



УКРАЇНА

(19) UA (11) 90856 (13) C2
(51) МПК (2009)
C07D 311/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) БЕНЗОПІРАНОВА СПОЛУКА

1

2

(21) a200610125

(22) 25.02.2005

(24) 10.06.2010

(86) PCT/JP2005/003690, 25.02.2005

(31) 2004-048842

(32) 25.02.2004

(33) JP

(46) 10.06.2010, Бюл. № 11, 2010 р.

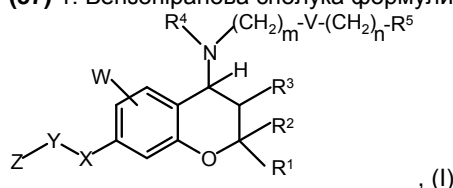
(72) ЦУКАГОСІ ТОРУ, JP, НАГАЦУКА ТАКАЮКІ,

JP, МАЦУДА ТОМОЮКІ, JP, ХАСІМОТО НОРИО, JP

(73) НІССАН КЕМІКАЛ ІНДАСТРІЗ, ЛТД., JP

(56) EP 0 095 316 A

(57) 1. Бензопіранова сполука формули (I)

в якій X являє собою NR⁶, де R⁶ являє собою атом водню або C₁₋₄-алкільну групу;Y являє собою зв'язок, SO або SO₂;Z являє собою C₁₋₄-алкільну групу (де C₁₋₄-алкільна група може бути довільно заміщена 1-5 атомами галогену);W являє собою атом водню, гідроксигрупу, C₁₋₆-алкоксигрупу (де C₁₋₆-алкоксигрупа може бути довільно заміщена атомом галогену), атом галогену, C₁₋₄-алкільну групу або C₁₋₆-алкілсульфоніламіногрупу;R¹ і R² незалежно один від одного являють собою C₁₋₃-алкільну групу (де C₁₋₃-алкільна група може бути довільно заміщена гідроксигрупою, метоксигрупою, атомом галогену або трифторметоксигрупою);R³ являє собою атом водню, гідроксигрупу або метоксигрупу;

m дорівнює цілому числу від 0 до 4;

n дорівнює цілому числу 0;

V являє собою одинарний зв'язок;

R⁴ являє собою водень або C₁₋₆-алкільну групу (де C₁₋₆-алкільна група може бути довільно заміщена атомом галогену, C₁₋₆-алкоксигрупою (де C₁₋₆-алкоксигрупа може бути довільно заміщена атомом галогену) або гідроксигрупою); iR⁵ являє собою

- атом водню,

- C₁₋₆-алкільну групу (де C₁₋₆-алкільна група може бути довільно заміщена атомом галогену, C₁₋₆-алкоксигрупою (де C₁₋₆-алкоксигрупа може бути довільно заміщена атомом галогену), аміногрупою, карбоксигрупою або гідроксигрупою),- C₃₋₈-циклоалкільну групу або C₃₋₈-циклоалкенільну групу (де C₃₋₈-циклоалкільна група або C₃₋₈-циклоалкенільна група може бути довільно заміщена атомом галогену, C₁₋₆-алкільною групою (де C₁₋₆-алкільна група може бути довільно заміщена атомом галогену, C₁₋₆-алкоксигрупою (де C₁₋₆-алкоксигрупа може бути довільно заміщена атомом галогену), аміногрупою, карбоксигрупою або гідроксигрупою), C₁₋₆-алкоксигрупою (де C₁₋₆-алкоксигрупа може бути довільно заміщена атомом галогену), аміногрупою, карбоксигрупою або гідроксигрупою), або- C₆₋₁₄-арильну групу (де C₆₋₁₄-арильна група може бути довільно заміщена 1-3 R¹², де R¹² являє собою атом галогену; гідроксигрупу; C₁₋₆-алкільну групу (де C₁₋₆-алкільна група може бути довільно заміщена атомом галогену, гідроксигрупою або C₁₋₆-алкоксигрупою (де C₁₋₆-алкоксигрупа може бути довільно заміщена атомом галогену)); C₁₋₆-алкоксигрупу (де C₁₋₆-алкоксигрупа може бути довільно заміщена атомом галогену); нітрогрупу; ціаногрупу; формільну групу; формамідну групу; сульфоніламіногрупу; сульфонільну групу; аміногрупу; C₁₋₆-алкіламіногрупу; ді-C₁₋₆-алкіламіногрупу; C₁₋₆-алкілкарбоніламіногрупу; C₁₋₆-алкілсульфоніламіногрупу; амінокарбонільну групу; C₁₋₆-алкіламінокарбонільну групу; ді-C₁₋₆-алкіламінокарбонільну групу; C₁₋₆-алкілкарбонільну групу; C₁₋₆-алкоксикарбонільну групу; аміноссульфонільну групу; C₁₋₆-алкілсульфонільну групу; карбоксигрупу, C₆₋₁₄-арилкарбонільну групу, уреїдогрупу, C₁₋₆-алкілуреїленову групу, C₆₋₁₄-арил-C₁₋₆-алкіламіногрупу, C₁₋₆-алкоксикарбоніламіногрупу; C₆₋₁₄-арилоксигрупу або C₆₋₁₄-арилкарбоніламіногрупу, і за наявності декількох R¹² вони можуть бути однаковими або відрізнятися один від одного),

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Бензопіранова сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R¹ і R² являють собою метильну групу і R³ являє собою гідроксигрупу.

(13) C2

(11) 90856

(19) UA

3. Бензопіранова сполука за п.2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^5 являє собою C_{1-6} -алкільну групу, C_{3-8} -циклоалкіл або фенільну групу.

4. Бензопіранова сполука за п.3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де W являє собою атом водню, гідроксигрупу, метоксигрупу, атом хлору, атом бром, метильну групу, етильну групу або метилсульфоніламіногрупу.

5. Бензопіранова сполука за п.4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^5 являє собою C_{1-6} -алкільну групу або фенільну групу, R^6 являє собою атом водню або метильну групу, Y являє собою SO_2 , і Z являє собою C_{1-4} -алкільну групу.

6. Бензопіранова сполука за п.4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^5 являє собою C_{1-6} -алкільну групу або фенільну групу, R^6 являє собою атом водню або метильну групу, Y являє собою зв'язок, і Z являє собою C_{1-4} -алкільну групу.

7. Бензопіранова сполука за п.5 або її фармацевтично прийнятна сіль, де W являє собою атом водню, гідроксигрупу, метоксигрупу, атом бром, метильну групу або метилсульфоніламіногрупу, R^4 являє собою атом водню, R^5 являє собою фенільну групу і m дорівнює цілому числу 2.

8. Бензопіранова сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою N- $\{(3R^*,4S^*)$ -3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл}метансульфонамід.

9. Бензопіранова сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою N- $\{(3R^*,4S^*)$ -3,6-дигідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл}метансульфонамід.

10. Бензопіранова сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою N- $\{(3R^*,4S^*)$ -3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл)-N-етилметансульфонамід.

11. Бензопіранова сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою N- $\{(3R^*,4S^*)$ -4-[(2-циклогексилетил)аміно]-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл}метансульфонамід.

12. Бензопіранова сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою N- $\{(3R^*,4S^*)$ -3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-4-пентиламіно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл}метансульфонамід.

13. Бензопіранова сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою N- $\{(3R^*,4S^*)$ -3-гідрокси-2,2,8-триметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл}метансульфонамід.

14. Бензопіранова сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою N- $\{(3R^*,4S^*)$ -3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-7-іл}метансульфонамід.

15. Бензопіранова сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою N- $\{(3R^*,4S^*)$ -3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-7-іл}етансульфонамід.

16. Бензопіранова сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою 1,1,1-трифтор-N- $\{(3R^*,4S^*)$ -3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-7-іл}метансульфонамід.

17. Бензопіранова сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою N- $\{(3R^*,4S^*)$ -3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-7-іл)-N-метилметансульфонамід.

18. Бензопіранова сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою N- $\{(3R^*,4S^*)$ -6-бром-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-7-іл}метансульфонамід.

19. Бензопіранова сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою $(3R^*,4S^*)$ -2,2-диметил-7-диметиламіно-4-[(2-фенілетил)аміно]-3-хроманолу.

20. Бензопіранова сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою $(3R^*,4S^*)$ -2,2-диметил-7-метиламіно-4-[(2-фенілетил)аміно]-3-хроманолу.

21. Бензопіранова сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою $(3R^*,4S^*)$ -4- $\{2$ -(4-фторфеніл)етил)аміно)-2,2-диметил-7-диметиламіно-3-хроманолу.

22. Бензопіранова сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою $(3R^*,4S^*)$ -6-метокси-2,2-диметил-7-диметиламіно-4-[(2-фенілетил)аміно]-3-хроманол.

23. Бензопіранова сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою $(3R^*,4S^*)$ -6-метокси-2,2-диметил-7-метиламіно-4-[(2-фенілетил)аміно]-3-хроманолу.

24. Бензопіранова сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою N- $\{(3R^*,4S^*)$ -3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-7-іл)-4-метилбензолсульфонамід.

25. Бензопіранова сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою N- $\{(3R^*,4S^*)$ -3-гідрокси-2,2-диметил-6-[(метилсульфоніл)аміно]-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-7-іл}метансульфонамід.

26. Бензопіранова сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою $(3R^*,4S^*)$ -2,2-диметил-7-метилетиламіно-4-[(2-фенілетил)аміно]-3-хроманолу.

27. Бензопіранова сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка являє собою N- $\{(3R^*,4S^*)$ -3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-хромен-7-іл)-N-ізопропілметансульфонамід.

28. Фармацевтичний препарат, який містить як активний інгредієнт бензопіранову сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп.1-27.

29. Фармацевтичний препарат для лікування аритмії, який містить як активний інгредієнт бензопіранову сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп.1-27.

Даний винахід належить до бензопіранових сполук, що мають пролонгуючу дію на рефрактерний період, які застосовуються для лікування аритмії у ссавців, включаючи людину.

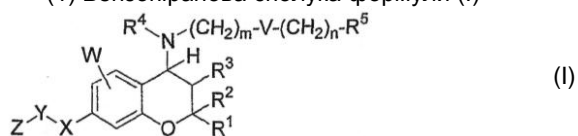
Як приклад бензопіранових похідних відомі 4-ациламінобензопіранові похідні, представлені Cromakalim (опублікований патент Японії №Sho 58-67683). Відомо, що дані 4-ациламінобензопіранові похідні, представлені Cromakalim, відкривають АТФ-чутливі K^+ -канали, а тому ефективні при лікуванні гіпертонії і астми, але про їх застосування при лікуванні аритмії, заснованому на пролонгуючій дії на рефрактерний період, раніше не згадувалося.

У цей час при терапії із застосуванням загальноприйнятих протиааритмічних засобів, головним механізмом дії яких є пролонгуюча дія на рефрактерний період (такі як ліки I класу відповідно до класифікації протиааритмічних засобів за Vaughan Williams або такі, що належать до III класу d-сotalol або дофетилід), спостерігаються проблеми, які виражаються в індукції дуже небезпечних аритмій, які приводять до раптової смерті (серед інших таких як «тріпотіння-мерехтіння»), внаслідок пролонгації потенціалу дії в м'язі шлуночка, який корелює з пролонгуючою дією на рефрактерний період. Тому, надто бажані лікарські засоби, які мають меншу побічну дію.

Автори винаходу ретельно вивчали бензопіранові сполуки і несподівано виявили, що сполука формули (I) має пролонгуючу дію на рефрактерний період, виборчу по відношенню до м'яза передсердя, і що не впливає на рефрактерний період і потенціал дії в м'язі шлуночка. Так був оформлений даний винахід.

Даний винахід належить до наступних аспектів:

(1) Бензопіранова сполука формули (I)



в якій X являє собою NR^6 , де R^6 являє собою атом водню або C_{1-4} -алкільну групу;

Y являє собою зв'язок, SO або SO_2 ;

Z являє собою C_{1-4} -алкільну групу (де C_{1-4} -алкільна група може бути довільно заміщена 1-5 атомами галогену або фенільною групою (де фенільна група може бути довільно заміщена C_{1-4} -алкільною групою) або фенільну групу (де фенільна група може бути довільно заміщена C_{1-4} -алкільною групою);

W являє собою атом водню, гідроксигрупу, C_{1-6} -алкоксигрупу (де C_{1-6} -алкоксигрупа може бути довільно заміщена атомом галогену), атом галогену, C_{1-4} -алкільну групу або C_{1-6} -алкілсульфоніламіногрупу;

R^1 і R^2 незалежно один від одного являють собою C_{1-3} -алкільну групу (де C_{1-3} -алкільна група може бути довільно заміщена гідроксигрупою, ме-

токсигрупою, атомом галогену або трифторметоксигрупою);

R^3 являє собою атом водню, гідроксигрупу або метоксигрупу;

m дорівнює цілому числу від 0 до 4;

n дорівнює цілому числу від 0 до 4;

V являє собою одинарний зв'язок, CR^7R^8 , де R^7 являє собою

- C_{1-6} -алкільну групу (де C_{1-6} -алкільна група може бути довільно заміщена атомом галогену, гідроксигрупою, C_{1-6} -алкоксигрупою (де C_{1-6} -алкоксигрупа може бути довільно заміщена атомом галогену), C_{6-14} -арильною групою або C_{2-9} -гетероарильною групою (де кожна C_{6-14} -арильна група або C_{2-9} -гетероарильна група може бути довільно заміщена 1-3 R^{10} , де R^{10} являє собою атом водню; гідроксильну групу; C_{1-6} -алкільну групу (де C_{1-6} -алкільна група може бути довільно заміщена атомом галогену, гідроксигрупою або C_{1-6} -алкоксигрупою (де C_{1-6} -алкоксигрупа може бути довільно заміщена атомом галогену)); C_{1-6} -алкоксигрупу (де C_{1-6} -алкоксигрупа може бути довільно заміщена атомом галогену); нітрогрупу; ціаногрупу; формільну групу; формамідну групу; сульфоніл аміногрупу; сульфонільну групу; аміногрупу; C_{1-6} -алкіламіногрупу; ді- C_{1-6} -алкіламіногрупу; C_{1-6} -алкіл карбоніл аміногрупу; C_{1-6} -алкіл сульфоніл аміногрупу; амінокарбонільну групу; C_{1-6} -алкіламінокарбонільну групу; ді- C_{1-6} -алкіламінокарбонільну групу; C_{1-6} -алкілкарбонільну групу; C_{1-6} -алкоксикарбонільну групу; аміноссульфонільну групу; C_{1-6} -алкіл сульфонільну групу; карбоксигрупу або C_{6-14} -арилкарбонільну групу, і за наявності декількох R^{10} вони можуть бути однаковими або відрізнятися один від одного),

- C_{6-14} -арильною групою або C_{2-9} -гетероарильною групою (де кожна C_{6-14} -арильна група або C_{2-9} -гетероарильна група може бути довільно заміщена 1-3 R^{10} , де значення R^{10} визначені вище);

- гідроксигрупу, або

- C_{1-6} -алкоксигрупу (де C_{1-6} -алкоксигрупа може бути довільно заміщена атомом галогену), і R^8 являє собою

- атом водню,

- C_{1-6} -алкільну групу (де C_{1-6} -алкільна група може бути довільно заміщена атомом галогену, гідроксигрупою, C_{1-6} -алкоксигрупою (де C_{1-6} -алкоксигрупа може бути довільно заміщена атомом галогену)),

- C_{6-14} -арильну групу або C_{2-9} -гетероарильну групу (де кожна C_{6-14} -арильна група або C_{2-9} -гетероарильна група може бути довільно заміщена 1-3 R^{11} , де R^{11} являє собою атом галогену; гідроксигрупу; C_{1-6} -алкільну групу (де C_{1-6} -алкільна група може бути довільно заміщена атомом галогену, гідроксигрупою або C_{1-6} -алкоксигрупою (де C_{1-6} -алкоксигрупа може бути довільно заміщена атомом галогену)); C_{1-6} -алкоксигрупу (де C_{1-6} -алкоксигрупа може бути довільно заміщена атомом галогену); нітрогрупу; ціаногрупу; формільну групу; формамідну групу; сульфоніламіногрупу;

сульфонільну групу; аміногрупу; C_{1-6} -алкіламіногрупу; ді- C_{1-6} - C_{1-6} -алкіламіногрупу; C_{1-6} -алкілкарбоніламіногрупу; C_{1-6} -алкілсульфоніламіногрупу; амінокарбонільну групу; C_{1-6} -алкіламінокарбонільну групу; ді- C_{1-6} -алкіламінокарбонільну групу; C_{1-6} -алкілкарбонільну групу; C_{1-6} -алкоксикарбонільну групу; аміносульфонільну групу; C_{1-6} -алкілсульфонільну групу; карбоксигрупу або C_{6-14} -арилкарбонільну групу, і за наявності декількох R^{11} вони можуть бути однаковими або відрізнятися один від одного),

- гідроксигрупу, або

- C_{1-6} -алкоксигрупу (де C_{1-6} -алкоксигрупа може бути довільно заміщена атомом галогену), або R^7 разом з R^8 можуть являти собою O або S, або

V являє собою NR^9 , де R^9 являє собою водень або C_{1-6} -алкілну групу (де C_{1-6} -алкільна група може бути довільно заміщена атомом галогену, C_{1-6} -алкоксигрупою (де C_{1-6} -алкоксигрупа може бути довільно заміщена атомом галогену), гідроксигрупою, C_{6-14} -арильною групою або C_{2-9} -гетероарильною групою (де кожна C_{6-14} -арильна група або C_{2-9} -гетероарильна група може бути довільно заміщена 1-3 R^{11} , де значення R^{11} визначені вище)); або O, S, SO або SO_2 ;

R^4 являє собою водень або C_{1-6} -алкілну групу (де C_{1-6} -алкільна група може бути довільно заміщена атомом галогену, C_{1-6} -алкоксигрупою (де C_{1-6} -алкоксигрупа може бути довільно заміщена атомом галогену або гідроксигрупою)); і

R^5 являє собою

- атом водню,

- C_{1-6} -алкілну групу (де C_{1-6} -алкільна група може бути довільно заміщена атомом галогену, C_{1-6} -алкоксигрупою (де C_{1-6} -алкоксигрупа може бути довільно заміщена атомом галогену), аміногрупою, карбоксигрупою або гідроксигрупою),

- C_{3-8} -циклоалкілну групу або C_{3-8} -циклоалкенільну групу (де C_{3-8} -циклоалкільна група або C_{3-8} -циклоалкенільна група може бути довільно заміщена атомом галогену, C_{1-6} -алкільною групою (де C_{1-6} -алкільна група може бути довільно заміщена атомом галогену, C_{1-6} -алкоксигрупою (де C_{1-6} -алкоксигрупа може бути довільно заміщена атомом галогену), аміногрупою, карбоксигрупою або гідроксигрупою), C_{1-6} -алкоксигрупою (де C_{1-6} -алкоксигрупа може бути довільно заміщена атомом галогену), аміногрупою, карбоксигрупою або гідроксигрупою), або

- C_{6-14} -арильну групу або C_{2-9} -гетероарильну групу (де кожна C_{6-14} -арильна група або C_{2-9} -гетероарильна група може бути довільно заміщена 1-3 R^{12} , де R^{12} являє собою атом галогену; гідроксигрупу; C_{1-6} -алкілну групу (де C_{1-6} -алкільна група може бути довільно заміщена атомом галогену, гідроксигрупою або C_{1-6} -алкоксигрупою (де C_{1-6} -алкоксигрупа може бути довільно заміщена атомом галогену)); C_{1-6} -алкоксигрупу (де C_{1-6} -алкоксигрупа може бути довільно заміщена атомом галогену); нітрогрупу; ціаногрупу; формільну групу; формамідну групу; сульфоніламіногрупу; сульфонільну групу; аміногрупу; C_{1-6} -алкіламіногрупу; ді- C_{1-6} -алкіламіногрупу; C_{1-6} -алкілкарбоніламіногрупу; C_{1-6} -алкілсульфоніламіногрупу; амінокарбонільну групу; C_{1-6} -

алкіламінокарбонільну групу; ді- C_{1-6} -алкіламінокарбонільну групу; C_{1-6} -алкілкарбонільну групу; C_{1-6} -алкоксикарбонільну групу; аміносульфонільну групу; C_{1-6} -алкілсульфонільну групу; карбоксигрупу, C_{6-14} -арилкарбонільну групу, уреїдогрупу, C_{1-6} -алкілуреїленову групу, C_{6-14} -арил- C_{1-6} -алкіламіногрупу, C_{1-6} -алкоксикарбоніламіногрупу; C_{6-14} -арилоксигрупу або C_{6-14} -арилкарбоніламіногрупу, і за наявності декількох R^{12} вони можуть бути однаковими або відрізнятися один від одного);

(2) бензопіранова сполука за п.(1), в якій і R^1 , і R^2 являють собою металъну групу, R^3 являє собою гідроксигрупу, і V являє собою одинарний зв'язок;

(3) бензопіранова сполука за п.(1), в якій і R^1 , і R^2 являють собою метильну групу, R являє собою гідроксигрупу, і V являє собою CR^7R^8 ;

(4) бензопіранова сполука за п.(1), в якій і R^1 , і R^2 являють собою метильну групу, R^3 являє собою гідроксигрупу, і V являє собою NR^9 ;

(5) бензопіранова сполука за п.(2), в якій R^5 являє собою C_{1-6} -алкілну групу, C_{3-8} -циклоалкілгрупу або C_{6-14} -арилгрупу;

(6) бензопіранова сполука за п.(3), в якій R^5 являє собою C_{1-6} -алкілну групу, C_{3-8} -циклоалкілгрупу або C_{6-14} -арилгрупу;

(7) бензопіранова сполука за п.(4), в якій R^5 являє собою C_{1-6} -алкілну групу, C_{3-8} -циклоалкілгрупу або C_{6-14} -арилгрупу;

(8) бензопіранова сполука за п.(5), в якій W являє собою атом водню, гідроксигрупу, метоксигрупу, атом хлору, атом броду, метильну групу, етильну групу або метилсульфоніламіногрупу;

(9) бензопіранова сполука за п.(6), в якій W являє собою атом водню, гідроксигрупу, метоксигрупу, атом хлору, атом броду, метильну групу, етильну групу або метилсульфоніламіногрупу;

(10) бензопіранова сполука за п.(8), в якій R^5 являє собою C_{1-6} -алкілну групу або C_{6-14} -арилгрупу, R^6 являє собою атом водню або метильну групу, Y являє собою SO_2 , і Z являє собою C_{1-4} -алкілну групу;

(11) бензопіранова сполука за п.(8), в якій R^5 являє собою C_{1-6} -алкілну групу або C_{6-14} -арилгрупу, R^6 являє собою атом водню або метильну групу, Y являє собою зв'язок, і Z являє собою C_{1-4} -алкілну групу;

(12) бензопіранова сполука, яка являє собою N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл)метансульфонамід;

(13) бензопіранова сполука, яка являє собою N-((3R*,4S*)-3,6-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл)метансульфонамід;

(14) бензопіранова сполука, яка являє собою N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл)-N-метилметансульфонамід;

(15) бензопіранова сполука, яка являє собою N-((3R*,4S*)-4-[(2-циклогексилетил)аміно]-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл)метансульфонамід;

(16) бензопіранова сполука, яка являє собою N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-4-

пентиламіно-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-7-іл}метансульфонамід;

(17) бензопіранова сполука, яка являє собою N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2,8-триметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-7-іл}метансульфонамід;

(18) бензопіранова сполука, яка являє собою N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2Н-бензопіран-7-іл}метансульфонамід;

(19) бензопіранова сполука, яка являє собою N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2Н-бензопіран-7-іл}етансульфонамід;

(20) бензопіранова сполука, яка являє собою 1,1,1-трифтор-N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2Н-бензопіран-7-іл}метансульфонамід;

(21) бензопіранова сполука, яка являє собою N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2Н-бензопіран-7-іл)-К-метилметансульфонамід;

(22) бензопіранова сполука, яка являє собою N-((3R*,4S*)-6-бром-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2Н-бензопіран-7-іл}метансульфонамід;

(23) бензопіранова сполука, яка являє собою (3R*,4S*)-2,2-диметил-7-диметиламіно-4-[(2-фенілетил)аміно]-3-хроманолу;

(24) бензопіранова сполука, яка являє собою (3R*,4S*)-2,2-диметил-7-метиламіно-4-[(2-фенілетил)аміно]-3-хроманолу;

(25) бензопіранова сполука, яка являє собою (3R*,4S*)-4-[(2-(4-фторфеніл)етил)аміно]-2,2-диметил-7-диметиламіно-3-хроманолу;

(26) бензопіранова сполука, яка являє собою (3R*,4S*)-6-метокси-2,2-диметил-7-диметиламіно-4-[(2-фенілетил)аміно]-3-хроманолу;

(27) бензопіранова сполука, яка являє собою (3R*,4S*)-6-метокси-2,2-диметил-7-метиламіно-4-[(2-фенілетил)аміно]-3-хроманолу;

(28) бензопіранова сполука, яка являє собою N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2Н-бензопіран-7-іл)-4-метилбензолсульфонамід;

(29) бензопіранова сполука, яка являє собою N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-6-[(метилсульфоніл)аміно]-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2Н-бензопіран-7-іл}метансульфонамід;

(30) бензопіранова сполука, яка являє собою (3R*,4S*)-2,2-диметил-7-метилетиламіно-4-[(2-фенілетил)аміно]-3-хроманолу;

(31) бензопіранова сполука, яка являє собою N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2Н-хромен-7-іл)-Н-ізопропілметансульфонамід;

(32) фармацевтичний препарат, який характеризується вмістом бензопіранової сполуки за будь-яким з пп.(1)-(31) або її фармацевтично прийнятної солі як активного інгредієнта; і

(33) фармацевтичний препарат для лікування аритмії, який характеризується вмістом бензопіранової сполуки за будь-яким з пп.(1)-(31) або її фармацевтично прийнятної солі як активного інгредієнта.

Сполука за даним винаходом має сильну пролонгуючу дію на рефрактерний період і може застосовуватися як ліки для лікування аритмії.

Далі детально визначені відповідні замісники сполук (I) за даним винаходом.

При цьому в даному описі винаходу «п» означає «нормальний», «і» означає «ізо», «s» означає «вторинний», «t» означає «третинний», «с» означає «цикло», «о» означає «орто», «т» означає «мета», «р» означає «пара», «Ме» означає «метил», «Et» означає «етил», «Pr» означає «пропіл», «Ms» означає «метансульфоніл», «Ts» означає «пара-толілсульфоніл», «Ph» означає «феніл», і «Ac» означає «ацетил».

Прикладами C₁₋₃-алкільної групи є такі групи, як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, і тому подібне.

Прикладами C₁₋₄-алкільної групи є такі групи, як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, і тому подібне.

Прикладами C₁₋₆-алкільної групи є такі групи, як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, ізопентил, неопентил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 1,1,2-триметил-н-пропіл, 1,2,2-триметил-н-пропіл, 3,3-диметил-н-бутил, і тому подібне.

Як переважні C₁₋₆-алкільні групи можуть бути згадані метил, етил, н-пропіл, ізопропіл і н-бутил.

Прикладами атома галогену є такі атоми, як атом фтору, атом хлору, атом бромі і атом йоду. Як переважні атоми галогену можуть бути згадані атом фтору і атом хлору.

Прикладами C₁₋₆-алкоксигрупи є такі групи, як метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, 1-пентилокси, 2-пентилокси, 3-пентилокси, ізопентилокси, неопентилокси, 1-гексилокси, 2-гексилокси, 3-гексилокси, 1,1,2-триметил-н-пропокси, 1,2,2-триметил-н-пропокси, 3,3-диметил-н-бутокси, і тому подібне.

Як переважні C₁₋₆-алкоксигрупи можуть бути згадані метокси, етокси, н-пропокси і ізопропокси.

Прикладами C₆₋₁₄-арильної групи є такі групи, як феніл, орто-біфеніл, мета-біфеніл, пара-біфеніл, α-нафтил, β-нафтил, 1-антрин, 2-антрин, 9-антрин, 1-фенантрин, 2-фенантрин, 3-фенантрин, 4-фенантрин, 9-фенантрин, і тому подібне.

Як переважна C₆₋₁₄-арильна група може бути згаданий феніл.

C₂₋₉-гетероарильна група включає C₂₋₆-однокільцеву гетероциклічну групу з 5-7-членним кільцем і конденсовану C₅₋₉-двокільцеву гетероциклічну групу з числом атомів від 8 до 10, яка може містити 1-3 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з атома кисню, атома азоту і атома сірки, окремо або в поєднанні.

Прикладами C₂₋₆-однокільцевої гетероциклічної групи з 5-7-членним кільцем є такі групи як 2-тієнільна група, 3-тієнільна група, 2-фурильна група, 3-фурильна група, 2-піранільна група, 3-піранільна група, 4-піранільна група, 1-піроліньна група, 2-піроліньна група, 3-піроліньна група, 1-імідазолільна група, 2-імідазолільна група, 4-імідазолільна група, 1-піразолільна група, 3-піразолільна група, 4-піразолільна група, 2-

тіазолільна група, 4-тіазолільна група, 5-тіазолільна група, 3-ізотіазолільна група, 4-ізотіазолільна група, 5-ізотіазолільна група, 2-оксазолільна група, 4-оксазолільна група, 5-оксазолільна група, 3-ізооксазолільна група, 4-ізооксазолільна група, 5-ізооксазолільна група, 2-піридилільна група, 3-піридилільна група, 4-піридилільна група, 2-пірадинільна група, 2-піримідинільна група, 4-піримідинільна група, 5-піримідинільна група, 3-придазинільна група, 4-придазинільна група, 2-1,3,4-оксадіазолільна група, 2-1,3,4-тіадіазолільна група, 3-1,2,4-оксадіазолільна група, 5-1,2,4-оксадіазолільна група, 3-1,2,4-тіадіазолільна група, 5-1,2,4-тіадіазолільна група, 3-1,2,5-оксадіазолільна група, 3-1,2,5-тіадіазолільна група, і тому подібне.

Прикладами конденсованої C_{5-9} -двокильцевої гетероциклічної групи з числом атомів від 8 до 10 є 2-бензофуранільна група, 3-бензофуранільна група, 4-бензофуранільна група, 5-бензофуранільна група, 6-бензофуранільна група, 7-бензофуранільна група, 1-ізобензофуранільна група, 4-ізобензофуранільна група, 5-ізобензофуранільна група, 2-бензотієнільна група, 3-бензотієнільна група, 4-бензотієнільна група, 5-бензотієнільна група, 6-бензотієнільна група, 7-бензотієнільна група, 1-ізобензотієнільна група, 4-ізобензотієнільна група, 5-ізобензотієнільна група, 2-хроменільна група, 3-хроменільна група, 4-хроменільна група, 5-хроменільна група, 6-хроменільна група, 7-хроменільна група, 8-хроменільна група, 1-індолізинільна група, 2-індолізинільна група, 3-індолізинільна група, 5-індолізинільна група, 6-індолізинільна група, 7-індолізинільна група, 8-індолізинільна група, 1-ізоіндолільна група, 2-ізоіндолільна група, 4-ізоіндолільна група, 5-ізоіндолільна група, 1-індолільна група, 2-індолільна група, 3-індолільна група, 4-індолільна група, 5-індолільна група, 6-індолільна група, 7-індолільна група, 1-індазолільна група, 2-індазолільна група, 3-індазолільна група, 4-індазолільна група, 5-індазолільна група, 6-індазолільна група, 7-індазолільна група, 1-пуринільна група, 2-пуринільна група, 3-пуринільна група, 6-пуринільна група, 7-пуринільна група, 8-пуринільна група, 2-хінолільна група, 3-хінолільна група, 4-хінолільна група, 5-хінолільна група, 6-хінолільна група, 7-хінолільна група, 8-хінолільна група, 1-ізохінолільна група, 3-ізохінолільна група, 4-ізохінолільна група, 5-ізохінолільна група, 6-ізохінолільна група, 7-ізохінолільна група, 8-ізохінолільна група, 1-фталазинільна група, 5-фталазинільна група, 6-фталазинільна група, 1-2,7-нафтиридинільна група, 3-2,7-нафтиридинільна група, 4-2,7-нафтиридинільна група, 1-2,6-нафтиридинільна група, 3-2,6-нафтиридинільна група, 4-2,6-нафтиридинільна група, 2-1,8-нафтиридинільна група, 3-1,8-нафтиридинільна група, 4-1,8-нафтиридинільна група, 2-1,7-нафтиридинільна група, 3-1,7-нафтиридинільна група, 4-1,7-нафтиридинільна група, 5-1,7-нафтиридинільна група, 6-1,7-нафтиридинільна група, 8-1,7-нафтиридинільна група, 2-1,6-нафтиридинільна група, 3-1,6-

нафтиридинільна група, 4-1,6-нафтиридинільна група, 5-1,6-нафтиридинільна група, 7-1,6-нафтиридинільна група, 8-1,6-нафтиридинільна група, 2-1,5-нафтиридинільна група, 3-1,5-нафтиридинільна група, 4-1,5-нафтиридинільна група, 6-1,5-нафтиридинільна група, 7-1,5-нафтиридинільна група, 8-1,5-нафтиридинільна група, 2-хіноксалінільна група, 5-хіноксалінільна група, 6-хіноксалінільна група, 2-хіназолінільна група, 4-хіназолінільна група, 5-хіназолінільна група, 6-хіназолінільна група, 7-хіназолінільна група, 8-хіназолінільна група, 3-цинолінільна група, 4-цинолінільна група, 5-цинолінільна група, 6-цинолінільна група, 7-цинолінільна група, 8-цинолінільна група, 2-птеридинільна група, 4-птеридинільна група, 6-птеридинільна група, 7-птеридинільна група, і тому подібне.

Як переважні можуть бути згадані 2-піридилільна група, 3-піридилільна група і 4-піридилільна група.

Прикладами C_{1-6} -алкіламіногрупи є такі групи, як метиламіно, етиламіно, н-пропіламіно, ізопропіламіно, циклопропіламіно, н-бутиламіно, ізобутиламіно, втор-бутиламіно, трет-бутиламіно, циклобутиламіно, 1-пентиламіно, 2-пентиламіно, 3-пентиламіно, ізопентиламіно, неопентиламіно, трет-пентиламіно, циклопентиламіно, 1-гексиламіно, 2-гексиламіно, 3-гексиламіно, циклогексиламіно, 1,1,2-триметил-н-пропіламіно, 1,2,2-триметил-н-пропіламіно, 3,3-диметил-н-бутиламіно, і тому подібне.

Як переважні C_{1-6} -алкіламіногрупи можуть бути згадані метиламіно, етиламіно, н-пропіламіно, ізопропіламіно і н-бутиламіно.

Прикладами ді- C_{1-6} -алкіламіногрупи є такі групи, як диметиламіно, діетиламіно, ди-н-пропіламіно, діізопропіламіно, дициклопропіламіно, ди-н-бутиламіно, діізобутиламіно, ди-втор-бутиламіно, ди-трет-бутиламіно, дициклобутиламіно, ди-1-пентиламіно, ди-2-пентиламіно, ди-3-пентиламіно, діізопентиламіно, динеопентиламіно, ди-трет-пентиламіно, дициклопентиламіно, ди-1-гексиламіно, ди-2-гексиламіно, ди-3-гексиламіно, дициклогексиламіно, ди-(1-метил-н-пентил)аміно, ди-(1,1,2-триметил-н-пропіл)аміно, ди-(1,2,2-триметил-н-пропіл)аміно, ди-(3,3-диметил-н-бутил)аміно, метил(етил)аміно, метил(н-пропіл)аміно, метил(ізопропіл)аміно, метил(циклопропіл)аміно, метил(н-бутил)аміно, метил(ізобутил)аміно, метил(втор-бутил)аміно, метил(трет-бутил)аміно, метил(циклобутил)аміно, етил(н-пропіл)аміно, етил(ізопропіл)аміно, етил(циклопропіл)аміно, етил(н-бутил)аміно, етил(ізобутил)аміно, етил(втор-бутил)аміно, етил(трет-бутил)аміно, етил(циклобутил)аміно, н-пропіл(ізопропіл)аміно, н-пропіл(циклопропіл)аміно, н-пропіл(н-бутил)аміно, н-пропіл(ізобутил)аміно, н-пропіл(втор-бутил)аміно, н-пропіл(трет-бутил)аміно, н-пропіл(циклобутил)аміно, ізопропіл(циклопропіл)аміно, ізопропіл(н-бутил)аміно, ізопропіл(ізобутил)аміно, ізопропіл(втор-бутил)аміно, ізопропіл(трет-бутил)аміно, ізопропіл(циклобутил)аміно, циклопропіл(н-бутил)аміно, циклопропіл(ізобутил)аміно, циклопропіл(втор-

бутил)аміно, циклопропіл(трет-бутил)аміно, циклопропіл(циклобутил)аміно, н-бутил(ізобутил)аміно, н-бутил(втор-бутил)аміно, н-бутил(трет-бутил)аміно, н-бутил(циклобутил)аміно, ізобутил(втор-бутил)аміно, ізобутил(трет-бутил)аміно, ізобутил(циклобутил)аміно, втор-бутил(трет-бутил)аміно, втор-бутил(циклобутил)аміно, трет-бутил(циклобутил)аміно, і тому подібне.

