



УКРАЇНА

(19) UA (11) 74630 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07C 235/82 (2006.01)

C07C 255/60 (2006.01)

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 311/74 (2006.01)

C07C 323/40 (2006.01)

C07D 307/79 (2006.01)

C07D 213/40 (2006.01)

C07D 215/12 (2006.01)

C07D 319/00

C07D 317/52 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/335

A61K 31/41

A61K 31/435

A61P 15/00

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

(54) ПОХІДНІ N-ФЕНПРОПІЛЦИКЛОПЕНТИЛЗАМІЩЕНОГО ГЛУТАРАМІДУ ЯК ІНГІБІТОРИ НЕП ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РСЗЖ

1

2

(21) 2003098795

(22) 18.03.2002

(24) 16.01.2006

(86) PCT/IB02/00807, 18.03.2002

(31) 0107750.2

(32) 28.03.2001

(33) GB

(31) 0113112.7

(32) 30.05.2001

(33) GB

(31) 0120152.4

(32) 17.08.2001

(33) GB

(46) 16.01.2006, Бюл. № 1, 2006 р.

(72) Челленджер Стівен, GB, Кук Ендрю Саймон, GB, Гіллмор Адам Томас, GB, Міддлтон Дональд Стюарт, GB, Прайд Девід Камерон, GB, Стобі Алан, GB

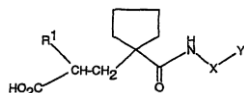
(73) ПФАЙЗЕР ІНК., US

(56) WO 9113054

WO 9110644

WO 9406756

(57) 1. Сполука формули (I), її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, поліморф або пролікарська форма



(I)

в якій R¹ є C₁₋₆алкілом, який може бути заміщений одним або більшою кількістю замісників, які можуть бути однаковими або різними, вибраними з переліку: галоген, гідрокси, C₁₋₆алкокси, гідроксис₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкоксис₁₋₆алкокси, карбоцикліл, карбоциклілокси, C₁₋₄алкоксикарбоциклілокси, гетероцикліл, гетероциклілокси, -NR²R³, -NR⁴COR⁵, -NR⁴SO₂R⁵, -CONR²R³, -S(O)_pR⁶, -COR⁷ і -CO₂(C₁₋₄алкіл); або R¹ є карбоциклілом або гетероциклілом, кожен з яких може бути заміщений одним або більшою кількістю замісників з згаданого переліку, де замісники можуть бути однаковими або різними, де згаданий перелік включає C₁₋₆алкіл; або R¹ є воднем, C₁₋₆алкокси, -NR²R³ або -NR⁴SO₂R⁵;

де R² і R³, які можуть бути однаковими або різними, є карбоциклілом або гетероциклілом (кожен з яких може бути заміщений C₁₋₄алкілом, гідрокси або C₁₋₄алкокси); або є воднем або C₁₋₄алкілом; або R² і R³, разом з атомом азоту до якого вони приєднані, утворюють піролідиніл, піперидино, морфоліно, піперазиніл або N-(C₁₋₄алкіл)піперазиніл;

R⁴ є воднем або C₁₋₄алкілом; R⁵ є C₁₋₄алкілом, CF₃, карбоциклілом, C₁₋₄алкілкарбоциклілом, C₁₋₄алкоксикарбоциклілом, гетероциклілом, C₁₋₄алкокси або -NR²R³;

R⁶ є C₁₋₄алкілом, карбоциклілом, гетероциклілом

(13) C2

(11) 74630

(19) UA

або NR^2R^3 ; і

R^7 є C_{1-4} алкілом, карбоциклілом або гетероциклілом;

p є 0, 1, 2 або 3;

X є містком $-(CH_2)_n-$ або $-(CH_2)_q-O-$ (де Y є приєднаним до кисню); де один або більша кількість атомів водню в містку X може бути замінена, незалежно, C_{1-4} алкокси; гідрокси; гідрокси C_{1-3} алкілом;

C_{3-7} циклоалкілом; карбоциклілом; гетероциклілом; або C_{1-4} алкілом, необов'язково, заміщеним одним або більшою кількістю атомів фтору або фенільних груп; n є 3, 4, 5, 6 або 7; i q є 2, 3, 4, 5 або 6; і

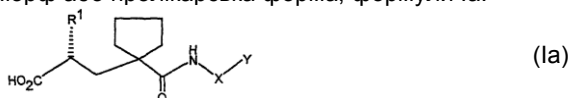
Y є фенілом або піридиллом, кожен з яких може бути заміщений однією або більшою кількістю груп R^8 , які можуть бути однаковими або різними, де R^8 є гідрокси; меркапто; галогеном; ціано; ацилом; аміно; моно(C_{1-4} алкіл)аміно; ди(C_{1-4} алкіл)аміно; карбоциклілом або гетероциклілом (будь-який з яких є, необов'язково, заміщеним C_{1-6} алкілом, галоген C_{1-6} алкілом, C_{1-6} алкокси, галоген C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілтіо або галогеном); C_{1-6} алкокси; фенокси; C_{1-6} алкілтіо; фенілтіо; або алкілом, необов'язково, заміщеним C_{1-6} алкокси, галоген C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілтіо, галогеном або фенілом; або дві R^8 групи на сусідніх атомах вуглецю разом із з'єднувальними атомами вуглецю можуть утворювати приконденсоване 5-або 6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, необов'язково, заміщене C_{1-6} алкілом, галоген C_{1-6} алкілом, C_{1-6} алкокси, галоген C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілтіо або галогеном.

2. Сполука згідно з пунктом 1, її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, поліморф або пролікарська форма, в якій R^1 є воднем, C_{1-6} алкілом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси C_{1-3} алкілом, C_{1-6} алкокси C_{1-3} алкілом або C_{1-6} алкілом заміщеним фенілом.

3. Сполука згідно з пунктом 2, її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, поліморф або пролікарська форма, в якій R^1 є воднем, C_{1-6} алкілом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси C_{1-3} алкілом або C_{1-6} алкокси C_{1-3} алкілом.

4. Сполука згідно з пунктом 3, її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, поліморф або пролікарська форма, в якій R^1 є C_{1-4} алкілом або C_{1-6} алкокси C_{1-3} алкілом.

5. Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, поліморф або пролікарська форма, формули Ia:



6. Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, поліморф або пролікарська форма, в якій X є $-(CH_2)_n-$ і де один або більша кількість атомів водню у містку X може бути замінена однією або більшою кількістю груп визначених у пункті 1.

7. Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, поліморф або пролікарська форма, в якій, коли присутній, n є 3 або 4.

8. Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, поліморф або пролікарська форма, в якій R^8 є

C_{1-6} алкілом, C_{1-6} алкокси, гідрокси, меркапто, галогеном, ціано, карбоциклілом або гетероциклілом; або дві R^8 групи на сусідніх атомах вуглецю разом із з'єднувальними атомами вуглецю можуть утворювати приконденсоване 5-або 6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене C_{1-6} алкілом, галоген C_{1-6} алкілом,

C_{1-6} алкокси, галоген C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілтіо або галогеном.

9. Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, поліморф або пролікарська форма, в якій, R^8 є карбоциклілом, а саме циклопентилом, циклопропілом, циклогексилом або фенілом.

10. Сполука згідно з будь-яким з пунктів 1-8, її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, поліморф або пролікарська форма, в якій, R^8 є гетероциклілом, а саме піридиллом, оксадіазолілом, піразолілом або триазолілом.

11. Сполука згідно з будь-яким з пунктів 1-8, її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, поліморф або пролікарська форма, в якій, коли Y є фенілом і дві R^8 групи на сусідніх атомах вуглецю разом із з'єднувальними атомами вуглецю утворюють приконденсоване 5- або 6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, і конденсованими циклічними системами є нафтил, хінолініл, ізохінолініл, індоліл, індазоліл, бензімідазоліл, бензізоксазоліл, дигідробензофураніл, бензоксазоліл, інданіл, бензізотіазоліл і бензотіазоліл.

12. Сполука згідно з пунктом 1, її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, поліморф або пролікарська форма, де сполукою є:

(2R)-2-{{1-({3-(4-метоксифеніл)пропіл)аміно}карбоніл)циклопентил}метил}пентанова кислота (Приклад 16);

3-{{1-({3-(4-метоксифеніл)пропіл)аміно}карбоніл)циклопентил}пропанова кислота (Приклад 18);

3-{{1-({3-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)пропіл)аміно}карбоніл)циклопентил}пропанова кислота (Приклад 21);

2-{{1-({3-(4-хлорфеніл)пропіл)аміно}карбоніл)циклопентил}метил}-4-метоксипентанова кислота (Приклад 15);

2-{{1-({3-(4-фторфеніл)пропіл)аміно}карбоніл)циклопентил}метил}-4-метоксибутанова кислота (Приклад 4);

4-метокси-2-{{1-({3-(4-метоксифеніл)пропіл)аміно}карбоніл)циклопентил}метил}бутанова кислота (Приклад 1);

2-{{1-({3-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)пропіл)аміно}карбоніл)циклопентил}метил}-4-метоксибутанова кислота (Приклад 11);

(2S)-2-{{1-({3-(4-хлорфеніл)пропіл)аміно}карбоніл)циклопентил}метил}-4-метоксибутанова кислота (Приклад 22) і

(2S)-2-{{1-({3-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)пропіл)аміно}карбоніл)циклопентил}метил}-4-

метоксибутанова кислота (Приклад 25).

13. Сполука згідно з пунктом 1, її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, поліморф або пролікарська форма, якою є (2S)-2-([1-((3-(4-хлорфеніл)пропіл)аміно)карбоніл]циклопентил]метил]-4-метоксибутанова кислота (Приклад 22).

14. Сполука згідно з будь-яким з пунктів 1-13, її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, поліморф або пролікарська форма, для використання як медикаменту.

15. Використання сполуки згідно з будь-яким з попередніх пунктів, її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, поліморфу або пролікарської форми, при виготовленні медикаменту для лікування або попередження стану для якого корисним є інгібування нейтральної ендопептидази.

16. Використання згідно з пунктом 15, де станом є сексуальна дисфункція у жінки або еректильна дисфункція у чоловіка.

17. Використання згідно з пунктом 16, де станом є розлад сексуального збудження у жінки.

18. Використання згідно з будь-яким з пунктів 15-17, де сполуку вводять системно.

19. Використання згідно з пунктом 18, де сполуку вводять перорально.

20. Використання згідно з будь-яким з пунктів 15-17, де сполуку вводять місцево.

21. Спосіб лікування або попередження стану, лікувальний ефект якого досягається за рахунок інгібування нейтральної ендопептидази у ссавця, при якому вводять згаданому ссавцю терапевтично ефективну кількість сполуки визначеної в будь-якому з пунктів 1-13, її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, поліморфу або пролікарської форми.

22. Спосіб згідно з пунктом 21, де стан є визначеним в пункті 16 або 17.

23. Фармацевтична композиція, що містить сполуку визначену в будь-якому з пунктів 1-13, її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, поліморф або пролікарська форма разом з фармацевтично прийнятним екіпієнтом, розріджувачем або носієм.

24. Комбінація сполуки визначеної в будь-якому з пунктів 1-13 і одного або більшої кількості активних інгредієнтів вибраних з наступного переліку:

а) інгібітор ФДЕ5, більш переважно 5-[2-етокси-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-д]піримідин-7-он (силденафіл); (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагідро-2-метил-6-(3,4-метилендіоксифеніл)-піразино[2',1':6,1]піридо[3,4-b]індол-1,4-діон (IC-351); 2-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-іл-1-сульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f]-[1,2,4]триазин-4-он (варденафіл); 5-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)піридин-3-іл]-3-етил-2-[2-метоксиетил]-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-д]піримідин-7-он; і 5-(5-ацетил-2-бутокси-3-піридиніл)-3-етил-2-(1-етил-3-азетидиніл)-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-д]піримідин-7-он і їх фармацевтично прийнятні солі;

б) інгібітор NPY Y1;

в) агоніст допаміну, такий як апоморфін або селективний агоніст D₂, D₃ або D₂/D₃, такий як праміпек-

сол і ропіринол;

г) агоніст рецептору меланокортину або модулятор або підсилювач меланокортину, переважно меланотан II, PT-14, PT-141;

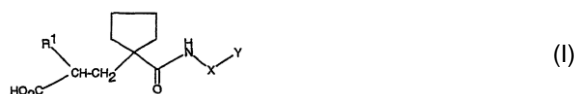
д) агоніст, антагоніст або модулятор 5HT_{2C};

е) модулятор рецептору естрогену, агоністи естрогену і/або антагоністи естрогену, переважно ралоксифен, тиболон або лазофоксифен;

є) андроген, такий як андростерон, дегідроандростерон, тестостерон, андростандіон і синтетичний андроген; і

ж) оестроген, такий як оестрадіол, оестрон, оестриол і синтетичний естроген, такий як оестроген бензоат.

25. Спосіб одержання сполуки загальної формули I



в якій R¹, X і Y є такими як визначено в будь-якому з пунктів 1-13 або її солей, при якому здійснюють:

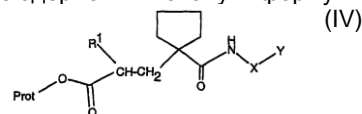
а) взаємодію сполуки формули II



в якій Prot є придатною захисною групою, з сполукою формули III

Y-X-NH₂, (III)

з одержанням сполуки формули IV;



б) зняття захисту з сполуки формули IV з одержанням сполуки формули I;

в) необов'язково, одержання солі.

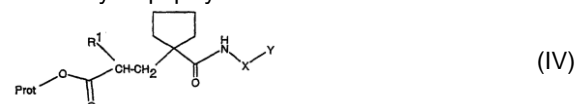
26. Спосіб згідно з пунктом 25, що крім того, здійснюють асиметричне гідрування будь-якої з сполук формули XI, XII або XIII



в яких Q є замісником на C₁₋₆алкільній групі визначеній для R¹ в пункті 1 і Prot є придатною захисною групою, з одержанням сполуки формули Iia



27. Сполука формули IV



в якій R^1 , X і Y є такими як визначено в будь-якому з пунктів 1-13 і в якій Prot є придатною захисною

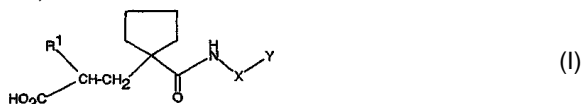
групою.

Винахід стосується інгібіторів ферменту - нейтральної ендopeптидази (НЕП), їх використання, способів їх одержання, проміжних сполук, що використовуються при їх одержанні і композицій, що містять згадані інгібітори. Ці інгібітори мають користь в різних терапевтичних галузях, включаючи лікування сексуальних дисфункцій чоловіків і жінок, особливо сексуальної дисфункції у жінок (СДЖ), особливо, коли СДЖ є розладом сексуального збудження у жінок (РСЗЖ).

НЕП інгібітори [описані в WO 91/07386 і WO 91/10644].

Використання НЕП інгібіторів для лікування СДЖ [описано в EP1 097 719-A1].

Згідно з першим аспектом, винахід забезпечує сполуку формули (I), її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, поліморфу або пролікарської форми;



в якій

R^1 є C_{1-6} алкілом, який може бути заміщений одним або більшою кількістю замісників, які можуть бути однаковими або різними, і вибирають з наступного переліку: галоген, гідрокси, C_{1-6} алкоски, гідрокси C_{1-6} алкоски, C_{1-6} алкоски C_{1-6} алкоски, карбоцикліл (переважно C_{3-7} циклоалкілом, C_{3-7} циклоалкенілом або фенілом), карбоциклілокси (переважно фенокси), C_{1-4} алкоскикарбоциклілокси (переважно C_{1-4} алкоскифенокси), гетероцикліл, гетероциклілокси, $-NR^2R^3$, $-NR^4COR^5$, $-NR^4SO_2R^5$, $-CONR^2R^3$, $-S(O)_pR^6$, $-COR^7$ і $-CO_2(C_{1-4}алкіл)$; або R^1 є карбоциклілом (переважно C_{3-7} циклоалкілом або фенілом) або гетероциклілом, кожен з яких може бути заміщений одним або більшою кількістю замісників з згаданого переліку, де замісники можуть бути однаковими або різними, і перелік яких включає C_{1-6} алкіл; або R^1 є воднем, C_{1-6} алкоски, $-NR^2R^3$ або $-NR^4SO_2R^5$;

де

R^2 і R^3 , які можуть бути однаковими або різними, є карбоциклілом (переважно C_{3-7} циклоалкілом або фенілом) або гетероциклілом (кожен з яких може бути заміщений C_{1-4} алкілом, гідрокси або C_{1-4} алкоски); або є воднем або C_{1-4} алкілом; або R^2 і R^3 разом з атомом азоту до якого вони приєднані утворюють піролідиніл, піперидино, морфоліно, піперазиніл або $N-(C_{1-4}алкіл)піперазиніл$;

R^4 є воднем або C_{1-4} алкілом;

R^5 є C_{1-4} алкілом, CF_3 , карбоциклілом (переважно фенілом), C_{1-4} алкіл карбоциклілом (переважно C_{1-4} алкілфенілом), C_{1-4} алкоскикарбоциклілом (переважно C_{1-4} алкоскифенілом), гетероциклілом, C_{1-4} алкоски або $-NR^2R^3$;

R^6 є C_{1-4} алкілом, карбоциклілом (переважно фенілом), гетероциклілом або NR^2R^3 ; і

R^7 є C_{1-4} алкілом, карбоциклілом (переважно C_{3-7} циклоалкілом або фенілом) або гетероциклілом;

p є 0, 1, 2 або 3;

X є містком $-(CH_2)_n-$ або $-(CH_2)_q-O-$ (де Y є приєднаним до кисню); де один або більша кількість атомів водню в містку X може бути замінена, незалежно, C_{1-4} алкоски; гідрокси; гідрокси C_{1-3} алкілом; C_{3-7} циклоалкілом; карбоциклілом; гетероциклілом; або C_{1-4} алкілом, необов'язково, заміщеним одним або більшою кількістю атомів фтору або фенільних груп; n є 3, 4, 5, 6 або 7; і q є 2, 3, 4, 5 або 6; і

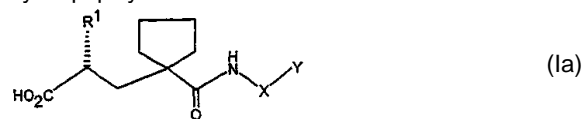
Y є фенілом або піридиллом, кожен з яких може бути заміщений однією або більшою кількістю груп R^8 , які можуть бути однаковими або різними, де R^8 є гідрокси; меркапто; галогеном; ціано; ацилом; аміно; моно(C_{1-4} алкіл)аміно; ди(C_{1-4} алкіл)аміно; карбоциклілом або гетероциклілом (будь-який з яких є, необов'язково, заміщеним C_{1-6} валкілом, галоген C_{1-6} алкілом, C_{1-6} алкоски, галоген C_{1-6} алкоски, C_{1-6} алкілтіо або галогеном); C_{1-6} алкоски; фенокси; C_{1-6} алкілтіо; фенілтіо; або алкілом, необов'язково, заміщеним C_{1-6} алкоски, галоген C_{1-6} алкоски, C_{1-6} алкілтіо, галогеном або фенілом; або

дві R^8 групи на сусідніх атомах вуглецю разом із з'єднувальними атомами вуглецю можуть утворювати приконденсоване 5-або 6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, необов'язково, заміщене C_{1-6} алкілом, галоген C_{1-6} алкілом, C_{1-6} алкоски, галоген C_{1-6} алкоски, C_{1-6} алкілтіо або галогеном.

Переважаю R^1 є воднем, C_{1-6} алкілом, C_{1-6} алкоски, C_{1-6} алкоски C_{1-6} алкілом, C_{1-6} алкоски C_{1-6} алкоски C_{1-6} алкілом або C_{1-6} алкілом заміщеним фенілом.

Більш переважно R^1 є воднем, C_{1-6} алкілом, C_{1-6} алкоски, C_{1-6} алкоски C_{1-3} алкілом (переважно метокси C_{1-3} алкілом) або C_{1-6} алкоски C_{1-6} алкоски C_{1-3} алкілом (переважно метоксиетоксиметиллом).

Ще більш переважно R^1 є C_{1-4} алкілом (переважно пропілом) або C_{1-6} алкоски C_{1-3} алкілом (переважно метокси C_{1-3} алкілом, більш переважно метоксиетиллом). Переважною групою сполук є сполука формули Ia:



Переважаю n є 3 або 4, більш переважно 3. Переважаю q є 2 або 3, більш переважно 2.

Переважаю X є $-(CH_2)_n-$, де один або більша кількість атомів водню у зв'язку X може бути замінена однією або більшою кількістю груп зазначених для X в першому аспекті.

Переважаю R^8 є C_{1-6} алкілом, C_{1-6} алкоски, гідрокси, меркапто, галогеном, ціано, карбоциклілом або гетероциклілом; або дві R^8 групи на сусідніх атомах вуглецю разом із з'єднувальними атомами вуглецю можуть утворювати приконденсоване 5-або 6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене C_{1-6} алкілом, галоген C_{1-6} алкілом, C_{1-6} алкоски, галоген C_{1-6} алкоски, C_{1-6} алкілтіо або галогеном.

Коли R⁸ є карбоциклілом, переважними групами є циклопентил, циклопропіл, циклогексил або феніл.

Коли R⁸ є гетероциклілом, переважними групами є піридил, оксадіазоліл, піразоліл або триазоліл.

Коли Y є фенілом і дві R⁸ групи на сусідніх атомах вуглецю разом із з'єднувальними атомами вуглецю утворюють приконденсоване 5-або 6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, переважними конденсованими системами є нафтил, хінолініл, ізохінолініл, індоліл, індазоліл, бензімідазоліл, бензізоксазоліл, дигідробензофураніл, бензоксазоліл, інданіл, бензізотіазоліл і бензотіазоліл. Переважними сполуками винаходу є:

(2R)-2-{{1-({3-(4-метоксифеніл)пропіл}аміно)карбоніл}циклопентил}метил}-пентанова кислота (Приклад 16),

3-{{1-({3-(4-метоксифеніл)пропіл}аміно)карбоніл}циклопентил}пропанова кислота (Приклад 18),

3-{{1-({3-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)пропіл}аміно)карбоніл}циклопентил}-пропанова кислота (Приклад 21),

2-{{1-({3-(4-хлорфеніл)пропіл}аміно)карбоніл}циклопентил}метил}-4-метоксибутанова кислота (Приклад 15),

2-{{1-({3-(4-фторфеніл)пропіл}аміно)карбоніл}циклопентил}метил}-4-метоксибутанова кислота (Приклад 4),

4-метокси-2-{{1-({3-(4-метоксифеніл)пропіл}аміно)карбоніл}циклопентил}-метил}бутанова кислота (Приклад 1),

2-{{1-({3-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)пропіл}аміно)карбоніл}циклопентил}метил}-4-метоксибутанова кислота (Приклад 11),

(2S)-2-{{1-({3-(4-хлорфеніл)пропіл}аміно)карбоніл}циклопентил}метил}-4-метоксибутанова кислота (Приклад 22), і

(2S)-2-{{1-({3-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)пропіл}аміно)карбоніл}циклопентил}-метил}-4-метоксибутанова кислота (Приклад 25).

Особливо переважною сполукою є (2S)-2-{{1-({3-(4-хлорфеніл)пропіл}аміно)карбоніл}циклопентил}метил}-4-метоксибутанова кислота (Приклад 22).

Якщо не вказано інше, будь-яка алкільна група може бути розгалуженою або нерозгалуженою і містить від 1 до 6 атомів вуглецю, переважно від 1-4 і особливо 1-3 атомів вуглецю.

Якщо не вказано інше, будь-яка карбоциклільна група містить 3-8 кільцевих атомів, і може бути насиченим, ненасиченим або ароматичним. Переважними насиченими карбоциклільними групами є циклопропіл, циклопентил або циклогексил. Переважні ненасичені карбоциклільні групи містять до 3 подвійних зв'язків. Переважною ароматичною карбоциклільною групою є феніл. Термін карбоциклічний повинен інтерпретуватись подібно. На додаток, термін карбоцикліл включає будь-яку конденсовану комбінацію карбоциклільних груп, наприклад, нафтил, фенантрин, інданіл і інденіл.

Якщо не вказано інше, будь-яка гетероциклільна група містить 5-7 кільцевих атомів до 4 з яких можуть бути гетероатомами, такими як азот, кисень і сірка, і може бути насиченою, ненасиченою

або ароматичною. Прикладами гетероциклільних груп є фурил, тієніл, піроліл, піролініл, піролідиніл, імідазоліл, діоксоланіл, оксазоліл, тіазоліл, імідазолініл, імідазолідиніл, піразоліл, піразолініл, піразолідиніл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, триазоліл, тіадіазоліл, піраніл, піридил, піперидиніл, діоксаніл, морфоліно, дитіаніл, тіоморфоліно, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, піперазиніл, сульфоланіл, тетразоліл, триазиніл, азеїніл, оксазеїніл, тіазеїніл, діазеїніл і тіазолініл. Крім того, термін гетероцикліл включає конденсовані гетероциклільні групи, наприклад, бензімідазоліл, бензоксазоліл, імідазопіридиніл, бензоксазиніл, бензотіазиніл, оксазоліпіридиніл, бензофураніл, хінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, дигідрохіназолініл, бензотіазоліл, фталімідо, бензофураніл, бензодіазеїніл, індоліл і ізоіндоліл. Термін гетероцикліл повинен інтерпретуватись подібно. Галоген означає фтор, хлор, бром або йод.

Для запобігання повторень, якщо не вказано інше, термін заміщений означає заміщений однією або більшою кількістю визначених груп. У випадку коли групи можуть бути вибрані з переліку альтернативних груп, групи, що вибираються, можуть бути однаковими або різними.

Для запобігання повторень, термін незалежно означає, що коли більше ніж один замісник вибраний з ряду можливих замісників, ці замісники можуть бути однаковим або різними.

Фармацевтично або ветеринарно прийнятними солями сполук формули I, які містять основний центр є, наприклад, нетоксичні кислотнадитивні солі утворені неорганічними кислотами, такими як хлорводнева, бромводнева, йодводнева, сірчана і фосфорна кислота, з карбоновими кислотами або з органосульфоновими кислотами. Прикладами є HCl, HBr, HI, сульфатні або бісульфатні, нітратні, фосфатні або гідрофосфатні, ацетатні, бензоатні, сукцинатні, сахаратні, фумаратні, малеатні, лактатні, цитратні, тартратні, глюконатні, камсилатні, метансульфонатні, етансульфонатні, бензолсульфонатні, п-толуолсульфонатні і памоатні солі. Сполуки винаходу також можуть забезпечувати фармацевтично і ветеринарно прийнятні солі металів, зокрема, нетоксичні солі лужних лужноземельних металів, з основами. Прикладами є солі натрію, калію, алюмінію, кальцію, магнію, цинку, діоламіну, оламіну, етилендіаміну, триметаміну, холіну, мегуламіну і діетаноламіну. Для ознайомлення з придатними фармацевтичними солями [дивіться Berge et al., J.Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977; P.L.Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217; i Bighley et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, New York 1996, Volume 13, page 453-497].

В подальшому, сполуки, їх фармацевтично прийнятні солі, їх сольвати і поліморфи, визначені в будь-якому з аспектів винаходу або переважних втіленнях (за винятком проміжних сполук в хімічних процесах) згадуються як "сполуки винаходу".

Фармацевтично прийнятними сольватами сполук винаходу є їх гідрати.

Сполуки винаходу і проміжні сполуки можуть мати один або більшу кількість хіральних центрів і тому існувати у вигляді ряду стереоізомерних форм. Всі стереоізомери і їх суміш включені в ра-

мки представленого винаходу.

Індивідуальні енантиомери можна одержати за допомогою різноманітних відомих для хіміка методик, таких як вискоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) відповідного рацемату використовуючи придатний хіральний носій або за допомогою фракційної кристалізації діастереоізомерних солей одержаних за допомогою реакції відповідного рацемату з придатною оптично-активною основою, в залежності від обставин. Переважною оптично-активною основою є псевдоефедрин (дивіться Приготування 69).

Розділення діастереомерів можна здійснити за допомогою загальновідомих методик, наприклад, за допомогою фракційної кристалізації, хроматографії або ВЕРХ.

Сполуки винаходу можуть існувати у вигляді однієї або більшої кількості таутомерних форм. Всі таутомери і їх суміші включені в рамки представленого винаходу.

Наприклад, заявлений 2-гідроксипіридиніл також буде перетворюватись у його таутомерну форму, α -піридоніл.

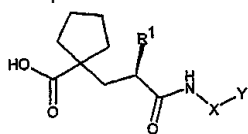
Спеціалісту в цій галузі повинно бути зрозуміло, що деякі захищені похідні сполук винаходу, які можуть бути одержані до фінальної стадії зняття захисту, можуть не мати фармакологічної активності самі по собі, але можуть, в деяких випадках, вводиться перорально або парентерально і після цього метаболізувати у тілі у сполуки винаходу, які є фармакологічно активними. Такі похідні можуть тому бути описані як "проліки". Крім того, деякі сполуки винаходу можуть виступати як проліки інших сполук винаходу.

Всі захищені похідні і проліки сполук винаходу включені в межі винаходу. Приклади придатних пролікарських форм сполук представленого винаходу [описані в *Drugs of Today*, Volume 19, Number 9, 1983, pp.499-538 і в *Topics in Chemistry*, Chapter 31, pp.306-316 і в "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1 (розкриття яких включено сюди в якості посилання)].

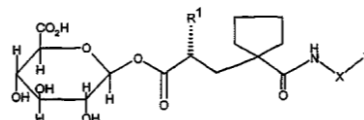
Спеціалісту цій галузі повинно бути зрозуміло, що деякі замісники, відомі спеціалісту в цій галузі як "про-замісники", [наприклад, як описано H.Bundgaard in "Design of Prodrugs"] (розкриття цього документу включено сюди в якості посилання) можуть бути замінені прийнятними функціональними групами, коли функціональні групи присутні в сполуках винаходу.

Переважаючими проліками сполук винаходу є: естери, естери карбонатів, гемі-естери, естери фосфатів, нітроестери, сульфатоестери, сульфоксиди, амідни, карбамати, азо-сполуки, фосфораміди, глікозиди, етери, ацеталі і кеталі.

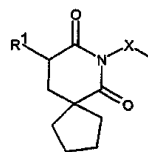
Дослідження метаболізму пролікарського засобу показують, що *in vivo* сполуки формули I можуть утворювати наступні сполуки, які також є інгібіторами НЕП.



(VIII)



(IX)



(X)

Ці метаболіти утворюються, зокрема, коли R^1 є метоксиетиллом і $-XY$ є 3-(4-хлорфеніл)пропілом.

Винахід також стосується всіх придатних ізотопних варіацій сполук винаходу. Ізотопною варіацією є сполука, в якій, принаймні, один атом замінений атомом, що має теж саме атомне число, але атомну масу, що відрізняється від атомної маси, яка зазвичай зустрічається в природі. Прикладами ізотопів, що можуть бути включені в сполуки винаходу є ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору і хлору, такі як 2H , 3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl , відповідно. Деякі ізотопічні варіації винаходу, наприклад, такі в які включені радіоактивні ізотопи, такі як 3H і ^{14}C , корисні при дослідженнях лікарських препаратів і/або в якості субстратів для дослідження розподілення в тканинах. Тритійовані, тобто, 3H , і вуглець-14, тобто, ^{14}C , ізотопи є особливо переважними, що обумовлено легкістю їх одержання і детектування. Крім того, заміщення важчими ізотопами, такими як дейтерій, тобто, 2H , може мати деякі терапевтичні переваги, що обумовлюється більшою метаболічною стабільністю, наприклад, підвищується період напіврозкладу *in vivo* або зменшується доза, що потребується, і, тому, в деяких випадках це може бути більш вигідніше. Ізотопічні варіації сполук винаходу можна одержати використовуючи загальновідомі, такі як методи, що описані в Прикладах і Приготуваннях нижче, шляхом заміни неміченого ізотопного реагенту на мічений ізотопом реагент.

Сполуки винаходу є інгібіторами цинкзалежної нейтральної ендopeптидази EC.3.4.24.11., і пропонується, що сполуки винаходу будуть лікувати захворювання приведені нижче. Цей фермент включений в руйнування деяких біоактивних олігопептидів, розщепленні пептидних зв'язків на амінокінці гідрофобних амінокислотних залишків. Пептидами, що метаболізуються, є передсердечні натрійуретичні пептиди (ПНП), бомбезин, брадикинін, кальцитонін, гензалежний пептид, ендотеліні, енкефаліни, нейротензин, речовина P і вазоактивний інтестинальний пептид. Деякі з цих пептидів мають значну вазодилаторну і нейрогормональну функцію, діуретичну і натрійуретичну активність або медують поведінку.

Таким чином, сполуки винаходу, інгібуючи нейтральну ендopeптидазу EC.3.4.24.11. можуть підсилювати біологічну активність біоактивних пептидів. Таким чином, зокрема, сполуки корисні при лікуванні ряду розладів, включаючи гіпертензію, легеневу гіпертензію, периферичне васкулярне захворювання, серцеву недостатність, стенокардію, ниркову недостатність, гостру ниркову недостатність, періодичний набряк, хворобу Менієра, гіперальдостеронемію (первинну і вторинну) і гі-

перкальцинурию. Крім того, оскільки вони здатні підсилювати дію ANF сполуки корисні при лікуванні глаукоми. Завдяки їх здатності інгібувати нейтральну ендопептидазу E.C.3.4.24.11 сполуки винаходу можуть мати активність в інших терапевтичних областях включаючи, наприклад, лікування менструальних розладів, передчасних пологів, прееклампсії, ендометріозу і розладів репродуктивної системи (особливо безплідності чоловіків і жінок, синдрому полікістозу яєчників, відторгнення трансплантату). Також сполуки винаходу будуть лікувати астму, запалення, лейкемію, біль, епілепсію, афективні розлади, деменцію і геріатричні розлади, ожиріння і гастроінтестинальні розлади (особливо діарею і синдром подразненого кишечника), покращувати ранозагоєння (особливо діабетичних і венозних виразок і мозольних абсцесів), септичний шок, модулювати секрецію шлункової кислоти, лікувати гіперренінаемію, кістозний фіброз, рес-теноз, діабетичні ускладнення і атеросклероз. В переважному втіленні сполуки винаходу є корисними при лікуванні жінок і сексуальної дисфункції жінок.

Сполуки винаходу є особливо корисними при лікуванні СДЖ (особливо РСЗЖ) і сексуальної дисфункції чоловіків (особливо ерективільної дисфункції у чоловіків (ЕДЧ)).

У відповідності з винаходом, СДЖ можна визначити як труднощі або нездатність жінки одержати задоволення при сексуальному вираженні. СДЖ є загальним терміном для декількох різноманітних сексуальних розладів у жінок [Leiblum, S.R. (1998). Визначення класифікація сексуальних розладів у жінок приведена в Int. J.Impotence Res., 10, S104-S106; Berman, J.R., Berman, L. & Goldstein, I. (1999). Female sexual dysfunction: Incidence, pathophysiology, evaluations і treatment options. Urology, 54, 385-391]. Жінка може мати недостатнє бажання, складності із збудженням або оргазмом, біль при статевому контакті або комбінацію цих проблем. Деякі типи захворювань, лікувань, травм або психологічних проблем можуть викликати СДЖ. Цілю терапії є лікування підтипів СДЖ, надмірного бажання і розладів збудження.

Категорії СДЖ найкраще визначаються при порівнянні їх з фазами нормальної сексуальної відповіді жінки: бажання, збудження і оргазм [Leiblum, S.R. (1998). Визначення і класифікація сексуальних розладів у жінок приведена в Int. J.Impotence Res., 10, S104-S106]. Бажання або лібідо є шляхом сексуального вираження. Його проявлення часто включають сексуальні думки або при знаходженні в компанії цікавого партнера, або коли жінки піддаються впливу інших еротичних стимуляторів. Збудження є васкулярною відповіддю на сексуальне стимулювання, важливим компонентом якого є генітальний прилив крові і включає збільшення змащуваності вагіни, розтягування вагіни і збільшення генітальної сприйнятливості. Оргазмом є вивільненням сексуального напруження, що є кульмінаційним моментом збудження.

Однак, СДЖ має місце коли жінка має неадекватну або незадоволену відповідь на будь-яку з цих фаз, зазвичай бажання, збудження або оргазм. Категоріями СДЖ є гіпоактивне сексуальне

бажання, розлад сексуального збудження, розлад оргазму і біль при статевому акті. Хоча сполуки винаходу будуть покращувати генітальну відповідь на сексуальне стимулювання (як у розладі сексуального збудження у жінок), при цьому вони також можуть зменшувати обумовлений цим біль, турбування і дискомфорт обумовлені статевим актом і таким чином лікувати інші сексуальні розлади у жінок.

Гіпоактивне сексуальне бажання присутнє якщо жінка не має або має мале бажання до сексу, і не має або має незначну кількість сексуальних думок або фантазій. Цей тип СДЖ може бути викликаний низьким рівнем тестостерону, внаслідок природної менопаузи або хірургічної менопаузи. Іншими причинами є хвороба, медикаменти, втома, депресія і тривога.

Розлад сексуального збудження у жінок (РСЗЖ) характеризується неадекватно генітальною відповіддю на сексуальне збудження. Геніталії не зазнають притоку крові, що характеризує нормальне сексуальне збудження. Стінки вапни слабо змащуються, для того щоб статевий акт був безболісним. Оргазм перешкоджається. Розлад збудження може бути спричинений зменшенням рівню оестрогену при менопаузі або після народження дитини і під час лактації, також як і в наслідок хвороби, з васкулярними компонентами, такими як діабет і атеросклероз. Іншими причинами, що до цього приводять є лікування діуретиками, антигістамінами, антидепресантами (наприклад SSRI) або антигіпертензивними агентами.

Сексуальні болі (наприклад диспареунія і вагінізм) характеризуються болем внаслідок статевого акту і можуть бути викликані медикаментами, які зменшують змащування, ендометріозом, запаленням тазу, запаленням кишок або проблемами сечоспускового тракту.

Розповсюдженість СДЖ складно визначити, оскільки термін охоплює декілька типів проблем, деякі з яких є складними у вимірюванні і визначенні, і тому інтерес до лікування СДЖ є відносно новим. Багато сексуальних проблем жінок обумовлені або безпосередньо з процесом старіння жінок або хронічними захворюваннями, такими як діабет і гіпертензія.

Оскільки СДЖ містять декілька підтипів, що виражають симптоми на декількох фазах циклу сексуальної відповіді, існує не один вид терапії. Існуюче лікування СДЖ принципово сконцентовано на психологічних проблемах або проблемах співвідношень. Поступово розвивається лікування СДЖ у більш клінічний бік, що ґрунтується на наукових дослідженнях цієї медичної проблеми. Не всі сексуальні скарги жінок є фізіологічними з точки зору патофізіології, особливо для тих осіб, які можуть мати компонент васкулогенічної дисфункції (наприклад, РСЗЖ), що повністю охоплює всі сексуальні скарги. На сьогоднішній день відсутні лікарські засоби для лікування СДЖ. Емпіричним лікуванням лікарськими засобами є введення оестрогену (місцево або як замінююча гормональна терапія), андрогени або психотропні лікарські засоби, такі як буспірон або тразодон. Ці види лікування часто є незадовільними в наслідок низької ефективності або небажаних сторонніх ефектів.

