

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 106860 A
7(51) C 07 D 295/20

C 07 D 295/18

C 07 D 417/06

C 07 D 401/12

C 07 D 295/14

C 07 D 405/06

C 07 D 401/04

C 07 D 417/12

C 07 D 403/12

C 07 D 401/06

C 07 D 407/12

C 07 D 413/12

C 07 D 407/06

C 07 D 409/12

A 61 K 31/40

(21) Регистров № 106860

(22) Заявено на 24.06.2002

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 471846

(32) 23.12.99

(33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 3 на 31.03.2003

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

ICOS CORPORATION, BOTHELL, WA (US)

(72) Изобретател(и):

Timothy J. Martines, Bothell, WA

Kerry Fowler, Seattle, WA

Joshua Odingo

Edward A. Kesicki

Amy Oliver, Bothell, WA

Laurence E. Burgess, Boulder, CO

John J. Gaudino, Longmont, CO

Zachary S. Jones, Westminster, CO

Bradley J. Newhouse, Broomfield, CO

Stephen Schlachter, Boulder, CO (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Фани Владимирова Божинова, 1000 София,
п.к. 728

(86) № и дата на PCT заявка:

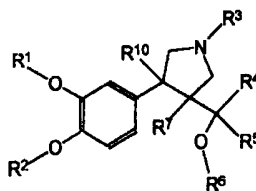
PCT/US00/32401, 28.11.2000

(87) № и дата на PCT публикация:

WO01/47905, 05.07.2001

(54) ПИРОЛИДИНОВИ ПРОИЗВОДНИ КАТО ЦИКЛИЧНИ АМР-СПЕЦИФИЧНИ ФОСФОДИЕСТЕРАЗНИ ИНХИБИТОРИ

(57) Изобретението се отнася до нови пиролитинови съединения със структурна формула



които са силни и селективни инхибитори на PDE4, както и до методи за получаването им. Съединенията са приложими при лечение на възпалителни и други заболявания, при които има повишени нива на цитокини, както и при нарушения в централната нервна система.

53 претенции

BG 106860 A

65/02

ПИРОЛИДИНОВИ ПРОИЗВОДНИ КАТО ЦИКЛИЧНИ AMP-СПЕЦИФИЧНИ ФОСФОДИЕСТЕРАЗНИ ИНХИБИТОРИ

Област на техниката

Настоящото е частично продължение на нерешена U.S. патентна заявка със сериен No 09/471 846, заявена на 23 декември 1999 година.

Област на техниката

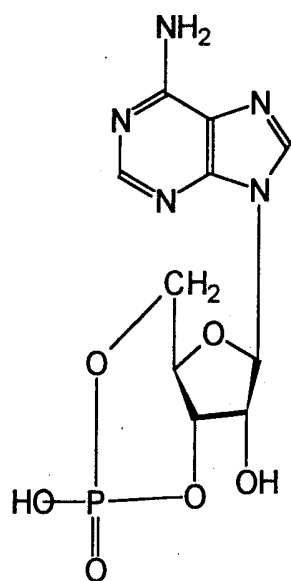
Изобретението се отнася до серия съединения, които са силни и селективни инхибитори на циклична аденозин 3',5'-монофосфат специфична фосфодиестераза (сAMP специфична PDE). По-специално, изобретението се отнася до серия нови пирролидинови съединения, които са приложими за инхибиране функцията на сAMP специфична PDE, по-специално PDE4, както и методи за получаването им, до съдържащи ги фармацевтични състави и до използването им като лечебни средства, например при лечението на възпалителни болести и други заболявания, включващи повишени нива на цитокини и провъзпалителни посредници.

Предшествашо състояние на техниката

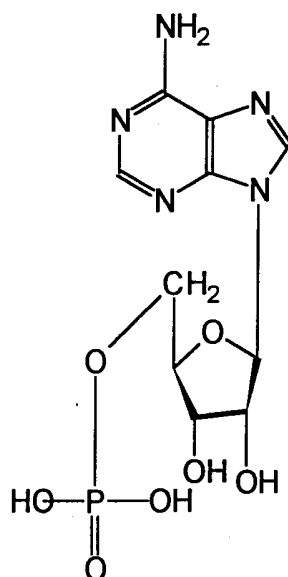
Хроничното възпаление е многофакторно болестно усложнение, характеризиращо се с активиране на множество типове възпалителни клетки, по-специално клетки от лимфоидната поредица (включваща T

лимфоцити) и миелоидната поредица (включваща гранулоцити, макрофаги и моноцити). Провъзпалителни медиатори, включващи цитокини, като тумор некротизисен фактор (TNF) и интерлевкин-1 (IL-1), се произвеждат от тези активирани клетки. Следователно, средство което потиска активацията на тези клетки, или производство им на провъзпалителни цитокини, би било полезно при лечебното третиране на възпалителни болести и при други заболявания, при които има повишени нива на цитокини.