Як переважні ді-С₁₋₆-алкіламіногрупи можуть бути згадані диметиламіно, діетиламіно, ди-н-пропіламіно, діізопропіламіно і ди-н-бутиламіно.

Прикладами С₁₋₆-алкілкарбоніламіногрупи є такі групи, як метилкарбоніламіно, етилкарбоніламіно, н-пропілкарбоніламіно, ізопропілкарбоніламіно, н-бутилкарбоніламіно, ізобутилкарбоніламіно, втор-бутилкарбоніламіно, трет-бутилкарбоніламіно, 1-пентилкарбоніламіно, 2-пентилкарбоніламіно, 3-пентилкарбоніламіно, ізопентилкарбоніламіно, неопентилкарбоніламіно, трет-пентилкарбоніламіно, 1-гексилкарбоніламіно, 2-гексилкарбоніламіно, 3-гексилкарбоніламіно, і тому подібне.

Як переважні С₁₋₆-алкілкарбоніламіногрупи можуть бути згадані метилкарбоніламіно, етилкарбоніламіно, н-пропілкарбоніламіно, ізопропілкарбоніламіно і н-бутилкарбоніламіно.

Прикладами С₁₋₆-алкілсульфоніламіногрупи є такі групи, як метилсульфоніламіно, етилсульфоніламіно, н-пропілсульфоніламіно, ізопропілсульфоніламіно, н-бутилсульфоніламіно, ізобутилсульфоніламіно, втор-бутилсульфоніламіно, трет-бутилсульфоніламіно, 1-пентилсульфоніламіно, 2-пентилсульфоніламіно, 3-пентилсульфоніламіно, ізопентилсульфоніламіно, неопентилсульфоніламіно, трет-пентилсульфоніламіно, 1-гексилсульфоніламіно, 2-гексилсульфоніламіно, 3-гексилсульфоніламіно, і тому подібне.

Як переважні С₁₋₆-алкілсульфоніламіногрупи можуть бути згадані метилсульфоніламіно, етилсульфоніламіно, н-пропілсульфоніламіно, ізопропілсульфоніламіно і н-бутилсульфоніламіно.

Прикладами С₁₋₆-алкіламінокарбонільної групи є такі групи, як метиламінокарбоніл, етиламінокарбоніл, н-пропіламінокарбоніл, ізопропіламінокарбоніл, н-бутиламінокарбоніл, ізобутиламінокарбоніл, втор-бутиламінокарбоніл, трет-бутиламінокарбоніл, 1-пентиламінокарбоніл, 2-пентиламінокарбоніл, 3-пентиламінокарбоніл, ізопентиламінокарбоніл, неопентиламінокарбоніл, трет-пентиламінокарбоніл, 1-гексиламінокарбоніл, 2-гексиламінокарбоніл, 3-гексиламінокарбоніл, і тому подібне.

Як переважні С₁₋₆-алкіламінокарбонільні групи можуть бути згадані метиламінокарбоніл, етиламінокарбоніл, н-пропіламінокарбоніл, ізопропіламінокарбоніл і н-бутиламінокарбоніл.

Прикладами ді-С₁₋₆-алкіламінокарбонільної групи є такі групи, як диметиламінокарбоніл, діетиламінокарбоніл, ди-н-пропіламінокарбоніл, діізопропіламінокарбоніл, ди-н-бутиламінокарбоніл, діізобутиламінокарбоніл, ди-втор-бутиламінокарбоніл, ди-трет-бутиламінокарбоніл, дициклобутиламінокарбоніл, ди-1-пентиламінокарбоніл, ди-2-пентиламінокарбоніл, ди-3-пентиламінокарбоніл,

диізопентиламінокарбоніл, ди-неопентиламінокарбоніл, ди-трет-пентиламінокарбоніл, дициклопентиламінокарбоніл, ди-1-гексиламінокарбоніл, ди-2-гексиламінокарбоніл, ди-3-гексиламінокарбоніл, і тому подібне.

Як переважні ді-С₁₋₆-алкіламінокарбонільні групи можуть бути згадані диметиламінокарбоніл, діетиламінокарбоніл, ди-н-пропіламінокарбоніл, діізопропіламінокарбоніл, дициклопропіламінокарбоніл і ди-н-бутиламінокарбоніл.

Прикладами С₁₋₆-алкілкарбонільної групи є такі групи, як метилкарбоніл, етилкарбоніл, н-пропілкарбоніл, ізопропілкарбоніл, н-бутилкарбоніл, ізобутилкарбоніл, втор-бутилкарбоніл, трет-бутилкарбоніл, 1-пентилкарбоніл, 2-пентилкарбоніл, 3-пентилкарбоніл, ізопентилкарбоніл, неопентилкарбоніл, трет-пентилкарбоніл, 1-гексилкарбоніл, 2-гексилкарбоніл, 3-гексилкарбоніл, і тому подібне.

Як переважні С₁₋₆-алкілкарбонільні групи можуть бути згадані метилкарбоніл, етилкарбоніл, н-пропілкарбоніл, ізопропілкарбоніл і н-бутилкарбоніл.

Прикладами С₁₋₆-алкоксикарбонільної групи є такі групи, як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, н-пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, н-бутоксикарбоніл, ізобутоксикарбоніл, втор-бутоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, 1-пентилоксикарбоніл, 2-пентилоксикарбоніл, 3-пентилоксикарбоніл, ізопентилоксикарбоніл, неопентилоксикарбоніл, трет-пентилоксикарбоніл, 1-гексилоксикарбоніл, 2-гексилоксикарбоніл, 3-гексилоксикарбоніл, і тому подібне.

Як переважні С₁₋₆-алкоксикарбонільні групи можуть бути згадані метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, н-пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, н-бутоксикарбоніл, ізобутоксикарбоніл, втор-бутоксикарбоніл і трет-бутоксикарбоніл.

Прикладами С₁₋₆-алкілсульфонільної групи є такі групи, як метансульфоніл, етансульфоніл, і тому подібне.

Прикладами С₆₋₁₄-арилкарбонільної групи є такі групи, як бензоїл, пара-метилбензоїл, пара-трет-бутилбензоїл, пара-метоксибензоїл, пара-хлорбензоїл, пара-нітробензоїл, пара-ціанобензоїл, орто-біфенілкарбоніл, мета-біфенілкарбоніл, пара-біфенілкарбоніл, а-нафтилкарбоніл, β-нафтилкарбоніл, 1-антрилкарбоніл, 2-антрилкарбоніл, 9-антрилкарбоніл, 1-фенантрилкарбоніл, 2-фенантрилкарбоніл, 3-фенантрилкарбоніл, 4-фенантрилкарбоніл, 9-фенантрилкарбоніл, і тому подібне.

Як переважні С₆₋₁₄-арилкарбонільні групи можуть бути згадані бензоїл, пара-нітробензоїл і пара-ціанобензоїл.

Прикладами С₁₋₆-алкілуреїленової групи є такі групи, як метилуреїлен, етилуреїлен, н-пропілуреїлен, ізопропілуреїлен, н-бутилуреїлен, ізобутилуреїлен, втор-бутилуреїлен, трет-бутилуреїлен, 1-пентилуреїлен, 2-пентилуреїлен, 3-пентилуреїлен, ізопентилуреїлен, неопентилуреїлен, 1-гексилуреїлен, гексилуреїлен, 3-гексилуреїлен, 1,1,2-триметил-н-пентилуреїлен,

1,2,2-триметил-н-пентилуреїлен, 3,3-диметил-н-бутилуреїлен, і тому подібне.

Прикладами C_{6-14} -арил- C_{1-6} -алкільної групи є такі групи, як бензил, 1-фенетил, 2-фенетил, 1-фенілпропіл, 2-фенілпропіл, 3-фенілпропіл, 4-фенілбутил, 5-фенілпентил, 6-фенілгексил, 1-нафтилметил, 2-нафтиметил, і тому подібне.

Як переважні C_{6-14} -арил- C_{1-6} -алкільні групи можуть бути згадані бензил, 2-фенетил і 3-фенілпропіл.

Прикладами C_{1-6} -алкоксикарбоніламіногрупи є такі групи, як метоксикарбоніламіно, етоксикарбоніламіно, н-пропоксикарбоніламіно, ізопропоксикарбоніламіно, н-бутоксикарбоніламіно, ізобутоксикарбоніламіно, втор-бутоксикарбоніламіно, трет-бутоксикарбоніламіно, 1-пентилоксикарбоніламіно, 2-пентилоксикарбоніламіно, 3-пентилоксикарбоніламіно, ізопентилоксикарбоніламіно, неопентилоксикарбоніламіно, трет-пентилоксикарбоніламіно, 1-гексилоксикарбоніламіно, 2-гексилоксикарбоніламіно, 3-гексилоксикарбоніламіно, і тому подібне.

Прикладами C_{6-14} -арилоксигрупи є такі групи, як фенокси, пара-метилфенокси, пара-трет-бутилфенокси, пара-метоксифенокси, пара-хлорфенокси, пара-нітрофенокси, пара-ціанофенокси, орто-біфенілілокси, мета-біфенілілокси, пара-біфенілілокси, α -нафтилокси, β -нафтилокси, 1-анторилокси, 2-анторилокси, 9-анторилокси, 1-фенантрилокси, 2-фенантрилокси, 3-фенантрилокси, 4-фенантрилокси, 9-фенантрилокси, і тому подібне.

Прикладами C_{6-14} -арилкарбоніламіногрупи є такі групи, як бензоїламіно, пара-метилбензоїламіно, пара-трет-бутилбензоїламіно, пара-метоксibenзоїламіно, пара-хлорбензоїламіно, пара-нітробензоїламіно, пара-ціанобензоїламіно, орто-біфенілілкарбоніламіно, мета-біфенілілкарбоніламіно, пара-біфенілілкарбоніламіно, α -нафтилкарбоніламіно, β -нафтилкарбоніламіно, 1-антрилкарбоніламіно, 2-антрилкарбоніламіно, 9-антрилкарбоніламіно, 1-фенантрилкарбоніламіно, 2-фенантрилкарбоніламіно, 3-фенантрилкарбоніламіно, 4-фенантрилкарбоніламіно, 9-фенантрилкарбоніламіно, і тому подібне.

Прикладами C_{3-8} -циклоалкільної групи є такі групи, як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, і тому подібне.

Як переважні C_{3-8} -циклоалкільні групи можуть бути згадані циклопропіл, циклобутил і циклогексил.

Прикладами C_{3-8} -циклоалкенільної групи є такі групи, як 1-циклопентеніл, 2-циклопентеніл, 3-циклопентеніл, і-метил-2-циклопентеніл, 1-метил-3-циклопентеніл, 2-метил-1-циклопентеніл, 2-метил-2-циклопентеніл, 2-метил-3-циклопентеніл, 2-метил-4-циклопентеніл, 2-метил-5-циклопентеніл, 2-метиленциклопентил, 3-метил-1-циклопентеніл, 3-метил-2-циклопентеніл, 3-метил-3-циклопентеніл, 3-метил-4-циклопентеніл, 3-метил-5-циклопентеніл, 3-метиленциклопентил, 1-циклогексеніл, 2-циклогексеніл, 3-циклогексеніл, 1-циклогептніл, 2-циклогептніл, 3-циклогептніл, 4-циклогептніл, 1-циклооктеніл, 2-циклооктеніл, 3-циклооктеніл, 4-циклооктеніл, і тому подібне.

Як переважні C_{3-8} -циклоалкенільні групи можуть бути згадані 1-циклопентеніл, 2-циклопентеніл, 3-циклопентеніл, 1-циклогексеніл, 2-циклогексеніл і 3-циклогексеніл.

Конкретні приклади заміників сполук, які використовуються в даному винаході, є наступними.

Конкретним прикладом R^1 і R^2 переважно є метил.

Конкретним прикладом R^3 переважно є гідроксигрупа.

Конкретним прикладом R^4 переважно є атом водню.

Конкретними прикладами -X-Y-Z переважно є -NHSO₂Me, -NMeSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂CF₃, -NHTs, -NMe₂ і -NHMe, і більш переважно -NHSO₂Me і -NMeSO₂Me.

Конкретними прикладами W переважно є атом водню, метил, етил, ізопропіл, атом фтору, атом хлору, атом бром, гідроксигрупа, метокси і NHSO₂Me. У тому випадку, коли W знаходиться в 5-му положенні бензопіранового кільця, W переважно являє собою атом водню. У тому випадку, коли W знаходиться в 6-му положенні, W переважно являє собою атом водню, метил, етил, ізопропіл, атом фтору, атом хлору, атом бром, гідроксигрупу, метокси і NHSO₂Me. Крім того, в тому випадку, коли W знаходиться в 8-му положенні, W являє собою атом водню і метил.

Більш переважно, конкретні приклади W являють собою атом водню, атом бром, гідроксигрупу, метокси і NHSO₂Me в 6-му положенні, і атом водню і метил в 8-му положенні, і додатково, переважно, атом водню, гідроксигрупу і метокси в 6-му положенні.

Конкретними прикладами N-(CH₂)_m-V-(CH₂)_n-R⁵ переважно є наступні групи:

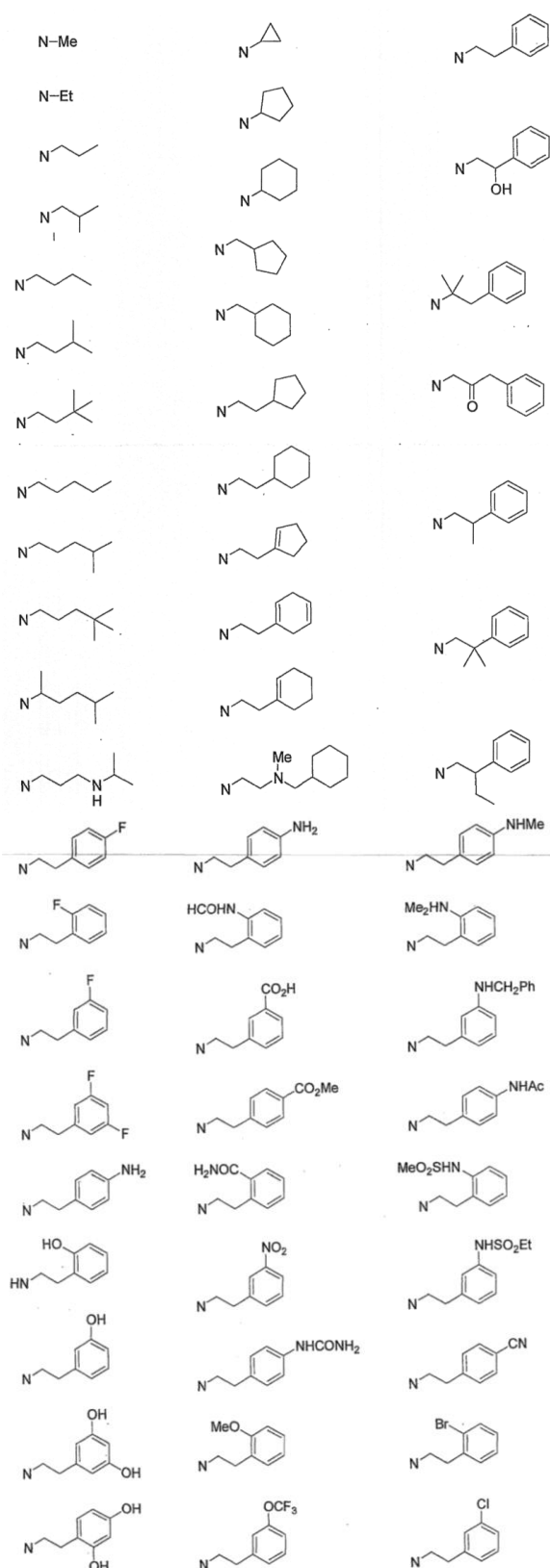


Таблица 1

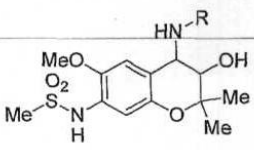

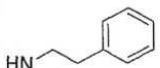

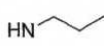
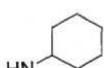
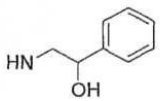
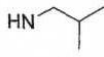
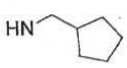
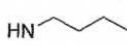
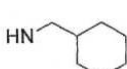
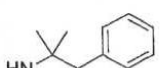
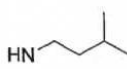
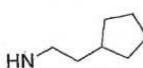
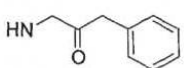
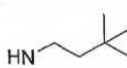
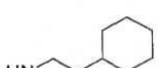

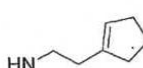
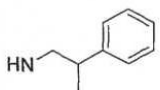
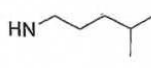
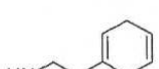
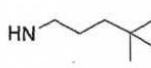
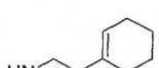
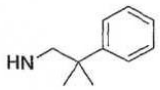
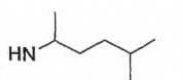
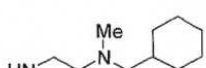
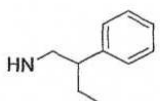
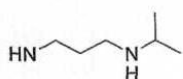
		
HN-R		
HN-Me		
HN-Et		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

Таблица 2

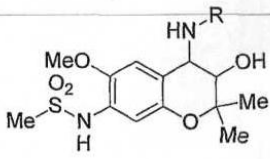
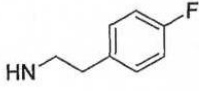
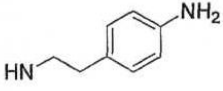
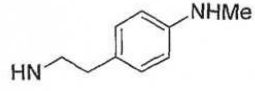
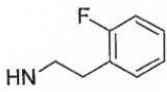
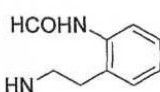
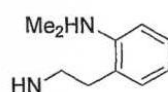
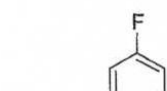
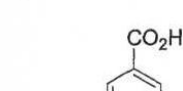
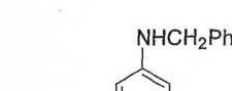
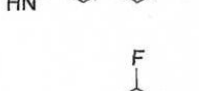
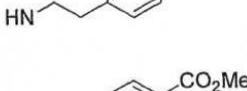
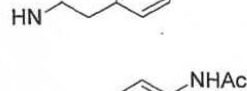
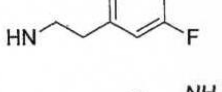
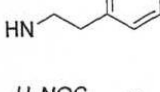
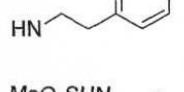
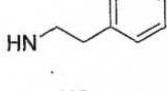
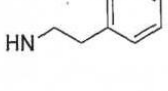
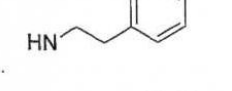
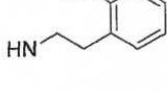
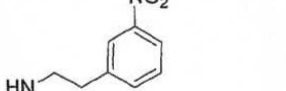
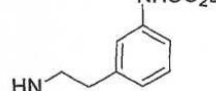
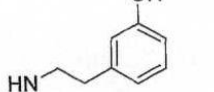
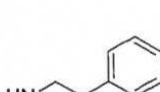
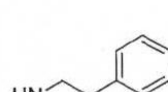
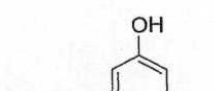
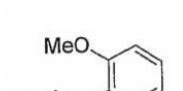
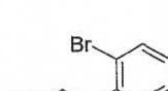
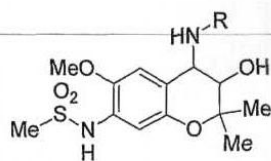
		
HN-R		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

Таблица 3



HN-R

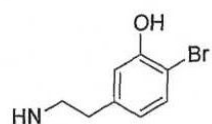
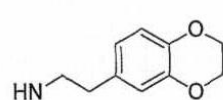
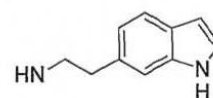
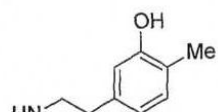
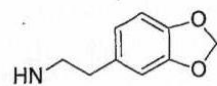
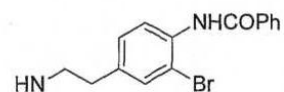
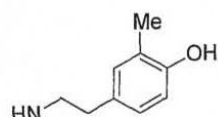
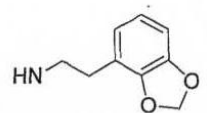
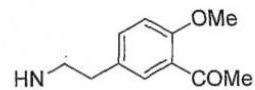
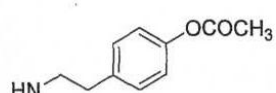
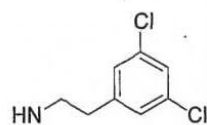
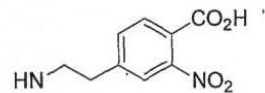
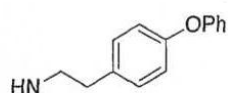
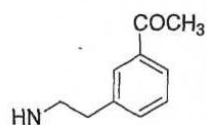
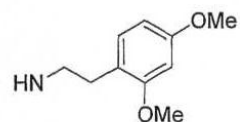
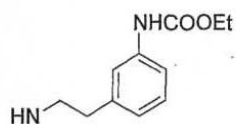
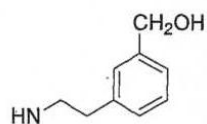
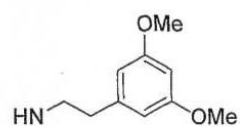
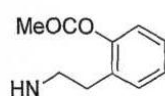
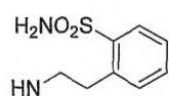
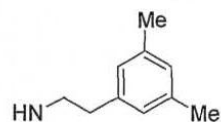
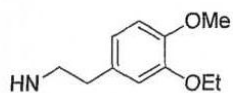
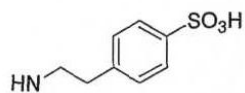
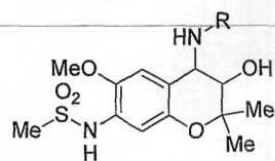


Таблица 4



HN-R

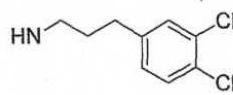
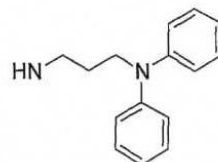
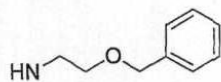
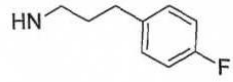
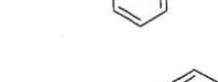
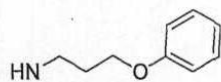
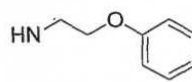
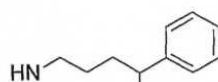
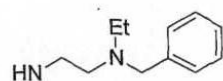
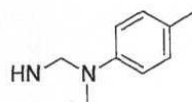
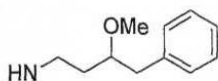
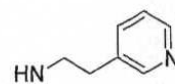
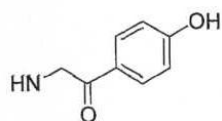
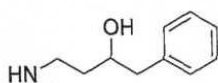
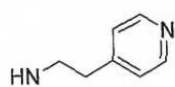
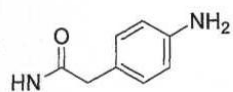
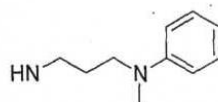
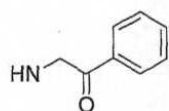
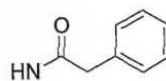
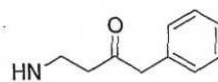
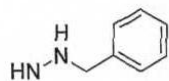
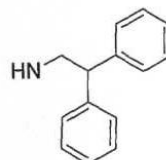
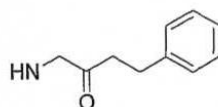
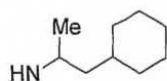
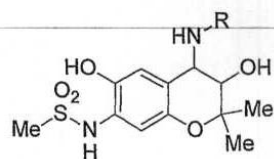


Таблица 5



HN-R

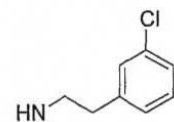
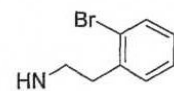
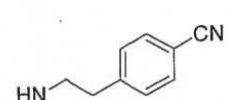
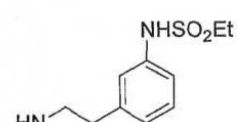
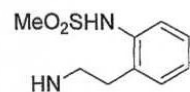
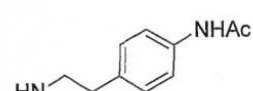
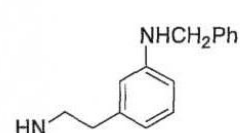
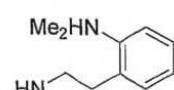
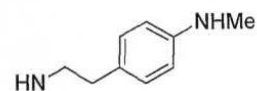
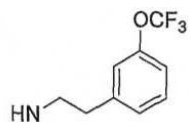
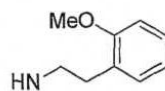
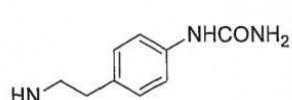
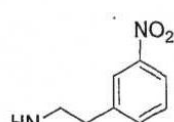
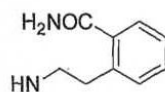
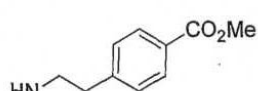
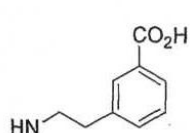
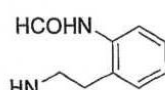
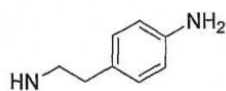
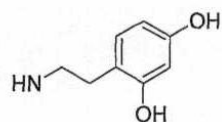
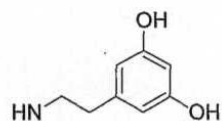
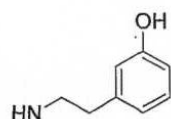
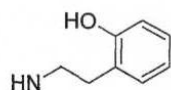
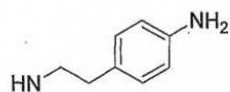
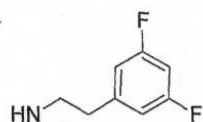
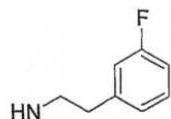
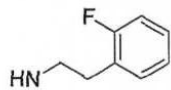
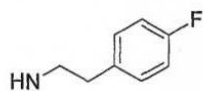


Таблица 6

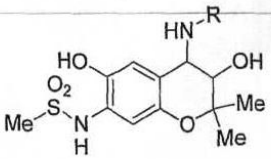
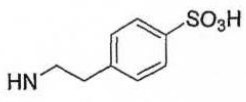
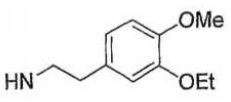
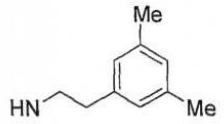
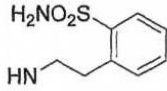
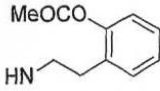
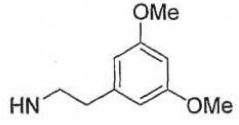
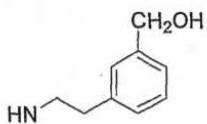
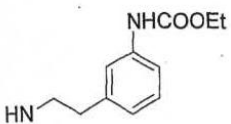
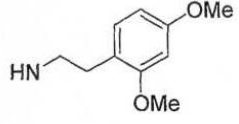
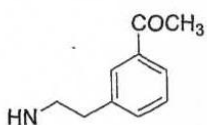
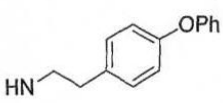
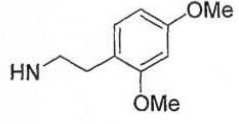
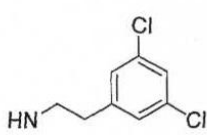
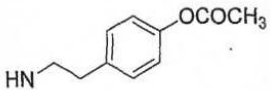
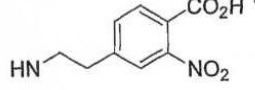
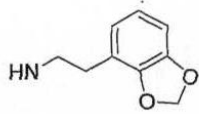
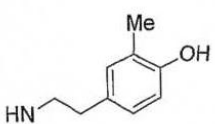
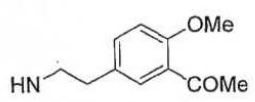
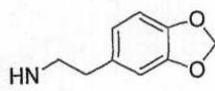
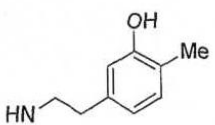
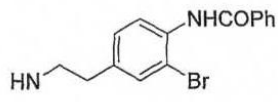
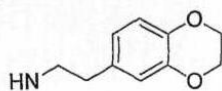
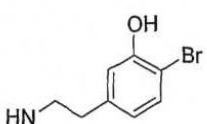
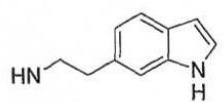
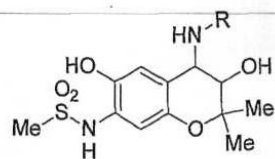
		
HN-R		
		
		
		
		
		
		
		
		

Таблица 7



HN-R

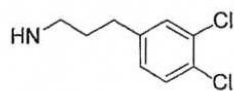
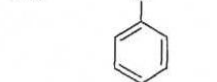
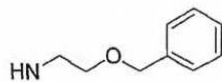
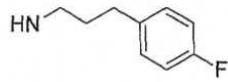
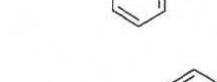
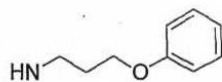
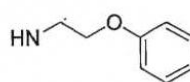
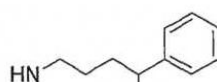
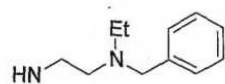
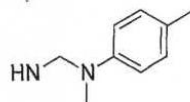
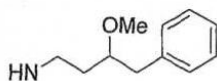
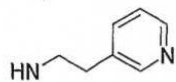
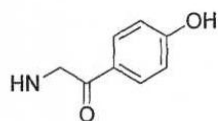
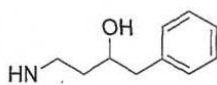
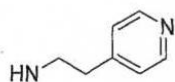
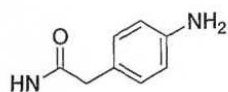
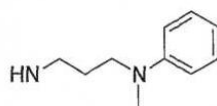
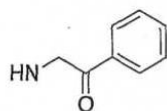
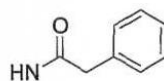
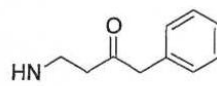
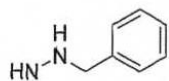
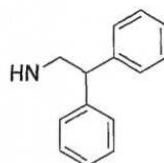
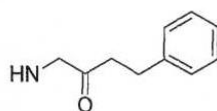
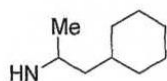
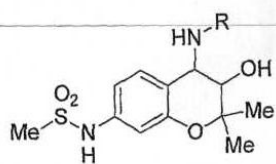
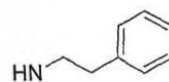


Таблица 8



HN-R

HN-Me



HN-Et

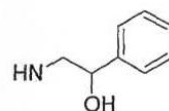
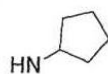
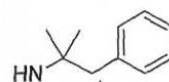
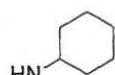
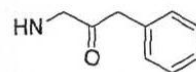
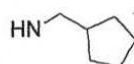
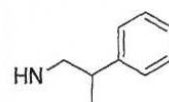
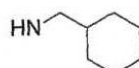
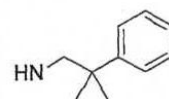
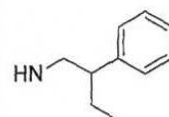
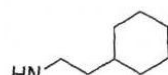
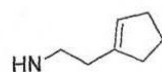
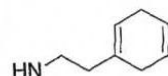
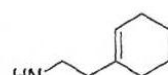
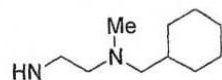
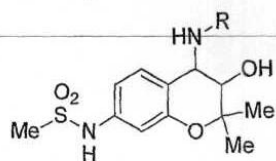
HN-CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₃HN-CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₃HN-CH(CH₃)C(CH₃)₂CH₃HN-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃

Таблица 9



HN-R

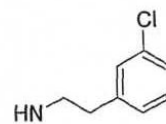
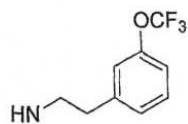
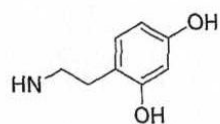
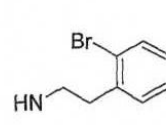
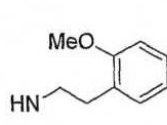
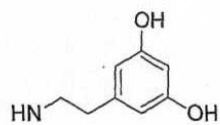
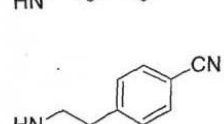
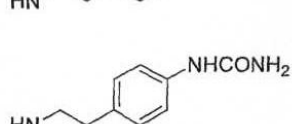
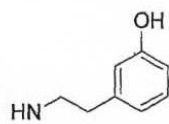
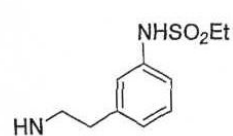
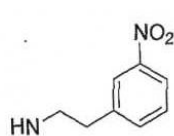
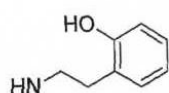
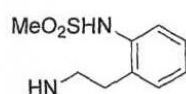
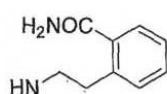
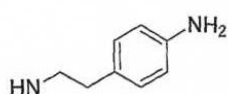
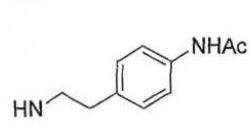
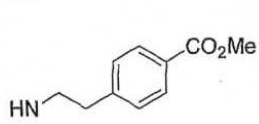
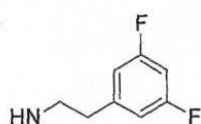
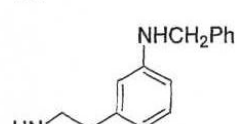
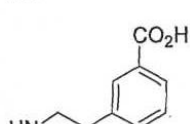
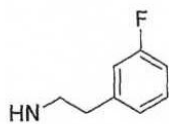
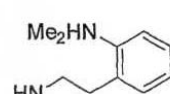
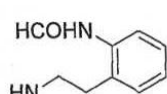
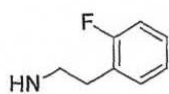
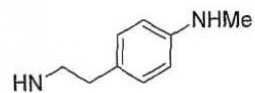
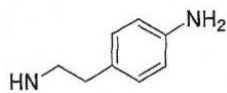
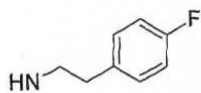
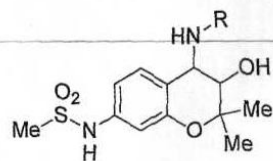