Оскільки виник інтерес до лікування СДЖ фармакологічними шляхами, терапія включає наступні: психологічні рекомендації, змащувальні засоби, що продаються без рецепту, і досліджувані кандидати, включаючи лікарські засоби, що використовуються для лікування інших станів. Цими медикаментами є гормональні агенти, або тестостерон, або комбінації оестрогену і тестостерону і нові васкулярні лікарські засоби, що мають покращену ефективність при лікуванні еректильної дисфункції у жінок. Жоден з цих агентів не показав значної ефективності при лікуванні СДЖ.

Діагностичне і Статистичне Керівництво (DSM) IV Американської асоціації психіатрів дає наступне визначення розладу сексуального збудження у жінок (PC3Ж): "постійна або рецидивна нездатність досягати або підтримувати до завершення сексуальної активності адекватну змащувально-набухаючій відповіді на сексуальне збудження. Порушення повинні викликати вказані страждання або міжпартнерські складності.

Відповіддю на збудження є звуження кровоносних судин у тазу, вагінальне змащування і збільшення і набухання зовнішніх геніталій. Причини розладу визначаються страждання або міжпартнерськими складностями.

PC3Ж є високорозповсюдженим сексуальним розладом, що впливає на жінок до-, під час- і після менопаузи (+HRT). Це пов'язано з супутніми розладами, такими як депресія, кардіоваскулярні захворювання, діабет і УГ розладами.

Первинними наслідками PC3Ж є недостатній приток крові/набухання, недостатнє змащування і недостатня насолоджувальна генітальна чутливість. Вторинним наслідком PC3Ж є зменшення сексуального бажання, або при статевому акті і складності в досягненні оргазму.

Нещодавно було запропоновано, що це є наслідком васкулярних проблем для, принаймні, частини пацієнтів з симптомами PC3Ж [Goldstein et al., *Int. J. Impot. Res.*, 10, S84-S90.1998] з даними одержаними на тваринах, що підтверджують це припущення [Park et al., *Int. J. Impot. Res.*, 9, 27-37, 1997].

Засобами для лікування PC3Ж, які знаходяться на стадії дослідження ефективності, є засоби, що використовуються для лікування еректильної дисфункції у чоловіків, які промотують циркулювання в геніталіях чоловіків. Вони включені в два типи рецептур, пероральні або сублінгвальні медикаменти (Апоморфін, Фентоламін, інгібітори фосфодієстерази типу 5 (ФДЕ5), наприклад, Силденафіл), і простагландин (PGE₁) що вводяться або призначаються трансуретрально чоловікам і місцево в геніталії жінкам.

Сполуки винаходу є корисними завдяки забезпеченню засобів для відновлення нормального сексуального збудження, а саме шляхом збільшення генітального потоку крові, що призводить до вагінального, кліторного і губного приливу крові. Це приводить до збільшення вагінальної змащованості через передачу плазмою, збільшення вагінального задоволення і збільшення генітальної чутливості. Однак, сполуки винаходу забезпечують засоби, що відновлюють або підсилюють нормальну сексуальну відповідь на збудження.

Без зв'язку з теорією, ми вважаємо, що нейропептиди, такі як вазоактивний інтестинальний пептид (VIP) є основним нейротрасмітерним кандидатом у контролі відповіді на сексуальне збудження у жінок, особливо у контролюванні генітального потоку крові. VIP і інші нейропептиди деградується/метаболізуються НЕП ЕС 3.4.24.11. Таким чином, НЕП інгібітори будуть потенційними ендogenous вазорелаксантами діючи на вивільнення VIP під час збудження. Це буде приводити до лікування PC3Ж, наприклад, завдяки збільшенню генітального потоку крові і відповідно генітального притоку крові. Ми показали, що селективні інгібітори НЕП ЕС 3.4.24.11 збільшують стимульоване тазовим нервом і VIP-індуковане збільшення вагінального і кліторального потоку крові. Крім того, селективні НЕП інгібітори збільшують VIP і нервоопосередковане розслаблення виділених стінок вапини.

Таким чином, представлений винахід є корисними оскільки вони допомагають забезпечити засоби для відновлення нормальної відповіді на сексуальне збудження, а саме, збільшують генітальний потік крові, що призводить до вагінального, кліторального і губного притоку крові. Це буде призводи до збільшення вагінальної змащованості через трансдукцію плазми, збільшення вагінальної податливості і збільшення вагінальної чутливості. Однак, представлений винахід забезпечує засоби для відновлення або надають силу нормальній сексуальній відповіді на збудження.

Сексуальною дисфункцією у чоловіків є еректильна дисфункція у чоловіків, розлади еяколяції, такі як передчасна еяколяція (ПЕ), аноргазмія (нездатність досягти оргазму) і розлади бажання, такі як гіпоактивне сексуальне бажання (відсутність інтересу до сексу).

Повинно бути зрозуміло, що всі посилення стосовно лікування включають зцілююче, паліативне і профілактичне лікування.

Сполуки винаходу знайшли застосування в наступних підпопуляціях пацієнтів з СДЖ: молоді жінки, жінки похилого віку, доменопаузальні, менопаузальні, постменопаузальні жінки з або без гормон заміщуючою терапією.

Сполуки винаходу знайшли застосування у пацієнтів з СДЖ, що виникають в наслідок:

i) Васкулогенетичної етіології, наприклад, кардіоваскулярних або атеросклеротичних захворювань, гіперхолестеринемії, куріння цигарок, діабету, гіпертензії, радіації і перінеальної травми, травматичного ушкодження підвздошно-підчеревної васкулярної системи зовнішніх статевих органів.

ii) Нейрогенної етіології, такої як ушкодження спинного мозку або захворювання центральної нервової системи, включаючи розсіяний склероз, діабет, Паркінсонізм, цереброваскулярні травми, периферична нейропатія, травма або радикальна операція на тазу.

iii) Гормонально/ендокринної етіології, такі як дисфункція гіпоталомічно/слизово/гонадної вісі, або дисфункція яєчок, дисфункція підшлункової залози, хірургічна або медична кастрація, дефіцит андрогену, високі рівні циркулюючого пролактину, наприклад, гіперпролактенемія, природна менопа-

уза, передчасне порушення овуляції, гіпер і гіпотіроїдизм.

iv) Психогенної етіології, такі як депресія, обсесивно-компульсивний розлад, тривога, післяпологова депресія/"Бебі Блюз", емоціональні і родинні проблеми, проявлення тривоги, родинні сварки, дисфункціональні відношення, сексуальні фобії, релігійні обмеження або травматичний попередній досвід.

v) Сексуальні розлади викликані лікарськими засобами в наслідок терапії селективним інгібітором повторного поглинання серотоніну (SSR) і іншими антидепресантами (трициклінами і основними транквілізаторами), анти-гіпертензивними терапіями, симпатолітичними препаратами, хронічна оральна контрацептивна терапія.

Пацієнти з незначним або середнім ступенем ЕДЧ повинні одержати користь від лікування сполукою винаходу і пацієнти з серйозним ЕДЧ також можуть одержати користь. Однак, попередні дослідження вказують на те, що швидкість відповіді у пацієнтів з незначним, середнім і серйозним ЕДЧ буде більшим в комбінації з інгібітором ФДЕ5. Незначна, середня і серйозна ЕДЧ будуть термінами відомими середньому спеціалісту в цій галузі, але більш детальну інформацію можна знайти в [The Journal of Urology, vol 151, 54-61 (Jan 1994)].

Сполуки винаходу знайшли використання в наступних підпопуляціях пацієнтів ЕДЧ: психогенних, ендогенних, нейрогенних, артеріогенних, викликаних ліками сексуальних розладах (лактогенних) і сексуальних розладах обумовлених кавернозальними факторами, особливо веногенними випадками. Ці групи пацієнтів описані більш детально в [Clinical Andrology vol 23, no.4, p.773-782, і розділ 3 книги I. Eardley і K.Sethia "Erectile Dysfunction-Current Investigation and Management, опублікована Mosby-Wolfe].

Сполуки винаходу можна одержати відомим чином з використанням різних шляхів. В наступних схемах реакції і потім, якщо не вказано інше, R^1 , n, X і Y є визначеними в першому аспекті. Ці способи складають наступні аспекти винаходу.

У всьому описі загальні формули позначені римськими цифрами I, II, III, IV і т.д.

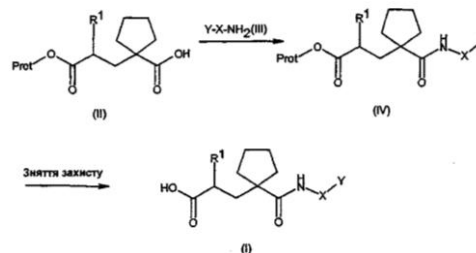
Підгрупи загальних формул позначені як Ia, Ib, Ic і т.д., IVa, IVb, IVc і т.д.

Сполуки загальної формули I можна одержати за допомогою реакції сполуки формули II (в якій Prot є придатною захисною групою) з аміном формули III одержуючи сполуки формули IV після чого піддають зняттю захисту (дивіться Схема 1). Переважними умовами реакції для стадії конденсації кислота/амін є реакція II з III (або з її аміно сіллю) в присутності активуючого агента, необов'язково каталізатору, і надлишку кислотного акцептора, в придатному розчиннику. Особливо переважними умовами проведення реакції є взаємодія II (1-1,5 еквіваленти), III (або її сіллю 1-1,5 еквіваленти), в присутності 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (WSCDI) або N,N'-дициклогексилкарбодііміду (DCC) (1,1-1,3 еквіваленти), гідрату 1-гідроксибензотриазолу (HOBT) або диметиламінопіридину (DMAP) (1,05-1,2 еквіваленти), N-метилморфоліну (NMM) або триетиламіну (2,3-3 еквіваленти), в диметилформаміді

або дихлорметані при температурі від кімнатної до 90°C протягом 16-18 годин.

Наступними особливо переважними умовами реакції є взаємодія II (1-1,5 еквіваленти) і 1,1'-карбонілдіімідазолу (1-1,5 еквіваленти) в придатному розчиннику (такому як тетрагідрофуран, ізопропілацетат або толуол) з наступним додаванням III (або її аміносолі, в якій у випадку органічної основи, такої як триетиламін або основа Хюніга, є присутнім) при температурі реакції від кімнатної температури до 90°C.

Схема 1



Альтернативно, стадію конденсації кислота/амін можна провести через хлорид кислоти в присутності надлишку акцептору кислоти, в придатному розчиннику. Хлорид кислоти видна виділити або він може бути одержаний in situ. Переважними умовами реакції є взаємодія хлориду кислоти II (1-1,1 еквіваленти), III (або її солі, 1-1,5 еквіваленти), триетиламіну або N-метилморфоліну (1,4-10 еквівалентів), в дихлорметані при кімнатній температурі протягом 24 годин. Сполуки формули II можуть бути перетворені у хлорид кислоти in situ шляхом обробки оксалілхлоридом в дихлорметані в присутності каталітичної кількості диметилформаміду протягом 2 годин при кімнатній температурі.

Способи зняття захисту з кислотної групи залежить від захисної групи. Приклади методик захисту/зняття захисту дивіться "Protective groups in Organic synthesis", TW Greene and PGM Wutz.

Наприклад, коли Prot є трет-бутилом, умовами зняття захисту є взаємодія IV з трифтороцтовою кислотою/дихлорметан (1:1-2,5 об'ємних), при кімнатній температурі протягом 2-18 годин, необов'язково, в присутності поглинача карбокатиону, наприклад анізолу (10 еквівалентів). Коли X або Y містять гідроксигрупу, може бути необхідним основний гідроліз проміжного естеру трифтороцтової кислоти. Альтернативна методика зняття захисту, коли Prot є трет-бутилом, включає обробку IV хлорводневою кислотою в дихлорметані при кімнатній температурі протягом 3 годин. Для усунення сумнівів, Prot є трет-бутилом дається в якості прикладу і не призначений для обмеження трет-бутилом.

Спосіб згідно з Схемою 1 утворює наступний аспект винаходу.

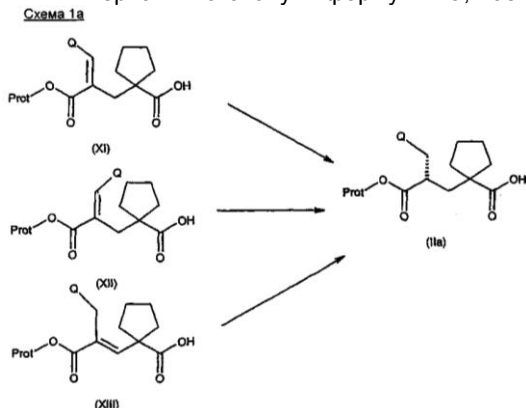
Проміжні сполуки загальної формули IV є новими. Відповідно до наступного аспекту, винахід забезпечує сполуку формули IV.

Ряд сполук формули II є відомими з літератури [дивіться EP274234-B1 і WO9113054]. Інші сполуки формули II можна одержати аналогічним чином.

Сполуки загальної формули I і II, в яких R^1 не є воднем, мають хіральний центр на вуглеці приєднаному до R^1 . Окремі енантіомери можуть бути

одержані за допомогою різних методик відомих спеціалістам в цій галузі, таким як, одержання відповідних оптично чистих проміжних сполук або шляхом розділення. Переважним способом розділення є використання (+)-псевдоефедринової солі [дивіться WO9113054], Приклад 10 тут).

Альтернативно сполуки формули IIa, тобто хі-



Типовими умовами гідрування є обробка сполуки формули XI, XII або XIII [або її органічна або неорганічна сіль (наприклад, натрієва сіль)] з придатним асиметричним каталізатором гідрування при підвищеному тиску водню в придатному розчиннику. Переважні каталізatori містять один або більшу кількість хіральних лігандів, переважно хіральні фосфінові ліганди, скоординовані з придатним перехідним металом (наприклад родій, рутеній, іридій, паладій). Переважними каталізаторами є:

[(R)-(+)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилхлор(пара-цимен)]рутенію хлорид [J.Org. Chem. 1994, 59, 3064-76];

[(S)-3,3',4,4',5,5'-гексаметил(6,6'-дифеніл)-2,2'-дііл]біс(дифенілфосфіно)рутенію біс(трифторацетат) [дивіться WO 01/94359];

[(R)-(-)-4,12-біс(діізопропілфосфіно)-[2,2]-пара-циклофано-(1,5-циклооктадієн)]родію (I) тетрафторборат [J.Am. Chem. Soc. 1997, 119, 6207-6208];

[біс-((2S,5S)-2,5-диметил-1-фенілфосфолано)(1,5-циклооктадієн)]родію (I) тетрафторборат [Tetrahedron: Asymm., 1991, 2, 569-92]; і

[(R)-(6,6'-диметоксибіфеніл)-2,2'-дііл]біс(дифенілфосфіно)рутенію біс(трифторацетат) [EP398132].

Переважаючими умовами реакції є тиск водню до 150 псі і температура реакції від 0 до 100°C (переважно 50-60°C). Переважними розчинниками є протонні, такі як метанол або етанол.

На схемі 1a, сполука формули (XIII) є переважним вихідним матеріалом.

Спосіб схеми 1a складає наступний аспект винаходу.

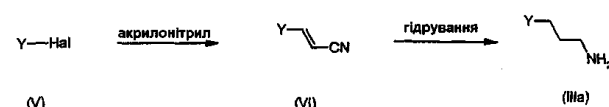
Альтернативно сполуки формули I і IV можна одержати безпосередньо шляхом асиметричного гідрування ненасичених сполук, що відповідають XI, XII і XIII.

Сполуки формули IIIa, тобто сполуки формули III, в яких X є $-(CH_2)_3-$, можуть бути одержані згідно з реакційною Схемою 2. Спочатку, сполуки формули V піддають реакції Хека з акрилонітрилом в присутності придатної каталітичної системи, такої як паладій і надлишок основи, такої як триетиламін

ральні сполуки формули II, в яких R^1 є, необов'язково, заміщеним C_{1-6} алкілом (де Q є замісником на C_{1-6} алкільній групі визначеній для R^1 в першому аспекті), можна одержати асиметричним гідруванням сполуки формули XI, XII, або XIII відповідно за реакційною схемою 1a.

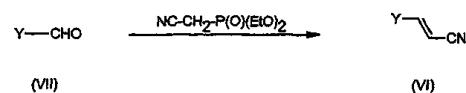
або 4-метилморфолін, одержуючи сполуки формули VI. Типовими умовами реакції є 1,0-1,5 еквіваленти арилгалоїду, 3 еквіваленти основи, 0,1 еквіваленти паладієвого каталізатору (переважно ацетату паладію (II)), 0,2 еквіваленти фосфінового ліганду (переважно три-о-толілфосфін) в 1,4-діоксані, ацетонітрилі або ДМФА (переважно ацетонітрилі) при температурі кипіння. Сполуки формули VI потім піддають каталітичному гідруванню одержуючи сполуки формули IIIa. Типовими умовами гідрування є обробка VI нікелем Ренея в етанолі або метанолі при тиску 15-150 псі і 25 і 80°C. Переважно в етанолі при 30 псі і 25°C.

Схема 2



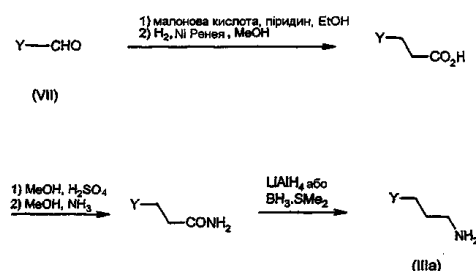
Альтернативно сполуки формули VI можна одержати згідно реакційною схемою 3 за допомогою реакції сполуки VII з діетилціанометилфосфонатом. Типовими умовами реакції є взаємодія діетилціанометилфосфонату з придатною основою (наприклад гідрид натрію, літій хлорид/основа Хюніга або етоксид натрію) в придатному розчиннику при кімнатній температурі (наприклад дихлорметан, тетрагідрофуран або діетиловий етер) після чого додають сполуку формули VII.

Схема 3



Альтернативно сполуки формули IIIa можна одержати згідно з Схемою 4.

Схема 4



Інші сполуки формули (III), (V), (VI) і (VII) або легко одержати з комерційних джерел; відомих в цій галузі; або можна одержати з сполук відомих з попереднього рівня техніки використовуючи способи відомі в цій галузі або використовуючи методи описані тут (дивіться розділ Приклади і Приготування).

Всі з приведених вище реакцій і способів одержання нових вихідних сполук, що використовуються в попередніх методиках є загальновідомими. Прийнятні реагенти і умови реакцій для їх проведення або одержання, також як методики виділення бажаних продуктів будуть добре відомі

спеціалісту в цій галузі з посиланням на попередню літературу і Приклади і Приготування приведені тут.

Фармацевтично прийнятну сіль сполуки формули (I) можна легко одержати шляхом змішування разом розчинів сполуки формули (I) і бажаної кислоти або основи, як необхідно. Сіль можна виділити з розчину і зібрати фільтруванням або можна одержати після випарювання розчинника.

Сполуки винаходу [особливо (2S)-2-{{1-((3-(4-хлорфеніл)пропіл)аміно)карбоніл}циклопентил}метил}-4-метоксибутанова кислота (Приклад 22)] можна об'єднувати з одним або більшою кількістю активних інгредієнтів вибраних з наступного переліку:

1) Один або більша кількість природних або синтетичних простагландинів або їх естерів. Придатними простагландинами для використання тут є сполуки, такі як алпростадил, простагландин E₁ простагландин E₀, 13, 14-дигідропростагландин E₁, простагландин E₂ епростинол, природні, синтетичні і напівсинтетичні простагландини і їх похідні включаючи такі, [що описані в WO-00033825 і/або патенті US 6,037,346 опублікованому 14 березня 2000] всі з яких включені сюди як посилання, PGE₀, PGE₁, PGA₁, PGB₁, PGF_{1α}, 19-гідрокси PGA₁, 19-гідрокси-PGB₁, PGE₂, PGB₂, 19-гідрокси-PGA₂, 19-гідрокси-PGB₂, PGE_{3α}, карбопрост, трометамін, динопрост, трометамін, динопростон, ліпопрост, гемепрост, метенопрост, сульпростун, тіапрост і оксисилат.

2) Один або більша кількість антагоністів α-адренергічного рецептору, також відомих як α-адренорецептори, або α-рецептори, або α-блокатори. Придатними сполуками придатними для використання тут є: блокатори α-адренергічних рецепторів, [як описано в заявці PCT WO99/30697 опублікованій 14 червня 1998], в якій, описуються α-адренергічні рецептори і опис якої включений сюди як посилання і включає, селективні блокатори α1-адренорецептору або α2-адренорецептору і неселективні блокатори адренорецептору, придатними блокаторами α1-адренорецептору є: фентоламін, фентоламін мезилат, тразодон, алфузозин, індорамін, нафтопідил, тамсулозин, дапіпразол, феноксибензамін, ідазоксан, ефераксан, йохімбін, алкалоїди раувольфії, Рекордати 15/2739, SNAP 1069, SNAP 5089, RS 17053, SL 89,0591, доксазозин, теразозин, абаноквіл і празозин; α2-блокатори [з патенту US 6,037,346 14 березня 2000] дибенарнін, толазолін, тримазозин і дибенарнін; α-адренергічні рецептори як описано [в патентах US: 4,188,390; 4,026,894; 3,511,836; 4,315,007; 3,527,761; 3,997,666; 2,503,059; 4,703,063; 3,381,009; 4,252,721 і 2,599,000] кожен з яких включений сюди як посилання; блокаторами α2-адренорецептору є: клонідин, параверін, параверін гідрохлорид, необов'язково в присутності каріотонічного агента такого як пірксамін.

3) Один або більша кількість NO-донорів (NO-агоністів). Придатними NO-донорами корисними тут є органічні нітрати, такі як моно-, ди або три-нітрати або органічні естери нітратів, включаючи тринітрат гліцерилу (також відомий як нітрогліцерин), 5-мононітрат ізосорбіду, динітрат ізосорбіду, тетранітрат пентаеритритолу, тетранітрат еритри-

тилу, нітропрусід натрію (SNP), 3-морфоліносид-нонімін, мольсидомін, S-нітрозо-N-ацетилпеніциламін (SNAP) S-нітрозо-N-глутатіон (SNO-GLU), N-гідрокси-L-аргінін, амлінітрат, лінсідомін, лінсідомін хлоргідрат, (SIN-1) S-нітрозо-N-цистеїн, діазенію діолати, (NONOати), 1,5-пентандінітрат, L-аргінен, женьшень, зізфі, молсидомін, Re-2047, похідні нітрозильованого максизиліту, такі як NMI-678-11 і NMI-937, [як описано в опублікованій заявці PCTWO 0012075].

4) Один або більша кількість відкривачів або модуляторів кальцієвих каналів. Придатними відкривачами/модуляторами кальцієвих каналів для використання тут є нікорандил, кромокалін, левкромакалін, лемакалін, кліазоксид, міноксидил, чарібдотоксин, глбурид, 4-амініпіридин, BaCl₂.

5) Один або більша кількість допамінергічних агентів, переважно апоморфін або селективні D₂, D₃ або D₂/D₃ агоністи, такі як праміпексол і ропіринол [як заявлено в WO-0023056, PNU95666 (як заявлено в WO-0040226)].

6) Один або більша кількість вазодилаторних агентів. Придатними вазодилаторними агентами для використання тут є німодепін, пінацидил, цикланделат, ізоксупрін, хлорпрумазин галоперідол, Res 15/2739, тразодон.

7) Один або більша кількість агоністів тромбосану A2.

8) Один або більша кількість агентів активних по відношенню ЦНС.

9) Один або більша кількість алкалоїдів ріжки. Придатними алкалоїдами ріжки є [описані в патенті US 6,037,346 опублікованому 14 березня 2000] і включають ацетергамін, бразерголін, бромергурид, ціанерголін, делоготрил, дизулергін, ергоновін малеат, ерготамін тартрат, етісуллергін, лерготрил, лизергид, мезулергін, метерголін, метерготамін, ніцерголін, перголід, пропізергид, протергурид, тергурид.

10) Один або більша кількість сполук, які модулюють дію натрійуретичних факторів, зокрема, предсердний натрійуретичний фактор (також відомий як предсердний натрійуретичний пептид), В тип і С тип натрійуретичних факторів, таких як інгібітори або нейтральна ендопептидаза.

11) Один або більша кількість сполук, які інгібують ангіотензинперетворюючий фермент, такий як енаприл і комбіновані інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту і нейтральної ендопептидази, такий як омапатрилат.

12) Один або більша кількість антагоністів рецептору ангіотензину, такий як лосартан.

13) Один або більша кількість субстратів NO-синтази, такий як L-аргінін.

14) Один або більша кількість блокаторів кальцієвих каналів, такий як амлодіпін.

15) Один або більша кількість антагоністів рецепторів ендотелію і інгібіторів або ендотелінперетворюючого ферменту.

16) Один або більша кількість агентів, що зменшують рівень холестерину, таких як статини (наприклад аторвастатин/Lipitor - торгова назва) і фібрати.

17) Один або більша кількість антитромбоцитних і антитромботичних агентів, наприклад tPA, uPA, варфарін, хірудін і інші інгібітори тромбіну,

гепарин, інгібітори тромбопластин активуючого фактору.

18) Один або більша кількість інсулін чутливих агентів, таких як резулін і гіпоглікемічні агенти, такі як гліпізид.

19) L-DOPA або карбідопа.

20) Один або більша кількість інгібіторів ацетилхолінестерази, такий як донезипіл.

21) Один або більша кількість стероїдних або нестероїдних протизапальних агентів.

22) Один або більша кількість модуляторів рецептору естрогену, і/або агоністів естрогену, і/або антагоністів естрогену, переважно ралоксифен, тіболон або ласофоксифен, (-)-цис-6-феніл-5-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ол і його фармацевтично прийнятні солі, одержання яких описано [в WO 96/21656].

23) Один або більша кількість модуляторів канабіноїдних рецепторів.

24) Один або більша кількість інгібіторів NPY (нейропептид Y), більш особливо інгібітор NPY1 або NPY5, переважно інгібітор NPY1, переважно згаданий інгібітор NPY (включаючи NPY Y1 і NPY Y5) має IC_{50} менше ніж 100нМ, більш переважно менше ніж 50нМ. Дослідження по визначенню інгібіторів NPY [приведені в WO-A-98/52890 (дивіться сторінку 96, рядки 2-28)].

25) Один або більша кількість вазоактивного інтестинального протеїну (VIP), міметичних VIP, аналогів VIP, більш особливо, що медіюються одним або більшою кількістю рецепторів VIP підтипів VPAC1, VPAC або PACAP (гіпофізаоний пептид, що активує аденилатциклазу), один або більша кількість агоністів рецептору VIP або аналогів VIP (наприклад, Ro-125-1553) або VIP фрагментів, один або більша кількість антагоністів α -адренорецепторів з VIP (наприклад, Інвікорп, Авіптаділ).

26) Один або більша кількість агоністів рецептору меланокортину або модуляторів або агентів, що підсилюють, меланокортин, такий як меланотан II, PT-14, PT-141 або сполуки, [що заявлені в WO-09964002, WO-00074679, WO-09955679, WO-00105401, WO-00058361, WO-001 14879, WO-001 13112, WO-09954358].

27) Один або більша кількість агоністів рецептору серотоніну, антагоніст або модуляторів, більш особливо агоністів, антагоністів або модуляторів 5HT1A (включаючи VML 670), 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 і/або 5HT6 рецепторів, включаючи такі, що [описані в WO-09902159, WO-00002550 і/або WO-00028993].

28) Один або більша кількість андрогенів, таких як андростерон, дегідроандростерон, тестостерон, андростандіон і синтетичні андрогени.

29) Один або більша кількість оестрогенів, таких як оестрадіол, оестрон, оестриол і синтетичний естроген, такий як оестроген бензоат.

30) Один або більша кількість модуляторів транспорту норадреналіну, допаміну і/або серотоніну, таких як бупропіон, GW-320659.

31) Один або більша кількість агоністів і/або модуляторів пуринергічних рецепторів.

32) Один або більша кількість антагоністів рецептору нейрокініну (NK), включаючи такі, що описані [в WO-09964008].

33) Один або більша кількість агоністів, антагоністів або модуляторів опіоїдних рецепторів, переважно агоністів рецептору ORL-1.

34) Один або більша кількість агоністів або модуляторів рецепторів окситоцину/вазопресину, переважно селективних агоністів або модуляторів окситоцину.

35) Один або більша кількість інгібіторів ФДЕ, більш особливо інгібіторів ФДЕ2, 3, 4, 5, 7 або 8, переважно інгібіторів ФДЕ2 або ФДЕ5 і найбільш переважно інгібіторів ФДЕ5 (дивіться тут далі), згадані інгібітори переважно мають IC_{50} до відповідного ферменту менше ніж 100 нМ. Придатними інгібіторами цГМФ ФДЕ5 для використання згідно з представленим винаходом є:

піразоло[4,3-с]піримідин-7-они [описані в EP-A-0463756]; піразоло[4,3-д]піримідин-7-они [описані в EP-A-0526004]; піразоло[4,3-д]піримідин-7-они [описані в опублікованій міжнародній заявці на патент WO 93/06104]; ізомерні піразоло[3,4-с]піримідин-4-они [описані в опублікованій міжнародній заявці на патент WO 93/07149]; хіназолін-4-они [описані в опублікованій міжнародній заявці на патент WO 93/12095]; піридо[3,2-д]піримідин-4-они [описані в опублікованій міжнародній заявці на патент WO 94/05661]; пурин-6-они [описані в опублікованій міжнародній заявці на патент WO 94/00453]; піразоло[4,3-д]піримідин-7-они [описані в опублікованій міжнародній заявці на патент WO 98/49166]; піразоло [4,3-д]піримідин-7-они [описані в опублікованій міжнародній заявці на патент WO 99/54333]; піразоло[4,3-д]піримідин-4-они [описані в EP-A-0995751]; піразоло[4,3-д]піримідин-7-они [описані в опублікованій міжнародній заявці на патент WO 00/24745]; піразоло[4,3-д]піримідин-4-они [описані в EP-A-0995750]; сполуки [описані в опублікованій міжнародній заявці WO95/19978]; сполуки [описані в опублікованій міжнародній заявці WO 99/24433] і сполуки [описані в опублікованій міжнародній заявці WO 93/07124]; піразоло[4,3-д]піримідин-7-они [описані в опублікованій міжнародній заявці WO 01/27112]; піразоло[4,3-д]піримідин-7-они [описані в опублікованій міжнародній заявці WO 01/27113]; сполуки [описані в EP-A-1092718] і сполуки [описані в EP-A-1092719].

Наступними придатними інгібіторами ФДЕ5 для використання згідно з представленим винаходом є: 5-[2-етокси-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-д]піримідин-7-он (силденафіл) також відомий як 1-[[3-(6,7-дигідро-1-метил-7-оксо-3-пропіл-1Н-піразоло[4,3-д]піримідин-5-іл)-4-етоксифеніл]сульфоніл]-4-метил піперазин [дивіться EP-A-0463756]; 5-(2-етокси-5-морфоліноацетилфеніл)-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-д]піримідин-7-он [дивіться EP-A-0526004]; 3-етил-5-[5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)-2-н-пропoxифеніл]-2-(піридин-2-іл)метил-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-д]піримідин-7-он [дивіться WO98/49166]; 3-етил-5-[5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)-2-(2-метоксиетокси)піридин-3-іл]-2-(піридин-2-іл)метил-2,6-дигідро-7Н-піразол[4,3-д]піримідин-7-он [дивіться WO99/54333]; (+)-3-етил-5-[5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)-2-(2-метокси-1(R)-метилетокси)піридин-3-іл]-2-метил-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-д]піримідин-7-он, також ві-

домий як 3-етил-5-{5-[4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл]-2-[(1R)-2-метокси-1-метилетил]окси}піридин-3-іл]-2-метил-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он [дивіться WO99/54333]; 5-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)піридин-3-іл]-3-етил-2-[2-метоксиетил]-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он, також відомий як 1-{6-етокси-5-[3-етил-6,7-дигідро-2-(2-метоксиетил)-7-оксо-2Н-піразоло[4,3-d]піримідин-5-іл]-3-пиридилсульфоніл}-4-етилпіперазин [дивіться WO 01/27113, Приклад 8]; 5-[2-ізо-Бутоксид-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)піридин-3-іл]-3-етил-2-(1-метилпіперидин-4-іл)-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он [дивіться WO 01/27113, Приклад 15]; 5-[2-Етоксид-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)піридин-3-іл]-3-етил-2-феніл-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он [дивіться WO 01/27113, Приклад 66]; 5-(5-Ацетил-2-пропокси-3-пиридиніл)-3-етил-2-(1-ізопропіл-3-азетидиніл)-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-cl]піримідин-7-он [дивіться WO 01/27112, Приклад 124]; 5-(5-Ацетил-2-бутоксид-3-пиридиніл)-3-етил-2-(1-етил-3-азетидиніл)-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он [дивіться WO 01/27112, Приклад 132]; (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагідро-2-метил-6-(3,4-метилendioксифеніл)піразино[2',1':6,1]піридо[3,4-b]індол-1,4-діон (IC-351), тобто сполуки прикладів 78 і 95 [опублікованої міжнародної заявки WO95/19978], також як і сполуки прикладів 1, 3, 7 і 8; 2-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-іл-1-сульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-он (варденафіл), також відомий як 1-[[3-(3,4-дигідро-5-метил-4-оксо-7-пропілімідазо[5,1-f]-астрiazин-2-іл)-4-етоксифеніл]сульфоніл]-4-етилпіперазин, тобто сполуки прикладів 20, 19, 337 і 336 [опублікованої міжнародної заявки WO99/24433]; і сполуки прикладів 11 [опублікованої міжнародної заявки WO93/07124 (EISA)]; і сполуки 3 і 14 [з Rotella D P, J. Med. Chem., 2000, 43, 1257].

Іншими придатними інгібіторами ФДЕ5 є: 4-бром-5-(пиридилметиламіно)-6-[3-(4-хлорфеніл)пропокси]-3(2Н)піридазинон; 1-[4-[(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)аміно]-6-хлор-2-хіназолініл]-4-піперидинкарбонова кислота, моноватрієва сіль; (+)-цис-5,6а,7,9,9а-гексагідро-2-[4-(трифторметил)фенілметил]-5-метил-циклопент[4,5]імідазо[2,1-b]пурин-4(3Н)он; фуразолоцилін; цис-2-гексил-5-метил-3,4,5,6а,7,8,9,9а-октагідроциклопент[4,5]імідазо[2,1-b]пурин-4-он; 3-ацетил-1-(2-хлорбензил)-2-пропіліндол-6-карбоксилат; 3-ацетил-1-(2-хлорбензил)-2-пропіліндол-6-карбоксилат; 4-бром-5-(3-пиридилметиламіно)-6-(3-(4-хлорфеніл)пропокси)-3-(2Н)піридазинон; 1-метил-5(5-морфоліноацетил-2-н-пропоксифеніл)-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он; 1-[4-[(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)аміно]-6-хлор-2-хіназолініл]-4-піперидинкарбонова кислота, моноватрієва сіль; Pharmaprojects No.4516 (Glaxo Wellcome); Pharmaprojects No.5051 (Bayer); Pharmaprojects No.5064 (Kyowa Hakko; [дивіться WO 96/26940]); Pharmaprojects No.5069 (Schering Plough); GF-196960 (Glaxo Wellcome); [E-8010 і E-4010 (Eisai)]; Bay-38-3045 & 38-9456 (Bayer) і Sch-51866.

Для лікування СДЖ, сполуки винаходу [особливо (2S)-2-[[1-((3-(4-хлорфе-

ніл)пропіл]аміно}карбоніл)циклопентил]метил]-4-метоксибутанова кислота (Приклад 22)] можна переважно об'єднувати з одним або більшою кількістю активних інгредієнтів вибраних з наступного переліку:

а) інгібітор ФДЕ5, більш переважно 5-[2-етокси-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он (силденафіл); (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагідро-2-метил-6-(3,4-метилendioксифеніл)-піразино[2',1':6,1]піридо[3,4-b]індол-1,4-діон (IC-351); 2-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-іл-1-сульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-он (варденафіл); 5-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)піридин-3-іл]-3-етил-2-[2-метоксиетил]-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-cl]піримідин-7-он; і 5-(5-ацетил-2-бутоксид-3-пиридиніл)-3-етил-2-(1-етил-3-азетидиніл)-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он і їх фармацевтично прийнятні солі;

б) інгібітор NPY Y1;

в) агоніст допаміну, такий як апоморфін або селективний агоніст D₂, D₃ або D₂/D₃, такий як праміпексол і ропрінол;

г) агоніст рецептору меланокортину або модулятор або підсилювач меланокортину, переважно меланотан II, PT-14, PT-141;

д) агоніст, антагоніст або модулятор 5HT_{2C};

є) модулятор рецептору естрогену, агоністи естрогену і/або антагоністи естрогену, переважно ралоксифен, тиболон або лазофоксифен;

е) андроген, такий андростерон, дегідроандростерон, тестостерон, андростандіон і а синтетичний андроген; і

ж) оестроген, такий як оестрадіол, оестрон, оестриол і синтетичний естроген, такий як оестроген бензоат.

Для лікування ЕДЧ, сполуки винаходу [особливо (2S)-2-[[1-((3-(4-хлорфе-

ніл)пропіл]аміно}карбоніл)циклопентил]метил]-4-метоксибутанова кислота (Приклад 22)] можна переважно об'єднувати з одним або більшою кількістю активних інгредієнтів вибраних з наступного переліку:

а) інгібітор ФДЕ5, більш переважно 5-[2-етокси-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)феніл]-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он (силденафіл); (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагідро-2-метил-6-(3,4-метилendioксифеніл)-піразино[2',1':6,1]піридо[3,4-b]індол-1,4-діон (IC-351); 2-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-іл-1-сульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-он (варденафіл); 5-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)піридин-3-іл]-3-етил-2-[2-метоксиетил]-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он; і 5-(5-ацетил-2-бутоксид-3-пиридиніл)-3-етил-2-(1-етил-3-азетидиніл)-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он і їх фармацевтично прийнятні солі;

б) інгібітор NPY Y1;

в) агоніст допаміну, такий як апоморфін або селективний агоніст D₂, D₃ або D₂/D₃, такий як праміпексол і ропрінол;

г) агоніст рецептору меланокортину або модулятор або підсилювач меланокортину, переважно меланотан II, PT-14, PT-141;

д) агоніст, антагоніст або модулятор 5HT_{2C}.

