визначається за допомогою клапану, який вивільнює виміряну кількість. Одиниці у відповідності з винаходом типово готуються для введення виміряної дози або "пшику", що містить від 0,001 мг до 10 мг сполуки формули (1). Загальна добова доза

зазвичай знаходиться в інтервалі від 0,001 мг до 40 мг, яка може вводиться однією дозою або, що типовіше, як розподілені дози протягом дня.

Сполуки формули (1) є особливо придатними для введення за допомогою інгаляції.

Сполуки винаходу можуть бути введені ректально або вагінально, наприклад, у формі супозиторію, песарію або клізми. Масло какао є традиційною супозиторійною основою, але можуть бути використані різні альтернативи, якщо це можливо.

Рецептури для ректального/вагінального введення можуть бути сформовані для негайного і/або модифікованого вивільнення. Рецептури модифікованого вивільнення мають відстрочене-, тривале-, пульсуюче-, контрольоване-, цільове і програмоване вивільнення.

Сполуки винаходу також можуть бути введені безпосередньо у око або вухо, типово у формі крапель мікронізованої суспензії або розчину в ізотонічному, рН-коригованому, стерильному саліні. Іншими рецептурами придатними для окулярного або вушного введення є мазі, біодеградуємі (наприклад, абсорбуємі гелеві губки, колаген) і небіодеградуємі (наприклад, силікон) імпланти, пластинки, лінзи і часточкові або везикулярні системи, такі як ніосомі або ліпосомі. Можуть бути включені полімери, такі як поперечноштиті поліакрилові кислоти, полівініловий спирт, гіалуринова кислота, полімери целюлози, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, або метилцелюлоза, або гетерополісахаридні полімери, наприклад, геланова смола, разом з консервантом, таким як бензалконійхлорид. Такі рецептури можуть бути вивільнені за допомогою іонтофорезу.

Рецептури для окулярного/вушного введення можуть бути сформовані для негайного і/або модифікованого вивільнення. Рецептури модифікованого вивільнення мають відстрочене-, тривале-, пульсуюче-, контрольоване-, цільове і програмоване вивільнення.

Сполуки винаходу можуть бути об'єднані з розчинними макромолекулярними сполуками, такими як циклодекстрин і їх придатні похідні або поліетиленгліколь-вмісні полімери, для того щоб покращити їх розчинність, швидкість розчинення, замаскувати смак, біодоступність і/або стабільність для використання в будь-якому з вищезгаданих шляхів введення.

Комплекси лікарський засіб-циклодекстрин, наприклад, знайшли застосування в більшості видів дозованих форм і шляхів введення. Можуть бути використані комплекси включення і невключення. Як альтернатива безпосередньому комплексуванню з лікарським засобом, циклодекстрин може бути використаний як допоміжна добавка, тобто, як носій, розріджувач або солюбілізатор. Найбільш часто для цих цілей використовується альфа-, бета- і гама-циклодекстрини, приклади яких можна знайти в міжнародних заявках WO 91/11172, WO 94/02518 і WO 98/55148.

Оскільки може бути бажано ввести комбінацію активних сполук, наприклад, з ціллю лікування окремої хвороби або стану, в межах представленого винаходу, що дві або більше фармацевтичних композицій, принаймні, одна з яких містить сполуку у відповідності з винаходом, можуть легко бути об'єднані у формі набору придатного для спільного введення композицій.

Таким чином, набір винаходу містить дві або більше окремих фармацевтичних композицій, принаймні, одна з яких містить сполуку формули (1) у відповідності з винаходом, і пристрої для окремого утримання згаданих композицій, такі як контейнер, окремі пляшечки або окремі пакетики з фольги. Прикладом такого набору є звичайна блістерна упаковка, що використовується для пакування таблеток, капсул і їм подібних.

Набір винаходу є особливо придатним для введення різних дозованих форм, наприклад, парентерально, для введення окремих композицій з різними інтервалами дозування, або для титрування окремих композицій одна до одної. Для сприяння відповідності, набір типово містить вказівки по введенню і може бути забезпечений так званою пам'яткою.

Для введення людям, загальна добова доза сполуки винаходу типово знаходиться в інтервалі від 0,001 мг до 5000 мг, що звичайно залежить від шляху введення. Наприклад, внутрішньовенна добова доза може потребувати тільки від 0,001 мг до 40 мг. Загальна добова доза може бути введена за один раз або розподілена на декілька доз і може, на розсуд лікаря, випадати з типового інтервалу приведенного тут.

Ці дози формуються виходячи з середньої людини, що має вагу приблизно 65 - 70 кг. Лікар легко визначить дози для суб'єкта вага якого випадає з цього інтервалу, такого як дитина і людина похилого віку.

Для уникнення сумнівів, посилання тут на "лікування" включає посилання на зцілююче, паліативне і профілактичне лікування.

Згідно з іншим втіленням представленого винаходу, сполуки формули (1) або їх фармацевтично прийнятні солі, похідні або композиції, також можуть бути використані як комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними агентами для спільного введення пацієнтові для одержання деякого окремого терапевтичного кінцевого результату, такого як лікування патолофізіологічно-релевантного захворювання, що включає, але не обмежується (i) бронхоконстрикція, (ii) запалення, (iii) алергія, (iv) руйнування тканини, (v) ознаки і симптоми, такі як задуха, кашель. Другим і більше додатковим терапевтичним агентом також може бути сполука формули (1), або їх фармацевтично прийнятна сіль, похідна або композиція, або один або більше β_2 агоністів відомих в цій галузі. Більш типово, другий і більше терапевтичний агент будуть вибирати з різних класів терапевтичних агентів.

Як тут використовується, терміни "спільне введення", "спільно введенні" і "в комбінації з", стосовно сполук формули (1) і одного або більше

інших терапевтичних агентів, призначені для означення, і віднесення, і включення наступного:

- одночасне введення такої комбінації сполук(и) формули (1) і терапевтичного агенту(ів) пацієнтові, що потребує лікування, коли такі компоненти сформовані разом в одну дозовану форму, яка вивільнює згадані компоненти, по суті, в той же самий час у згаданому пацієнті,

- по суті, одночасне введення такої комбінації сполук(и) формули (1) і терапевтичного агенту(ів) пацієнтові, що потребує лікування, коли такі компоненти сформовані окремо один від одного в різні дозовані форми, які приймаються, по суті, одночасно згаданим пацієнтом, де згадані компоненти вивільнюються, по суті, в той же самий час у згаданому пацієнті,

- послідовне введення такої комбінації сполук(и) формули (1) і терапевтичного агенту(ів) пацієнтові, що потребує лікування, коли такі компоненти сформовані окремо один від одного в різні дозовані форми, які приймаються, по суті, послідовно згаданим пацієнтом із значним інтервалом часу між кожним прийомом, де згадані компоненти вивільнюються, по суті, в різний час у згаданому пацієнті; і

- послідовне введення такої комбінації сполук(и) формули (1) і терапевтичного агенту(ів) пацієнтові, що потребує лікування, коли такі компоненти сформовані разом в одну дозовану форму, яка вивільнює згадані компоненти контролювано, де вони одночасно, безперервно і/або з накладенням вивільнюються в той же самий час і/або в різний час у згаданому пацієнті, де кожна частина може бути введення одним або різними шляхами.

Придатними прикладами інших терапевтичних агентів, які можуть бути використані в комбінації з сполукою(ами) формули (1) або їх фармацевтично прийнятними солями, похідними або композиціями, є, але не обмежується:

- (a) інгібітори 5-ліпоксигенази (5-LO) або антагоністи 5-ліпоксигенази активуючого протеїну (FLAP),

- (b) антагоністи лейкотрієну (LTRAs) включаючи антагоністи LTB₄, LTC₄, LTD₄ і LTE₄,

- (c) антагоністи рецептора гістаміну, включаючи H₁ і H₃ антагоністи,

- (d) агоністи α_1 - і α_2 -адренорецептора, судинозвужувальні симпатоміметичні агенти для протизастійного застосування,

- (e) антагоністи мускаринового M₃ рецептора або антихолінергічні агенти,

- (f) інгібітори PDE, наприклад, інгібітори PDE₃, PDE₄ і PDE₅,

- (g) теофілін,

- (h) хромоглікат натрію,

- (i) інгібітори COX як неселективні, так і селективні інгібітори COX-1 або COX-2 (NSAID),

- (j) пероральні і інгаляємі глюкокортикоїди, такі як DAGR (дисоційовані агоністи кортикоїдного рецептору),

- (k) моноклональні антитіла активні проти ендогенного запалення,

- (l) антагоністи фактору некрозу пухлини (анти-TNF-a),

(т) інгібітори адгезії молекули, включаючи VLA-4 антагоністи,

(n) антагоністи рецептора кініну-В₁ і -В₂,

(o) імуносупресивні агенти,

(р) інгібітори матриксних металопротеїназ (MMP),

(q) антагоністи рецептора тахікініну NK₁, NK₂ і NK₃,

(r) інгібітори еластази,

(s) агоністи рецептора аденозину А2а,

(t) інгібітори урокінази,

(u) сполуки, що діють як допамінові рецептори, наприклад, D2 агоністи,

(v) модулятори NFκB шляху, наприклад, IKK інгібітори,

(w) модулятори цитокинових сигнальних шляхів, такі як p38 MAP кіназа або syk кіназа,

(x) агенти, що можуть класифікуватись як муколітики або протикашлеві агенти, і

(y) антибіотики.

Згідно з представленим винаходом, комбінація сполук формули (1) з:

- H3 антагоністами,

- антагоністами мускаринового M3 рецептора,

- інгібіторами PDE4,

- глюкокортикоїдами,

- агоністами аденозинового А2а рецептору,

- модуляторами цитокинових сигнальних шляхів, таких як p38 MAP кіназа або syk кіназа, або,

- антагоністами лейкотрієну (LTRAs) включаючи антагоністи LTB₄, LTC₄, LTD₄ і LTE₄, є переважними.

Згідно з представленим винаходом, комбінація сполуки формули (1) з:

- глюкокортикостероїдами, зокрема, глюкокортикостероїдами, що інгалюються, із зменшеними системними побічними ефектами, включаючи преднізон, преднізолон, флунізолід, триамцинолон ацетонід, беклометазону дипропіонат, будезонід, флутіказону пропіонат, циклезонід і мометазону фураат, або

- антагоністи мускаринового M3 рецептора або антихолінергічні агенти, включаючи, зокрема, солі іпратропію, а саме бромід, солі тіотропію, а саме бромід, солі окситропію, а саме бромід, перензепін і телензепін,

є переважними.

Зрозуміло, що всі посилання тут на лікування включають зцілююче, пом'якшуюче і профілактичне лікування. Опис, приведений далі, стосується терапевтичного застосування при якому сполуки формули (1) можуть бути застосовані.

Сполуки формули (1) мають здатність взаємодіяти з β2 рецептором і тому мають широкий спектр терапевтичного застосування, як описується далі, оскільки рецептор β2 відіграє суттєву роль в фізіології всіх ссавців.

Тому, наступний аспект представленого винаходу стосується сполук формули (1), або їх фармацевтично прийнятних солей, похідних або композицій, для використання при лікуванні захворювань, розладів і станів, в які включений β2 рецептор. Більш особливо, представлений винахід

також стосується сполук формули (1) або їх фармацевтично прийнятних солей, похідних або композицій, для використання при лікуванні захворювань, розладів і станів, що вибирають з групи, яка містить:

- астма усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, астма, яку вибирають з групи, яка включає atopічну астму, неatopічну астму, алергічну астму, atopічну бронхіальну IgE-опосередковану астму, бронхіальну астму, есенціальну астму, істинну астму, інфекційно-алергічну астму викликану патофізіологічними розладами, зовнішню астму викликану факторами оточуючого середовища, есенціальну астму невідомої або неочевидної причини, неatopічну астму, бронхіальну астму, емфізематозну астму, астму викликану навантаженням, астму викликану алергеном, астму викликану холодним повітрям, професійну астму, інфекційну астму викликану бактеріями, грибами, протозойними або вірусними інфекціями, неалергічну астму, початкову астму, синдром задухи у немовлят і бронхіоліт,

- хронічна або гостра бронхоконстрикція, хронічний бронхіт, обструкція малих дихальних шляхів і емфісема,

- обструктивні або запальні захворювання дихальних шляхів усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, обструктивні або запальні захворювання дихальних шляхів, які вибирають з групи, що включає хронічну еозинофілну пневмонію, хронічне обструктивне легенеve захворювання (COPD), COPD, що включає хронічний бронхіт, легенеvu емфізему або задуху пов'язану або непов'язану з COPD, COPD, що характеризується незворотною прогресуючою обструкцією дихальних шляхів, респіраторний дистрессиндром повнолітніх (ARDS), загострення гіперреактивності дихальних шляхів після лікування іншим лікарським засобом і захворювання дихальних шляхів, що пов'язані з легеневою гіпертензією,

- бронхіт усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, бронхіт, який вибирають з групи, що включає гострий бронхіт, гострий гортанно-трахіальний бронхіт, арахідоновий бронхіт, катаральний бронхіт, фібринозний бронхіт, сухий бронхіт, інфекційний астматичний бронхіт, продуктивний бронхіт, стафілококовий або стрептококовий бронхіт і везикулярний бронхіт,

- гостре пошкодження легені,

- бронхоектазія усіх типів, етіології або патогенезу, зокрема, бронхоектазія, яку вибирають з групи, що включає циліндричну бронхоектазію, осумковану бронхоектазію, веретеноподібну бронхоектазію, капілярну бронхоектазію, циститну бронхоектазію, суху бронхоектазію і фолікулярну бронхоектазію.

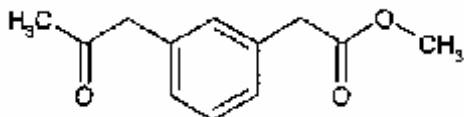
Ще один наступний аспект представленого винаходу стосується застосування сполук формули (1), або їх фармацевтично прийнятних солей, похідних або композицій, для виготовлення лікарського засобу, що має β2 агоністичну активність. Зокрема, представлений винахід стосується застосування сполук формули (1) або

їх фармацевтично прийнятних солей, похідних або композицій, для виготовлення лікарського засобу для лікування β 2-опосередкованих захворювань і/або станів, зокрема, захворювань і/або станів приведених вище.

Як результат, представлений винахід забезпечує особливо цікавий метод лікування ссавця, включаючи людину, що включає лікування згаданого ссавця ефективною кількістю сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятною сіллю, похідним або композицією. Більш особливо, представлений винахід забезпечує особливо цікавий спосіб лікування ссавця, включаючи людину, для лікування β 2-опосередкованого захворювань і/або станів, зокрема, захворювань і/або станів приведених вище, що включає лікування згаданого ссавця ефективною кількістю сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятними солями або похідними.

Наступні приклади ілюструє одержання сполук формули (1):

Приготування 1 : Метил [3-(2-оксопропіл)феніл]ацетат

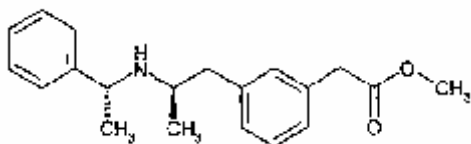


Трибутилолова метоксид (28,3мл, 98ммоль), метил (3-бромфеніл)ацетат (WO 95/27692, стор. 16, наприклад 5a) (15,0г, 65,0ммоль), ізопропенілацетат (10,8мл, 98,0ммоль), ацетат паладію (II) (750мг, 3,30ммоль) і три-орто-лілфосфін (2,0г, 6,5ммоль) перемішували в толуолі (75мл) при 100°C в атмосфері азоту протягом 5 годин. Після охолодження реакцію розводили етилацетатом (150мл) і 4М водним розчином фториду калію (90мл) і перемішували протягом 15 хвилин. Суміш фільтрували через Арбоцель® і органічну фазу відокремлювали і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали діетиловий етер:пентан (0:100 - 25:75 і потім змінювали до дихлорметану), одержуючи вказану в заголовку сполуку як блідо-жовте масло, 12,6г.

¹H ЯМР(COCl₂, 400МГц) δ: 2,15 (с, 3H), 3,61 (с, 2H), 3,69 (с, 5H), 7,10-7,13 (м, 2H), 7,19 (д, 1H), 7,30 (т, 1H)м.ч.

МС (електророзпилення): m/z 229 [MNa]⁺

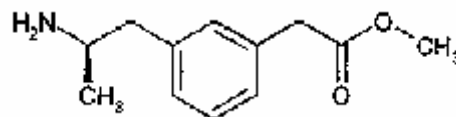
Приготування 2 : Метил [3-((2R)-2-((1R)-1-феніл етил)аміно)пропіл]феніл]-ацетату гідрохлорид



Розчин кетону приготування 1 (8,5г, 41,2ммоль), (R)- α -метилбензиламіну (4,8мл, 37,2ммоль), триацетоксиборгідриду натрію (11,6г, 66ммоль) і оцтової кислоти (2,2мл, 38ммоль) в дихлорметані (400мл) перемішували при кімнатній температурі 48 годин. Реакційну суміш гасили

додаючи насичений водний бікарбонат натрію (200мл) і залишали перемішуватись до завершення виділення газу. Органічну фазу відокремлювали і водну фазу екстрагували дихлорметаном (100мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі елюювали дихлорметан:метанол:0,880 аміак (99:1:0,1 змінювали до 95:5:0,5) одержуючи 4:1 суміш діастереомерів (R,R основний) як блідо-жовте масло (8,71г). Обробка 1М розчином хлориду водню в метанолі (40мл, 40ммоль), з наступною трикратною кристалізацією з суміші діізопропіловий етер:метанол давала вказану в заголовку сполуку як безбарвну кристалічну речовину, 5,68г.