Таблица 10



HN-R

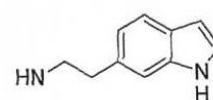
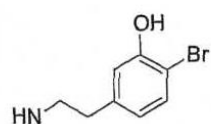
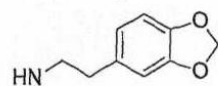
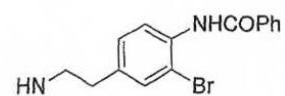
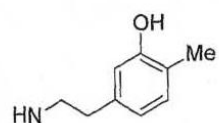
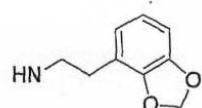
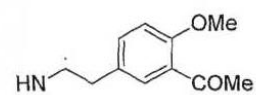
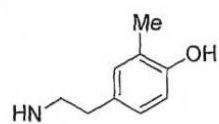
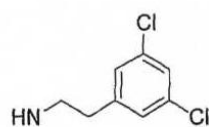
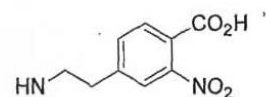
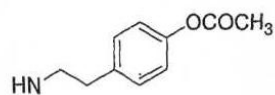
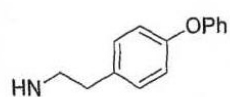
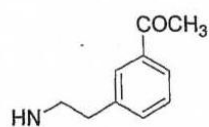
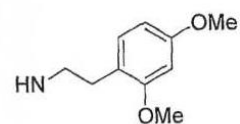
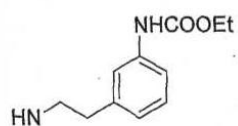
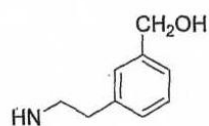
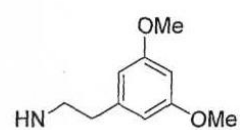
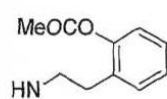
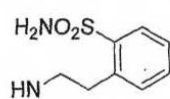
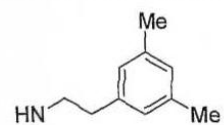
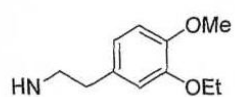
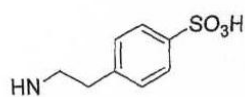
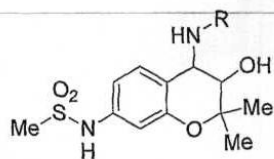


Таблица 11



HN-R

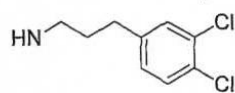
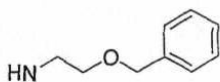
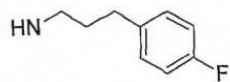
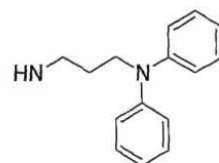
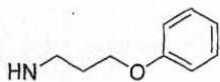
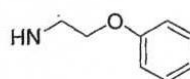
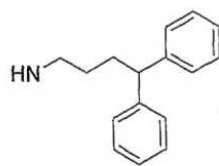
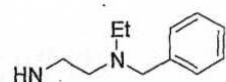
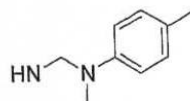
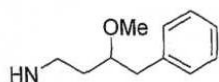
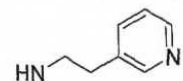
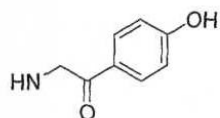
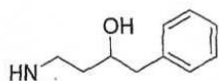
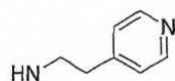
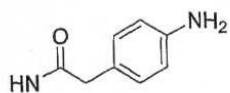
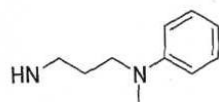
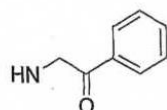
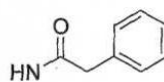
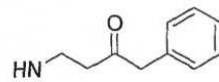
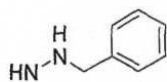
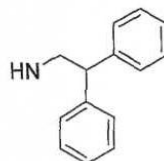
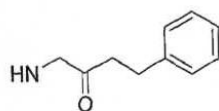
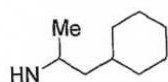
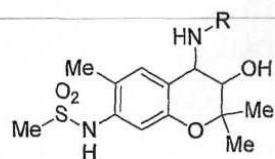
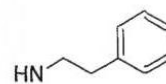


Таблица 12



HN-R

HN-Me



HN-Et

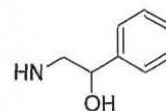
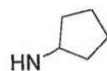
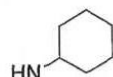
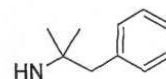
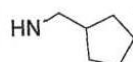
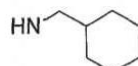
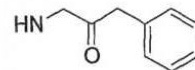
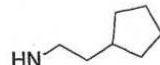
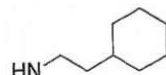
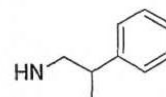
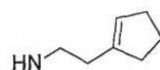
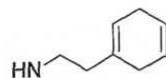
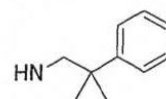
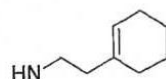
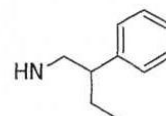
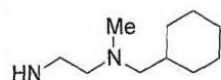
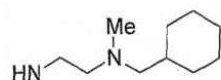
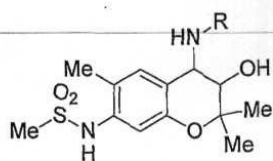
HN-CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₃HN-CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH₂CH₂CH(CH₃)CH₃HN-CH₂CH₂C(CH₃)₃HN-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)CH₃HN-CH₂CH₂CH₂C(CH₃)₃HN-CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃HN-CH₂CH₂CH₂CH₂NHCH(CH₃)CH₃

Таблица 13



HN-R

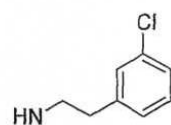
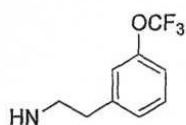
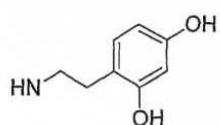
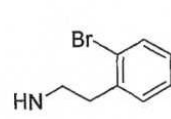
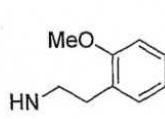
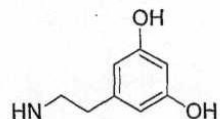
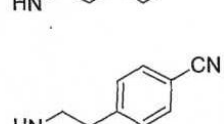
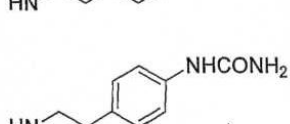
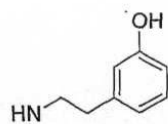
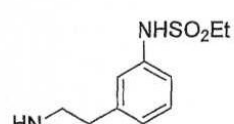
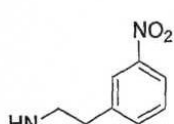
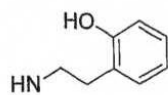
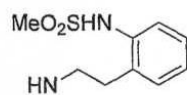
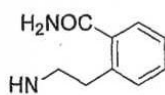
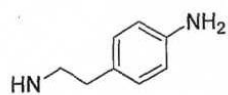
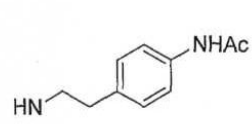
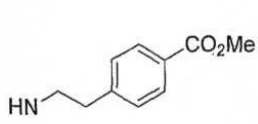
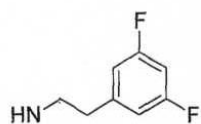
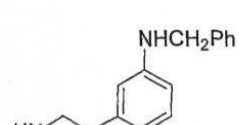
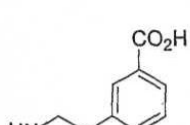
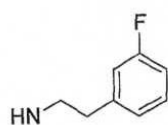
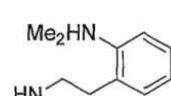
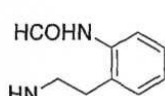
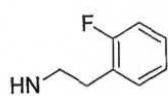
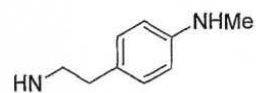
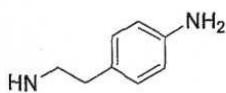
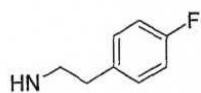
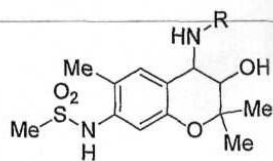


Таблица 14



HN-R

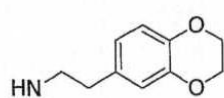
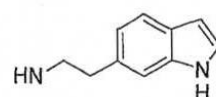
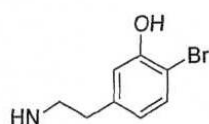
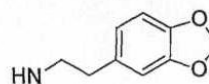
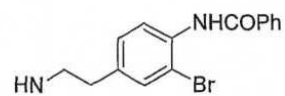
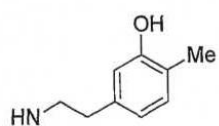
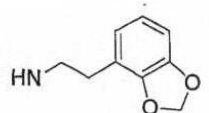
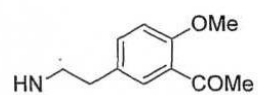
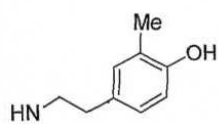
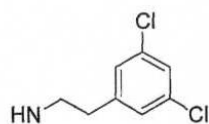
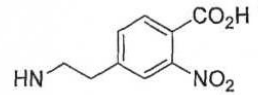
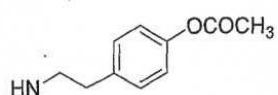
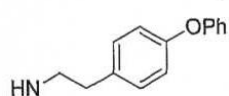
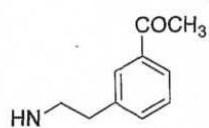
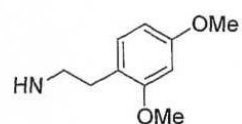
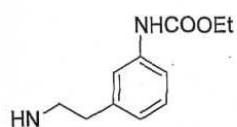
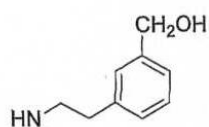
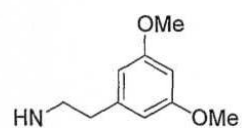
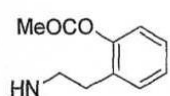
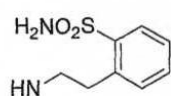
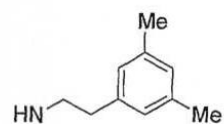
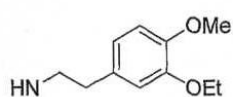
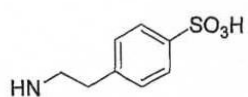
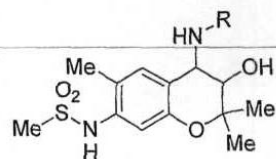


Таблица 15



HN-R

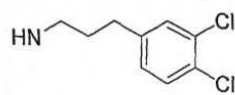
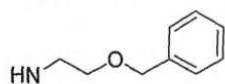
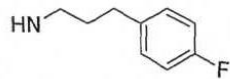
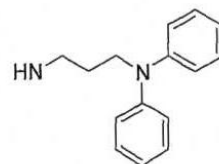
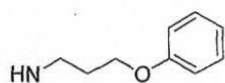
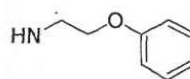
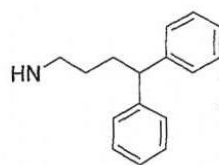
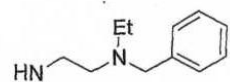
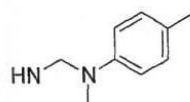
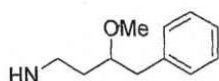
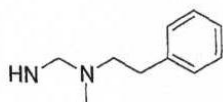
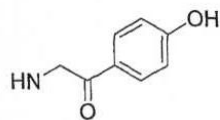
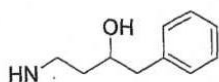
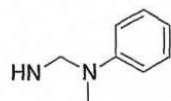
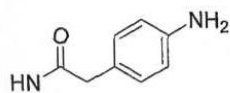
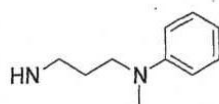
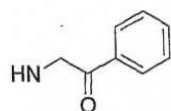
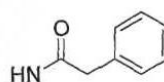
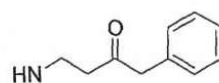
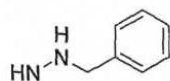
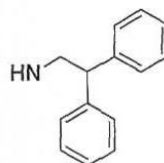
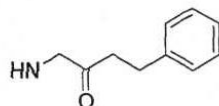
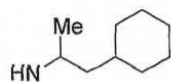
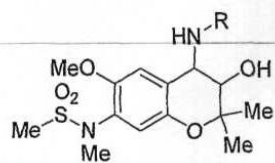
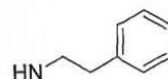


Таблица 16



HN-R

HN-Me



HN-Et

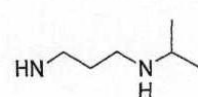
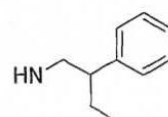
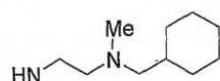
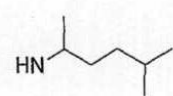
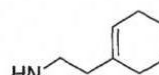
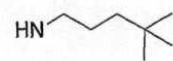
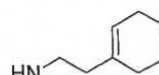
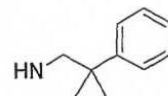
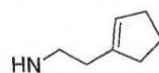
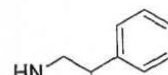
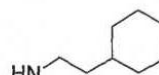
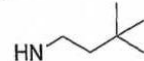
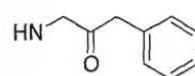
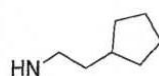
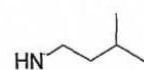
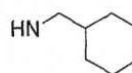
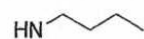
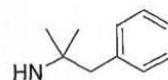
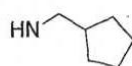
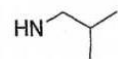
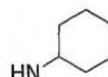
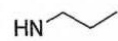
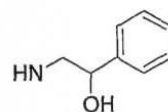
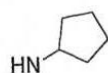
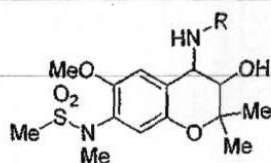


Таблица 17



HN-R

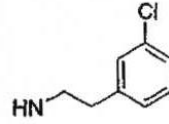
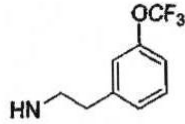
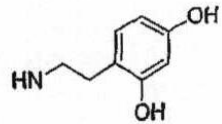
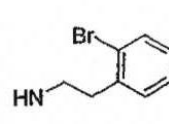
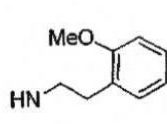
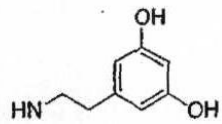
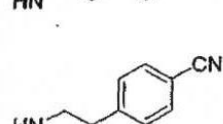
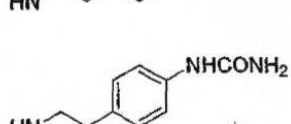
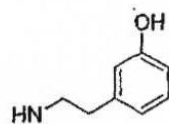
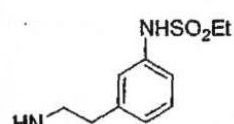
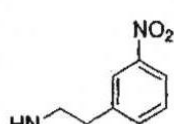
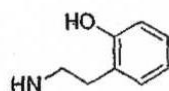
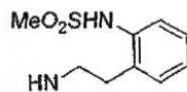
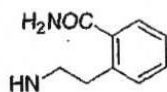
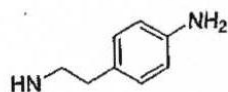
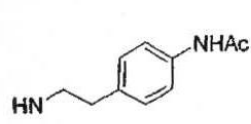
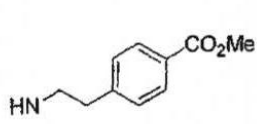
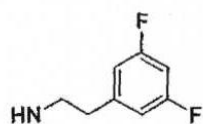
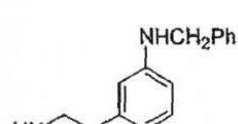
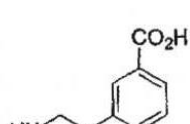
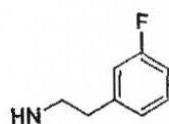
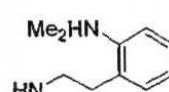
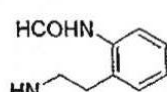
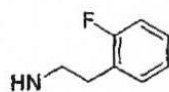
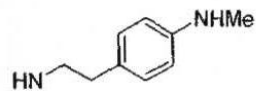
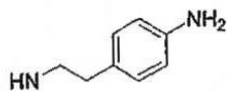
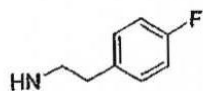


Таблица 18

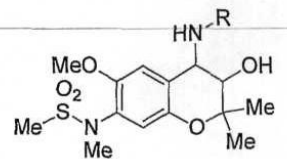
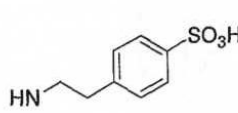
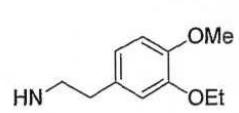
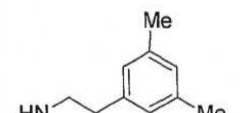
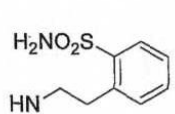
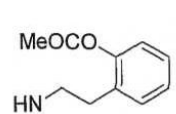
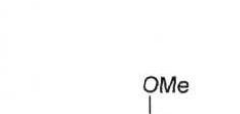
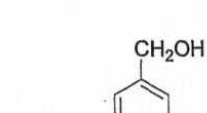
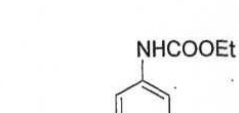
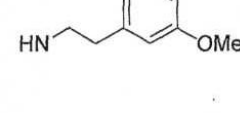
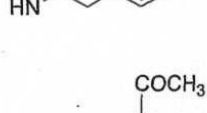
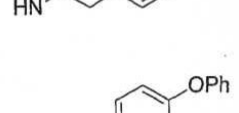
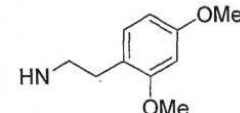
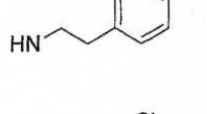
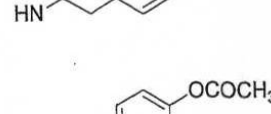
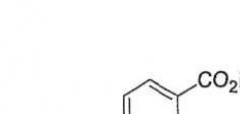
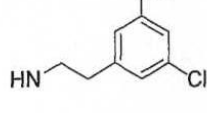
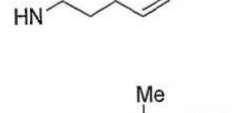
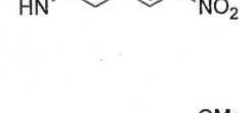
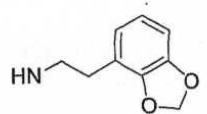
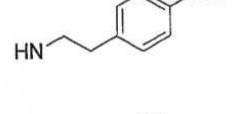
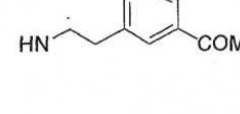
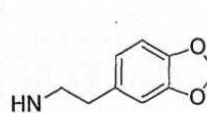
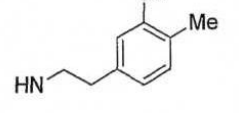
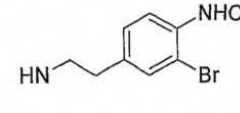
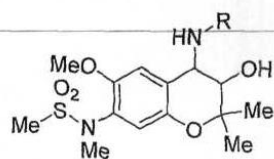
		
HN-R		
		
		
		
		
		
		
		
		

Таблица 19



HN-R

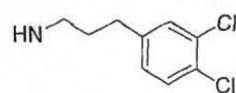
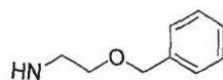
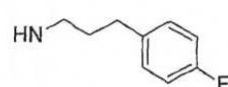
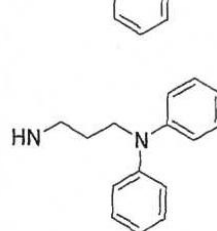
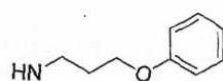
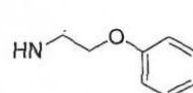
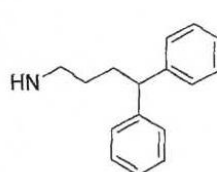
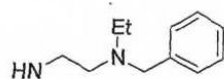
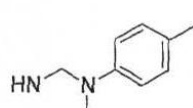
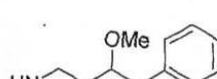
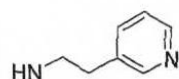
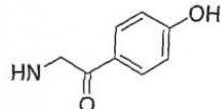
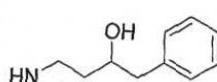
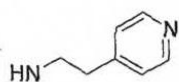
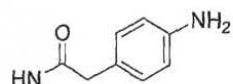
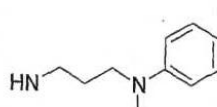
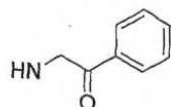
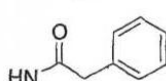
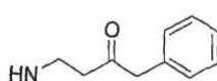
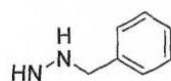
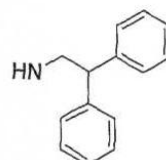
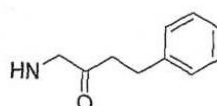
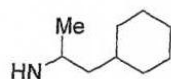
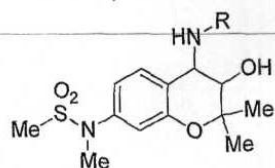
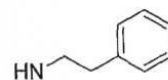


Таблица 20



HN-R

HN-Me



HN-Et

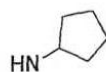
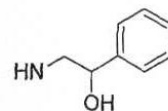
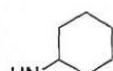
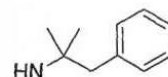
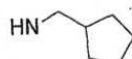
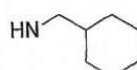
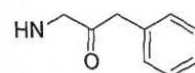
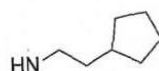
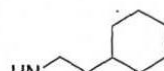
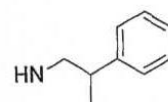
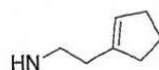
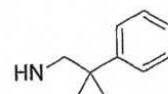
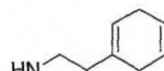
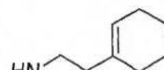
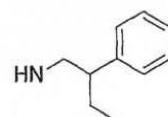
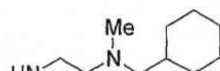
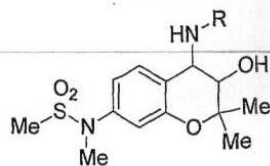
HN-CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₃HN-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃HN-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃HN-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃HN-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH₂CH₂CH₂CH₂NHCH(CH₃)CH₃

Таблица 21



HN-R

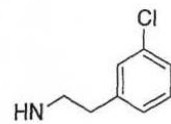
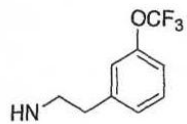
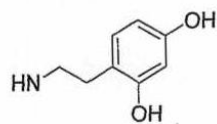
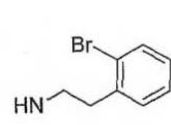
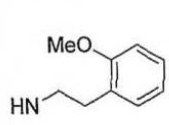
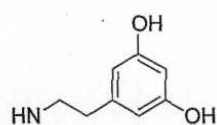
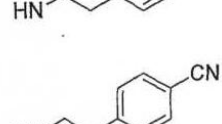
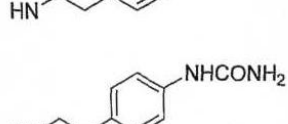
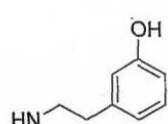
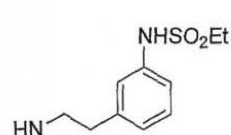
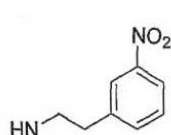
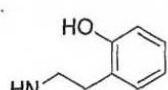
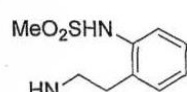
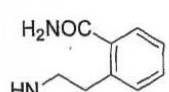
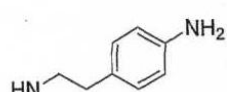
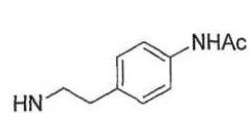
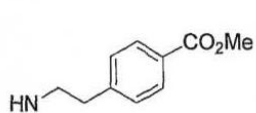
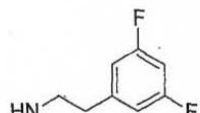
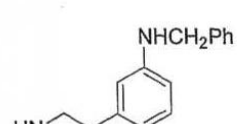
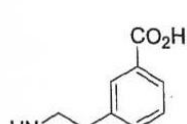
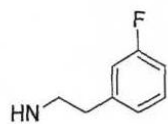
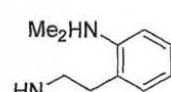
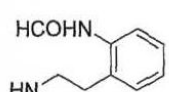
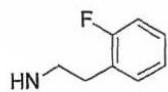
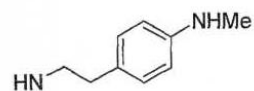
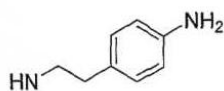
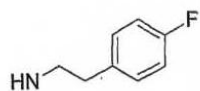


Таблица 22

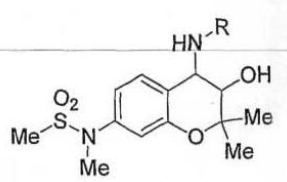
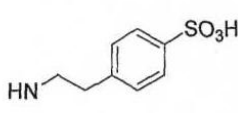
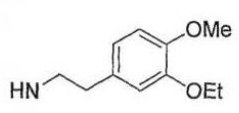
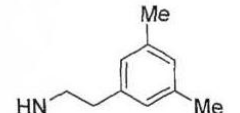
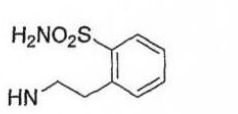
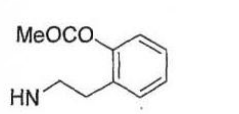
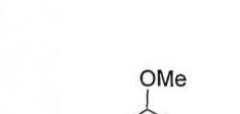
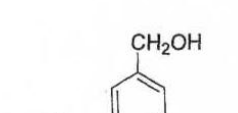
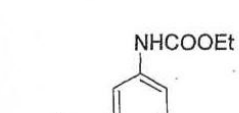
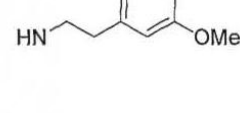
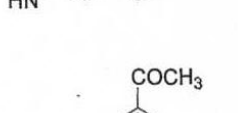
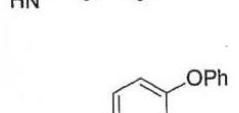
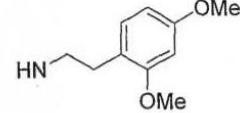
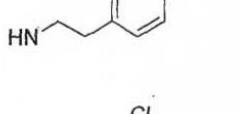
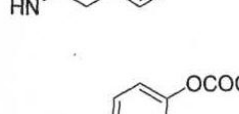

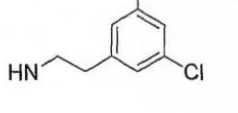
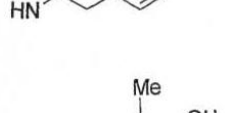

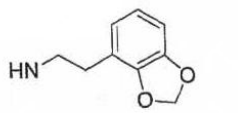
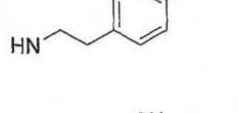
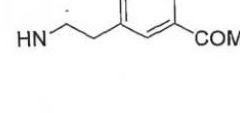
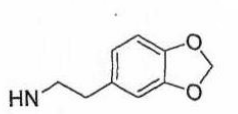
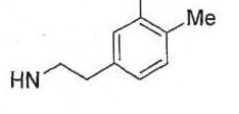
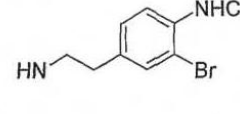
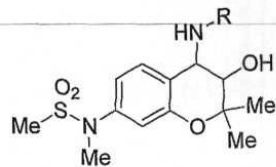
		
HN-R		
		
		
		
		
		
		
		
		

Таблица 23



HN-R

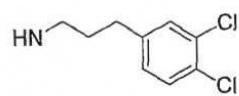
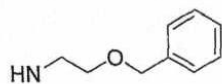
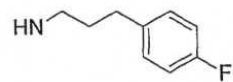
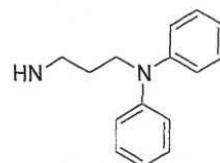
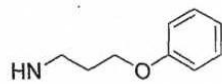
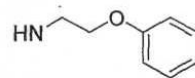
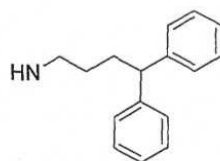
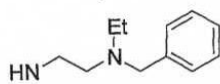
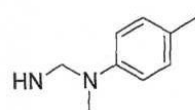
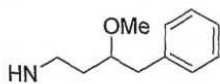
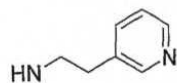
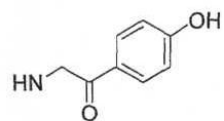
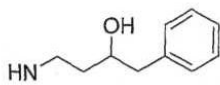
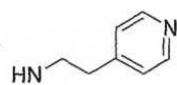
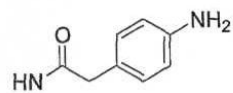
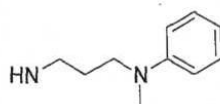
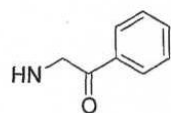
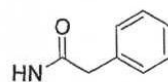
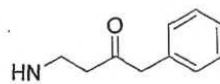
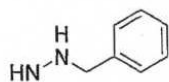
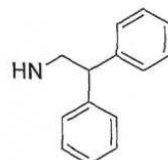
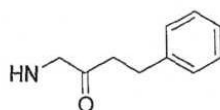
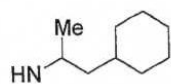
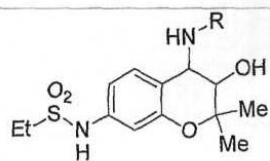
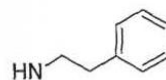


Таблица 24



HN-R

HN-Me



HN-Et

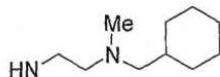
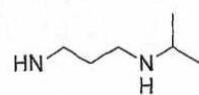
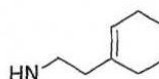
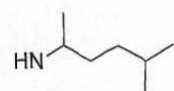
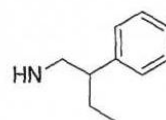
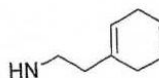
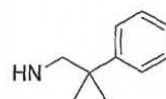
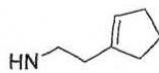
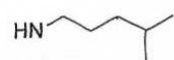
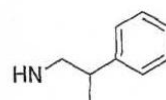
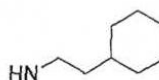
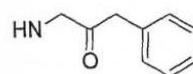
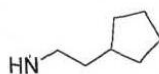
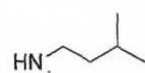
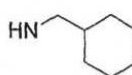
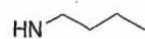
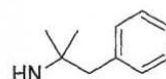
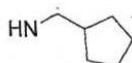
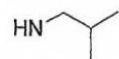
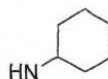
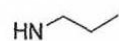
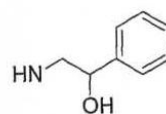
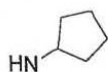
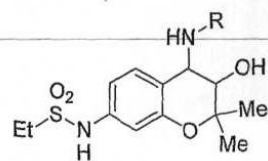


Таблица 25



HN-R

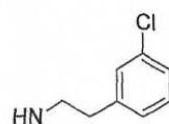
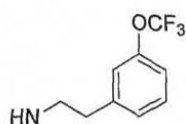
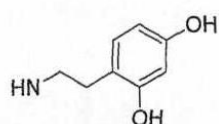
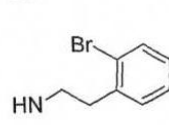
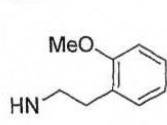
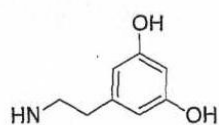
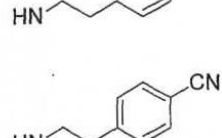
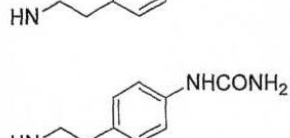
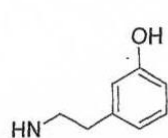
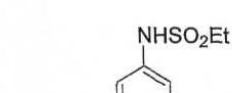
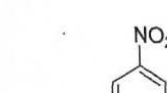
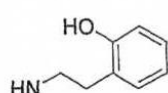
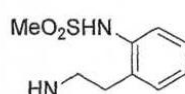
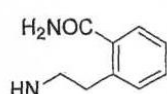
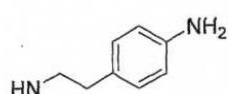
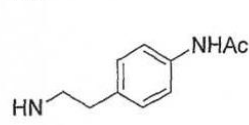
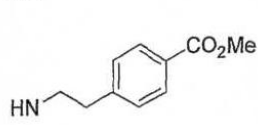
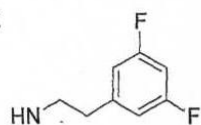
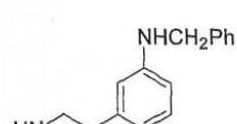
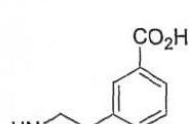
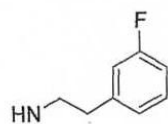
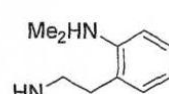
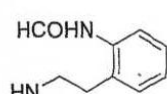
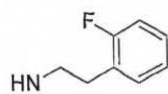
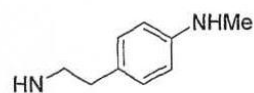
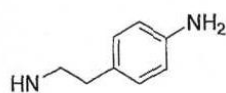
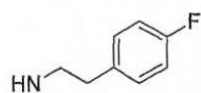
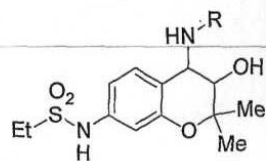


Таблица 26



HN-R

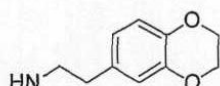
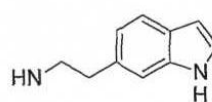
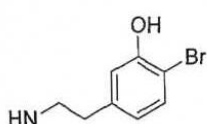
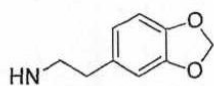
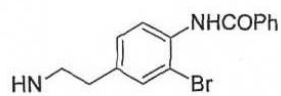
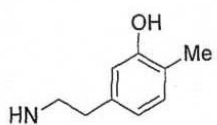
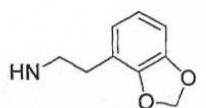
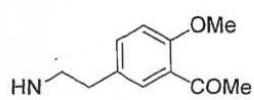
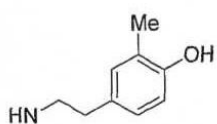
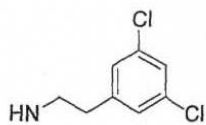
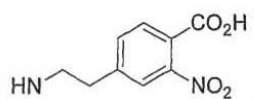
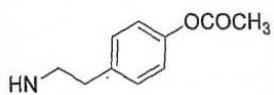
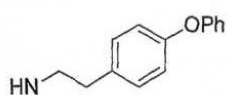
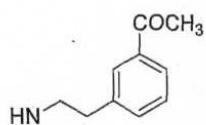
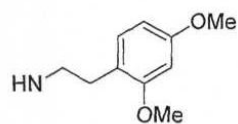
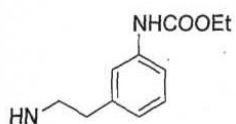
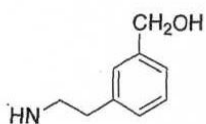
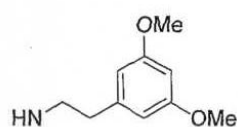
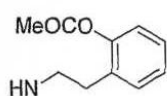
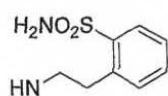
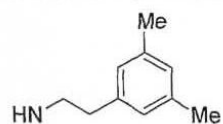
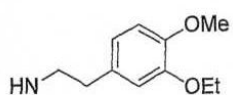
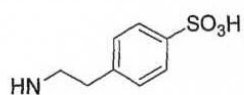
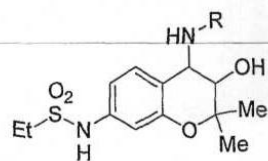