Особливо переважними комбінаціями для лікування СДЖ є (2S)-2-([1-([3-(4-хлорфеніл)пропіл]аміно)карбоніл]циклопентил]метил)-4-метоксибутанова кислота (Приклад 22) і один або більша кількість активних інгредієнтів вибраних з наступного переліку:

5-[2-етокси-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)феніл]-1-метил-3-п-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он (силденафіл);

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагідро-2-метил-6-(3,4-метилендіоксифеніл)-піразино[2',1':6,1]піридо[3,4-b]індол-1,4-діон (IC-351);

2-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-іл-1-сульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f][1,2,4]тріазин-4-он (варденафіл);

5-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)піридин-3-іл]-3-етил-2-[2-метоксиетил]-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он;

5-(5-ацетил-2-бутоксигідропіридин-3-іл)-3-етил-2-(1-етил-3-азетидиніл)-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он;

апоморфін;

меланотан II;

PT-141;

ласофоксифен;

ралофоксифен;

тіболон;

андроген, такий як андростерон, дегідроандростерон, тестостерон, андростандіон і синтетичний андрогени; і

оестроген, такий як оестрадіол, оестрон, оестриол і синтетичний естроген, такий як оестроген бензоат.

Особливо переважними комбінаціями для лікування ЕДЧ є (2S)-2-([1-([3-(4-хлорфеніл)пропіл]аміно)карбоніл]циклопентил]метил)-4-метоксибутанова кислота (Приклад 22) і один або більша кількість активних інгредієнтів вибраних з наступного переліку:

5-[2-етокси-5-(4-метил-1-піперазинілсульфоніл)феніл]-1-метил-3-п-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он (силденафіл);

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагідро-2-метил-6-(3,4-метилендіоксифеніл)піразино[2',1':6,1]піридо[3,4-b]індол-1,4-діон (IC-351);

2-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-іл-1-сульфоніл)феніл]-5-метил-7-пропіл-3Н-імідазо[5,1-f][1,2,4]тріазин-4-он (варденафіл);

5-[2-етокси-5-(4-етилпіперазин-1-ілсульфоніл)піридин-3-іл]-3-етил-2-[2-метоксиетил]-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он;

5-(5-ацетил-2-бутоксигідропіридин-3-іл)-3-етил-2-(1-етил-3-азетидиніл)-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он; апоморфін; меланотан II; і PT-141.

Якщо вводиться комбінація активних агентів, тоді вона може вводиться одночасно, окремо або послідовно.

Сполуки винаходу можуть вводиться окремо, але при лікуванні людини вони звичайно вводяться у сумішах з фармацевтично прийнятними екціпієнтами, розріджувачами або носіями, вибраними зважаючи на бажаний шлях введення та звичайну фармацевтичну практику.

Наприклад, сполуки винаходу можуть вводиться перорально, букально або під язик у формі таблеток, капсул (включно з м'якими желатиновими капсулами), овулів, еліксирів, розчинів або суспензій, які можуть містити ароматизатори або барвники, для безпосереднього, уповільненого, модифікованого, затриманого, комбінованого, контрольованого або пульсуючого вивільнення. Сполуки винаходу також можуть бути введені у вигляді дозованих форм, які швидко диспергуються або розчиняються.

Дозовані форми з модифікованим вивільненням і пульсуючим вивільненням можуть містити екціпієнти, такі як ті що розкриті для дозованих форм з негайним вивільненням разом з додатковими екціпієнтами, що діють як модифікатори швидкості вивільнення, це є покриття і/або прострій, що включається в тіло. Модифікування швидкості виділення, але не є особливо обмеженням, гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза, ацетат целюлози, поліетиленоксид, ксаєтанова камедь, карбомер, співполімер амонійметакрилату, гідрована касторова олія, карнаубський віск, парафіновий віск, ацетатфталат целюлози, фтапат гідроксипропілметилцелюлози, співполімер метакрилової кислоти і їх суміші. Дозовані форми з модифікованим і пульсуючим вивільненням можуть містити один або комбінацію екціпієнтів, що модифікують швидкість вивільнення. Екціпієнти, що модифікують швидкість вивільнення можуть бути присутні в самій дозованій формі, тобто складати матрицю, і/або на дозованій формі, тобто, у вигляді поверхні або покриття.

Дозовані рецептури, що швидко диспергуються або розчиняються (ДРШДР) можуть містити наступні інгредієнти: аспартам, ацесульфам калію, лимонна кислота, натрій кроскармелоза, кросповідон, діаскорбінова кислота, етилакрилат, етилцелюлоза, желатин, гідроксипропілметилцелюлоза, стеарат магнію, маніт, метилметакрилат, м'ятний ароматизатор, поліетиленгліколь, силікагель, що димить, сілікагель, натрій крохмальгліколят, натрій стеарилфумарат, сорбіт, ксиліт. Терміни диспергуються або розчиняється, як тут використовується, описує ДРШДР є залежним від розчинності лікарського засобу, що використовується, тобто коли лікарський засіб є нерозчинним, можна одержати дозовану форму, що швидко диспергується, і коли лікарський засіб є розчинним, можна одержати дозовану форму, що швидко розчиняється.

Композиції винаходу можна вводити за допомогою ін'єкції. Композицію можна сформувати для парентерального, мукозального, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, підшкірного, окулярного, інтраокулярного або трансдермального введення. В залежності від потреби, агент можна вводити в дозі від 0,01 до 30мг/кг ваги тіла, так від 0,1 до 10мг/кг, більш переважно від 0,1 до 1мг/кг ваги тіла.

Термін "введення" включає вивільнення за допомогою вірусних або невірусних методик. Механізми вірусного вивільнення включають, але не обмежується, аденовірусні вектори, аденоасоційовані вірусні (AAV) вектори, вектори герпесу, ретровірусні вектори, лентівірусні вектори

і бакуловірусні вектори. Механізми невірусного вивільнення включають ліпідмедійоване трансфектування, ліпосоми, імуноліпосоми, ліпофектин, катіонні фаціальні амфіфіли (CFAs) і їх комбінації. Шляхами для таких механізмів вивільнення є, але не обмежується, мукозальний, назальний, оральний, парентеральний, гастроінтестинальний, місцевий або сублінгвальний шляхи.

На додаток або як альтернатива, композиції (або її частина компонентів) представленого винаходу можуть вводиться за допомогою безпосередньої ін'єкції. На додаток або як альтернатива, композиції (або її частина компонентів) представленого винаходу можуть вводиться місцево (переважно, у геніталії). На додаток або як альтернатива, композиції (або її частина компонентів) представленого винаходу можуть вводиться за допомогою інгаляції. На додаток або як альтернатива, композиції (або її частина компонентів) представленого винаходу можуть вводиться за допомогою одного або більшої кількості шляхів: мукозальний шлях, наприклад, як назальний спрей або аерозоль для інгаляції або як розчин, що вводиться пероральним шляхом, або парентеральним шляхом, де вивільнення відбувається з форми, що вводиться за допомогою ін'єкції, таким як, наприклад, ректальним, офтальмологічним (включаючи введення в скловидне тіло або інтракамерально), назальним, місцевим (включаючи букальне і сублінгвальне), внутрішньоматковим, вагінальним або парентеральним (включаючи, підшкірний, інтраперітонеальний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, інтрадермальний, внутрішньочерепний, внутрішньотрахеальний і епідермальний) трансдермальний, інтраперітонеальний, внутрішньочерепним, внутрішньоцеребровентрикулярним, інтрацеребральним, внутрішньовагінальним, внутрішньоматковим або парентеральним (наприклад, внутрішньовенним, внутрішньоспінальним, підшкірним, трансдермальним або внутрішньом'язовим) шляхом.

Як приклад, фармацевтичні композиції винаходу можна вводити у відповідності з режимом від 1 до 10 разів на день, наприклад, один раз або двічі на день. Специфічний рівень доз і частота введення для будь-якого окремого пацієнту може змінюватись і буде залежати від різних факторів, включаючи активність окремої сполуки, що використовується, метаболічна стабільність і час дії сполуки, вік, вага тіла, загальний стан, стать, дієта, шлях і час введення, швидкість виділення, комбінація лікарського засобу, складність стану і особливості суб'єкту, що лікується.

Тому, термін "введення" включає, але не обмежується, вивільненням мукозальним шляхом, наприклад, як назального спрею або аерозолі для інгаляції або розчину, що вводиться через рот; парентеральним шляхом, де вивільнення відбувається з форми, що вводиться за допомогою ін'єкції, таким як, наприклад, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий або підшкірний шлях.

Такі таблетки можуть містити такі ексципієнти як мікрокристалічна целюлоза, лактоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, дигідрофосфат кальцію і гліцин, дизінтегратори, такі як крохмаль (переважно кукурудзяний, картопляний або тапіоковий),

натрій гліколяткрохмаль, натрій кроскармелоза та деякі складні силікати, а також зв'язуючі агенти, такі як полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ), сахароза, желатин і гуміарабік. Додатково можуть бути включені змащуючі агенти, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота, гліцерилбегенат і тальк.

Тверді композиції подібного типу можуть бути також застосовані у якості наповнювачів в желатинових капсулах. Переважними ексципієнтами є лактоза, крохмаль, целюлоза, молочний цукор або поліетиленгліколі з високою молекулярною масою. Для водних суспензій та/або емоксирів сполуки винаходу можуть бути об'єднані з різними підсолоджувачами або ароматизаторами, барвниками, емульгаторами та/або суспендуючими агентами, а також з розріджувачами, таким як вода, етанол, пропіленгліколь та гліцерин, та їх комбінаціями.

Сполуки винаходу можуть також бути введені парентерально, наприклад, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, внутрішньочеревинно, інтра-текально, інтравентрикулярно, інтрауретрально, інтрастернально, інтракраніально, внутрішньом'язово або підшкірно, або можуть бути введені вливанням. Крім того, вони можуть бути введені за допомогою імплантатів. Для парентерального введення їх краще використовувати у формі стерильних водних розчинів, які можуть містити інші речовини, наприклад, достатню кількість солей або глюкози, що робить розчин ізотонічним з кров'ю. Водні розчини повинні бути прийнятно забуферовані (переважно до рівня pH3-9), якщо це необхідно. Приготування придатних парентеральних рецептур в стерильних умовах легко проводиться шляхом стандартних фармацевтичних методик, відомих фахівцям у цій галузі. Парентеральні рецептури можуть бути сформовані для негайного, уповільненого, модифікованого, тривалого, змішаного, контрольованого вивільнення і пульсуючого вивільнення.

Наступні рівні доз і інші рівні доз приведені для середнього суб'єкту, що має вагу від приблизно 65 до 70кг. Спеціаліст в цій галузі легко визначить рівні доз, що необхідні для суб'єкта чия маса виходить за межі цього інтервалу, наприклад, діти і люди похилого віку.

Для перорального і парентерального введення пацієнтам, які є людьми, денний рівень дозування сполук винаходу або їх солей або сольватів звичайно знаходиться у межах від 10 до 500мг (в одиничній або розподіленій дозах).

Отже, наприклад таблетки або капсули сполук винаходу, або їх солей, або сольватів можуть містити від 5мг до 1000мг, наприклад, від 5 до 500мг активної сполуки для одноразового введення, або двічі, або більше разів, як придатно. Лікар у будь-якому випадку визначить ту дозу, яка буде найбільш прийнятною для кожного окремого пацієнта, яка буде варіюватися в залежності від віку, ваги та реакції окремого пацієнта. Вищенаведені дози є прикладами середнього випадку. Можуть мати місце індивідуальні випадки, коли вищий або нижчий рівень доз є більш прийнятним і такі знаходяться в межах цього винаходу. Фахівцю повинно бути зрозуміло, що при лікуванні деяких станів (включаючи СДЖ і ЕДЧ), сполуки винаходу можуть використо-

уватись в одиничній дозі на основі "яка потрібна" (тобто, як потрібно або бажано).

Сполуки винаходу можуть вводиться інтраназально або шляхом інгаляції і зручно вводяться із інгалятора, що містить сухий порошок, або аерозольного спрею з герметичного контейнера, насосу, пульверизатора або розпилювача із використанням придатного пропеланту, наприклад дихлордифторметану, трихлорфторметану, дихлортетрафторетану, гідрофторалкану, такого як 1,1,1,2-терафторетан (HFA 134A [товарний знак]) або 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFA 227EA [товарний знак]), діоксид вуглецю або інші придатні гази. У випадку аерозолю, який знаходиться під тиском, дозована одиниця може бути визначена шляхом забезпечення його клапаном, що вивільнює визначену кількість. Герметичний контейнер, насос, пульверизатор або розпилювач може містити розчин або суспензію активної сполуки, наприклад застосовуючи суміш етанолу та пропеланту у якості розчинника, яка може додатково містити лубрикант, наприклад триолеат сорбіту. Капсули і картриджі (виготовлені, наприклад, з желатину) для використання в інгаляторі або інсульфіаторі можуть містити порошкоподібну суміш сполуки згідно з даним винаходом і придатну порошкоподібну основу, таку як лактоза або крохмаль.

Аерозольні або сухі порошкові рецептури виготовляють таким чином, щоб кожна доза, яка вимірюється, або "пшик" містив від 1 до 50мг сполуки винаходу для введення пацієнтові. Повна денна доза аерозолю буде знаходитися в інтервалі від 1 до 50мг, і може призначатися однією дозою, або, як правило, розділена на декілька прийомів протягом дня.

Альтернативно, сполуки винаходу можуть вводиться у формі супозиторію або песарію, або вони можуть призначатись місцево (переважно, у геніталії) у формі гелю, гідрогелю, лосьйону, розчину, крему, мазі або присипки. Сполуки винаходу можуть призначатись дермально або трансдермально, наприклад, у вигляді пластиру на шкіру. Вони можуть також призначатись окулярним, пульмонарним або ректальним шляхами.

Для офтальмологічного застосування, сполуки можуть бути виготовлені у формі тонкозмелених суспензій в ізотонічному, заданого рівня рН, стерильному сольовому розчині, або, переважно, у розчинах ізотонічному, заданого рівня рН, стерильному соляному, необов'язково, у комбінації з консервантами, такими як бензилалконійхлорид. Альтернативно, вони можуть бути виготовлені на основі мазі, такої як вазелін.

Для місцевого призначення на шкірі, сполуки винаходу можуть бути виготовлені у формі мазі, яка містить активну сполуку, суспендовану або розчинену в, наприклад, суміші однієї або більшої кількості наступних речовин: мінеральне масло, рідкий вазелін, медичний вазелін, пропіленгліколь, сполук поліоксietiлену поліоксипропілену, емульгованого воску і води. Альтернативно, вони можуть бути виготовлені у формі придатного лосьйону або крему, суспендовані або розчинені у, наприклад, суміші однієї або більшої кількості наступних речовин: мінеральне масло, сорбіту моноетерат, по-

ліетиленгліколь, рідкий парафін, полісорбат 60, цетилові естери восків, цетеариловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт і вода.

Сполуки винаходу можуть також бути застосовані у комбінації з циклодекстрином. Циклодекстрини відомі утворенням комплексів включення та комплексів невключення із молекулами лікарського засобу. Утворення комплексу лікарський засіб-циклодекстрин може модифікувати розчинність, швидкість розчинення, біодоступність і/або стійкість молекули лікарського засобу. Комплекси лікарський засіб-циклодекстрин є, загалом, придатними для майже всіх дозованих форм і шляхів призначення. Як альтернатива утворенню комплексу з лікарським засобом, циклодекстрин може бути застосований у якості допоміжної домішки, наприклад, у якості носія, розріджувача або розчинника. У більшості випадків застосовують альфа-, бета- і гама-циклодекстрини, прийнятні приклади [описані в WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 і WO-A-98/55148].

В переважному втіленні, сполуки винаходу вивільнюються систематично (наприклад, орально, букально і сублінгвально), більш переважно орально. Переважно таке системне (більш переважно оральне) введення використовується для лікування сексуальної дисфункції жінок, переважно РСЗЖ.

Таким чином в особливо переважному втіленні, це забезпечує використання сполук винаходу у виготовленні медикаменту, що вивільнюється систематично (переважно, оральне вивільнення) для лікування або профілактики СДЖ, більш переважно РСЗЖ.

Переважною оральною рецептурою, що використовується, є таблетки з негайним вивільненням; або дозовані рецептури, що швидко диспергуються або розчиняються (ДРШРД).

В наступному переважному втіленні, сполуки винаходу вводяться місцево, переважно безпосередньо у геніталії жінки, особливо вагіну.

Оскільки НЕП присутні у всьому тілі, є дуже неочікуваним, що сполуки винаходу можна вводити систематично і досягати терапевтичної відповіді в геніталіях жінки без виникнення недопустимих (побічних) сторонніх ефектів. В EP 1 097 719-A1 і тваринних моделях розкритих тут далі, ми показали, що НЕП інгібітори, які вводилися кроликам (in vivo) систематично підвищували генітальний потік крові, статеве збудження (імітоване стимулюванням тазового нерву) без несприятливого впливу на кардіоваскулярні параметри, такі як виникнення значної гіпотензії або гіпертензії.

Переважно сполуки винаходу вводяться для лікування СДЖ у сексуально стимульованого пацієнту (у сексуальне стимулювання ми включаємо візуальне, слухове або тактильне стимулювання). Стимулювання може бути до, після або під час згаданого введення.

Таким чином, сполуки винаходу розширюють шляхи/механізми, що лежать в основі сексуального збудження яке опосередковане геніталіями жінки і відновлюють або покращують сексуальне збудження у відповідь на сексуальне стимулювання.

Таким чином, переважне втілення забезпечує

використання сполуки винаходу для одержання медикаменту для лікування або профілактики СДЖ у пацієнтів, що стимулюються.

Для ветеринарного використання, сполука винаходу вводиться у вигляді придатної рецептури у відповідності з нормальною ветеринарною практикою і ветеринар визначить інтервал доз і шлях введення, який буде найбільш прийнятним для окремої тварини.

Наступні приклади рецептур тільки розкривають і не обмежують границі винаходу. Термін "активний інгредієнт" означає сполуку винаходу.

Рецептура 1: Таблетку одержують використовуючи наступні інгредієнти:

	вага/мг
Активний інгредієнт	250
Целюлоза, мікрокристалічна	400
Діоксид кремнію, що димить	10
Стеаринова кислота	5
Загалом	665

компоненти змішували і пресували у таблетки.

Рецептура 2: Рецептури для внутрішньовенного введення можна одержати наступним чином:

Активний інгредієнт	100мг
Ізотонічний салін	1,000мл

Типовими рецептурами корисними для введення сполуки винаходу місцево у геніталії є наступні:

Рецептура 3: Спрей

Активний інгредієнт (1,0%) в ізопропанолі (30%) і воді.

Рецептура 4: Піна

Активний інгредієнт, льодяна оцтова кислота, бензойна кислота, цетиловий спирт, метил парагідроксибензоат, фосфорна кислота, полівініловий спирт, пропіленгліколь, карбоксиметилцелюлоза натрій, стеаринова кислота, діетил стеарамід, ароматизатор ван Дюка №6301, очищена вода і ізобутан.

Рецептура 5: Гель

Активний інгредієнт, докюзат натрій ВР, ізопропіловий спирт ВР, пропіленгліколь, гідроксид натрію, карбомер 934Р, бензойна кислота і очищена вода.

Рецептура 6: Крем

Активний інгредієнт, бензойна кислота, цетиловий спирт, лаванда, сполука 13091, метилпарабен, пропілпарабен, пропіленгліколь, натрій карбоксиметилцелюлоза, натрій лаурилсульфат, стеаринова кислота, триетаноламін, льодяна оцтова кислота, касторова олія, гідроксид калію, сорбінова кислота і очищена вода.

Рецептура 7: Песарій

Активний інгредієнт, кетомакрогіль 1000 ВР, лимонна кислота, ПЕГ 1500 і 1000 і очищена вода.

Винахід додатково включає:

(i) Фармацевтичну композицію, що містить сполуку винаходу, разом з фармацевтично прийнятним наповнювачем, розріджувачем або носієм.

(ii) Сполуку винаходу для використання як медикаменту.

(iii) Використання сполуки винаходу як медикаменту для лікування або попередження стану, для якого корисна терапевтична користь може бути одержана шляхом інгібування нейтральної ендопептидази.

(iv) Використання сполуки винаходу як меди-

каменту для лікування або попередження гіпоактивного сексуального бажання, розладу сексуального збудження, розладу оргазму або болю при статевому акті, переважно, розладу сексуального збудження, розладу оргазму або болю при статевому акті, більш переважно, розладу сексуального збудження.

(v) Спосіб лікування СДЖ або ЕДЧ у ссавця, що полягає у лікуванні згаданого ссавця ефективною кількістю сполуки винаходу.

(vi) Фармацевтична композиція, для лікування СДЖ або ЕДЧ, що містить сполуку винаходу разом з фармацевтично прийнятним наповнювачем, розріджувачем або носієм.

(vii) Сполука винаходу для використання для лікування СДЖ або ЕДЧ.

(viii) Використання сполуки винаходу у виробництві медикаменту для лікування або попередження СДЖ або ЕДЧ.

Винахід ілюструється наступними необмежуваними прикладами, в яких використовуються наступні скорочення і визначення:

Arbace1®	фільтрувальний агент
ш	широкий
Вос	трет-бутоксикарбоніл
CDI	карбонілдімідазол
δ	хімічний зсув
д	дублет
Δ	нагрівання
DCCI	дициклогексилкарбодіімід
DCM	дихлорметан
DMA	диметилацетамід
DMFA	N,N-диметилформамід
DMCO	диметилсульфоксид
ЕС*	електроспрей іонізації з позитивним скануванням
ЕС	електроспрей іонізації з негативним скануванням
Пр	Приклад
г	годин
HOBT	1-гідроксибензотриазол
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
m/z	пик маспектру
хв	хвилин
МС	маспектр
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
Прек	прекурсор
Приг	Приготування
к	квартет
с	синглет
т	триплет
Tf	трифторметансульфоніл
ТФО	трифтороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
ТШХ	тонкошарова хроматографія
ТС*	термоспрей іонізація з позитивним скануванням
WSCDI	гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімиду

¹H спектри ядерного магнітного резонансу (ЯМР) у всіх випадках відповідали запропонованим структурам. Характеристичні хімічні зсуви (δ) приводили в мільйонних частках відносно тетраметилсилану використовуючи загальновідомі аббревіатури для позначення основних піків: наприклад с, синглет; д, дублет; т, триплет; к, квартет; м, мультиплет; ш, широкий. Використовували наступні скорочення для загальних розчинників: CDCl₃, дейтерохлороформ; DMCO, диметилсульфоксид. Скорочення псі означає фунти на квадратний дюйм і НРМС означає низькороздільну маспектроскопію. Коли використовувалась тонкошарова хроматографія (ТШХ), це означає що вона проводилась на ТШХ силікагелі використовуючи платівки з силікагелем 60 F₂₅₄, R_f є відстанню, що про-

ходить сполука відокремлюючись від фронту розчинника на ТШХ платівці. Температури плавлення визначали використовуючи Perkin Elmer DSC7 нагріваючи із швидкістю 20°C/хвилину).

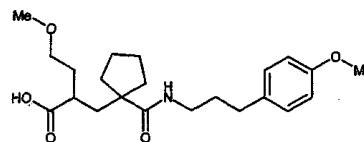
Порошкову рентгенограму (ПРГ) знімали використовуючи Siemens D5000 порошковий рентгенодифрактометр споряджений автоматичним змінювачем зразку, обладнаний тета-тета гоніометром, щілинами, які автоматично змінюють розходження пучка, вторинним монохроматором та сцинтиляційним лічильником. Зразок одержували для аналізу шляхом внесення порошку на силіконовий дисковидний зразок підложки. Зразок піддавали ротації доти, поки він не був опромінений рентгеновськими променями міді К-альфат (довжина хвилі = 1,5046 Ангстрем) з рентгеновською трубкою, яка працювала при 40кВ/мА. Аналіз проводили з гоніометром пропускаючи в постадійному скануванні з інтервалом 5 хвилин на 0,02° стадію в інтервалі два тета від 3° до 40°. В результаті таблиць "Кут 2-тета" залежить від міжплощинного розташування кристалу і інтенсивності вираженої як відсоток від найбільшого піку (I/I₁).

Кваліфікований кристалограф оцінить, що відносні інтенсивності піків можуть змінюватись завдяки ряду факторів, таких як орієнтаційні ефекти кристалів в рентгенівському промені або чистота матеріалу, що аналізується або ступінь кристалічності зразка. Піки можуть змінюватись в зразку по висоті, але розташування піків буде залишатись по суті табульованим. Крім того, вимірювання з використанням різних довжин хвиль може приводити

до розбіжностей в зсувах відповідно до рівняння Бреґа $n\lambda = 2d\sin\theta$. Ці варіації викликані використанням альтернативних довжин хвиль знаходяться в межах представленого винаходу.

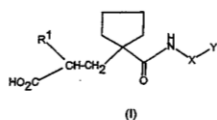
Приклад 1

4-Метокси-2-([1-([3-(4-метоксифеніл)пропіл]аміно)карбоніл]циклопентил]метил]бутанова кислота



Хлорид водню барботували крізь розчин трет-бутилового естеру Приготування 1 (302мг, 0,72ммоль) в дихлорметані (5мл) при 0°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок азеотропували з дихлорметаном одержуючи вказану в заголовку сполуку як жовте масло, (233мг, 0,6ммоль, 82%); ¹H ЯМР (CDCl₃ 400мгц) δ: 1,4-1,55 (м, 2H), 1,6-1,75 (м, 6H), 1,75-1,85 (м, 2H), 2,4-2,5 (м, 1H), 2,6 (т, 2H), 3,2 (с, 3H), 3,2-3,3 (м, 2H), 3,4 (т, 2H), 3,8 (с, 3H), 5,9 (т, 1H), 6,8 (д, 2H), 7,1 (д, 2H); НРМС: m/z 390 (M-H⁺); і ВРМС m/z 392,2430 (C₂₂H₃₃NO₅ необхідно 392,2432).

Наступні сполуки формули I (дивіться Таблицю 1) можна одержати за способами аналогічними способу Прикладу 1 з вказаного трет-бутилового естерного попередника.

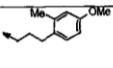
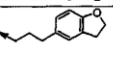
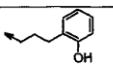
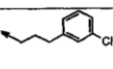
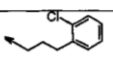
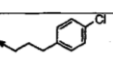
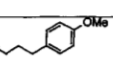


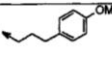
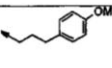
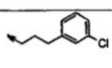
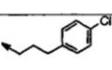
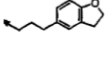
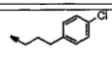
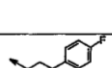
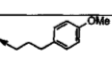
ТАБЛИЦЯ 1

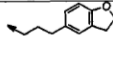
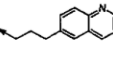
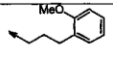
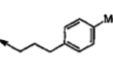
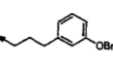
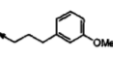
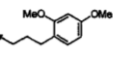
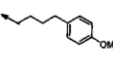
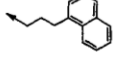
Пр	Прек	R ¹	-X-Y	Дані
2	Приг 2	метоксиетил		¹ H ЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,1 (т, 3H), 1,5 (м, 8H), 1,9 (м, 4H), 2,0 (м, 2H), 2,5 (м, 3H), 3,2 (с, 3H), 3,3 (м, 2H), 3,8 (т, 8H), 4,0 (с, 1H), 5,6 (д, 1H), 6,8 (д, 2H), 7,1 (д, 2H). НРМС: m/z 404 (M-H ⁺).
3	Приг 3	метоксиетил		¹ H ЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,4 (д, 3H), 1,6 (м, 8H), 2,0 (м, 4H), 2,1 (дд, 1H), 2,5 (м, 1H), 3,2 (д, 3H), 3,4 (м, 2H), 4,0 (к, 2H), 4,4 (шс, 1H), 6,2 (м, 1H), 6,9 (д, 2H), 7,2 (т, 1H), 7,4 (д, 1H). НРМС: m/z 410 (M-H ⁺). ВРМС m/z 412,1885 (C ₂₁ H ₃₀ NO ₅ Cl необхідно 412,1813)
4	Приг 4	метоксиетил		¹ H ЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,5 (м, 2H), 1,6 (м, 4H), 1,8 (т, 2H), 1,9 (м, 2H), 2,0 (м, 2H), 2,4 (м, 1H), 3,2 (с, 4H), 3,3 (т, 2H), 6,0 (шс, 1H), 6,9 (т, 2H), 7,1 (т, 2H), 10,4 (шс, 1H). НРМС: m/z 379 (M-H ⁺).

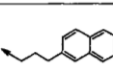
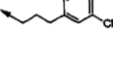
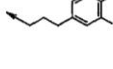
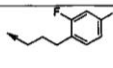
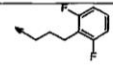
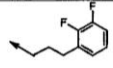
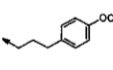
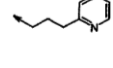
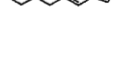

5	Приг 5	метоксиетил		¹ H ЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,4-1,6 (м, 10H), 1,8-2,0 (м, 4H), 2,4 (м, 1H), 2,6 (т, 2H), 3,2 (с, 4H), 3,3 (т, 2H), 3,3 (т, 2H), 5,9 (шс, 1H), 7,1 (м, 3H), 7,2 (т, 2H), 10,4 (шс, 1H). НРМС: m/z 374 (M-H ⁺).
6	Приг 6	метоксиетил		¹ H ЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,5-1,6 (м, 10H), 1,8 (м, 3H), 1,9 (м, 1H), 2,0 (к, 1H), 2,5 (м, 1H), 2,6 (т, 2H), 3,2 (м, 4H), 3,4 (к, 2H), 5,9 (шс, 1H), 7,1 (д, 3H), 7,3 (м, 2H). НРМС: m/z 362 (M-H ⁺).
7	Приг 7	метоксиетил		¹ H ЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,6 (м, 8H), 1,8 (м, 2H), 2,0 (м, 2H), 2,5 (м, 6H), 3,2 (с, 3H), 3,25 (м, 2H), 3,4 (м, 2H), 5,7 (шс, 1H), 6,7 (д, 2H), 7,0 (д, 2H). НРМС: m/z 376 (M-H ⁺). ВРМС m/z 378,2288 (C ₂₁ H ₃₁ NO ₅ необхідно 378,2275)
8	Приг 8	метоксиетил		¹ H ЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,5-2,1 (м, 14H), 2,5 (м, 1H), 2,7 (м, 2H), 3,2 (с, 2H), 3,3 (м, 2H), 3,4 (м, 2H), 6,8 (с, 1H), 7,25 (д, 2H), 7,5 (д, 2H). НРМС: m/z 428 (M-H ⁺). ВРМС m/z 430,2206 (C ₂₂ H ₃₀ NO ₄ F ₃ необхідно 430,2200)
9	Приг 9	метоксиетил		¹ H ЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,2 (м, 3H), 1,6 (м, 8H), 1,9 (м, 4H), 2,0 (м, 2H), 2,5 (м, 1H), 2,6 (м, 4H), 3,2 (с, 3H), 3,3 (м, 2H), 3,4 (м, 2H), 5,9 (шс, 1H), 7,0 (д, 4H). НРМС: m/z 388 (M-H ⁺). ВРМС m/z 390,2639 (C ₂₃ H ₃₀ NO ₄ необхідно 390,2643)

Продовження таблиці 1

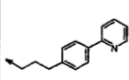
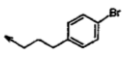
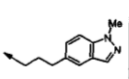
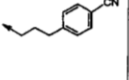
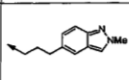
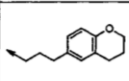
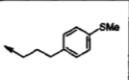
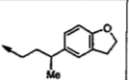
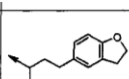
10	Приг 10	метоксиетил		¹ H ЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,5-1,85 (м, 11H), 2,0-2,2 (м, 3H), 2,3 (с, 3H), 2,5 (м, 1H), 2,6 (т, 2H), 3,25 (с, 1H), 3,3 (с, 3H), 3,35-3,5 (м, 3H), 3,8 (с, 3H), 6,7-6,8 (м, 2H), 7,1 (д, 1H), 7,6 (с, 1H). Тпл. 148-150 °С НРМС: m/z 406 (M+H ⁺). ВРМС m/z 406,2597 (C ₂₃ H ₂₈ NO ₂ необхідно 406,2588). Анал. розраховано С, 67,71; Н, 8,74; N, 3,41. C ₂₃ H ₂₈ NO ₂ ·0,15H ₂ O необхідно С, 67,67; Н, 8,72; N, 3,43%
11	Приг 11	метоксиетил		¹ H ЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 0,9 (т, 2H), 1,3 (м, 2H), 1,6 (м, 8H), 1,8 (м, 3H), 1,9 (м, 1H), 2,0 (дд, 1H), 2,4 (м, 1H), 2,6 (т, 2H), 3,2 (т, 2H), 3,3 (м, 5H), 3,4 (м, 1H), 4,5 (т, 2H), 5,9 (шс, 1H), 6,7 (д, 1H), 6,9 (д, 1H), 7,0 (шс, 1H). НРМС: m/z 404 (M+H ⁺). ВРМС m/z 404,2434 (C ₂₃ H ₂₈ NO ₂ необхідно 404,2431)
12	Приг 12	метоксиетил		¹ H ЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,5-1,6 (м, 3H), 1,6-1,7 (м, 6H), 1,7-1,85 (м, 3H), 1,9-2,05 (м, 4H), 2,5-2,6 (м, 1H), 2,7 (т, 2H), 3,1-3,2 (м, 1H), 3,2-3,3 (т, 1H), 3,3 (с, 3H), 3,4-3,5 (м, 2H), 6,6 (шс, 1H), 6,7 (д, 1H), 6,8 (т, 1H), 7,0-7,1 (м, 2H). НРМС: m/z 376 (M+H ⁺).
13	Приг 13	метоксиетил		¹ H ЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,5-1,75 (м, 9H), 1,8-2,0 (м, 5H), 2,1 (дд, 1H), 2,5-2,6 (м, 1H), 2,6 (т, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,25-3,3 (м, 2H), 3,35-3,4 (м, 2H), 5,9 (шс, 1H), 7,1 (д, 1H), 7,15-7,25 (м, 3H). НРМС: m/z 396 (M+H ⁺). ВРМС m/z 396,1949 (C ₂₁ H ₂₄ NO ₂ Cl необхідно 396,1936)
14	Приг 14	метоксиетил		¹ H ЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,5-1,75 (м, 9H), 1,75-2,0 (м, 5H), 2,1 (дд, 1H), 2,45-2,55 (м, 1H), 2,75 (т, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,20-3,3 (м, 2H), 3,35-3,4 (м, 2H), 6,1 (шс, 1H), 7,1-7,25 (м, 4H). НРМС: m/z 396 (M+H ⁺). ВРМС m/z 396,1946 (C ₂₁ H ₂₄ NO ₂ Cl необхідно 396,1936)
15	Приг 15	метоксиетил		¹ H ЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,5-1,75 (м, 9H), 1,8-1,95 (м, 5H), 2,05 (дд, 1H), 2,4-2,5 (м, 1H), 2,6 (т, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,20-3,3 (м, 2H), 3,35-3,4 (м, 2H), 6,1 (шс, 1H), 7,1 (д, 2H), 7,2 (д, 2H). НРМС: m/z 396 (M+H ⁺). ВРМС m/z 396,1943 (C ₂₁ H ₂₄ NO ₂ Cl необхідно 396,1936)
16	Приг 16	(R)-Pr		¹ H ЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 0,8 (т, 3H), 1,2-1,95 (м, 16H), 2,3 (м, 1H), 2,55 (м, 2H), 3,25 (м, 2H), 3,7 (с, 3H), 5,7 (с, 1H), 6,8 (д, 2H), 7,1 (д, 2H). НРМС: m/z 374 (M+H ⁺). ВРМС m/z 376,2485 (C ₂₂ H ₂₈ NO ₂ необхідно 376,2482)

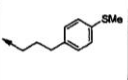
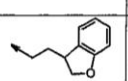
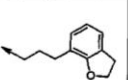
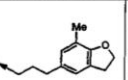
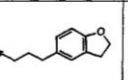
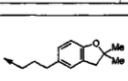
17	Приг 17	(R)-Me		¹ H ЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,18 (д, 3H), 1,45-1,96 (м, 11H), 2,08 (м, 1H), 2,41 (м, 1H), 2,59 (т, 2H), 3,3 (т, 2H), 3,8 (с, 3H), 5,67 (м, 1H), 6,82 (д, 2H), 7,08 (д, 2H). НРМС: m/z 348 (M+H ⁺).
18	Приг 18	H		¹ H ЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,47 (м, 2H), 1,73 (м, 4H), 1,77-2,00 (м, 6H), 2,31 (м, 2H), 2,60 (т, 2H), 3,29 (м, 2H), 3,8 (с, 3H), 5,57 (м, 1H), 6,82 (д, 2H), 7,11 (д, 2H). НРМС: m/z 334 (M+H ⁺).
19	Приг 19	H		¹ H ЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,47 (м, 2H), 1,73 (м, 4H), 1,77-2,00 (м, 6H), 2,31 (м, 2H), 2,60 (т, 2H), 3,29 (м, 2H), 3,8 (с, 3H), 5,57 (м, 1H), 6,82 (д, 2H), 7,11 (д, 2H). НРМС: m/z 338 (M+H ⁺).
20	Приг 20	H		¹ H ЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,40-1,98 (м, 12H), 2,37 (т, 2H), 2,58 (т, 2H), 3,23 (с, 2H), 5,57 (м, 1H), 7,07 (д, 2H), 7,20 (д, 2H). НРМС: m/z 338 (M+H ⁺).
21	Приг 21	H		¹ H ЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,46 (м, 2H), 1,66 (м, 4H), 1,73-1,98 (м, 6H), 2,29 (т, 2H), 2,58 (т, 2H), 3,17 (т, 2H), 3,26 (с, 2H), 4,53 (т, 2H), 6,59 (м, 1H), 6,70 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,01 (с, 1H). Тпл. 94,5-97,0 °С НРМС: m/z 346 (M+H ⁺). Анал. розраховано С, 68,50; Н, 7,78; N, 4,01. C ₂₀ H ₂₂ NO ₂ ·0,25H ₂ O необхідно С, 68,65; Н, 7,92; N, 4,00%
22	Приг 22	(S)-метокси-етил		¹ H ЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,5-1,7 (м, 9H), 1,75-1,95 (м, 5H), 2,05 (дд, 1H), 2,4-2,5 (м, 1H), 2,6 (т, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,20-3,3 (м, 2H), 3,35-3,4 (м, 2H), 6,1 (шс, 1H), 7,1 (д, 2H), 7,2 (д, 2H). Тпл. 75-77 °С НРМС: m/z 394 (M+H ⁺).
23	Приг 23	(S)-метокси-етил		¹ H ЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,4-2,1 (м, 14H), 2,45 (м, 1H), 2,55 (м, 2H), 3,2 (с, 3H), 3,25 (м, 2H), 3,35 (м, 2H), 5,9 (шс, 1H), 6,9 (м, 2H), 7,1 (м, 2H), 10,4 (шс, 1H). НРМС: m/z 378 (M+H ⁺). [α] _D +0,4 (EtOH, c 1). ВРМС m/z 380,2232 (C ₂₂ H ₂₈ NO ₂ необхідно 380,2225). Анал. розраховано С, 63,73; Н, 7,92; N, 4,11. C ₂₁ H ₂₈ NO ₂ ·0,67H ₂ O необхідно С, 63,62; Н, 8,04; N, 3,82%
24	Приг 24	(S)-метокси-етил		¹ H ЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,4-1,70 (м, 8H), 1,80-2,05 (м, 6H), 2,4-2,5 (м, 1H), 2,6 (т, 2H), 3,2 (с, 3H), 3,2-3,3 (м, 2H), 3,4 (т, 2H), 3,8 (с, 3H), 5,8 (шс, 1H), 6,8 (д, 2H), 7,1 (д, 2H). НРМС: m/z 390 (M+H ⁺). [α] _D -0,01 (EtOH, c 1,87). ВРМС m/z 392,2425 (C ₂₂ H ₂₈ NO ₂ необхідно 392,2432)

25	Приг 25	(S)-метокси-етил		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) δ: 1,41-2,06 (м, 14H), 2,43-2,60 (м, 2H), 2,57 (т, 2H), 3,18 (т, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,24-3,4 (м, 4H), 4,53 (т, 2H), 5,80 (шс, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 7,0 (с, 1H). НРМС: m/z 402 (M+H ⁺). [α] _D 0,00 (EtOH, c 0,93). Анал. розраховано С, 66,85; Н, 8,24; N, 3,35. C ₂₂ H ₂₄ NO ₂ ·0,5H ₂ O необхідно С, 66,97; Н, 8,31; N, 3,40%
26	Приг 26	H		¹ HЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) δ: 1,13-1,98 (м, 10H), 2,16-2,28 (м, 4H), 2,70-3,03 (м, 4H), 5,60 (шс, 1H), 6,88 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,86 (д, 1H). НРМС: EC m/z 353 (M+H). CHN: 0,15 CH ₂ Cl ₂
27	Приг 27	метоксиетил		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) δ: 1,20 (м, 2H), 1,60 (м, 8H), 1,80 (т, 2H), 1,90 (м, 3H), 2,50 (м, 1H), 2,0 (т, 2H), 3,20 (м, 5H), 3,40 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 6,00 (шс, 1H), 6,90 (м, 2H), 7,10 (д, 2H), 7,20 (д, 2H). НРМС: EC* m/z 392 (M+H). ВРМС: m/z 392,2431 (C ₂₂ H ₂₄ NO ₂ необхідно 392,2422)
28	Приг 28	метоксиетил		¹ HЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) δ: 1,30 (м, 2H), 1,40-1,70 (м, 6H), 1,80 (м, 2H), 1,90-2,10 (м, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,42 (м, 2H), 2,60 (т, 2H), 3,20(с, 3H), 3,30 (м, 2H), 3,40 (м, 2H), 5,85 (шс, 1H), 7,15 (шс, 4H). НРМС: EC* m/z 376 (M+H). ВРМС m/z 376,2484 (C ₂₂ H ₂₄ NO ₂ необхідно 376,2483)
29	Приг 29	метоксиетил		¹ HЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 1,60 (м, 8H), 1,90(м, 4H), 2,00 (м, 2H), 2,50 (м, 1H), 2,60 (т, 2H), 3,20 (м, 5H), 3,30 (к, 2H), 5,00 (с, 2H), 5,80 (шс, 1H), 6,90 (м, 3H), 7,20 (т, 2H), 7,40 (м, 5H). НРМС: EC* 468 (M+H).
30	Приг 30	метоксиетил		¹ HЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) δ: 1,43-1,76 (м, 10H), 1,80-2,15 (м, 4H), 2,50 (м, 1H), 2,60 (т, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,30 (м, 2H), 3,35 (м, 2H), 3,78 (д, 2H), 4,01- (т, 1H), 5,75-5,95 (шм, 1H), 6,10-6,45 (шм, 1H), 6,70 (м, 1H), 6,90 (м, 1H), 7,18 (м, 1H). НРМС: EC* 392,2 (M+H).
31	Приг 31	метоксиетил		¹ HЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) 1,50-1,70 (м, 8H), 2,00 (м, 3H), 2,10 (д, 1H), 2,30 (м, 1H), 2,60 (т, 2H), 3,20 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,40 (к, 2H), 3,8 (д, 6H), 6,10 (шс, 1H), 6,30 (шд, 2H), 7,00 (д, 1H). НРМС: EC* 422,3 (M+H). Анал. розраховано С 65,16; Н 8,46; N 3,17%. (C ₂₂ H ₂₄ NO ₂ Необхідно: С 65,53; Н 8,36; N 3,32%)
32	Приг 32	(S)-метоксиетил		¹ HЯМР (CDCl ₃ , 300МГц) δ: 1,50-1,78 (м, 12H), 1,91-2,13 (м, 4H), 1,48-1,62 (м, 3H), 3,20-3,47 (м, 7H), 3,80 (с, 3H), 5,82 (т, 1H), 6,83 (д, 2H), 7,10 (д, 2H). НРМС: TC* m/z 406 (M+H).
33	Приг 33	H		¹ HЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) δ: 1,40 (м, 2H), 1,55 (м, 4H), 1,80 (м, 4H), 1,90 (м, 2H), 2,2 (м, 2H), 3,1 (т, 2H), 3,3 (к, 2H), 5,60 (шс, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,70 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,95 (д, 1H). НРМС: EC m/z 352 (M+H), 705 (2M+H).