Приготування 3 : Метил {3-[(2R)-2-амінопропіл]феніл}ацетат

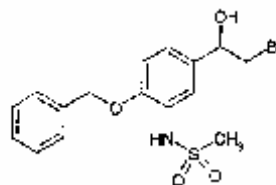


Розчин аміну приготування 2 (7,69г, 22ммоль) і форміату амонію (6,94г, 110ммоль) в метанолі (50мл) нагрівали при 75°C в присутності 20% гідроксиду паладію-на-вугіллі (2,00г). Через 90 хвилин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через Арбоцель® і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розділяли між дихлорметаном (100мл) і 0,880 аміаком (100мл) і органічну фазу відокремлювали. Водну фазу екстрагували дихлорметаном (100мл) і об'єднані органічні екстракти сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі одержуючи вказану в заголовку сполуку як безбарвне масло, 4,78г.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400МГц) δ: 1,06 (д, 3H), 2,57-2,67 (м, 2H), 3,05-3,12 (м, 1H), 3,63 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 7,09-7,13 (м, 3H), 7,23-7,27 (т, 1H)м.ч.

МС (електророзпилення): m/z 208 [M+H]⁺

Приготування 4 : N-{2-(бензилокси)-5-[(1R)-2-бром-1-гідроксиетил]феніл}-метансульфонамід



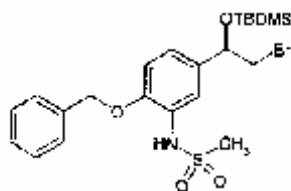
Розчин (1R)-1-[3-аміно-4-(бензилокси)феніл]-2-брометанолу (Org. Process Research and Development, 1998, 2, 96) (30,8г, 95,6ммоль) в дихлорметані (300мл) обробляли піридином (9,3мл, 115ммоль). Одержаний розчин охолоджували до 5°C і по краплям додавали розчин метансульфонілхлориду (7,8мл, 100,7ммоль) в дихлорметані (10мл). Суміш перемішували при 5°C протягом ще 30 хвилин і залишали поступово нагріватись до кімнатної температури протягом 16 годин. Реакційну суміш промивали 2N хлорводневою кислотою (110мл) і органічну фазу відокремлювали, сушили (сульфат магнію) і розчинник видаляли у вакуумі одержуючи

оранжеве масло. Залишок кристалізували з гарячого толуолу (100мл) одержуючи вказану в заголовку сполуку як блідо-рожеву тверду речовину (33,7г).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400МГц) δ : 2,93 (с, 3H), 3,52-3,66 (м, 2H), 4,74 (м, 1H), 5,19 (с, 2H), 7,11 (д, 1H), 7,19-7,22 (м, 1H), 7,33-7,36 (м, 2H), 7,40-7,43 (м, 2H), 7,56 (д, 2H), 8,95 (с, 1H) м.ч.

МС (електророзпилення): m/z 398/400 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приготування 5: N-[2-(бензилокси)-5-((1R)-2-бром-1-[[трет-бутил(диметил)-силіл]окси)етил]феніл]метансульфонамід



Розчин броміду приготування 4 (21,5г, 53,7ммоль) в N,N-диметилформаміді (125мл) обробляли імідазолом (4,16г, 75,2ммоль) і трет-бутил(диметил)силілхлоридом (9,73г, 64,5ммоль) і одержаний розчин залишали перемішуватись протягом 16 годин. Реакційну суміш розводили етилацетатом (200мл) і промивали водою (2x100мл). Водні фази об'єднували і екстрагували етилацетатом (100мл). Об'єднані органічні екстракти промивали 2N хлорводневою кислотою (100мл), сушили (сульфат магнію) і упарювали у вакуумі. Залишок суспендували в пентан:етилацетат (200мл, 1:1 об'ємних) і розчинник упарювали. Залишок розтирали з пентан:етилацетат (200мл, 1:1 об'ємних) і одержану тверду речовину відфільтровували і сушили у вакуумі одержуючи вказану в заголовку сполуку як безбарвну тверду речовину (23,7г).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ : -0,07 (с, 3H), 0,11 (с, 3H), 0,89 (с, 9H), 2,91 (с, 3H), 4,80-4,83 (м, 1H), 6,80 (шс, 1H), 6,98 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,36-7,44 (м, 5H), 7,52-7,54 (м, 1H) м.ч.

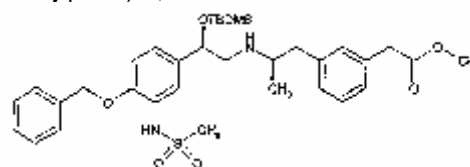
Альтернативний спосіб одержання сполуки приготування 5:

Розчин броміду приготування 4 (10г, 24,98ммоль) розчиняли в DCM (20мл, 2мл/г) і потім додавали імідазол (4,58г, 37,47ммоль, 1,5ек) після чого TBDMSiCl (5,27г, 34,97ммоль, 1,4ек). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 1 години і залишали охолоджуватись до 30°C. Суміш розводили ізопропілацетатом (80мл, 8мл/г) і гасили 2M HCl (50, 5мл/г) і інтенсивно перемішували протягом 10 хвилин. Фази розділяли і органічну фазу промивали водою (50мл, 5мл/г). Органічну фазу упарювали до об'єму 25-30мл при пониженому тиску при 45°C. Розчин охолоджували до кімнатної температури і швидко утворювалась суспензія і перемішували при кімнатній температурі 30 хвилин. Протягом 10 хвилин додавали гептан (20мл, 2мл/г) і суспензію охолоджували до 5-10°C і перемішували протягом 1 години. Суспензію фільтрували і промивали на фільтрувальному папері гептаном (2x10мл). Одержаний на фільтрі залишок сушили у вакуумній печі при 50°C протягом 12 годин одержуючи вказану в заголовку

сполуку як білу тверду речовину (11,05г, вихід 86%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ : -0,07 (с, 3H), 0,11 (с, 3H), 0,89 (с, 9H), 2,91 (с, 3H), 4,80-4,83 (м, 1H), 6,80 (шс, 1H), 6,98 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,36-7,44 (м, 5H), 7,52-7,54 (м, 1H) м.ч.

Приготування 6: Метил (3-((2R)-2-(((2R)-2-(4-(бензилокси)-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси)етил)аміно)-пропіл)феніл)ацетат

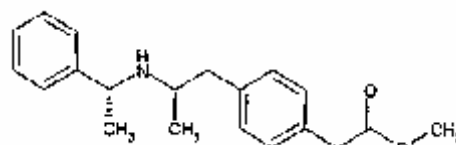


Амін приготування 3 (4,2г, 20,2ммоль) розчиняли в дихлорметані (20мл), обробляли бромідом приготування 5 (8,0г, 15,6ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 90°C протягом 16 годин (розчинник дозволяли упаритись). Реакційну суміш розводили етилацетатом (200мл), промивали 1M водним гідроксидом натрію (30мл), сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі елюювали етилацетат:пентан (1:1 змінювали до 3:2) одержуючи вказаний в заголовку продукт (5,8г).

^1H ЯМР (CD_3OD , 400МГц) δ : -0,18 (с, 3H), -0,01 (с, 3H), 0,82 (с, 9H), 1,05 (д, 3H), 2,54-2,66 (м, 3H), 2,83 (с, 3H), 2,85-2,93 (м, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 7,69-7,72 (м, 1H), 5,18 (с, 2H), 6,97-7,07 (м, 5H), 7,14-7,18 (м, 1H), 7,30-7,40 (м, 4H), 7,48 (д, 2H) м.ч.

МС (електророзпилення): m/z 641 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приготування 7: Метил [4-((2R)-2-(((1R)-1-фенілетил)аміно)пропіл)-феніл]ацетату гідрохлорид

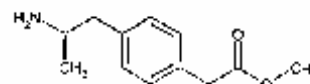


Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній для приготування 2 використовуючи метил 4-(оксипропіл)-фенілацетат (WO 97/24331, стор. 68, наприклад 24D).

^1H ЯМР (CD_3OD , 400МГц) δ : 1,18 (д, 3H), 1,70 (д, 3H), 2,62 (дд, 1H), 3,18 (м, 1H), 3,30 (м, 1H), 3,62 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 4,61 (к, 1H), 7,06 (д, 2H), 7,21 (д, 2H), 7,53 (м, 5H) м.ч.

МС (електророзпилення): m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$

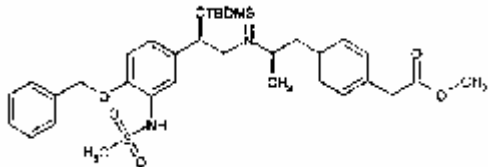
Приготування 8 : Метил {4-[(2R)-2-амінопропіл]феніл}ацетат



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній для приготування 3 використовуючи амін приготування 7.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ : 1,14 (д, 3H), 2,79 (м, 2H), 3,39 (к, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 7,17 (д, 2H), 7,22 (д, 2H) м.ч.

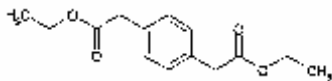
МС (електророзпилення): m/z 208 $[M+H]^+$
 Приготування 9: Метил (4-((2R)-2-((2R)-2-(4-(бензилокси)-3-((метилсульфоніл)аміно)феніл)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]етил)-аміно)пропіл)феніл)ацетат



Бромід приготування 5 (2,0г, 4,11ммоль), амін приготування 6 (852мг, 4,11ммоль) і N-етилдіізопропіламін (531 мг, 4,11ммоль) розчиняли в диметилсульфоксиді (бмл) і реакційну суміш нагрівали при 90°C протягом 16 годин. Реакційну суміш розводили етилацетатом (100мл) і промивали нас. вод. хлоридом натрію (4х50мл), сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі елюювали дихлорметан:метанол (100:0 змінювали до 95:5) одержуючи вказаний в заголовку продукт, 520мг.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ : -0,16 (с, 3H), -0,04 (с, 3H), 0,83 (с, 9H), 1,07 (с, 3H), 2,51 (м, 1H), 2,75 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,96 (м, 2H), 3,18 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 4,73 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 6,77 (м, 1H), 6,93 (д, 1H), 7,04 (дд, 2H), 7,10 (м, 2H), 7,16 (м, 2H), 7,35-7,43 (м, 5H), 7,50 (д, 1H)м.ч.

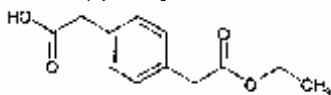
МС (електророзпилення): m/z 641 $[M+H]^+$
 Приготування 10 : Діетил 2,2'-(1,4-фенілен)діацетат



2,2'-(1,4-фенілен)діоцтова кислота (10,0г, 51ммоль) розчиняли в етанолі (100мл) і розчин обробляли по краплям каталітичною кількістю ацетилхлориду (2,5мл). Реакційну суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 18 годин і потім залишали охолоджуватись і концентрували у вакуумі. Залишок переносили в етилацетат (100мл) і екстрагували розчином бікарбонату натрію (3х50мл) і розсолем (3х50мл). Органічну фазу сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з пентаном одержуючи вказаний в заголовку продукт, 11,8г.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ : 1,26 (т, 6H), 3,57 (с, 4H), 4,12 (к, 4H), 7,21 (м, 4H)

МС (електророзпилення): m/z 273 $[M+H]^+$
 Приготування 11 : [4-(2-етокси-2-оксоетил)феніл]оцтова кислота

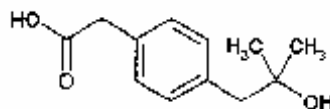


Розчин діестеру з приготування 9 (11,8г, 47,0ммоль) і 2,2'-(1,4-фенілен)діоцтової кислоти (15,73г, 81,0ммоль) в етанолі (6,14мл) і діоксані (75мл) обробляли по краплям 12М хлорводневою кислотою (1,57мл, 18,8ммоль). Реакційну суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 18 годин і потім залишали охолоджуватись і концентрували до

меншого об'єму. Реакційну суміш розводили толуолом (125мл) і одержану суспензію фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і залишок переносили у воду і підлогували бікарбонатом натрію до рН нейтрального. Суміш розводили етилацетатом (200мл) і органічний шар відокремлювали і промивали розчином бікарбонату натрію (5х30мл) і нас. вод. хлоридом натрію (50мл). Об'єднані водні екстракти підкислювали до рН 3 використовуючи 6М хлорводневу кислоту і екстрагували етером (3х30мл). Органічні розчини об'єднували, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з пентаном одержуючи вказану в заголовку сполуку як безбарвну тверду речовину 10,8г.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400МГц) δ : 1,23 (т, 3H), 3,56 (м, 2H), 3,60 (м, 2H), 4,10 (к, 2H), 7,22 (м, 4H) м.ч.

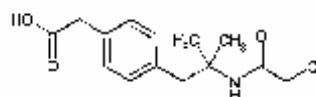
МС (електророзпилення): m/z 245 $[MNa]^+$
 Приготування 12 : [4-(2-Гідрокси-2-метилпропіл)феніл]оцтова кислота



Карбонову кислоту приготування 11 (18,26г, 82,0ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (450мл) і розчин охолоджували до 0°C і обробляли по краплям розчином метилмагнійхлориду в тетрагідрофурані (82мл, 246ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і залишали стояти протягом 18 годин. Реакційну суміш повільно розводили водою (80мл) і потім 2М хлорводневою кислотою (120мл, 240ммоль). Суміш екстрагували етилацетатом (3х100мл) і органічні екстракти об'єднували і промивали розсолем (3х50мл). Етилацетатну фазу сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі елюювали дихлорметан:метанол:оцтова кислота (99,6:0,4 змінювали до 94,6:5,0,4) одержуючи вказаний в заголовку продукт як безбарвну тверду речовину.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ : 1,15 (с, 6H), 2,70 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 7,18 (с, 4H)

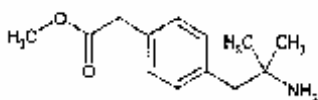
МС (електророзпилення): m/z 207 $[M-H]^-$
 Приготування 13: (4-{2-[(Хлорацетил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)оцтова кислота



Вказаний в заголовку продукт одержували за методикою подібною описаній для приготування 19 використовуючи спирт приготування 12.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400МГц) δ : 1,30 (с, 6H), 3,02 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,90 (с, 2H), 7,10 (д, 2H), 7,20 (д, 2H), 7,55 (м, 1H)м.ч.

МС (електророзпилення): m/z 282 $[M-H]^-$
 Приготування 14 : [4-(2-Аміно-2-метил-пропіл)-феніл]-оцтової кислоти метиловий естер

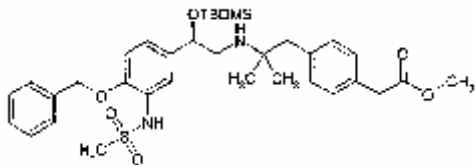


Амід приготування 13 (500мг, 1,77ммоль) розчиняли в оцтовій кислоті (10мл) і розчин обробляли тіосечовиною (160мг, 2,10ммоль) і перемішували при 95°C протягом 2 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок переносили в метанол (40мл), обробляли метанольною хлорводневою кислотою (10мл) і нагрівали із зворотнім холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і потім концентрували у вакуумі. Залишок переносили у воду і екстрагували етером (3х20мл). Водну фазу підлугувували до рН 11 розчином карбонату натрію і екстрагували етилацетатом (3х30мл). Об'єднані етилацетатні екстракти сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Одержане масло одержували після упарювання ефіру (х5) одержуючи вказаний в заголовку продукт, 280мг.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ: 1,10 (с, 6H), 2,60 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,70 (с, 3H), 7,12 (д, 2H), 7,20 (д, 2H) м.ч.

МС (електророзпилення): m/z 222 [M+H]⁺

Приготування 15: Метил (4-{2-[(2R)-2-{4-(бензилокси)-3-[(метилсульфоніл)-аміно]феніл}-2-{трет-бутил(диметил)силіл}окси]етил}аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетат

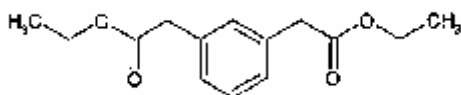


Бромід приготування 5 (2,00г, 3,90ммоль) і амін приготування 12 нагрівали разом в розплаві при 95°C в атмосфері азоту протягом 44 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш суспендували в дихлорметан:0,880 аміак 99,8:0,2 і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол:0,880 аміак 99,8:0,2 до 97,8:2:0,2 до 80:20:5. Неочищений продукт упарювали з ефіру (х3) одержуючи вказаний в заголовку продукт, 1,76г.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ: -0,09 (с, 3H), 0,00 (с, 3H), 0,90 (с, 9H), 1,00 (с, 3H), 1,05 (с, 3H), 2,55-2,70 (м, 3H), 2,80-2,85 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 3,60 (с, 2H), 3,70 (с, 3H), 4,71 (м, 1H), 5,10 (с, 2H), 6,70-6,90 (м, 1H), 6,90-7,15 (м, 6H), 7,35-7,45 (м, 5H), 7,55 (д, 1H) м.ч.