Таблица 27



HN-R

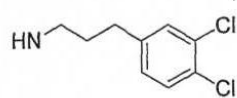
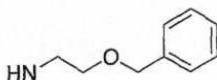
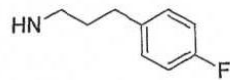
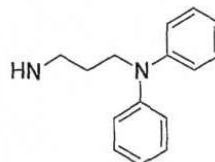
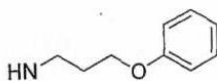
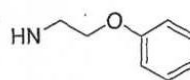
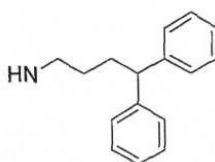
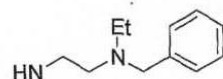
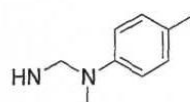
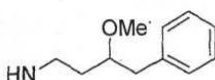
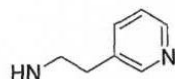
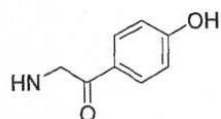
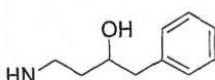
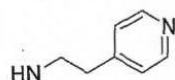
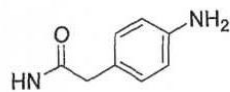
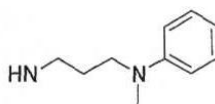
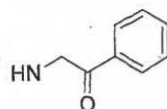
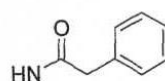
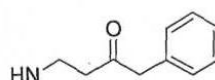
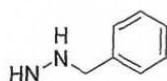
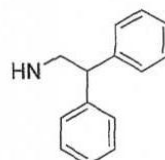
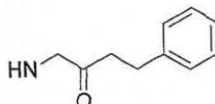
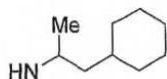
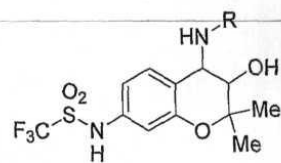
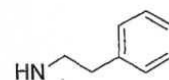


Таблица 28

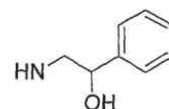
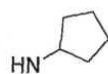


HN-R

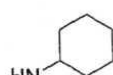
HN-Me



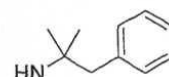
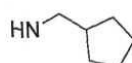
HN-Et



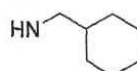
HN-CH2CH3



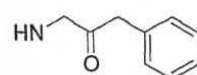
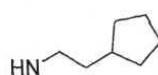
HN-CH(CH3)2



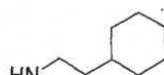
HN-CH2CH2CH2CH3



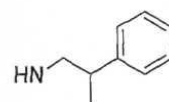
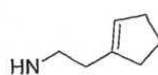
HN-CH2CH2CH(CH3)2



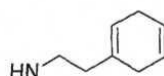
HN-CH2CH2C(CH3)3



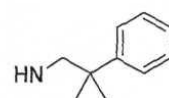
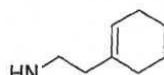
HN-CH2CH2CH2CH2CH2CH3



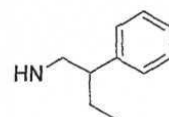
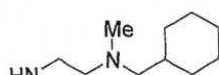
HN-CH2CH2CH2CH2CH(CH3)2



HN-CH2CH2CH2C(CH3)3

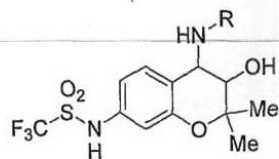


HN-CH(CH3)CH2CH2CH2CH2CH3



HN-CH2CH2CH2N(CH3)CH(CH3)2

Таблица 29



HN-R

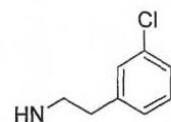
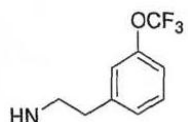
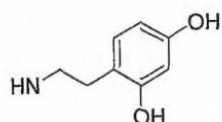
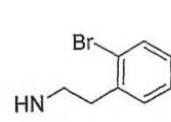
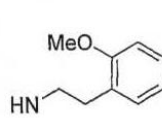
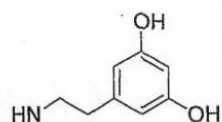
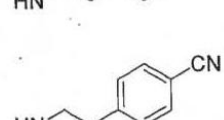
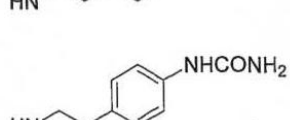
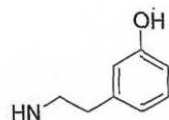
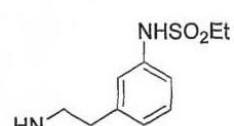
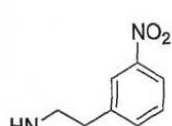
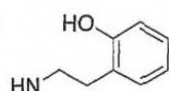
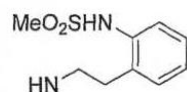
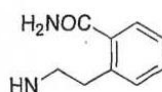
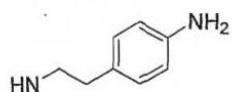
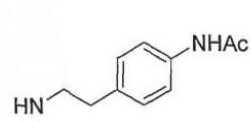
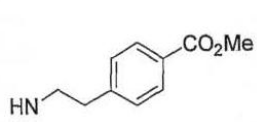
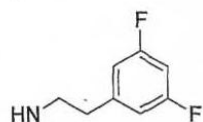
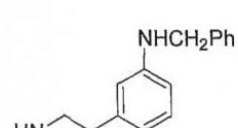
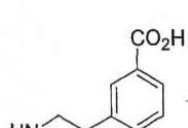
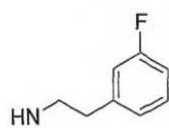
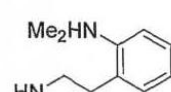
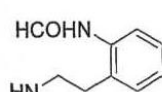
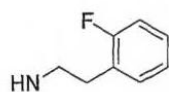
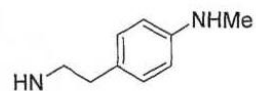
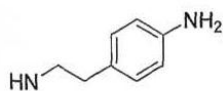
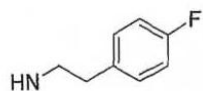
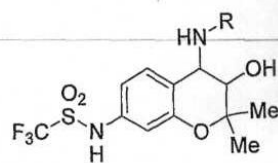


Таблица 30



HN-R

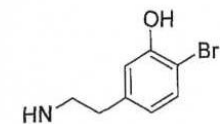
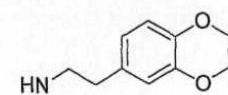
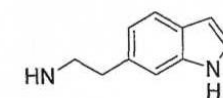
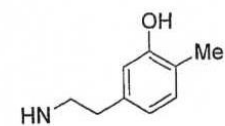
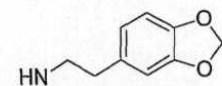
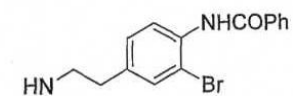
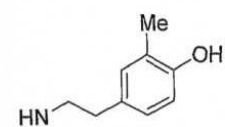
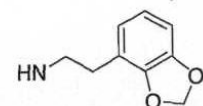
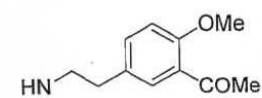
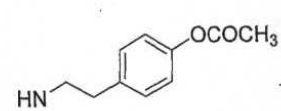
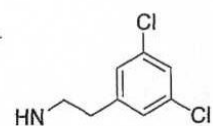
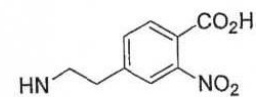
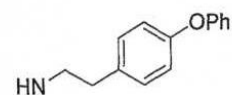
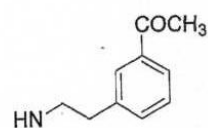
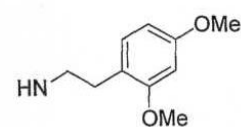
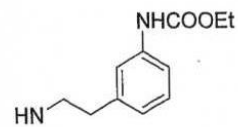
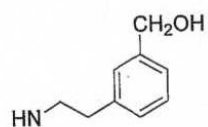
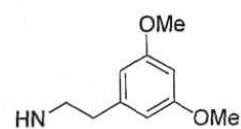
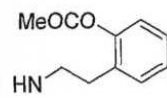
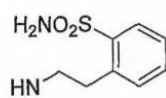
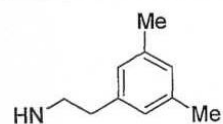
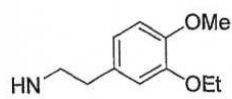
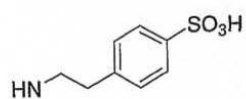
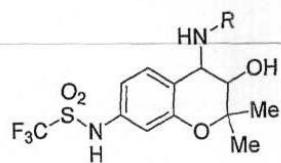


Таблица 31



HN-R

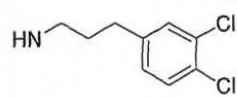
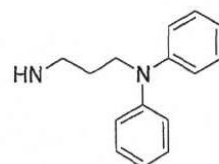
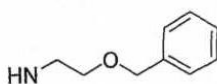
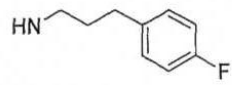
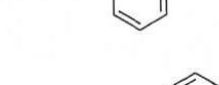
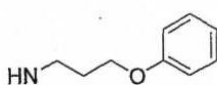
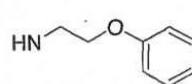
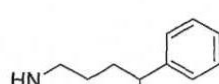
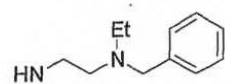
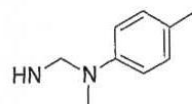
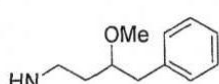
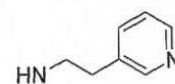
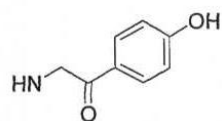
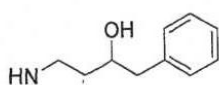
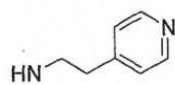
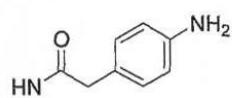
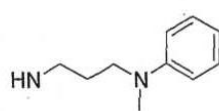
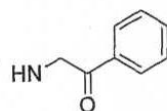
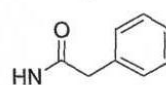
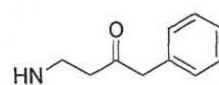
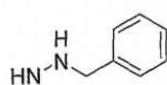
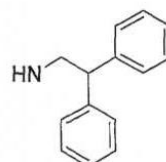
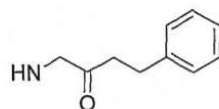
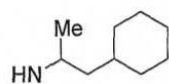
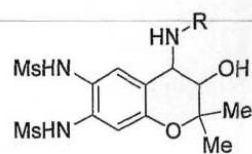
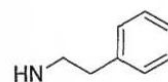


Таблица 32



HN-R

HN-Me



HN-Et

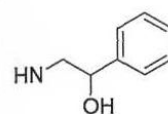
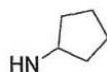
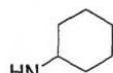
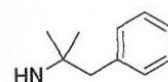
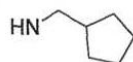
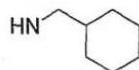
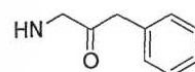
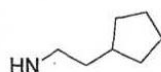
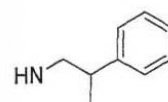
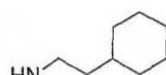
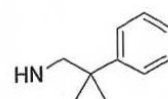
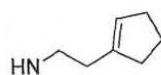
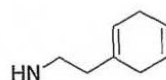
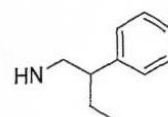
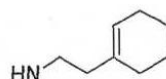
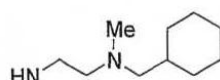
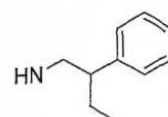
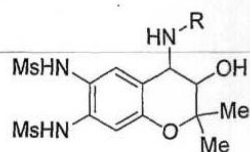
HN-CH₂CH₃HN-CH₂CH(CH₃)HN-CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH₂CH₂CH(CH₃)HN-CH₂CH₂C(CH₃)₂CH₃HN-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)HN-CH₂CH₂CH₂C(CH₃)₂CH₃HN-CH₂CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)HN-CH₂CH₂CH₂CH₂NHCH(CH₃)

Таблица 33



HN-R

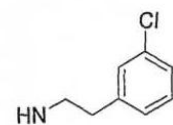
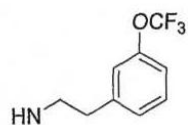
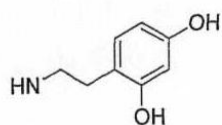
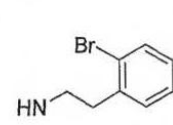
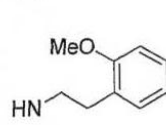
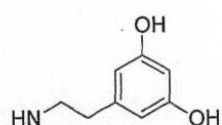
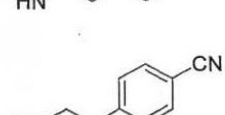
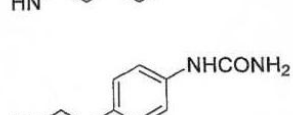
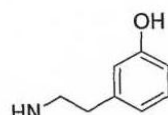
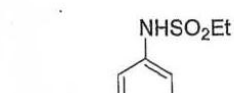
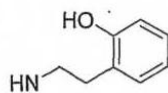
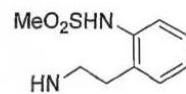
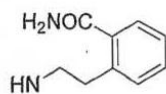
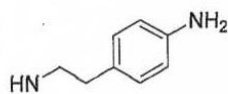
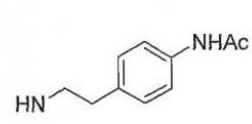
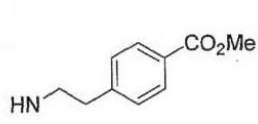
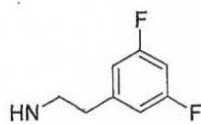
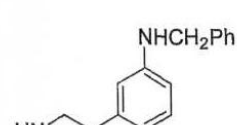
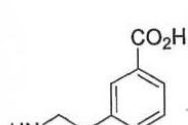
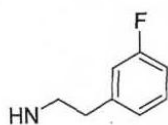
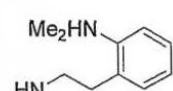
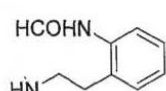
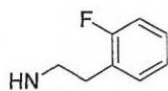
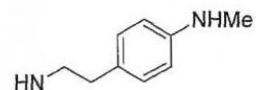
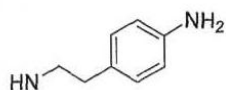
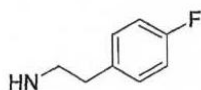
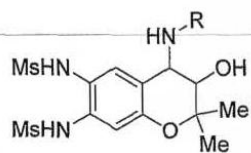


Таблица 34



HN-R

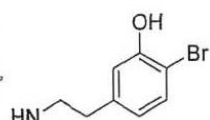
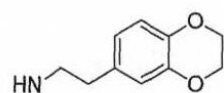
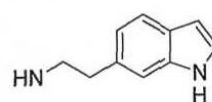
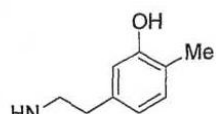
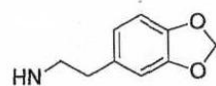
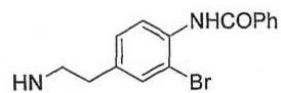
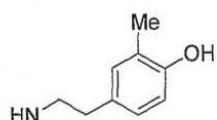
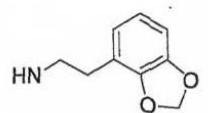
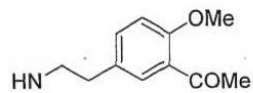
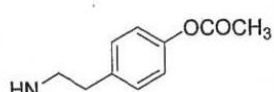
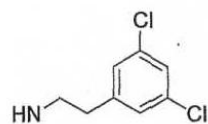
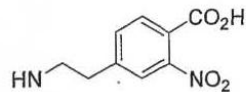
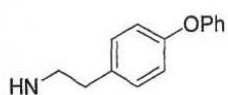
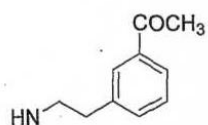
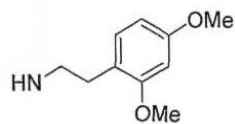
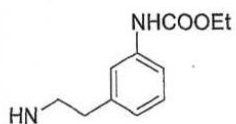
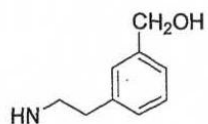
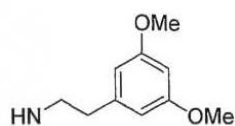
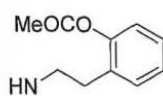
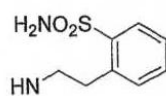
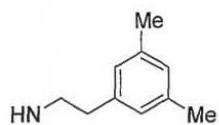
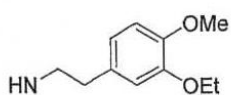
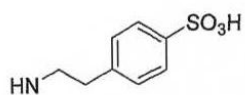
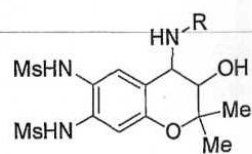


Таблица 35



HN-R

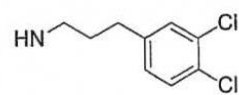
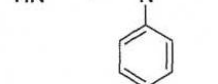
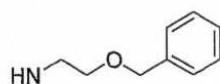
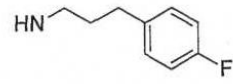
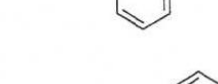
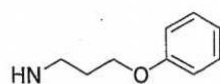
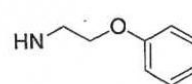
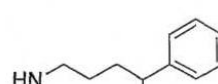
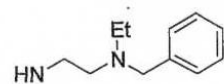
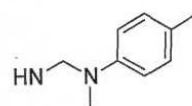
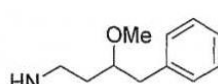
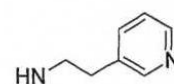
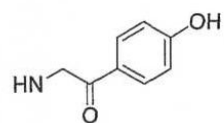
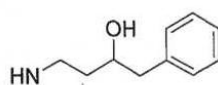
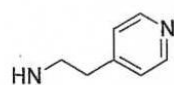
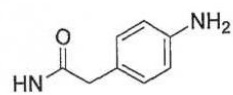
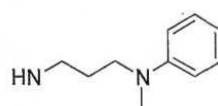
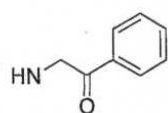
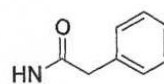
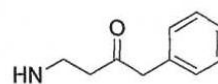
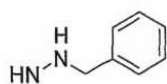
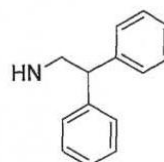
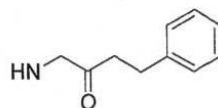
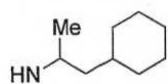
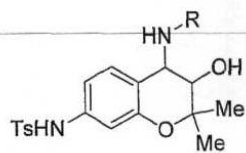
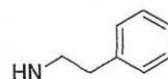


Таблица 36



HN-R

HN-Me



HN-Et

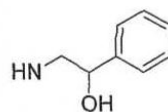
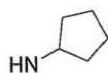
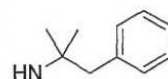
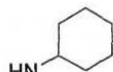
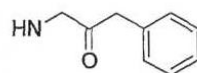
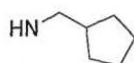
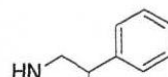
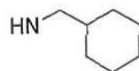
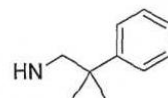
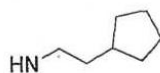
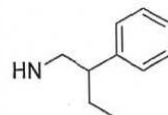
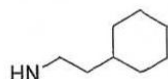
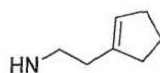
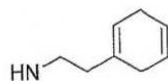
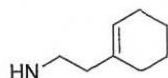
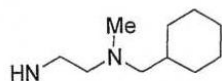
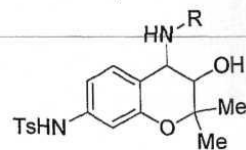
HN-CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₃HN-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH₂CH₂CH₂CH₂NHCH(CH₃)CH₃

Таблица 37



HN-R

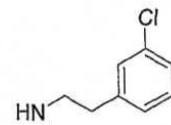
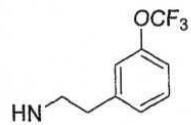
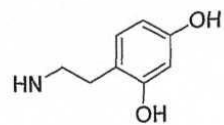
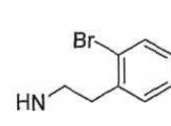
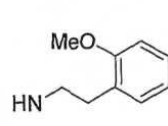
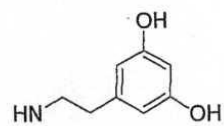
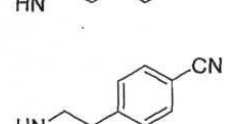
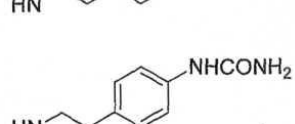
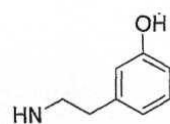
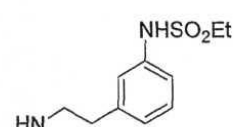
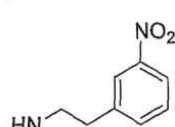
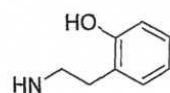
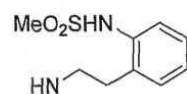
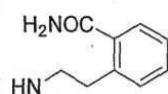
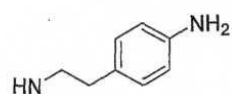
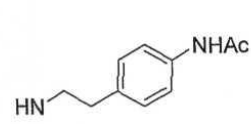
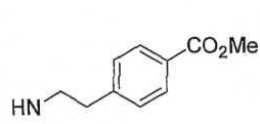
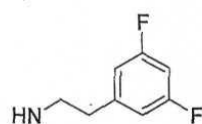
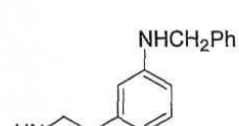
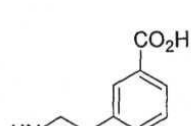
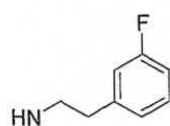
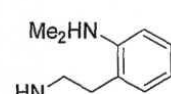
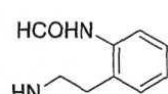
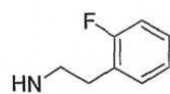
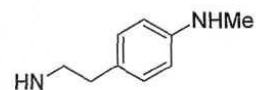
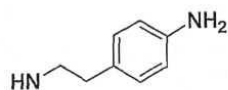
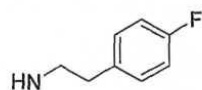
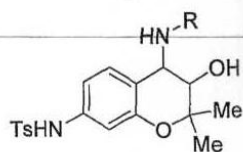


Таблица 38



HN-R

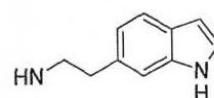
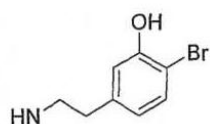
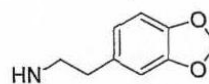
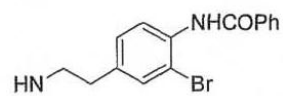
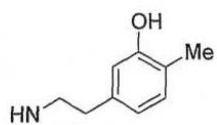
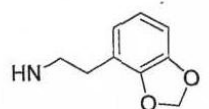
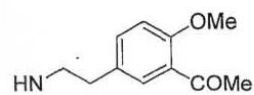
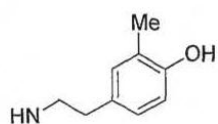
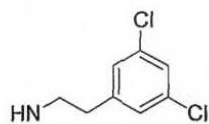
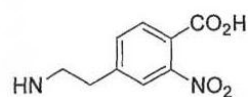
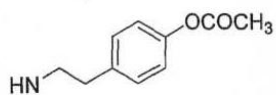
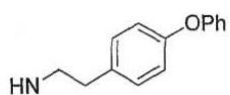
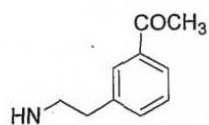
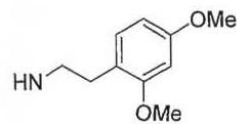
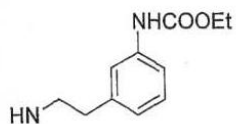
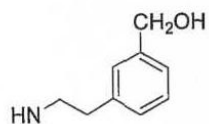
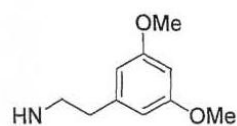
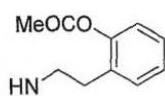
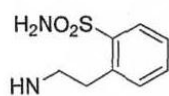
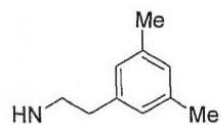
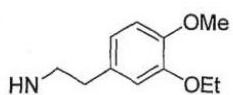
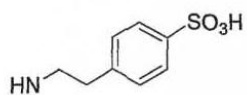
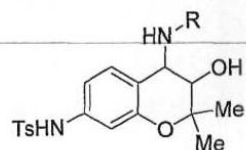


Таблица 39



HN-R

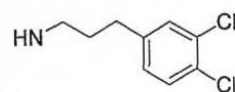
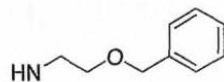
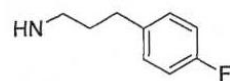
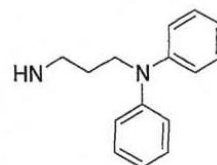
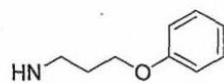
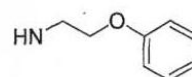
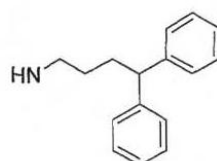
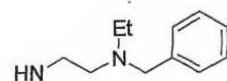
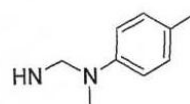
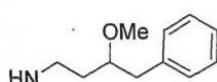
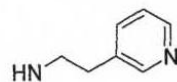
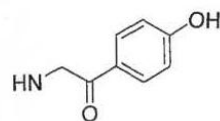
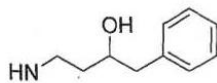
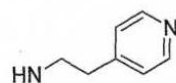
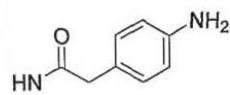
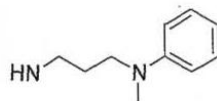
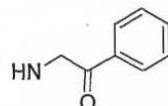
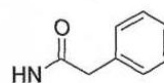
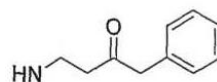
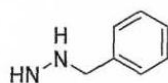
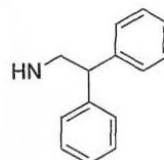
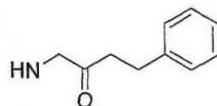
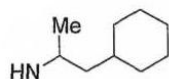
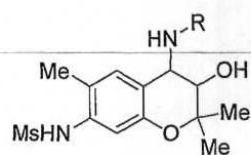
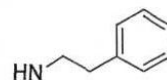


Таблица 40

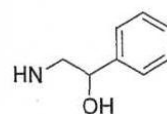
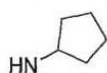


HN-R

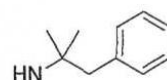
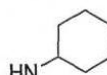
HN-Me



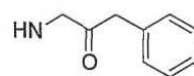
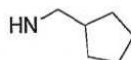
HN-Et



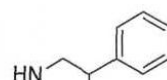
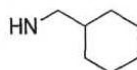
HN-CH2CH2CH3



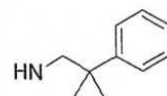
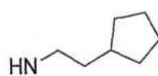
HN-CH(CH3)CH2CH3



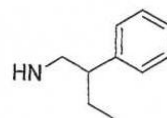
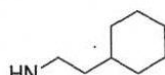
HN-CH2CH2CH2CH2CH3



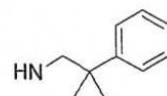
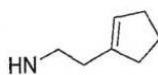
HN-CH2CH2CH2CH(CH3)CH3



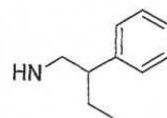
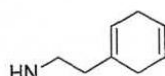
HN-CH2CH2C(CH3)2CH2CH3



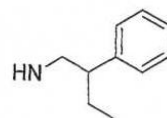
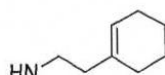
HN-CH2CH2CH2CH2CH2CH2CH3



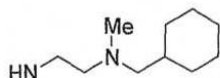
HN-CH2CH2CH2CH2CH2CH(CH3)CH3



HN-CH2CH2CH2CH2C(CH3)2CH2CH3



HN-CH(CH3)CH2CH2CH2CH2CH3



HN-CH2CH2CH2CH2CH2CH2CH2CH2CH3

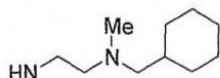
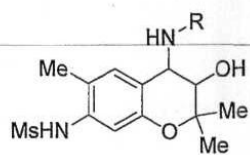


Таблица 41



HN-R

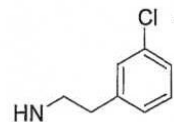
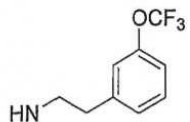
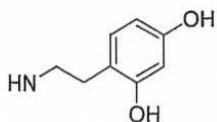
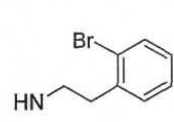
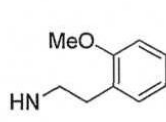
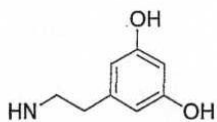
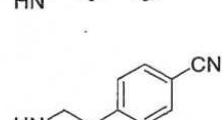
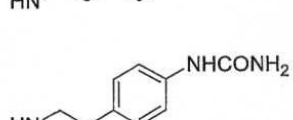
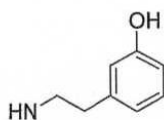
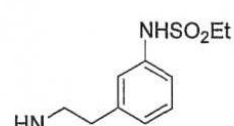
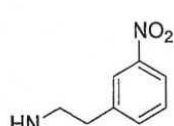
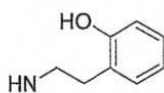
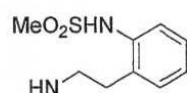
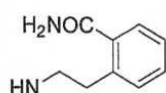
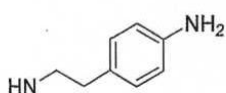
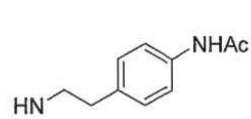
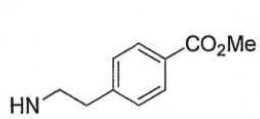
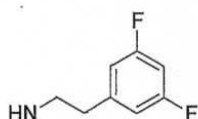
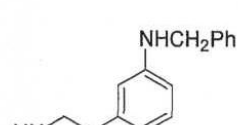
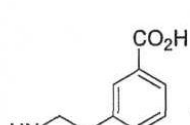
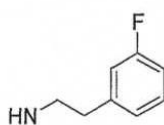
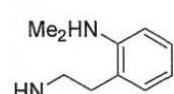
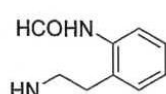
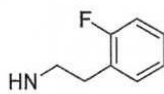
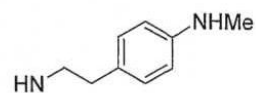
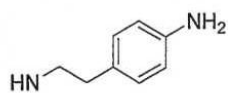
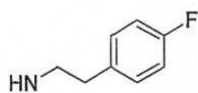
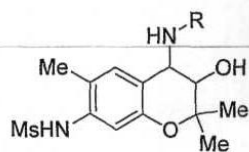


Таблица 42



HN-R

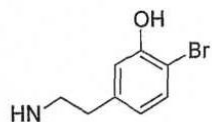
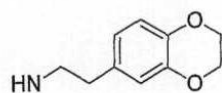
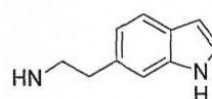
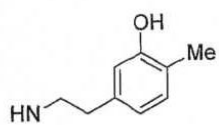
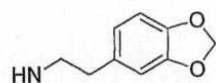
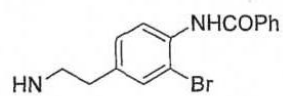
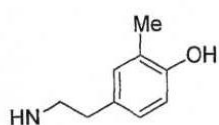
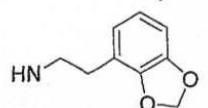
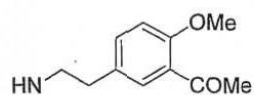
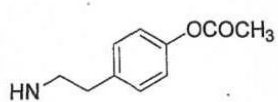
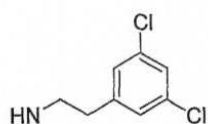
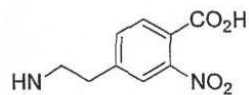
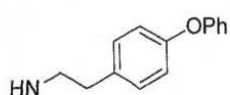
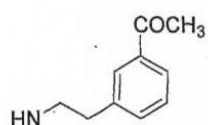
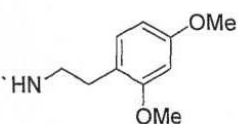
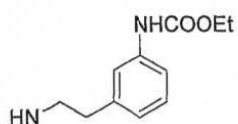
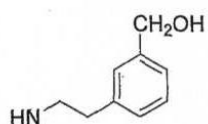
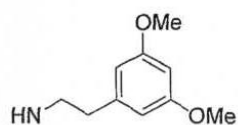
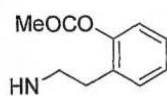
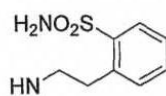
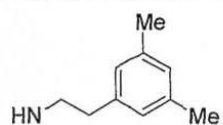
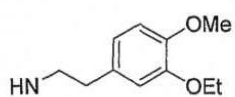
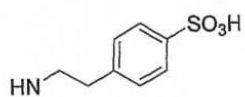
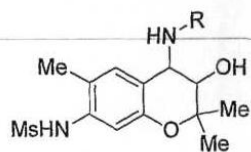


Таблица 43



HN-R

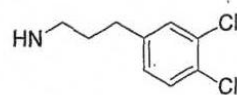
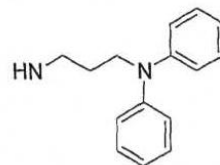
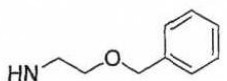
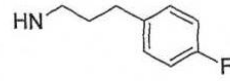
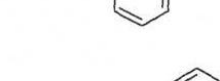
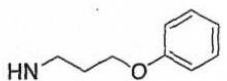
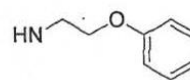
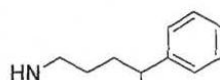
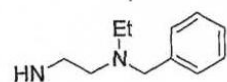
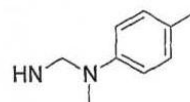
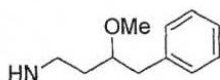
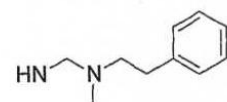
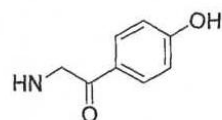
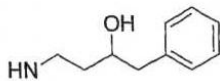
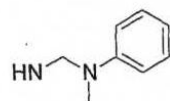
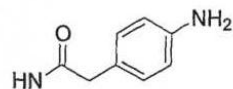
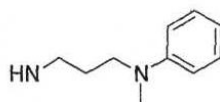
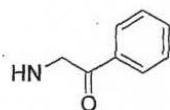
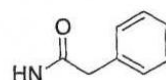
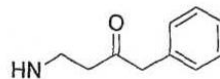
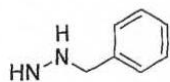
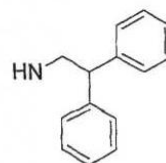
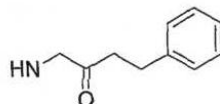
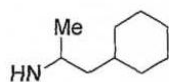
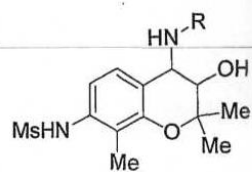
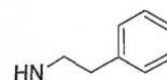