34	Приг 34	H		¹ HЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) δ: 1,40 (м, 2H), 1,50 (м, 4H), 1,70-1,90 (м, 6H), 2,20 (м, 2H), 2,80 (т, 2H), 3,30 (к, 2H), 5,60 (шс, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,70 (м, 3H). НРМС: EC m/z 352 (M+H), 705 (2M+H).
35	Приг 35	(S)-метоксиетил		¹ HЯМР (CD ₃ OD, 300МГц) δ: 1,45-1,88 (м, 8H), 2,0-2,12 (м, 3H), 2,45 (с, 1H), 2,65 (т, 2H), 3,20 (т, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,35 (т, 2H), 7,10-7,20 (м, 2H), 7,35 (д, 1H). НРМС: EC m/z 412 (M+H). CHN: 0,15 CH ₂ Cl ₂
36	Приг 36	(S)-метоксиетил		¹ HЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) δ: 1,45-1,70 (м, 10H), 1,75-1,83 (м, 1H), 1,85-1,96 (м, 3H), 2,05-2,15 (м, 2H), 2,43-2,52 (м, 1H), 2,57 (т, 2H), 3,21 (с, 3H), 3,35 (шс, 2H), 5,80 (шс, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 7,23-7,30 (м, 1H). НРМС: EC* m/z 436 (M+Na). Знайдено: С, 59,36, 59,17; Н, 7,30, 7,27; N, 2,68, 2,69. Необхідно: С, 58,96; Н, 7,46; N, 3,03 (M + 0,29 пентан + 0,11 ТФО + 0,80 вода)
37	Приг 37	(S)-метоксиетил		¹ HЯМР (CD ₃ OD, 400МГц) δ: 1,25 (м, 1H), 1,40-1,82 (м, 11H), 2,0 (м, 3H), 2,38 (с, 1H), 2,60 (т, 2H), 3,08-3,18 (м, 7H), 5,46 (шс, 1H), 6,80 (д, 2H), 7,25 (с, 1H). НРМС: EC* m/z 396 (M+H). CHN: 0,36 CH ₂ Cl ₂ , 0,6 H ₂ O
38	Приг 38	H		¹ HЯМР (CD ₃ OD, 400МГц) δ: 1,23 (д, 2H), 1,32-1,45 (м, 4H), 1,72 (т, 2H), 1,81 (т, 2H), 1,93 (м, 2H), 2,16 (т, 2H), 2,60 (т, 2H), 3,15 (т, 2H), 6,77 (м, 2H), 7,08 (т, 1H). НРМС: EC m/z 338 (M+H). CHN: 0,51 CH ₂ Cl ₂
39	Приг 39	H		¹ HЯМР (CD ₃ OD, 400МГц) δ: 1,45 (м, 2H), 1,51-1,65 (м, 4H), 1,75 (т, 2H), 1,80 (т, 2H), 1,95 (м, 2H), 2,15 (т, 2H), 2,61 (т, 2H), 3,18 (т, 2H), 6,85-7,95 (м, 3H). НРМС: EC* m/z 338 (M+H). CHN: 0,08 H ₂ O
40	Приг 40	H		¹ HЯМР (CD ₃ OD, 400МГц) δ: 1,47 (м, 2H), 1,52-1,69 (м, 4H), 1,75 (т, 2H), 1,88 (т, 2H), 2,0 (м, 2H), 2,17 (т, 2H), 2,60 (т, 2H), 3,18 (т, 2H), 7,1 (д, 2H), 7,23 (д, 2H), 7,68 (шс, 1H). НРМС: EC m/z 386 (M+H). CHN: 0,1 H ₂ O
41	Приг 41	(S)-метоксиетил		¹ HЯМР (CDCl ₃ , 300МГц) δ: 1,40-2,80 (м, 12H), 2,16-2,43 (м, 2H), 2,90-3,08 (м, 2H), 3,18-3,50 (м, 7H), 6,18 (с, 1H), 7,20-7,31 (м, 2H), 7,77 (т, 1H), 8,50 (д, 1H).
42	Приг 42	H		¹ HЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) δ: 1,35-1,43 (м, 2H), 1,55-1,65 (м, 4H), 1,66-1,90 (м, 6H), 1,97-2,05 (м, 2H), 2,20-2,29 (м, 2H), 2,58 (т, 2H), 2,80-2,90 (м, 4H), 3,24-3,30 (м, 2H), 5,49 (шс, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,92 (с, 1H), 7,10 (д, 1H). НРМС: EC* m/z 342 (M+H). Знайдено: С, 73,71, 73,77; Н, 9,08, 9,18; N, 3,36, 3,36. Необхідно: С, 73,81; Н, 9,06; N, 3,75 (M + 0,06 EtOAc + 0,34 пентан)
43	Приг 43	(S)-метоксиетил		¹ HЯМР (CDCl ₃ , 300МГц) δ: 1,50-2,12 (м, 14H), 2,48-2,62 (м, 3H), 3,23-3,47 (м, 7H), 4,25 (с, 3H), 5,77 (т, 1H), 6,65-6,75 (м, 2H), 6,81 (д, 2H). НРМС: TC* m/z 420 (M+H).

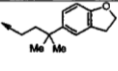
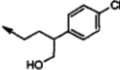
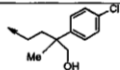
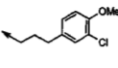
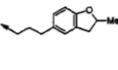
Продовження таблиці 1

44	Приг 44	(S)- метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ , 300МГц) δ: 1,37-2,02 (м, 14H), 2,40-2,51 (м, 1H), 2,68-2,83 (к, 2H), 3,23-3,50 (м, 7H), 5,61 (с, 1H), 7,22-7,38 (м, 3H), 7,67-7,90 (м, 3H), 8,72 (д, 1H). НРМС: TC* m/z 439 (M+H).
45	Приг 45	H		¹ НЯМР (CD ₃ OD, 400МГц) δ: 1,42-1,51 (м, 2H), 1,55-1,68 (м, 4H), 1,72-1,79 (м, 2H), 1,83-1,90 (м, 2H), 1,98-2,05 (м, 2H), 2,17 (т, 2H), 2,55 (т, 2H), 3,17 (т, 2H), 7,06 (д, 2H), 7,35 (д, 2H). НРМС: ЕС* m/z 380 (M-H). Знайдено: C, 57,52; 57,59; H, 6,65; 6,66; N, 3,37; 3,35. Необхідно: C, 57,19; H, 6,58; N, 3,58 (M + 0,13 пентан).
46	Приг 46	H		¹ НЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) δ: 1,41-1,55 (м, 2H), 1,57-1,73 (м, 4H), 1,82-2,00 (м, 6H), 2,33 (т, 2H), 2,78 (т, 2H), 3,33 (к, 2H), 4,07 (с, 3H), 5,59 (т, 1H), 7,22-7,36 (м, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,91 (с, 1H).
47	Приг 67	H		¹ НЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) δ: 1,45-1,52 (м, 2H), 1,58-1,65 (м, 4H), 1,75-1,90 (м, 4H), 1,93-1,95 (м, 2H), 2,25-2,29 (м, 2H), 2,66 (т, 2H), 3,22-3,30 (м, 2H), 5,67 (шс, 1H), 7,27 (д, 2H), 7,51 (д, 2H). ЕС* m/z 327 (M-H). Знайдено: C, 58,78; 58,89; H, 6,96; 6,96; N, 6,40; 6,41. Необхідно: C, 58,57; H, 6,58; N, 6,80 (M + 1,17 вод + 0,55 ТФО).
48	Приг 47	H		¹ НЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) δ: 1,49 (м, 2H), 1,65 (м, 4H), 1,90 (м, 6H), 2,30 (т, 2H), 2,77 (т, 2H), 3,35 (к, 2H), 4,27 (с, 3H), 5,63 (шс, 1H), 7,23 (д, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,70 (д, 2H), 7,87 (с, 1H). НРМС: m/z 358 (M+H), TC.
49	Приг 48	H		¹ НЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) δ: 1,40-1,53 (м, 2H), 1,74-2,03 (м, 12H), 2,28 (т, 2H), 2,56 (т, 2H), 2,77 (т, 2H), 3,27 (т, 2H), 4,14 (т, 2H), 5,56 (шс, 1H), 6,71 (д, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,88 (д, 1H). НРМС: m/z 358 (M-H). ЕС*: Анал. розраховано C, 69,81; H, 8,09; N, 3,88%. C ₂₁ H ₂₃ NO ₄ необхідно C, 70,17; H, 8,13; N, 3,90%.
50	Приг 49	H		¹ НЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) δ: 1,37-1,45 (м, 2H), 1,56-1,59 (м, 4H), 1,73-1,90 (м, 6H), 2,23 (т, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,55 (т, 2H), 3,24 (дт, 2H), 5,60 (шс, 1H), 7,05 (д, 2H), 7,14 (д, 2H). НРМС: m/z 248 (M-H), ЕС*: Анал. розраховано C, 63,68; H, 7,66; N, 3,67%. C ₁₈ H ₂₂ NO ₃ S+0,09 ТФО необхідно C, 64,04; H, 7,59; N, 3,89%.
51	Приг 50	H		¹ НЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) δ: 1,20 (д, 3H), 1,40 (м, 2H), 1,50-1,90 (м, 10H), 2,20 (м, 2H), 2,60 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 3,15 (т, 2H), 3,25 (м, 1H), 4,50 (т, 2H), 5,50 (шс, 1H), 6,70 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,0 (с, 1H). НРМС: m/z 358 (M-H), ЕС*.
52	Приг 51	H		¹ НЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) δ: 1,10 (д, 3H), 1,40 (м, 2H), 1,60 (м, 6H), 1,90 (м, 4H), 2,30 (м, 2H), 2,50 (т, 2H), 3,10 (т, 2H), 4,00 (м, 1H), 4,50 (т, 2H), 5,40 (д, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,85 (д, 1H), 6,95 (с, 1H). НРМС: m/z 358 (M-H), ЕС*.

53	Приг 52	(S)- метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) δ: 1,45-1,64 (м, 8H), 1,78-1,94 (м, 6H), 2,41 (с, 3H), 2,45-2,50 (м, 1H), 2,58 (т, 2H), 3,22-3,27 (м, 5H), 3,32-3,37 (м, 2H), 5,72 (шс, 1H), 7,07 (д, 2H), 7,15 (д, 2H). НРМС: m/z 406 (M-H). ЕС*: Анал. розраховано C, 65,02; H, 8,54; N, 2,87%. C ₂₂ H ₂₅ NO ₄ S+0,26 EtOAc необхідно C, 64,84; H, 8,46; N, 3,16%.
54	Приг 53	H		¹ НЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) δ: 1,43-1,53 (м, 3H), 1,58-1,69 (м, 8H), 1,70-1,82 (м, 1H), 1,83-2,01 (м, 4H), 2,28 (т, 2H), 3,33 (т, 2H), 3,42 (м, 1H), 4,23 (т, 1H), 4,60 (т, 1H), 5,70 (шс, 1H), 6,78 (дд, 1H), 6,88 (т, 1H), 7,11 (т, 1H), 7,18 (дд, 1H). НРМС: m/z 330 (M-H) ЕС* 332 MH ⁺ 354 MN ⁺ ЕС*: Анал. розраховано C, 69,81; H, 8,09; N, 3,88%. C ₂₁ H ₂₃ NO ₄ необхідно C, 70,17; H, 8,13; N, 3,90%.
55	Приг 54	(S)- метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) δ: 1,47-1,70 (м, 8H), 1,73-1,79 (м, 2H), 1,94-2,06 (м, 5H), 2,45-2,51 (м, 1H), 2,55 (т, 2H), 3,15-3,18 (м, 4H), 3,23 (с, 3H), 3,33-3,36 (м, 2H), 4,53 (т, 2H), 6,26 (шс, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,89 (д, 1H), 7,02 (д, 1H). НРМС: m/z 402 (M-H), ЕС*: Анал. розраховано C, 66,36; H, 8,20; N, 3,29%. C ₂₂ H ₂₅ NO ₄ S+0,14ТФО необхідно C, 66,66; H, 7,96; N, 3,34%.
56	Приг 55	(S)- метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) δ: 1,50-1,70 (м, 6H), 1,80 (т, 2H), 1,90-2,05 (м, 5H), 2,20 (с, 3H), 2,50 (м, 2H), 2,55 (т, 2H), 3,15 (т, 2H), 3,30 (м, 5H), 3,40 (м, 2H), 4,50 (т, 2H), 5,80 (шс, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,85 (с, 1H). НРМС: m/z 432 (M-H), ЕС*.
57	Приг 56	(S)- метоксиетокси метил		¹ НЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) δ: 1,43-2,06 (м, 12H), 2,57 (т, 2H), 2,63 (шс, 1H), 3,18 (т, 2H), 3,27 (к, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,44-3,53 (м, 3H), 3,58 (т, 2H), 3,64 (шс, 1H), 4,53 (т, 2H), 5,90 (шс, 1H), 6,68 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 7,00 (с, 1H). НРМС: m/z 432 (M-H), ЕС*: Анал. розраховано C, 64,90; H, 8,16; N, 2,99%. C ₂₄ H ₂₇ NO ₄ S+0,5H ₂ O необхідно C, 65,14; H, 8,20; N, 3,16%.
58	Приг 57	(S)- метоксиетокси метил		¹ НЯМР (CDCl ₃ , 400МГц) δ: 1,42 (с, 6H), 1,47-1,67 (м, 7H), 1,76-1,86 (м, 4H), 2,04 (дд, 1H), 2,55 (т, 2H), 2,59-2,65 (м, 1H), 2,94 (с, 2H), 3,23-3,28 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,46-3,50 (м, 3H), 3,55-3,62 (м, 3H), 6,00 (шс, 1H), 6,60 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 6,92 (с, 1H). НРМС: m/z 460 (M-H), ЕС*: Анал. розраховано C, 56,62; H, 6,93; N, 2,41%. C ₂₄ H ₂₇ NO ₄ S+1,2 ТФО необхідно C, 57,00; H, 6,77; N, 2,34%.

59	Приг 58	(R)-метил		<p>¹HЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ: 1,08 (с, 3H), 1,42-1,76 (м, 7H), 1,80 (т, 2H), 1,88-2,0 (м, 2H), 2,10 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 2,60 (т, 2H), 3,28 (м, 2H), 5,80 (шс, 1H), 6,82-6,92 (м, 2H), 6,95 (дд, 1H). НРМС: m/z 396 (M-H) ЕС³⁹⁸ MH⁺ 420 MNa⁺ ЕС⁺. Анал. розраховано С, 55,84; Н, 6,20; N, 3,01%. C₂₀H₂₆F₂NO₅ •1H₂O•0,21CH₂Cl₂ неохідно С, 56,03; Н, 6,38; N, 3,23%.</p>
60	Приг 59	(S)- метоксиетил		<p>¹HЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ: 1,20 (д, 3H), 1,40-1,85 (м, 12H), 1,95 (м, 2H), 2,45 (м, 1H), 2,65 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 3,15 (т, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,30 (м, 3H), 4,50 (т, 2H), 5,60 (шс, 1H), 6,70 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,00 (с, 1H). НРМС: m/z 416 (M-H), ЕС⁺.</p>
61	Приг 60	(S)- метоксиетил		<p>¹HЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ: 1,50-1,70 (м, 8H), 1,75 (т, 2H), 1,90-2,10 (м, 4H), 2,21 (с, 3H), 2,50 (м, 1H), 2,60 (т, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,30 (м, 2H), 3,35 (м, 2H), 4,50 (м, 2H), 5,80 (шс, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,95 (с, 1H). НРМС: m/z 416 (M-H), ЕС⁺.</p>
62	Приг 61	(S)- метоксиетокси метил		<p>¹HЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ: 1,50 (м, 2H), 1,60-2,00 (м, 10H), 2,60 (м, 3H), 3,20 (т, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,45 (м, 3H), 3,55 (м, 2H), 3,60 (м, 1H), 6,0 (шс, 1H), 7,02 (д, 2H), 7,19 (д, 2H). НРМС: m/z 424 (M-H), ЕС⁺.</p>

До розчину продукту Приготування 22 (9,6г, 21,2ммоль) в дихлорметані (52мл) додавали трифтороцтову кислоту (16,3мл, 212ммоль) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3,75 годин в атмосфері N_2 . Потім до реакції додавали водний розчин карбонату натрію (95мл 10% ваг/об розчину) при перемішуванні до pH водного шару між pH2 і 3. Шари розділяли і органічний шар екстрагували водним розчином карбонатом натрію (2×20мл 10% ваг/об розчину). Водні шари об'єднували і потім додавали насичений водний розчин хлориду натрію (80мл), після чого 2-бутанон (40мл). Шари розділяли і водний шар знову екстрагували 2-бутаноном (2×50мл). Об'єднані органічні розчини потім сушили азеотропною перегонкою при атмосферному тиску до об'єму 70мл внаслідок чого відбувалась кристалізація і суміш розводили 2-бутаноном (70мл). Продукт потім збирали фільтруванням і сушили при 50°C протягом 65 годин у вакуумі одержуючи неочищену натрієву сіль вказаної в заголовку сполуки як білу тверду речовину (5,76г), що потім очищали кристалізацією як показано далі. До неочищеного продукту додава-

63	Приг 62	(S)- метоксиетил		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300МГц) δ : 1,3 (с, 6H), 1,4-1,79 (м, 10H), 1,8 (т, 2H), 1,93 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 3,17 (м, 4H), 3,3 (с, 3H), 3,38 (м, 2H), 4,55 (т, 2H), 5,5 (шс, 1H), 6,7 (д, 1H), 7,1 (д, 1H), 7,2 (с, 1H). HPLC : М+Н, 430. (EC $^+$)
64	Приг 63	(S)- метоксиетил		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300МГц) δ : 1,40-2,23 (м, 15H), 2,43-2,63 (м, 1H), 2,80-2,95 (м, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,03-3,57 (м, 3H), 3,60-3,83 (м, 2H), 5,99 (шс, 1H), 7,19 (д, 2H), 7,30 (д, 2H). HPLC : М+Н, 426. (TC $^+$)
65	Приг 64	(S)- метоксиетил		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300МГц) δ : 1,17-2,17 (м, 17H), 2,40-2,58 (м, 1H), 2,98-3,57 (м, 7H), 3,61-3,77 (м, 2H), 5,93 (шс, 1H), 7,20-7,43 (м, 4H). HPLC : М+Н, 440. (TC $^+$)
66	Приг 65	(S)- метоксиетил		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300МГц) δ : 1,40-2,18 (м, 16H), 2,43-2,68 (м, 3H), 3,30 (с, 3H), 3,26-3,48 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 5,83 (шс, 1H), 6,83 (д, 1H), 7,04 (д, 1H), 7,20 (с, 1H). Анал. розраховано С, 60,01; Н, 7,60; N, 3,00%. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$ необхідно С, 60,13; Н, 7,68; N, 3,19%.
67	Приг 66	(S)- метоксиетил		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400МГц) δ : 1,42 (д, 3H), 1,45-1,66 (8H), 1,74-1,80 (м, 2H), 1,82-1,95 (м, 3H), 1,97-2,02 (1H), 2,42-2,55 (м, 3H), 2,75 (д, 1H), 3,20-3,27 (м, 6H), 3,31-3,36 (м, 2H), 4,80-4,87 (м, 1H), 5,77 (шс, 1H), 6,61 (д, 1H), 6,85 (д, 1H), 6,93 (с, 1H). HPLC : М + Na, 440. (EC $^+$).

ли етилацетат (87мл) і етанол (13мл) і нерозчинний матеріал, що залишився, видаляли фільтруванням. Етанол потім видаляли азеотропною перегонкою при атмосферному тиску (видаляючи 110мл розчинника) і заміняли етилацетатом (145мл) внаслідок чого відбувалася кристалізація. Одержаний кристалічний продукт збирали фільтруванням у вакуумі одержуючи чисту натрієву сіль вказаного в заголовку продукту як білу кристалічну речовину (4,51г, 10,8ммоль, 51%); Тпл. (етилацетат) 214-216°C; ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 300МГц) δ : 1,26-1,58 (м, 8H), 1,62-1,74 (м, 3H), 1,74-1,86 (м, 1H), 1,91-2,07 (м, 3H), 2,57 (т, 2H), 3,03 (к, 2H), 3,10 (с, 3H), 3,13-3,27 (м, 2H), 7,22 (д, 2H), 7,29 (д, 2H), 9,16 (т, ш, 1H); НРМС (ЕС негативна); 789 $[\text{M-H}]^-(^{35}\text{Cl})$, 394 $[\text{M-H}]^-(^{35}\text{Cl})$. Для аналітичних цілей одержували вказаний в заголовку продукт (тобто вільну кислоту) шляхом розчинення цієї натрієвої солі у воді, підкислення 5М хлорводневою кислотою і екстрагування дихлорметаном. Видалення розчинника проводили шляхом продування азоту одержуючи зразок вказаного в заголовку продукту; ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 300МГц) δ : 1,22-1,80 (м, 11H), 1,81-1,96 (м, 2H), 1,96-2,08 (м, 1H), 2,93-2,27 (м, 1H), 2,53 (т, 2H), 3,03 (к, 2H), 3,11 (с, 3H), 3,16-3,25 (м, 2H), 7,20 (д, 2H), 7,30 (д, 2H), 7,51 (т, 1H); НРМС (ЕС негативна); 789 $[\text{M-H}]^-(^{35}\text{Cl})$, 394 $[\text{M-H}]^-(^{35}\text{Cl})$; ВЕРХ (коллонка: ChiralPak AS 254x0,46см); рухома фаза: гексан/ІРА/оцтова кислота (95/5/0,5об/об/об);

швидкість потоку: 1,0мл/хв.; температура: кімнатна; об'єм, що вводиться: 20мкл; детектування: УФ 220нм; Концентрація зразка: 1,0мг/мл одержували у рухомій фазі) Час утримання: неосновний енантіомер 11,4хв. (5,7%), основний енантіомер 14,3хв. (94,3%).

Натрієві солі Прикладу 22

Кут 2-Тета °	Інтенсивність %	Кут 2-Тета °	Інтенсивність %	Кут 2-Тета °	Інтенсивність %	Кут 2-Тета °	Інтенсивність %
3,552	30,8	17,708	13,5	22,881	35	30,672	15
7,154	8	17,93	29	23,141	23,2	30,952	17,5
9,526	3,1	18,313	12	23,478	15,1	31,437	15,7
10,359	15,7	18,545	23,9	24,088	13,9	31,788	13,9
10,608	14,3	18,811	14	24,313	12,6	32,114	24,6
11,03	5	19,7	34,2	24,588	22,7	32,998	13,3
12,369	3,7	19,978	100	25,013	25,8	33,375	18,8
12,939	13,2	20,273	90,6	25,514	29,9	33,815	14
13,233	12,3	20,627	51,9	25,987	25,5	34,266	14,4
13,835	14,2	20,829	29,4	27,107	18,2	35,705	15,7
14,345	37,9	20,926	28,4	27,395	30,6	35,989	14,1
14,887	16	21,443	52,7	27,869	19,2	36,514	16,7
15,16	16,8	21,611	41,6	28,716	21	38,151	14,6
16,372	24,9	21,881	21,2	28,788	19	38,925	17
16,813	6,9	22,174	24,3	28,989	27,2	39,091	19
17,203	22,1	22,472	47,1	30,232	13,4	39,961	13
17,408	32,7						

Диференційну скануючу калориметрію (ДСК) проводили використовуючи пристрій Perkin Elmer DSC-7 споряджений автоматичним змінником зразків. Приблизно 3мг зразку акуратно зважували в 50 мікролітровій алюмінієвій чашці і закривали зажимаючи перфорованою кришкою. Зразки нагрівали із швидкістю 20°C/хвилину в інтервалі від 40°C до 300°C в потоці азоту. Дегідрування

а) Моногідрат

До натрієвої солі Приклад 22 (200мг) додавали до 1мл 3,9% води в ізопропанолі. Одержану суспензію перемішували протягом 12 днів після чого видаляли фільтруванням.

Продукт мав наступні піки в ПРГ.

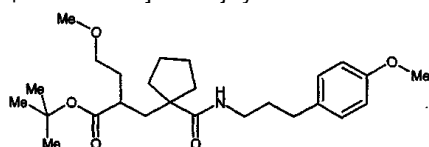
мало місце в інтервалі від 50 до 150°C і повне розплавлення відбувалось в інтервалі від 212 до 225°C. Спеціаліст в цій галузі повинен розуміти, що температура плавлення може виходити за межі цього інтервалу внаслідок домішок зразка.

б) Безводна сіль

Натрієва сіль Прикладу 22 мала наступні піки в ПРГ.

Кут 2-Тета °	Інтенсивність %	Кут 2-Тета °	Інтенсивність %	Кут 2-Тета °	Інтенсивність %	Кут 2-Тета °	Інтенсивність %
5,463	12,2	17,714	95,6	22,735	30	28,926	23,8
6,654	100	18,083	31,7	23,36	56,5	29,802	23,5
7,546	66	18,64	28,8	24,126	31,9	30,454	30,7
9,336	31,3	18,902	82,4	24,388	45,2	30,885	29,2
10,953	9,7	19,696	40,1	24,72	25,8	31,48	21
11,571	55,9	20,406	33,9	25,298	26,7	32,66	16,8
12,56	10,9	20,502	31,8	25,579	20,4	34,027	23,1
13,287	22,9	20,683	45,4	26,718	17,6	34,494	17,6
15,125	33,6	20,942	31,5	27,151	24,2	36,011	19
15,667	60,3	21,559	92,6	27,46	22,7	36,997	17,4
16,403	17,2	21,898	66,2	27,737	20,2	38,704	21,2
17,024	62,2	22,274	36,6	28,56	27,1	39,961	18,7

Приготування
Приготування 1
трет-Бутил
4-метокси-2-{{1-([3-(4-метоксифеніл)пропіл]аміно)карбоніл)-циклопентил]метил}буаноат



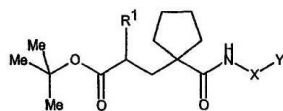
Продукт Приготування 68 (325мг, 1,08ммоль),
продукт Приготування 73 (178мг, 1,08ммоль),

NOBt (146мг, 1,08ммоль), WSCDI (207мг, 1,08ммоль) і триетиламін (0,3мл, 2,16ммоль) перемішували разом в дихлорметані (5мл) при кімнатній температурі протягом 14 годин. Реакційну суміш розводили дихлорметаном (10мл) і промивали водою (2x20мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії використовуючи дихлорметан, лотім 99:1 дихлорметан:метанол, потім 98:2 дихлорметан:метанол (R_f 0,2) одержуючи продукт як жовте масло (267мг, 0,6ммоль);

^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц) δ : 1,4 (с, 9H), 1,6 (м, 5H), 1,8 (м, 4H), 2,0 (м, 1H), 2,3 (м, 1H), 2,6 (т, 2H), 3,2 (с, 3H), 3,3 (м, 2H), 3,7 (с, 3H), 5,7 (т, 1H), 6,8 (д, 2H), 7,0 (д, 2H); НРМС: m/z 448 ($\text{M}-\text{H}^+$).

Наступні Приклади формули (IVa), тобто,

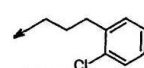
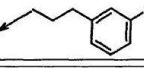
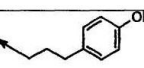
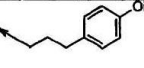
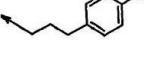
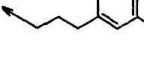
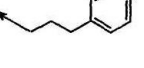
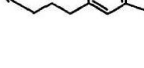
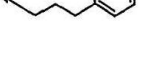
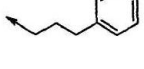
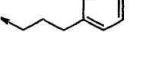

сполуки загальної формули IV, де prot є трет-бутилом, одержували за способами подібними Приготуванню 1, з вказаних попередників (дивіться Таблицю 2).

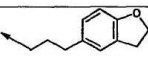
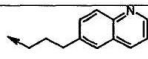
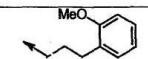
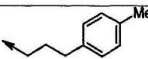
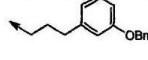
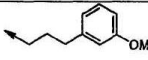
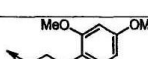

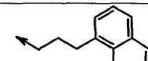
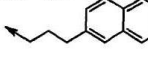
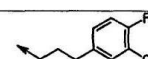
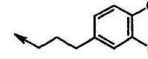


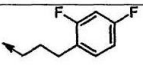
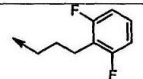
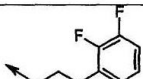
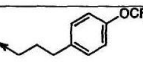

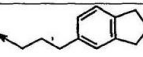
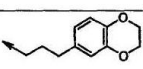
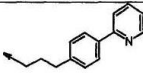
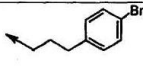
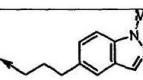
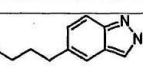
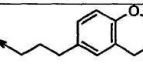
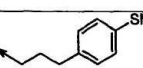
(IVa)

ТАБЛИЦЯ 2

Приг	Прек. кислоти	Прек. аміну	R^1	$-\text{X}-\text{Y}$	Аналітичні Дані
2	Приг 68	Придбали у ICN Biomedicals Inc	метоксиетил		^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц) δ : 1,4 (с, 9H), 1,6-2,0 (м, 16H), 2,3 (м, 1H), 2,6 (т, 2H), 3,2 (д, 3H), 3,3 (м, 3H), 3,7 (с, 3H), 4,0 (м, 1H), 5,5 (шс, 1H), 6,8 (д, 2H), 7,1 (д, 2H). НРМС: m/z 462 ($\text{M}-\text{H}^+$).
3	Приг 68	Приг 120	метоксиетил		^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц) δ : 1,4-1,45 (м, 10H), 1,5-1,7 (м, 6H), 1,7-1,8 (м, 2H), 1,9-2,1 (м, 4H), 2,3-2,4 (м, 1H), 3,1 (д, 3H), 3,1-3,35 (м, 3H), 3,9-4,0 (м, 2H), 4,3-4,4 (м, 1H), 6,1-6,2 (м, 1H), 6,8-6,9 (с, 2H), 7,2 (т, 1H), 7,3 (д, 1H).
4	Приг 68	US 4533655, Приклад 7A	метоксиетил		^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц) δ : 1,4 (с, 9H), 1,5 (м, 2H), 1,6 (м, 4H), 1,7 (дд, 3H), 1,8 (м, 2H), 1,9 (м, 3H), 2,3 (м, 1H), 2,6 (т, 2H), 3,1 (м, 1H), 3,2 (с, 3H), 3,3 (т, 2H), 5,9 (м, 1H), 6,9 (т, 2H), 7,1 (т, 2H). НРМС: m/z 436 ($\text{M}-\text{H}^+$).
5	Приг 68	Придбали у Aldrich Chemical Company	метоксиетил		^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц) δ : 1,4 (с, 9H), 1,5-1,6 (м, 10H), 1,7 (м, 2H), 2,0 (м, 4H), 2,3 (м, 1H), 2,6 (т, 2H), 3,2 (с, 5H), 3,3 (т, 2H), 5,9 (шс, 1H), 7,1 (м, 3H), 7,2 (т, 2H), 10,4 (шс, 1H). НРМС: m/z 432 ($\text{M}-\text{H}^+$).
6	Приг 68	Придбали у Aldrich Chemical Company	метоксиетил		^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц) δ : 1,4 (с, 9H), 1,45 (м, 2H), 1,6 (м, 8H), 1,8 (м, 4H), 2,3 (м, 1H), 2,6 (т, 2H), 3,2 (с, 3H), 3,3 (м, 4H), 3,8 (шс, 1H), 7,1 (д, 3H), 7,2 (д, 2H). НРМС: m/z 418 ($\text{M}-\text{H}^+$).
7	Приг 68	Bioorg. Med. Chem., 1997, 5, 1675-83	метоксиетил		^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц) δ : 1,4 (с, 10H), 1,6 (м, 10H), 1,8 (м, 2H), 2,3 (м, 1H), 2,6 (т, 2H), 3,2 (с, 3H), 3,3 (м, 4H), 5,7 (шс, 1H), 6,7 (д, 2H), 7,0 (д, 2H). НРМС: m/z 434 ($\text{M}-\text{H}^+$).
8	Приг 68	Bioorg. Med. Chem., 1997, 5, 1975-83	метоксиетил		^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц) δ : 1,5 (с, 9H), 1,5-2,4 (м, 15H), 2,7 (м, 2H), 3,25 (с, 2H), 3,3 (м, 4H), 5,9 (с, 1H), 7,3 (м, 2H), 7,3 (м, 2H). НРМС: m/z 486 ($\text{M}-\text{H}^+$).
9	Приг 68	Приг 74	метоксиетил		^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц) δ : 1,2 (т, 3H), 1,4 (с, 11H), 1,6 (м, 9H), 1,8 (м, 3H), 1,9 (м, 2H), 2,3 (к, 1H), 2,6 (к, 4H), 3,2 (с, 3H), 3,3 (м, 2H), 3,35 (т, 2H), 5,8 (шс, 1H), 7,1 (с, 4H). НРМС: m/z 446 ($\text{M}-\text{H}^+$).
15	Приг 68	Придбали у Aldrich Chemical Company	метоксиетил		^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц) δ : 1,4 (с, 10H), 1,5-1,6 (м, 10H), 1,7 (м, 2H), 2,0 (м, 4H), 2,3 (м, 1H), 2,6 (т, 2H), 3,2 (с, 5H), 3,3 (т, 2H), 5,9 (шс, 1H), 7,1 (м, 3H), 7,2 (т, 2H), 10,4 (шс, 1H). НРМС: m/z 432 ($\text{M}-\text{H}^+$).
11	Приг 68	Приг 74	метоксиетил		^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц) δ : 1,2 (т, 3H), 1,4 (с, 11H), 1,6 (м, 9H), 1,8 (м, 3H), 1,9 (м, 2H), 2,3 (к, 1H), 2,6 (к, 4H), 3,2 (с, 3H), 3,3 (м, 2H), 3,35 (т, 2H), 5,8 (шс, 1H), 7,1 (с, 4H). НРМС: m/z 446 ($\text{M}-\text{H}^+$).
10	Приг 68	Приг 74	метоксиетил		^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц) δ : 1,2 (т, 3H), 1,4 (с, 11H), 1,6 (м, 9H), 1,8 (м, 3H), 1,9 (м, 2H), 2,3 (к, 1H), 2,6 (к, 4H), 3,2 (с, 3H), 3,3 (м, 2H), 3,35 (т, 2H), 5,8 (шс, 1H), 7,1 (с, 4H). НРМС: m/z 446 ($\text{M}-\text{H}^+$).