МС (ХІАТ): τ/2 655 [M+H]⁺

Приготування 16: Діетил 2,2'-(1,3-фенілен)діацетат



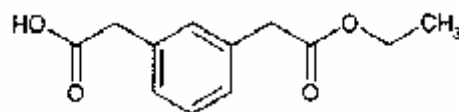
2,2'-(1,3-фенілен)діоцтову кислоту (10,0г, 51ммоль) розчиняли в етанолі (100мл) і розчин

обробляли по краплям каталітичною кількістю ацетилхлориду (2,5мл). Реакційну суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 18 годин і потім залишали охолоджуватись і концентрували у вакуумі. Залишок переносили в етилацетат (100мл) і екстрагували розчином бікарбонату натрію (3х50мл) і розсолем (3х50мл). Органічну фазу сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з пентаном одержуючи вказаний в заголовку продукт, 11,8г.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ: 1,31 (т, 6H), 3,65 (с, 4H), 4,20 (к, 4H), 7,24-7,36 (м, 4H) м.ч.

МС (електророзпилення): m/z 251 [M+H]⁺

Приготування 17 : [3-(2-етокси-2-оксоетил)феніл]оцтова кислота

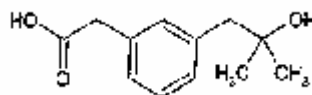


Розчин діестеру з приготування 16 (44,3г, 177ммоль) і 2,2'-(1,3-фенілен)діоцтову кислоту (59,2, 308ммоль) в етанолі (24мл) і діоксані (290мл) обробляли по краплям 12М хлорводневою кислотою (4,9мл, 58,8ммоль). Реакційну суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 18 годин і потім залишали охолоджуватись і концентрували до меншого об'єму. Реакційну суміш розводили толуолом (125мл) і одержану суспензію фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і залишок переносили у воду і підлугувували бікарбонатом натрію до рН нейтрального. Суміш розводили етилацетатом (200мл) і органічний шар відокремлювали і промивали розчином бікарбонату натрію (5х30мл) і розсолем (50мл). Об'єднані водні екстракти підкислювали до рН 3 використовуючи 6М хлорводневу кислоту і екстрагували етером (3х30мл). Органічні розчини об'єднували, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з пентаном одержуючи вказану в заголовку сполуку як безбарвну тверду речовину 10,8г.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400МГц) δ: 1,25 (т, 3H), 3,60 (м, 2H), 3,63 (м, 2H), 4,15 (к, 2H), 7,18-7,32 (м, 4H) м.ч.

МС (електророзпилення): m/z 245 [MNa]⁺

Приготування 18 : [3-(2-Гідрокси-2-метилпропіл)феніл]оцтова кислота



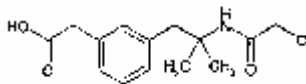
Метилмагнійхлорид (51 мл 3М розчину в тетрагідрофурани, 153ммоль) додавали по краплям до перемішаного розчину приготування 17 (11,6г, 51ммоль) (International Journal of Peptide and Protein Research, 1987, 29(3), 331) в тетрагідрофурани (300мл) при 0°C в атмосфері азоту. Реакцію залишали нагріватись до кімнатної температури протягом ночі з утворенням тонкого білого осаду і потім обережно додавали воду (50мл) і 2N хлорводневу кислоту (80мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом (2х300мл) і

об'єднані органічні розчини промивали розсолем (50мл), сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі одержуючи вказану в заголовку сполуку як золотисте масло (11,2г).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1,22 (6H, с), 2,75 (2H, с), 3,63 (2H, с), 7,12-7,30 (4H, м).

МС (ЕСІ): m/z 209 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приготування 19 : (3-{2-[(Хлорацетил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)оцтова кислота

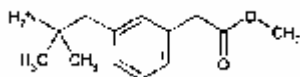


2-Хлорацетонітрил (8,8мл, 140ммоль) додавали до розчин спирту з приготування 18 (16,0г, 70ммоль) в оцтовій кислоті (33мл). Одержаний розчин охолоджували до 0°C , обробляли концентрованою сірчаною кислотою (33мл) і реакційну суміш залишали поступово нагріватись до кімнатної температури. Через 4 години реакційну суміш виливали на лід і підлговували твердим карбонатом натрію. Розчин екстрагували етилацетатом (2x500мл) і об'єднані органічні екстракти сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі одержуючи вказаний в заголовку продукт як безбарвну тверду речовину, 19,0г.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ : 1,36 (с, 6H), 3,02 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,95 (с, 2H), 6,19 (м, 1H), 7,06-7,31 (м, 4H)м.ч.

МС (електророзпилення): m/z 282 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Приготування 20: [3-(2-Аміно-2-метил-пропіл)-феніл]-оцтової кислоти метиловий естер



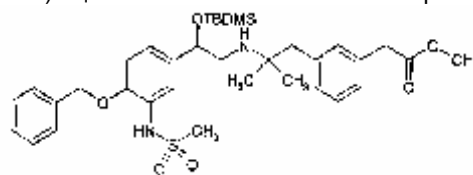
Розчин аміду з приготування 19 (5,1г, 18ммоль), тіосечовину (1,6г, 21ммоль) і оцтову кислоту (18мл) в етанолі (80мл) нагрівали із зворотнім холодильником в атмосфері азоту протягом 16 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, залишок розчиняли в етанолі (150мл), насичували хлорводнем і одержаний розчин нагрівали із зворотнім холодильником протягом 16 годин. Суміш концентрували у вакуумі і залишок розділяли між етилацетатом (200мл) і 5% водним розчином карбонату натрію (200мл). Органічну фазу промивали розсолем (100мл), сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою сильної катіонобмінної смоли, елюювали метанолом і потім 2М розчином аміаку в метанол, до елювання продукту. Елюент концентрували у вакуумі одержуючи вказану в заголовку сполуку як жовте масло, 2,68г.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ : 1,14 (с, 6H), 2,68 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,69 (с, 2H), 7,08-7,16 (м, 3H), 7,23-7,27 (м, 1H) м.ч.

МС (електророзпилення): m/z 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приготування 21 : (3-{2-[(2Р)-2-(4-Бензилокси-3-метансульфоніламіно)-феніл]-2-(трет-бутил-

диметил-силанілокси)-етиламіно]-2-метил-пропіл}-феніл)-оцтової кислоти метиловий естер

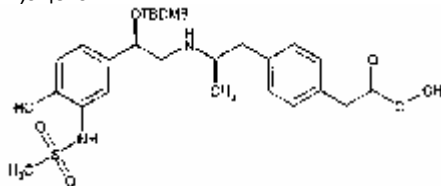


Бромід приготування 5 (36,0г, 70,8ммоль) і амін приготування 20 (36,0г, 153ммоль) нагрівали при 85°C протягом 72 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали пентан:етилацетат (50:50 об'ємних), одержуючи вказаний в заголовку продукт як блідо-жовте масло (37,2г).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ : -0,15 (с, 3H), 0,00 (с, 3H), 0,83 (с, 9H), 1,01 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 2,57-2,97 (м, 7H), 3,59 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 4,68472 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 6,79 (шс, 1H), 6,95 (д, 1H), 7,04-7,21 (м, 7H), 7,37-7,44 (м, 5H), 7,56 (д, 1H) м.ч.

МС (ХІАТ): m/z 655 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приготування 22 : Метил (4-{(2R)-2-[(2R)-2-[(трет-бутил(диметил)силіл)окси]-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл]етил)аміно]пропіл}феніл)ацетат

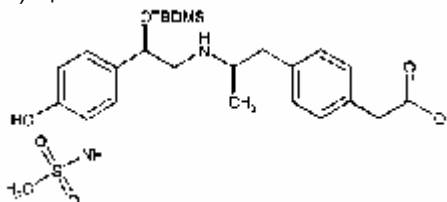


Бензилзахищений продукт приготування 9 (520мг, 0,813ммоль) додавали до розчину 10% Pd/C (100мг) в метанолі (25мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі при тиску водню 60псі протягом 8 годин. Реакційну суміш фільтрували через Арбоцель® і фільтрат концентрували у вакуумі одержуючи вказаний в заголовку продукт.

^1H ЯМР (COCl_3 , 400МГц) δ : -0,16 (с, 3H), -0,01 (с, 3H), 0,80 (с, 9H), 1,25 (д, 3H), 2,77-2,87 (м, 3H), 2,91 (с, 3H), 3,08-3,19 (м, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 4,84 (м, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 7,08 (д, 2H), 7,16 (д, 2H), 7,18 (м, 1H)

МС (електророзпилення) m/z 551 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приготування 23 : (4-{(2R)-2-[(2R)-2-[(трет-Бутил(диметил)силіл)окси]-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл]етил)аміно]пропіл}феніл)оцтова кислота



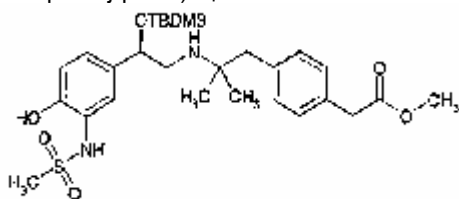
Естер приготування 22 (844мг, 1,53ммоль) додавали до розчину гідроксиду літію (71 мг, 1,69ммоль) в тетрагідрофуран:вода 10:1 (11мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 4 годин. Додавали ще гідроксид літію (142мг, 3,38ммоль) і реакційну суміш

перемішували при кімнатній температурі протягом ще 18 годин. Реакційну суміш розводили 4М розчином хлорводневої кислоти в діоксані (1,27мл, 5,0ммоль) і концентрували у вакуумі. Залишок переносили у воду (20мл) і етилацетат (20мл), органічний шар відокремлювали, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі одержуючи вказаний в заголовку продукт, 748мг.

^1H ЯМР (CO_3OD , 400МГц) δ : -0,19 (с, 3Н), -0,01 (с, 3Н), 0,79 (с, 9Н), 1,13 (д, 3Н), 2,66 (м, 1Н), 2,82 (м, 1Н), 2,84 (с, 3Н), 3,00 (м, 1Н), 3,17 (м, 1Н), 3,32 (м, 1Н), 3,42 (с, 2Н), 4,86 (м, 1Н), 6,80 (д, 1Н), 6,95 (д, 1Н), 7,00 (д, 2Н), 7,17 (д, 2Н), 7,31 (д, 1Н) м.ч.

МС (електророзпилення): m/z 537 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приготування 24: Метил (4-{2-[[[(2R)-2-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил]аміно]-2-метилпропіл]феніл}ацетат

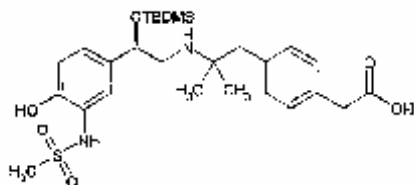


Бензилзахищений спирт приготування 15 (1,72г, 2,60ммоль) розчиняли в метанолі (40мл) і розчин обробляли 10% Pd/C (200мг) і при тиску водню 60псі при кімнатній температурі 18 годин. Реакційну суміш фільтрували через Арбоцель® і фільтрат концентрували до меншого об'єму у вакуумі. Розчин обробляли 10%Pd/C (250мг) і поміщали в атмосферу водню з тиском 60псі при кімнатній температурі на 72 години. Реакційну суміш фільтрували через Арбоцель® і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержували масло після упарювання ефіру (х3) одержуючи вказаний в заголовку продукт, 1,43г.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400МГц) δ : -0,08 (с, 3Н), 0,00 (с, 3Н), 0,80 (с, 9Н), 1,12 (д, 6Н), 2,65-3,00 (м, 7Н), 3,60 (с, 2Н), 3,70 (с, 3Н), 4,70 (м, 1Н), 6,85 (д, 1Н), 7,00-7,20 (м, 5Н), 7,35 (д, 1Н)м.ч.

МС (ХІАТ): m/z 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приготування 25: (4-{2-[[[(2R)-2-{[трет-Бутил(диметил)силіл]окси}-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил]аміно]-2-метилпропіл]феніл}оцтова кислота



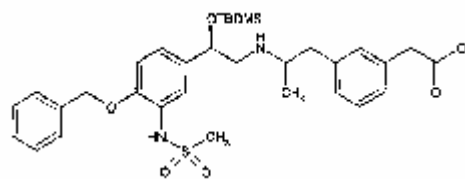
Естер приготування 24 (1,41г, 2,50ммоль) розчиняли в діоксані (16мл) і воді (2мл) і розчин обробляли по краплям 5М розчином гідроксиду натрію (3,49мл, 17,5ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 18 годин і потім концентрували у вакуумі. Залишок переносили у воду і охолоджували і потім обробляли 2М хлорводневою кислотою (8,78мл, 17,6ммоль). Розчин розводили етилацетатом і концентрували у вакуумі внаслідок поганого

розділення. Залишок упарювали з етилацетату (х3) одержуючи вказаний в заголовку продукт, 1,67г.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400МГц) δ : -0,08 (с, 3Н), 0,00 (с, 3Н), 0,85 (с, 9Н), 0,90 (с, 3Н), 0,95 (с, 3Н), 2,50-2,80 (м, 4Н), 2,85 (с, 3Н), 2,90 (с, 2Н), 4,60 (м, 1Н), 6,75-7,30 (м, 10Н) м.ч.

МС (ХІАТ): m/z 551 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приготування 26: (3-{(2R)-2-[[[(2R)-2-{4-(Бензилокси)-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}-2-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}етил]аміно]пропіл]феніл}оцтова кислота

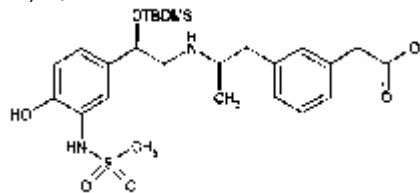


Естер приготування 6 (2,90г, 4,5ммоль) розчиняли в розчині гідроксиду літію (216мг, 9,0ммоль) у воді (30мл) і тетрагідрофурані (60мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 48 годин. Реакційну суміш підкислювали до рН 6 використовуючи 2М хлорводневу кислоту і концентрували до меншого об'єму у вакуумі. Суміш екстрагували етилацетатом (х2) і органічні розчини об'єднували і промивали розсоллом, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі одержуючи вказаний в заголовку продукт.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ : -0,21 (с, 3Н), 0,01 (с, 3Н), 0,80 (с, 9Н), 1,09 (д, 3Н), 2,54-2,61 (м, 1Н), 2,84-2,98 (м, 2Н), 3,15-3,20 (м, 1Н), 3,52 (с, 2Н), 4,91-4,94 (м, 1Н), 5,08 (с, 2Н), 6,59 (шс, 3Н), 6,90-6,93 (м, 2Н), 7,04-7,17 (м, 4Н), 7,35-7,42 (м, 5Н), 7,49 (с, 1Н) м.ч.

МС (електророзпилення): m/z 627 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приготування 27: (3-{(2K)-2-[[[(2H)-2-{[трет-Бутил(диметил)силіл]окси}-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил]аміно]пропіл]феніл}оцтова кислота



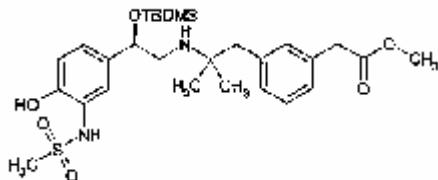
Бензилзахищений продукт приготування 26 (250мг, 0,40ммоль) додавали до суміші 20% Pd/C (30мг) і форміату амонію (126мг, 2,0ммоль) в етанолі (15мл) і реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш залишали стояти при кімнатній температурі 18 годин і потім концентрували у вакуумі. Залишок, що містить каталізатор, очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі елюювали дихлорметан:метанол:0,880аміак 95:5:0,5 до 90:10:1 до 80:20:5 одержуючи вказаний в заголовку продукт.

^1H ЯМР (CO_3OD , 400МГц) δ : -0,07 (с, 3Н), 0,12 (с, 3Н), 0,90 (с, 9Н), 1,25 (д, 3Н), 2,73-2,79 (м, 1Н),

2,95-3,05 (м, 4Н), 3,14-3,49 (м, 3Н), 3,53 (с, 2Н), 5,00-5,03 (м, 1Н), 6,96 (д, 1Н), 7,06-7,17 (м, 3Н), 7,23-7,30 (м, 2Н), 7,45 (м, 1Н) м.ч.

МС (електророзпилення): m/z 537 $[M+H]^+$, 559 $[M+Na]^+$

Приготування 28: Метил (3-{2-[[[(2R)-2-{4-(бензилокси)-3-[(метилсульфоніл)-аміно]феніл]-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]етил]аміно]-2-метилпропіл]-феніл]ацетат

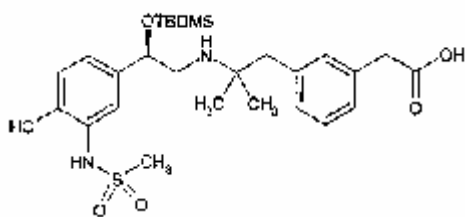


Розчин бензилзахищеного спирту приготування 21 (36,8г, 56ммоль) в етанолі (550мл) обробляли форміатом амонію (16,0г, 254ммоль) і 20% гідроксидом паладію на вугіллі (1,5г). Одержану суспензію нагрівали при 85°C протягом 2 годин. Через 2 години додавали ще 20% гідроксид паладію на вугіллі (1,0г) і нагрівання продовжували протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розділяли між етилацетатом (500мл) і 2N водним аміаком (100мл). Органічну фазу відокремлювали, сушили (сульфат магнію) і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі елюювали дихлорметан : метанол : 0,88 аміак (95:5:0,5 об'ємних) одержуючи вказаний в заголовку продукт як блідо-жовте масло (20,6г).