Таблица 44



HN-R

HN-Me



HN-Et

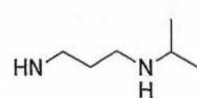
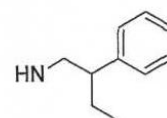
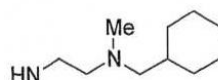
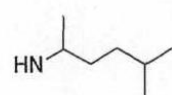
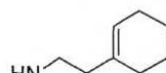
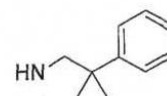
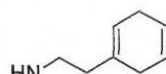
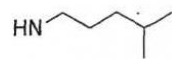
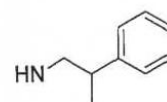
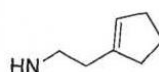
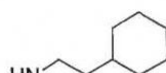
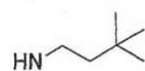
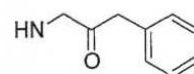
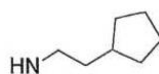
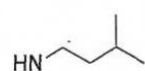
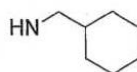
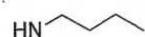
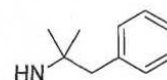
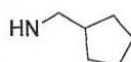
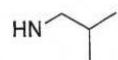
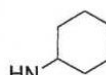
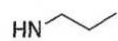
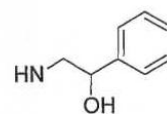
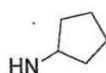
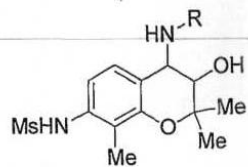


Таблица 45



HN-R

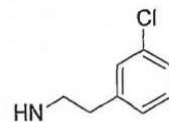
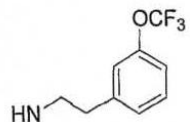
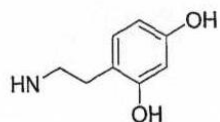
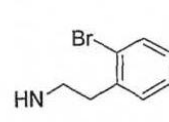
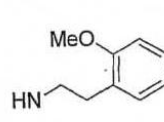
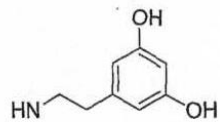
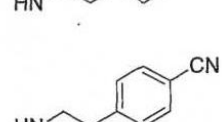
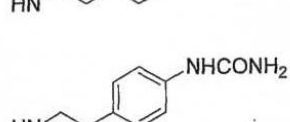
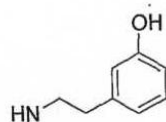
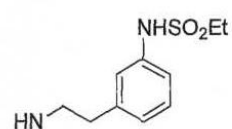
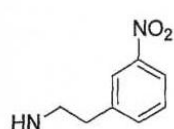
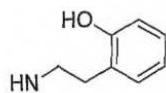
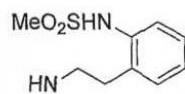
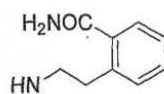
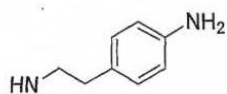
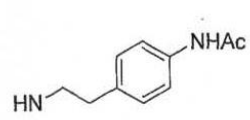
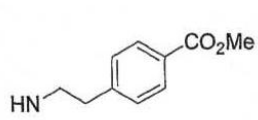
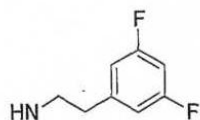
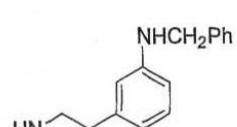
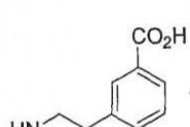
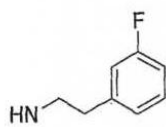
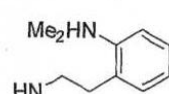
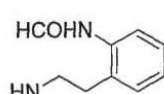
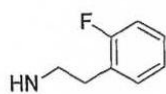
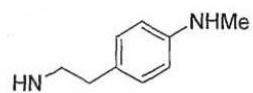
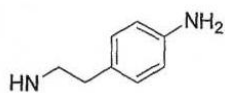
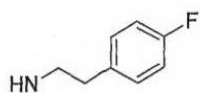
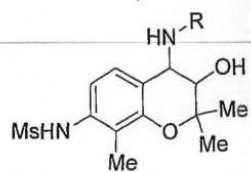


Таблица 46



HN-R

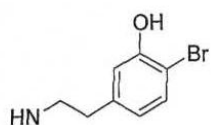
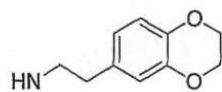
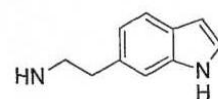
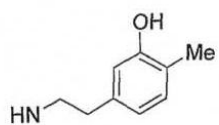
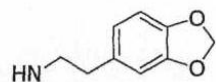
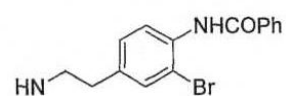
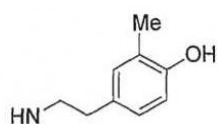
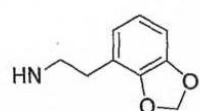
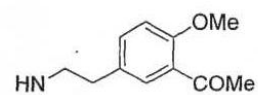
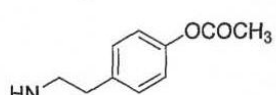
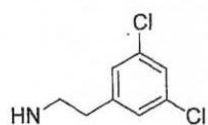
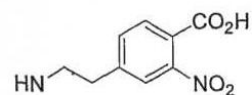
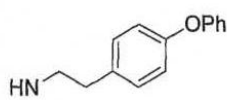
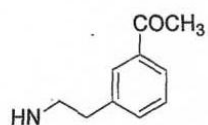
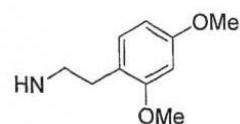
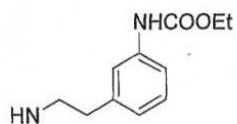
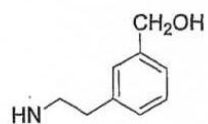
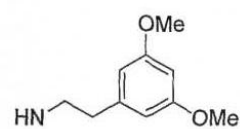
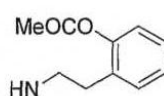
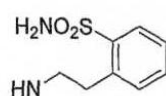
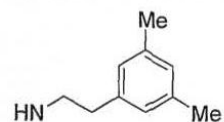
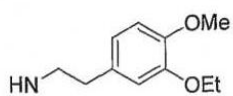
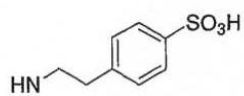
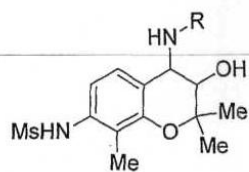


Таблица 47



HN-R

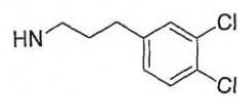
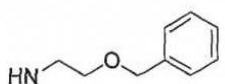
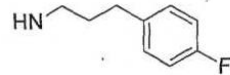
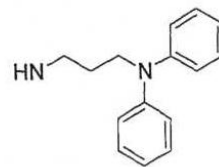
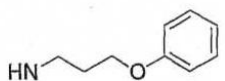
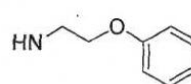
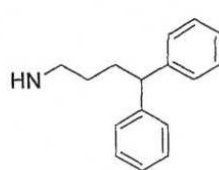
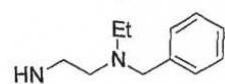
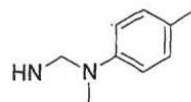
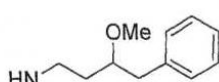
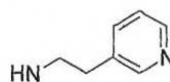
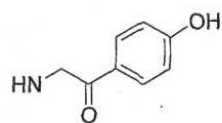
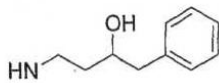
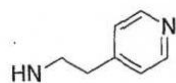
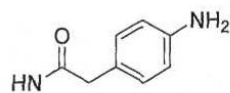
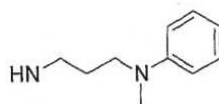
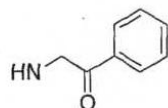
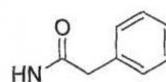
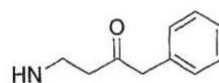
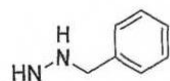
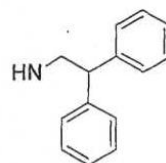
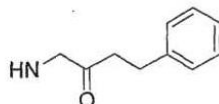
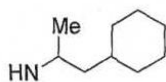
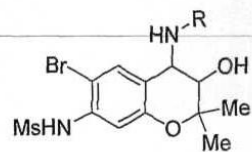
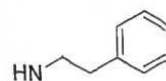


Таблица 48



HN-R

HN-Me



HN-Et

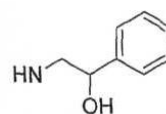
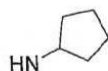
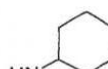
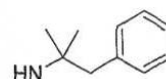
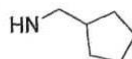
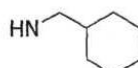
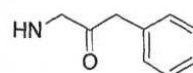
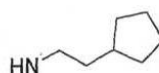
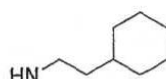
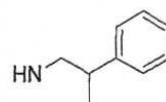
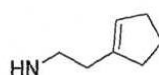
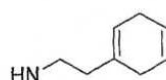
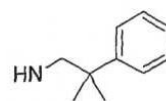
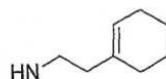
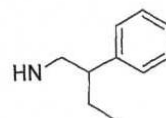
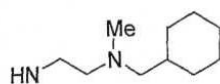
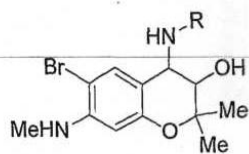
HN-CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₃HN-CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH₂CH₂CH(CH₃)CH₃HN-CH₂CH₂C(CH₃)₂CH₃HN-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃HN-CH₂CH₂CH₂C(CH₃)₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH₂CH₂CH₂CH₂NHCH(CH₃)CH₃

Таблица 49



HN-R

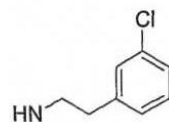
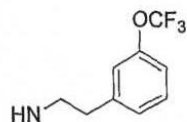
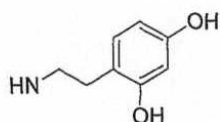
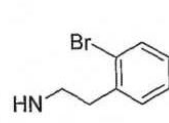
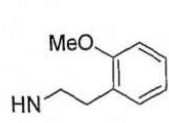
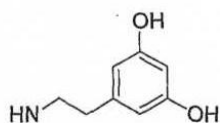
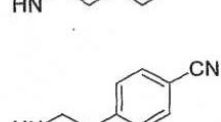
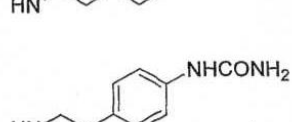
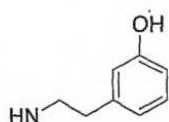
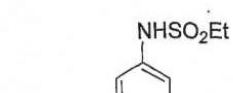
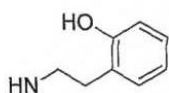
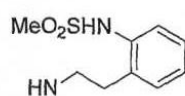
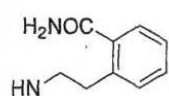
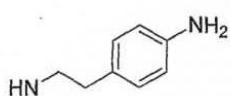
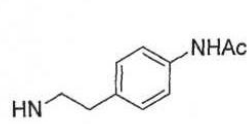
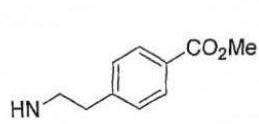
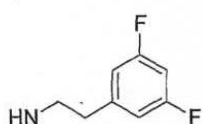
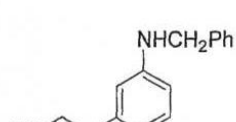
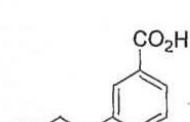
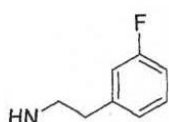
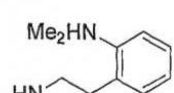
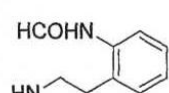
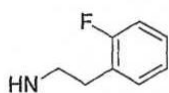
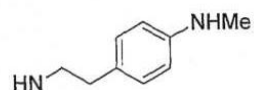
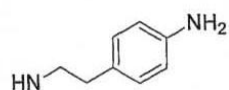
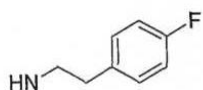
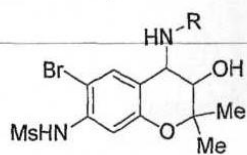


Таблица 50



HN-R

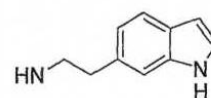
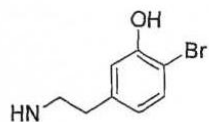
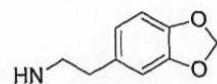
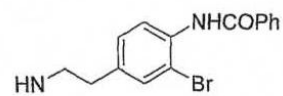
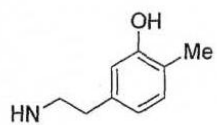
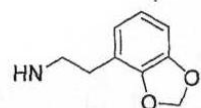
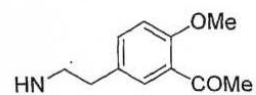
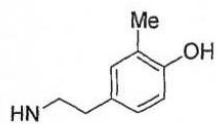
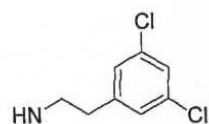
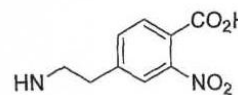
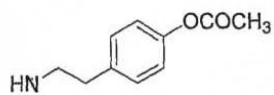
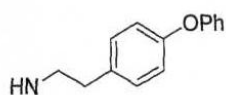
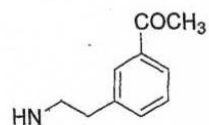
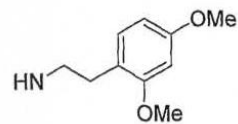
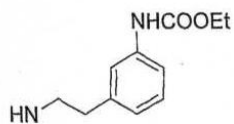
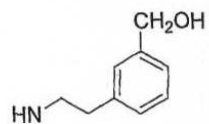
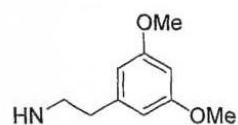
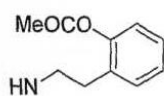
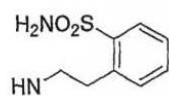
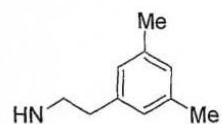
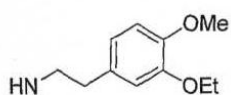
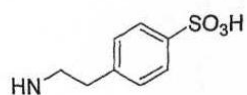
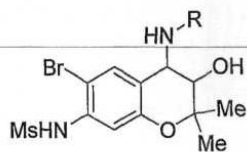


Таблица 51



HN-R

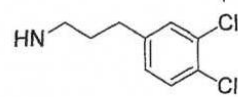
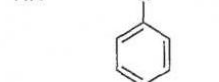
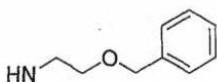
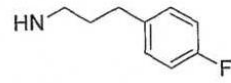
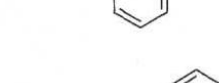
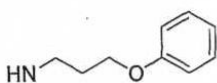
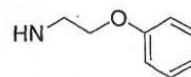
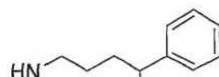
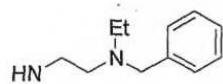
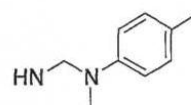
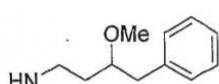
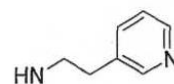
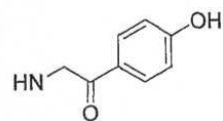
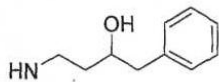
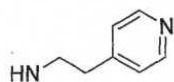
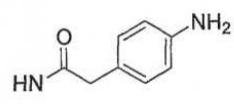
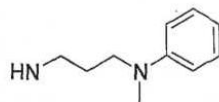
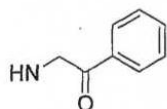
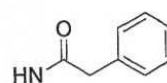
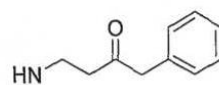
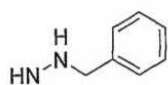
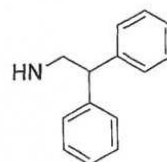
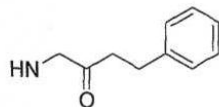
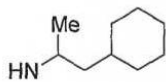
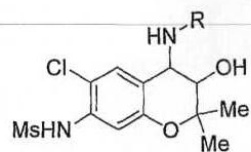
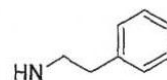


Таблица 52



HN-R

HN-Me



HN-Et

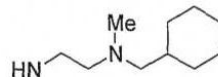
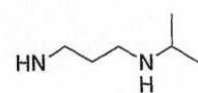
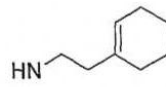
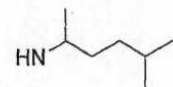
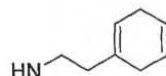
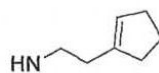
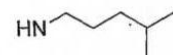
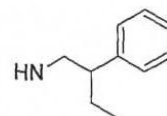
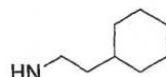
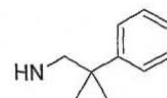
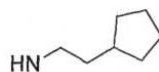
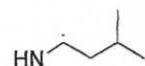
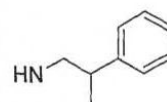
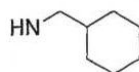
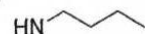
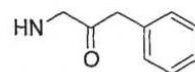
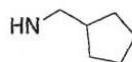
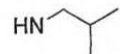
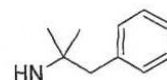
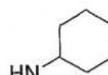
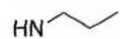
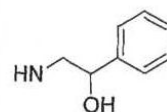
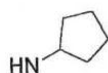
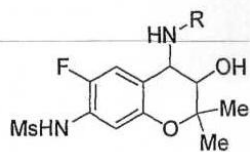


Таблица 53



HN-R

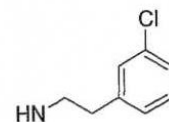
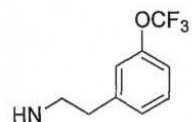
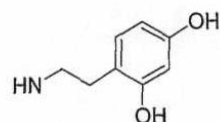
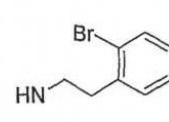
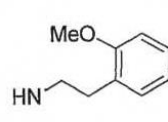
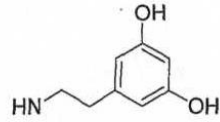
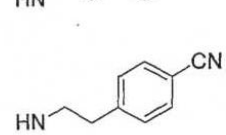
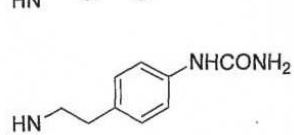
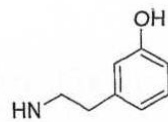
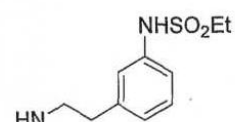
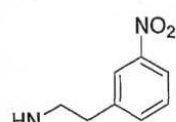
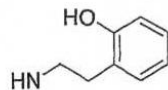
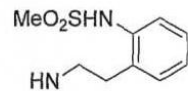
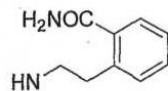
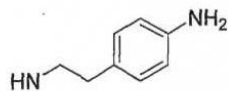
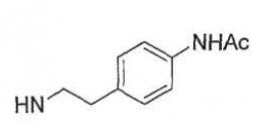
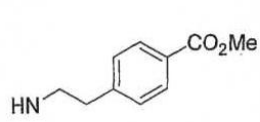
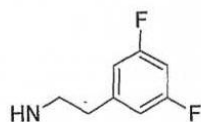
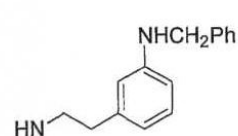
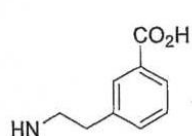
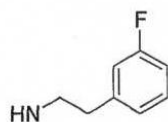
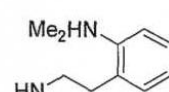
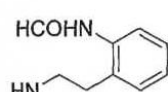
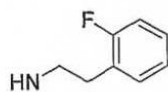
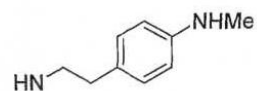
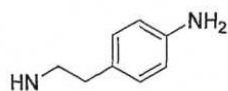
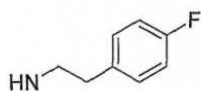
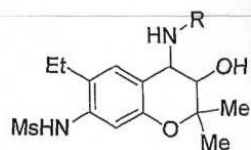


Таблица 54



HN-R

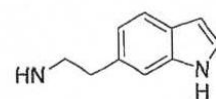
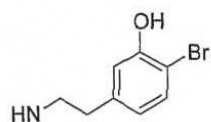
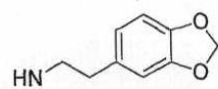
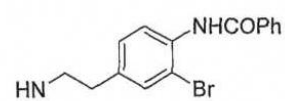
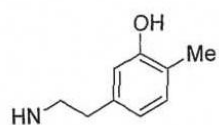
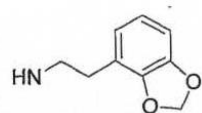
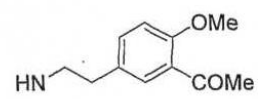
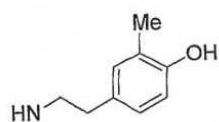
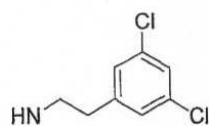
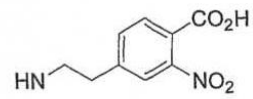
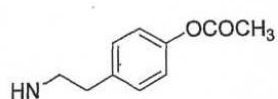
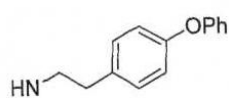
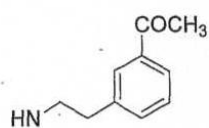
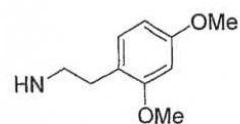
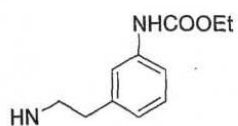
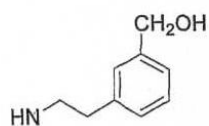
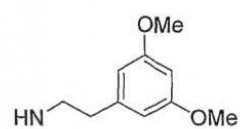
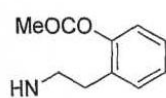
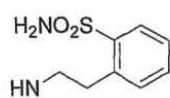
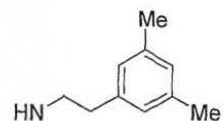
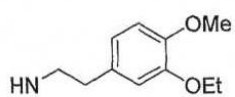
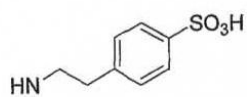
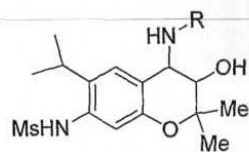
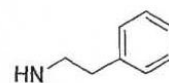


Таблица 55



HN-R

HN-Me



HN-Et

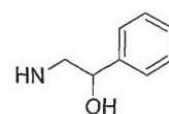
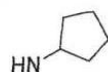
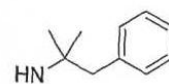
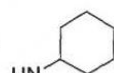
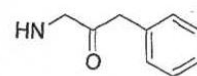
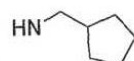
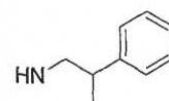
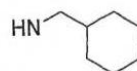
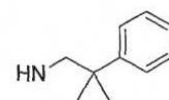
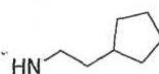
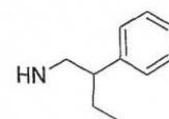
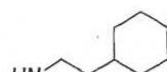
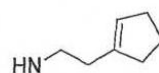
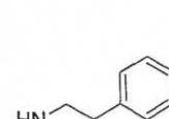
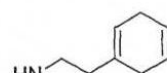
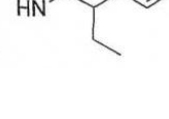
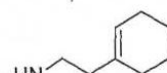
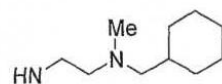
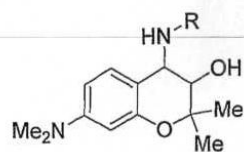
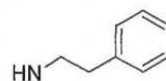
HN-CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₃HN-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂C(CH₃)₂CH₃HN-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂C(CH₃)₂CH₃HN-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃HN-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NHCH(CH₃)CH₃

Таблица 56



HN-R

HN-Me



HN-Et

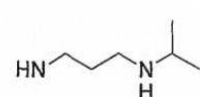
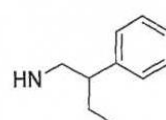
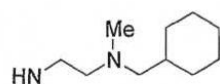
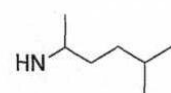
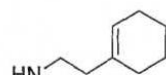
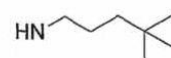
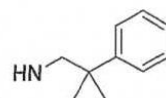
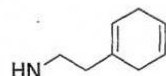
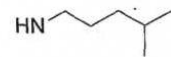
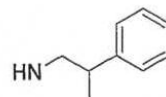
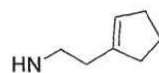
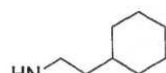
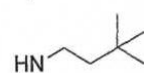
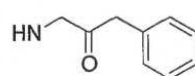
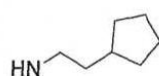
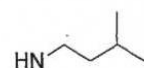
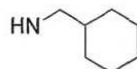
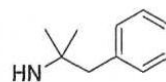
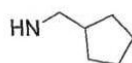
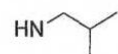
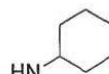
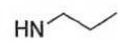
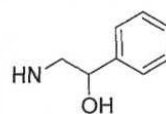
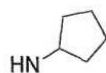
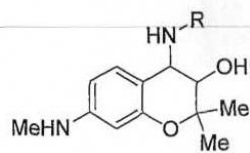
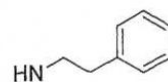


Таблица 57



HN-R

HN-Me



HN-Et

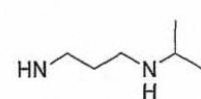
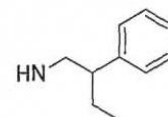
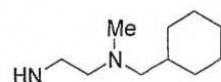
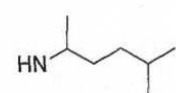
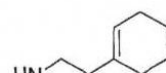
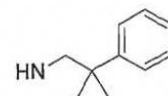
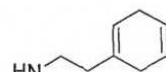
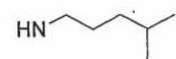
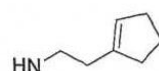
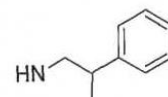
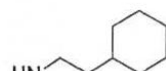
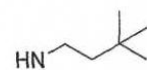
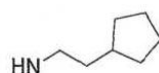
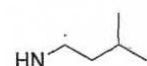
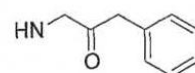
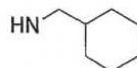
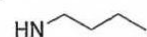
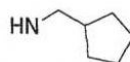
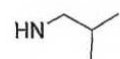
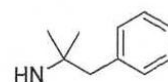
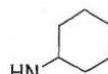
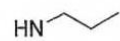
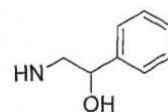
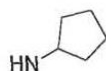
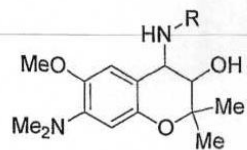
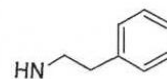


Таблица 58

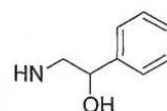
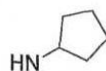


HN-R

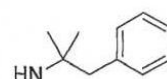
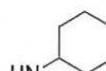
HN-Me



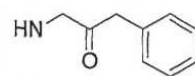
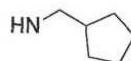
HN-Et



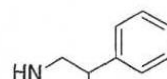
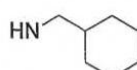
HN-CH2CH2CH3



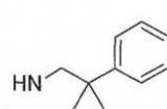
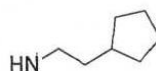
HN-CH2CH(CH3)2



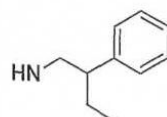
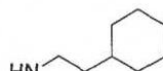
HN-CH2CH2CH2CH2CH3



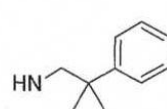
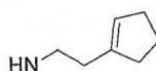
HN-CH2CH2CH(CH3)CH2CH3



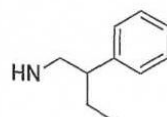
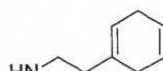
HN-CH2CH2C(CH3)3



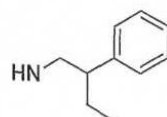
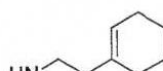
HN-CH2CH2CH2CH2CH2CH2CH3



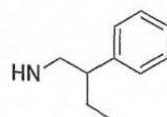
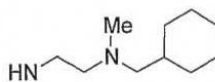
HN-CH2CH2CH2CH2CH2CH2CH2CH3



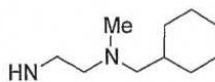
HN-CH2CH2CH2CH2CH2CH2CH2CH2CH3



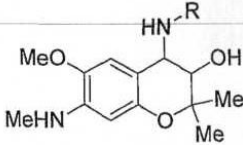

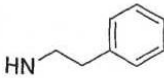
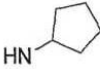

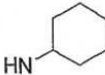
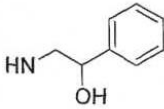
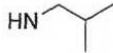
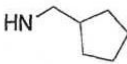
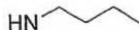
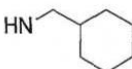
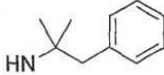
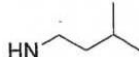
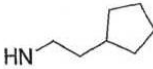
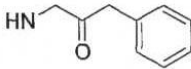
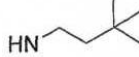
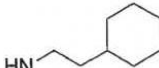

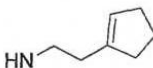
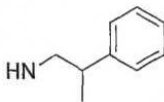
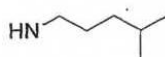
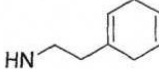
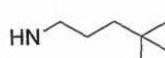
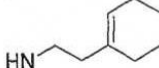
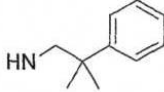
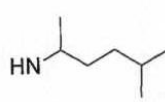
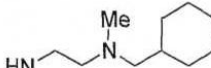
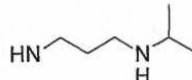
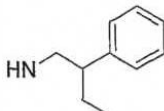
HN-CH2CH2CH2CH2CH2CH2CH2CH2CH2CH3



HN-CH2CH2CH2CH2CH2CH2CH2CH2CH2CH2CH3



Таблиця 59

		
HN-R		
HN-Me		
HN-Et		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

Сполука за даним винаходом містить асиметричні атоми вуглецю в 3-му положенні і 4-му положенні, тому існують її оптичні ізомери відносно асиметричних атомів вуглецю, і для застосування за даним винаходом можуть також використовуватися оптично активні речовини, такі як рацемічні модифікації. Більш того можуть бути включені цис- і транс-ізомери відносно конфігурації в 3-му поло-

женні і 4-му положенні, але переважним є транс-ізомер.

Більш того, якщо сполуки можуть утворювати солі, то як активні інгредієнти можуть також використовуватися їх фармацевтично прийнятні солі.

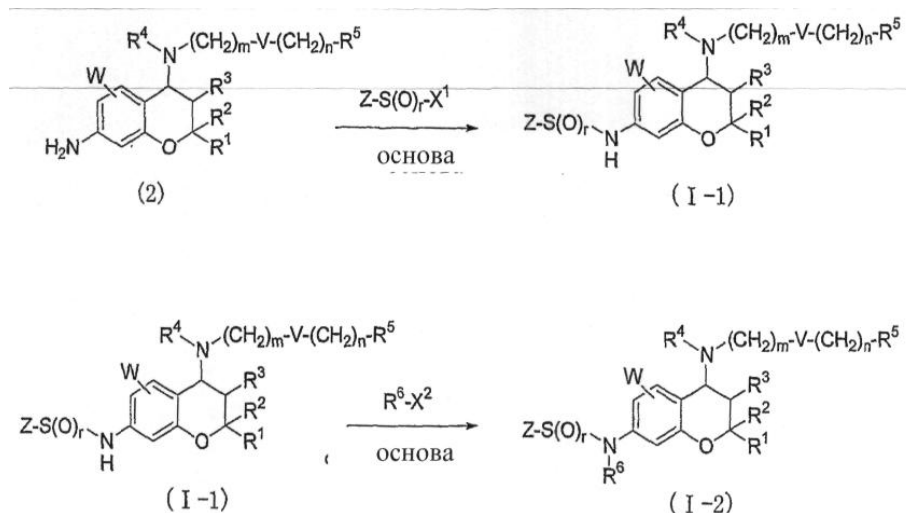
Прикладами фармацевтично прийнятної солі є такі солі, як гідрохлориди, гідроброміди, сульфати, метансульфонати, ацетати, бензоати, тартрати,

фосфати, лактати, малеати, фумарати, малати, глюконати, саліцилати, і тому подібне.

Як переважні солі можуть бути згадані гідролориди, метансульфонати і малеати.

Представлений спосіб одержання сполуки за даним винаходом.

Як представлено нижче на схемі реакцій, сполука формули (1) може бути одержана з використанням сполуки формули (2) як вихідного матеріалу.



де значення $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, m, n, V, W$ і Z визначені вище, r дорівнює 1 або 2, X^1 являє собою відхідну групу, таку як атом хлору, атом бромі, метансульфонілокси, пара-толуолсульфонілокси або трифторметансульфонілокси, і так далі, і X^2 являє собою відхідну групу, таку як атом хлору, атом бромі, атом йоду, метансульфонілокси, пара-толуолсульфонілокси або трифторметансульфонілокси, і так далі.

А саме, сполука (I-1), в якій R^6 являє собою атом водню, може бути одержана шляхом здійснення взаємодії сполуки формули (2) з $\text{Z-S(O)}_r\text{-X}^1$ в присутності основи.

Крім того, сполука (I-2), в якій R^6 являє собою C_{1-4} -алкільну групу, може бути одержана шляхом здійснення взаємодії сполуки (I-1) з $\text{R}^6\text{-X}^2$ в присутності основи.

При цьому, в тому випадку, якщо R^4 являє собою атом водню, перед здійсненням взаємодії сполуки формули (2) з $\text{Z-S(O)}_r\text{-X}^1$ в положення R^4 вводять захисну групу, таку як трет-бутоксикарбонільна група або подібна, а після введення $\text{Z-S(O)}_r\text{-X}^1$ або $\text{R}^6\text{-X}^2$ видаляють захисну групу з одержанням сполуки (I-1) або (I-2).

Введення і видалення захисної групи, такої як трет-бутоксикарбоніл, і так далі, може проводитися відповідно до будь-якого відомого способу.

Як розчинники, які використовуються при взаємодії сполуки формули (2) з $\text{Z-S(O)}_r\text{-X}^1$, можуть бути згадані наступні.

Як приклад сульфоксидного розчинника може бути згаданий диметилсульфоксид; як приклади амідних розчинників можуть бути згадані димети-

лформамід або диметилацетамід; як приклади ефірних розчинників можуть бути згадані діетиловий ефір, диметоксетан, тетрагідрофуран або циклопентилметиловий ефір; як приклади галогенових розчинників можуть бути згадані дихлорметан, хлороформ або дихлоретан; як приклади нітрільних розчинників можуть бути згадані ацетонітрил або пропіонітрил; як приклади кетонних розчинників можуть бути згадані ацетон, метилетилкетон або метилізобутилкетон; як приклади ароматичних вуглеводневих розчинників можуть бути згадані бензол і толуол; як приклади вуглеводневих розчинників можуть бути згадані гексан або гептан; і як приклад складноєфірного розчинника може бути згаданий етилацетат. Крім того, взаємодія може бути здійснена за відсутності якого-небудь розчинника. Як переважні розчинники можуть бути згадані розчинники ефірного типу.

Температура реакції, як правило, складає від -80°C до температури перегонки реакційного розчинника, переважно від -10°C до 80°C .