14	Приг 68	5033-ч 1888' 40' 1er' Гей'	метоксисетил		^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц): δ : 1,4 (с, 10H), 1,5-2,05 (м, 13H), 2,3-2,4 (м, 1H), 2,6 (т, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,20-3,35 (м, 4H), 5,8 (шс, 1H), 7,1 (д, 2H), 7,2 (д, 2H). HPMC: m/z 452 ($\text{M}+\text{H}^+$).
13	Приг 68	4011 1888' 38(50)' 1' W69' Cмеш'	метоксисетил		^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц): δ : 1,4 (с, 10H), 1,5-2,05 (м, 13H), 2,3-2,4 (м, 1H), 2,6 (т, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,20-3,35 (м, 4H), 5,8 (шс, 1H), 7,1 (д, 2H), 7,2 (д, 2H). HPMC: m/z 452 ($\text{M}+\text{H}^+$).
15	Приг 71	Приг 73	(R)-пропіл		^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц): δ : 0,8 (т, 3H), 1,2 (м, 6H), 1,4 (с, 9H), 1,4-1,9 (м, 10H), 2,2 (м, 1H), 2,5 (т, 2H), 3,2 (м, 2H), 3,7 (с, 3H), 5,6 (с, 1H), 6,8 (д, 2H), 7,1 (д, 2H). HPMC: m/z 432 ($\text{M}+\text{H}^+$).
16	Приг 70	Приг 73	(R)-метил		^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц): δ : 1,11 (т, 3H), 1,38-2,10 (м, 21H), 2,03 (м, 2H), 2,33 (м, 1H), 2,62 (т, 2H), 3,28 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 5,73 (м, 1H), 6,83 (д, 2H), 7,12 (д, 2H).
17	ЕР274234В1, Приклад 35	Приг 73	H		^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц): δ : 1,43 (м, 9H), 1,48 (м, 2H), 1,65 (м, 4H), 1,83 (м, 4H), 1,99 (м, 2H), 2,19 (м, 2H), 2,61 (т, 2H), 3,29 (к, 2H), 3,8 (с, 3H), 5,59 (м, 1H), 6,84 (д, 2H), 7,11 (д, 2H).
18	ЕР274234В1, Приклад 35	J. Med. Chem., 1996, 39(20), 4017	H		^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц): δ : 1,36-1,50 (м, 11H), 1,62 (м, 4H), 1,80 (м, 4H), 1,94 (м, 2H), 2,13 (м, 2H), 2,59 (т, 2H), 3,25 (к, 2H), 5,61 (м, 1H), 7,03 (д, 1H), 7,15 (м, 3H).
19	ЕР274234В1, Приклад 35	J. Med. Chem., 1996, 39, 4942-51	H		^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц): δ : 1,61-1,78 (м, 11H), 1,66 (м, 4H), 1,85 (м, 4H), 2,00 (м, 2H), 2,20 (м, 2H), 2,63 (т, 2H), 3,29 (к, 2H), 5,64 (м, 1H), 7,13 (д, 2H), 7,26 (д, 2H).
20	ЕР274234В1, Приклад 35	Приг 76	H		^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц): δ : 1,35-1,45 (м, 11H), 1,61 (м, 4H), 1,78 (м, 4H), 1,92 (м, 2H), 2,14 (т, 2H), 2,53 (т, 2H), 3,14 (т, 2H), 3,24 (к, 2H), 4,50 (т, 2H), 5,53 (м, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,84 (д, 1H), 6,98 (с, 1H).
21	Приг 69	Приг 73	(S)-метоксисетил		^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц): δ : 1,4 (с, 10H), 1,5-2,05 (м, 13H), 2,3-2,4 (м, 1H), 2,6 (т, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,20-3,35 (м, 4H), 5,8 (шс, 1H), 7,1 (д, 2H), 7,2 (д, 2H). HPMC: m/z 452 ($\text{M}+\text{H}^+$). $[\alpha]_D^{25} +0,0$ (MeOH, с 0,35). Анал. розраховано С, 65,95; Н, 8,66; N, 3,25. $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{NO}_4 \cdot 0,18\text{H}_2\text{O}$ необхідно С, 65,95; Н, 8,49; N, 3,08%.
22	Приг 69	US 4533655, Приклад 7A	(S)-метоксисетил		^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц): δ : 1,4 (с, 9H), 1,5-2,0 (м, 14H), 2,2 (м, 1H), 2,5 (м, 2H), 3,2 (с, 3H), 3,2-3,3 (м, 4H), 5,8 (шс, 1H), 6,9 (м, 2H), 7,1 (м, 2H). HPMC: m/z 436 ($\text{M}+\text{H}^+$).
23	Приг 69	Приг 73	(S)-метоксисетил		^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц): δ : 1,4 (с, 9H), 1,5-2,0 (м, 15H), 2,3 (м, 1H), 2,6 (т, 2H), 3,2 (с, 3H), 3,2-3,3 (м, 3H), 3,3 (т, 2H), 3,7 (с, 3H), 5,7 (шс, 1H), 6,8 (д, 2H), 7,0 (д, 2H). HPMC: m/z 448 ($\text{M}+\text{H}^+$). BPMC m/z 448,3048 ($\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_5$ необхідно 448,3058).
24	Приг 69	Приг 73	(S)-метоксисетил		

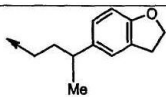
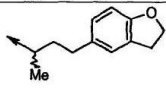
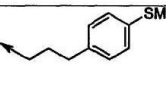
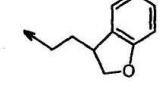
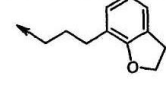
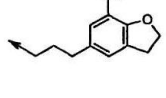
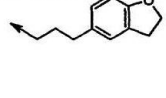
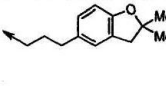
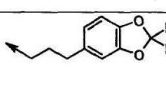
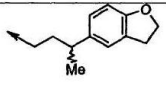
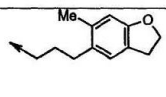
25	Приг 69	Приг 76	(S)-метоксиетил		¹ H ЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,40 (с, 9H), 1,50-2,03 (м, 16H), 2,30-2,39 (м, 1H), 2,57 (т, 2H), 3,16 (т, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,32 (т, 2H), 2,57 (т, 2H), 2H), 5,78 (шс, 1H), 6,68 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,0 (с, 1H). НРМС: m/z 460 (М+H ⁺). ВРМС m/z 460,3064 (C ₂ 7H ₄ 2NO ₅ необхідно 460,3057).
26	ЕР274234В1, Приклад 35	Приг 99	H		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,41 (с, 9H), 1,23-1,78 (м, 5H), 1,80-2,03 (м, 4H), 2,07-2,28 (м, 4H), 2,83 (дт, 2H), 3,00 (шс, 2H), 3,33 (к, 1H), 5,63 (шс, 1H), 7,37 (дд, 1H), 7,52-7,60 (м, 2H), 8,03 (дд, 2H), 8,84 (д, 1H). НРМС: EC ⁺ m/z 411 (M+H).
27	Приг 68	Приг 82	метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,40 (с, 10H), 1,60 (м, 6H), 1,80 (м, 2H), 2,01 (м, 4H), 2,45 (м, 1H), 2,6 (т, 2H), 3,21 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,30 (с, 3H), 3,41 (м, 2H), 5,86 (шс, 1H), 6,90 (шм, 2H), 7,10 (м, 2H). НРМС: EC ⁺ m/z 448,8 (M+H)
28	Приг 68	Приг 83	метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,40 (с, 9H), 1,60 (м, 4H), 1,80 (м, 4H), 2,10 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 2,42 (м, 1H), 2,60 (т, 2H), 3,21 (с, 3H), 3,40 (м, 4H), 5,81 (шс, 1H), 7,10 (с, 4H).
29	Приг 68	Приг 84	метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,61 (м, 10H), 1,90 (м, 4H), 2,01 (м, 2H), 2,53 (м, 1H), 2,60 (т, 3H), 3,20 (м, 5H), 3,30 (к, 2H), 5,01 (с, 2H), 5,80 (шс, 1H), 6,90 (м, 3H), 7,21 (т, 1H), 7,40 (м, 5H). НРМС: EC ⁺ m/z 468 (M+H).
30	Приг 68	Приг 85	метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,40 (м, 10H), 1,60 (м, 6H), 1,80 (м, 4H), 2,01 (м, 2H), 2,30 (м, 2H), 2,59 (т, 2H), 3,21 (с, 3H), 3,30 (м, 2H), 3,80 (д, 3H), 5,91 (шс, 1H), 6,21-6,39 (дд, 1H), 6,72 (дд, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,11 (к, 1H). НРМС: EC ⁺ m/z 448 (M+H).
31	Приг 68	Приг 86	метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,39 (с, 10H), 1,55-1,61 (м, 4H), 1,63-1,81 (м, 6H), 1,95 (м, 2H), 2,05 (дд, 2H), 2,55 (т, 2H), 3,20 (к, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,30 (т, 2H), 3,78 (д, 6H), 5,88 (шт, 1H), 6,40 (м, 2H), 6,95 (д, 1H). НРМС: EC ⁺ m/z 478 (M+H).
32	Приг 69	Приг 107	(S)-метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 300МГц) δ: 1,39-2,08 (25H, м), 2,34 (1H, м), 2,57 (2H, т), 3,20-3,28 (5H, м), 3,33 (2H, т), 3,78 (3H, с), 5,74 (1H, м), 6,81 (2H, д), 7,07 (2H, д).
33	ЕР274234В1, Приклад 35	Приг 79	H		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,20 (с, 9H), 1,60 (м, 4H), 1,75 (м, 2H), 1,80-2,00 (м, 6H), 2,10 (м, 2H), 3,05 (т, 2H), 3,30 (м, 2H), 5,60 (шс, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,65 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,95 (д, 1H). НРМС: EC ⁺ m/z 410,2 (M+H).
34	ЕР274234В1, Приклад 35	Приг 78	H		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,40 (с, 9H), 4,42 (м, 2H), 1,60 м, 4H), 1,80 (м, 2H), 1,90 (м, 4H), 2,10 (м, 2H), 2,80 (т, 2H), 3,30, (к, 2H), 5,60 (шс, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,60 (с, 1h), 7,75 (м, 3H). НРМС: EC ⁺ m/z 410,2 (M+H).
35	Приг 69	Приг 95	(S)-метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,4 (с, 9H), 1,55-1,81 (м, 11H), 1,8-2,0 (м, 3H), 2,35 (м, 1H), 2,55 (т, 2H), 3,21 (с, 3H), 3,22 (т, 2H), 3,30 (т, 2H), 5,82 (шс, 1H), 7,0 (дд, 2H), 7,18 (д, 1H). НРМС: EC ⁺ m/z 471 (M+H).
36	Приг 69	Приг 94	(S)-метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,41 (с, 9H), 1,55-2,06 (м, 13H), 2,15-2,21 (м, 1H), 2,32-2,38 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 3,25-3,35 (м, 4H), 5,81 (шс, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 7,22-7,24 (м, 1H). НРМС: ТСР ⁺ m/z 470 (M+H).

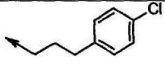
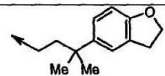
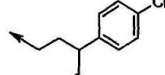
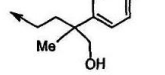
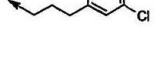
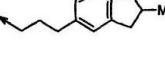
37	Приг 69	Приг 77	(S)-метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,4 (с, 9H), 1,55-1,80 (м, 11H), 1,85-2,05 (м, 3H), 2,36 (м, 1H), 2,60 (т, 2H), 3,21 (с, 3H), 3,25 (т, 2H), 3,30 (т, 2H), 5,85 (шс, 1H), 6,75 (к, 2H), 7,10 (к, 1H). НРМС: ЕС ⁺ m/z 454 (M+H).
38	ЕР274234В1, Приклад 35	Приг 97	H		¹ НЯМР (CDCl ₃ 300МГц) δ: 1,41 (с, 9H), 1,50 (м, 2H), 1,67 (м, 4H), 1,75-1,90 (м, 4H), 2,0 (м, 2H), 2,20 (т, 2H), 2,72 (т, 2H), 3,28 (к, 2H), 5,80 (шс, 1H), 6,85 (т, 2H), 7,16 (м, 1H). НРМС: ЕС ⁺ m/z 396 (M+H).
39	ЕР274234В1, Приклад 35	Приг 96	H		¹ НЯМР (CDCl ₃ 300МГц) δ: 1,42 (с, 9H), 1,50 (м, 2H), 1,67 (м, 4H), 1,78-1,90 (м, 4H), 2,0 (м, 2H), 2,20 (т, 2H), 2,70 (т, 2H), 3,30 (к, 2H), 5,85 (шс, 1H), 6,92-7,05 (м, 3H). НРМС: ЕС ⁺ m/z 396 (M+H).
40	ЕР274234В1, Приклад 35	Приг 98	H		¹ НЯМР (CDCl ₃ 300МГц) δ: 1,41 (с, 9H), 1,48 (м, 2H), 1,53 (м, 4H), 1,75-1,90 (м, 4H), 2,0 (м, 2H), 2,18 (т, 2H), 2,63 (т, 2H), 3,28 (к, 2H), 5,71 (шс, 1H), 7,10 (дд, 2H), 7,20 (дд, 2H). НРМС: ЕС ⁺ m/z 444 (M+H).
41	Приг 69	Приг 108	(S)-метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 300МГц) δ: 1,38-2,10 (23H, м), 2,38 (1H, м), 2,88 (2H, т), 3,27-3,38 (7H, м), 6,45 (1H, м), 7,10-7,22 (2H, м), 7,61 (1H, м), 8,54 (1H, д).
42	ЕР274234В1, Приклад 35	Приг 117	H		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,41 (с, 9H), 1,58 (шс, 4H), 1,72-1,82 (м, 4H), 1,86-1,92 (м, 2H), 1,96-2,05 (м, 2H), 2,10 (т, 2H), 2,54 (т, 2H), 2,83 (шс, 4H), 3,20-3,30 (м, 2H), 5,52 (шс, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,07 (д, 1H). НРМС: ТСП ⁺ m/z 400 (M+H).
43	Приг 69	Приг 81	(S)-метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 300МГц) δ: 1,39-2,08 (23H, м), 2,38 (1H, м), 2,58 (2H, т), 3,23-3,39 (7H, м), 4,23 (3H, с), 5,78 (1H, м), 6,63-6,72 (2H, м), 6,79 (1H, д).
44	Приг 69	Приг 80	(S)-метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 300МГц) δ: 1,38-2,10 (23H, м), 2,39 (1H, м), 2,73 (2H, т), 3,06-3,41 (7H, м), 5,83 (1H, м), 7,19-7,35 (3H, м), 7,69-7,78 (2H, м), 7,94 (2H, д), 8,68 (1H, д).
45	ЕР274234В1, Приклад 35	Приг 119	H		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,40 (с, 9H), 1,42-1,44 (м, 2H), 1,58-1,63 (м, 4H), 1,72-1,81 (м, 4H), 1,95-1,98 (м, 2H), 2,15 (т, 2H), 2,55 (т, 2H), 3,20-3,26 (м, 2H), 5,57 (шс, 1H), 7,02 (д, 2H), 7,35 (д, 2H). НРМС: ЕС ⁺ m/z 461 (M+Na).
46	ЕР274234В1, Приклад 35	Приг 113	H		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,39-1,52 (11H, м), 1,63 (4H, м), 1,79-2,01 (6H, м), 2,18 (2H, т), 2,78 (2H, т), 3,32 (2H, к), 4,06 (3H, с), 5,61 (1H, м), 7,23 (1H, д), 7,33 (1H, д), 7,52 (1H, с), 7,90 (1H, с).
47	ЕР274234В1, Приклад 35	Приг 90	H 125		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,35-1,50 (м, 11H), 1,62 (м, 4H), 1,72-2,02 (м, 6H), 2,18 (т, 2H), 2,72 (т, 2H), 3,31 (к, 2H), 4,21 (с, 3H), 5,60 (м, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,80 (с, 1H).
48	ЕР274234В1, Приклад 35	Приг 88	H		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 0,83 (т, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,18-1,49 (м, 4H), 1,70-1,84 (м, 4H), 1,85-2,01 (м, 4H), 2,03-2,18 (м, 2H), 2,50 (т, 2H), 2,72 (т, 2H), 3,22 (к, 2H), 4,11 (т, 2H), 5,60 (шс, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,84 (д, 1H). НРМС: M+H, 416 (ЕС ⁺).
49	ЕР274234В1, Приклад 35	Приг 100	H		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,39 (с, 9H), 1,40-1,45 (м, 2H), 1,58-1,63 (м, 4H), 1,76-1,80 (м, 4H), 1,89-1,95 (м, 2H), 2,05-2,12 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,66 (т, 2H), 3,25 (дт, 2H), 5,56 (шс, 1H), 7,07 (д, 2H), 7,15 (д, 2H). НРМС: M+Na, 428 (ЕС ⁺).

55

74630

56

50	EP274234B1, Приклад 35	Приг 133	H		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,20 (д, 3H), 1,40 (с, 9H), 1,50-1,80 (м, 12H), 2,10 (м, 2H), 2,60 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 3,1 (т, 2H), 3,20 (м, 1H), 4,50 (т, 2H), 5,40 (шс, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,0 (с, 1H). НРМС: М+Н, 415,8 (ТС ⁺).
51	EP274234B1, Приклад 35	Приг 141	H		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,10 (д, 3H), 1,40 (с, 9H), 1,45 (м, 2H), 1,60 (м, 4H), 1,65 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 2,10 (м, 2H), 2,50 (т, 2H), 3,10 (т, 2H), 4,00 (м, 1H), 4,50 (т, 2H), 5,40 (д, 1H), 6,60 (д, 1H), 6,85 (д, 1H), 6,95 (с, 1H). НРМС: М+Н, 415,8 (ТС ⁺).
52	Приг 69	Приг 100	(S)-метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,40 (с, 9H), 1,41-1,43 (м, 2H), 1,56-2,00 (м, 12H), 2,26-2,36 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,58 (т, 2H), 3,21-3,28 (м, 5H), 3,30 (т, 2H), 5,73 (шс, 1H), 7,07 (д, 2H), 7,15 (д, 2H). НРМС: М+Na, 486 (ЕС ⁺).
53	EP274234B1, Приклад 35	Приг 131	H		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,42 (с, 9H), 1,44-1,55 (м, 2H), 1,58-1,70 (м, 3H), 1,75-1,88 (м, 4H), 1,90-2,01 (м, 4H), 2,18 (т, 2H), 3,35 (м, 2H), 4,27 (т, 1H), 4,62 (т, 1H), 5,72 (шс, 1H), 6,79 (дд, 1H), 6,88 (т, 1H), 7,12 (т, 1H), 7,18 (дд, 1H). НРМС: МNa ⁺ , 410 (ЕС ⁺).
54	Приг 69	Приг 100	(S)-метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,40 (с, 9H), 1,42-1,48 (м, 2H), 1,54-1,80 (м, 9H), 1,88-2,03 (м, 4H), 2,29-2,35 (м, 1H), 2,57-2,60 (м, 2H), 3,15-3,21 (м, 4H), 3,23 (с, 3H), 3,30 (т, 2H), 4,53 (т, 2H), 6,11 (шс, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,01 (д, 1H). НРМС: М+Na, 482 (ЕС ⁺).
55	Приг 69	Приг 90а	(S)-метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,40 (с, 9H), 1,50-2,00 (м, 14H), 2,10 (с, 3H), 2,30 (м, 1H), 2,50 (т, 2H), 3,10 (т, 2H), 3,20 (с, 3H), 3,30 (м, 4H), 4,50 (т, 2H), 5,70 (шс, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,80 (с, 1H). НРМС: М+Н, 474,6 (ТС ⁺).
56	EP0342850, дивіться також Tet. Letts., 1999, 40, 2187.	Приг 76	(S)- метоксиетокси- метил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,41 (с, 9H), 1,57-2,03 (м, 16H), 2,58 (т, 3H), 3,32 (с, 3H), 3,11-3,57 (м, 8H), 4,53 (т, 2H), 5,98 (шс, 1H), 6,68 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,01 (с, 1H). НРМС: М+Н, 490 (ЕС ⁺).
57	EP0342850, дивіться також Tet. Letts., 1999, 40, 2187.	Приг 87	(S)-метокси- етоксиметил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,36 (с, 9H), 1,40 (с, 6H), 1,56-1,62 (м, 4H), 1,67-1,79 (м, 3H), 1,86-1,99 (м, 3H), 2,50-2,56 (м, 3H), 2,94 (с, 2H), 3,19-3,27 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,38 (дд, 1H), 3,43-3,45 (м, 2H), 3,50-3,54 (м, 3H), 5,92 (шс, 1H), 6,59 (д, 1H), 6,85 (д, 2H), 6,91 (с, 1H). НРМС: М+Na, 540 (ЕС ⁺).
58	Приг 70	Приг 89	(R)-метил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 300МГц) δ: 1,10 (д, 3H), 1,35-1,52 (м, 13H), 1,53-1,63 (м, 5H), 1,65-1,95 (м, 3H), 1,96-2,15 (м, 2H), 2,33 (м, 1H), 3,25 (м, 2H), 5,85 (шс, 1H), 6,82-6,98 (м, 3H). НРМС: М+Н (454) МNa ⁺ (476) ЕС ⁺ .
59	Приг 69	Приг 133	(S)-метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,20 (д, 3H), 1,40 (с, 9H), 1,50-1,90 (м, 14H), 2,30 (м, 1H), 2,65 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 3,15 (т, 2H), 3,20 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 3,30 (т, 2H), 4,50 (т, 2H), 5,65 (шс, 1H), 6,70 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,0 (с, 1H). НРМС: М+Н, 474,3 (ТС ⁺).
60	Приг 69	Приг 91	(S)-метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,40 (с, 9H), 1,50-2,00 (м, 14H), 2,20 (с, 3H), 2,40 (м, 1H), 2,55 (т, 2H), 3,10 (м, 2H), 3,30 (м, 7H), 4,50 (т, 2H), 5,80 (шс, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,90 (с, 1H). НРМС: М+Н, 474,4 (ТС ⁺).

61	EP0342850, дивіться також Tet. Letts., 1999, 40, 2187.	J. Med. Chem., 1996, 39, 4942-4951.	(S)- метоксиетокси- метил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 300МГц) δ: 1,40 (с, 9H), 1,42 (м, 2H), 1,60 (м, 4H), 1,70 (м, 2H), 1,90 (м, 4H), 2,50 (м, 1H), 2,55 (т, 2H), 3,20 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,35 (м, 1H), 3,40 (м, 2H), 3,50 (м, 3H), 6,05 (шс, 1H), 7,05 (д, 2H), 7,17 (д, 2H), НРМС: М+Н, 483,8 (ТС ⁺).
62	Приг 69	Приг 146	(S)-метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,35 (с, 6H), 1,4 (с, 9H), 1,5-1,65 (м, 8H), 1,7-1,9 (м, 6H), 2,3 (м, 1H), 3,1 (к, 2H), 3,2 (т, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,35 (т, 2H), 4,53 (т, 2H), 5,45 (шс, 1H), 6,7 (д, 1H), 7,1 (д, 1H), 7,2 (с, 1H).
63	Приг 69	Приг 148	(S)-метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,30-2,20 (м, 23H), 2,38 (м, 1H), 2,81 (м, 1H), 3,11-3,39 (м, 7H), 3,72 (м, 2H), 5,90 (м, 1H), 7,18 (д, 2H), 7,26 (д, 2H).
64	Приг 69	Приг 152	(S)-метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,41 (с, 9H), 1,26-2,02 (м, 17H), 2,26-2,38 (м, 1H), 3,00-3,11 (м, 1H), 3,12-3,22 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,27-3,39 (м, 2H), 3,65-3,73 (м, 2H), 5,97 (шс, 1H), 7,26-7,37 (м, 4H).
65	Приг 69	Приг 123	(S)-метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,20-2,00 (м, 23H), 2,34 (шм, 1H), 2,57 (т, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,24-3,37 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 4,10 (к, 2H), 5,80 (шс, 1H), 6,81 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 7,18 (с, 1H).
66	Приг 69	Приг 92	(S)-метоксиетил		¹ НЯМР (CDCl ₃ 400МГц) δ: 1,39-1,46 (м, 14H), 1,56-2,02 (м, 12H), 2,30-2,46 (м, 1H), 2,55 (дд, 2H), 2,76 (дд, 1H), 3,23-3,32 (м, 8H), 4,83-4,93 (м, 1H), 5,76 (шс, 1H), 6,63 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,97 (с, 1H). НРМС: М+Na, 496 (ЕС ⁺).

Альтернативно, сполуку Приготування 22 одержували наступним чином:

До розчину 1,1'-карбонілдіімідазолу (73,9г, 0,45моль) в азеотропно висушеному ізопропілацетаті (339мл) при перемішуванні при 60°C в атмосфері N₂ протягом 1,5 годин додавали ізопропілацетатний розчин продукту Приготування 69. Транспортні лінії промивали схим ізопропілацетатом (50мл). Одержаний розчин потім перемішували при 60°C протягом ще 4,5 годин і потім реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і перемішували протягом 15 годин. До одержаного розчину додавали триетиламін (46,1г, 0,46моль), після чого 3-(4-хлорфеніл)пропіламіні гідрохлорид [J.Med.Chem., 1996, 39, 4942-51] (94,3г, 0,46моль). Одержану суміш нагрівали при 60°C протягом 7 годин після чого охолоджували до кімнатної температури. Потім при перемішуванні до реакційної суміші додавали деіонізовану воду (100мл), після чого водну хлорводневу кислоту (190мл 5М розчину) до рН водного шару рН2-3. Водний шар відокремлювали і органічний шар промивали водним карбонатом калію (50мл 0,5М розчину). Водну фазу відокремлювали і органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (100мл). Водний шар відокремлювали і органічну фазу концентрували перегонкою у вакуумі одержуючи вказану в заголовку сполуку як жовте масло (200,3г, 443ммоль, 98% вихід); ¹Н ЯМР (CDCl₃ 300МГц) δ: 1,45 (с, 9H), 1,45-1,56 (м, 1H), 1,56-1,74 (м, 6H), 1,74-2,11 (м, 7H), 2,32-2,43 (м, 1H), 2,64 (т, 2H), 3,22-3,30 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,30-3,38 (м, 2H), 5,75-5,85 (м, ш, 1H), 7,13 (д, 2H), 7,26 (д, 2H); НРМС (ЕС позитивна): m/z 452 [M+H]⁺ (³⁵Cl).

Альтернативно 3-(4-хлорфеніл)пропіламін одержували наступним чином:

До розчину, що перемішується, вихідного матеріалу стадії б) нижче (11,3г, 62ммоль) в тетрагідрофурані (500мл) додавали боран диметилсульфідний комплекс (30мл) і нагрівали із зворотнім холодильником протягом 12г. Реакційну суміш гасили метанолом (100мл), концентрували у вакуумі і кип'ятили протягом 4г в 3М НСІ (200мл). Водний шар концентрували до 50мл у вакуумі, осад відфільтровували і сушили при пониженому тиску одержуючи вказаний в заголовку продукт як білий порошок (10,1г, 59,7ммоль, 96%); ¹Н ЯМР (400МГц, MeOD) δ: 1,9 (квін, 2H), 2,65 (т, 2H), 2,9 (т, 2H), 7,2 (д, 2H), 7,25 (д, 2H).

Одержання вихідних матеріалів

а) Метил 3-(4-хлорфеніл)пропаноат

До розчину, що перемішується, 3-(4-хлорфеніл)пропанової кислоти (придбали у Maybridge) (14,5г, 77,1ммоль) в метанолі (400мл) додавали ацетилхлорид (50мл) і реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 20г. Після цього реакційну суміш залишали охолоджуватись і концентрували при пониженому тиску. Залишок потім розчиняли в DCM (200мл) і промивали 1М розчином гідроксиду натрію (100мл). Органічний шар сушили сульфатом магнію і концентрували у вакуумі одержуючи вказаний в заголовку продукт як коричневе масло (15,7г, 77ммоль, 100%); ¹Н ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 2,55 (т, 2H), 2,9 (т, 2H), 3,6 (с, 3H), 7,1 (д, 2H), 7,2 (д, 2H).

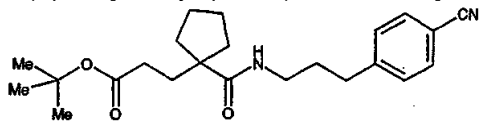
б) 3-(4-хлорфеніл)пропанамід

Продукт з стадії а) вище (15г, 75,7ммоль) розчиняли в метанолі (400мл), охолоджували до 0°C і барботували крізь реакційну суміш аміак

протягом 4 годин і реакцію залишали перемішуватись 3 дні. Розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок розтирали з гарячим пентаном. Тверду речовину, що залишилась, сушили у вакуумі одержуючи вказаний в заголовку продукт як білий порошок (11,32г, 61,8ммоль, 82%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 2,45 (т, 2H), 2,9 (т, 2H), 5,3 (шс, 1H), 5,5 (шс, 1H), 7,1 (д, 2H), 7,2 (д, 2H).

Приготування 67

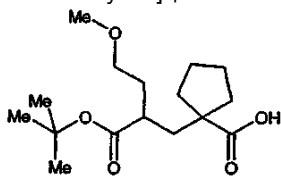
трет-Бутил [1-([3-(4-ціанофе-
ніл)пропіл]аміно)карбоніл]циклопентил]ацетат



Продукт з Приготування 45 (44мг, 0,1ммоль) і Cu(I)CN (13,4мг, 0,15ммоль) вносили в ДМФА (0,5мл) в атмосфері азоту і перемішували при 130°C протягом 16г. Після цього, додавали ще 13мг Cu(I)CN і температуру піднімали до 145°C і тримали протягом 16г. Після цього, до розчину додавали ще 26мг Cu(I)CN і нагрівали при 160°C протягом 24г. Реакцію гасили додаючи воду і органічну частину екстрагували EtOAc (50мл), промивали насиченим водним розчином хлориду натрію і сушили (MgSO_4) і випарювали до жовтого масла. Це масло піддавали очистці препаративною ТШХ використовуючи 7:3 пентан: EtOAc як елюент одержуючи вказаний в заголовку продукт, 6мг (16%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,40 (с, 9H), 1,45-1,49 (м, 2H), 1,62-1,64 (м, 4H), 1,79-1,83 (м, 4H), 1,94-2,00 (м, 2H), 2,12-2,17 (м, 2H), 2,65 (т, 2H), 3,22-3,35 (м, 2H), 5,65 (шс, 1H), 7,23 (д, 2H), 7,54 (д, 2H); НРМС: m/z (EC^+) 407 ($\text{M}+\text{Na}$).

Приготування 68

1-[2-(трет-Бутоксикарбоніл)-4-метоксибутил]циклопентанкарбонова кислота



Розчин трет-бутил 3-(1-карбокциклопентил)пропаноату (12г, 49,5ммоль) [дивіться EP274234B1, Приклад 35] в сухому тетрагідрофурані (100мл) додавали до розчину, що перемішується, літій діізопропіламід (130мл) в суміші гексану (52мл) і тетрагідрофурану (200мл) при -78°C в атмосфері азоту. Через 1 годину додавали розчин 2-брометилметилового етеру в тетрагідрофурані (100мл) підтримуючи температуру при -78°C . Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури протягом ночі. Суміш гасили водою (100мл) і підкислювали до pH1 використовуючи 2М хлорводневу кислоту і екстрагували етилацетатом ($2 \times 150\text{мл}$). Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі одержуючи неочищену кислоту, яку хроматографували на силікагелі. Елюювали підвищуючи частину метанолу в дихлорметані (чистий дихлорметан до 1:50) одержуючи масло (7,7г, 25,6ммоль, 52%); R_f 0,3 метанол, дихлорметан 1:20; ^1H ЯМР (CDCl_3)

400МГц) δ : 1,4 (с, 9H), 1,4-1,7 (м, 7H), 1,75-1,95 (м, 2H), 2,0-2,15 (м, 3H), 2,3-2,4 (м, 1H), 3,3 (с, 3H), 3,3-3,4 (м, 2H); НРМС: m/z 299 ($\text{M}-\text{H}^+$).

Альтернативно сполуку Приготування 68 одержували наступним чином:

До суміші гептану (41,2л) і води (30,9л) додавали продукт стадії б) нижче (5,15кг, 12,9ммоль). Розведену водну хлорводневу кислоту (2,6л М розчину) додавали при перемішуванні до pH водного шару між pH2 і 3. Шари розділяли і водну фазу екстрагували гептаном (20,6л). Об'єднані органічні розчини промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (15,5л) і концентрували перегонкою при атмосферному тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,90кг, 13,0ммоль, 100% вихід) як розчин в гептані (загальна вага розчину 44,0кг). Відбирали аліквоту і розчинник видаляли у вакуумі одержуючи аналітичний зразок; ^1H ЯМР (CDCl_3 300МГц) δ : 1,42 (с, 9H), 1,45-1,58 (м, 2H), 1,58-1,70 (м, 5H), 1,70-1,90 (м, 2H), 2,03-2,18 (м, 3H), 2,32-2,46 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,35 (т, 2H); НРМС (EI): m/z 244 [$\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8$] $^+$, 227 [$\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$] $^+$, 199 [$\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2\text{C}$] $^+$; ГХ (програма інжектора: початкова температура 0°C , швидкість $150^\circ\text{C}/\text{хв.}$, кінцева температура 230°C ; програма печі: початкова температура 100°C , швидкість $10^\circ\text{C}/\text{хв.}$, кінцева температура 230°C , кінцевий час 10хв.; колонка, BP-21 25 м \times 0,25мм ID \times 0,25мм FT; детектор FID) ЧУ 16,1хв.

Одержання вихідних матеріалів

а) Неочищена 1-[2-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метоксибутил]циклопентанкарбонова кислота

До розчину комерційно доступного літій діізопропіламід (9,63кг 2М розчину в тетрагідрофурані/н-гептан/етилбензол, 23,7ммоль) в 1,2-диметоксиетані (25л) при -10°C в атмосфері N_2 додавали розчин 1-(3-трет-бутоксикарбоніл)циклопентанкарбонової кислоти [EP274234B1 - дивіться Приклад 35] (2,5кг, 10,3ммоль) в 1,2-диметоксиетані (12,5л) при перемішуванні протягом 4 годин підтримуючи температуру реакції на -10°C . Хедер промивали 1,2-диметоксиетаном (2,5л) і цей розчин додавали до реакції. Реакційну суміш залишали перемішуватись при -10°C протягом 1,75 годин. До одержаного розчину додавали розчин 2-йодетилметилового етеру (2,73кг, 14,4ммоль) в 1,2-диметоксиетані (10л) протягом 1,75 годин. Реакцію перемішували при цій температурі протягом 4 годин і витримували при 20°C протягом 4 годин. Після перемішування при цій температурі протягом 8 годин реакцію гасили додаючи водний хлорид амонію (25л 2,8М розчину), потім додавали етилацетат (12,5л). Потім при перемішуванні додавали водну хлорводневу кислоту (10л 5М розчину) доводячи pH до 2-3. Дві фази змішували і відокремлювали. Органічну фазу потім три рази екстрагували водним розчином карбонату калію (0,3М розчин; 37,5л, 12,5л і потім 6,25л). До об'єднаних водних фаз додавали н-гептан (15,6л) і водною хлорводневою кислотою (14,5л 5М розчину) при перемішуванні доводили pH водного шару до 2-3. Шари розділяли і водну фазу екстрагували н-гептаном (15,6л). Об'єднані органічні фази потім промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (3,1л) і потім концентрували

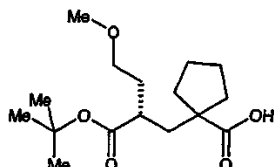
у вакуумі одержуючи неочищену вказану в заголовку сполуку (2,50кг, 8,32моль, 81% вихід) як розчин в н-гептані (21,8кг загальна вага розчину).

б) Циклогексанамінію 1-[2-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метоксибутил]циклопентанкарбоксилат

Розчин неочищеного продукту з стадії а) вище в н-гептані (5,51кг, 18,3моль, загальна вага розчину 41,4кг) концентрували перегонкою при атмосферному тиску до видалення 20л н-гептану. До одержаного розчину додавали циклогексиламін (1,82кг, 18,4моль) як розчин в н-гептані (9,9л) протягом 0,5годин. Транспортні лінії промивали н-гептаном (1,1л) і додавали до цієї реакції. Одержану суспензію гранулювали збовтуванням при 22°C протягом 19,5 годин. Продукт збирали фільтруванням і промивали н-гептаном (2×11,0л) і одержану тверду речовину сушили у вакуумі при 50°C протягом 20 годин. Одержану майже-білу тверду речовину (6,2кг, 15,5моль) суспендували в ізопропілацетаті (37,2л) і одержану суспензію нагрівали при 80°C до утворення прозорого розчину. Одержаний розчин охолоджували до 50°C і додавали зразок аутентично кристалізованої вказаної в заголовку сполуки (1,0г) для затравки кристалізації. Суспензію, що кристалізується, охолоджували до 20°C протягом 4 годин і гранулювали при цій температурі протягом 0,5 годин. Продукт збирали фільтруванням і промивали н-гептаном (2×6,2л) і потім сушили у вакуумі при 45°C протягом 11 годин. Одержану білу тверду речовину (5,5кг, 13,8моль) суспендували в ізопропілацетаті (55,0л) і нагрівали при 80°C до утворення прозорого розчину. Одержаний розчин охолоджували до 50°C і додавали зразок аутентично кристалізованої вказаної в заголовку сполуки (1,0г) для затравки кристалізації. Суспензію, що кристалізується, охолоджували до 20°C протягом 4 годин і гранулювали при цій температурі протягом 22,5 годин. Потім продукт збирали фільтруванням і промивали н-гептаном (2×5,5л) і сушили у вакуумі при 45°C протягом 16,5 годин одержуючи вказаний в заголовку продукт (5,15кг, 12,9моль, 94% вихід); Тпл. (гептан) 121°C; ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300МГц), δ: 1,06-1,37 (м, 7H), 1,42 (с, 9H), 1,50-1,67 (м, 5H), 1,67-1,86 (м, 5H), 1,86-2,18 (м, 5H), 2,30-2,58 (м, 1H), 2,80-2,93 (м, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,35 (к, 2H), 7,29 (с, ш, 3H); Анал. розраховано С, 66,20; Н, 10,26; N, 3,50; C₂₂H₄₁NO₅ необхідно С, 66,13; Н, 10,34; N, 3,51%.