1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): -0,17 (с, 3Н), -0,05 (с, 3Н), 0,80 (с, 9Н), 1,07 (с, 3Н), 1,09 (с, 3Н), 2,66-2,91 (м, 7Н), 3,62 (д, 2Н), 3,69 (с, 3Н), 4,71-4,74 (м, 1Н), 6,58 (д, 1Н), 6,88 (дд, 1Н), 7,05-7,14 (м, 3Н), 7,21-7,25 (м, 1Н), 7,30 (с, 1Н) м.ч.

МС (електророзпилення): m/z 565 $[M+H]^+$

Приготування 29: (3-{2-[[[(2R)-2-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси]-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл]етил]аміно]-2-метилпропіл]феніл]оцтова кислота



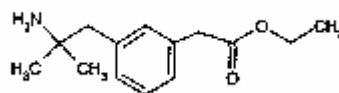
Естер приготування 28 (20,6, 36ммоль) розчиняли в тетрагідрофурани (150мл) і розчин обробляли по краплям 1М водним розчином гідроксиду літію (72мл, 72ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 72 годин. Реакційну суміш нейтралізували додаючи 1М хлорводневу кислоту (72мл, 72ммоль) і концентрували до меншого об'єму. Водну фазу декантували і залишок промивали водою (2х50мл). Залишок розчиняли в тетрагідрофурани (50мл) і толуолі (50мл) і розчинник видаляли у вакуумі

одержуючи вказану в заголовку сполуку як блідо-коричневу піну (20,17г).

1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): -0,14 (с, 3Н), 0,07 (с, 3Н), 0,83 (с, 9Н), 0,91 (м, 1Н), 1,32 (м, 6Н), 2,93 (м, 5Н), 3,23 (м, 2Н), 3,54 (м, 2Н), 4,94 (м, 1Н), 6,91 (д, 1Н), 7,03-7,16 (м, 3Н), 7,26 (м, 2Н), 7,60 (м, 1Н).

МС (ХІАТ): m/z 551 $[M+H]^+$

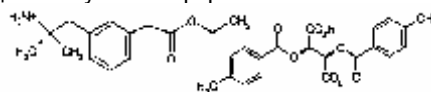
Приготування 20a : [3-(2-аміно-2-метилпропіл)-феніл]-оцтової кислоти етиловий естер



Суміш аміду з приготування 19 (151,4г, 534ммоль), тіосечовини (48,7г, 640ммоль) і оцтової кислоти (303мл) в етанолі (1,5л) нагрівали із зворотнім холодильником в атмосфері азоту протягом 5 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і суспензію концентрували у вакуумі. Залишок азеотропували з толуолом (2х900мл), обробляли етанолом (1,5л) і перемішували протягом 1 години. Твердий осад видаляли фільтруванням і фільтрат охолоджували на бані з льодом, обробляли 98% сірчаною кислотою (227мл) і перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Розчин концентрували у вакуумі видаляючи більшу частину етанолу і доводили до pH9 використовуючи водний бікарбонат натрію. Твердий осад видаляли фільтруванням і промивали водою (300мл), потім етилацетатом (1,0л). Шари об'єднаного біфазного фільтрату і промивних розчинів розділяли і водний шар екстрагували етилацетатом (1,0л + 500мл). Об'єднані етилацетатні екстракти сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі одержуючи вказану в заголовку сполуку як коричневе масло (89,5г).

1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400МГц) δ : 0,99 (с, 6Н), 1,16 (т, 3Н), 2,59 (с, 2Н), 3,61 (с, 2Н), 4,06 (к, 2Н), 7,06 (м, 3Н), 7,21 (м, 1Н)

Приготування 20b : [3-(2-аміно-2-метилпропіл)-феніл]-оцтової кислоти етиловий естер, ди-п-толуол-Л-тарtrat

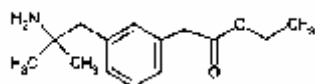


Розчин амін з приготування 20a (124,9г, 531ммоль) в ацетонітрилі (1,0л) обробляли розчином ди-п-толуол-Л-винної кислоти (194,8г, 504ммоль) в ацетонітрилі (750мл).

Одержану суспензію перемішували протягом 3 годин і твердий осад виділяли фільтруванням і промивали ацетонітрилом (2х250мл) одержуючи вказану в заголовку сполуку як майже-білу тверду речовину (210г).

1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400МГц) δ : 1,13 (с, 6Н), 1,17 (т, 3Н), 2,34 (с, 6Н), 2,78 (с, 2Н), 3,63 (с, 2Н), 4,06 (к, 2Н), 5,61 (с, 2Н), 7,02 (д, 2Н), 7,15 (д, 1Н), 7,25 (м, 5Н), 7,80 (д, 4Н)

Приготування 20c: [3-(2-Аміно-2-метил-пропіл)-феніл]-оцтової кислоти етиловий естер

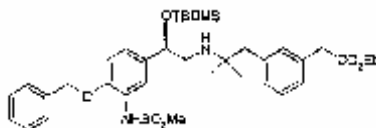


Розчин карбонату калію (37,90г, 274,22ммоль) у воді (213мл) додавали до суспензії приготування 20b (42,62г, 68,56ммоль) в пропіонітрилі (213мл) і перемішували до розчинення всіх твердих речовин. Фази розділяли і пропіонітрильну фазу промивали водою (107мл). Об'єм розчину зменшували до об'єму приблизно 30 мл при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку як пропіонітрильний розчин. Зразок видаляли і концентрували до суха одержуючи зразок для вагового аналізу і вихід становив 81%.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO, 400МГц) δ : 0,99 (с, 6H), 1,16 (т, 3H), 2,59 (с, 2H), 3,61 (с, 2H), 4,06 (к, 2H), 7,06 (м, 3H), 7,21 (м, 1H)

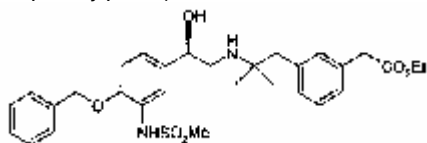
Приготування 21a:

Етил (3-{2-(((2R)-2-{трет-бутил(диметил)силіл)окси}-2-{4-бензилокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно}-2-метилпропіл)феніл)ацетат



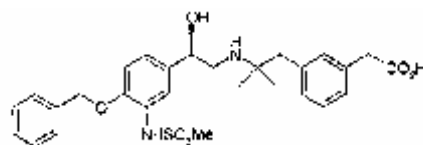
N-[2-(бензилокси)-5-((1R)-2-бром-1-{трет-бутил(диметил)силіл)окси}етил)феніл] метансульфонамід (14,34г, 27,88ммоль) додавали до розчину приготування 20с (13,12г, 55,75ммоль) в пропіонітрилі (15мл). Суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 3 днів. Розчин розводили пропіонітрилом (55мл) і охолоджували до 20-25°C. Розчин промивали 1М HCl(вод) (70мл), потім водою (35мл) і розчин безпосередньо використовували на наступній стадії, при умові 100% виходу.

Приготування 28a : Етил (R)-2-(3-{2-[2-гідрокси-2-(4-бензилокси-3-метансульфонамід)феніл)етиламіно]-2-метилпропіл)феніл)ацетат



Триетиламіну тригідрофторид (9,1мл, 8,99г, 55,76ммоль) додавали до розчину приготування 21a (18,64г, 27,88ммоль) в пропіонітрилі (72мл). Розчин перемішували при 20-25°C протягом 3 годин. Розчин гасили 5М NH₃(вод) (72мл) перемішували протягом 10 хвилин і фази розділяли. Пропіонітрильний розчин промивали водою (72мл) і розчин безпосередньо використовували на наступній стадії, при умові 100% виходу.

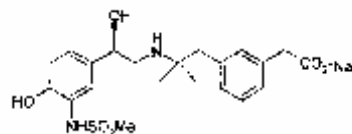
Приготування 29a: (R)-2-(3-{2-[2-гідрокси-2-(4-бензилокси-3-метансульфонамід)феніл)етиламіно]-2-метилпропіл)феніл)оцтова кислота



Розчин гідроксиду натрію (6,69г, 167,28ммоль) у воді (72мл) додавали до розчину приготування 28a (15,47г, 27,88ммоль) в пропіонітрилі (72мл). Двофазну суміш інтенсивно перемішували протягом 3 годин. Фази залишали розділятися і водну фазу промивали свіжим пропіонітрилом (72мл), потім розводили 1,4-діоксаном (72мл). pH розчину доводили до pH 6-7 додаючи 37% м/м HCl(вод) і одержану суспензію перемішували протягом однієї години. Суспензію фільтрували і промивали на фільтрувальному папері водою, сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку як майже білу тверду речовину (13,55г, 92% після 3 стадій).

^1H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ : 1,33 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 2,96 (с, 2H), 3,06-3,19 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 4,50 (м, 1H), 5,22 (с, 2H), 7,08 (д, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,24 (т, 2H), 7,27 (д, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,38 (т, 2H), 7,48 (д, 2H), 7,49 (с, 1H) м.ч.

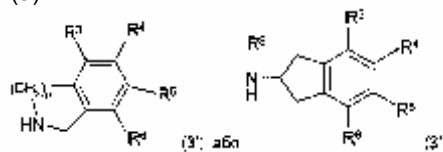
Приготування 29b: (R)-2-(3-{2-[2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-метансульфонамід)феніл)етиламіно]-2-метилпропіл)феніл)оцтової кислоти натрієва сіль



Розчин гідроксиду натрію (1,40г, 35,05ммоль) у воді (100мл) додавали до суспензії приготування 29a (18,46г, 35,05ммоль) в метанолі (600мл). Суміш гідрували над 20ваг.% гідроксидом паладію на вугіллі при 150псі і 60°C протягом 5 годин. Суміш фільтрували видаляючи залишок каталізатору і потім об'єм зменшували до 100мл при пониженому тиску. Суміш переганяли і заміняли при пониженому тиску ацетонітрилом при постійному об'ємі. Одержану суспензію фільтрували і промивали на папері ацетонітрилом, сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку як майже-білу тверду речовину (15,34г, 95%).

^1H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ : 1,07 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 2,70 (с, 2H), 2,73-2,81 (м, 2H), 2,87 (с, 3H), 3,44 (с, 2H), 4,60-4,63 (м, 1H), 6,84 (д, 1H), 6,92 (д, 1H), 7,04 (д, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,14 (д, 1H), 7,15 (т, 1H), 7,34 (с, 1H) м.ч.

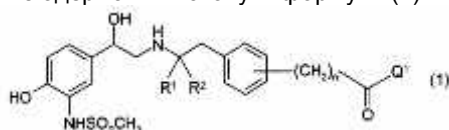
Згадані сполуки формули 29b потім можуть реагувати з придатним аміном формули NHR⁸-Q²-A (3)



в присутності звичайного конденсувального агенту, такого як гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду або дициклогексилкарбодііміду в придатному

розчиннику, такому як піридин, диметилформамід або диметилацетамід.

з одержанням сполуки формули (1):



де R^1 і R^2 є метил і є 1.

Приготування 30-106

Прийнятну карбонову кислоту з приготування 23, 25, 27 або 29 (0,15ммоль) розчиняли в розчині гідрату 1-гідроксибензотриазолу (22мг, 0,16ммоль), гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (34мг, 0,18ммоль) і N-етилдіізопропіламіну (130мкл, 0,73ммоль) в N,N-диметилформаміді (2мл). Розчин обробляли прийнятним аміном (0,23ммоль) і реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розділяли між дихлорметаном (3мл) і водою (1мл). Фази розділяли і органічний шар промивали розсолон (1мл), сушили (сульфат натрію) і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол:0,88 аміак 98:2:0 до 94:6:0,5, одержуючи бажаний продукт.





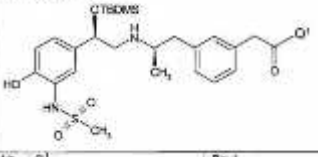






Альтернативно, наступний спосіб може бути використаний для синтезу сполук приготувань 30-106:













Розчин прийнятої карбонової кислоти з приготування 23, 25, 27 або 29 (36ммоль) в N,N-диметилформаміді (200мл) обробляють гідратом 1-гідроксибензотриазолу (5,26г, 39ммоль), прийнятним аміном (43ммоль), гідрохлоридом 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (7,5г, 39ммоль). Одержану суспензію залишають перемішуватись протягом 18 годин. Розчинник видаляють у вакуумі і залишок розділяють між дихлорметаном (400мл) і нас. вод. бікарбонатом натрію (100мл). Органічну фазу відокремлюють і промивають насиченим водним хлоридом натрію (100мл), сушать (сульфат натрію) і розчинник видаляють у вакуумі. Залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюють дихлорметан : метанол : етилацетат : 0,88 аміак (95:5:0:0,5 змінюють до 0:5:95:0), одержуючи бажаний продукт.

Приготування 30 - 85		
№	Q^1	Дані
30		1H ЯМР ($CDCl_3$, 400МГц) δ : -0,17 (с, 3H), -0,26 (с, 3H), 0,79 (с, 6H), 1,07 (м, 6H), 2,63-2,67 (м, 7H), 3,61 (м, 2H), 4,42 (м, 2H), 4,73 (м, 1H), 5,21 (м, 1H), 5,63 (м, 1H), 5,85 (д, 1H), 7,03-7,28 (м, 6H), 7,35 (м, 1H) м.ч. МС (електророзпилення) m/z 640 [M+H] ⁺
31		1H ЯМР ($CDCl_3$, 400МГц) δ : -0,17 (с, 3H), -0,26 (с, 3H), 0,80 (с, 6H), 1,07 (м, 6H), 2,62-2,68 (м, 7H), 3,58 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 4,33 (м, 2H), 4,71 (м, 1H), 5,11 (м, 1H), 5,67 (м, 1H), 5,81 (м, 2H), 6,68 (м, 1H), 7,02-7,14 (м, 5H), 7,22 (м, 1H), 7,36 (м, 1H) м.ч. МС (електророзпилення) m/z 670 [M+H] ⁺
32		1H ЯМР ($CDCl_3$, 400МГц) δ : -0,17 (с, 3H), -0,26 (с, 3H), 0,80 (с, 6H), 1,07 (м, 6H), 2,62-2,68 (м, 7H), 3,58 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 4,33 (м, 2H), 4,71 (м, 1H), 5,11 (м, 1H), 5,67 (м, 1H), 5,81 (м, 2H), 6,68 (м, 1H), 7,02-7,14 (м, 5H), 7,22 (м, 1H), 7,36 (м, 1H) м.ч. МС (електророзпилення) m/z 670 [M+H] ⁺
33		1H ЯМР ($CDCl_3$, 400МГц) δ : -0,16 (с, 3H), -0,23 (с, 3H), 0,82 (с, 6H), 1,01 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 1,22 (т, 3H), 2,65 (м, 2H), 2,71-2,80 (м, 5H), 3,50 (м, 2H), 3,91 (с, 2H), 4,41 (д, 2H), 4,66 (м, 1H), 5,20 (м, 1H), 5,72-5,93 (м, 5H), 7,06 (м, 2H), 7,19 (м, 3H), 7,36 (м, 1H) м.ч. МС (ХІАТ) m/z 654 [M+H] ⁺
34		1H ЯМР ($CDCl_3$, 400МГц) δ : -0,17 (с, 3H), -0,26 (с, 3H), 0,80 (с, 6H), 1,07 (м, 6H), 2,62-2,68 (м, 7H), 3,58 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 4,33 (м, 2H), 4,71 (м, 1H), 5,22 (м, 1H), 5,61 (м, 1H), 5,77 (м, 3H), 5,83 (м, 1H), 7,07 (м, 2H), 7,19 (м, 3H), 7,34 (м, 1H) м.ч. МС (електророзпилення) m/z 670 [M+H] ⁺
35		1H ЯМР ($CDCl_3$, 400МГц) δ : -0,17 (с, 3H), -0,26 (с, 3H), 0,80 (с, 6H), 1,04 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 2,62-2,68 (м, 7H), 2,90 (м, 2H), 4,35 (м, 2H), 4,71 (м, 1H), 5,13 (м, 1H), 5,84 (м, 1H), 5,96 (д, 1H), 7,01-7,17 (м, 7H), 7,25 (м, 1H), 7,35 (м, 1H) МС (ХІАТ) m/z 654 [M+H] ⁺
36		1H ЯМР ($CDCl_3$, 400МГц) δ : -0,17 (с, 3H), -0,26 (с, 3H), 0,80 (с, 6H), 1,04 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 2,62-2,68 (м, 7H), 2,90 (м, 2H), 4,35 (м, 2H), 4,71 (м, 1H), 5,13 (м, 1H), 5,84 (м, 1H), 5,96 (д, 1H), 7,01-7,17 (м, 7H), 7,25 (м, 1H), 7,35 (м, 1H) МС (ХІАТ) m/z 654 [M+H] ⁺
37		1H ЯМР ($CDCl_3$, 400МГц) δ : -0,17 (с, 3H), -0,26 (с, 3H), 0,80 (с, 6H), 1,04 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 2,62-2,68 (м, 7H), 2,90 (м, 2H), 4,35 (м, 2H), 4,71 (м, 1H), 5,13 (м, 1H), 5,84 (м, 1H), 5,96 (д, 1H), 7,01-7,17 (м, 7H), 7,25 (м, 1H), 7,35 (м, 1H) м.ч. МС (ХІАТ) m/z 654 [M+H] ⁺