Мольне відношення між $\text{Z-S(O)}_r\text{-X}^1$, що вступає в реакцію, і сполукою (2) знаходиться в діапазоні 0,5-20,0, переважно 1,0-10,0.

Основа включає триалкіламіни, представлені як приклад триетиламіном і етилдіізопропіламіном; піридинові аміни представлені як приклад піридином, 2,6-лутидином, 2,6-ди-трет-бутилпіридином, 2,6-дибутил-4-метилпіридином і протоновою губчастою пластиною; і неорганічні основи, представлені як приклад гідроксидом натрію, гідроксидом калію і карбонатом калію.

Як переважні основи можуть бути згадані триетиламін, етилдїізопропіламін і піридин.

Як розчинники, що використовуються при взаємодії сполуки формули (I-1) з R^6-X^2 , можуть бути згадані наступні.

Як приклад сульфоксидного розчинника може бути згаданий диметилсульфоксид; як приклади амідних розчинників можуть бути згадані диметилформамід або диметилацетамід; як приклади ефірних розчинників можуть бути згадані діетиловий ефір, диметоксітан, тетрагідрофуран або циклопентилметиловий ефір; як приклади галогенових розчинників можуть бути згадані дихлорметан, хлороформ і дихлоретан; як приклади вітрильних розчинників можуть бути згадані ацетонітрил і пропіонітрил; як приклади кетонів розчинників можуть бути згадані ацетон, метилетилкетол і метилізобутилкетон; як приклади ароматичних вуглеводневих розчинників можуть бути згадані бензол і толуол; як приклади вуглеводневих розчинників можуть бути згадані гексан і гептан; і як приклад складноєфірного розчинника може бути згаданий етилацетат. Крім того, взаємодія може бути здійснена за відсутності якого-небудь розчинника. Як переважні розчинники можуть бути згадані кетонів розчинники і ефірні розчинники.

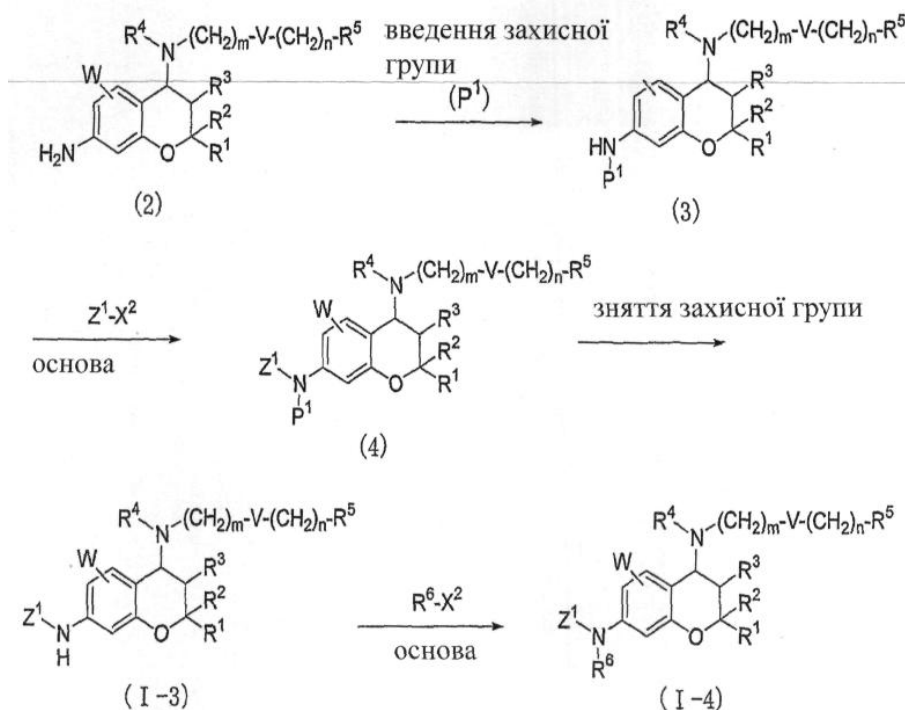
Температура реакції, як правило, складає від -80°C до температури перегонки реакційного розчинника, переважно від 20°C до температури перегонки реакційного розчинника.

Мольне відношення між R^6-X^2 , що вступає в реакцію, і сполукою (I-1) знаходиться в діапазоні 0,5-20,0, переважно 1,0-10,0.

Основа включає триалкіламіни, представлені як приклад триетиламіном і етилдїізопропіламіном; піридинові аміни представлені як приклад піридином, 2,6-лутидином, 2,6-ди-трет-бутилпіридином, 2,6-дибутил-4-метилпіридином і протоновою губчастою пластиною; і неорганічні основи, представлені як приклад гідроксидом натрію, гідроксидом калію і карбонатом калію.

Як переважна основа може бути згаданий карбонат калію.

Відповідно до способів, представлених нижче, можуть бути одержані сполуки формули (I), в якій Y являє собою одинарний зв'язок, і Z являє собою C_{1-4} -алкільну групу (де C_{1-4} -алкільна група може бути довільно заміщена 1-5 атомами галогену або фенільною групою (де фенільна група може бути довільно заміщена C_{1-4} -алкільною групою)).



де значення $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, m, n, V, W$ і X^2 визначені вище, Z^1 являє собою C_{1-4} -алкільну групу (де C_{1-4} -алкільна група може бути довільно заміщена 1-5 атомами галогену або фенільною групою (де фенільна група може бути довільно заміщена C_{1-4} -алкільною групою)), і P^1 являє собою захисну групу, таку як форміл, трет-бутоксикарбоніл і бензилоксикарбоніл, і так далі.

А саме, сполука (I-3), в якій R^6 являє собою атом водню, може бути одержана шляхом введення захисної групи (P^1) в сполуку формули (2) з

одержанням сполуки (3), здійснення взаємодії сполуки (3) з Z^1-X^2 в присутності основи з одержанням сполуки (4) з подальшим видаленням захисної групи.

Крім того, сполука (I-4), в якій R^6 являє собою C_{1-4} -алкільну групу, може бути одержана шляхом здійснення взаємодії сполуки (I-3) з R^6-X^2 в присутності основи.

При цьому в тому випадку, якщо R^4 являє собою атом водню, для введення захисних груп (P^1) для двох атомів азоту в 4-му і 7-му положеннях

агент для введення захисної групи (P^1) в сполуку формули (2) використовують в кількості двох або більше еквівалентів, або перед введенням захисної групи (P^1) в положення R^4 вводять захисну групу, таку як трет-бутоксикарбонільна група або подібна, а захисну групу видаляють одночасно із здійсненням взаємодії з Z^1-X^2 з одержанням сполуки (I-3) або відразу після неї.

Сполука (I-4), в якій R^4 являє собою атом водню, може бути одержана шляхом введення в положення R захисної групи, такої як трет-бутоксикарбонільна група або подібна, перед здійсненням взаємодії сполуки (I-3) з R^6-X^2 , з подальшим видаленням захисної групи після взаємодії з R^6-X^2 .

Введення і видалення захисної групи, такої як трет-бутоксикарбоніл, і так далі, може проводитися відповідно до будь-якого відомого способу.

Введення захисної групи (P^1) досягають шляхом обробки мурашиною кислотою/оцтовою кислотою, ангідридом кислоти або фенілформіатом, наприклад, у випадку формілу, ди-трет-

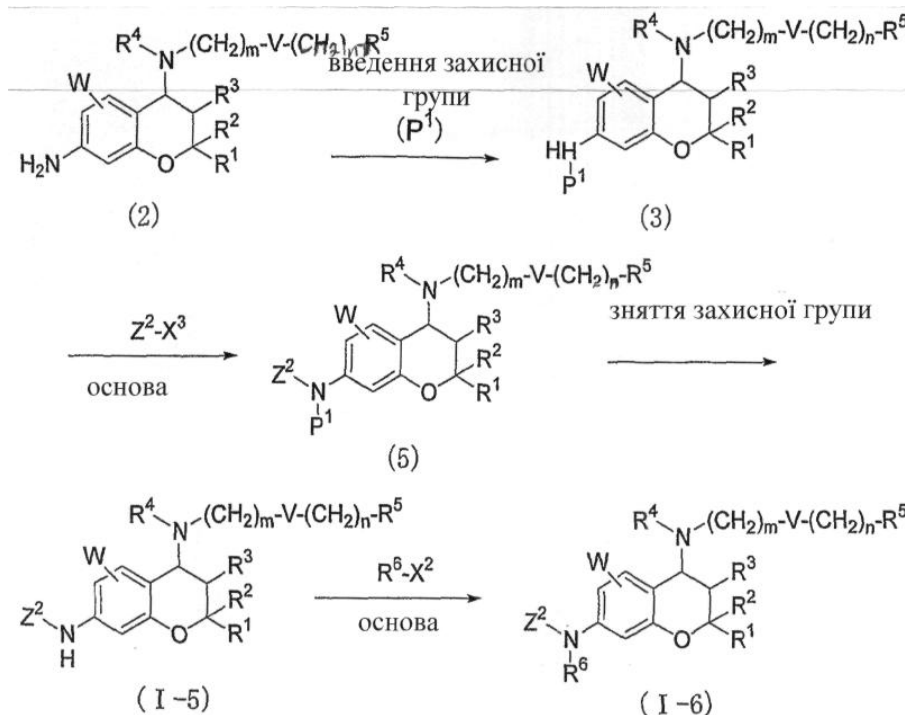
бутилдикарбонатом у випадку трет-бутоксикарбонілу, і бензилхлорформіатом у випадку бензилоксикарбонілу, відповідно до відомого способу.

Умови проведення реакції одержання сполуки (4) із сполуки (3) і Z^1-X^2 в присутності основи схожі з умовами здійснення взаємодії сполуки формули (I-1) з R^6-X^2 .

Видалення захисної групи досягають шляхом обробки відповідно до відомого способу, такого як обробка кислотою або основою, або шляхом гідролізу, і тому подібне.

Умови проведення реакції одержання сполуки (I-4) із сполуки (I-3) і R^6-X^2 в присутності основи схожі з умовами здійснення взаємодії сполуки формули (I-1) з R^6-X^2 .

Відповідно до способу, представленого нижче, можуть бути одержані сполуки формули (I), в якій Y являє собою одинарний зв'язок, і Z являє собою фенільну групу (де фенільна група може бути довільно заміщена C_{1-4} -алкільною групою).



де значення $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, m, n, V, P^1, W$ і X^2 визначені вище, Z^2 являє собою фенільну групу (де фенільна група може бути довільно заміщена C_{1-4} -алкільною групою), і X^3 являє собою відхідну групу, таку як атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду, і так далі.

А саме, сполука (I-5), в якій R^6 являє собою атом водню, може бути одержана шляхом введення захисної групи (P^1) в сполуку формули (2) з одержанням сполуки (3), здійснення взаємодії сполуки (3) з Z^2-X^3 в присутності основи з одержанням сполуки (5) з подальшим видаленням захисної групи.

Крім того, сполука (I-6), в якій R^6 являє собою C_{1-4} -алкільну групу, може бути одержана шляхом

здійснення взаємодії сполуки (I-5) з R^6-X в присутності основи.

При цьому в тому випадку, якщо R^4 являє собою атом водню, для введення захисних груп (P^1) для двох атомів азоту в 4-му і 7-му положеннях агент для введення захисної групи (P^1) в сполуку формули (2) використовують в кількості двох або більше еквівалентів, або перед введенням захисної групи (P^1) в положення R^4 вводять захисну групу, таку як трет-бутоксикарбонільна група або подібна, а захисну групу видаляють одночасно із здійсненням взаємодії з Z^2-X^3 з одержанням сполуки (I-5) або відразу після неї.

Сполука (I-6), в якій R^4 являє собою атом водню, може бути одержана шляхом введення в по-

ложення R^4 захисної групи, такої як трет-бутоксикарбонільна група або подібна, перед здійсненням взаємодії сполуки (I-5) з R^6-X^2 , з подальшим видаленням захисної групи після взаємодії з R^6-X^2 .

Введення захисної групи (P^1) досягають шляхом обробки мурашиною кислотою/оцтовою кислотою, ангідридом кислоти або фенілформіатом, наприклад, у випадку формули, ди-трет-бутидикарбонатом у випадку трет-бутоксикарбонілу, і бензилхлорформіатом у випадку бензилоксикарбонілу, відповідно до відомого способу.

Як розчинники, що використовуються при взаємодії сполуки формули (3) з Z^2-X^3 , можуть бути згадані наступні.

Як приклад сульфоксидного розчинника може бути згаданий диметилсульфоксид; як приклади амідних розчинників можуть бути згадані диметилформамід або диметилацетамід; як приклади ефірних розчинників можуть бути згадані діетиловий ефір, диметоксигетан, тетрагідрофуран або циклопентилметиловий ефір; як приклади галогенових розчинників можуть бути згадані дихлорметан, хлороформ і дихлоретан; як приклади нітрильних розчинників можуть бути згадані ацетонітрил і пропіонітрил; як приклади кетонних розчинників можуть бути згадані ацетон, метилетилкетон і метилізобутилкетон; як приклади ароматичних вуглеводневих розчинників можуть бути згадані бензол і толуол; як приклади вуглеводневих розчинників можуть бути згадані гексан і гептан; і як приклад складноефірного розчинника може бути згадано етилацетат. Крім того, взаємодія може бути здійснена за відсутності якого-небудь розчинника. Як переважні розчинники можуть бути згадані вуглеводневі розчинники, сульфоксидні розчинники і амідні розчинники.

Температура реакції, як правило, складає від -80°C до температури перегонки реакційного розчинника, переважно від 50°C до 120°C .

Мольне відношення між $Z-X$, що вступає в реакцію, і сполукою (3) знаходиться в діапазоні 0,5-20,0, переважно 1,0-10,0.

Основа включає триалкіламіни, представлені як приклад триетиламіном і етилдіізопропіламіном; піридинові аміни представлені як приклад піридином, 2,6-лутидином, 2,6-ди-трет-бутилпіридином, 2,6-дибутил-4-метилпіридином і протоновою губчастою пластиною; алкоксида металів, представлені як приклад трет-бутоксидом калію, трет-бутоксидом натрію, етоксидом натрію і етоксидом калію; і неорганічні основи представлені як приклад гідроксидом натрію, гідроксидом калію, карбонатом калію, карбонатом натрію, гідрокарбонатом калію і гідрокарбонатом натрію. Як переважні основи можуть бути згадані алкоксида металів і неорганічні основи.

У реакційну систему можуть бути додані металеві каталізатори. Металеві каталізатори включають мідні каталізатори, такі як йодид міді(I), хлорид міді(I), окисел міді(I); і паладієві каталізатори, представлені як приклад хлоридом паладію, бромідом паладію, йодидом паладію, дихлорбіс(ацетонітрил)паладієм, дихлор-

біс(бензонітрил)паладієм, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладієм, дихлорбіс(дифенілфосфіноетан)паладієм, дихлорбіс(дифенілфосфінопропан)паладієм, дихлорбіс(дифенілфосфінобутан)паладієм, ацетатом паладію, тетракистрифенілфосфінпаладієм, паладійбензиліденацетоном, і тому подібне.

У випадку застосування металевого каталізатора можуть бути додані будь-які ліганди. Ліганди включають фосфінові ліганди, представлені як приклад трифенілфосфіном, трибутилфосфіном, дифенілфосфіноетаном, дифенілфосфінопропаном і дифенілфосфінобутаном.

Видалення захисної групи досягають шляхом обробки відповідно до відомого способу, такого як обробка кислотою або основою, або шляхом гідрогенлізу, і тому подібне.

Умови проведення реакції одержання сполуки (I-6) із сполуки (I-5) і R^6-X^2 в присутності основи схожі з умовами здійснення взаємодії сполуки формули (I-1) з R^6-X^2 .

Синтез оптично активних сполук в числі сполук формули (I) може бути здійснений з використанням методів розщеплення оптичних ізомерів (опублікований патент Японії №Hei 3-141286, патент США №5097037 і Європейський патент №409165).

Крім того, синтез оптично активних сполук формули (2) може бути здійснений з використанням методів асиметричного синтезу (переклад з японського патентної публікації №Hei 5-507645 згідно з РСТ, опубліковані патенти Японії №№Hei 5-301878 і Hei 7-285983, опублікований Європейський патент №535377 і патент США №5420314).

Як описано вище, автори даного винаходу виявили, що сполука формули (I) має пролонгуючу дію на рефрактерний період. Пролонгуюча дія на рефрактерний період є одним з механізмів протиаритмічної дії і являє собою важливий індикатор оцінки ефективності лікування при клінічній аритмії. При терапії із застосуванням загальноприйнятих протиаритмічних засобів, головним механізмом дії яких є пролонгуюча дія на рефрактерний період (такими як d-соталол, що належить до ліків III класу відповідно до класифікації протиаритмічних засобів за Vaughan Williams), спостерігаються проблеми, які виражаються в індукції дуже небезпечних аритмій, які приводять до раптової смерті (серед інших таких як «тріпотіння-мерехтіння») внаслідок пролонгації потенціалу дії в м'язі шлуночка, який корелює з пролонгуючою дією на рефрактерний період, а тому є проблемою при лікуванні, головним чином, аритмії м'яза передсердь (такої як суправентрикулярна тахікардія, тріпотіння передсердь, мерехтіння передсердь, і тому подібне).

З метою розв'язання вказаних проблем автори даного винаходу провели дослідження бензопіранових сполук, які мають пролонгуючу дію на рефрактерний період, виборчу по відношенню до м'яза передсердя, але не до м'яза шлуночків, і виявили, що сполука формули (I) має пролонгуючу дію на рефрактерний період, виборчу по відношенню до м'яза передсердя, і не впливає на рефрактерний період і потенціал дії в м'язі шлуночка. Відмінність між зробленими авторами винаходу відкриттями і відомим рівнем техніки полягає в

пролонгуючій дії вказаної групи сполук на рефрактерний період, виборчій по відношенню до м'язя передсердь, що може бути підтверджено фактами відсутності впливу на тривалість потенціалу дії в ізольованому м'язі передсердь і відсутність впливу на ділянку QT електрокардіограми у анестезованої тварини. Виходячи з вищевикладеного, сполуки за даним винаходом не індукують аритмію в м'язі передсердь, а тому можуть сприяти більш безпечному в порівнянні з відомим рівнем техніки застосування у випадку аритмії, головним чином, м'язя передсердь. Технічні знання за даним винаходом корисні для терапевтичного і профілактичного застосування як засобів проти фібриляції передсердь, засобів проти тріпотіння передсердь і засобів проти тахікардії передсердь, що має відношення до пароксизмальної, хронічної, передопераційної, інтраопераційної або постопераційної аритмії передсердь, попередження прогресування, що приводить до емболії внаслідок аритмії передсердного генезу, попередження прогресування, що приводить до аритмії або тахікардії шлуночків внаслідок аритмії або тахікардії передсердь, і запобігання стану, що загрожує життю, внаслідок впливу на аритмію або тахікардію передсердь, що приводить до аритмії або тахікардії шлуночків.

Даний винахід належить до фармацевтичної композиції або ветеринарної фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (I) в ефективній для вказаних видів лікування кількості.

Як форми введення сполуки за даним винаходом можуть бути згадані форми для парентерального введення, такі як ін'єкційні розчини (ін'єкційні розчини для підшкірного, внутрішньовенного, внутрішньом'язового і інтраперитонеального введення), мазі, супозиторії, аерозолі, і тому подібне, і форми для перорального введення, такі як таблетки, капсули, гранули, пілюлі, сиропи, розчини, емульсії, суспензії, і тому подібне.

Описана вище фармацевтична або ветеринарна фармацевтична композиція містить сполуку за даним винаходом в кількості приблизно 0,01-99,5%, переважно приблизно 0,1-30%, відносно загальної маси композиції.

У доповнення до сполуки за даним винаходом або до композиції, яка містить сполуку, можуть міститися інші фармацевтично активні або ветеринарні фармацевтично активні сполуки.

Крім того, дані композиції можуть містити декілька сполук за даним винаходом.

Кількість сполуки за даним винаходом, яку необхідно вводити для лікування, може варіювати в залежності від віку, маси тіла і сприйнятливості хворого, симптоматики, і тому подібне, але, як правило, ефективна для лікування кількість становить приблизно 0,003-1,5г, переважно 0,01-0,6г, на добу для дорослої людини. Однак, за необхідності, може застосовуватися кількість, що виходить за рамки згаданого вище діапазону.

Сполуку за даним винаходом вводять в склад для введення за допомогою звичайно способів, що застосовуються в фармацевтиці.

А саме, таблетки, капсули, гранули і пілюлі для перорального введення одержують з використанням наповнювачів, таких як сахароза, лактоза,

глюкоза, крохмаль і маніт; зв'язуючих речовин, таких як гідроксипропілцелюлоза, патока, аравійська камедь, желатин, сорбіт, трагакант, метилцелюлоза і полівінілпіролідін; розпушувачів, таких як крохмаль, карбоксиметилцелюлоза або її кальцієва сіль, мікрокристалічна целюлоза і поліетиленгліколь; ковзні речовини, такі як тальк, стеарат магнію або кальцію, і двоокис кремнію; мастильних речовин, таких як лаурат натрію і гліцерин, і тому подібне.

Ін'єкційні розчини, розчини, емульсії, суспензії, сиропи і аерозолі одержують з використанням розчинників для активних компонентів, таких як вода, етиловий спирт, ізопропіловий спирт, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь і поліетиленгліколь; поверхнево-активних речовин, таких як ефір сорбіту і жирної кислоти, ефір поліоксіетиленсорбіту і жирної кислоти, ефір поліоксіетилену і жирної кислоти, поліоксіетиленовий ефір гідрогенізованої касторової олії і лецитину; суспендує речовин, таких як натрійкарбоксиметилцелюлоза, похідні целюлози, такі як метилцелюлоза, і тому подібне, і натуральні каучуки, такі як аравійська камедь, трагакант, і тому подібне; і консервантів, таких як складний ефір пара-гідроксибензойної кислоти, хлорид бензалконію, солі сорбінової кислоти, і тому подібне.

Для мазей, які являють собою фармацевтичні засоби, що всмоктуються через шкіру, наприклад, використовують білий вазелін, вазелінове масло, вищі спирти, мазі на основі Macrogol, мазі-емульсії, водні гелеподібні основи, і тому подібне.

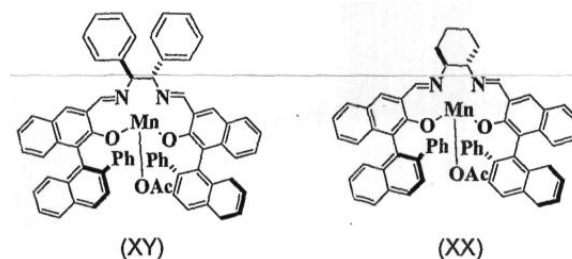
Супозиторії одержують з використанням, наприклад, какао-масел, полетиленгліколю, ланоліну, тригліцериду жирних кислот, кокосової олії, полісорбату, і тому подібне.

Приклади

Даний винахід детально проілюстрований за допомогою подальших прикладів, але даний винахід не обмежується даними прикладами.

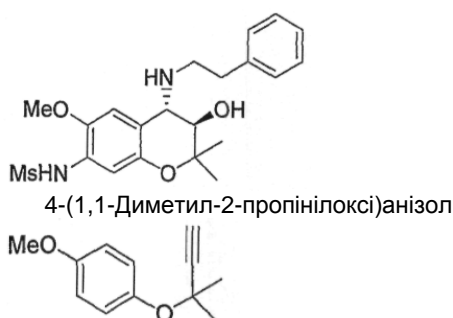
[Приклади синтезу]

Більш того, комплекс Ph,Ph-саленмарганцю (XY) і комплекс Cys,Ph-саленмарганцю (XX) означають оптично активні сполуки з представленими нижче формулами, які були синтезовані відповідно до способу, схожого з описаним в опублікованому патенті Японії №Hei7-285983.



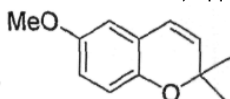
Приклад синтезу 1

N-((3R*,4S*)-3-Гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл)метансульфонамід



До розчину 4-метоксифенолу (15,0г, 121ммоль) в ацетонітрилі (75мл) при охолодженні на льоду додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундецен (23,9г, 157ммоль) і перемішували одержану суміш при 0°C протягом 30 хвилин (розчин 1). До розчину 2-метил-3-бутин-2-олу (11,7г, 139ммоль) в ацетонітрилі (75мл) при охолодженні на льоду додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундецен (23,9г, 157ммоль), перемішували одержану суміш при 0°C протягом 30 хвилин, потім додавали ангідрид трифтороцтової кислоти (25,4г, 121ммоль) і перемішували одержану суміш при 0°C протягом 30 хвилин (розчин 2). До розчину 1 додавали хлорид міді(I) (36мг, 0,36ммоль), а потім по краплях протягом 15 хвилин додавали розчин 2. Після завершення крапельного додавання температуру підвищували до кімнатної температури і перемішували суміш протягом ночі. Після завершення реакції до реакційного розчину додавали водний розчин хлориду амонію і відганяли розчинник при зниженому тиску. До залишку додавали 1М водний розчин соляної кислоти, одержану суміш екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали один раз 1М водним розчином соляної кислоти, двічі насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і один раз насиченим розчином хлориду натрію. Потім органічну фазу сушили над безводним сульфатом магнію. Після відгонки розчинника залишок безпосередньо використовували в подальшій реакції.

6-Метокси-2,2-диметил-2Н-1-бензопіран

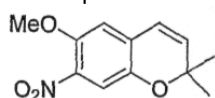


Розчин 4-(1,1-диметил-2-пропінілокси)анізола в 1,2-дихлорбензолі (50мл) перемішували при 190°C протягом 2 годин. Після завершення реакції відганяли розчинник при зниженому тиску. Залишок очищали за методом колонкової хроматографії (елюючи гексаном/хлороформом =3/1) і одержували необхідний продукт у вигляді червоної маслянистої речовини (в 2 стадії, вихід: 61%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) d: 1,41 (с, 6H), 3,75 (с, 3H), 5,64 (д, J=9,9Гц, 1H), 6,28 (д, J=9,9Гц, 1H), 6,55 (д, J=2,7Гц, 1H), 6,64-6,73 (м, 2H)

PX/MC (ESI⁺): 191 [M⁺+1]

6-Метокси-2,2-диметил-7-нітро-2Н-1-бензопіран

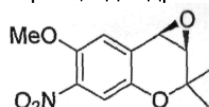


Змішаний розчин оцтової кислоти (6,2мл) і ангідриду оцтової кислоти (6,2мл), який містить 6-метокси-2,2-диметил-2Н-1-бензопіран (3,1г, 16,4ммоль), охолоджували на льоду, по краплях додавали азотну кислоту (1,37мл, 18,0ммоль), а потім перемішували суміш при 0°C протягом 1 години. Після завершення реакції до реакційного розчину додавали 1М водний розчин гідроксиду натрію, одержаний розчин екстрагували етилацетатом (150мл). Органічну фазу промивали двічі 1М водним розчином гідроксиду натрію і один раз насиченим розчином хлориду натрію. Потім органічну фазу сушили над безводним сульфатом магнію. Після відгонки розчинника залишок очищали за методом колонкової хроматографії (елюючи гексаном/етилацетатом =6/1) і одержували необхідний продукт у вигляді жовтого кристала (вихід: 79%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) d: 1,44 (с, 6H), 3,91 (с, 3H), 5,85 (д, J=9,6Гц, 1H), 6,33 (д, J=9,6Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 7,34 (с, 1H)

PX/MC (ESI⁺): 236 [M⁺+1]

(3R*,4R*)-3,4-Епокси-6-метокси-2,2-диметил-7-нітро-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран



До розчину (300мл) ацетонітрилу, який містить 6-метокси-2,2-диметил-7-нітро-2Н-1-бензопіран (10,0г, 42,5ммоль), при кімнатній температурі додавали N-метилімідазол (0,678мл, 8,50ммоль), комплекс (R,R,S,S)-Ph,Ph-саленмарганцю (XY) (880мг, 0,850ммоль) і йодозобензол (18,7мг, 85,0ммоль) і перемішували суміш протягом 2 годин. Після завершення реакції до реакційного розчину додавали водний розчин тіосульфату натрію, одержаний розчин фільтрували через броунмилерит. Одержаний фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і розчином хлориду натрію, а потім сушили над безводним сульфатом магнію. Після відгонки розчинника залишок очищали за методом колонкової хроматографії (елюючи гексаном/етилацетатом =4/1) і одержували необхідний продукт у вигляді жовтих кристалів (вихід: 75%, оптична чистота: 99,7% ee).

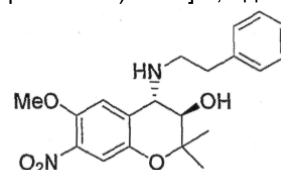
¹H-ЯМР (CDCl₃) d: 1,26 (с, 3H), 1,58 (с, 3H), 3,53 (д, J=4,3Гц, 1H), 3,90 (д, J=4,3Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 7,08 (с, 1H), 7,33 (с, 1H)

MC (EI): 251 [M⁺]

ВЕРХ: 18,6хв. (енантімер 24,1хв.)

Умови проведення ВЕРХ: chiralcel OJ-RH, MeCN/MeOH/0,01M NaCl водн. =1/3/5, 1,0мл/хв., 40°C, 256нм.

(3R*,4S*)-6-Метокси-2,2-диметил-7-нітро-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-3-ол

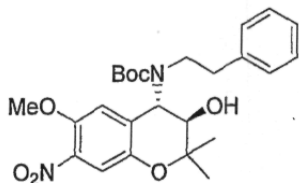


До розчину (3R*,4R*)-3,4-епокси-6-метокси-2,2-диметил-7-нітро-3,4-дигідро-2H-1-бензопірану (2,50г, 9,95ммоль) в 1,4-діоксані (5,0мл) при кімнатній температурі додавали перхлорат літію (1,06г, 9,95ммоль) і 2-(фенілетил)амін (1,50мл, 11,9ммоль) і перемішували суміш при 80°C протягом 1 години. Після завершення реакції до реакційного розчину додавали насичений водний розчин хлориду амонію і екстрагували одержаний розчин етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, а потім сушили над безводним сульфатом натрію. Після відгонки розчинника залишок очищали за методом колонкової хроматографії (елюючи гексаном/етилацетатом =6/4) і одержували необхідний продукт у вигляді оранжевої аморфної речовини (з кількісним виходом).

¹H-ЯМР (CDCl₃) d: 1,15 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 2,73-2,95 (м, 4H), 3,60 (д, J=10,0Гц, 1H), 3,68 (д, J=10,0Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 6,78 (с, 1H), 7,21-7,35 (м, 6H)

МС (EI): 372 [M⁺]

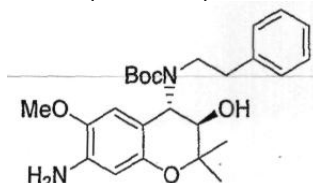
Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-7-нітро-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамат



До розчину (3R*,4S*)-6-метокси-2,2-диметил-7-нітро-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-3-олу (407мг, 1,09ммоль) і ди-трет-бутилдикarbonату (477мг, 2,19ммоль) в тетрагідрофурані (6,0мл) при 0°C додавали триетиламін (305мл, 2,19ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції до реакційного розчину додавали насичений водний розчин карбонату натрію і екстрагували одержаний розчин етилацетатом. Органічну фазу промивали 1М водним розчином соляної кислоти і насиченим розчином хлориду натрію, а потім сушили над безводним сульфатом натрію. Після відгонки розчинника залишок очищали за методом колонкової хроматографії (елюючи гексаном/етилацетатом =4/1) і одержували необхідний продукт у вигляді жовтої аморфної речовини (вихід: 88%).

МС (EI): 473 [M⁺+1]

Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-7-аміно-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамат

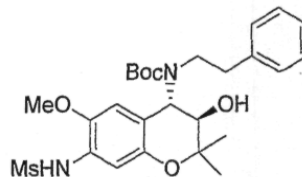


Розчин трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-7-нітро-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамату (1,32г, 2,80ммоль) і 5% паладійованого вугілля (132мг) в

метанолі (26мл) перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції реакційний розчин фільтрували через б्रोунмілерит. Після відгонки розчинника залишок очищали за методом колонкової хроматографії (елюючи гексаном/етилацетатом =4/1) і одержували необхідний продукт у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід: 94%).

PX/MC (ESI⁺): 443 [M⁺+1]

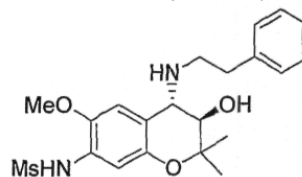
Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-7-[(метилсульфоніл)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамат



До розчину трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-7-аміно-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамату (1,16г, 2,62ммоль) в піридині (11,6мл) додавали метансульфонілхлорид (0,223мл, 2,88ммоль) при 0°C, температуру підвищували до кімнатної температури і перемішували одержану суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції до реакційного розчину додавали 1М водний розчин соляної кислоти (приблизно 30мл) для коректування значення pH до pH=5-9, а потім екстрагували суміш етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, а потім сушили над безводним сульфатом натрію. Після відгонки розчинника залишок очищали за методом колонкової хроматографії (елюючи гексаном/етилацетатом =3/1) і одержували необхідний продукт у вигляді безбарвної маслянистої речовини (вихід: 77%).

МС (EI): 520 [M⁺]

N-[(3R*,4S*)-3-Гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл]метансульфонамід



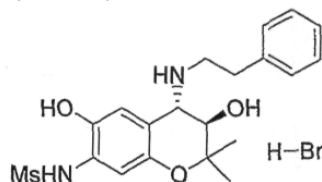
Розчин трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-7-[(метилсульфоніл)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамату (300мг, 0,577ммоль) в дихлорметані (3,0мл) охолоджували до 0°C, додавали до нього трифтороцтову кислоту (3,0мл) і перемішували одержану суміш при 0°C протягом 1 години. Після завершення реакції відганяли розчинник, очищали залишок за методом колонкової хроматографії (елюючи гексаном/етилацетатом =2/1) і одержували необхідний продукт у вигляді сірої аморфної речовини (вихід: 99%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) d: 1,12 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 2,93-3,16 (м, 4H), 3,03 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,95 (д, J=9,2Гц, 1H), 4,55 (д, J=9,2Гц, 1H), 7,02-7,32 (м, 7H)

МС (EI): 420 [M⁺]

Приклад синтезу 2

N-((3R*,4S*)-3,6-Дигідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл)метансульфонамід



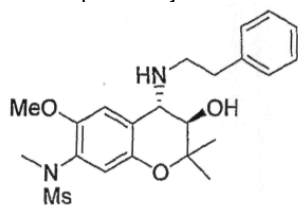
До розчину трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-7-[(метилсульфоніл)аміно]-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамату (300мг, 0,58ммоль) в дихлорметані (3,0мл) при охолодженні на льоду додавали 1М розчин трибромистого бору/дихлорметану (2,88мл, 2,88ммоль) і перемішували одержану суміш при 0°C протягом 1 години. Після завершення реакції додавали метанол, перемішували одержану суміш протягом 30 хвилин і відганяли розчинник. Залишок промивали етилацетатом і сушили одержану тверду речовину при зниженому тиску при 50°C протягом 2 годин, одержуючи тим самим гідробромід необхідного продукту у вигляді жовтої твердої речовини (вихід: 56%).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,08 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 2,99-3,11 (м, 4H), 3,00 (с, 3H), 3,89 (дд, J=6,6, 8,8Гц, 1H), 4,30 (д, J=8,8Гц, 1H), 6,12 (д, J=6,6Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,23-7,36 (м, 5H), 8,82 (с, 1H), 8,88 (шир.с, 1H), 9,35 (шир.с, 1H), 9,54 (с, 1H)

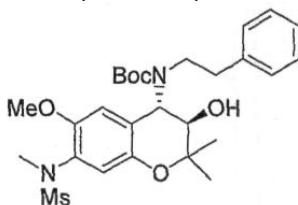
PX/MC (ESI⁺): 407 [M⁺+1], (ESI): 405 [M⁺-1]

Приклад синтезу 3

N-((3R*,4S*)-3-Гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл)-N-метилметансульфонамід



Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-7-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамат

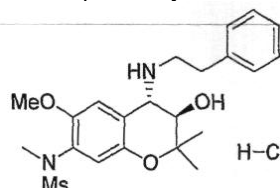


До розчину трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-7-(N-метилсульфоніламіно)-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамату (227мг, 0,423ммоль) і карбонату калію (76мг, 0,550ммоль) в ацетоні (2,3мл) при кімнатній температурі додавали метил йодид (0,040мл, 0,635ммоль) і перемішували одержану суміш протягом ночі. Після завершення реакції розчинник відганяли і додавали до залишку

воду. Одержану суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над безводним сульфатом магнію і відганяли розчинник. Залишок очищали за методом колонкової хроматографії (елюючи гексаном/етилацетатом =3/1) і одержували необхідний продукт у вигляді безбарвної аморфної речовини (вихід: 93%).