Приготування 69

1-[(2S)-2-(трет-Бутоксикарбоніл)-4-метоксибутил]циклопентанкарбонова кислота



Продукт з Приготування 68 і (+)-псевдоефедрин перекристалізували дев'ять разів з гексану одержуючи білу кристалічну речовину. Сіль розчиняли в етилацетаті, промивали 0,5М хлорводневою кислотою, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, (S)-кислоту одержували з 31% виходом як блідо-жовте масло

з >90% еє, що показав ЯМР аналіз з δ 3,3 піком (+)-псевдоефедринової солі; ¹H ЯМР (CDCl₃ 400МГц) δ: 1,4 (с, 9H), 1,4-1,7 (м, 7H), 1,75-1,9 (м, 2H), 2,0-2,15 (м, 3H), 2,35-2,45 (м, 1H), 3,3 (с, 3H), 3,3-3,4 (м, 2H); [α]_D²⁵ 5,2(EtOH, c 1,2).

Альтернативно Приготування 69 одержували наступним чином:

До розчину продукту з Приготування 68 (3,90кг, 13,0моль) в гептані (58,5л, загальна вага-розчину 44,0кг) додавали (1S,2S)-(+)-псевдоефедрин (2,13кг, 12,9моль) в атмосфері азоту при 20°C. Суспензію потім нагрівали при 70°C при перемішуванні до одержання прозорого розчину. Розчин охолоджували до 40°C і додавали зразок аутентично кристалізованої вказаної в заголовку сполуки (0,8г) для затравки кристалізації. Температуру суміші підтримували на 40°C протягом 2 годин і потім суспензію охолоджували при 20°C протягом 6 годин. Продукт збирали фільтруванням і промивали гептаном (2×2,3л), потім сушили у вакуумі протягом 22 годин при 50°C одержуючи (1S,2S)-1-гідрокси-N-метил-1-феніл-2-пропанамонію 1-[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метоксибутил]циклопентанкарбоксилату (3,20кг, 6,87моль, 53% вихід як 86:14 суміш діастереомерних солей що виміряно за допомогою ¹H ЯМР). Продукт (3,20кг, 6,87моль) суспендували в гептані (30л) і нагрівали при 70°C до одержання прозорого розчину. Одержаний розчин потім охолоджували до 58°C і додавали зразок аутентично кристалізованої вказаної в заголовку сполуки (1,0г) для затравки кристалізації. Розчин витримували при 58°C протягом 1 години і потім охолоджували до 20°C і витримували 6 годин. Суспензію гранулювали при 20°C протягом 12 годин. Продукт збирали фільтруванням і промивали гептаном (2×2л). Висушування у вакуумній печі при 50°C протягом 22,5 годин давало (1S,2S)-1-гідрокси-N-метил-1-феніл-2-пропанамонію 1-[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метоксибутил]циклопентанкарбоксилат як білу кристалічну речовину (2,35кг, 5,0моль, 73% вихід). Тпл. (гептан); 95°C; ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300МГц), δ: 1,08 (д, 3H), 1,48 (с, 10H), 1,56-1,74 (м, 4H), 1,74-1,90 (м, 2H), 1,90-2,03 (м, 2H), 2,03-2,27 (м, 2H), 2,4-2,53 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 3,08 (дк, 1H), 3,24 (с, 3H), 3,38 (к, 2H), 4,58 (д, 1H), 7,27-7,45 (м, 5H), 7,70 (с, ш, 3H); Анал. розраховано С, 67,06; Н, 9,35; N, 3,04; C₂₆H₄₃NO₆ необхідно С, 67,07; Н, 9,31; N, 3,01%. Вказану в заголовку сполуку одержували вилученням з солі наступним чином. До суспензії, що перемішується, (1S,2S)-1-гідрокси-N-метил-1-феніл-2-пропанамонію 1-[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метоксибутил]циклопентанкарбоксилату (210г, 0,45моль) в деіонізованій воді (1,26л) і ізопропілацетаті (1,47л) додавали водну хлорводневу кислоту (99,5мл 5М розчину, 0,50моль) до рН водного шару рН2-3. Шари розділяли, і водну фазу екстрагували ізопропілацетатом (630мл). Органічні екстракти об'єднували і промивали насиченим насиченим водним розчином хлориду натрію (420мл). Органічну фазу концентрували перегонкою при атмосферному тиску (до видалення 1,4л ізопропілацетату) одержуючи вказану в заголовку сполуку як розчин в ізопропілацетаті, який безпо-

середньо використовували на наступній стадії. Відбирали аліквоту і розчинник видаляли одержуючи аналітичний зразок; ^1H ЯМР (CDCl_3 300МГц) δ : 1,44 (с, 9H), 1,48-1,59 (м, 2H), 1,59-1,72 (м, 5H), 1,72-1,93 (м, 2H), 2,03-2,18 (м, 3H), 2,35-2,46 (м, 1H), 3,31 (с, 3H), 3,38 (т, 2H); НРМС (EI): m/z 244 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$, 227 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}]^+$, 199 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2\text{C}]^+$; ГХ (програма інжектора: початкова температура 0°C, швидкість 150°C/хв., кінцева температура 230°C; програма печі: початкова температура 100°C, швидкість 10°C/хв., кінцева температура 230°C, кінцевий час 20хв.; колонка, BP-21 25м×0,25мм ID×0,25ммкм FT; детектування FID) Час утримання 16,0хв.; ВЕРХ (колонка: ChiralPak AD (25×0,46см); рухома фаза: гексан/ІРА/оцтова кислота (98/2/0,1об/об/об); Промивна рухома фаза: гексан/ІРА/DEA (80/20/0,5об/об/об); швидкість потоку: 1,0мл/хв.; температура: кімнатна; об'єм, що вводиться: 20мкл; детектування: ELSD) час пропускання: 20хв. після чого 10хв. промивали гексан/ІРА/оцтова кислота (98/2/0,1об/об/об), після чого 10хв. промивали гексан/ІРА/оцтова кислота (98/2/0,1об/об/об); Час утримання: неосновний енантіомер 15,5хв. (3,3%), основний енантіомер 17,5хв. (96,7%).

Альтернативно продукт з Приготування 69 одержували шляхом асиметричного гідрування використовуючи ряд каталізаторів і умов, що приведені далі.

i) Гідрування 1

Вихідний матеріал з стадії в) нижче (62мг, 0,21ммоль) і хлорид $[(R)-(+)-2,2'$ -біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилхлор(пара-цимен)]рутенію [J.Org. Chem. 1994, 59, 3064-76] (2,0мг, 0,0021ммоль) завантажували у колбу під тиском. Колбу промивали азотом шляхом нагнітання тиску до 10 бар і наступного вентилявання. Цю процедуру повторювали ще 4 рази. Потім додавали дегазований метанол (2мл). Колбу заповнювали воднем (10 бар), потім вентилявали і знову наповнювали воднем (10 бар). Суміш перемішували при 65°C (температура масляної бані) протягом 18г. Після охолодження до кімнатної температури, тиск знімали і розчинник видаляли при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку як масло, ВЕРХ (колонка: ChiralPak AD (25×0,46см); рухома фаза: гексан/ІРА/оцтова кислота (98/2/0,1об/об/об); промивна рухома фаза: гексан/ІРА/DEA (80/20/0,5об/об/об); швидкість потоку: 1,0мл/хв.; температура: кімнатна; об'єм, що вводиться: 20мкл; детектування: ELSD) Час пропускання: 20хв. після чого 10хв. промивали гексан/ІРА/оцтова кислота (98/2/0,1об/об/об), після чого 10хв. промивали гексан/ІРА/оцтова кислота (98/2/0,1об/об/об); час утримання: R енантіомер 15,5хв., S енантіомер 17,5хв.; 91% перетворення, S-енантіомер, ee 97%.

ii) Гідрування 2

Вихідний матеріал з стадії в) нижче (82мг, 0,27ммоль), трет-бутоксид натрію (25мг, 0,26ммоль) і $[(3)-3,3',4,4',5,5'$ -гексаметил(6,6'-дифеніл)-2,2'-дііл]біс(дифенілфосфіно)рутенію біс(трифторацетат) [дивіться WO 01/94359] (2,5мг, 0,0027ммоль) завантажували у колбу під

тиском. Колбу промивали азотом шляхом нагнітання тиску до 10 бар і наступного вентилявання. Цю процедуру промивання повторювали ще 4 рази. Потім додавали дегазований метанол (2мл). колбу наповнювали воднем (10 бар), потім вентилявали і знову нагнітали водень (10 бар). Суміш перемішували при 65°C протягом 18г. Колбу залишали охолоджуватись до кімнатної температури і тиск прибирали. До реакційної суміші додавали етилацетат/гептан (1:1, 10мл) і хлорводневу кислоту (1М, 5мл). Органічну фазу відокремлювали і сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку як масло, ВЕРХ (колонка: ChiralPak AD (25×0,46см); рухома фаза: гексан/ІРА/оцтова кислота (98/2/0,1об/об/об); Промивна рухома фаза: гексан/ІРА/DEA (80/20/0,5об/об/об); швидкість потоку: 1,0мл/хв.; температура: кімнатна; об'єм, що вводиться: 20мкл; детектування: ELSD) Час пропускання: 20хв. після чого 10хв. промивали гексан/ІРА/оцтова кислота (98/2/0,1об/об/об), після чого 10хв. промивали гексан/ІРА/оцтова кислота (98/2/0,1об/об/об); Час утримання: R енантіомер 15,5хв., S енантіомер 17,5хв.; >98% перетворення, R-енантіомер, ee 91%.

iii) Гідрування 3

Використовували той же самий спосіб як описано в Гідруванні 2 вище, але використовуючи $[(R)-(6,6'$ -диметоксибіфеніл-2,2'-діл)біс(дифенілфосфіно)]рутенію біс(трифторацетат) (EP398132) як каталізатор, одержуючи вказану в заголовку сполуку як масло, ВЕРХ (колонка: ChiralPak AD (25×0,46см); рухома фаза: гексан/ІРА/оцтова кислота (98/2/0,1об/об/об); Промивна рухома фаза: гексан/ІРА/DEA (80/20/0,5об/об/об); швидкість потоку: 1,0мл/хв.; температура: кімнатна; об'єм, що вводиться: 20мкл; детектування: ELSD) Час пропускання: 20хв. після чого 10хв. промивали гексан/ІРА/оцтова кислота (98/2/0,1об/об/об), після чого 10хв. промивали гексан/ІРА/оцтова кислота (98/2/0,1об/об/об); Час утримання: R енантіомер 15,5хв., S-енантіомер 17,5хв.; 57% перетворення, S-енантіомер, ee >98%.

iv) Гідрування 4

Вихідний матеріал з стадії з) нижче (80мг, 0,25ммоль) і $[(R)-(-)-4,12$ -біс(діізопропілфосфіно)-[2,2]-парациклофано-(1,5-циклооктадієн)]родію (I) тетрафторборат [J.Am. Chem. Soc. 1997, 119, 6207-6208] (1,8мг, 0,0025ммоль) завантажували у колбу під тиском. Колбу промивали азотом шляхом нагнітання тиску до 10,5 бар і наступного вентилявання. Цю процедуру промивання повторювали ще 4 рази. Потім додавали дегазований метанол (2мл). Колбу наповнювали воднем (10,5 бар), потім вентилявали і знову нагнітали водень (10,5 бар). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18г і тиск прибирали. До реакційної суміші додавали трет-бутилметилловий етер і 2М хлорводневою кислотою і фази змішували. Органічну фазу відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку як масло, ВЕРХ (колонка: ChiralPak AD (25×0,46см); рухома фаза: гексан/ІРА/оцтова кис-

лота (98/2/0,1об/об/об); Промивна рухома фаза: гексан/ІРА/DEA (80/20/0,5об/об/об); швидкість потоку: 1,0мл/хв.; температура: кімнатна; об'єм, що вводиться: 20мкл; детектування: ELSD) Час пропускання: 20хв. після чого 10хв. промивали гексан/ІРА/оцтова кислота (98/2/0,1об/об/об), після чого 10хв. промивали гексан/ІРА/оцтова кислота (98/2/0,1об/об/об); Час утримання: R енантіомер 15,5хв., S енантіомер 17,5хв.; >98% перетворення, R-енантіомер, ee 91%.

v) Гідрування 5

Вихідний матеріал з стадії з) нижче (80мг, 0,25ммоль) і [(S)-3,3',4,4',5,5'-гексаметил(6,6'-дифеніл)-2,2'-дііл]біс(дифенілфосфіно)рутенію біс(трифторацетат)

[дивіться WO 01/94359] (2,3мг, 0,0025ммоль) завантажували у колбу під тиском. Колбу промивали азотом шляхом нагнітання тиску до 10,5 бар і наступного вентильовання. Цю процедуру промивання повторювали ще 4 рази. Потім додавали дегазований метанол (2мл). Колбу наповнювали воднем (10,5 бар), потім вентильовали і знову нагнітали водень (10,5 бар). Суміш перемішували при 45°C протягом 18г і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Тиск прибирали і до реакційної суміші додавали трет-бутилметилловий етер і 2М хлорводневою кислотою і фази змішували. Органічну фазу відокремлювали і сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку як масло, ВЕРХ (колонка: ChiralPak AD (25x0,46 см); рухома фаза: гексан/ІРА/оцтова кислота (98/2/0,1об/об/об); Промивна рухома фаза: гексан/ІРА/DEA (80/20/0,5об/об/об); швидкість потоку: 1,0мл/хв.; температура: кімнатна; об'єм, що вводиться: 20мкл; детектування: ELSD) Час пропускання: 20хв. після чого 10хв. промивали гексан/ІРА/оцтова кислота (98/2/0,1об/об/об), після чого 10хв. промивали гексан/ІРА/оцтова кислота (98/2/0,1об/об/об); Час утримання: R енантіомер 15,5хв., S енантіомер 17,5хв.; >98% перетворення, R-енантіомер, ee 97%.

vi) Гідрування 6

Вихідний матеріал з стадії з) нижче (80мг, 0,25ммоль) і [(R)-(+)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил]рутенію біс(трифторацетат)] (2,4мг, 0,0025ммоль) або [(R)-(+)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилхлор(пара-цимен)]рутенію хлорид [J.Org. Chem. 1994, 59, 3064-76] (2,4мг, 0,0025ммоль) завантажували у колбу під тиском. Використовуючи ту ж саму методику, що і описана в Приготуванні 6, одержували вказану в заголовку сполуку як масло; ВЕРХ (колонка: ChiralPak AD (25x0,46см); рухома фаза: гексан/ІРА/оцтова кислота (98/2/0,1об/об/об); Промивна рухома фаза: гексан/ІРА/DEA (80/20/0,5об/об/об); швидкість потоку: 1,0мл/хв.; температура: кімнатна; об'єм, що вводиться: 20мкл; детектування: ELSD) Час пропускання: 20хв. після чого 10хв. промивали гексан/ІРА/оцтова кислота (98/2/0,1об/об/об), після чого 10хв. промивали гексан/ІРА/оцтова кислота (98/2/0,1об/об/об); Час утримання: R енантіомер 15,5хв., S енантіомер 17,5хв.; >98% перетворення, S-енантіомер, ee >98%.

vii) Гідрування 7

Вихідний матеріал з стадії з) нижче (80мг, 0,25ммоль) і [(R)-(6,6'-диметоксибіфеніл-2,2'-дііл)біс(дифенілфосфіно)]рутенію біс(трифторацетат) (EP398132) (2,3мг, 0,0025ммоль) завантажували у колбу під тиском. Використовуючи ту ж саму методику, що і описана в Приготуванні 6, одержували вказану в заголовку сполуку як масло ВЕРХ (колонка: ChiralPak AD (25x0,46см); рухома фаза: гексан/ІРА/оцтова кислота (98/2/0,1об/об/об); Промивна рухома фаза: гексан/ІРА/DEA (80/20/0,5об/об/об); швидкість потоку: 1,0мл/хв.; температура: кімнатна; об'єм, що вводиться: 20мкл; детектування: ELSD) Час пропускання: 20хв. після чого 10хв. промивали гексан/ІРА/оцтова кислота (98/2/0,1об/об/об), після чого 10хв. промивали гексан/ІРА/оцтова кислота (98/2/0,1об/об/об); Час утримання: R енантіомер 15,5хв., S енантіомер 17,5хв.; >98% перетворення, S-енантіомер, ee >98%.

Одержання вихідних матеріалів

a) 1-(2-трет-Бутоксикарбоніл-4-метокси-3-оксобутил)циклопентанкарбонова кислота

Розчин діізопропіламіну (35,0мл, 250ммоль) в ТГФ (70мл) охолоджували до -15°C в атмосфері азоту. Потім по краплям додавали н-бутиллітій (2,5м, 100мл, 250ммоль), підтримуючи температуру нижче -10°C. До одержаного розчину додавали розчин 1-(3-трет-бутокси-3-оксопропіл)циклопентанкарбонової кислоти [дивіться EP274234B1, приклад 35] (27,52г, 113,6ммоль) в ТГФ (50мл) і реакцію перемішували при -10 - -15°C протягом 1г. До реакційної суміші додавали розчин метилметоксіяцетату (18,0мл) в ТГФ (20мл), і одержану суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і потім перемішували протягом 19 годин. До реакційної суміші додавали трет-бутилметилловий етер (300мл) і деіонізовану воду (300мл) і водну фазу підкислювали 2М хлорводневою кислотою до рН 3 при перемішуванні. Фази розділяли і водну фазу екстрагували трет-бутилметилловим етером (250мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (250мл) і потім насиченим водним розчином хлориду натрію (250мл), сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищену вказану в заголовку сполуку очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі використовуючи етилацетат/гептан (1:2-1:1) як елюент одержуючи вказану в заголовку сполуку (17,35г, 55,2ммоль, 49% вихід); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 1,43 (с, 9H), 1,69-1,47 (м, 6H), 2,17-2,05 (м, 2H), 2,18 (дд, 1H), 2,32 (дд, 1H), 3,42 (с, 3H), 3,59 (т, 1H), 4,17 (к, 2H); ¹³C ЯМР (100МГц, CDCl₃) δ: 24,7, 27,8, 34,9, 35,8, 36,7, 53,2, 53,3, 59,2, 82,3, 168,3, 183,4, 203,2.

б) 8-Метоксиметил-6-оксо-7-оксаспіро[4,5]декан-9-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Розчин продукту з стадії а) вище (10,50г, 33,4ммоль) в метанолі (100мл) охолоджували до 0 - -5°C в атмосфері азоту. До одержаного розчину порціями додавали боргідрід натрію (2,02г, 53,4ммоль), підтримуючи температуру нижче 0°C. Реакцію перемішували протягом 1 години. Потім додавали етилацетат (150мл) і воду (150мл) і во-

дну фазу підкислювали додаючи хлорводневу кислоту (50мл 2М розчину) при перемішуванні. Фази розділяли і водну фазу екстрагували етилацетатом (100мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (50мл) і потім насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл). Об'єднані водні промивні розчини екстрагували етилацетатом (100мл). Об'єднані етилацетатні екстракти сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску одержуючи білдожовте масло (11,29г), що використовували на наступних стадіях без додаткового очищення. Частину цього масла (10,89г, 34,4ммоль) розчиняли в ТГФ (100мл) в атмосфері азоту і до одержаного розчину додавали дициклогексилкарбодіімід (7,10г, 34,4ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 19 годин. До реакції додавали метанол (5мл) і оцтову кислоту (2мл) і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт суспендували в етилацетаті (50мл) і біпродукти реакції видаляли фільтруванням. Залишок на фільтрі промивали етилацетатом (50мл) і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Неочищену вказану в заголовку сполуку очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі використовуючи етилацетат/гептан (1:3-2:3), як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку як 2:1 суміш діастереомерів (8,19г, 27,4ммоль, 80%). Для аналітичних цілей очищали зразок за допомогою флеш хроматографії на силікагелі використовуючи EtOAc/гептан (1:2) як елюент; і) Пляма з вищим R_f (один діастереомер): ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,47 (с, 9H), 1,50-2,15 (м, 9H), 2,30 (м, 1H), 2,90 (тд, 1H), 3,38 (с, 3H), 3,58 (д, 2H), 4,62 (дт, 1H); ^{13}C ЯМР (100МГц, CDCl_3) δ м.ч. 25,5, 25,8, 28,0, 36,9, 38,3, 39,6, 40,4, 47,8, 59,5, 73,1, 79,5, 81,8, 171,3, 176,5; ii) Пляма з меншим R_f (повністю не розділяється, 3,5:1 суміш діастереомерів): ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : (основний ізомер) 1,47 (с, 9H), 1,49-2,10 (м, 8H), 2,18 (дд, 1H), 2,43 (м, 1H), 3,03 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 3,60-3,67 (м, 2H), 4,72 (к, 1H).

в) 1-(2-трет-Бутоксикарбоніл-4-метоксибут-2Е-еніл)циклопентанкарбонова кислота

До розчину продукту з стадії б) вище (6,11г, 20,49ммоль) в толуолі (50мл) додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (3,7мл, 24,58ммоль) і одержаний розчин нагрівали із зворотнім холодильником в атмосфері азоту протягом 5г. Розчин охолоджували до кімнатної температури і розчинник видаляли при пониженому тиску. До одержаного залишку додавали деіонізовану воду (100мл) і суміш екстрагували трет-бутилметиловим етером (30мл). Фази розділяли і водну фазу підкислювали до pH2 хлорводневою кислотою (15мл 2М розчину) і потім екстрагували трет-бутилметиловим етером (2×30мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (30мл) і потім насиченим водним розчином хлориду натрію (30мл) і сушили над сульфатом Магнію. Розчинник видаляли при пониженому тиску одержуючи неочищену вказану в заголовку сполуку (6,29г), яку потім кристалізували з гептану (15мл) при 0°C. Одержану тверду речовину збирали фільт-

руванням, потім промивали охолодженим льодом гептаном (2×5мл) одержуючи вказану в заголовку сполуку як білу тверду речовину (1,79г, 6,0ммоль, 29%, Е-ізомер співвідносили на основі хімічних зсувів): ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,47 (с, 9H), 1,45-1,70 (м, 6H), 2,05-2,10 (м, 2H), 2,74 (с, 2H), 3,36(с, 3H), 4,09 (д, 2H), 6,75 (т, 1H); ^{13}C ЯМР (100МГц, CDCl_3) δ : 23,9, 28,0, 34,1, 35,0, 55,0, 58,6, 69,2, 80,8, 132,7, 139,1, 167,1, 183,3.

Фільтрувальні рідини концентрували одержуючи жовте масло (4,02г). Цю суміш очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі використовуючи етилацетат/гептан (1:2+0,5% оцтова кислота), як елюент, одержуючи додаткову кількість вказаної в заголовку сполуки і безбарвне масло (2,43г, 1,1:1 Е/З співвідношення); 1-(2-трет-Бутоксикарбоніл-4-метоксибут-2-еніл)циклопентанкарбонова кислота: ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : (основні сигнали) 1,48 (с, 9H), 2,65 (с, 2H) 3,33 (с, 3H), 4,29 (д, 2H), 5,99 (т, 1H). Зразок вінілового етеру 1-[(3Е)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метокси-3-бутеніл]циклопентанкарбонової кислоти виділяли за допомогою флеш хроматографії (Е геометрію визначали на основі констант розщеплення): ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,42 (с, 9H), 1,40-1,70 (м, 6H) 2,03 (д, 2H), 2,06 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 2,83 (с, 1H), 3,49 (с, 3H), 4,66 (дд, 1H), 6,35 (д, 1H); ^{13}C ЯМР (100МГц, CDCl_3) δ : 24,9, 25,2, 28,4, 34,7, 38,8, 41,7, 44,3, 53,5, 56,1, 80,9, 101,9, 149,2, 174,5, 184,5.

г) 1-Бензил 3-трет-бутил 2-(2-метоксиетил)малонат

До суспензії, що перемішується, гідриду натрію (14,4г 60% дисперсії і мінеральному маслі, 360ммоль) в ТГФ (300мл) охолоджували до 0°C в атмосфері азоту. До одержаної суспензії додавали, протягом 45 хвилин, розчин бензил трет-бутил малонату (90,0г, 360ммоль) в ТГФ (500мл). Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і потім перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш знову охолоджували до 0°C і потім протягом 0,5 годин додавали розчин 2-брометилметілового етеру (50,0г, 360ммоль) в ТГФ (100мл). Реакцію залишали нагріватись до кімнатної температури і залишали перемішуватись протягом 19 годин. Реакцію доводили до кипіння і кип'ятили протягом 24 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. До реакційної суміші додавали деіонізовану воду (500мл) і продукт екстрагували етилацетатом (3×500мл). Органічні фази об'єднували, сушили над сульфатом магнію і потім концентрували перегонкою при пониженому тиску одержуючи продукт як неочищене масло (100г). Продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі використовуючи 10% діетиловий етер в гептані, потім 20% діетиловий етер в гептані, як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку як масло (37,1г, 120ммоль, 33% вихід); ТШХ (діетиловий етер/гептан 3:7, віазилізували зануренням у Драгендорфф) R_f 0,25; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ : 1,4 (с, 9H), 2,13 (дт, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,43 (т, 2H), 3,51 (т, 1H), 5,20 (д, 2H), 7,29-7,40 (м, 5H).

д) 2-(трет-Бутоксикарбоніл)-4-метоксибутанова кислота

До розчину продукту з стадії г) вище (37,1г, 120ммоль) в діоксані (740мл) і воді (111мл) додавали гідроксид калію (6,73г, 120ммоль) при перемішуванні. Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 19 годин. Розчинник видаляли перегонкою при пониженому тиску і одержаний концентрат розводили деіонізованою водою (300мл). Водний розчин промивали діетиловим етером (3×400мл). До водної фази додавали 1М хлорводневу кислоту до pH2. Підкислений розчин екстрагували етилацетатом (3×400мл) і об'єднані органічні розчини сушили над сульфатом магнію. Розчинник видаляли перегонкою при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку як масло (14,7г, 67,4ммоль, 56% вихід); ТШХ (діетиловий етер/гептан 3:7, візализували зануренням у Драгендорфф) R_f 0,20; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ : 1,48 (с, 9H), 2,16 (дт, 2H), 3,16 (с, 3H), 3,27-3,51 (м, 3H).

е) трет-Бутил 2-(2-метоксиетил)акрилат

До розчину продукт з стадії д) вище (20,8г, 95,3ммоль) в піридині (170мл) додавали піперидин (1,70мл, 19,1ммоль), після чого параформальдегід (3,89г, 130ммоль). Одержану суміш нагрівали при 63°C протягом 3,5 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і перемішували протягом 19 годин. Розчинник видаляли перегонкою при пониженому тиску. До концентрату додавали деіонізовану воду (250мл), після чого хлорводневу кислоту (200мл 2М розчину). Водну фазу екстрагували діетиловим етером (1×350мл, після чого 2×400мл). Об'єднані органічні екстракти промивали хлорводневою кислотою (400мл 2М розчину) і сушили над сульфатом магнію. Видалення розчинника при пониженому тиску давало вказану в заголовку сполуку як масло. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ : 1,50 (с, 9H), 2,56 (т, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,46-3,53 (м, 2H), 5,54 (с, 1H), 6,13 (с, 1H); НРМС (EI): m/z 130 [$\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8$] $^+$, 113 [$\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$] $^+$.

е) трет-Бутил (2E)-2-(2-метоксиетил)-3-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-2-пропаноат

До розчину, що перемішується, паратолуолсульфоніліодиду [J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1988, 1029] (11,4г, 40,2ммоль) в дихлорметані (25,0мл) додавали розчин продукту з стадії е) вище (5,0г, 26,8ммоль) в дихлорметані (10мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Одержаний розчин перемішували протягом 60 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і потім протягом 15-20 хвилин додавали триетиламін (5,4г, 53,4ммоль) підтримуючи температуру при 0°C. Одержану суміш потім перемішували при 0°C протягом 0,5 годин і потім нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ще 5 годин. Реакцію гасили додаючи деіонізовану воду (100мл) і шари розділяли. Водну фазу екстрагували дихлорметаном (100мл) і органічні екстракти об'єднували і промивали хлорводневою кислотою (50мл 1М розчину). Органічний шар промивали водним тіосульфатом натрію (100мл 5% ваг/об розчину) і потім деіонізованою водою (100мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску одержуючи неочи-

щений продукт як темне масло (7,5г, 22,0ммоль, 82% вихід). Цю реакцію повторювали двічі використовуючи ті ж самі умови і об'єднані неочищені продукти (74,6г) очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі використовуючи гептан/етилацетат (4:1), як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку як білу кристалічну речовину (48,0г); Тпл. (гептан/етилацетат) 84-86°C; ТШХ (етилацетат/гептан 1:4, візализували УФ 254nm) R_f 0,20; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ м.ч. 1,45(с, 9H), 2,48 (с, 3H), 3,14 (т, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,51 (т, 2H), 7,10 (с, 1H), 7,35 (д, 2H), 7,83 (д, 2H).

ж) 1-[(1E)-2-(трет-Бутоксикарбоніл)-4-метокси-1-бутеніл]циклопентанкарбонова кислота

До розчину, що перемішується, літій діізопропіламід (64,6мл 2М розчину в ТГФ/гептан/етилбензол) в безводному ТГФ (200мл) при 0°C додавали розчин циклопентанкарбонової кислоти (7,0мл, 58,7ммоль) в безводному ТГФ (100мл) протягом 10 хвилин в атмосфері азоту. Реакцію залишали нагріватись до кімнатної температури перемішуючи протягом 2,5 годин. Одержану суспензію охолоджували до 0°C і потім протягом 1хв. додавали хлорид цинку (38,2мл 1М розчину в діетиловому етеру). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин, і до одержаного розчину додавали розчин продукту з стадії е) вище (20,0г, 58,7ммоль) в безводному ТГФ (160мл) протягом 5 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин підтримуючи температуру в межах 0-5°C. Реакцію залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 19 годин. Реакцію гасили додаючи ізопропанол (120мл) і суміш перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували і тверду речовину біпродуктів промивали ТГФ (10мл). До фільтрату додавали деіонізовану воду (400мл), водний гідроксид натрію (200мл 1М розчину) і етилацетат (600мл). Додавали ще деіонізовану воду (600мл) і одержану тверду речовину видаляли фільтруванням. Шари розділяли і до водної фази додавали хлорводневу кислоту (1М розчин) до pH2. Водну фазу екстрагували етилацетатом (2×700мл), органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом магнію і потім розчинник видаляли перегонкою при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт як жовте масло (16,7г). Продукт очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі використовуючи дихлорметан/метанол (9:1), як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку як жовте масло (15,2г, 50,9ммоль, 87% вихід); ТШХ ТШХ (дихлорметан/метанол 9:1, візализували УФ 254nm) R_f 0,20; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ м.ч. 1,48 (с, 9H), 1,67-1,90 (м, 6H), 2,37-2,48 (м, 2H), 2,58 (т, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,48 (т, 2H), 6,83 (с, 1H); НРМС (ЕС негативна): m/z 253 [$\text{M}-\text{CO}_2\text{H}$] $^-$.

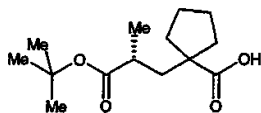
з) Натрій 1-[(1E)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метокси-1-бутеніл]циклопентанкарбоксилат

До розчину, що перемішується, продукту з стадії ж) вище (15,0г, 50,3ммоль) в ізопропілацетаті (300мл) додавали метоксид натрію (3,0г, 55,6ммоль). Одержану суспензію перемішували протягом 19 годин при кімнатній температурі. Тверду речовину збирали фільтруванням у ваку-

умі і промивали ізопропілацетатом і потім сушили у вакуумній печі при 50°C протягом 19 годин одержуючи вказану в заголовку сполуку як білу тверду речовину (10,0г, 31,2ммоль, 62% вихід); Тпл. (ізопропілацетат) 195-198°C; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 1,48 (с, 9H), 1,51-1,72 (м, 6H), 2,21-2,37 (м, 2H), 2,61 (т, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,51 (т, 2H), 6,86 (с, 1H); НРМС (ЕС негативна): m/z 253 $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Na}]^+$

Приготування 70

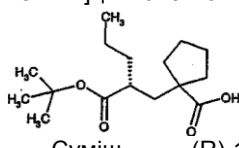
1-[(2P)-3-трет-Бутоксі-2-метил-3-оксопропіл]циклопентанкарбонова кислота



Вказану в заголовку сполуку одержували згідно з способами аналогічними Приготуванням 68 і 69, використовуючи метилйодид замість 2-бромметилметилового етеру. Його (+)-псевдоефедринову сіль перекристалізували три рази з гексану. Вказану в заголовку сполуку одержували з 28% виходом як блідо-жовте масло з >95% еє що визначали за допомогою ЯМР аналізу по δ 1,4 піку (+)-псевдоефедринової солі; ^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц) δ : 1,13 (д, 3H), 1,40-1,60 (м, 11H), 1,60-1,78 (м, 5H), 2,14 (м, 3H), 2,38 (м, 1H); $[\alpha]_D^{25}$ -24,2 (EtOH, с 1,2).

Приготування 71

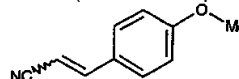
1-[(2P)-2-(трет-Бутоксикарбоніл)-4-пентил]циклопентан карбонова кислота



Суміш (R)-1-[2-(трет-бутоксикарбоніл)-4-пентеніл]циклопентанкарбонової кислоти [WO 9113054, Приклад 10] (10г, 35,4ммоль) і 10% паладію на вугіллі (600мг) в сухому етанолі (25мл) гідрували при 1атм. і кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь Arbocel® і фільтрат випарювали при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку як жовте масло, 9,6г, 95%; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 0,86 (т, 3H), 1,22-1,58 (м, 15H), 1,64 (м, 4H), 1,78 (дд, 1H), 2,00-2,18 (м, 3H), 2,24 (м, 1H); $[\alpha]_D^{25}$ = -3,3° (с=0,09, етанол).

Приготування 72

3-(4-Метоксифеніл)-2-пропенітрил

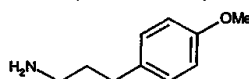


Розчин 4-йоданізола (1г, 4,2ммоль), акрилонітрилу (0,3мл, 4,7ммоль), три-о-толілфосфіну (243мг, 0,4ммоль), ацетату паладію (II) (90мг, 0,4ммоль) і триетиламіну (1,78мл, 12ммоль) в ацетонітрилі (20мл) кип'ятили в атмосфері азоту протягом 14 годин. Реакційну суміш розводили EtOAc (50мл) і промивали 2М гідрокарбонатом натрію (100мл), органічний шар сушили над сульфатом магнію і фільтрували. Фільтрат упарювали у вакуумі і очищали за допомогою колонкової хроматографії використовуючи пентан, потім 95:5 пентан:етилацетат, потім 90:10 пентан:етилацетат одержуючи вказану в заголовку

сполуку (414мг, 2,5ммоль) як суміш цис і транс ізомерів як жовті кристали, ^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц) δ : 3,8 (с, 3H), 5,7 (д, 1H), 6,9 (д, 1H), 7,2 (д, 1H), 7,4 (д, 2H); НРМС: m/z 176 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$); Анал. розраховано С, 74,44; Н, 5,66; N, 8,36. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO} \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$ необхідно С, 74,42; Н, 5,65; N, 8,41%.

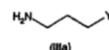
Приготування 73

3-(4-Метоксифеніл)-1-пропанамін















Розчин продукту з Приготування 72 (414мг, 2,6ммоль) в розчині гідроксиду амонію (10мл) і етанолі (10мл) збовтували при тиску водню 40 псі з Ra-Ni (100мг) протягом 12 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь Arbocel і промивали етанолом (20мл), фільтрат упарювали у вакуумі одержуючи вказану в заголовку сполуку (183мг, 1,1ммоль) як жовте масло; ^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц) δ : 1,7 (шс, 2H), 2,0 (шс, 2H), 2,5 (т, 2H), 2,7 (шс, 2H), 3,7 (с, 3H), 6,7 (д, 2H), 7,0 (д, 2H); НРМС: m/z 376 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Наступні сполуки формули (IIIa), тобто сполуки загальної формули III, де X є $-(\text{CH}_2)_3-$, одержували за способами описаними в Приготуваннях 72 і 73 з вказаних вихідних сполук.



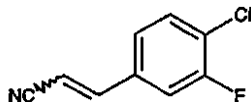
ТАБЛИЦЯ 3

Приг	Прек	Y	Аналітичні дані
74	1-бром-4-етилбензол (Aldrich Chemical Co)		^1H ЯМР(CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1,1 (шс, 3H), 1,7 (шс, 2H), 2,6 (шс, 5H), 3,4 (шс, 1H), 7,1 (шс, 4H). НРМС: m/z 164 ($\text{M}+\text{H}^+$).
75	4-бром-3-метил-анізол (Lancaster)		^1H ЯМР(CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1,7 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,58 (м, 2H), 2,7 (м, 2H), 3,72 (д, 3H), 6,65 (м, 2H), 7,01 (м, 1H). НРМС: m/z 180 ($\text{M}+\text{H}^+$).
76	5-йод-2,3-дигідробензофуран (Maybridge Chemicals)		^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1,8 (м, 2H), 2,6 (т, 2H), 2,7 (т, 2H), 3,1 (м, 2H), 3,3 (т, 2H), 4,5 (т, 1H), 6,6 (д, 1H), 6,9 (д, 1H), 7,1 (с, 1H).
77	2,4-дифтор-йодбензол (Aldrich Chemical Co.)		^1H ЯМР(CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1,64 (м, 2H), 2,6 (т, 2H), 2,7 (т, 2H), 6,7 (м, 2H), 7,1 (м, 1H). НРМС: m/z 172,1 ($\text{M}+\text{H}$).
78	2-бромнафталін (Aldrich Chemical Co.)		^1H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ : 2,0 (м, 2H), 2,9 (м, 4H), 7,4 (м, 3H), 7,6 (м, 1H), 7,7 (м, 3H). НРМС: m/z (EC ⁺) 186 ($\text{M}+\text{H}$).
79	1-бромнафталін (Aldrich Chemical Co.)		^1H ЯМР(CDCl_3 , 400 МГц) δ : 2,1 (м, 2H), 3,0 (м, 2H), 3,1 (м, 2H), 7,3 (м, 2H), 7,5 (м, 2H), 7,7 (м, 1H), 7,8 (м, 1H). НРМС: m/z (EC ⁺) 186 ($\text{M}+\text{H}$).
80	Приг 114		^1H ЯМР(CDCl_3 , 400 МГц) δ : 1,78-1,88 (м, 2H), 2,68-2,83 (м, 4H), 7,19-7,36 (м, 3H), 7,70-7,77 (м, 2H), 7,92 (д, 2H), 8,69 (д, 1H).
81	3,4-етилendioкси-бромбензол (Lancaster Synthesis)		Несичений амін використовували без очищення. Дані для цис і транс суміші вінілітриліє: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 4,25-4,39 (м, 4H), 5,30 і 5,70 (д, 1H), 6,83-7,00 (м, 3H), 7,21-7,40 (м, 1H).