38		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: -0.17 (s, 3H), -0.06 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 2.64-2.67 (m, 7H), 3.60 (m, 2H), 3.72 (s, 9H), 4.35 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.73 (m, 3H), 6.82 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.34 (m, 1H) m.c. MC (XAT) m/z 700 [M+H] ⁺
39		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: -0.17 (s, 3H), -0.06 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 2.64-2.67 (m, 7H), 3.60 (m, 2H), 3.72 (s, 9H), 4.35 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 6.38 (m, 2H), 6.73 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.05 (m, 5H), 7.21 (m, 1H), 7.38 (m, 1H) m.c. MC (XAT) m/z 700 [M+H] ⁺
40		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: -0.17 (s, 3H), -0.06 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 2.64-2.67 (m, 7H), 3.60 (m, 2H), 3.72 (s, 9H), 4.35 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 6.29 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.35 (m, 1H) m.c. MC (XAT) m/z 700 [M+H] ⁺
41		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: -0.19 (s, 3H), -0.11 (s, 3H), 0.74 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 2.61-2.66 (m, 7H), 3.60 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.08-7.36 (m, 5H) MC (XAT) m/z 674 [M+H] ⁺
42		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: -0.18 (s, 3H), -0.11 (s, 3H), 0.74 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 2.61-2.66 (m, 7H), 3.60 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.02-7.38 (m, 5H) MC (XAT) m/z 674 [M+H] ⁺
43		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: -0.19 (s, 3H), -0.11 (s, 3H), 0.74 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 2.61-2.66 (m, 7H), 3.60 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 6.45 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.08-7.33 (m, 5H) MC (XAT) m/z 674 [M+H] ⁺
44		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: -0.20 (s, 3H), -0.11 (s, 3H), 0.74 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 2.61-2.66 (m, 7H), 3.60 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.17 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.32 (m, 1H) MC (XAT) m/z 658 [M+H] ⁺
45		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: -0.18 (s, 3H), -0.10 (s, 3H), 0.73 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 2.59-2.66 (m, 7H), 3.59 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 6.48 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.05-7.35 (m, 7H) MC (електрооразложение) m/z 708 [M+H] ⁺
46		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: -0.18 (s, 3H), -0.10 (s, 3H), 0.73 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 2.59-2.66 (m, 7H), 3.59 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 6.54 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 7.00-7.41 (m, 7H) MC (електрооразложение) m/z 708 [M+H] ⁺
47		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: -0.25 (s, 3H), -0.10 (s, 3H), 0.72 (s, 9H), 0.92 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.21 (s, 9H), 2.58-2.62 (m, 7H), 3.15 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.85-7.28 (m, 10H) MC (електрооразложение) m/z 695 [M+H] ⁺
48		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.17 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 2.63-2.72 (m, 3H), 2.86 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.99 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 7.00-7.35 (m, 9H), 7.38 (s, 1H) m.c. MC (електрооразложение) m/z 690 [M+H] ⁺
49		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.18 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.78 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.60-2.78 (m, 3H), 3.86 (m, 4H), 5.53 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.71 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.08 (m, 5H), 7.11 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.37 (s, 1H) m.c. MC (електрооразложение) m/z 688 [M+H] ⁺

50		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.17 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 1.05 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 2.64-2.74 (m, 3H), 2.81 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.15 (s, 3H), 7.22 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.36 (m, 1H) MC (електрооразложение) m/z 774 [M+H] ⁺
51		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.17 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 2.63-2.74 (m, 3H), 2.88 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.79 (m, 3H) MC (електрооразложение) m/z 774 [M+H] ⁺
52		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.13 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 2.18-2.30 (m, 7H), 2.65-2.75 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.71-4.74 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 6.86-7.08 (m, 5H), 7.14 (s, 1H), 7.15-7.26 (m, 2H), 7.42 (s, 1H) MC (електрооразложение) m/z 688 [M+H] ⁺ , 686 [M+H] ⁺
53		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.13 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 2.70-2.79 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.74-4.77 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.43 (s, 1H) MC (електрооразложение) m/z 708 [M+H] ⁺
54		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: -0.13 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.12 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 2.70-2.82 (m, 6H), 2.92-2.95 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.74-4.77 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.05-7.10 (m, 3H), 7.14-7.21 (m, 3H), 7.22-7.23 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 3H), 7.43 (s, 1H) m.c. MC (електрооразложение) m/z 684 [M+H] ⁺
55		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.14 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.09 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.78-1.86 (m, 2H), 2.90-2.94 (m, 2H), 2.96-2.78 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 4.71-4.74 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.05-7.08 (m, 2H), 7.15-7.20 (m, 4H), 7.22-7.29 (m, 4H), 7.41 (s, 1H) m.c. MC (електрооразложение) m/z 686 [M+H] ⁺
56		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: -0.12 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.09 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 2.68-2.78 (m, 3H), 2.88-2.93 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.71-4.74 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.05-7.08 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.26-7.25 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.45-7.47 (m, 1H) m.c. MC (електрооразложение) m/z 708/710 [M+H] ⁺
57		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: -0.14 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.66-2.75 (m, 3H), 2.88-2.95 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.71-4.74 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.00-7.12 (m, 3H), 7.15-7.25 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.41 (s, 1H) m.c. MC (електрооразложение) m/z 720/722 [M+H] ⁺
58		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: -0.13 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.85-0.99 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.21-1.30 (m, 3H), 1.45-1.52 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 5H), 2.68-2.78 (m, 3H), 2.89-2.94 (m, 4H), 3.04-3.08 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 4.71-4.75 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.14-7.27 (m, 3H), 7.41 (s, 1H) m.c. MC (електрооразложение) m/z 648 [M+H] ⁺
59		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ: -0.15 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.65-2.75 (m, 3H), 2.87-2.92 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.71-4.74 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.05-7.08 (m, 2H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.15-7.31 (m, 5H), 7.40 (m, 1H) m.c. MC (електрооразложение) m/z 688/690 [M+H] ⁺
60		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: -0.18 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.80 (9H, s), 1.04 (3H, s), 1.06 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.63-2.71 (3H, m), 2.89 (4H, s, m), 3.53 (2H, s), 4.42 (2H, s), 4.67-4.70 (1H, m), 5.85 (1H, s), 7.01-7.32 (3H, m), 7.36 (1H, s) MC (електрооразложение) m/z 684 [M+H] ⁺
61		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: -0.18 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.80 (9H, s), 1.05 (3H, s), 1.06 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.62-2.72 (3H, m), 2.86 (4H, s, m), 3.51 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.67-4.70 (1H, m), 5.84 (1H, s), 7.01-7.04 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.14-7.22 (5H, m), 7.36 (1H, s) MC (електрооразложение) m/z 684 [M+H] ⁺

62		¹ H RMP (400MHz, CDCl ₃) δ: 0.00 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.27 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.81-1.70 (m, 3H), 2.29-2.33 (m, 3H), 2.73-3.06 (m, 9H), 3.08 (s, 3H), 3.69-3.68 (d, 2H), 3.92-3.99 (m, 1H), 4.91-4.94 (m, 1H), 5.92 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.52 (s, 1H) м.ч. MC (электроразделение) m/z 560 [M-H] ⁻
63		¹ H RMP (400MHz, CD ₃ OD) δ: -0.15 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 1.05 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 2.62-2.75 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.68-4.70 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.02-7.35 (m, 15H) м.ч. MC (электроразделение) m/z 715 [M-H] ⁺ , 739 [M-Na] ⁺
64		¹ H RMP (400MHz, CD ₃ OD) δ: -0.15 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.82-2.73 (m, 3H), 2.85-3.03 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.69-4.71 (m, 1H), 5.85-5.87 (m, 3H), 7.02-7.04 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.36-7.39 (m, 1H) м.ч. MC (электроразделение) m/z 682 [M-H] ⁺ , 704 [M-Na] ⁺
65		¹ H RMP (400MHz, CD ₃ OD) δ: -0.13 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 2.85-2.93 (m, 7H), 3.89 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.72-4.75 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.15-7.16 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.41-7.42 (d, 1H), 7.51-7.57 (m, 4H) м.ч. MC (электроразделение) m/z 708 [M-H] ⁺ , 730 [M-Na] ⁺
Препараты 66 - 94		
		
№	O ⁺	Дані
66		¹ H RMP (CDCl ₃ , 400MHz) δ: -0.17 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 1.00 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 2.52-2.89 (m, 8H), 3.01 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.43 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.77-6.88 (m, 4H), 7.01 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.22 (m, 4H) м.ч. MC (электроразделение) m/z 670 [M-H] ⁺
67		¹ H RMP (CDCl ₃ , 400MHz) δ: -0.16 (s, 3H), -0.08 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 1.07 (m, 3H), 2.19 (m, 5H), 2.52 (m, 2H), 2.84 (m, 6H), 3.57 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.92-7.27 (m, 8H) м.ч. MC (электроразделение) m/z 654 [M-H] ⁺
68		¹ H RMP (CDCl ₃ , 400MHz) δ: -0.19 (s, 3H), -0.15 (s, 3H), 0.73 (s, 9H), 1.11 (m, 3H), 2.80-2.89 (m, 8H), 4.41 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.02-7.33 (m, 8H) MC (XIA) m/z 694 [M-H] ⁺
69		¹ H RMP (CDCl ₃ , 400MHz) δ: -0.17 (s, 3H), -0.06 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), 1.10 (m, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.62 (m, 5H), 2.87 (m, 5H), 3.28 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.97-7.25 (m, 10H) MC (электроразделение) m/z 654 [M-H] ⁺
70		¹ H RMP (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.18 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.88 (m, 2H), 1.05 (m, 3H), 1.17 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.67 (m, 5H), 2.53 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.87 (m, 5H), 2.97 (m, 3H), 3.48 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 5.97 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.30 (s, 1H) м.ч. MC (электроразделение) m/z 630 [M-H] ⁻
71		¹ H RMP (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.17 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.01 (d, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.87 (m, 5H), 3.45 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.67 (m, 1H), 5.80 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.01-7.15 (m, 4H), 7.23-7.31 (m, 3H) MC (электроразделение) m/z 676 [M-H] ⁻

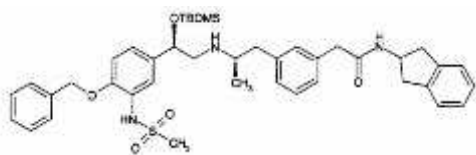
72		¹ H RMP (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.17 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.01 (d, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.87 (m, 5H), 3.45 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.67 (m, 1H), 5.80 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.28 (m, 2H) MC (электроразделение) m/z 676 [M-H] ⁻
73		¹ H RMP (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.18 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.00 (d, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.87 (m, 5H), 3.44 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.67 (m, 1H), 5.81 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.14 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 7.32 (m, 1H) м.ч. MC (электроразделение) m/z 694 [M-H] ⁺
74		¹ H RMP (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.18 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.03 (d, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.85 (m, 5H), 3.44 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.67 (m, 1H), 5.80 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.59 (d, 2H) MC (электроразделение) m/z 692 [M-H] ⁻
75		¹ H RMP (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.18 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.00 (d, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.87 (m, 5H), 3.44 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.67 (m, 1H), 5.81 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.14 (m, 4H), 7.21 (m, 2H) м.ч. MC (электроразделение) m/z 692 [M-H] ⁻
76		¹ H RMP (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.18 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.00 (d, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.87 (m, 5H), 3.44 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.44 (m, 2H) м.ч. MC (электроразделение) m/z 710 [M-H] ⁻
77		¹ H RMP (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.18 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.00 (d, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.87 (m, 5H), 3.44 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.53 (m, 2H) MC (электроразделение) m/z 710 [M-H] ⁻
78		¹ H RMP (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.16 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.00 (d, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.87 (m, 5H), 3.44 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.16-7.25 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.55 (m, 2H) MC (электроразделение) m/z 710 [M-H] ⁻
79		¹ H RMP (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.15 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.79 (s, 9H), 1.00 (d, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.88 (m, 5H), 3.85 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.57 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.84 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.31 (m, 2H) м.ч. MC (электроразделение) m/z 708 [M-H] ⁻
80		¹ H RMP (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.18 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.04 (d, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.88 (m, 5H), 3.01 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.51 (s, 1H) м.ч. MC (электроразделение) m/z 728 [M-H] ⁺
81		¹ H RMP (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.18 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.04 (d, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.88 (m, 5H), 3.01 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.56 (m, 3H) м.ч. MC (электроразделение) m/z 728 [M-H] ⁺
82		¹ H RMP (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.18 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.04 (d, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.88 (m, 5H), 3.01 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.50 (m, 3H) MC (электроразделение) m/z 762 [M-H] ⁺
83		¹ H RMP (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.18 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.04 (d, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.88 (m, 5H), 3.02 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.36 (s, 1H) MC (электроразделение) m/z 712 [M-H] ⁺

84		¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD) δ: -0.16 (с, 3H), 0.03 (с, 3H), 0.86 (с, 9H), 1.04 (д, 3H), 2.26 (с, 3H), 2.37 (с, 9H), 2.50-2.55 (м, 1H), 2.63-2.71 (м, 2H), 2.84-2.91 (м, 5H), 3.87 (с, 2H), 4.35 (с, 2H), 4.58-4.71 (м, 1H), 6.80 (д, 1H), 6.85-6.86 (м, 4H), 6.92-7.00 (м, 2H), 7.05 (м, 1H), 7.12-7.21 (м, 2H), 7.32 (м, 1H) м.ч. МС (електрооразплення) m/z 868 [M+H] ⁺ , 890 [M+Na] ⁺
85		¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD) δ: -0.16 (с, 3H), 0.02 (с, 3H), 0.85 (с, 9H), 1.05 (д, 3H), 2.51-2.55 (м, 1H), 2.65-2.72 (м, 2H), 2.85-2.92 (м, 5H), 3.49 (с, 2H), 4.56-4.71 (м, 3H), 6.82 (д, 1H), 6.95-7.00 (м, 2H), 7.05 (м, 1H), 7.11-7.20 (м, 2H), 7.33 (м, 1H), 7.41 (д, 1H), 7.51 (д, 1H) м.ч. МС (електрооразплення) m/z 728/730 [M+H] ⁺ , 750/752 [M+Na] ⁺
86		¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD) δ: -0.16 (с, 3H), -0.01 (с, 3H), 0.84 (с, 9H), 2.53-2.58 (м, 1H), 2.64-2.72 (м, 2H), 2.67-2.93 (м, 5H), 3.55 (с, 2H), 4.48 (с, 2H), 4.68-4.71 (м, 1H), 6.81 (д, 1H), 6.94-6.96 (м, 1H), 7.01-7.02 (м, 1H), 7.15-7.23 (м, 4H), 7.32 (м, 1H), 7.43-7.45 (м, 1H) м.ч. МС (електрооразплення) m/z 892 [M+H] ⁺
87		¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD) δ: -0.17 (с, 3H), 0.01 (с, 3H), 0.84 (с, 9H), 2.53-2.55 (м, 1H), 2.62-2.71 (м, 2H), 2.86-2.91 (м, 5H), 3.52 (с, 2H), 4.32 (с, 2H), 4.63-4.71 (м, 1H), 6.81 (д, 1H), 7.00-7.01 (м, 1H), 7.07-7.08 (м, 2H), 7.14-7.15 (м, 1H), 7.18-7.22 (м, 3H), 7.31 (м, 1H) м.ч. МС (електрооразплення) m/z 674 [M+H] ⁺ , 672 [M+H] ⁺
88		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400МГц) δ: -0.18 (с, 3H), 0.00 (с, 3H), 0.84 (с, 9H), 0.95 (д, 3H), 2.48 (м, 1H), 2.60 (м, 2H), 2.80 (м, 2H), 2.86 (с, 3H), 3.00 (с, 2H), 4.56 (м, 1H), 4.80 (с, 2H), 6.93 (д, 1H), 6.98 (м, 3H), 7.06 (м, 2H), 7.30 (с, 1H), 7.40 (м, 4H), 7.80 (д, 1H), 7.84 (д, 1H), 7.98 (м, 1H) м.ч. МС (електрооразплення) m/z 678 [M+H] ⁺
89		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400МГц) δ: -0.18 (с, 3H), 0.00 (с, 3H), 0.82 (с, 9H), 1.05 (д, 3H), 2.55 (м, 1H), 2.64 (м, 2H), 2.80 (м, 5H), 3.59 (с, 2H), 4.49 (с, 2H), 4.56 (м, 1H), 6.93 (д, 1H), 6.95 (д, 1H), 7.03 (д, 1H), 7.10 (с, 1H), 7.20 (м, 2H), 7.25 (м, 2H), 7.31 (с, 1H), 7.78 (т, 1H), 8.45 (д, 1H) м.ч. МС (електрооразплення) m/z 627 [M+H] ⁺
90		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400МГц) δ: -0.18 (с, 3H), 0.00 (с, 3H), 0.82 (с, 9H), 1.04 (д, 3H), 2.58 (м, 1H), 2.84 (м, 2H), 2.84 (м, 5H), 3.51 (с, 2H), 4.35 (с, 2H), 4.66 (м, 1H), 6.78 (д, 1H), 6.90 (д, 1H), 7.01 (д, 1H), 7.03 (с, 1H), 7.20 (м, 4H), 7.30 (м, 3H) м.ч. МС (електрооразплення) m/z 710 [M+H] ⁺
91		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400МГц) δ: -0.18 (с, 3H), 0.00 (с, 3H), 0.82 (с, 9H), 1.04 (д, 3H), 2.58 (м, 1H), 2.61 (м, 2H), 2.91 (м, 5H), 3.54 (с, 2H), 4.41 (с, 2H), 4.70 (м, 1H), 5.80 (д, 1H), 5.95 (д, 1H), 7.02 (д, 1H), 7.08 (с, 1H), 7.18 (д, 1H), 7.21 (д, 1H), 7.39 (с, 1H), 7.40 (д, 2H), 7.61 (д, 2H) м.ч. МС (електрооразплення) m/z 650 [M+H] ⁺
92		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400МГц) δ: -0.18 (с, 3H), 0.00 (с, 3H), 0.81 (с, 9H), 1.04 (д, 3H), 2.58 (м, 1H), 2.60 (м, 2H), 2.81 (м, 1H), 3.48 (с, 2H), 4.21 (с, 2H), 4.70 (м, 1H), 6.70 (д, 2H), 6.90 (д, 1H), 6.98 (м, 2H), 7.15 (м, 5H), 7.28 (с, 1H) м.ч. МС (електрооразплення) m/z 898 [M+H] ⁺
93		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400МГц) δ: -0.20 (с, 3H), 0.00 (с, 3H), 0.81 (с, 9H), 1.02 (д, 3H), 2.80 (м, 3H), 2.89 (м, 5H), 3.62 (с, 2H), 4.63 (м, 1H), 6.90 (д, 1H), 6.91 (д, 1H), 7.03 (м, 1H), 7.10 (д, 1H), 7.18 (с, 1H), 7.20 (м, 2H), 7.23 (м, 3H), 7.58 (д, 2H) м.ч. МС (електрооразплення) m/z 612 [M+H] ⁺
94		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400МГц) δ: -0.18 (с, 3H), 0.00 (с, 3H), 0.81 (с, 9H), 1.04 (д, 3H), 1.48 (м, 2H), 1.80 (м, 2H), 2.14 (м, 2H), 2.55 (м, 1H), 2.63 (м, 2H), 2.83 (м, 7H), 3.42 (с, 2H), 3.51 (с, 2H), 3.63 (м, 1H), 4.63 (м, 1H), 5.80 (д, 1H), 6.93 (м, 2H), 7.03 (с, 1H), 7.08 (м, 1H), 7.23 (м, 1H), 7.25 (м, 6H) м.ч. МС (електрооразплення) m/z 706 [M+H] ⁺