PX/MC (ESI⁺): 535 [M⁺+1], 557 [M⁺+Na]

N-((3R*,4S*)-3-Гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл)-N-метилметансульфонамід



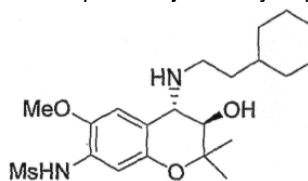
До трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-7-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамату (201мг, 0,389ммоль) при кімнатній температурі додавали 4М розчин хлороводню в 1,4-діоксані (2,01мл, 8,04ммоль) і перемішували одержану суміш при 100°C протягом 30 хвилин. Після завершення реакції відганяли розчинник. Одержану тверду речовину промивали 2-пропанолом, одержуючи тим самим гідрохлорид необхідного продукту у вигляді біло-голубої твердої речовини (вихід: 84%).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,09 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 3,02-3,19 (м, 4H), 3,10 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,00 (дд, J=5,8, 9,3Гц, 1H), 4,40 (д, J=9,3Гц, 1H), 6,28 (д, J=5,8Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 7,23-7,36 (м, 5H), 7,68 (с, 1H), 9,48 (шир.с, 1H), 9,81 (шир.с, 1H)

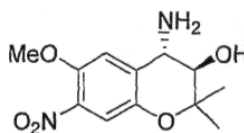
PX/MC (ESI⁺): 435 [M⁺+1]

Приклад синтезу 4

N-((3R*,4S*)-4-[(2-Циклогексилетил)аміно]-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл)метансульфонамід



(3R*,4S*)-4-Аміно-6-метокси-2,2-диметил-7-нітро-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-3-ол

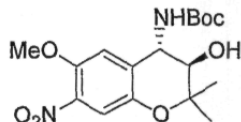


До розчину (3R*,4R*)-3,4-епокси-6-метокси-2,2-диметил-7-нітро-3,4-дигідро-2H-1-бензопірану (2,64г, 10,5ммоль) в етанолі (26мл) додавали аміачну воду (26мл) і перемішували одержану суміш в герметичній посудині при 100°C протягом 2 годин. Після завершення реакції відганяли розчинник. До залишку додавали насичений водний розчин карбонату натрію і екстрагували одержану суміш етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над

безводним сульфатом магнію, одержуючи тим самим необхідний продукт у вигляді червоної аморфної речовини (вихід: 84%).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,20 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,60 (шир.с, 3H), 3,38 (д, J=9,6Гц, 1H), 3,67 (д, J=9,6Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 7,20 (с, 1H), 7,31 (с, 1H)

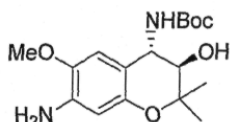
Трет-бутил{(3R*,4S*)-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-7-нітро-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-іл}карбамат



До розчину (3R*,4S*)-4-аміно-6-метокси-2,2-диметил-7-нітро-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-3-олу (2,62г, 9,77ммоль) і ди-трет-бутилдикarbonату (4,26г, 19,5ммоль) в тетрагідрофурані (52мл) при 0°C додавали триетиламін (2,72мл, 19,5ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції до реакційного розчину додавали насичений водний розчин карбонату натрію і екстрагували одержаний розчин етилацетатом. Органічну фазу промивали 1М водним розчином соляної кислоти і насиченим розчином хлориду натрію, а потім сушили над безводним сульфатом натрію. Після відгонки розчинника залишок очищали за методом колонкової хроматографії (елюючи гексаном/етилацетатом =2/1) і одержували необхідний продукт у вигляді жовтої твердої речовини (вихід: 92%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,24 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,52 (с, 9H), 1,61 (с, 1H), 3,47-3,51 (м, 1H), 3,62-3,67 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 4,72 (м, 1H), 4,87-4,94 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 7,32 (с, 1H)

Трет-бутил{(3R*,4S*)-7-аміно-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-іл}карбамат

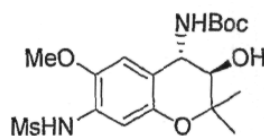


Розчин трет-бутил(3R*,4S*)-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-7-нітро-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамату (3,31г, 8,96ммоль) і 5% паладійованого вугілля (330мг) в етанолі (66мл) перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції реакційний розчин фільтрували через броун-мілерит. Після відгонки розчинника залишок очищали за методом колонкової хроматографії (елюючи хлороформом/метанолом =30/1) і одержували необхідний продукт у вигляді безбарвної аморфної речовини (вихід: 33%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,20 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,51 (с, 9H), 3,59 (д, J=8,8Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,97 (с, 1H), 4,62 (дд, J=7,4, 8,8Гц, 1H), 4,84 (д, J=7,4Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 6,59 (с, 1H)

PX/MC (ESI⁺): 339 [M⁺+1], 361 [M⁺+Na]

Трет-бутил{(3R*,4S*)-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-7-[(метилсульфоніл)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-іл}карбамат

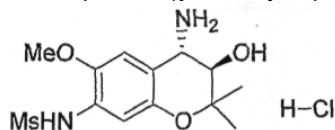


До розчину трет-бутил{(3R*,4S*)-7-аміно-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-іл}карбамату (980мг, 2,90ммоль) в піридині (9,8мл) додавали метансульфонілхлорид (0,25мл, 3,19ммоль) і перемішували одержану суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції до реакційного розчину додавали 1М водний розчин соляної кислоти (приблизно 30мл) для коректування значення pH до pH=5-9, а потім екстрагували суміш етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, а потім сушили над безводним сульфатом натрію. Після відгонки розчинника затверділий залишок промивали сумішшю метанолу і діізопропілового ефіру і одержували необхідний продукт у вигляді рожевої твердої речовини (вихід: 79%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,22 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,51 (с, 9H), 3,00 (с, 3H), 3,61 (дд, J=3,0, 8,9Гц, 1H), 3,67 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 4,69 (дд, J=8,0, 8,9Гц, 1H), 4,81 (д, J=8,0Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 7,01 (с, 1H)

PX/MC (ESI⁺): 438 [M⁺+Na], (ESI⁻): 415 [M⁻-1]

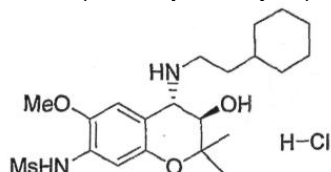
Гідрохлорид N-((3R*,4S*)-(4-Аміно-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл)метансульфонамід



До трет-бутил {(3R*,4S*)-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-7-[(метилсульфоніл)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-іл}карбамату (419мг, 1,00ммоль) при кімнатній температурі додавали 4М розчин хлороводню/1,4-діоксану (2,52мл, 10,1ммоль) і перемішували одержану суміш при 100°C протягом 30 хвилин. Після завершення реакції відганяли розчинник. Одержану тверду речовину промивали діізопропіловим ефіром, одержуючи тим самим гідрохлорид необхідного продукту у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід: 99%).

PX/MC (ESI⁺): 339 [M⁺+Na], (ESI⁻): 315 [M⁻-1]

N-((3R*,4S*)-4-[(2-Циклогексилетил)аміно]-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл)метансульфонамід



До розчину гідрохлориду N-((3R*,4S*)-4-аміно-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл)метансульфонамід (118мг, 0,34ммоль), циклогексилатацетальдегіду (63мг, 0,50ммоль) і триетиламіну (0,034мл, 0,34ммоль) в метанолі (2,4мл) при кімнатній температурі дода-

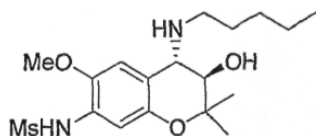
вали ціанборгідрид натрію (42мг, 0,67ммоль) і перемішували суміш при вказаній температурі протягом 2 годин. Після завершення реакції до реакційного розчину додавали воду і екстрагували одержаний розчин етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, а потім сушили над безводним сульфатом натрію. Після відгонки розчинника залишок очищали за методом колонкової хроматографії (елюючи гексаном/етилацетатом =1/2) і одержували необхідний продукт у вигляді маслянистої речовини. До маслянистої речовини у вигляді розчину в 1,4-діоксані (0,40мл) додавали 4М розчин хлороводню в 1,4-діоксані (0,40мл, 2,0ммоль) і перемішували одержану суміш при 0°C протягом 30 хвилин.

Потім додавали ізопропіловий ефір (5мл), перемішували одержану суміш протягом 30 хвилин і відфільтровували одержані кристали, одержуючи тим самим гідрохлорид необхідного продукту у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід: 34%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) d: 0,87-1,69 (м, 3H), 1,24 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 2,49-2,57 (м, 1H), 2,63-2,72 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 3,60 (д, J=9,6Гц, 1H), 3,67 (д, J=9,6Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 6,84 (с, 1H), 7,00 (с, 1H)
РХ/МС (ESI⁺): 427 [M⁺+1], (ESI⁻): 425 [M⁻-1]

Приклад синтезу 5

N-{(3R*,4S*)-3-Гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-4-(н-пентиламіно)-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл}метансульфонамід



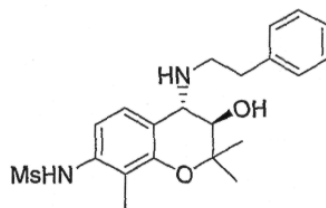
Гідрохлорид необхідного продукту у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід: 32%) одержували шляхом синтезу, схожого із згаданим вище способом.

¹H-ЯМР (CDCl₃) d: 0,90 (т, J=6,8Гц, 3H), 1,23-1,52 (м, 6H), 1,18 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 2,47-2,55 (м, 1H), 2,61-2,70 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 3,59 (д, J=9,8Гц, 1H), 3,66 (д, J=9,8Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 6,85 (с, 1H), 6,99 (с, 1H)

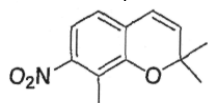
РХ/МС (ESI⁺): 387 [M⁺+1], (ESI⁻): 385 [M⁻-1]

Приклад синтезу 6

N-{(3R*,4S*)-3-Гідрокси-2,2,8-триметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл}метансульфонамід



2,2,8-Триметил-7-нітро-2H-1-бензопіран

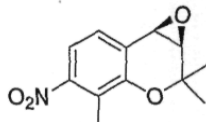


Сполуку синтезували відповідно до способу, схожого з описаним для прикладу синтезу 1 (в 2 стадії, вихід: 70%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) d: 1,46 (с, 6H), 2,36 (с, 3H), 5,78 (д, J=9,6Гц, 1H), 6,34 (д, J=9,6Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,3Гц, 1H)

МС (EI): 219[M⁺]

(3R*,4R*)-3,4-Епоксид-2,2,8-триметил-7-нітро-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран



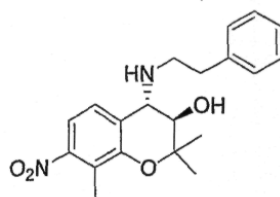
До розчину (50мл) етилацетату, який містить 2,2,8-триметил-7-нітро-2H-1-бензопіран (3,32г, 15,1ммоль), при кімнатній температурі додавали N-метилімідазол (0,482мл, 6,05ммоль) і комплекс (R,R,S)-Ph,Ph-саленмарганцю (XY) (142мг, 0,151ммоль), по краплях додавали водний розчин гіпохлориту натрію (34,1мл, 1,776ммоль/кг, 60,5ммоль) і перемішували одержану суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Після завершення реакції до реакційного розчину додавали водний розчин тіосульфату натрію і фільтрували одержаний розчин через б्रोунмілерит. Одержаний фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і водним розчином хлориду натрію, а потім сушили над безводним сульфатом магнію. Після відгонки розчинника залишок очищали за методом колонкової хроматографії (елюючи гексаном/етилацетатом =7/1) і одержували необхідний продукт у вигляді білого жовтого кристала (вихід: 78%, оптична чистота: 99% ee).

¹H-ЯМР (CDCl₃) d: 1,25 (с, 3H), 1,64 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 3,55 (д, J=4,2Гц, 1H), 3,94 (д, J=4,2Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,3Гц, 1H)

ВЕРХ: 18,7хв. (енантіомер 21,8хв.)

Умови проведення ВЕРХ: chiralcel OJ-RH, MeCN/MeOH/0,01M NaCl екв. =1/3/3, 1,0мл/хв., 40°C, 256нм.

(3R*,4S*)-2,2,8-Триметил-7-нітро-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-3-ол

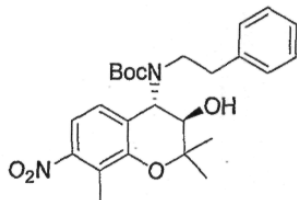


До розчину (3R*,4R*)-3,4-епоксид-2,2,8-триметил-7-нітро-3,4-дигідро-2H-1-бензопірану (600мг, 2,55ммоль) в 1,4-діоксані (1,2мл) при кімнатній температурі додавали перхлорат літію (271мг, 2,55ммоль) і 2-(фенілетил)аміно (0,384мл, 3,06ммоль) і перемішували суміш при 80°C протягом 1 години. Після завершення реакції до реакційного розчину додавали насичений розчин хлориду амонію і екстрагували одержаний розчин етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, а потім сушили над безводним сульфатом натрію. Після відгонки розчинника залишок очищали за методом колонкової хроматографії (елюючи гексаном/етилацетатом =4/1) і одержували необхідний продукт у вигляді оранжевої маслянистої речовини (вихід: 99%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,16 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,72-2,91 (м, 4H), 3,54 (д, $J=10,0\text{Гц}$, 1H), 3,67 (д, $J=10,0\text{Гц}$, 1H), 6,91 (д, $J=8,5\text{Гц}$, 1H), 7,19 (м, 6H)

МС (EI): 356 [M^+]

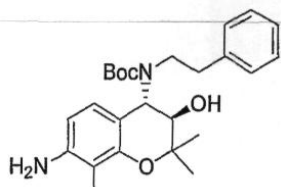
Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2,8-триметил-7-нітро-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамат



До розчину (3R*,4S*)-2,2,8-триметил-7-нітро-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-3-олу (896мг, 2,51ммоль) і ди-трет-бутилдикарбонату (1,10г, 5,03ммоль) в тетрагідрофурані (9,0мл) при 0°C додавали триетиламін (700 $\mu\text{л}$, 5,03ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції до реакційного розчину додавали насичений водний розчин карбонату натрію і екстрагували суміш етилацетатом. Органічну фазу промивали 1М водним розчином соляної кислоти і насиченим розчином хлориду натрію, а потім сушили над безводним сульфатом натрію. Після відгонки розчинника залишок очищали за методом колонкової хроматографії (елюючи гексаном/етилацетатом $\approx 4/1$) з одержанням необхідного продукту у вигляді безбарвної аморфної речовини (вихід: 86%).

МС (EI): 456 [M^+]

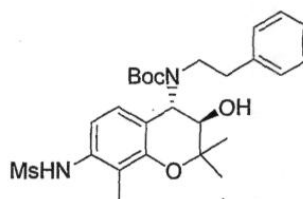
Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-7-аміно-3-гідрокси-2,2,8-триметил-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамат



Розчин трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2,8-триметил-7-нітро-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамату (980мг, 2,15ммоль) і 5% паладійованого вугілля (98мг) в етанолі (19,6мл) перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції реакційний розчин фільтрували через броун-мілерит. Після відгонки розчинника залишок очищали за методом колонкової хроматографії (елюючи гексаном/етилацетатом $\approx 3/1$) з одержанням необхідного продукту у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід: 87%).

PX/MC (ESI^+): 427 [M^++1]

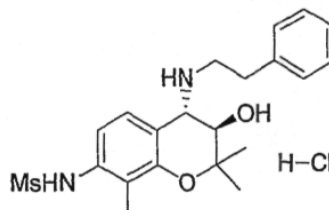
Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2,8-триметил-7-[(метилсульфоніл)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамат



До розчину трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-7-аміно-3-гідрокси-2,2,8-триметил-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамату (440мг, 1,03ммоль) в піридині (4,4мл) при кімнатній температурі додавали метансульфонілхлорид (0,31мл, 3,52ммоль) і перемішували одержану суміш при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після завершення реакції до реакційного розчину додавали 1М водний розчин соляної кислоти (приблизно 30мл) для коректування значення pH до pH=5-9, а потім екстрагували суміш етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, а потім сушили над безводним сульфатом натрію. Після відгонки розчинника залишок очищали за методом колонкової хроматографії (елюючи гексаном/етилацетатом $\approx 3/1$) і одержували необхідний продукт у вигляді безбарвної маслянистої речовини (вихід: 75%).

PX/MC (ESI^+): 527 [M^++Na], (ESI^-): 503 [M^+-1]

N-{3-гідрокси-2,2,8-триметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл}метансульфонамід



До розчину трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2,8-триметил-7-[(метилсульфоніл)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамату (390мг, 0,77ммоль) в 1,4-діоксані (3,9мл) при кімнатній температурі додавали 4М розчин хлороводню в 1,4-діоксані (1,94мл, 7,8ммоль) і перемішували одержану суміш при 100°C протягом 30 хвилин. Після завершення реакції відганяли розчинник і промивали одержану тверду речовину розчином етилацетату/гексаном $\approx 1/3$ з одержанням гідрохлориду необхідного продукту у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід: 92%).

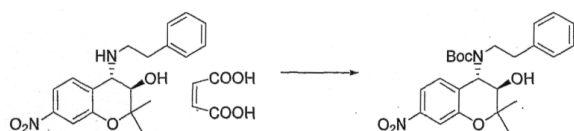
^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,08 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 3,02-3,36 (м, 4H), 4,01 (дд, $J=6,1$, 8,2Гц, 1H), 4,40 (д, $J=8,2\text{Гц}$, 1H), 6,31 (д, $J=6,1\text{Гц}$, 1H), 6,97 (д, $J=8,5\text{Гц}$, 1H), 7,22-7,34 (м, 5H), 7,66 (д, $J=8,5\text{Гц}$, 1H), 9,20 (с, 1H), 9,35 (шир.с, 1H), 9,80 (шир.с, 1H)

PX/MC (ESI^+): 405 [M^++1], (ESI^-): 403 [M^+-1]

Приклад синтезу 7

Малеат N-{(3R*,4S*)-3-Гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл}метансульфонамиду

Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-аміно-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамат



Суспензію малеату (3R*,4S*)-2,2-диметил-7-нітро-4-[(2-фенілетил)аміно]-2H-1-бензопіран-3-олу (5,20г, 11,3ммоль) в етилацетаті нейтралізували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію і сушили над сульфатом магнію. Після концентрування при зниженому тиску одержаний (3R*,4S*)-2,2-диметил-7-нітро-4-[(2-фенілетил)аміно]-2H-1-бензопіран-3-ол розбавляли тетрагідрофураном (50мл). Додавали дитрет-бутилдикарбонат (2,96г, 27,1ммоль), перемішували одержану реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 1 доби і концентрували при зниженому тиску. До одержаного залишку додавали етилацетат, одержану суміш промивали водою і насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за методом колонкової хроматографії на силікагелі (елююючи гексаном/етилацетатом =10/1) з одержанням трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-нітро-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамату (вихід: 91%).

MC (ESI⁺) m/z; 443[M⁺+1]

MC (ESI⁻) m/z; 441[M⁻-1]

Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-7-аміно-3-гідрокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамат

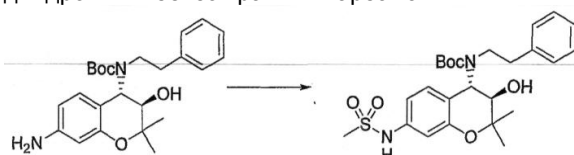


До розчину трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-нітро-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамату (4,55г, 10,3ммоль) в етанолі (91мл) додавали паладоване вугілля (230мг), додавали водень при нормальному тиску, а потім перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 доби. Реакційний розчин фільтрували через бромнілперит і концентрували фільтрат при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за методом колонкової хроматографії (елююючи гексаном/етилацетатом =5/1) з одержанням трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-7-аміно-3-гідрокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамату (вихід: 93%).

MC (ESI⁺) m/z; 413[M⁺+1]

MC (ESI⁻) m/z; 457[M⁻+45, HCO₂H адукт]

Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-[(метансульфоніл)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамат

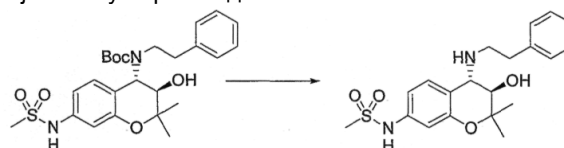


До розчину трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-7-аміно-3-гідрокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-бензопіран-4-ілкарбамату (321мг, 0,779ммоль) в тетрагідрофурані (3,2мл) додавали триетиламін (239мкл, 1,71ммоль) і при 0°C по краплях додавали метилсульфонілхлорид (60,3мкл, 0,779ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, а потім при 0°C додатково додавали метилсульфонілхлорид (60,3мкл, 0,779ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі суміш нейтралізовували додаванням насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію. До реакційного розчину додавали етилацетат, реакційний розчин промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином хлориду натрію, одержану органічну фазу сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за методом колонкової хроматографії на силікагелі (елююючи гексаном/етилацетатом =3/1) з одержанням трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-[(метансульфоніл)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-4-ілкарбамату (вихід: 65%).

MC (ESI⁺) m/z; 491[M⁺+1]

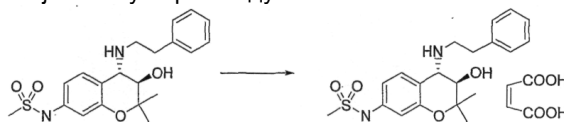
MC (ESI⁻) m/z; 489[M⁻-1]

N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-7-іл)метансульфонамід



4M розчин соляної кислоти в діоксані (24мл), який містить трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-[(метансульфоніл)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамат (1,2г, 2,4ммоль), перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До реакційного розчину додавали етилацетат, реакційний розчин промивали 1M водним розчином гідроксиду натрію і насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за методом колонкової хроматографії на силікагелі (елююючи гексаном/етилацетатом =1/1) з одержанням N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл)метансульфонамід (вихід: 58%).

Малеат N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл)метансульфонамід



До розчину N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл)метансульфонамід (66,8мг, 0,171ммоль) в етанолі по краплях додавали розчин малеїнової кислоти (22мг, 0,19ммоль) в етанолі. Після концентрування при зниженому тиску одержану тверду речовину суспендували в етила-

цетаті. Перемішували суспензію і відфільтровували тверду речовину. Тверду речовину промивали етилацетатом, сушили і одержували тим самим малеат N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл)метансульфонамід (вихід: 85%).

Біла тверда речовина:

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) d: 1,10 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 2,80-3,50 (м, 7H), 3,90 (м, 1H), 4,31 (м, 1H), 6,04 (с, 2H), 6,16 (м, 1H), 6,65 (м, 1H), 6,85 (м, 1H), 7,15-7,40 (м, 5H), 7,50 (м, 1H), 9,93 (шир., 1H)

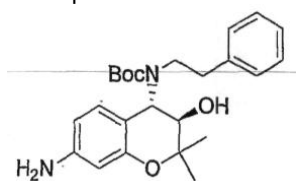
MC (ESI⁺) m/z: 391[M⁺+1]

MC (ESI⁻) m/z: 389[M⁻-1]

Приклад синтезу 8

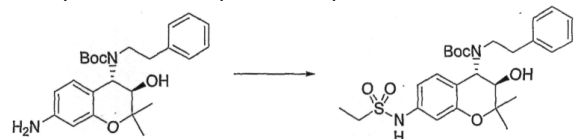
Гідрохлорид N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл)етансульфонамід

Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-7-аміно-3-гідрокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамат



Сполуку синтезували відповідно до способу синтезу, розкритого в прикладі синтезу 7.

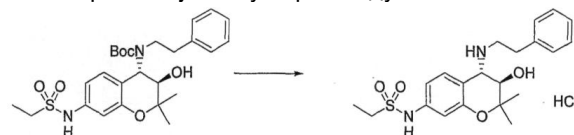
Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-7-[(етилсульфоніл)аміно]-3-гідрокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-бензопіран-4-ілкарбамат



До розчину трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-7-аміно-3-гідрокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-бензопіран-4-ілкарбамату (190мг, 0,459ммоль) в піридині (2мл) при 0°C по краплях додавали етилсульфонілхлорид (48мкл, 0,46ммоль) і перемішували одержану суміш при кімнатній температурі протягом 14 годин. До реакційного розчину додавали етилацетат, розчин промивали 1М водним розчином соляної кислоти і насиченим розчином хлориду натрію, після чого органічну фазу сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи гексаном/етилацетатом =3/1) з кількісним одержанням трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-7-[(етилсульфоніл)аміно]-3-гідрокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-бензопіран-4-ілкарбамату.

MC (ESF) m/z: 503 [M⁺-1]

Гідрохлорид N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-7-іл)етансульфонамід



Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-7-[(етилсульфоніл)аміно]-3-гідрокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-бензопіран-4-ілкарбамат (239мг, 6,473ммоль) суспендували в 4М розчині хлорводу в діоксані (4мл) і перемішували одержану суспензію при кімнатній температурі протягом 1,5 години, а потім відфільтровували тверду речовину. Тверду речовину промивали етилацетатом з одержанням гідрохлориду N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-7-іл)етансульфонамід (вихід: 66%).

Біла тверда речовина:

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) d: 1,11 (с, 3H), 1,91 (t, J=7,4Гц, 3H), 2,90-3,40 (м, 6H), 3,13 (кв, J=7,4Гц, 2H), 3,97 (м, 1H), 4,36 (м, 1H), 6,32 (м, 1H), 6,68 (м, 1H), 6,86 (м, 1H), 7,20-7,40 (м, 5H), 7,75 (м, 1H), 10,03 (с, 1H)

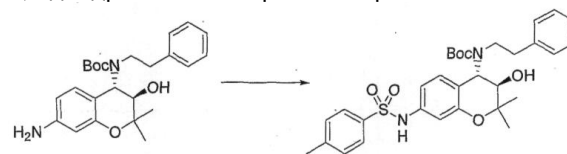
MC (ESI⁺) m/z: 405[M⁺+1]

MC (ESI⁻) m/z: 403[M⁻-1]

Приклад синтезу 9

N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-7-іл)-4-метилбензолсульфонамід

Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-[(4-метилфеніл)сульфоніламіно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-4-ілкарбамат

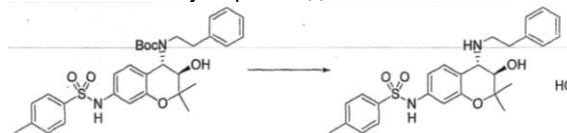


Сполуку синтезували відповідно до способу синтезу, розкритого в прикладі синтезу 7.

MC (ESI⁺) m/z: 567 [M⁺+1]

MC (ESI⁻) m/z: 565[M⁻-1]

N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-7-іл)-4-метилбензолсульфонамід



Сполуку синтезували відповідно до способу синтезу, розкритого в прикладі синтезу 8.

Біла тверда речовина:

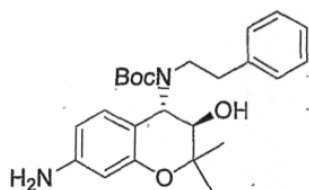
¹H-ЯМР (CDCl₃) d: 1,10 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,65-3,00 (м, 4H), 3,35-3,60 (м, 2H), 6,47 (д, J=1,9Гц, 1H), 6,59 (дд, J=1,9Гц, 8,3Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,10-7,35 (м, 7H), 7,68 (м, 2H)

(Дані ЯМР-спектроскопії одержані з використанням вільної форми одержаного вище гідрохлориду.)

Приклад синтезу 10

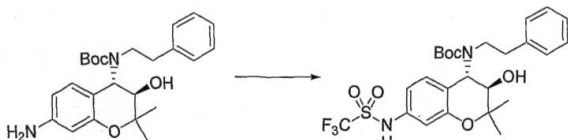
Малеат 1,1,1-трифтор-N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-7-іл)метансульфонамід

Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-7-аміно-3-гідрокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-бензопіран-4-ілкарбамат



Сполуку синтезували відповідно до способу синтезу, розкритого в прикладі синтезу 7.

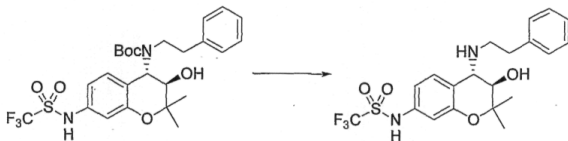
Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-((трифторметил)сульфоніламіно)-3,4-дигідро-2Н-бензопіран-4-ілкарбамат



До розчину трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-7-аміно-3-гідрокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2Н-бензопіран-4-ілкарбамату (1,04г, 2,52ммоль) в ди-хлорметані (20мл) додавали триетиламін (879мкл, 6,30ммоль) і при -78°C по краплях додавали трифторметансульфонілхлорид (424мкл, 2,52ммоль). Після перемішування протягом 1 години одержану суміш гасили додаванням насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію, нагрівали до кімнатної температури і перемішували. До реакційного розчину додавали етилацетат, розчин промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином хлориду натрію, після чого органічну фазу сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи гексаном/етилацетатом =2/1) з одержанням трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-((трифторметил)сульфоніламіно)-3,4-дигідро-2Н-бензопіран-4-ілкарбамату (вихід: 33%).

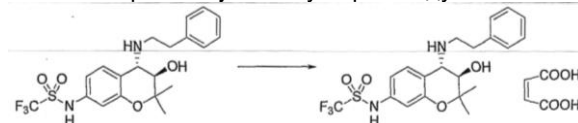
MC (ESI⁺) m/z: 543 [M⁺-1]

1,1,1-Трифтор-N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2Н-бензопіран-7-іл)метансульфонамід



Розчин трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-((трифторметил)сульфоніламіно)-3,4-дигідро-2Н-бензопіран-4-ілкарбамату (459мг, 0,844ммоль) в 4М розчині хлороводню в діоксані (9мл) перемішували при кімнатній температурі. До реакційного розчину додавали етилацетат і промивали розчин 1М водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином хлориду натрію. Після сушіння органічної фази над сульфатом магнію її концентрували при зниженому тиску з одержанням 1,1,1-трифтор-N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2Н-бензопіран-7-іл)метансульфонамід (вихід: 91%) у вигляді безбарвного сиропу.

Малеат 1,1,1-трифтор-N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2Н-бензопіран-7-іл)метансульфонамід



До розчину 1,1,1-трифтор-N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2Н-бензопіран-7-іл)метансульфонамід (343мг, 0,773ммоль) в етанолі (6мл) по краплях додавали розчин maleїнової кислоти (100мг, 0,862ммоль) в етанолі (1мл) і концентрували одержаний реакційний розчин при зниженому тиску. Одержану тверду речовину суспендували в етилацетаті, перемішували одержану суспензію при кімнатній температурі і відфільтровували тверду речовину з одержанням maleату 1,1,1-трифтор-N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2Н-бензопіран-7-іл)метансульфонамід (вихід: 65%).

Біла тверда речовина:

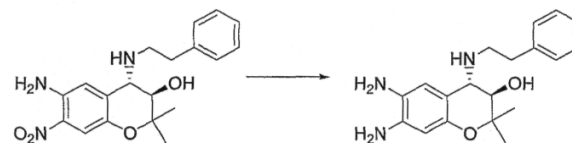
¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,08 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 2,85-3,40 (м, 4H), 3,89 (дд, J=4,0Гц, 6,0Гц, 1H), 4,30 (д, J=6,0Гц, 1H), 6,11 (д, J=4,0Гц, 1H), 6,16 (с, 2H), 6,55 (м, 1H), 6,70 (м, 1H), 7,15-7,40 (м, 6H)

MC (ESI⁺) m/z: 445 [M⁺+1]

MC (ESI⁻) m/z: 443 [M⁻-1]

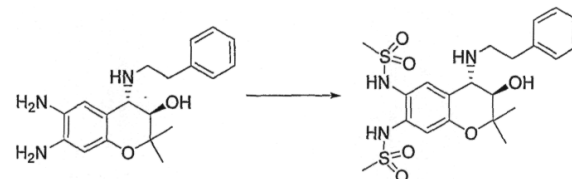
Приклад синтезу 11

N-(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-6-[(метилсульфоніл)аміно]-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2Н-бензопіран-7-іл)метансульфонамід (3R*,4S*)-6,7-діаміно-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]бензопіран-3-ол



Під струменем газоподібного водню при тиску 1атм. розчин етанолу (200мл), який містить (3R*,4S*)-6-аміно-2,2-диметил-7-нітро-4-[(2-фенілетил)аміно]бензопіран-3-ол (10,0г, 28,0ммоль) і 5% паладоване вугілля (AER-типу, 1г) перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реакційний розчин фільтрували через брουνмілерит і концентрували одержаний фільтрат при зниженому тиску задержанням (3R*,4S*)-6,7-діаміно-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]бензопіран-3-олу (вихід: 98%).

N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-6-[(метилсульфоніл)аміно]-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2Н-бензопіран-7-іл)метансульфонамід



До розчину трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-7-аміно-3-гідрокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2Н-бензопіран-4-ілкарбамату (186мг, 0,569ммоль) в піридині (2мл) при 0°C по краплях додавали мети-

лсульфонілхлорид (88,2мкл, 1,14ммоль) і перемішували одержану суміш при кімнатній температурі протягом 14 годин. До реакційного розчину додавали етилацетат, розчин промивали 1М водним розчином соляної кислоти. Водну фазу екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за методом обернено-фазової колонкової хроматографії (елюючи ацетонітрилом/водою =1/1) з одержанням N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-6-[(метилсульфоніл)аміно]-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-7-іл)-N-метилметансульфонаміду (вихід: 15%).

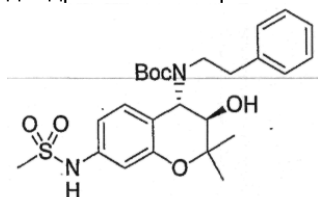
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 1,14 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 2,90-3,30 (м, 10H), 3,96 (дд, J=6,0Гц, 9,0Гц, 1H), 4,38 (д, J=9,0Гц, 1H), 6,34 (д, J=6,0Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 7,20-7,35 (м, 5H), 7,84 (с, 1H), 9,07 (м, 2H)

МС (ESI⁺) m/z: 482 [M⁺-1]

Приклад синтезу 12

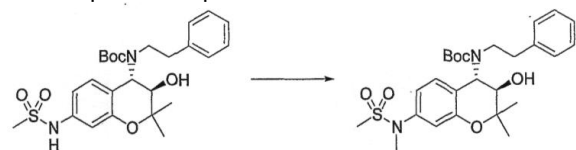
Гідрохлорид N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-7-іл)-N-метилметансульфонаміду

Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-[(метилсульфоніл)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-4-ілкарбамат



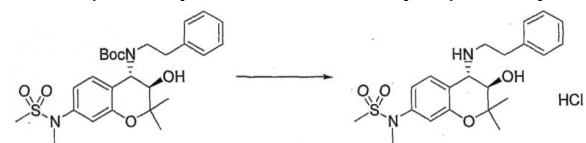
Сполуку синтезували відповідно до способу синтезу, розкритого в прикладі синтезу 7.

Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-[N-метил-N-(метилсульфоніл)аміно]-3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-ілкарбамат



У розчині трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-(метансульфоніл)аміно-3,4-дигідро-2H-бензопіран-4-ілкарбамату (500мг, 1,02ммоль) в ацетоні (5,4мл) суспендували карбонат калію (в надлишку), додавали до одержаної суспензії метилйодид (152мкл, 2,04ммоль) і перемішували одержану суміш при кімнатній температурі протягом декількох діб. До реакційного розчину додавали етилацетат, розчин промивали водою і насиченим розчином хлориду натрію, після чого органічну фазу сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи гексаном/етилацетатом =3/1) з одержанням трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-[N-метил-N-(метилсульфоніл)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-4-ілкарбамату (вихід: 81%).

МС (ESI⁺) m/z: 505 [M⁺+1]
Гідрохлорид N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-7-іл)-N-метил-N-метансульфонаміду



4М розчин соляної кислоти в діоксані, який містить трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-[N-метил-N-(метилсульфоніл)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-4-ілкарбамат (418мг, 0,828ммоль), перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, потім відфільтровувати тверду речовину. Тверду речовину промивали етилацетатом з одержанням гідрохлориду N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-7-іл)-N-метил-N-метансульфонаміду (вихід: 75%).

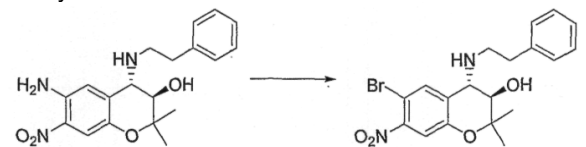
Біла тверда речовина:

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 1,12 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 2,92-3,19 (м, 4H), 2,94 (с, 3H), 3,21 (с, 3H), 4,00 (м, 1H), 4,41 (м, 1H), 6,30 (м, 1H), 6,92 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 7,2-7,4 (м, 5H), 7,75 (м, 1H)

МС (ESI⁺) m/z: 405 [M⁺+1]

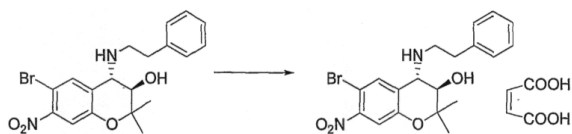
Приклад синтезу 13

N-((3R*,4S*)-6-бром-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-7-іл)-N-метил-N-метансульфонаміду (3R*,4S*)-6-бром-2,2-диметил-7-нітро-4-[(2-фенілетил)аміно]бензопіран-3-олу



До розчину (3R*,4S*)-6-аміно-2,2-диметил-7-нітро-4-[(2-фенілетил)аміно]бензопіран-3-олу в оцтовій кислоті/бромистоводневій кислоті (1/1, 60мл) при -20°C протягом 45 хвилин по краплях додавали водний розчин нітриту натрію (965мг, 14,0ммоль/7мл води) і перемішували одержаний розчин при вказаній температурі протягом 5 хвилин. Реакційний розчин додавали до охолодженого при -20°C розчину броміду міді(I) (3,01г, 21,0ммоль) в бромистоводневій кислоті (30мл), після перемішування при вказаній температурі протягом 2 годин нагрівали розчин до кімнатної температури і додатково перемішувати до припинення виділення бульбашок. До реакційного розчину додавали етилацетат, одержаний реакційний розчин промивали водою, аміачною водою і насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, а потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи гексаном/етилацетатом =3/1) з одержанням (3R*,4S*)-6-бром-2,2-диметил-7-нітро-4-[(2-фенілетил)аміно]бензопіран-3-олу (вихід: 85%).

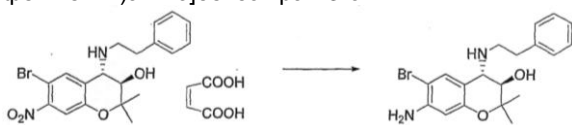
Малеат(3R*,4S*)-6-бром-2,2-диметил-7-нітро-4-[(2-фенілетил)аміно]бензопіран-3-олу



До розчину (3R*,4S*)-6-бром-2,2-диметил-7-нітро-4-[(2-фенілетил)аміно]бензопіран-3-олу (5,0г, 12ммоль) в етанолі (50мл) при кімнатній температурі по краплях додавали розчин maleїнової кислоти (1,5г, 13ммоль) в етанолі. Одержану тверду речовину відфільтровувати, промивали етанолом, а потім сушили з одержанням maleату (3R*,4S*)-6-бром-2,2-диметил-7-нітро-4-[(2-фенілетил)аміно]бензопіран-3-олу (вихід: 73%).

MC (ESI⁺) m/z: 421 [M⁺+1]

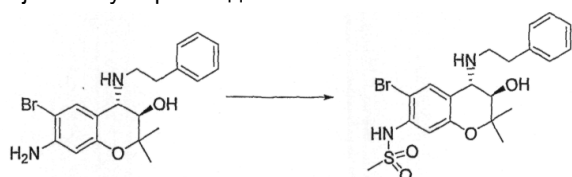
(3R*,4S*)-7-аміно-6-бром-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]бензопіран-3-ол



Maleат (3R*,4S*)-6-бром-2,2-диметил-7-нітро-4-[(2-фенілетил)аміно]бензопіран-3-олу суспендували в етилацетаті, одержану суспензію нейтралізовували додаванням 1М водного розчину гідроксиду натрію, а потім промивали 1М водним розчином гідроксиду натрію і насиченим розчином хлориду натрію. Одержану органічну фазу сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. До розчину одержаного (3R*,4S*)-6-бром-2,2-диметил-7-нітро-4-[(2-фенілетил)аміно]бензопіран-3-олу (2,46г, 5,84ммоль) в етанолі (25мл) додавали воду (5мл) і залізний порошок (1,08г, 19,3ммоль) і при кімнатній температурі по краплях додавали концентровану соляну кислоту (246мкл). Після перемішування при 70°C протягом 3 годин розчин залишали остигати до кімнатної температури. До реакційного розчину додавали етилацетат і промивали одержаний розчин 1М водним розчином гідроксиду натрію і насиченим розчином хлориду натрію (в ході цієї процедури емульсію видаляли шляхом фільтрації через бромнілмерит). Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, а потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи гексаном/етилацетатом = від 5/1 до 4/1) з одержанням (3R*,4S*)-7-аміно-6-бром-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]бензопіран-3-олу (вихід: 65%).

MC (ESI⁺) m/z: 391 [M⁺+1]

N-[(3R*,4S*)-6-бром-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-7-іл]метансульфонамід



До розчину (3R*,4S*)-7-аміно-6-бром-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]бензопіран-3-олу (1,48г, 3,78ммоль) в піридині (15мл) при 0°C по краплях додавали метансульфонілхлорид (29мкл,

3,78ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом декількох хвилин одержану суміш гасили додаванням 1М водного розчину соляної кислоти. До реакційного розчину додавали етилацетат, розчин промивали 1М водним розчином соляної кислоти і насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи гексаном/етилацетатом = 1/1) з одержанням N-[(3R*,4S*)-6-бром-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-7-іл]метансульфонамід (вихід: 7%) у вигляді білого кристала (неочищений кристал). Одержаний неочищений кристал N-[(3R*,4S*)-6-бром-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-7-іл]метансульфонамід перекристалізовували в етилацетаті з одержанням N-[(3R*,4S*)-6-бром-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-бензопіран-7-іл]метансульфонамід у вигляді білого кристала (вихід з неочищеного кристала: 89%).

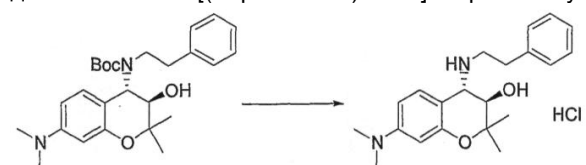
Білий кристал:

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,24 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 2,65-3,00 (м, 4H), 3,13 (с, 3H), 3,91 (д, J=8,4Гц, 1H), 4,04 (шир., 2H), 4,75 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,15-7,40 (м, 5H)

MC (ESI⁺) m/z: 469 [M⁺+1]

Приклад синтезу 14

Гідрохлорид (3R*,4S*)-2,2-диметил-7-диметиламіно-4-[(2-фенілетил)аміно]-3-хроманолу



Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-диметиламіно-3,4-дигідро-2H-хромен-4-ілкарбамат (79,5мг, 0,175ммоль) розчинили в 4М розчині хлороводню в діоксані (1,6мл) і перемішували одержаний розчин при кімнатній температурі. Одержану тверду речовину відфільтровувати, промивали етилацетатом, а потім сушили з кількісним одержанням гідрохлориду (3R*,4S*)-2,2-диметил-7-диметиламіно-4-[(2-фенілетил)аміно]-3-хроманолу.

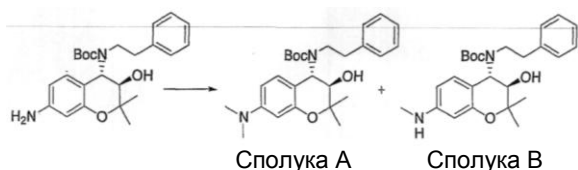
Біла тверда речовина: гідрохлорид екстрагували і для спектральних вимірювань використовували його вільну форму.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,17 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 2,79-3,00 (м, 10H), 3,47 (д, J=9,9Гц, 1H), 3,59 (д, J=9,9Гц, 1H), 6,13 (д, J=2,7Гц, 1H), 6,29 (дд, J=2,7Гц, 8,4Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,20-7,31 (м, 5H)

MC (ESI⁺) m/z: 341 [M⁺+1]

Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-диметиламіно-3,4-дигідро-2H-хромен-4-ілкарбамат (сполука А)

Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-метидаміно-3,4-дигідро-2H-хромен-4-ілкарбамат (сполука В)



Сполука А

Сполука В

У розчині трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-7-аміно-3-гідрокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-хромен-4-ілкарбамату (240мг, 0,581ммоль) в N,N-диметилформаміді (2,4мл) суспендували карбонат калію (402мг, 2,91ммоль) і додавали до одержаної суспензії метилйодид (109мкл, 1,74ммоль). Після перемішування одержаної суміші при кімнатній температурі реакційний розчин розбавляли етилацетатом і промивали розчин водою і насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи гексаном/етилацетатом =3/1) з одержанням сполуки А (вихід: 31%) і сполуки В (вихід: 15%).

Сполука А:

MC (ESI⁺) m/z; 441 [M⁺+1]⁺

Сполука В:

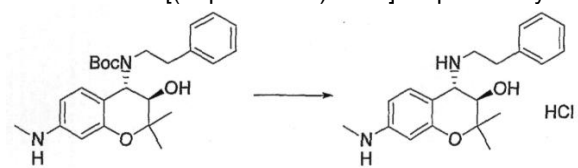
MC (ESI⁺) m/z; 427 [M⁺+1]⁺

Приклад синтезу 15

Гідрохлорид

(3R*,4S*)-2,2-диметил-7-

метиламіно-4-[(2-фенілетил)аміно]-3-хроманолу



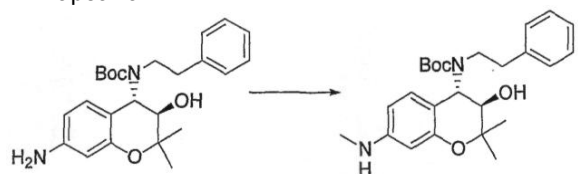
Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-метиламіно-3,4-дигідро-2H-хромен-4-ілкарбамат (41,5мг, 0,0973ммоль) розчиняли в 4М розчині хлороводню в діоксані (1,5мл), додавали до нього декілька крапель метанолу і перемішували одержаний розчин при кімнатній температурі. Одержану тверду речовину відфільтровувати, промивали етилацетатом, а потім сушили з кількісним одержанням гідрохлориду (3R*,4S*)-2,2-диметил-7-метиламіно-4-[(2-фенілетил)аміно]-3-хроманолу.

Біла тверда речовина: гідрохлорид екстрагували і для спектральних вимірювань використовували його вільну форму.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,17 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 2,77-3,01 (м, 7H), 3,46 (д, J=9,8Гц, 1H), 3,55 (д, J=9,8Гц, 1H), 6,03 (д, J=2,1Гц, 1H), 6,16 (дд, J=2,1Гц, 8,1Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,1Гц, 1H), 7,20-7,33 (м, 5H)

MC (ESI⁺) m/z; 327 [M+1]⁺

Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-метиламіно-3,4-дигідро-2H-хромен-4-ілкарбамат



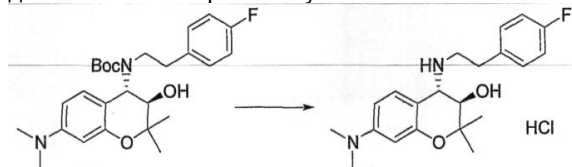
У розчині трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-7-аміно-3-гідрокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-хромен-4-ілкарбамату (215мг, 0,521ммоль) в N,N-диметилформаміді (2мл) суспендували карбонат калію (360мг, 2,61ммоль) і до одержаної суспензії по краплях додавали метилйодид (32мкл, 0,52ммоль). Після перемішування одержаної суміші при кімнатній температурі реакційний розчин розбавляли етилацетатом і промивали розчин водою і насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи гексаном/етилацетатом =3/1) з одержанням трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-метиламіно-3,4-дигідро-2H-хромен-4-ілкарбамату (вихід: 19%).

Приклад синтезу 16

Гідрохлорид

(3R*,4S*)-4-[(2-(4-

фторфеніл)етил]аміно]-2,2-диметил-7-диметиламіно-3-хроманолу



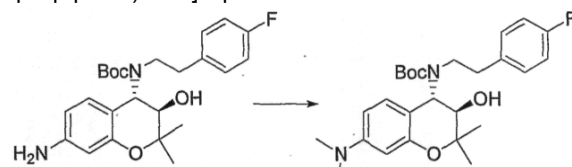
Трет-бутил(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-диметиламіно-3,4-дигідро-2H-хромен-4-іл[2-(4-фторфеніл)етил]карбамат (72,2мг, 0,157ммоль) розчиняли в 4М розчині хлороводню в діоксані (2мл) і перемішували одержаний розчин при 50°C. Одержану тверду речовину відфільтровувати, промивали етилацетатом, а потім сушили з одержанням гідрохлориду (3R*,4S*)-4-[(2-(4-фторфеніл)етил]аміно]-2,2-диметил-7-диметиламіно-3-хроманолу (вихід: 97%).

Біла тверда речовина: гідрохлорид екстрагували і для спектральних вимірювань використовували його вільну форму.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,19 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 2,73-2,97 (м, 10H), 3,47 (д, J=9,9Гц, 1H), 3,58 (д, J=9,9Гц, 1H), 6,14 (д, J=2,4Гц, 1H), 6,30 (дд, J=2,4Гц, 8,7Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,7Гц, 1H), 6,97-7,03 (м, 2H), 7,15-7,20 (м, 2H)

MC (ESI⁺) m/z; 359 [M+1]⁺

Трет-бутил(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-диметиламіно-3,4-дигідро-2H-хромен-4-іл[2-(4-фторфеніл)етил]карбамат

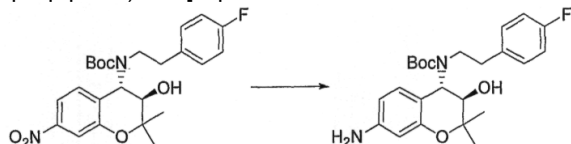


У розчині трет-бутил(3R*,4S*)-7-аміно-3-гідрокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-хромен-4-іл[2-(4-фторфеніл)етил]карбамату (177мг, 0,412ммоль) в N,N-диметилформаміді (2мл) суспендували карбонат калію (285мг, 2,06ммоль) і до одержаної суспензії по краплях додавали метилйодид (64мкл, 1,0ммоль). Після перемішування одержаної суміші при 40°C реакційний розчин розбавляли

етилацетатом і промивали розчин водою і насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за методом колонкової хроматографії на силікагелі (елююючи гексаном/етилацетатом =5/1) з одержанням трет-бутил(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-диметиламіно-3,4-дигідро-2H-хромен-4-іл[2-(4-фторфеніл)етил]карбамату (вихід: 38%).

Безбарвна аморфна речовина.

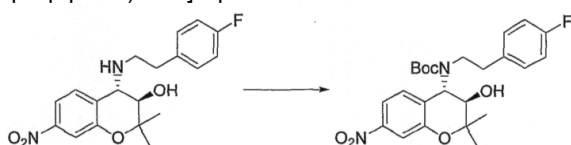
Трет-бутил(3R*,4S*)-7-аміно-3-гідрокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-хромен-4-іл[2-(4-фторфеніл)етил]карбамат



У розчині трет-бутил(3R*,4S*)-7-аміно-3-гідрокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-хромен-4-іл[2-(4-фторфеніл)етил]карбамату (3,35г, 7,28ммоль) в метанолі (30мл) суспендували паладоване вугілля (480мг), при нормальному тиску додавали водень і перемішували одержаний розчин при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційний розчин фільтрували через броунмілерит і концентрували одержаний фільтрат при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за методом колонкової хроматографії на силікагелі (елююючи гексаном/етилацетатом =4/1) з одержанням трет-бутил(3R*,4S*)-7-аміно-3-гідрокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-хромен-4-іл[2-(4-фторфеніл)етил]карбамату (вихід: 57%).

Безбарвна аморфна речовина.

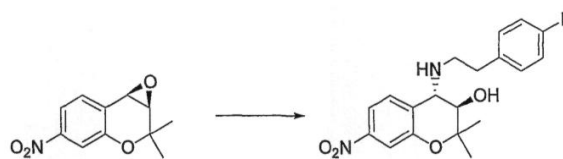
Трет-бутил(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-7-нітро-2H-хромен-4-іл[2-(4-фторфеніл)етил]карбамат



До розчину (3R*,4S*)-4-[[2-(4-фторфеніл)етил]аміно]-2,2-диметил-7-нітро-3-хроманолу (3,25г, 9,02ммоль) в тетрагідрофурані (30мл) додавали ангідрид трет-бутоксикарбонілу (2,96г, 27,1ммоль) і триетиламін (2,5мл, 18ммоль), одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним розчином хлориду амонію і насиченим розчином хлориду натрію. Потім органічну фазу сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за методом колонкової хроматографії на силікагелі (елююючи гексаном/етилацетатом =4/1) з одержанням трет-бутил(3R*,4S*)-7-нітро-3-гідрокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-хромен-4-іл[2-(4-фторфеніл)етил]карбамату (вихід: 81%).

Аморфний кристал.

(3R*,4S*)-4-[[2-(4-Фторфеніл)етил]аміно]-2,2-диметил-7-нітро-3-хроманол



До розчину (3R*,4R*)-3,4-епокси-2,2-диметил-7-нітро-3-хроманолу (2,07г, 9,37ммоль) в діоксані (4мл) додавали перхлорат літію (997мг, 9,37ммоль) і 4-фторфеніламін (1,47мл, 11,3ммоль) і перемішували одержаний розчин при 70°C протягом 3,5 годин в атмосфері азоту. Реакційний розчин розбавляли етилацетатом, промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином хлориду натрію. Потім органічну фазу сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляли етанолом і по краплях додавали до нього розчин maleїнової кислоти (1,20г, 10,3ммоль) в етанолі. Одержану тверду речовину відфільтровувати і промивали етилацетатом. Одержану тверду речовину суспендували в етилацетаті, одержану суспензію нейтралізовували 1М водним розчином гідроксиду натрію і промивали насиченим розчином хлориду натрію. Після сушіння органічної фази над сульфатом магнію її сушили при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за методом колонкової хроматографії на силікагелі (елююючи гексаном/етилацетатом =4/1) з одержанням (3R*,4S*)-4-[[2-(4-фторфеніл)етил]аміно]-2,2-диметил-7-нітро-3-хроманолу (вихід: 81%).

Аморфний кристал.

MC (ESI⁺) m/z: 361 [M+1]⁺

(3R*,4R*)-3,4-Епокси-2,2-диметил-7-нітро-3-хроманол



До розчину 2,2-диметил-7-нітробензопірану (11,1г, 53,9ммоль) в етилацетаті (165мл) додавали комплекс (Сус,Ph)-саленмарганцю (XX) (405мг, 0,431ммоль) і N-метилімідазол (858мкл, 10,8ммоль), і при 20°C протягом 15 хвилин по краплях додавали до нього водний розчин гіпохлориту натрію (101г, 162ммоль). Після перемішування одержаної суміші при кімнатній температурі протягом 3 годин до неї додавали насичений водний розчин тіосульфату натрію при охолодженні водою. Одержаний реакційний розчин фільтрували через броунмілерит, органічну фазу промивали насиченим водним розчином тіосульфату натрію і насиченим розчином хлориду натрію, а потім сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Одержану тверду речовину перекристалізовували в етанолі з одержанням (3R*,4R*)-3,4-епокси-2,2-диметил-7-нітро-3-хроманолу (вихід: 66%).

Жовтувато-білий кристал голчастої форми:

¹H-ЯМР (CDCl₃) d: 1,29 (с, 3H), 1,62 (с, 3H), 3,57 (д, J=3,5Гц, 1H), 3,97 (д, J=3,5Гц, 1H), 7,50 (д, J=6,3Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,8Гц, 1H), 7,80 (дд, J=1,8Гц, 6,3Гц, 1H)

100% ee (chiralcel OJ, гексан/ізопропанол =6:4, 1мл/хв., 40°C, 254nm)

2,2-Диметил-7-нітро-1-бензопіран



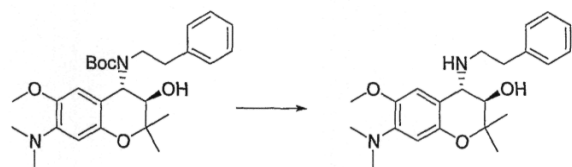
До змішаного розчину 6-аміно-2,2-диметил-7-нітро-1-бензопірану (19,5г, 88,7ммоль) в метанолі/концентрованій соляній кислоті (1/1 по об'єму, 280мл) і водного розчину гіпофосфористої кислоти (100мл) при -3°C протягом 30 хвилин по краплях додавали водний розчин нітриту натрію (12,2г, 178ммоль) і перемішували одержаний розчин при кімнатній температурі до припинення утворення бульбашок. Реакційний розчин розбавляли етилацетатом і промивали водою і насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, а потім концентрували при зниженому тиску. Одержану тверду речовину перекристалізовували в метанолі з одержанням 2,2-диметил-7-нітро-1-бензопірану (вихід: 61%).

Оранжевий кристал:

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,47 (с, 6H), 5,83 (д, J=7,5Гц, 1H), 6,83 (д, J=7,5Гц, 1H), 7,08 (д, J=6,3Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,5Гц, 1H), 7,71 (дд, J=1,5Гц, 6,3Гц, 1H)

Приклад синтезу 17

(3R*,4S*)-6-Метокси-2,2-диметил-7-диметиламіно-4-[(2-фенілетил)аміно]-3-хроманол



Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-7-диметиламіно-3,4-дигідро-2H-хромен-4-ілкарбамат (133мг, 0,283ммоль) розчиняли в 4М розчині хлороводню в діоксані (2мл), додавали до нього декілька крапель метанолу і перемішували одержаний розчин при кімнатній температурі. Реакційний розчин розбавляли етилацетатом, промивали 1М водним розчином гідроксиду натрію і насиченим розчином хлориду натрію, потім сушили одержану органічну фазу над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску з одержанням (3R*,4S*)-6-метокси-2,2-диметил-7-диметиламіно-4-[(2-фенілетил)аміно]-3-хроманолу (вихід: 79%).

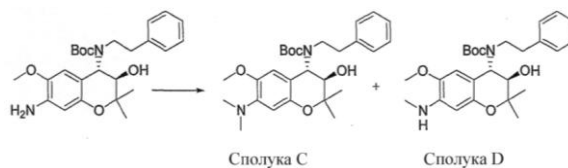
Прозоре масло:

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,17 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 2,73 (с, 6H), 2,79-2,99 (м, 4H), 3,54 (д, J=9,8Гц, 1H), 3,61 (д, J=9,8Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 6,37 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 7,19-7,32 (м, 5H)

МС (ESI⁺) m/z: 371 [M⁺+1]

Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-7-диметиламіно-3,4-дигідро-2H-хромен-4-ілкарбамат (сполука С)

Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-7-метиламіно-3,4-дигідро-2H-хромен-4-ілкарбамат (сполука D)



Сполука С

Сполука D

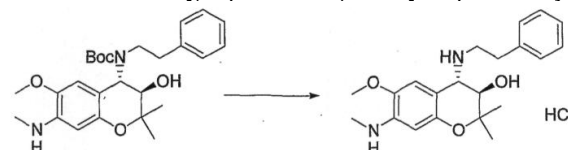
У розчині трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-7-аміно-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-хромен-4-ілкарбамату (1,05г, 2,37ммоль) в N,N-диметилформаміді (10мл) суспендували карбонат калію (1,64мг, 11,8ммоль) і по краплях додавали до одержаної суспензії метил йодид (368мкл, 5,92ммоль). Після перемішування одержаної суміші при кімнатній температурі протягом 1 години реакційний розчин розбавляли етилацетатом і промивали розчин водою і насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюючи гексаном/етилацетатом =4/1) з одержанням сполуки С (вихід: 12%) і сполуки D (вихід: 10%).

Сполука С: Безбарвна аморфна речовина

Сполука D: Безбарвна аморфна речовина

Приклад синтезу 18

Гідрохлорид (3R*,4S*)-6-Метокси-2,2-диметил-7-метиламіно-4-[(2-фенілетил)аміно]-3-хроманолу



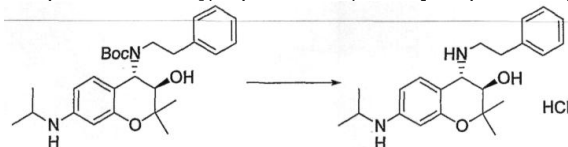
Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-6-метокси-2,2-диметил-7-метиламіно-3,4-дигідро-2H-хромен-4-ілкарбамат (108мг, 0,237ммоль) розчиняли в 4М розчині соляної кислоти в діоксані (2мл) і перемішували одержаний розчин при кімнатній температурі. Одержану тверду речовину відфільтровували, промивали етилацетатом, а потім сушили з кількісним одержанням гідрохлориду (3R*,4S*)-6-метокси-2,2-диметил-7-метиламіно-4-[(2-фенілетил)аміно]-3-хроманолу.

Біла тверда речовина:

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,07 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 3,01-3,08 (м, 2H), 3,16-3,23 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,92 (д, J=8,8Гц, 1H), 4,82 (д, J=8,8Гц, 1H), 6,20 (шир., 1H), 7,22-7,34 (м, 5H), 7,53 (шир., 1H)

Приклад синтезу 19

Гідрохлорид (3R*,4S*)-2,2-диметил-7-ізопропіламіно-4-[(2-фенілетил)аміно]-3-хроманолу



Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-ізопропіламіно-3,4-дигідро-2H-хромен-4-ілкарбамат (69мг, 0,15ммоль) розчиняли в 4М розчині хлороводню в діоксані (1мл) і перемішували одержаний розчин при кімнатній температурі. Одержану тверду речовину відфільтровували, промивали етилацетатом, а потім сушили з

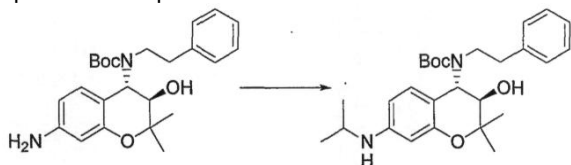
кількісним одержанням гідрохлориду (3R*,4S*)-2,2-диметил-7-ізопропіламіно-4-[(2-фенілетил)аміно]-3-хроманолу.

Біла тверда речовина: гідрохлорид екстрагували і для спектральних вимірювань використовували його вільну форму.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,11-1,13 (м, 9H), 1,41 (с, 3H), 2,75-2,91 (м, 4H), 3,38-3,52 (м, 3H), 5,95 (д, J=2,2Гц, 1H), 6,06 (д, J=2,2Гц, 8,3Гц, 1H), 6,72 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,15-7,26 (м, 5H)

МС (ESI⁺) m/z; 355 [M⁺+1]

Трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-ізопропіламіно-3,4-дигідро-2H-хромен-4-ілкарбамат

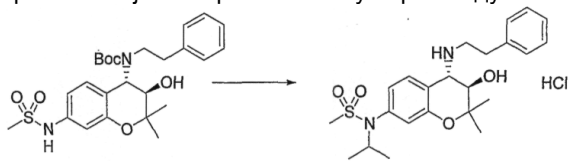


У розчині трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-7-аміно-3-гідрокси-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-хромен-4-ілкарбамату (176мг, 0,427ммоль) в N,N-диметилформаміді (2мл) суспендували карбонат калію (295мг, 2,13ммоль) і по краплях додавали ізопропілйодид (56мкл, 0,56ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі реакційний розчин розбавляли етилацетатом і промивали водою і насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, концентрували при зниженому тиску і очищали одержаний залишок за методом колонкової хроматографії на силікагелі (елююючи гексаном/етилацетатом =5/1) з одержанням трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-ізопропіламіно-3,4-дигідро-2H-хромен-4-ілкарбамату (вихід: 36%).

МС (ESI⁺) m/z; 455 [M⁺+1]

Приклад синтезу 20

Гідрохлорид N-((3R*,4S*)-3-Гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-хромен-7-іл)-N-ізопропілметансульфонамиду



У розчині трет-бутил(2-фенілетил)(3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-7-[(метилсульфоніл)аміно]-3,4-дигідро-2H-хромен-4-ілкарбамату (512мг, 1,04ммоль) в N,N-диметилформаміді (5мл) суспендували карбонат калію (в надлишку), додавали до одержаної суспензії ізопропілйодид (208мкл, 2,09ммоль) і перемішували одержану суміш при кімнатній температурі. Реакційний розчин розбавляли в етилацетаті і воді, а потім промивали водою і насиченим розчином хлориду натрію, після чого органічну фазу сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за методом колонкової хроматографії на силікагелі (елююючи гексаном/етилацетатом =3/1) з одержанням аморфної речовини (вихід: 94%).

Одержану аморфну речовину (523мг, 0,982ммоль) розчиняли в 4н розчині хлороводню в діоксані і перемішували одержаний розчин при кімнатній температурі. Реакційний розчин концентрували при зниженому тиску і відфільтровували одержану тверду речовину. Тверду речовину промивали етилацетатом з одержанням гідрохлориду N-((3R*,4S*)-3-гідрокси-2,2-диметил-4-[(2-фенілетил)аміно]-3,4-дигідро-2H-хромен-7-іл)-N-ізопропілметансульфонамиду (вихід: 31%).

Біла тверда речовина:

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,14 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 2,75-3,10 (м, 7H), 3,49 (д, J=9,9Гц, 1H), 3,64 (д, J=9,9Гц, 1H), 6,67 (д, J=1,8Гц, 1H), 6,76 (дд, J=1,8Гц, 8,3Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,1-7,4 (м, 5H). (Дані вільної форми)

МС (ESI⁺) m/z; 433 [M⁺+1]

[Приклади препаратів]

Приклад препарату 1

Таблетка:

Сполука за даним винаходом - 10г

Лактоза - 260г

Мікрокристалічна целюлоза - 600г

Кукурудзяний крохмаль - 350г

Гідроксипропілцелюлоза - 100г

СМС-Са-150г

Стеарат магнію - 30г

Загальна маса - 1500г

Згадані вище інгредієнти змішують традиційним способом, а потім одержують 10000 таблеток в цукровій облатці, кожна з яких містить 1мг активного інгредієнта.

Приклад препарату 2

Капсула:

Сполука за даним винаходом - 10г

Лактоза - 440г

Мікрокристалічна целюлоза - 1000г

Стеарат магнію - 50г

Загальна маса - 1500г

Згадані вище інгредієнти змішують традиційним способом, а потім ними заповнюють желатинові капсули з одержанням 10000 капсул, кожна з яких містить 1мг активного інгредієнта.

Приклад препарату 3

М'яка желатинова капсула:

Сполука за даним винаходом - 10г

PEG 400 - 479г

Тригліцерид насиченої жирної кислоти - 1500г

Масло перцевої м'яти - 1г

Полісорбат 80 - 10г

Загальна маса - 2000г

Згадані вище інгредієнти змішують традиційним способом, а потім ними заповнюють м'які желатинові капсули №3 з одержанням 10000 м'яких желатинових капсул, кожна з яких містить 1мг активного інгредієнта.

Приклад препарату 4

Мазь:

Сполука за даним винаходом - 1,0г

Вазелінове масло - 10,0г

Цетанол - 20,0г

Білий вазелін - 68,4

Етилпарабен - 0,1г

1-Ментол - 0,5г

Загальна маса - 100г

Згадані вище інгредієнти змішують традиційним способом з одержанням 1% мазі.

Приклад препарату 5

Супозиторій:

Сполука за даним винаходом - 1г

Witepsol H15*-478г

Witepsol W35* - 520г

Полісорбат 80 - 1г

Загальна маса 1000г

(*торгове найменування сполук тригліцеридного типу).

Згадані вище інгредієнти змішують в розплаві традиційним способом, вливають в контейнер для одержання супозиторіїв і охолоджують для твердіння з одержанням 1000 супозиторіїв (1г), кожний з яких містить 1мг активного інгредієнта.

Приклад препарату 6

Ін'єкційний розчин:

Сполука за даним винаходом - 1мг

Дистильована вода для ін'єкцій - 5мл

Одержують шляхом розчинення при введенні.

[Приклад фармакологічного тесту]

Впливи на ефективний рефрактерний період

Спосіб

Собак (породи бігль) анестезували шляхом введення фенobarбіталу натрію, проводили торакотомію вздовж серединної лінії з штучною вентиляцією легень і робили розріз на перикардії для виділення серця. Електрокардіограму (ECG) записували з використанням біполярних електродів, приєднаних до поверхні вільної стінки правого передсердя, вушка правого передсердя і вільної стінки правого шлуночка. Вагальні нерви стимулювали за допомогою електростимулятора з ніхромовими дротиками, білатерально введеними у вагальні нерви в шиї. Були задані такі умови електростимуляції вагальних нервів, при яких тривалість інтервалів RR на ECG була збільшена приблизно на 100мс в порівнянні з тривалістю перед початком стимуляції.

Ефективні рефрактерні періоди передсердя і шлуночка визначали з використанням програмованого електростимулятора, застосовуючи під час білатеральної стимуляції вагальних нервів методу S1-82-екстрастимулів при тривалості основного циклу 300мс. За послідовністю з 10 основних стимулів (S1) ішов ранній екстрастимул (S2), поро-

гова величина якого в 2 рази перевищувала діастолу. Інтервал S1-S2 послідовно зменшували на 2мс і визначали ефективний рефрактерний період як значення, при якому S2 був не здатний індукувати відповідь, що розповсюджується.

Для оцінки впливу ліків ефективні рефрактерні періоди передсердя і шлуночка визначали перед введенням ліків, потім внутрішньовенно вводили відповідну сполуку в дозі 0,3мг/кг і визначали ефективні рефрактерні періоди передсердя і шлуночка через 5 хвилин після введення.

Результати представляли як виражені в мс збільшення тривалості ефективних рефрактерних періодів передсердя і шлуночка, тобто [ефективний рефрактерний період після введення ліків]-[ефективний рефрактерний період до введення ліків].

Результати

Як представлено в таблиці 60, сполуки за даним винаходом мають пролонгуючу дію на рефрактерний період, вибірково у відношенні передсердя.

Таблиця 60

Сполука (№ прикладу синтезу)	Збільшення тривалості ефективного рефрактерного періоду (мс) Передсердя
1	24
2	26
3	20
4	26
7	32
12	28

Сполуки за даним винаходом мають пролонгуючу дію на рефрактерний період, вибірково у відношенні передсердя, а тому можуть застосовуватися як засоби проти фібриляції передсердь і суправентрикулярні протиаритмічні засоби, і застосовані як лікарський засіб. Крім того, оскільки сполуки за даним винаходом мають незначний вплив на шлуночки, вони можуть застосовуватися для безпечного лікування згаданих вище аритмічних станів.