82	2-броманізол (Lancaster Synthesis)		¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ: 1,9 (м, 2H), 2,6 (т, 2H), 2,8 (к, 2H), 3,8 (с, 3H), 6,8 (т, 1H), 6,9 (д, 1H), 7,1 (д, 1H), 7,2 (т, 1H). НРМС: m/z (ТС ⁺) 166 (М + Н).
83	4-бромотолуол (Aldrich Chemical Co.)		¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ: 1,9 (м, 2H), 2,2 (с, 3H), 2,6 (т, 2H), 2,8 (т, 2H), 7,0 (с, 4H). НРМС: m/z (ТС ⁺) 150 (М + Н).
84	3-йодбензилокси-бензол (Aldrich chemical Co.)		¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ: 1,8 (шс, 2H), 2,6 (шм, 4H), 5,0 (шс, 2H), 6,9 (д, 3H), 7,1 (м, 2H), 7,3 (м, 3H). НРМС: m/z (ТС ⁺) 242 (М + Н).
85	3-броманізол (Lancaster Synthesis)		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ: 1,7 (м, 2H), 2,6 (т, 2H), 2,7 (т, 2H), 3,8 (д, 3H), 6,3-6,4 (дд, 1H), 6,7 (дд, 1H), 6,9 (д, 1H), 7,1 (м, 1H). НРМС: m/z (ТС ⁺) 196 (М + Н).
86	2,4-диметоксибром-бензол (Aldrich Chemical Co.)		НРМС: m/z (ТС ⁺) 196 (М + Н).
87	5-Бром-2,2-диметил-2,3-дигідробензо[б]фуран (Приготування 126)		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,40 (с, 6H), 1,70 (т, 2H), 2,54 (т, 2H), 2,70 (т, 2H), 2,95 (с, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,86 (д, 1H), 6,91 (с, 1H). НРМС: М + Н, 206. (ТС ⁺).
88	6-Бром-тетрагідробензофуран (Приготування 125)		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,62-1,78 (м, 2H), 1,84-2,03 (м, 2H), 2,44-2,58 (м, 2H), 2,61-2,78 (м, 4H), 4,03-4,18 (м, 2H), 6,67 (д, 1H), 6,79-6,93 (м, 2H). НРМС: m/z (М + Н) 192, ЕС ⁺ .
89	5-Бром-2,2-дифтор-бензодіоксолан (Fluorochem)		¹ НЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,75 (квінтет, 2H), 2,60 (т, 2H), 2,67 (т, 2H), 6,80-6,95 (м, 3H). НРМС: М + Н, 216. (ЕС ⁺).
90	5-Бром-1-метил-1Н-індазол (Приготування 111)		Використовували неочищений без очищення або ідентифікування.
90a	5-Бром-7-метил-2,3-дигідробензо[б]фуран (Приготування 136)		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,9 (м, 2H), 2,1 (с, 3H), 2,55 (т, 2H), 2,85 (т, 2H), 3,10 (т, 2H), 4,45 (т, 2H), 6,70 (с, 1H), 6,80 (с, 1H). НРМС: М + Н, 192 (ЕС ⁺).
91	5-Бром-6-метил-2,3-дигідробензо[б]фуран (Приготування 138)		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,8 (м, 2H), 2,2 (м, 3H), 2,6 (м, 2H), 2,9 (м, 2H), 3,1 (м, 2H), 4,4 (м, 2H), 6,5 (м, 1H), 6,6 (м, 1H). НРМС: М + Н, 192 (ЕС ⁺).
92	5-Бром-2-метил-2,3-дигідро-1-бензо[б]фуран (Приготування 127)		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,45 (д, 3H), 1,90-2,10 (м, 2H), 2,50-2,63 (м, 2H), 2,88 (дд, 1H), 3,27 (дд, 1H), 4,90 (м, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,95 (с, 1H). НРМС: М + Н, 192. (ЕС ⁺).

Приготування 93

3-(4-Хлор-3-фторфеніл)-2-пропеннітрил

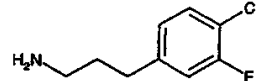


Діетилціанометил фосфонат (3,2мл, 18,9ммоль) переносили в сухий ТГФ (20мл) при 0°C в атмосфері азоту і перемішували, порціями протягом 10 хвилин додавали 60% дисперсію в маслі NaN (756мг, 18,9ммоль). Одержану зелену суспензію потім перемішували при 0°C протягом 1г і потім по краплям додавали розчин 4-хлор-3-фторбензальдегіду (Lancaster Synthesis) (3г, 18,9ммоль) в 5мл ТГФ. Реакцію залишали нагріватись до кімнатної температури і вистоявали 60г. Додавали воду (5мл) і суміш екстрагували EtOAc (3×50мл). Об'єднані органічні розчини сушили (MgSO₄) і випарювали до жовтого масла, яке очищали за допомогою колонкової хроматог-

рафії використовуючи 5% EtOAc в пентані як елюент одержуючи вказаний в заголовку продукт як суміш геометричних ізомерів (2,4г, 70%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 5,82 (д, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,42 (при. т, 1H); НРМС TC⁺ 199,1 (М+NH₄⁺).

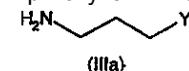
Приготування 94








3-(4-Хлор-3-фторфеніл)-1-пропіламін



Вінілціанід з Приготування 93 (500мг, 2,75ммоль) переносили в етанол (36мл) і 0,88 NH₃ розчин (18мл) і збовтували з 150мг 30% ваг/ваг RaNi при тиску водню 15 псі протягом ночі. Каталізатор фільтрували через тонкий шлях Arbocel і фільтрат упарювали у вакуумі і потім очищали за допомогою колонкової хроматографії використовуючи 90:10:1 (DCM, MeOH, NH₃), як елюент, одержуючи вказаний в заголовку продукт (320мг, 62%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 1,65-1,78 (м, 2H), 2,53-2,70 (м, 4H), 6,85 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,22 (с, 1H); НРМС: m/z (ТС⁺) 188 (М+Н).

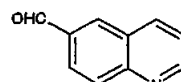
Наступні сполуки формули (IIIa), тобто сполуки загальних формул III, де Х є -(CH₂)₃-, одержували за способами аналогічними описаним в Приготуваннях 93 і 94 з вказаних прекурсорів.



Приг	Прек. альдегід	Y	Аналітичні дані
95	3-хлор-4-фтор бензальдегід (Lancaster Synthesis)		¹ НЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,62-1,77 (м, 2H), 2,55 (т, 2H), 2,64 (т, 2H), 6,97-6,99 (м, 2H), 7,14 (д, 1H). НРМС: m/z TC ⁺ 188,1 (МН ⁺).
96	2,3-дифтор бензальдегід (Lancaster Synthesis)		¹ НЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,66-1,78 (м, 2H), 2,58-2,75 (м, 4H), 6,83-6,98 (м, 3H). НРМС: m/z TC ⁺ 343,1 (2МН ⁺).
97	2,6-дифтор бензальдегід (Lancaster Synthesis)		¹ НЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,68-1,83 (м, 2H), 2,57-2,83 (м, 4H), 6,70-6,92 (м, 2H), 7,01-7,22 (м, 1H). НРМС: m/z TC ⁺ 172,1 (МН ⁺).
98	4-трифтор-метокси бензальдегід (Aldrich Chemical Co.)		¹ НЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,70-1,82 (м, 2H), 2,60 (т, 2H), 2,73 (т, 2H), 7,07 (д, 2H), 7,18 (д, 2H). НРМС: m/z EC ⁺ 220 (МН ⁺).
99	Приготування 102		¹ НЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,66 (м, 2H), 1,89 (м, 2H), 2,42 (м, 2H), 7,36 (м, 1H), 7,50-7,62 (м, 2H), 8,02 (м, 2H), 8,93 (д, 1H).
100	4-(метиліто)-бензальдегід (Aldrich Chemical Co.)		¹ НЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,68-1,75 (м, 2H), 1,42 (с, 3H), 2,59 (т, 2H), 2,70 (т, 2H), 7,07 (д, 2H), 7,16 (д, 2H). НРМС: М + Н, 182. (ТС ⁺).
101	2,3-дигідробензо[б]фуран-7-карбоксальдегід (Приготування 128)		¹ НЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ: 1,78 (т, 2H), 2,64 (т, 2H), 2,73 (т, 2H), 3,22 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 6,78 (дд, 1H), 6,95 (д, 1H), 7,05 (д, 1H). НРМС: М + Н, 178. (ТС ⁺).

Приготування 102

Хінолін-6-карбоксальдегід

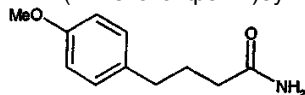


6-Метилхінолін (Aldrich Chemical Co.) (1г, 7,0ммоль) і діоксид селену (2,32г, 21,0ммоль) об'єднували у відсутності розчинника і нагрівали при 100°C в атмосфері азоту протягом 16г. Реак-

ційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, переносили в MeOH і сорбували на силікагелі. Хроматографували використовуючи 3:1 суміш пентан:EtOAc і одержуючи вказаний в заголовку продукт (236мг, 21%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,46-7,52 (м, 2H), 7,98 (д, 1H), 8,33-8,37 (м, 2H), 9,03 (д, 1H), 10,18 (с, 1H); m/z (EC^+) 315(2 MH^+).

Приготування 103

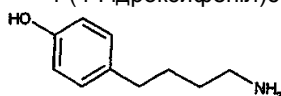
4-(4-Метоксифеніл)бутирамід



4-(4-Метоксифеніл)масляну кислоту (Aldrich Chemical Co.) (2г, 10,4ммоль) розчиняли в 50мл DCM і по краплям при перемішуванні додавали тіонілхлорид (1,85г, 15,5ммоль). Після завершення додавання, суміш кип'ятили протягом 4г. Розчинник видаляли у вакуумі, додавали ще і потім випарювали і цей цикл додавання/випарювання повторювали доки весь тіонілхлорид не був видалений з неочищеної суміші. Цю суміш розчиняли в 20мл DCM і додавали по краплям до розчину, що перемішується, 0,88 NH_3 при 0°C Після завершення додавання, перемішування продовжували протягом 4г, органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2CO_3) і випарювали одержуючи вказаний в заголовку продукт як білу тверду речовину аміду (1,5г), яку використовували без подальшого очищення.

Приготування 104

4-(4-Гідроксифеніл)бутирамін



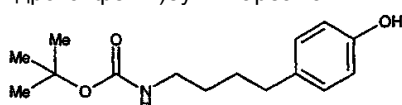
Продукт з Приготування 103 (38г, 0,20ммоль) додавали порціями до розчину, що перемішується, LiAlH_4 (15г, 0,40ммоль) в 1л ТГФ, і потім кип'ятили протягом 16г.

Надлишок гідриду руйнували додаючи EtOAc (400мл) і більшу частину розчинників видаляли при пониженому тиску. Додавання 30мл 2N NaOH розчину (обережно!) завершувало руйнування гідриду, і одержаний розчин підкислювали 1N HCl і екстрагували у воду (2×200мл). Підлогували водні екстракти 2N NaOH, екстрагували EtOAc, сушили (MgSO_4) і випарювали одержуючи жовте масло неочищеного аміну. Це масло кип'ятили в 160мл водного HBr протягом 4г, і потім виливали в 100мл води. Потім додавали твердий Na_2CO_3 до одержання pH9-10. Суміш повністю екстрагували DCM (3×100мл), сушили (MgSO_4) і випарювали до білої твердої речовини, яку перекристалізували з бензолу одержуючи вказаний в заголовку продукт (6,4г, 35%); Тпл. 114-116°C.

Приготування 105

Трет-Бутил-4-(4-

гідроксифеніл)бутилкарбамат

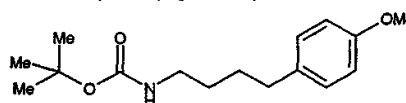


Ді-трет-бутилдикарбонат (1,06г, 4,8ммоль) додавали однією порцією до розчину, що перемішується, продукту з Приготування 104 (400мг,

2,4ммоль) в суміші води (10мл) і діоксану (10мл) в атмосфері азоту. Реакцію перемішували протягом 72 г, після чого однією порцією додавали карбонат калію (2,0г, 14,4ммоль) і суміш перемішували протягом ще 23г до повного гідролізу будь-яких естерів, що утворюються під час реакції. Суміш переносили до воронки для розділення і органічний шар відокремлювали, сушили над MgSO_4 і випарювали до жовтого масла. Масло хроматографували використовуючи 2:1 суміш пентан:EtOAc, як елюент, одержуючи вказаний в заголовку продукт (555мг, 86%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,41-1,62 (м, 13H), 2,53 (т, 2H), 3,12 (м, 2H), 4,48 (1H, шс), 4,80 (с, 1H), 6,74 (д, 2H), 7,01 (д, 2H).

Приготування 106

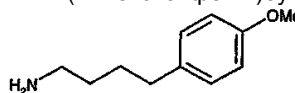
Трет-Бутил-(4-4-метоксифеніл)бутилкарбамат



60% дисперсію NaH в мінеральному маслі (88мг, 2,2ммоль) додавали до розчину, що перемішується, продукту з Приготування 105 (555мг, 2,1ммоль) в ТГФ (7мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Суміш перемішували протягом 15хв., і потім однією порцією додавали MeI (0,14мл, 2,2ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом ще 16г. Реакцію розводили EtOAc (20мл) і промивали 3% розчином NaHCO_3 (15мл). Органічний шар сушили над MgSO_4 і очищали за допомогою хроматографії використовуючи DCM, як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку (500мг, 85%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,40-1,63 (м, 13H), 2,57 (т, 2H), 3,13 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 4,46 (1H, шс), 6,82 (д, 2H), 7,06 (д, 2H).

Приготування 107

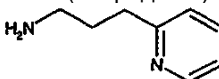
4-(4-Метоксифеніл)бутиламін



Продукт з Приготування 106 (500мг, 1,8ммоль) переносили в 3мл DCM і 3мл ТФО і перемішували в атмосфері азоту протягом 16г. Суміш виливали в 50мл 10% водного розчину Na_2CO_3 і органічну частину екстрагували EtOAc (2×50мл). Об'єднані органічні розчини сушили (MgSO_4) і випарювали одержуючи вказаний в заголовку продукт (300мг, 94%), який використовували без подальшого очищення.

Приготування 108

3-(2-піридиніл)-1-пропанамін

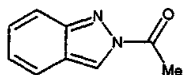


2-Вінілпіридин (105г) і оцтовий ангідрид (204г) об'єднували при кімнатній температурі і по краплям до розчину, що перемішується, додавали розчин KCN (130г) в 250мл води. Швидкість додавання була такою, що б суміш обережно кипіла. Після завершення додавання, суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 22г і pH розчину доводили до 8 водним розчином Na_2CO_3 .

Суміш екстрагували DCM (600мл), екстракти сушили над MgSO_4 і потім випарювали до коричневого масла. Масло потім переганяли приблизно при 0,6мм Hg. Перегнаний продукт був прозорим маслом з Ткип. 100-107°C з 56% виходом. Масло 2-(2-ціаноетил)піридину (200мг, 1,5ммоль) переносили в 6мл EtOH і обробляли 2мл 0,88NH₃ розчину і 50мг RaNi. Суміш гідрували при 30 псі H₂ протягом 16г і потім фільтрували і випарювали одержуючи вказаний в заголовку продукт (200мг), який використовували без подальшого очищення.

Приготування 109

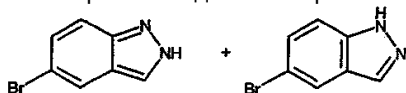
2-Ацетил-2Н-індазол



Індазол (3,5г, 29,6ммоль) і оцтовий ангідрид (35мл) нагрівали при 60°C в атмосфері азоту протягом 3г. Надлишок оцтового ангідриду упарювали і масло, що залишилось, розділяли між 3% водним NaHCO_3 (20мл) і EtOAc (30мл). Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4) і випарювали одержуючи вказаний в заголовку продукт (4,5г, 96%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ: 2,80 (с, 3H), 7,37 (т, 1H), 7,58 (т, 1H), 7,75 (д, 1H), 8,46 (д, 1H).

Приготування 110

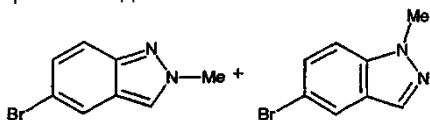
5-Бром-2Н-індазол і 5-бром-1Н-індазол



Продукт з Приготування 109 (450мг, 2,8ммоль) переносили в оцтову кислоту (0,5мл) і перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Протягом приблизно 1 хвилини додавали бром (0,5мл) і реакцію потім перемішували протягом ще 16г. Надлишок броду видаляли шляхом барботування азоту крізь розчин протягом 30хв., доки в колбі не утворювався тонкодисперсний осад. Додавали 5мл толуолу і все випарювали у вакуумі і залишок розтирали з пентаном (5мл). Тверду речовину, що залишилась, відфільтровували і сушили у вакуумі і потім обробляли 6мл 1М NaOH і EtOH. Суміш нагрівали при 50°C протягом 1г і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. EtOH упарювали і залишок екстрагували DCM (2×10мл), який потім сушили (MgSO_4) і випарювали одержуючи 400мг 3:1 суміші, що нерозділюється, вказаних заголовку 1-Н:2-Н ізомерів індазолу; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ: 7,41 (д, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,02 (с, 1H).

Приготування 111

2-Метил-5-бром-2Н-індазол і 1-Метил-5-бром-1Н-індазол

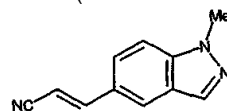


Суміш ізомерів з Приготування 110 (400мг, 2,0ммоль) переносили в MeOH (8мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту і однією порцією додавали NaOMe (223мг, 4,0ммоль). По краплям додавали MeI (0,32мл, 5ммоль) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом

4г. Реакцію залишали охолоджуватись до кімнатної температури і потім концентрували до меншого об'єму (3мл) і потім розділяли між EtOAc (20мл) і 3% водним розчином NaHCO_3 . Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4) і очищали за допомогою хроматографії використовуючи 99:1 DCM:MeOH, як елюент, одержуючи 1-Ме ізомер (100мг, 23%) і 2-Ме ізомер і (112мг, 26%); 1-Метил ізомер; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ: 4,08 (с, 3H), 7,30-7,50 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,92 (с, 1H); 2-Метил ізомер; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ: 4,13 (с, 3H), 7,35 (д, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,85 (с, 1H).

Приготування 112

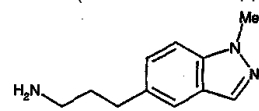
3-(1-Метил-1Н-індазол-5-іл)-2-пропеннітрил



1-метил ізомер з Приготування 111 (100мг, 0,47ммоль) переносили в діоксан (6мл), і послідовно додавали карбонат калію (72мг, 0,52ммоль), акрилонітрил (0,035мл, 0,52ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43мг, 0,047ммоль) і Ртрет Bu_3 (0,038мл, 0,16ммоль). Реакцію потім кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 3г в атмосфері азоту і потім охолоджували до кімнатної температури, фільтрували крізь тонкий шар Arbocel і випарювали фільтрат у вакуумі. Залишок хроматографували використовуючи 99:1 DCM:MeOH одержуючи вказаний в заголовку продукт (57мг, 66%) як суміш цис і транс геометричних ізомерів; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ: 4,11 (с, 3H), 5,40 і 5,84 (д, 1H), 7,37-8,18 (м, 5H).

Приготування 113

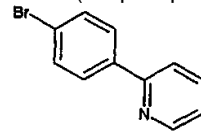
3-(1-Метил-1Н-індазол-5-іл)-1-пропанамін



Продукт з Приготування 112 (55мг, 0,29ммоль) переносили в етанол (4мл) і 0,88NH₃ розчин (1мл) і піддавали гідруванню при 30 псі і кімнатній температурі над 10мг 30% ва/ваг RaNi протягом 2г. Суміш фільтрували крізь тонкий шар Arbocel і фільтрат випарювали одержуючи вказаний в заголовку продукт, який використовували без подальшого очищення.

Приготування 114

2-(4-Бромфеніл)піридин

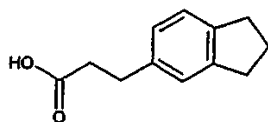


ⁿBuLi (1,6М в гексанах, 34,4мл, 55ммоль) додавали по краплям до розчину, що перемішується, 1,4-дибромбензолу (11,8г, 50ммоль) в 100мл сухого ТГФ при -60°C. Суміш перемішували протягом 15хв. і при цій температурі до розчину по краплям додавали розчин ZnCl_2 (0,5М в ТГФ, 100мл, 50ммоль) в ТГФ. Суміш залишали нагріватись до кімнатної температури протягом 90хв., і потім додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (200мг), після чого негайно додавали 2-бромпіридин (4,8мл, 50ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім випарювали до меншого

(10мл) об'єму і розводили EtOAc (400мл). Розчин промивали розчином 32 г EDTA в 200мл води і насиченим водним розчином хлориду натрію (200мл), сушили (MgSO_4) і випарювали до жовто/зеленої твердої речовини. Цю тверду речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії використовуючи 1:1 гексан:DCM, як елюент, одержуючи вказаний в заголовку продукт (8,3г, 71%); m/z MH^+ 234 (TC^+); Знайдено С 56,61%, Н 3,37%, N 5,90%; Розраховано С 56,44%, Н 3,44%, N 5,98%.

Приготування 115

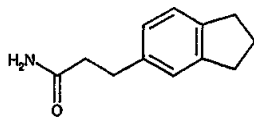
3-(2,3-Дигідро-1Н-інден-5-іл)пропанова кислота



3-(2,3-Дигідро-1Н-інден-5-іл)пропенува кислота (500мг, 2,66ммоль) (одержували від Aldrich) переносили в етанол (40мл) і гідрували при тиску H_2 15 псі з 40мг 10% Pd/C протягом 4г. Суміш фільтрували крізь тонкий шар Argosel і фільтрат випарювали одержуючи вказаний в заголовку продукт (560мг, приблизно кількісно), який використовували без подальшого очищення; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,98-2,07 (м, 2Н), 2,75 (т, 2Н), 2,80-2,90 (м, 6Н), 6,95 (д, 1Н), 7,03 (с, 1Н), 7,08 (д, 1Н); НРМС: m/z (EC^+) 189 (М-Н).

Приготування 116

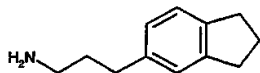
3-(2,3-Дигідро-1Н-інден-5-іл)пропанамід



Продукт з Приготування 115 (190мг, 1ммоль) розчиняли в DCM (2мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту і спочатку додавали 132мкл (1,5ммоль) оксалілхлориду і потім 1 краплю ДМФА. Після завершення кипіння, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3г і потім концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в 2мл ТГФ і додавали 0,6мл 0,88N NH_3 розчину, і суміш перемішували протягом 4 днів. Реакцію гасили водою і екстрагували EtOAc (2x10мл). Об'єднані органічні розчини сушили (MgSO_4) і випарювали одержуючи вказаний в заголовку продукт (190мг, 99%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,96-2,05 (м, 2Н), 2,49 (т, 2Н), 2,81-2,92 (м, 6Н), 5,32 (шс, 2Н), 6,93 (д, 1Н), 7,05 (с, 1Н), 7,08 (д, 1Н); НРМС: m/z (EC^+) 189 (М-Н).

Приготування 117

3-(2,3-Дигідро-1Н-інден-5-іл)пропіламін

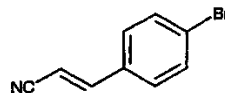


Амід з Приготування 116 (170мг, 0,9ммоль) розчиняли в сухому ТГФ (3мл) при 0°C в атмосфері азоту і перемішували і до цього розчину по краплям додавали, розчин LiAlH_4 в ТГФ (1м, 0,9мл, 0,9ммоль) під час чого спостерігалось значне спінення. Реакцію нагрівали при 60°C і перемішували при цій температурі протягом ночі. Суміш гасили водою (1мл), додавали 1N розчин NaOH (1мл) і розчин екстрагували EtOAc

(2x50мл), сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували до блідо-жовтого масла. Це масло очищали за допомогою колонкової хроматографії використовуючи 90:10:1 (DCM, MeOH, NH_3), як елюент, одержуючи вказаний в заголовку продукт (30мг, 35%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,72-1,77 (м, 2Н), 1,96-2,03 (м, 4Н), 2,57 (т, 2Н), 2,70 (т, 2Н), 2,80-2,85 (м, 4Н), 6,90 (д, 1Н), 7,02 (с, 1Н), 7,09 (д, 1Н); НРМС: m/z (TC^+) 176 (М+Н).

Приготування 118

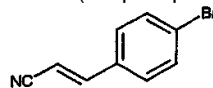
3-(4-Бромфеніл)-2-пропеннітрил



60% суспензію NaH в мінеральному маслі (2,16г, 54,1ммоль) суспендували в ТГФ (50мл) і охолоджували до 0°C в атмосфері азоту. По краплям додавали діетилціанометилфосфонат (8,74мл, 54,1ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 30хв., потім по краплям додавали 4-бромбензальдегід (10г, 54,1ммоль), як розчин в 20мл ТГФ, і суміш залишали нагріватись до кімнатної температури протягом ночі. Реакцію гасили водою, екстрагували EtOAc (3x50мл), сушили (MgSO_4) і потім фільтрували і випарювали до жовтого масла. Це масло переносили в 9:1 суміш пентан:EtOAc, з якої вказаний в заголовку продукт кристалізувався (5,8г, 52%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 5,82 (д, 1Н), 7,21-7,28 (м, 3Н), 7,50 (д, 2Н).

Приготування 119

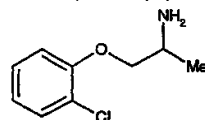
3-(4-Бромфеніл)-1-пропанамін



Вказану в заголовку сполуку одержували за модифікованою методикою що описана [Iddon et al., J.C.S. Perkin I, 1977, 2357]. Твердий LiAlH_4 (1,2г, 31,6ммоль) суспендували в діетиловому етері (35мл) і перемішували в атмосфері азоту як суспензію нагрівали при 50°C. По краплям додавали розчин вінілціаніду з Приготування 118 (2,06г, 9,88ммоль) в етері (20мл) і суміш потім нагрівали протягом 90хв. Після цього, нагрівання припиняли і реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 16г. Додавали воду, після чого 1N NaOH (30мл) і EtOAc (60мл) і суміш інтенсивно перемішували протягом 30хв. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4) і випарювали до жовтого масла, яке очищали за допомогою колонкової хроматографії використовуючи 90:10:1 (DCM, MeOH, NH_3), як елюент, одержуючи вказаний в заголовку продукт (740мг, 35%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,65-1,74 (м, 2Н), 2,52 (т, 2Н), 2,66 (т, 2Н), 7,02 (д, 2Н), 7,35 (д, 2Н); НРМС: m/z (TC^+) 214 (М+Н).

Приготування 120

1-(2-Хлорфенокси)-2-пропанамін

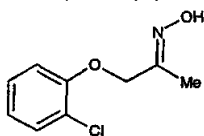


Продукт з Приготування 121 (11г, 55,2ммоль) в діетиловому етері (41мл) додавали по краплям

до суспензії алюмогідриду літію (4,1г, 108ммоль) в діетиловому етері (110мл) в атмосфері азоту. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 4 годин і після цього додавали етилацетат, потім воду. Водний шар підкислювали 4N хлорводневою кислотою, збовтували і відокремлювали і потім робили основним використовуючи 40% розчин гідроксиду натрію. Водний шар екстрагували діетиловим етером (3×100мл) і об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом магнію. Етерні екстракти підкислювали хлоридом водню і одержаний осад фільтрували. Тверду речовину перекристалізували з етанол/петролейний ефір (Ткип. 60-80°C.) одержуючи вказаний в заголовку продукт (2,5г, 20%), Тпл. 126-127°C; ¹H ЯМР (CDCl₃ 400МГц) δ: 1,55 (д, 3H), 3,80 (к, 1H), 4,20 (д, 2H), 6,90-7,00 (м, 2H), 7,15 (т, 1H), 7,30 (д, 1H), 8,60 (шс, 3H); Анал. розраховано С, 48,9; Н, 6,0; N, 6,5. С₉H₁₃NOCl₂ необхідно С, 48,7; Н, 5,9; N, 6,3%.

Приготування 121

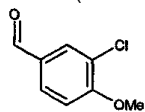
1-(2-Хлорфенокси)-2-пропанононим



1-(2-Хлорфенокси)ацетон (106,6г, 0,58ммоль) (J.Am. Chem. Soc, 75,1953,1134) додавали до розчину гідрохлориду гідроксиламіну (27,8г, 4ммоль) в 2N розчині гідроксиду натрію (420мл) і достатньої кількості етанолу одержуючи прозорий розчин. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 30 хвилин потім концентрували у вакуумі, неочищений залишок екстрагували діетиловим етером (3×200мл). Об'єднані органічні розчини сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок переганяли одержуючи вказаний в заголовку продукт (134-136°C, 1,35мм Hg) (4,5г, 3,9%); ¹H ЯМР (CDCl₃ 400МГц) δ: 2,05 (с, 3H), 5,00 (с, 2H), 6,90-7,00 (м, 2H), 7,10 (т, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,60 (с, 1H); Анал. розраховано С, 54,95; Н, 5,05. С₉H₁₀NO₂Cl необхідно С, 54,15; Н, 5,05%.

Приготування 122

3-(4-Метокси-3-хлорфеніл)-1-пропіламін

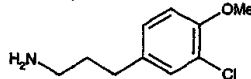


4-Метокси-бензальдегід (Aldrich) (42г, 0,31ммоль) і піридин (0,6мл, каталітична кількість) перемішували разом в атмосфері азоту і протягом 30хв. додавали сульфурилхлорид (51г, 0,37ммоль), підтримуючи внутрішню температуру реакції в межах 25-30°C. Спостерігалось інтенсивне виділення газу. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 30хв. і потім нагрівали при 70°C протягом 4г. Надлишок реагентів видаляли упарюванням у вакуумі і залишок переносили в 50мл діізопропілового етеру і виливали в 500мл гексану при інтенсивному перемішуванні, з якого випадав продукт. Тверду речовину відфільтровували і промивали гексаном і потім сушили у вакуумі одержуючи вказаний в заголовку продукт (40,3г, 77%), Тпл. 55-56°C; ¹H

ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 3,99 (с, 3H), 7,05 (дд, 1H), 7,91 (д, 1H), 9,86 (с, 1H); Анал. розраховано: С, 56,13; Н, 4,14%. С₈H₇ClO₂ необхідно С, 56,33; Н, 4,14%.

Приготування 123

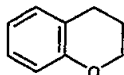
3-(4-Метокси-3-хлорфеніл)-1-пропіламін



Продукт з Приготування 122 перетворювали у діастереомерну суміш відповідними вінілнітрилами Приготування 93. Цю суміш (300мг, 1,55ммоль) переносили в DCM (6мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту і порціями протягом 5хв. додавали тетра-⁴бутиламонійборгідрид (1,6г, 6,2ммоль). Суміш потім кип'ятили протягом 4г і потім випарювали до суха. Залишок переносили в приблизно 6мл 10% HCl (вод.) і потім кип'ятили протягом ще 1 г. Реакцію охолоджували, екстрагували EtOAc (3×30мл), сушили (MgSO₄) і випарювали до жовтого масла. Це масло пропускали крізь колонку з 95/5/0,5, потім 95/5/1 DCM/MeOH/NH₃ одержуючи вказаний в заголовку продукт (75мг, 24%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 1,60-1,74 (м, 2H), 2,56 (т, 2H), 2,67 (т, 2H), 3,82 (с, 3H), 6,79 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 7,15 (с, 1H).

Приготування 124

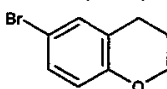
Хроман



4-Хроманол (Aldrich) (2,77г, 18,4ммоль) переносили в оцтовий ангідрид (3,5мл, 36,9ммоль) і оцтову кислоту (30мл) і кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 3г і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури протягом 16г, потім до розчину додавали 10% ва/ваг Pd/C і суміш гідрували при тиску водню 40 псі протягом 16г. Каталізатор фільтрували крізь шар Arbocel і фільтрат випарювали до меншого (5мл) об'єму. Рідину, що залишилась, розчиняли в EtOAc (30мл) і промивали водою, потім розчином NaHCO₃ (100мл кожного). Органічний шар сушили над MgSO₄ і випарювали до блідо-жовтого масла. Це масло пропускали крізь колонку з 10% EtOAc/пентан одержуючи вказаний в заголовку продукт (2,1г, 85%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 1,93-2,04 (м, 2H), 2,79 (т, 2H), 4,18 (т, 2H), 6,78-6,83 (м, 2H), 7,00-7,10 (м, 2H).

Приготування 125

6-Бромхроман

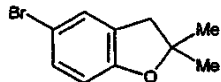


Продукт з Приготування 124 (1г, 7,5ммоль) переносили в DCM (10мл) і протягом декількох хвилин додавали бром (403мкл, 7,8ммоль) як розчин в DCM (3мл). Після закінчення додавання розчин набував коричневого кольору. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3г і потім промивали водою (20мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (20мл) і органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄) і випарювали до прозорого жовтого масла, яке очищали за допомогою колонкової хроматографії

використовуючи 5% EtOAc в пентані одержуючи вказаний в заголовку продукт (1,3г, 82%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,90-1,98 (м, 2H), 2,73 (т, 2H), 4,14 (т, 2H), 6,61 (д, 1H), 7,08-7,15 (м, 2H).

Приготування 126

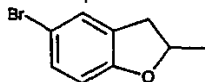
5-Бром-2,2-диметил-2,3-дигідробензо[b]фуран



2,2-Диметил-2,3-дигідробензо[b]фуран [одежували згідно з методикою Baker and Shulgin, J. Org. Chem., 28,1963, 2468] (500мг, 3,38ммоль) переносили в дихлоретан (5,5мл) і перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту і однією порцією додавали N-бромсукцинімід (661мг, 3,72ммоль). Реакцію кип'ятили протягом 2г, додавали етер (10мл) і білий осад сукциніміду відфільтровували. Фільтрат упарювали до суха і потім очищали за допомогою колонкової хроматографії використовуючи 5% етер в пентані, як елюент, одержуючи вказаний в заголовку продукт (604мг, 79%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,43 (с, 6H), 2,92 (с, 2H), 6,54 (д, 1H), 7,16 (д, 1H), 7,19 (с, 1H); НРМС: М+Н, 227. (TC^+).

Приготування 127

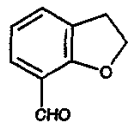
5-Бром-2-метил-2,3-дигідро-1-бензо[b]фуран



Вказаний в заголовку продукт одержували з 2-метил-2,3-дигідро-1-бензо[b]фурану (Придбали у TCI, Japan) використовуючи ідентичну методику, що і використовувалась в Приготуванні 126 (87%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,43 (д, 3H), 2,80 (дд, 1H), 3,29 (дд, 1H), 4,94 (м, 1H), 6,61 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,22 (с, 1H).

Приготування 128

2,3-Дигідробензо[b]фуран-7-карбоксальдегід

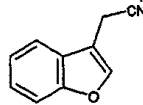


2,3-Дигідробензо[b]фуран (Maybridge Chemicals) (25г, 0,21ммоль) переносили в DCM (500мл) і при перемішуванні в атмосфері азоту при 0°C однією порцією додавали SnCl_4 (36,5мл, 0,3ммоль) одержуючи блідо-жовтий розчин. Потім додавали дихлорметилметиловий етер (18,8мл, 0,21ммоль) і розчин перемішували протягом 30хв., після чого охолоджувальну баню видаляли і реакцію виливали у лід-вода (1000мл). Органічний шар відокремлювали, промивали водою (2x100мл), 2N HCl (100мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл), і потім до розчину додавали вугіллям (30г) і Na_2SO_4 . Фільтрування крізь Celite і випарювання давало чорне масло, яке піддавали флеш хроматографії використовуючи 7-10% EtOAc в пектані одержуючи вказаний в заголовку продукт (190мг, 0,01%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 3,24 (т, 2H), 4,75 (т, 2H), 6,93 (т, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,59 (д, 1H), 10,2 (с, 1H); НРМС: (М+Н) 149, (TC^+). Анал. розраховано: С, 72,98; Н, 5,46%. $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_2$ необхідно С, 72,96; Н,

5,44%.

Приготування 129

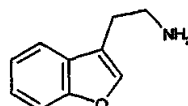
1-Бензофуран-3-іацетонітрил



Гідрид натрію (268мг, 6,7ммоль) суспендували в сухому ТГФ (10мл) при 0°C в атмосфері азоту і по краплям додавали діетилціанометилфосфонат (1,1мл, 6,7ммоль) і суміш перемішували протягом 45хв. Потім по краплям додавали 3-кумаранон (Lancaster) (900мг, 6,7ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45хв. Реакцію розводили EtOAc (15мл) і водою (15мл) і органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4) і випарювали і залишок піддавали флеш-хроматографії використовуючи 0-5% EtOAc в пентані одержуючи вказаний в заголовку продукт (940мг, 91%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 3,77 (с, 2H), 7,25-7,40 (м, 2H), 7,52 (дд, 1H), 7,58 (дд, 1H), 7,67 (с, 1H); НРМС: М+ NH_4^+ , 175. (TC^+).

Приготування 130

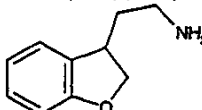
2-(1-Бензофуран-3-іл)етиламін



Продукт з Приготування 129 (400мг, 2,55ммоль) об'єднували з розчином гідроксиду амонію (10мл), етанол (20мл) і 30ваг.% Ra-Ni (120мг, кат.) і гідрували при тиску водню 30 псі при кімнатній температурі протягом 16г. Каталізатор фільтрували крізь шар Arbocel і жовто-коричневий фільтрат хроматографували використовуючи 0-5% MeOH DCM одержуючи вказаний в заголовку продукт (380мг, 93%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,20 (шс, 2H), 2,80 (т, 2H), 3,02 (т, 2H), 7,15-7,25 (м, 2H), 7,43 (дд, 2H), 7,55 (дд, 1H); НРМС: М+Н, 162. (EC^+).