Приготування 95 - 102	
	МС (електрооразплення) m/z 710 [M+H] ⁺
	МС (електрооразплення) m/z 742 [M+H] ⁺
	МС (електрооразплення) m/z 742 [M+H] ⁺
	МС (електрооразплення) m/z 776 [M+H] ⁺
	МС (електрооразплення) m/z 728 [M+H] ⁺
	МС (електрооразплення) m/z 728 [M+H] ⁺
	МС (електрооразплення) m/z 728 [M+H] ⁺
	МС (електрооразплення) m/z 728 [M+H] ⁺
Приготування 103 - 105	
	МС (електрооразплення) m/z 858 [M+H] ⁺
	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) δ: -0.10 (с, 3H), 0.03 (с, 3H), 0.85 (с, 9H), 1.20 (д, 3H), 1.46 (т, 3H), 2.30-2.55 (м, 3H), 2.80 (с, 2H), 3.49 (с, 2H), 4.12 (м, 2H), 4.68 (д, 1H), 6.36 (д, 1H), 6.57 (д, 2H), 6.78-6.88 (м, 3H), 7.27-7.32 (м, 5H) м.ч. МС (електрооразплення) m/z 670 [M+H] ⁺
	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) δ: -0.02 (с, 3H), 0.00 (с, 3H), 0.90 (с, 9H), 1.10 (д, 3H), 2.30-2.40 (м, 2H), 2.60-2.80 (м, 2H), 2.80 (с, 3H), 3.0-3.1 (м, 1H), 3.55 (с, 2H), 3.65 (с, 1H), 4.50-4.60 (м, 3H), 6.20 (м, 1H), 6.42 (д, 1H), 6.60 (д, 1H), 6.90 (д, 2H), 7.00 (д, 2H), 7.20-7.40 (м, 5H) м.ч. МС (електрооразплення) m/z 625 [M+H] ⁺
	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) δ: -0.015 (с, 3H), 0.05 (с, 3H), 0.80 (с, 9H), 1.10 (д, 3H), 1.85 (м, 2H), 2.30-2.70 (м, 2H), 2.90-2.75 (м, 4H), 2.90 (с, 3H), 3.05 (м, 1H), 3.40 (м, 4H), 4.52 (м, 1H), 5.85 (м, 1H), 5.90 (д, 1H), 6.60 (д, 1H), 6.80 (д, 2H), 6.85 (д, 2H), 7.20-7.30 (м, 5H) м.ч. МС (ОАТ) m/z 584 [M+H] ⁺

Приготування 95 - 102 : не очищали за допомогою колонкової хроматографії.

Приготування 107: 2-(3-((2R)-2-((4-(бензильоксид)-3-((метилсульфонил)-аміно)феніл)-2-трет-бутил(диметил)силіл)окси)етил)амінопропілфеніл)-N-(2,3-дигідро-1 H-інден-2-іл)ацетамід

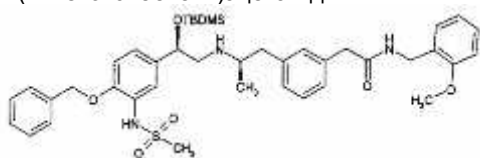


Карбонову кислоту приготування 26 (200мг, 0,32ммоль) додавали до розчину гідрату 1-гідроксибензотриазолу (48мг, 0,36ммоль), гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (74мг, 0,42ммоль), N-етилдіізопропіламіну (226мкл, 1,26ммоль) і індан-2-іламіну (51 мг, 0,42ммоль) в N,N-диметилформаміді (3мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 18 годин і потім концентрували у вакуумі. Залишок розділяли між етилацетатом і водою і органічні розчини відокремлювали, сушили (сульфат магнію) і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі елюювали дихлорметан:метанол 99:1 до 98:2 одержуючи вказаний в заголовку продукт, 157мг.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ : -0,15 (с, 3Н), 0,00 (с, 3Н), 0,85 (с, 9Н), 0,99 (м, 3Н), 2,73 (м, 8Н), 3,31 (м, 2Н), 3,28 (м, 3Н), 4,73 (м, 2Н), 5,07 (м, 2Н), 5,75 (м, 1Н), 6,91-7,11 (м, 10Н), 7,40 (м, 6Н) м.ч.

МС (ХІАТ) m/z 742 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приготування 108: 2-(3-((2R)-2-((2R)-2-(4-(бензилокси)-3-((метилсульфоніл)аміно)феніл)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]етил)аміно]пропіл)феніл)-N-(2-метоксибензил)ацетамід

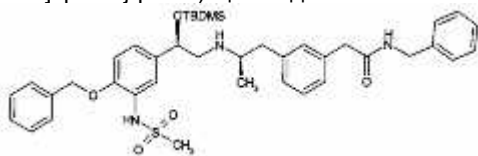


Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній для приготування 107 використовуючи карбонову кислоту приготування 26 і 2-метоксибензиламін.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ : -0,15 (с, 3Н), 0,00 (с, 3Н), 0,85 (с, 9Н), 0,99 (м, 3Н), 2,73 (м, 8Н), 3,65 (с, 3Н), 4,38 (м, 2Н), 5,08 (м, 2Н), 6,02 (м, 1Н), 6,77-7,08 (м, 7Н), 7,12 (м, 4Н), 7,40 (м, 5Н) м.ч.

МС (ХІАТ) m/z 746 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приготування 109: N-бензил-2-(3-((2R)-2-((2R)-2-(4-(бензилокси)-3-((метилсульфоніл)аміно)феніл)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]етил)аміно]пропіл)феніл)ацетамід



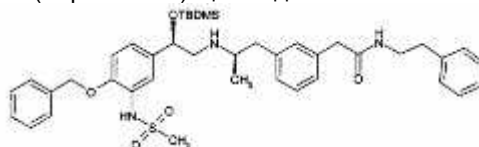
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній для приготування 107 використовуючи карбонову кислоту приготування 26 і бензиламін.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ : -0,17 (с, 3Н), 0,01 (с, 3Н), 0,86 (с, 9Н), 0,96 (м, 3Н), 2,66-2,91 (м, 8Н), 4,40 (м, 2Н), 4,69 (м, 1Н), 5,07 (м, 2Н), 5,81 (м, 1Н),

6,91 (д, 1Н), 7,04 (м, 3Н), 7,24 (м, 6Н), 7,40 (м, 6Н), 7,52 (м, 1Н) м.ч.

МС (ХІАТ): m/z 716 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приготування 110: 2-(3-((2R)-2-((2R)-2-(4-(бензилокси)-3-((метилсульфоніл)аміно)феніл)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]етил)аміно]пропіл)феніл)-M-(2-фенілетил)ацетамід



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній для приготування 107 використовуючи карбонову кислоту приготування 26 і фенетиламін.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ : -0,17 (с, 3Н), 0,00 (с, 3Н), 0,84 (с, 9Н), 0,98 (т, 3Н), 2,63-2,88 (м, 8Н), 3,43 (м, 5Н), 4,69 (м, 1Н), 5,07 (м, 2Н), 5,47 (м, 1Н), 6,93 (м, 2Н), 7,06 (м, 5Н), 7,16 (м, 4Н), 7,40 (м, 5Н), 7,49 (м, 1Н) м.ч.

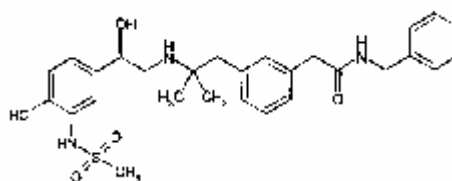
МС (ХІАТ) m/z 730 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклади 1-77

Прийнятнотезахищений спирт (0,075ммоль) розчиняли в етанолі (4мл) і розчин обробляли розчином фториду амонію (16мг, 0,43ммоль) у воді (300мкл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Якщо в осад випадав твердий осад реакційну суміш фільтрували і промивали метанол:вода (2мл, 1:1 об'ємних) одержуючи вказану в заголовку сполуку. Якщо осад не випадав реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі елюювали дихлорметан:метанол:0,88 аміак (98:2:0 змінювали до 90:10:1) одержуючи вказаний в заголовку продукт.

Альтернативно, альтернативний спосіб використовували для одержання сполук прикладів 1 - 77. Розчин прийнятнотезахищеного спирту з приготування 30-106 (25,4ммоль) в метанолі (450мл) обробляли розчином фториду амонію (6,6г, 178ммоль) у воді (200мл) і одержаний розчин нагрівали при 40°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури осад фільтрували і промивали метанол : вода (50:50 об'ємних, 100мл). Тверду речовину суспендували в етанолі (150мл) і нагрівали при 65°C протягом 30 хвилин, охолоджували до кімнатної температури і фільтрували, промивали тверду речовину діетиловим етером (50мл). Перекристалізували з водного піридину (1:1, 150мл) одержуючи бажану сполуку.

Приклад 1: N-Бензил-2-(3-((2R)-2-гидрокси-2-(4-гидрокси-3-((метилсульфоніл)аміно)феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл)феніл)ацетамід

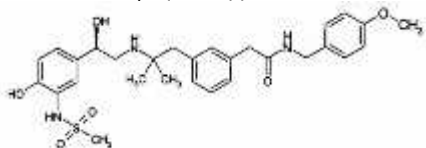


Приготування 30 (0,075ммоль) розчиняли в етанолі (4мл) і розчин обробляли розчином фториду амонію (16мг, 0,43ммоль) у воді (300мкл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол:0,88 аміак (98:2:0 змінювали до 90:10:1), одержуючи вказаний в заголовку продукт як безбарвну тверду речовину.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400МГц) δ : 1,04 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 2,68-2,93 (м, 7H), 3,53 (с, 3H), 4,37 (м, 2H), 4,60 (м, 1H), 6,84 (м, 1H), 7,02-7,28 (м, 10H), 7,37 (м, 1H)

МС (електророзпилення) m/z 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 2: 2-(3-{2-[[((2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]-феніл]етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)-N-(4-метоксибензил)ацетамід

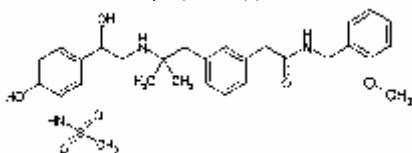


Приготування 31 (0,075ммоль) розчиняли в етанолі (4мл) і розчин обробляли розчином фториду амонію (16мг, 0,43ммоль) у воді (300мкл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол:0,88 аміак (98:2:0 змінювали до 90:10:1), одержуючи вказаний в заголовку продукт як безбарвну тверду речовину.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400МГц) δ : 1,04 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 2,65-2,89 (м, 7H), 3,52 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 4,29 (с, 3H), 4,60 (м, 1H), 6,92 (м, 3H), 6,98-7,20 (м, 7H), 7,35 (м, 1H) м.ч.

МС (електророзпилення) m/z 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 3: 2-(3-{2-[[((2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]-феніл]етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)-N-(2-метоксибензил)ацетамід

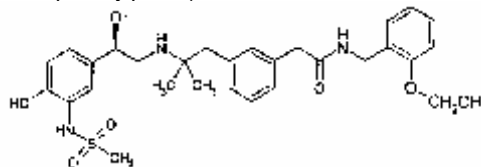


Приготування 32 (0,075ммоль) розчиняли в етанолі (4мл) і розчин обробляли розчином фториду амонію (16мг, 0,43ммоль) у воді (300мкл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол:0,88 аміак (98:2:0 змінювали до 90:10:1), одержуючи вказаний в заголовку продукт як безбарвну тверду речовину.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400МГц) δ : 1,04 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 2,65-2,91 (м, 7H), 3,56 (м, 2H), 3,71 (м, 3H), 4,35 (м, 2H), 4,42 (м, 1H), 6,81-7,23 (м, 10H), 7,37 (м, 1H)

МС (електророзпилення) m/z 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 4: N-(2-Етоксibenзил)-2-(3-{2-[[((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл]етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід

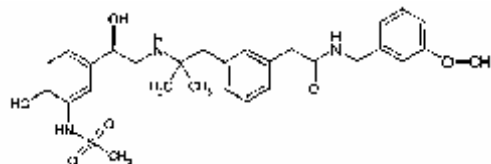


Приготування 33 (0,075ммоль) розчиняли в етанолі (4мл) і розчин обробляли розчином фториду амонію (16мг, 0,43ммоль) у воді (300мкл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол:0,88 аміак (98:2:0 змінювали до 90:10:1), одержуючи вказаний в заголовку продукт як безбарвну тверду речовину.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400МГц) δ : 1,04 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,33 (т, 3H), 1,66-1,88 (м, 7H), 3,53 (м, 2H), 4,01 (к, 2H), 4,36 (с, 2H), 4,61 (м, 1H), 6,79-6,91 (м, 3H), 7,01-7,22 (м, 7H), 7,35 (м, 1H) м.ч.

МС (електророзпилення) m/z 570 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 5: 2-(3-{2-[[((2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]-феніл]етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)-N-(3-метоксибензил)ацетамід

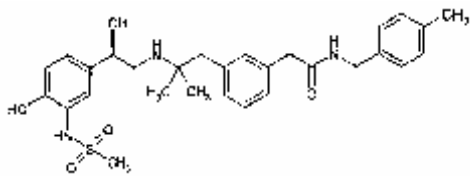


Приготування 34 (0,075ммоль) розчиняли в етанолі (4мл) і розчин обробляли розчином фториду амонію (16мг, 0,43ммоль) у воді (300мкл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол:0,88 аміак (98:2:0 змінювали до 90:10:1), одержуючи вказаний в заголовку продукт як безбарвну тверду речовину.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400МГц) δ : 1,04 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 2,65-2,91 (м, 7H), 3,56 (м, 2H), 3,71 (м, 3H), 4,35 (м, 2H), 4,42 (м, 1H), 6,78 (м, 2H), 6,85 (м, 1H), 7,00-7,22 (м, 7H), 7,38 (м, 1H) м.ч.

МС (електророзпилення) m/z 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 6: 2-(3-{2-[[((2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]-феніл]етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)-N-(4-метилбензил)ацетамід

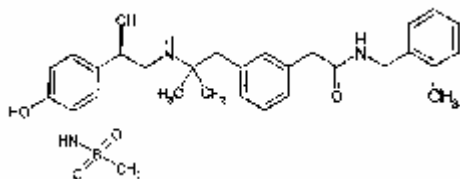


Приготування 35 (0,075ммоль) розчиняли в етанолі (4мл) і розчин обробляли розчином фториду амонію (16мг, 0,43ммоль) у воді (300мкл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол:0,88 аміак (98:2:0 змінювали до 90:10:1), одержуючи вказаний в заголовку продукт як безбарвну тверду речовину.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400МГц) δ: 1,04 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,65-2,86 (м, 7H), 3,56 (м, 2H), 4,29 (м, 2H), 4,62 (м, 1H), 6,84 (д, 1H), 6,98-7,22 (м, 9H), 7,36 (м, 1H) м.ч.

МС (електророзпилення) m/z 540 [M+H]⁺

Приклад 7: 2-(3-{2-[(2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]-феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)-N-(2-метилбензил)ацетамід

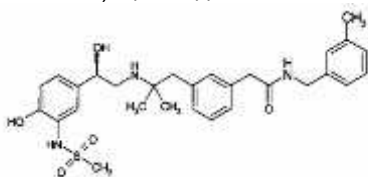


Приготування 36 (0,075ммоль) розчиняли в етанолі (4мл) і розчин обробляли розчином фториду амонію (16мг, 0,43ммоль) у воді (300мкл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол:0,88 аміак (98:2:0 змінювали до 90:10:1), одержуючи вказаний в заголовку продукт як безбарвну тверду речовину.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400МГц) δ: 1,04 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,65-2,86 (м, 7H), 3,56 (м, 2H), 4,29 (м, 2H), 4,62 (м, 1H), 6,84 (д, 1H), 6,98-7,22 (м, 9H), 7,36 (м, 1H) м.ч.

МС (електророзпилення) m/z 540 [M+H]⁺

Приклад 8: 2-(3-{2-[(2R)-2-Гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]-феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)-N-(3-метилбензил)ацетамід



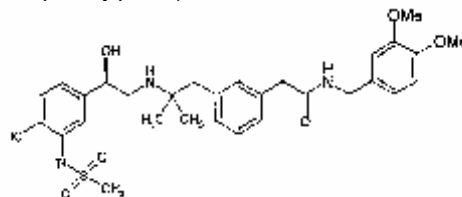
Приготування 37 (0,075ммоль) розчиняли в етанолі (4мл) і розчин обробляли розчином фториду амонію (16мг, 0,43ммоль) у воді (300мкл).

Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол:0,88 аміак (98:2:0 змінювали до 90:10:1), одержуючи вказаний в заголовку продукт як безбарвну тверду речовину.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400МГц) δ: 1,04 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,65-2,86 (м, 7H), 3,56 (м, 2H), 4,29 (м, 2H), 4,62 (м, 1H), 6,84 (д, 1H), 6,98-7,22 (м, 9H), 7,36 (м, 1H) м.ч.

МС (електророзпилення) m/z 540 [M+H]⁺

Приклад 9: N-(3,4-Диметоксибензил)-2-(3-{2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід

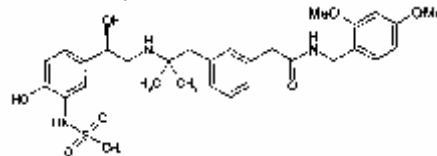


Приготування 38 (0,075ммоль) розчиняли в етанолі (4мл) і розчин обробляли розчином фториду амонію (16мг, 0,43ммоль) у воді (300мкл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол:0,88 аміак (98:2:0 змінювали до 90:10:1), одержуючи вказаний в заголовку продукт як безбарвну тверду речовину.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400МГц) δ: 1,04 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 2,66-2,90 (м, 7H), 3,64 (м, 2H), 3,68 (с, 6H), 4,28 (с, 2H), 4,62 (м, 1H), 6,76-6,88 (м, 4H), 7,00-7,21 (м, 6H), 7,38 (м, 1H) м.ч.

МС (електророзпилення) m/z 586 [M+H]⁺

Приклад 10: N-(2,4-Диметоксибензил)-2-(3-{2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід

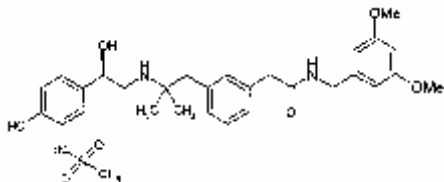


Приготування 39 (0,075ммоль) розчиняли в етанолі (4мл) і розчин обробляли розчином фториду амонію (16мг, 0,43ммоль) у воді (300мкл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол:0,88 аміак (98:2:0 змінювали до 90:10:1), одержуючи вказаний в заголовку продукт як безбарвну тверду речовину.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400МГц) δ : 1,04 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 2,66-2,90 (м, 7H), 3,64 (м, 2H), 3,68 (с, 6H), 4,28 (с, 2H), 4,62 (м, 1H), 6,40 (д, 1H), 6,47 (с, 1H), 6,85 (д, 1H), 7,00-7,21 (м, 6H), 7,35 (м, 1H)

МС (електророзпилення) m/z 586 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 11: N-(3,5-Диметоксибензил)-2-(3-{2-[[((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід



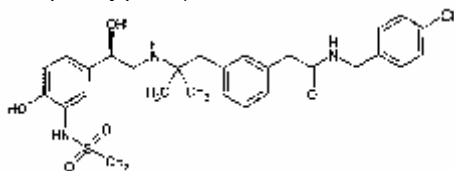
Приготування 40 (0,075ммоль) розчиняли в етанолі (4мл) і розчин обробляли розчином фториду амонію (16мг, 0,43ммоль) у воді (300мкл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол:0,88 аміак (98:2:0 змінювали до 90:10:1), одержуючи вказаний в заголовку продукт як безбарвну тверду речовину.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400МГц) δ : 1,04 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 2,66-2,90 (м, 7H), 3,64 (м, 2H),

3,68 (с, 6H), 4,28 (с, 2H), 4,62 (м, 1H), 6,32 (м, 1H), 6,37 (м, 2H), 6,83 (м, 1H), 7,01-7,20 (м, 5H), 7,37 (м, 1H)

МС (електророзпилення) m/z 586 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 12: N-(4-Хлорбензил)-2-(3-{2-[[((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід

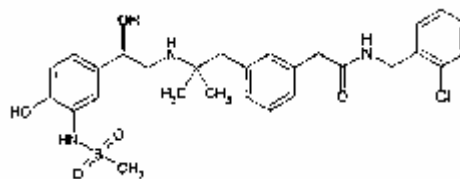


Приготування 41 (0,075ммоль) розчиняли в етанолі (4мл) і розчин обробляли розчином фториду амонію (16мг, 0,43ммоль) у воді (300мкл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол:0,88 аміак (98:2:0 змінювали до 90:10:1), одержуючи вказаний в заголовку продукт як безбарвну тверду речовину.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400МГц) δ : 1,04 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 2,66-2,91 (м, 7H), 3,54 (м, 2H), 4,37 (м, 2H), 4,62 (м, 1H), 6,84 (д, 1H), 7,00-7,26 (м, 9H), 7,36 (м, 1H)

МС (електророзпилення) m/z 560 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 13: N-(2-Хлорбензил)-2-(3-{2-[[((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід



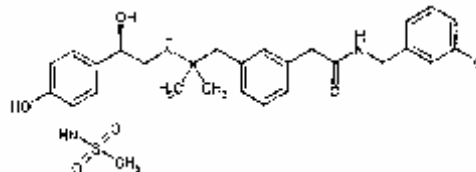
Приготування 42 (0,075ммоль) розчиняли в етанолі (4мл) і розчин обробляли розчином фториду амонію (16мг, 0,43ммоль) у воді (300мкл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол:0,88 аміак (98:2:0 змінювали до 90:10:1), одержуючи вказаний в заголовку продукт як безбарвну тверду речовину.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400МГц) δ : 1,04 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 2,66-2,91 (м, 7H), 3,54 (м, 2H),

4,37 (м, 2H), 4,62 (м, 1H), 6,84 (м, 1H), 7,00-7,26 (м, 8H), 7,38 (м, 2H)

МС (електророзпилення) m/z 560 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 14: N-(3-Хлорбензил)-2-(3-{2-[[((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід

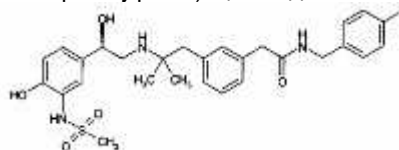


Приготування 43 (0,075ммоль) розчиняли в етанолі (4мл) і розчин обробляли розчином фториду амонію (16мг, 0,43ммоль) у воді (300мкл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол:0,88 аміак (98:2:0 змінювали до 90:10:1), одержуючи вказаний в заголовку продукт як безбарвну тверду речовину.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400МГц) δ : 1,04 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 2,66-2,91 (м, 7H), 3,54 (м, 2H), 4,37 (м, 2H), 4,62 (м, 1H), 6,84 (м, 1H), 7,01-7,29 (м, 9H), 7,36 (м, 1H)

МС (електророзпилення) m/z 560 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 15: N-(4-Фторбензил)-2-(3-{2-[[((2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл)етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід



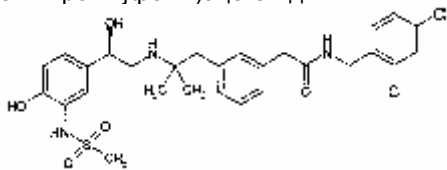
Приготування 44 (0,075ммоль) розчиняли в етанолі (4мл) і розчин обробляли розчином фториду амонію (16мг, 0,43ммоль) у воді (300мкл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом

18 годин і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури, як безбарвну тверду речовину. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол:0,88 аміак (98:2:0 змінювали до 90:10:1), одержуючи вказаний в заголовку продукт як безбарвну тверду речовину.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400МГц) δ : 1,04 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 2,67-2,90 (м, 7H), 3,53 (м, 2H), 4,32 (м, 2H), 4,61 (м, 1H), 6,83 (д, 1H), 6,96-7,23 (м, 9H), 7,35 (м, 1H)

МС (електророзпилення) m/z 544 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 16: N-(2,4-Дихлорбензил)-2-(3-{2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід

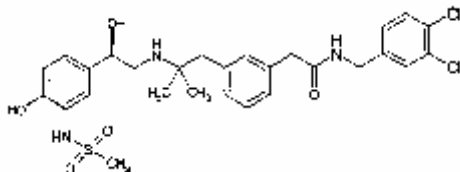


Приготування 45 (0,075ммоль) розчиняли в етанолі (4мл) і розчин обробляли розчином фториду амонію (16мг, 0,43ммоль) у воді (300мл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол:0,88 аміак (98:2:0 змінювали до 90:10:1), одержуючи вказаний в заголовку продукт як безбарвну тверду речовину.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400МГц) δ : 1,04 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 2,71-2,89 (м, 7H), 3,54 (с, 2H), 4,32 (м, 2H), 4,64 (м, 1H), 6,85 (д, 1H), 7,02-7,23 (м, 6H), 7,38 (м, 2H)

МС (електророзпилення) m/z 594 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 17: N-(3,4-Дихлорбензил)-2-(3-{2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід

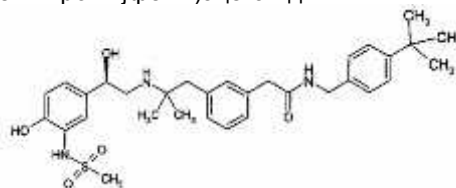


Приготування 46 (0,075ммоль) розчиняли в етанолі (4мл) і розчин обробляли розчином фториду амонію (16мг, 0,43ммоль) у воді (300мл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували і промивали метанол:вода (2мл, 1:1 об'ємних) одержуючи вказану в заголовку сполуку як безбарвну тверду речовину.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400МГц) δ : 1,04 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 2,71-2,89 (м, 7H), 3,54 (с, 2H), 4,32 (м, 2H), 4,64 (м, 1H), 6,85 (д, 1H), 7,02-7,23 (м, 6H), 7,38 (м, 2H)

МС (електророзпилення) m/z 594 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 18: N-(4-трет-Бутилбензил)-2-(3-{2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід

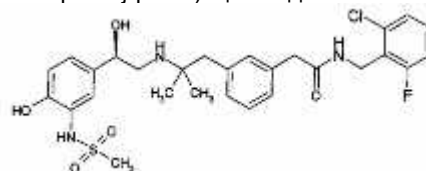


Приготування 47 (0,075ммоль) розчиняли в етанолі (4мл) і розчин обробляли розчином фториду амонію (16мг, 0,43ммоль) у воді (300мл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали дихлорметан:метанол:0,88 аміак (98:2:0 змінювали до 90:10:1), одержуючи вказаний в заголовку продукт як безбарвну тверду речовину.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400МГц) δ : 1,04 (с, 3H), 1,07 (с, 3H), 1,30 (с, 9H), 2,67-2,88 (м, 7H), 3,54 (с, 2H), 4,32 (м, 2H), 4,62 (м, 1H), 6,84 (м, 1H), 7,00-7,21 (м, 7H), 7,34 (д, 2H), 7,37 (м, 1H) м.ч.

МС (електророзпилення) m/z 582 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 19: N-(2-Хлор-6-фторбензил)-2-(3-{2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід

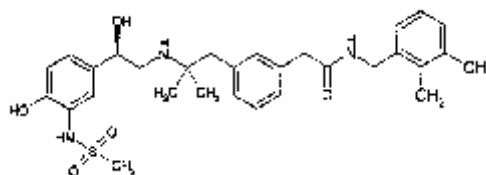


Приготування 48 (0,075ммоль) розчиняли в етанолі (4мл) і розчин обробляли розчином фториду амонію (16мг, 0,43ммоль) у воді (300мл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували і промивали метанол:вода (2мл, 1:1 об'ємних) одержуючи вказану в заголовку сполуку як безбарвну тверду речовину.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400МГц) δ : 0,89 (с, 3H), 0,90 (с, 3H), 2,54 (с, 2H), 2,63 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 3,36 (с, 2H), 4,36-4,43 (м, 3H), 6,81 (д, 1H), 6,93-7,04 (м, 4H), 7,11-7,23 (м, 3H), 7,29-7,39 (м, 2H), 8,31 (м, 1H) м.ч.

МС (електророзпилення) m/z 576 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Приклад 20: N-(2,3-Диметилбензил)-2-(3-{2-[(2R)-2-гідрокси-2-{4-гідрокси-3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}етил)аміно]-2-метилпропіл}феніл)ацетамід



Приготування 49 (0,075ммоль) розчиняли в етанолі (4мл) і розчин обробляли розчином фториду амонію (16мг, 0,43ммоль) у воді (300мкл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували і промивали метанол:вода (2мл, 1:1 об'ємних) одержуючи вказану в заголовку сполуку як безбарвну тверду речовину.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400МГц) δ: 0,95 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,60 (с, 2H), 2,66-2,70 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 3,45 (с, 2H), 4,25 (м, 2H), 4,46 (м, 1H), 6,84 (м, 1H), 6,98-7,21 (м, 8H), 8,32 (м, 1H) м.ч.

МС (електророзпилення) m/z 552 [M-H]⁻

Приклади 21 - 36		
№	Q ⁺	Дані
21		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400МГц) δ: 0,89 (м, 6H), 2,62-3,61 (м, 4H), 3,90 (с, 3H), 3,45 (с, 2H), 4,22 (м, 2H), 4,6 (м, 1H), 5,84 (д, 1H), 6,98-7,22 (м, 8H), 7,41 (д, 1H), 8,59 (м, 1H) м.ч. МС (електророзпилення) m/z 592 [M-H] ⁻
22		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400МГц) δ: 0,80 (с, 3H), 0,81 (с, 3H), 2,58 (с, 2H), 2,82-2,89 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 3,48 (с, 2H), 4,42 (м, 3H), 6,61 (м, 1H), 6,97-7,15 (м, 8H), 7,85 (с, 2H), 7,93 (с, 1H), 8,58 (м, 1H) м.ч. МС (електророзпилення) m/z 660 [M-H] ⁻
23		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400МГц) δ: 1,08 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,70-2,82 (м, 4H), 2,92 (с, 3H), 3,55 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 4,54-4,65 (м, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,96-7,03 (м, 2H), 7,05-7,12 (м, 3H), 7,16-7,26 (м, 3H), 7,40 (м, 1H) м.ч. МС (електророзпилення) m/z 554 [M-H] ⁺
24		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400МГц) δ: 1,09 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 2,72-2,83 (м, 7H), 3,81 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 4,65-4,68 (м, 1H), 6,80 (д, 1H), 7,05-7,26 (7H, м), 7,38-7,41 (м, 2H) м.ч. МС (електророзпилення) m/z 594 [M-H] ⁺
25		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400МГц) δ: 1,10 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 2,74-2,95 (м, 6H), 3,44 (т, 2H), 3,48 (с, 2H), 4,65-4,88 (м, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 7,10-7,28 (м, 8H), 7,41 (д, 1H) м.ч. МС (електророзпилення) m/z 540 [M-H] ⁺
26		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400МГц) δ: 1,09 (с, 3H), 1,11 (с, 3H), 1,79-1,85 (м, 2H), 2,60-2,64 (д, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,71-2,94 (м, 4H), 3,23 (т, 2H), 3,51 (с, 2H), 4,65-4,88 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,15-7,21 (м, 5H), 7,23-7,28 (м, 3H), 7,40 (д, 1H) м.ч. МС (електророзпилення) m/z 554 [M-H] ⁺
27		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400МГц) δ: 0,80 (с, 3H), 0,81 (с, 3H), 2,65-2,66 (м, 4H), 2,89 (с, 3H), 3,45 (с, 2H), 4,34 (д, 2H), 4,40-4,43 (м, 1H), 6,81 (д, 1H), 6,97-7,01 (м, 2H), 7,06-7,10 (м, 2H), 7,14-7,28 (м, 4H), 7,52 (д, 1H), 8,54-8,59 (м, 1H) м.ч. МС (електророзпилення) m/z 584/586 [M-H] ⁺