Приготування 131

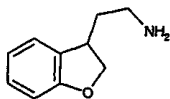
2-(2,3-Дигідро-1-бензофуран-3-іл)етиламін



Продукт з Приготування 130 (200мг, 1,24ммоль) змішували з етанолом (20мл) і 20мг 10ваг.% Pd/C і гідрували при тиску водню 40 псі протягом 48г. Додавали ще 20мг каталізатору і суміш гідрували при 60 псі і 40°C протягом ще 72г. Каталізатор фільтрували крізь тонкий шар Arbocel і фільтрат випарювали до суха. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії використовуючи 90/10/1 DCM/MeOH/ NH_3 як елюент одержуючи вказаний в заголовку продукт (11мг, 55%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,81 (м, 1H), 1,98 (м, 1H), 2,75-2,83 (м, 2H), 3,50 (м, 1H), 4,22 (т, 1H), 4,60 (т, 1H), 6,72 (д, 1H), 6,85 (т, 1H), 7,10 (т, 1H), 7,20 (д, 1H); НРМС: М+Н, 164. (EC^+).

Приготування 132

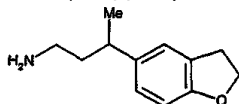
(2E і 2Z)-3-(2,3-Дигідро-1-бензофуран-5-іл)-2-бутенітрил



До суспензії, що перемішується, гідриду натрію (247мг, 6,16ммоль) в сухому ТГФ (6мл) при 0°C в атмосфері азоту додавали розчин діетилціанометилфосфонату (0,98мл, 6,16ммоль) в 2мл ТГФ і суміш перемішували при 0°C протягом 1г. По краплям додавали 5-ацетил-2,3-дигідро[b]бензофуран (Aldrich) (1г, 6,16ммоль) в ТГФ (2мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16г. Додавали воду (20мл) і EtOAc (20мл), органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували EtOAc (2×20мл). Об'єднані органічні розчини сушили над MgSO₄, фільтрували і випарювали одержуючи блідо-коричнєве масло, яке тверділо при стоянні. Цю тверду речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії використовуючи 20-30% EtOAc в пентані, як елюент, одержуючи вказаний в заголовку продукт (789мг, 69%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 2,4 (с, 3H), 3,2 (т, 2H), 4,6 (т, 2H), 5,5 (с, 1H), 6,7 (д, 1H), 7,2 (д, 1H), 7,3 (с, 1H); НРМС: M+NH₄ 203 (EC⁺).

Приготування 133

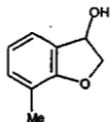
3-(2,3-Дигідро-1-бензофуран-5-іл)бутиламін



Продукт з Приготування 132 розчиняли в етанолі (20мл) і розчині гідроксиду амонію (5мл) і суміш гідрували при тиску водню 30 псі над 200мг 30ваг.% Ra-Ni протягом 16г. Потім додавали ще 100мг каталізатора і гідрування продовжували протягом ще 16г. Реакційну суміш фільтрували крізь тонкий шар Arbocel і фільтрат випарювали у вакуумі до меншого об'єму. Залишок потім випарювали з толуолу (2×20мл) для видалення останніх слідів води одержуючи вказаний в заголовку продукт (780мг, 96%), який використовували без подальшого очищення; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 1,2 (д, 3H), 1,7 (к, 2H), 2,5 (м, 2H), 2,65 (м, 1H), 3,1 (т, 2H), 4,45 (т, 2H), 6,6 (д, 1H), 6,9 (д, 1H), 7,0 (с, 1H); НРМС: M+H 192. (EC⁺).

Приготування 134

7-Метил-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-ол

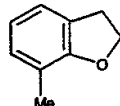


До суспензії, що перемішується, триметилсульфоксоній хлориду (3,78г, 0,03ммоль) в сухому ТГФ (60мл) додавали гідрид натрію (1,16г, 0,03ммоль) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 1г. Через шприць додавали 2-гідрокси-3-метил-бензальдегід (Lancaster) (4г, 0,03ммоль) в 30мл ТГФ і одержану оранжеву суспензію перемішували при кип'ятінні із зворотнім холодильником протягом 5г. Додавали воду (50мл) і органічну частину екстрагували етером (3×50мл). Об'єднані органічні розчини сушили (MgSO₄), фільтрували і випарювали у вакуумі до оранжевого масла, яке очищали за допомогою

колонкової хроматографії використовуючи 15-25% EtOAc в пентані одержуючи вказаний в заголовку продукт (2г, 45%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 2,2 (с, 3H), 4,45 (м, 2H), 5,3 (м, 1H), 6,8 (т, 1H), 7,1 (д, 1H), 7,2 (д, 1H); НРМС: M+H, 151. (EC⁺).

Приготування 135

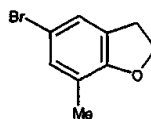
7-Метил-2,3-дигідро-1-бензофуран



До розчину, що перемішується, продукту з Приготування 134 (500мг, 3,3ммоль) в оцтовій кислоті (5мл) додавали оцтовий ангідрид (0,63мл, 6,7ммоль) і суміш перемішували при кип'ятінні в атмосфері азоту протягом 2г, потім залишали нагріватись до кімнатної температури протягом 16г. Безпосередньо до розчину додавали 10ваг.% Pd/C (30мг) і гідрували при тиску водню 40 псі протягом 16г при кімнатній температурі. Каталізатор фільтрували крізь шар Arbocel і фільтрат концентрували у вакуумі до блідо-жовтого залишку, який розчиняли в EtOAc (20мл), промивали водою (3×20мл), NaHCO₃ (20мл), сушили (MgSO₄) і випарювали до блідо-жовтого масла. Це масло очищали за допомогою колонкової хроматографії використовуючи 3% EtOAc в пентані, як елюент, одержуючи вказаний в заголовку продукт (261мг, 58%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 2,2 (с, 3H), 3,2 (т, 2H), 4,55 (т, 2H), 6,75 (т, 1H), 6,9 (д, 1H), 7,05 (д, 1H).

Приготування 136

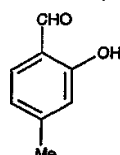
5-Бром-7-метил-2,3-дигідро-1-бензофуран



До розчину, що перемішується, продукту з Приготування 135 (200мг, 1,49ммоль) в дихлоретані (2,5мл) додавали N-бромсукцинімід (318мг, 1,79ммоль) і суміш перемішували при кип'ятінні із зворотнім холодильником протягом 16г в атмосфері азоту. Суміш концентрували у вакуумі одержуючи блідо оранжево-коричнєву тверду речовину, яку очищали за допомогою колонкової хроматографії використовуючи 1% EtOAc в пентані, як елюент, одержуючи вказаний в заголовку продукт (112мг, 35%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 2,1 (с, 3H), 3,15 (т, 2H), 4,5 (т, 2H), 7,0 (с, 1H), 7,1 (с, 1H).

Приготування 137

2-Гідрокси-4-метилбензальдегід

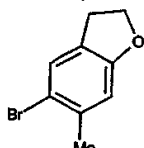


До розчину, що перемішується, 3-метилфенолу (1г, 9,2ммоль) в толуолі (5мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали SnCl₄ (241мг, 0,92ммоль) і триметиламін (0,6мл, 2,77ммоль). Через 20хв. додавали парамформальдегід (611мг, 20,3ммоль) і суміш перемішували при 100°C протягом 16г. Реакційну су-

міш розводили водою (20мл) і підкислювали 2N HCl до pH2. Розчин екстрагували етером (25мл), промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (20мл), сушили (MgSO₄), фільтрували і випарювали до коричневого масла. Це масло очищали за допомогою колонкової хроматографії використовуючи 5% EtOAc в пентані, як елюент, одержуючи вказаний в заголовку продукт (319мг, 25%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 2,3 (с, 3H), 6,75 (м, 2H), 7,35 (д, 1H), 9,75 (с, 1H), 11,00 (с, 1H).

Приготування 138

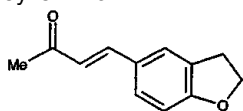
5-Бром-6-метил-2,3-дигідробензофуран



3 продукту Приготування 137 одержували вказану в заголовку сполуку використовуючи методику ідентичну 3-стадіям приведеним в Приготуваннях 134-136; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 2,3 (с, 3H), 3,55 (т, 2H), 4,5 (т, 2H), 6,7 (с, 1H), 7,3 (с, 1H); НРМС: М+Н, 214. (ЕС⁺).

Приготування 139

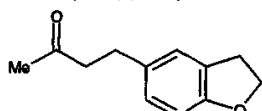
(3Е)-4-(2,3-Дигідро-1-бензофуран-5-іл)-3-бутен-2-он



2,3-Дигідробензо[b]фуран-5-карбоксальдегід (Aldrich Chemicals) (2г, 13,5ммоль), ацетон (2,73мл, 37,1ммоль), воду (1,35мл) і 10% NaOH (вод.) (0,34мл) додавали разом і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16г. Жовту тверду речовину розчиняли в прибіл. 15мл DCM і додавали 2N HCl доводячи pH розчину до 2. Додавали воду (10мл) і органічний шар екстрагували DCM (2×20мл). Водні шари розділяли і ре-екстрагували DCM (2×15мл). Об'єднані органічні розчини сушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі до жовтої твердої речовини, яку очищали за допомогою колонкової хроматографії використовуючи 15-30% EtOAc в пентані, як елюент, одержуючи вказаний в заголовку продукт (2,13г, 84%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 2,3 (с, 3H), 3,2 (т, 2H), 4,6 (т, 2H), 6,5 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 7,3 (д, 1H), 7,4 (с, 1H), 7,45 (д, 1H); НРМС: М+Н, 189. (ЕС⁺).

Приготування 140

4-(2,3-Дигідро-1-бензофуран-5-іл)-2-бутанон

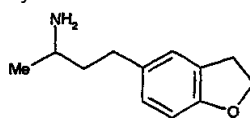


Продукт з Приготування 139 (2,12г, 11,3ммоль) переносили в етанол (40мл) і гідрували при тиску водню 15 psi над 200мг 10ваг.% Pd/C протягом 4г. Суміш фільтрували крізь тонкий шар Arbocel і фільтрат випарювали у вакуумі до безбарвного масла, яке очищали за допомогою колонкової хроматографії використовуючи 15-25% EtOAc в пентані одержуючи вказаний в заголовку продукт (1,53г, 71%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 2,1 (с, 3H), 2,7 (т, 2H), 2,8 (т, 2H), 3,1 (т, 2H), 4,5 (т, 2H), 6,65 (д, 1H), 6,9 (д, 1H), 7,0 (с,

1H); НРМС: М+NH₄⁺, 208. (ЕС⁺).

Приготування 141

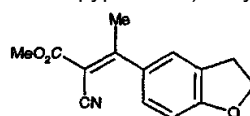
4-(2,3-Дигідро-1-бензофуран-5-іл)-2-бутанамін



До розчину, що перемішується, продукту з Приготування 140 (500мг, 2,6ммоль) в метанолі (25мл) додавали ацетат амонію (4,05г, 52,6ммоль) і ціаноборгідрид натрію (661мг, 10,5ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і потім розділяли між EtOAc (20мл) і водою (20мл). Органічну частину екстрагували і промивали водою (2×20мл), сушили (MgSO₄) і випарювали до прозорого масла. Це масло очищали за допомогою колонкової хроматографії використовуючи 5% MeOH в DCM, як елюент, одержуючи вказаний в заголовку продукт (187мг, 37%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 1,3 (д, 3H), 1,8 (м, 2H), 2,6 (м, 2H), 3,1 (т, 2H), 3,2 (м, 1H), 4,45 (т, 2H), 6,6 (д, 1H), 6,9 (д, 1H), 7,05 (с, 1H); НРМС: М+Н, 192. (ЕС⁺).

Приготування 142

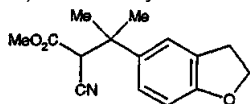
Метил (2Е)-2-ціано-3-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-2-бутеноат



До розчину, що перемішується, 5-ацетил-2,3-дигідробензо[b]фурану (Aldrich) (1г, 6,17ммоль) в толуолі (60мл) додавали метил ціаноацетат (0,60мл, 6,78ммоль), бензиламін (0,07мл, 0,61ммоль) і оцтову кислоту (0,3мл, 5,3ммоль) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником з насадкою Діна-Старка протягом 16г. Реакційну суміш охолоджували, промивали 2N HCl (30мл), NaHCO₃ (30мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (30мл), сушили (MgSO₄) і випарювали до жовтого залишку. Цей залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії використовуючи 15-20% EtOAc в пентані, як елюент, одержуючи вказаний в заголовку продукт (902мг, 60%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 2,65 (с, 3H), 3,25 (т, 2H), 3,9 (с, 3H), 4,6 (т, 2H), 6,8 (д, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,8 (с, 1H); НРМС: М+NH₄⁺, 261. (ЕС⁺).

Приготування 143

Метил 2-ціано-3-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-3-метилбутаноат

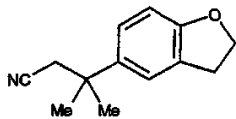


Йодид міді (I) (109мг, 0,57ммоль) додавали до суміш MeLi (1,4М в етері, 0,76мл, 1,07ммоль), що перемішується, в етері (2мл) при -25°C в атмосфері азоту. Після перемішування протягом 10хв. по краплям додавали розчин продукту з Приготування 142 (100мг, 0,41ммоль) в етері (2мл) і суміш потім перемішували при -25°C протягом 2г, і протягом ще 2г нагріваючи до 0°C. До-

давали насичений водний розчин хлориду натрію (10мл) і органічну частину екстрагували EtOAc (10мл), сушили (MgSO₄), фільтрували і випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії використовуючи 20% EtOAc в пентані одержуючи вказаний в заголовку продукт (92мг, 86%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 1,55 (д, 6H), 3,2 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,62 (с, 1H), 4,5 (т, 2H), 6,7 (д, 1H), 7,1 (д, 1H), 7,2 (с, 1H); НРМС: M+NH₄⁺, 277. (EC⁺).

Приготування 144

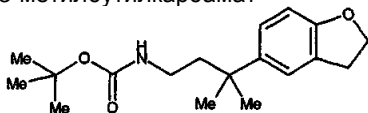
3-(2,3-Дигідро-1-бензофуран-5-іл)-3-метилбутаненітрил



До розчину, що перемішується, продукту з Приготування 143 (400мг, 1,54ммоль) в етанолі (1,5мл) і діоксані (1,5мл) додавали твердий КОН (87мг, 1,54ммоль) і суміш перемішували при кип'ятінні із зворотнім холодильником протягом 6г. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і розчиняли у воді (15мл). Водний шар промивали толуолом (15мл) і потім підкислювали до pH1 використовуючи 2N HCl, з якого продукт екстрагували EtOAc (2×20мл). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (20мл), сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі одержуючи оранжеве масло, яке використовували без подальшого очищення; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 1,6 (д, 6H), 3,15 (т, 2H), 3,7 (с, 1H), 4,5 (т, 2H), 6,7 (д, 1H), 7,1 (д, 1H), 7,22 (с, 1H); НРМС: M+NH₄⁺, 263. (EC⁺). Це масло переносили в DMA (2мл) і нагрівали при 150°C протягом 2г і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і потім розчиняли в EtOAc (10мл). Органічну частину промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (10мл), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі одержуючи оранжеве масло. Його очищали за допомогою колонкової хроматографії використовуючи 15% EtOAc в пентані, як елюент, одержуючи вказаний в заголовку продукт (100мг, 32%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 1,45 (с, 6H), 2,55 (с, 2H), 3,2 (т, 2H), 4,5 (т, 2H), 6,7 (д, 1H), 7,1 (д, 1H), 7,2 (с, 1H); НРМС: M+NH₄⁺, 219. (EC⁺).

Приготування 145

трет-Бутил-3-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)-3-метилбутилкарбамат

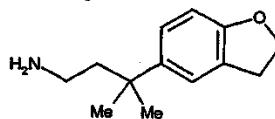


Продукт з Приготування 144 (250мг, 1,24ммоль) переносили в метанол (12мл) при 0°C в атмосфері азоту і перемішували з ди-трет-бутилдикарбонатом (542мг, 2,48ммоль), NiCl₂ (161мг, 1,24ммоль) і потім порціями додавали NaBH₄ (329мг, 8,69ммоль). Чорний розчин залишали нагріватись до кімнатної температури протягом ночі і потім концентрували у вакуумі. Залишок розділяли між EtOAc (20мл) і розчином

NaHCO₃ (20мл), суміш фільтрували до видалення всіх твердих речовин і фільтрат екстрагували EtOAc (2×20мл). Об'єднані органічні розчини сушили над MgSO₄, фільтрували і випарювали одержуючи вказаний в заголовку продукт (366мг, 96%), який використовували без подальшого очищення; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 1,25 (с, 6H), 1,35 (с, 9H), 1,7 (т, 2H), 2,9 (шс, 2H), 3,1 (т, 2H), 4,2 (шс, 1H), 4,5 (т, 2H), 6,65 (д, 1H), 7,0 (д, 1H), 7,1 (с, 1H); НРМС: M-BOC, 206. (EC⁺).

Приготування 146

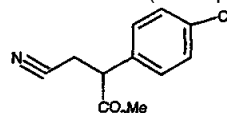
3-(2,3-Дигідро-1-бензофуран-5-іл)-3-метилбутиламін



Продукт з Приготування 145 (366мг, 1,20ммоль) переносили в DCM (15мл) при 0°C і перемішували пропускаючи через розчин хлорид водню протягом 15хв. Пропускання HCl закінчували і реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 2г. Розчин заливали етером (20мл), який викликав утворення білого осаду. Цю тверду речовину відфільтровували, промивали етером і сушили у вакуумі одержуючи вказаний в заголовку продукт (177мг, 61%); ¹H ЯМР (400МГц, MeOD) δ: 1,3 (с, 6H), 1,9 (м, 2H), 2,6 (м, 2H), 3,1 (м, 2H), 4,5 (м, 2H), 6,6 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 7,2 (с, 1H); НРМС: M+H, 207. (EC⁺).

Приготування 147

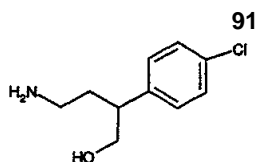
Метил 2-(4-хлорфеніл)-3-ціанопропаноат



До розчину, що перемішується, діізопропіламіну (8,65мл, 61,8ммоль) в сухому ТГФ (100мл) при -20°C в атмосфері азоту по краплям додавали 2,5М розчин ⁿBuLi в гексанах (23,7мл, 59,2ммоль). Розчин залишали нагріватись до 0°C протягом 20хв. і потім охолоджували до -70°C. По краплям протягом 5хв. додавали розчин метил-2-(4-хлорфеніл)ацетат (9,5г, 51,5ммоль) в ТГФ (5мл) і суміш потім перемішували протягом 30хв., потім повільно додавали йодоацетонітрил (5,03мл, 69,5ммоль) і об'єднані розчини залишали нагріватись до кімнатної температури протягом 72г. Додавали насичений вод. розчин NaHCO₃ (20мл), суміш концентрували до приблизно 50мл у вакуумі і потім обробляли 1N HCl (100мл). Суміш екстрагували EtOAc (120мл), який сушили (MgSO₄) і випарювали одержуючи темно-коричневе масло, яке очищали за допомогою колонкової хроматографії використовуючи 2:1 DCM:пентан, як елюент, одержуючи вказаний в заголовку продукт (8,6г, 75%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 2,80 (дд, 1H), 3,00 (д, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,92 (дд, 1H), 7,22 (д, 2H), 7,37 (д, 2H).

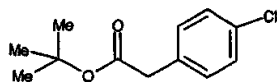
Приготування 148

4-Аміно-2-(4-хлорфеніл)бутанол



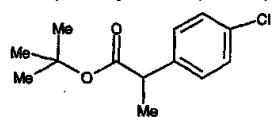
Продукт з Приготування 147 (235мг, 1,05ммоль) переносили в 1мл ТГФ і додавали по краплям до розчину, що перемішується, LiAlH_4 (2,1мл, 1М розчин в ТГФ, 2,1ммоль) в ТГФ при 0°C в атмосфері азоту. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2г і охолоджували до 0°C . Додавали воду (0,08мл), після чого 3N водний розчин NaOH (0,08мл) і суміш розводили ТГФ (2мл) і водою (0,24мл). Суспензію перемішували протягом 5хв., фільтрували і фільтрат випарювали до жовтої гуми. Цей залишок переносили в EtOAc (5мл) і екстрагували 0,5N розчином HCl (0,3мл), який потім підлугували Na_2CO_3 розчином до pH10 і екстрагували EtOAc (5x3мл). Об'єднані органічні розчини сушили (MgSO_4) і випарювали одержуючи вказаний в заголовку продукт (60мг, 29%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,62-1,95 (м, 2H), 2,58-3,00 (м, 3H), 3,58-3,80 (м, 2H), 7,02-7,39 (м, 4H).

Приготування 149
трет-Бутил (4-хлорфеніл)ацетат



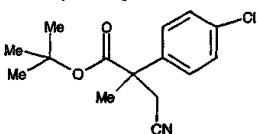
До суспензії N,N-диметил-формамід-ди-трет-бутилацетату (25мл, 104,4ммоль) в сухому толуолі (90мл) додавали п-хлорфенілоцтову кислоту (5,94г, 34,8ммоль) і суміш нагрівали при 80°C протягом 1г. Суміш розводили EtOAc (50мл) і промивали водою (50мл), 3% водним розчином NaHCO_3 р(50мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (20мл) і потім сушили над MgSO_4 і випарювали одержуючи масло. Це масло очищали використовуючи 35%, потім 50% DCM в пентані одержуючи вказаний в заголовку продукт (2,4г, 30%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,42 (с, 9H), 3,44 (с, 2H), 7,20 (д, 2H), 7,28 (д, 2H).

Приготування 150
трет-Бутил 2-(4-хлорфеніл)пропаноат



Продукт з Приготування 149 алкілювали згідно з методикою ідентичною описаною в Приготуванні 147, використовуючи метилйодид як алкілюючий агент. Вказаний в заголовку продукт одержували з 95% виходом після очищення за допомогою колонкової хроматографії використовуючи 25% DCM в пентані як елюент; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,39 (с, 9H), 1,41 (д, 3H), 3,59 (к, 1H), 7,20 (д, 2H), 7,25 (д, 2H).

Приготування 151



Продукт з Приготування 150 алкілювали згідно з методикою ідентичною описаною в Приготу-

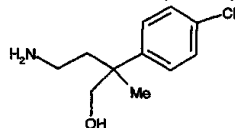
74630

92

ванні 137. Вказаний в заголовку продукт одержували з 82% виходом після очищення за допомогою колонкової хроматографії, використовуючи 35%, потім 70% DCM в пентані, як елюент; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,40 (с, 9H), 1,74 (с, 3H), 2,80 (д, 1H), 2,95 (д, 1H), 7,24 (д, 2H), 7,35 (д, 2H).

Приготування 152

4-Аміно-2-(4-хлорфеніл)-2-метилбутанол



Продукт з Приготування 151 відновлювали LiAlH_4 згідно з методикою Приготування 148 одержуючи вказаний в заголовку продукт (35%). Продукт цього відновлення був достатньо чистим, що б не піддавати його наступному очищенню; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 1,22 (с, 3H), 1,71 (ддд, 1H), 2,01 (ддд, 1H), 2,60 (ддд, 1H), 2,83 (ддд, 1H), 3,60 (д, 1H), 3,82 (д, 1H), 7,27 (д, 2H), 7,38 (д, 2H).

Біологічні дослідження

Значення IC_{50} сполук винаходу проти НЕП і АСЕ визначали використовуючи способи описані в заявці [на патент EP1097719-A1], параграфи [0368] до [0376]. Значення IC_{50} приведені нижче визначали використовуючи НЕП з собачих нирок. Крім того, IC_{50} значення деяких сполук винаходу визначали використовуючи НЕП з нирок людини; ці значення були подібними значення визначеним використовуючи собачий НЕП.

Сполуки винаходу є сильними інгібітори НЕП і є селективними агоністами АСЕ.

Вказані в заголовках Прикладів сполуки мали IC_{50} проти НЕП менше ніж 400нМ.

Вказані в заголовках Прикладів 1-25, 27-37, 39-41, 43-48, 50-53 і 55-67 сполуки мали IC_{50} проти НЕП менше ніж або еквівалентну 150нМ і селективність до АСЕ більше ніж 300 кратну.

Зокрема, вказана в заголовку Прикладу 3 сполука мала IC_{50} проти НЕП 22нМ; вказана в заголовку Прикладу 4 сполука мала IC_{50} проти НЕП 4нМ; вказана в заголовку Прикладу 21 сполука мала IC_{50} проти НЕП 3нМ; вказана в заголовку Прикладу 33 сполука мала IC_{50} проти НЕП 47нМ; вказана в заголовку Прикладу 43 сполука мала IC_{50} проти НЕП 29нМ; і вказана в заголовку Прикладу 51 сполука мала IC_{50} проти НЕП 9нМ. Вказані в заголовках Прикладів 3, 4, 21, 33, 43 і 51 сполуки всі мали більше ніж 300 кратну селективність до АСЕ.

Тваринна модель відповіді на сексуальне збудження у жінки

Вказану в заголовку Прикладу 22 сполуку (далі згадується як "вибрана сполука") вводили згідно з протоколом [описаним в EP1097719-A1], параграфи [0495] до [0499]. Вибрану сполуку одержували в 5% саліні. Вибрану сполуку і контрольні розчинники вводили використовуючи насос Harvard 22, вводили 500мкл/хв. через 3-канальний кран в стегнову вену. Після вливання, катетер промивали гепаринізованим саліном (Hepsaline), так що в катері не залишалось навіть слідів вибраної сполуки.

Вибрану сполуку, досліджували в клінічно

релевантних дозах, значно збільшуючи тазовий нерв, що стимулює збільшення потоку крові в генітальних органах (дивіться Фіг.1). Вибрана сполука збільшує пікове підвищення потоку крові у вагіні на 56% (n=3) і потік рові у кліторі на 50% (n=3) порівняно з узгодженим за часом контрольним підвищенням.

Фіг.1 демонструє вплив від введення вибраної сполуки на генітальний потік крові у кроликів. Вибрана сполука збільшує тазовий нерв, що стимулює (PNS) збільшення генітального потоку крові у анестезійованих кроликах, що є моделями сексуального збудження. Повторення PNS через кожні 15 хвилин викликає відтворюване збільшення генітального потоку крові (заштриховані стовпчики). Введення вибраної сполуки (сірий стовпчик) підвищує пік збільшення в кліторальних і вагінальних потоках крові індуючи субмаксимальної частоти стимулювання (наприклад, 4Гц) порівняно із збільшенням, що спостерігається під час узгодженого за часом контрольного стимулювання або контрольних розчинників (заштрихований стовпчик). Наступні одночасні збільшення спостерігалися після приблизно 0,5мг/кг в шарики - 50% підвищення кліторального і 56% підвищення вагінального потоку крові (n=3). Дані виражали як значення \pm скп(середньо квадратична похибка вимірювання); всі зміни контролювали використовуючи лазер Допплера.

Це були не основні ефекти НЕП інгібування або базального/нестимульованого генітального потоку крові.

Самицям новозеландських кроликів (-2,5кг) вводили комбінацію Медетомідину (Domitor®) 0,5мг/кг в.м. і Кетаміну (Vetalar®) 0,25мл/кг в.м., подаючи в цей час кисень через маску. Кроликів трахеотомізували використовуючи Portex™ ендотрахеальну трубку без манжета 3 ID., приєднували до вентилятору і підтримували швидкість вентиляції 30-40 вдихів на хвилину, з приблизним приливно-відливним об'ємом 18-20мл, і максимальним тиском повітря 10см H₂O. Потім починали анестезіювати ізофлураном і вентиляцію продовжували O₂ 2л/хв. Праву крайню вушну вену канюлювали використовуючи катетер 23G або 24G і перфузували лактонізованим розчином Рінгера з швидкістю 0,5мл/хв. Кроликів витримували при 3% ізофурани протягом інвазивної хірургії, прикапуючи до 2% для підтримання анестезії.

Брили ліву частину паху кролика і робили вертикальний розріз приблизно 5см у довжину вздовж стегна. Стегнову вену і артерію виймали, ізолювали і потім канюлювали ПВХ катетером (17G) для вливання лікарських засобів і сполук. Канюлювання повторювали для стегнової артерії, вводили катетер на глибину 10см для гарантування, що катетер досягне черевної аорти. Цей артеріальний катетер приєднували до системи Гоулда для зняття тиску крові. Також через артеріальний катетер відбирали зразки для газового аналізу. Вимірювали цистолітичний і діастолітичний тиски і розраховували значення артеріального тиску використовуючи формулу (діастолітичний \times 2+цистолітичний)/3. Вимірювали ритм серця через вимірювання пульсу оксиметром і викорис-

товуючи програмну систему одержання даних Po-ne-mah (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc).

Робили розріз на середині черевини в черевній порожнині. Розріз був приблизно 5см у довжину вище лобку. Жир і м'язи тупо розрізали відкриваючи гіпогастральний нерв, який опускали у впадину тіла. Його по суті тримали закритим до кривій стінці лобка для уникнення пошкодження стегнової вени і артерії, яка лежить вище лобка. Сідничний і тазовий нерви знаходяться глибше і розташовані за розрізом на спинному боці кролика. Як тільки сідничний нерв було знайдено, тазовий нерв легко позиціонували. Термін тазовий нерв вільно використовується; книги з анатомії дозволяють легко визначити нерви з достатніми деталями. Однак, стимулювання нерва викликає збільшення вагінального і кліторального потоку крові і іннервацію тазової області. Тазовий нерв виділяли з оточуючої тканини і навколо нерву розташовували біполярний стимулюючий електрод Харварда. Нерв трохи піднімали одержуючи деяке розтягнення, потім електрод закріплювали в цьому положенні. Приблизно 1мл світлої парафінової олії поміщали навколо нерву і електроду. Це використовується як захисний змащувальний агент нерву і попереджує забруднення електроду кров'ю. Електрод під'єднували до стимулятора Grass S88 Stimulator. Тазовий нерв стимулювали використовуючи наступні параметри: 0,5-5В, довжина пульсу 0,5мс, час стимулювання 10 секунд і інтервали частот 2-16Гц. Одержували відтворювані відповіді, коли нерв стимулювали протягом 15-20 хвилин. Частотну характеристику визначали на початку кожного експерименту для того щоб визначити оптимальну частоту для використання як субмаксимальної відповіді, нормально 4Гц. Сполука(и) досліджували вводячи через стегнову вену, використовуючи насос для вливання Harvard 22, що дозволяє 15 хвилинний цикл стимулювання.

Робили розріз на середині черевини, через весь лобок до хвоста, розкриваючи лобкову частину. З'єднувальні тканини видаляли для розкриття оболонки клітору, для звільнення стінки від маленьких кровоносних судин. Зовнішню стінку вагіни також розкривали видаляючи будь-які з'єднувальні тканини. Один з зондів потоку лазера Доплера вставляли у вагіну на глибину 3см, так що кінцівка зонду все була видима.

Другий зонд розташовували, так що він лежав вище зовнішньої стінки клітора. Положення цих зондів корегували доку не одержували сигнал. Другий зонд поміщали вище поверхні кровоносної судини на зовнішній поверхні вагіни. Обидва зонди заживали в положеннях. Знімали значення вагінального і кліторного потоку крові або як значення з потокометру використовуючи програмне забезпечення збору даних Po-ne-mah (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc), або не безпосередньо з проєкції кривої діаграми Гоулда самописця. На початку експерименту проводили калібрування(0-125мл/хв./100г тканини).

Тваринна модель еректильної відповіді самця

Методика анестезіювання кролика

Вказану в заголовку сполуку з Прикладу 22 ("вибрана сполука") окремо і в комбінації з селективним і сильним інгібітором ФДЕ5 3-етил-5-[5-(4-етил піперазин-1-ілсульфоніл)-2-н-пропоксифеніл]-2-(піридин-2-іл)метил-2,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-ону вводили у відповідності з наступним протоколом. Вибрану сполуку розчиняли в саліні +5% 1М NaOH. Вибрану сполуку і контрольні розчинники вливали використовуючи насос Harvard 22, вливаючи 500мкл/хв. через 3-канальний вентиль у стегнову вену. Після вливання, катетер промивали гепаринізованим саліном (Hepsaline), так що в катетері не залишалось вибраної сполуки. Інгібітор ФДЕ5 розчиняли в саліні +5% 1М HCl, сполуки і контрольні розчинники вливали із швидкістю 0,1мл/секунду і залишали протягом 15 хвилин перед стимулюванням тазового нерву.

Проводили два експерименти: вплив на внутрішньокавернозний тиск (ICP) введення а) тільки вибраної сполуки, і б) в комбінації з інгібітором ФДЕ5. Вплив на ICP показаний на Фіг.2. Дані виражали як збільшення значення у відсотках (%)+с.а. значення. *P<0,01, Т-дослідження Стюдента непарне з порівняльними з контрольним збільшенням.

Введення вибраної сполуки приводило до 37±7% потенційного сабмаксимального стимулювання внутрішньокавернозального тиску (дивіться Фіг.2, ліва сіра колонка; n=4).

Введення комбінації вибраної сполуки з селективним інгібітором ФДЕ5 (1мг/кг iv bolus) привело до 70±4% потенційного сабмаксимального стимулювання внутрішньокавернозального тиску (дивіться Фіг.2, темно-сіра колонка; n=3).

Це були не основні проявлення НЕП інгібування або супутнього інгібування НЕП/ФДЕ5 базально/нестимульованого внутрішньокавернозального тиску.

Самцям новозеландських кроликів (-2,5кг) вводили комбінацію Медетомідину (Domitor®) 0,5мг/кг в.м. і Кетаміну (Vetalar®) 0,25мл/кг в.м., подаючи в цей час кисень через маску. Кроликів трахеотомізували використовуючи Portex™ ендотрахеальну трубку без манжета 3 ID., приєднували до вентилятору і підтримували швидкість вентилявання 30-40 вдихів на хвилину, з приблизним приливо-відливним об'ємом 18-20мл, і максимальним тиском повітря 10см H₂O. Потім починали анестезіювати ізофлураном і вентилявання продовжували O₂ 2л/хв. Праву крайню вушну вену канюлювали використовуючи катетер 23G або 24G і перфузували лактонізованим розчином Рінгера з швидкістю 0,5мл/хв. Кроликів витримували при 3% ізофлурану протягом інвазивної хірургії, прикапуючи до 2% для підтримання анестезії. Праву шийну вену розкривали, виділяли і потім канюлювали ПВХ катетером (17G) для вливання вибраної сполуки або її комбінації.

Брили ліву частину паху кролика і робили вертикальний розріз приблизно 5см у довжину вздовж стегна. Стегнову вену і артерію виїмали, ізолювали і потім канюлювали ПВХ катетером (17G) для вливання вибраної сполуки або її комбінації. Канюлювання повторювали для стегно-

вої артерії, вводячи катетер на глибину 10см для гарантування, що катетер досягне черевної аорти. Цей артеріальний катетер приєднували до системи Гоулда для зняття тиску крові. Також через артеріальний катетер відбирали зразки для газового аналізу. Вимірювали цистолітичний і діастолітичний тиски і розраховували значення артеріального тиску використовуючи формулу (діастолітичний×2+цистолітичний)/3. Вимірювали ритм серця через вимірювання пульсу оксиметром і використовуючи програмну систему одержання даних Po-ne-mah (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc).

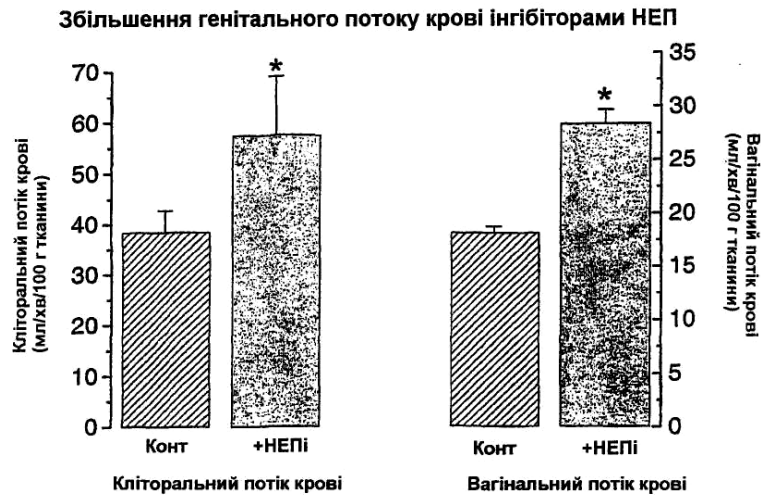
Робили розріз на середині черевини в черевній порожнині. Розріз був приблизно 5см у довжину вище лобку. Жир і м'язи тупо розрізали відкриваючи гіпогастральний нерв, який опускали у впадину тіла. Його по суті тримали закритим на кривій стінці лобка для уникнення пошкодження стегнової вени і артерії, яка лежить вище лобка. Сідничний і тазовий нерви знаходяться глибше і розташовані за розрізом на спинному боці кролика. Як тільки сідничний нерв було знайдено, тазовий нерв легко позиціонували. Термін тазовий нерв вільно використовується; книги з анатомії дозволяють легко визначити нерви з достатніми деталями. Однак, стимулювання нерва викликає збільшення внутрішньокавернозального і кавернозального потоку крові і іннервацію тазової області. Тазовий нерв виділяли з оточуючої тканини і навколо нерву розташовували біполярний стимулюючий електрод Харварда. Нерв трохи піднімали одержуючи деяке розтягнення, потім електрод закріплювали в цьому положенні. Приблизно 1мл світлої парафінової олії поміщали навколо нерву і електроду. Це використовується як захисний змащувальний агент нерву і попереджає забруднення електроду кров'ю. Електрод під'єднували до стимулятора Grass S88 Stimulator. Тазовий нерв стимулювали використовуючи наступні параметри: 0,5-5В, довжина пульсу 0,5мс, час стимулювання 20 секунд з частотою 2-16Гц. Одержували відтворювані відповіді, коли нерв стимулювали протягом 15-20 хвилин. Використовували декілька стимулювань з згаданими вище параметрами для одержання стійкого значення контрольної відповіді. Вибрану сполуку або її комбінацію вводили вливанням через стегнову вену, використовуючи насос для вливання Harvard 22, що дозволяє 15 хвилинний цикл стимулювання. Шкіру і з'єднувальні тканини навколо пенісу видаляли розкриваючи пеніс. Катетер (Insyte-W, Becton-Dickinson 20 Gauge 1,1×48мм) вводили через оболонку білого тіла в ліву частину кавернозальної площини, голку видаляли, залишаючи гнучкий катетер. Цей катетер приєднували через показник тиску (Ohmeda 5299-04) до системи Гоулда знімання внутрішньокавернозального тиску. Як тільки внутрішньокавернозальний тиск був встановлений, катетер закривали на місці використовуючи Ветбонд (адгезивний тиск, 3М). Вимірювали ритм серця через пульс оксиметр і використовуючи програмну систему одержання даних Po-ne-mah (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc).

Внутрішньокавернозальний тиск крові зніма-

ли як значення безпосередньо потікометру використовуючи програмну систему одержання даних Po-ne-mah (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc), або не безпосередньо з

проекції кривої діаграми Гоулда самописця. На початку експерименту проводили калібрування (0-125мл/хв./100г тканини).

Фігура 1



Фігура 2

Збільшення внутрішньокавернозального тиску (ICP) інгібіторами НЕП