28		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400МГц) δ: 0,88 (с, 3H), 0,89 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,53-2,56 (м, 4H), 2,88 (с, 3H), 3,35 (с, 2H), 4,32 (д, 2H), 4,40-4,42 (м, 1H), 6,80 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 6,98-7,04 (м, 3H), 7,11-7,18 (м, 2H), 7,29 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 8,14-8,18 (м, 1H) м.ч. МС (електророзпилення) m/z 608/610 [M-H] ⁺
29		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400МГц) δ: 0,80-0,88 (м, 2H), 0,89 (с, 3H), 0,95 (с, 3H), 1,05-1,21 (м, 3H), 1,30-1,41 (м, 1H), 1,55-1,67 (м, 3H), 2,58-2,70 (м, 4H), 2,88-2,93 (м, 3H), 3,37 (с, 2H), 4,43-4,45 (м, 1H), 6,84 (д, 1H), 6,97-7,09 (м, 4H), 7,15-7,21 (м, 2H), 7,92-7,95 (м, 1H) м.ч. МС (електророзпилення) m/z 532 [M-H] ⁺
30		¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400МГц) δ: 0,91 (с, 3H), 0,93 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,56-2,70 (м, 4H), 2,89 (с, 3H), 3,41 (с, 2H), 4,40-4,45 (м, 3H), 6,81 (м, 3H), 6,98-7,00 (м, 2H), 7,05-7,08 (м, 2H), 7,14-7,25 (м, 4H), 7,31 (д, 1H), 8,15-8,18 (м, 1H) м.ч. МС (електророзпилення) m/z 574/576 [M-H] ⁺
31		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1,08 (3H, с), 1,08 (3H, с), 2,44 (3H, с), 2,67-2,85 (4H, м), 2,88 (3H, с), 3,54 (2H, с), 4,42 (2H, с), 4,63 (1H, с), 6,35 (1H, д), 7,02-7,31 (5H, м), 7,37 (1H, д). МС (електророзпилення) m/z 670 [M-H] ⁺
32		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1,05 (3H, с), 1,07 (3H, с), 2,43 (3H, с), 2,68-2,85 (4H, м), 2,89 (3H, с), 3,52 (2H, с), 4,31 (2H, с), 4,64 (1H, м), 6,86 (1H, д), 7,02-7,21 (5H, м), 7,36 (1H, д) м.ч. МС (електророзпилення) m/z 572 [M-H] ⁺
33		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1,05 (с, 3H), 1,08 (с, 3H), 1,82-1,82 (м, 2H), 2,06-2,12 (м, 2H), 2,58-2,79 (м, 7H), 2,65-2,80 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 3,45 (с, 2H), 3,61-3,68 (м, 1H), 4,90-4,93 (м, 1H), 6,85 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,17-7,21 (м, 1H), 7,35 (с, 1H) м.ч. МС (ESI) m/z 536 [M-H] ⁺
34		¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ: 0,90 (с, 3H), 0,92 (с, 3H), 2,50-2,69 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 3,40 (с, 2H), 2,58-2,79 (м, 7H), 4,38-4,43 (м, 1H), 6,80 (д, 1H), 6,94-7,40 (м, 15H), 8,37-8,40 (м, 1H) м.ч. МС (електророзпилення) m/z 602 [M-H] ⁺ , 624 [M+Na] ⁺
35		¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,02 (с, 3H), 1,04 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,23 (с, 6H), 2,85-2,78 (м, 3H), 2,84-2,89 (м, 4H), 3,45 (с, 2H), 6,34 (с, 2H), 4,61-4,63 (м, 1H), 6,82-6,86 (м, 3H), 6,99-7,01 (м, 1H), 7,06-7,20 (м, 4H), 7,35-7,36 (м, 1H) м.ч. МС (електророзпилення) m/z 568 [M-H] ⁺ , 600 [M+Na] ⁺
36		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ: 1,06 (с, 3H), 1,11 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 2,70-2,94 (м, 4H), 3,56 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,65-4,85 (м, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,07-7,08 (м, 1H), 7,10-7,13 (м, 1H), 7,17-7,27 (м, 3H), 7,41 (д, 1H), 7,49-7,56 (м, 4H) м.ч. МС (електророзпилення) m/z 594 [M-H] ⁺
Приклади 37 - 38		
37		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400МГц) δ: 1,04 (т, 3H), 1,33 (т, 2H), 2,51-2,90 (м, 8H), 3,51 (м, 2H), 4,00 (с, 2H), 4,34 (с, 2H), 5,48 (м, 1H), 6,79-7,31 (м, 11H) м.ч. МС (електророзпилення) m/z 558 [M-H] ⁺
38		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400МГц) δ: 1,06 (т, 3H), 2,20 (м, 8H), 2,85-2,82 (м, 8H), 4,31 (м, 2H), 4,58 (м, 2H), 5,47 (м, 1H), 6,79 (м, 1H), 6,89-7,22 (м, 8H), 7,27 (м, 1H) м.ч. МС (електророзпилення) m/z 540 [M-H] ⁺
39		¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400МГц) δ: 1,08 (т, 3H), 2,56-2,58 (м, 8H), 3,55 (м, 2H), 4,32 (м, 2H), 4,58 (м, 1H), 5,91 (д, 1H), 6,93-7,43 (м, 8H) MS APQ ⁺ m/z 580 [M-H] ⁺

40		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.05 (t, 3H), 1.77 (m, 2H), 2.55 (m, 4H), 2.65-2.85 (m, 5H), 3.15 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.95 (m, 3H), 7.12 (m, 4H), 7.20 (m, 3H), 7.31 (m, 1H) m.c. MS (електрооразилени) m/z 540 [M+H] ⁺
41		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 0.91 (t, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.18 (m, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.66 (m, 5H), 2.95 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.85 (m, 5H), 2.95 (d, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 5.80 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.28 (m, 1H) m.c. MS (електрооразилени) m/z 518 [M+H] ⁺
42		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.03 (t, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.84 (m, 5H), 3.53 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.07 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.28 (m, 2H) m.c. MS (електрооразилени) m/z 554 [M+H] ⁺
43		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.05 (t, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.84 (m, 5H), 3.53 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.97 (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.27 (m, 2H) m.c. MS (електрооразилени) m/z 554 [M+H] ⁺
44		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.05 (t, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.84 (m, 5H), 3.53 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.27 (m, 1H) m.c. MS (електрооразилени) m/z 580 [M+H] ⁺
45		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.05 (t, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.84 (m, 5H), 3.53 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.55 (d, 2H) m.c. MS (електрооразилени) m/z 580 [M+H] ⁺
46		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.05 (t, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.84 (m, 5H), 3.53 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.31 (m, 2H) m.c. MS (електрооразилени) m/z 580 [M+H] ⁺
47		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.05 (t, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.84 (m, 5H), 3.53 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (m, 2H) m.c. MS (електрооразилени) m/z 590 [M+H] ⁺
48		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.05 (t, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.84 (m, 5H), 3.53 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.95 (m, 3H), 7.02 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.51 (m, 2H) m.c. MS (електрооразилени) m/z 596 [M+H] ⁺
49		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.04 (t, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.83 (m, 5H), 3.53 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.00 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.73 (m, 2H) m.c. MS (електрооразилени) m/z 598 [M+H] ⁺
50		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.04 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.85 (m, 5H), 3.43 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.62 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.29 (m, 2H) m.c. MS (електрооразилени) m/z 594 [M+H] ⁺
51		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.05 (d, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.80 (s, 1H) MS (електрооразилени) m/z 614 [M+H] ⁺
52		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.05 (d, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.55 (m, 3H) m.c. MS (електрооразилени) m/z 614 [M+H] ⁺
53		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.05 (d, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.80 (m, 3H) m.c. MS (електрооразилени) m/z 648 [M+H] ⁺

54		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.08 (d, 3H), 2.57 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.85 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.80 (d, 1H), 6.83-7.24 (m, 8H), 7.28 (m, 2H), 7.30 (m, 1H) MS (електрооразилени) m/z 590 [M+H] ⁺
55		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.06 (d, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.71-2.76 (m, 2H), 2.86-2.95 (m, 5H), 3.47 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.52-4.64 (m, 1H), 6.83-6.85 (m, 3H), 6.89-7.02 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.32-7.33 (m, 1H) m.c. MS (електрооразилени) m/z 554 [M+H] ⁺ , 576 [M+Na] ⁺
56		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.04 (d, 3H), 2.51-2.56 (m, 1H), 2.69-2.74 (m, 2H), 2.83-2.95 (m, 5H), 3.47 (s, 2H), 4.58-4.62 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.87-6.98 (m, 2H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.45 (d, 1H) m.c. MS (електрооразилени) m/z 614/616 [M+H] ⁺ , 636/638 [M+Na] ⁺
57		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.07 (d, 3H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.71-2.77 (m, 2H), 2.84-2.89 (m, 5H), 3.55 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.58-4.61 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.86-6.99 (m, 1H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.11-7.23 (m, 5H), 7.29-7.30 (m, 1H), 7.41-7.44 (m, 1H) m.c. MS (електрооразилени) m/z 580/582 [M+H] ⁺ , 602/604 [M+Na] ⁺
58		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.05 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.83-2.96 (m, 5H), 3.51 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.58-4.60 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.99-7.22 (m, 5H), 7.29 (m, 1H) m.c. MS (електрооразилени) m/z 560 [M+H] ⁺ , 682 [M+Na] ⁺
59		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 0.98 (d, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.95 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.80 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.89 (d, 1H) m.c. MS (електрооразилени) m/z 562 [M+H] ⁺
60		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.05 (d, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 2.96 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.78 (d, 1H), 8.40 (d, 1H) m.c. MS (електрооразилени) m/z 613 [M+H] ⁺
61		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.05 (d, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.83 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.18 (m, 5H), 7.33 (m, 3H) m.c. MS (електрооразилени) m/z 595 [M+H] ⁺
62		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.05 (d, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.91 (m, 5H), 3.58 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.81 (d, 2H) m.c. MS (електрооразилени) m/z 537 [M+H] ⁺
63		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.04 (d, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.00 (m, 5H), 7.30 (s, 1H) m.c. MS (електрооразилени) m/z 555 [M+H] ⁺
64		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.05 (d, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.91 (m, 4H), 2.98 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.00 (m, 3H), 7.20 (m, 5H), 7.69 (d, 2H) m.c. MS (електрооразилени) m/z 458 [M+H] ⁺
65		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.05 (d, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.78 (m, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.81 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.80 (m, 3H) m.c. MS (електрооразилени) m/z 708 [M+H] ⁺

t = триплет

k = кватрет

m = мультиплет

шс = широкий синглет, наприклад, NH або OH

In vitro активність сполук формули (1)

Здатність сполук формули (1) діяти як ефективні агоністи β_2 і відповідно медіювати розслаблення гладких м'язів можна визначити шляхом вимірювання впливу стимуляції бета-2 адренергічного рецептора на стимульоване електричним полем скорочення смужок трахеї морської свинки.

Трахея морських свинок

Самців морських свинок Dunkin-Hartley (475-525 г) умертвляли удушенням CO_2 і знекровлювали через стегову артерію і виділяли трахею. З кожної тварини одержували по чотири зразки починаючи висікання зразу за глоткою і беручи 2,5 см трахеї. Шматочок трахеї розкривали розрізаючи хрящ навпроти трахейного м'яза, потім розрізали попере на шматки товщиною 3-4 хрящові кільця. Одержані зразки смужок суспендували в 5 мл органних банях використовуючи бавовняні нитки пропущені крізь верхній і нижній хрящові смужки. Смужки еквилюбрували, знімали напругу, протягом 20 хвилин в модифікованому буфері Кребса Рінгера (Sigma K0507), що містить 3 мкМ індометацину (Sigma 17378), 10 мкМ гуанетидину (Sigma G8520) і 10 мкМ атенололу (Sigma A7655), нагрівали при 37°C і газували 95% $\text{O}_2/5\%$ CO_2 , перед початковим навантаженням 1 г. Зразкам дозволяли врівноважитись протягом 30-45 хвилин, після чого вони навантажувались (до 1 г) двічі з 15-хвилинними інтервалами. Знімали зміни в напруженні і контролювали використовуючи стандартні ізометричні датчики з'єднані з системою для збору даних (виготовлений Pfizer). Після врівноваження напруження, тканини піддавали стимулюванню електричним полем (СЕП) використовуючи наступні параметри: 10 с навантаження кожні 2 хвилини, 0,1 мс довжиною імпульсу, 10 Гц і тільки максимальним вольтажем (25 вольт) протягом всього експерименту. СЕП післягангліозних холінергічних нервів в трахеї призводить до монофазних скорочень гладкого м'язу і вимірюють висоту посмикувань. Органні бані безперервно перфузують описаним вище буфером Кребса-Рінгера за допомогою перистальтичного насоса (швидкість потоку насоса 7,5 мл/хв) через експеримент, за виключенням моменту коли додають бета-2 агоніст згідно з представленим винаходом, насос тоді зупиняють на час кумулятивного дозування до бані і починають знову після досягання максимальної відповіді під час промивання.

Експериментальний протокол для оцінки сили і ефективності

Після врівноваження до СЕП, перистальтичний насос зупиняли і зразки 'затравлювали' однією дозою 300 нМ ізопреналіну (Sigma 15627) до одержання максимальної відповіді в показнику інгібування скорочення у відповідь на СЕП. Ізопреналін потім вимивали протягом 40 хвилин. Після затравки і вимивання,

будували стандартну криву по ізопреналіну для всіх тканин (Ізопреналінова крива 1) шляхом кумулятивної болюсної добавки до бані використовуючи половину \log приросту концентрації. Використовували інтервал концентрації 10^{-9} до 10^{-6} М. В кінці ізопреналінової кривої зразки промивали знову протягом 40 хвилин перед початку другої кривої, або по ізопреналіну (як внутрішній контроль), або бета-2 агоністу згідно з представленим винаходом. Відповідь на бета-2 агоніст виражали як відсоток інгібування на СЕП відповідь. Дані для бета-2 агоністу нормалізували через вираження інгібування як відсотка максимального інгібування викликаного ізопреналіном на Кривій 1. EC_{50} значення для бета-2 агоністу згідно з представленим винаходом стосується концентрації сполуки необхідної для одержання половини від максимальної дії. Дані для бета-2 агоністів згідно з представленим винаходом потім виражали як відносну силу до ізопреналіну визначену через співвідношення (EC_{50} бета-2 агоніст)/(EC_{50} ізопреналін).

Підтвердження бета-2 опосередкованої функціональної активності

Бета-2 агоністичну активність сполук, що тестуються, підтверджують використовуючи протокол описаний вище, однак, перед будівництвом кривої для бета-2 агоністу згідно з представленим винаходом, зразки попередньо інкубували (мінімум протягом 45 хвилин) з 300 нМ ICI 118551 (селективний β_2 антагоніст), що призводило у випадку бета-2 опосередкованої дії до правобічного зсуву сполукою, що тестується, кривої відповіді на дозу.

Згідно з наступною альтернативою, агоністична активність для β_2 рецептора сполуками формули (1) також може бути визначена шляхом вимірювання концентрації згідно з представленим винаходом необхідної для одержання половини від максимальної дії (EC_{50}) для β_2 рецептора.

Підготовка сполуки

10 мМ/100% ДМСО (диметилсульфоксид) готовий розчин сполуки розводили до необхідної верхньої дози 4% ДМСО. Цю верхню дозу використовують для побудування 10-точкової пів- \log кривої розведення, всі в 4% ДМСО. Ізопреналін (Sigma, I-5627) використовували як стандарт в кожному експерименті і для контрольних лунок на кожному планшеті. Дані виражали як % відповіді на ізопреналін.

Культура клітин

Клітини CHO (яєчники китайського хом'яка), що рекомбінантно експресують β_2 адренергічний рецептор людини (від Kobilka et al., PNAS 84: 46-50, 1987 і Bouvier et al., Mol Pharmacol 33: 133-139/1988 CHOrf2) вирощували в Дульбекко MEM/NUT MIX F12 (Gibco, 21331-020) доповненому 10% сироватки ембріону теляти (Sigma, F4135, Lot 90K8404 Exp 09/04), 2 мМ глутаміну (Sigma, G7513), 500 мкг/мл генетичину (Sigma, G7034) і 10 мкг/мл пуроміцину (Sigma, P8833). Клітини висівали одержуючи приблизний 90% злиття тестування.

Методика дослідження

25 мкл/лунку кожної дози сполуки переносили в цАМФ-Flashplate® (NEN, SMP004B), з 1% ДМСО як основних контролів і 100 нМ ізопреналіну, як максимальних контролів. Це розводили 1:2 додаючи 25 мкл/лунку СЕТ. Клітини трипсинізували (0,25% Sigma, T4049), промивали СЕТ (Gibco, 14040-174) і ресуспендували в стимулюючому буфері (NEN, SMP004B) одержуючи 1×10^6 клітин/мл CHO β 2. Сполуки інкубували з 50 мкл/лунку клітин протягом 1 години. Клітини потім лізували додаючи 100 мкл/лунку буферу детектування (NEN, SMP004B), що містить 0,18 мкCi/мл 125 I-цАМФ (NEN, NEX-130) і планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Визначали кількість 125 I-цАМФ зв'язаного з Flashplate® використовуючи Topcount NXT (Packard), зазвичай підраховуючи ефективність протягом 1 хвилини. Дані доза-відповідь виражали як % активності ізопреналіну і підганяли використовуючи чотири параметри сигмаїдальної підгонки.

Таким чином, було знайдено, що сполуки формули (1) згідно з представленим винаходом, що ілюструються прикладами 1-81, вище, проявляють β_2 цАМФ EC $_{50}$ між 0,02 нМ і 1 нМ. Приведена далі таблиця ілюструє активність сполук винаходу:

Приклад	EC $_{50}$ (нМ)
1	0,02
2	0,03
6	0,07
12	0,05
15	0,03
17	0,08
25	0,08
26	0,09
31	0,04
38	0,06
39	0,05
45	0,06
60	0,02
67	0,08
76	0,02