Цикличен аденозин монофосфат (сAMP) е втори посредник на биологичните реакции на клетките спрямо широк обхват от екстрацелуларни стимули. Когато подходящ агонист се свърже към специфични клетъчни повърхностни рецептори, аденилат циклаза се активира за да превърне аденозин трифосфат (ATP) в сAMP. Теоретизира се, че агонистично индуцираните действия на сAMP в клетката са с посредник предимно действието на сAMP-зависещите протеин кинази. Вътрешноклетъчните дейности на сAMP завършват или чрез транспортиране на нуклеотид към външността на клетката, или чрез ензимно разцепване чрез циклични нуклеотидни фосфодиестерази (PDEs), които хидролизират 3'-фосфодиестеразната връзка за да образуват 5'-аденозин монофосфат (5'-AMP). 5'-AMP е неактивен метаболит. Структурите на сAMP и 5'-AMP са дадени по-долу.



cAMP



5'-AMP

Повишени нива на cAMP в човешки миелоидни и лимфоидни произхождащи клетки са свързани с потискане на клетъчната активация. Интрацелуларната ензимна фамилия на PDEs, поради това регулира нивото на cAMP в клетките. PDE4 е преобладаващ PDE изотип в тези клетки и това допринася главно за cAMP деградирането. Следователно, инхибирането на PDE функцията би предпазило конверсията на cAMP в неактивния метаболит 5'-AMP и следователно ще поддържа по-високи cAMP нива и съответно ще потиска клетъчната активация (виж Beavo et

al., „Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases; Structure, Regulation and Drug Activation,” Wiley and Sons, Chichester, pp. 3 - 14 (1990)); Torphy et al., Drug News and Perspectives, 6, pp. 203 - 214 (1993); Giembycz et al., Clin. Exp. Allergy, 22, pp. 337 - 344 (1992)).

По-специално PDE4 инхибиторите, като ролипрам, е показано че инхибират производството на $\text{TNF}\alpha$ и частично инхибират $\text{IL-1}\beta$ освобождаването от моноцити (виж Semmler et al., Int. J. Immunopharmacol., 15, pp. 409 - 413, (1993)); Molnar-Kimber et al., Mediators of Inflammation, 1, pp. 411 - 417, (1992)). PDE4 инхибитори е показано също така че инхибират продукцията на супероксидни радикали от човешки полиморфонуклеарни левкоцити (виж Verghese et al., J. Mol. Cell. Cardiol., 21 (Suppl.2), S61 (1989); Nielson et al., J. Allergy Immunol., 86, pp. 801 - 808, (1990)); като инхибират освобождаването на вазоактивни амини и простаноиди от човешки базофили (виж Peachell et al., J. Immunol., 148, pp. 2503 - 2510, (1992)); да инхибират дихателни избухвания в еозинофили (виж Dent et al., J. Pharmacol., 103, pp. 1339 - 1346, (1991)) и да инхибират активирането на човешки Т-левкоцити (виж Robicsek et al., Biochem. Pharmacol., 42, pp. 869 - 877, (1991)).

Възпалителното клетъчно активиране и необичайна или нерегулирана цитокининова (например $\text{TNF}\alpha$ и $\text{IL-1}\beta$) продукция участват в алергични, автоимунни и възпалителни болести и нарушения като ревматоиден артрит, остеоартит, подагрен артрит, спондилит, тироидно свързаната офталмопатия, болестта на Behcet, сепсис, спетичен шок, ендотоксичен шок, грамнегативен сепсис, грамполозитивен сепсис, токсичен шок синдром, астма, хроничен бронхит, респираторен дистрес синдром при възрастни, хронична белодробна възпалителна болест като хронична обструктивна белодробна болест, силикоза, белодробен саркоидозис, реперфузивно увреждане на миокарда, мозък и крайници, фиброза, цистична фиброза, келоидна формация, образуване на цикатрикси, атеросклероза, нарушения в

отхвърляне на трансплантат като реакция на присадка срещу приемник и алогографтно отхвърляне, хроничен гломерулонефрит, лупус, възпалително чревно заболяване като болестта на Crohn и улцеративен колит, пролиферативна лимфоцитна болест като левкемия и възпалителна дерматоза като атопичен дерматит, псориаза и уртикария.

Други състояния, характеризиращи се с повишени цитокининови нива включват увреждане на мозъка поради травма (виж Dhillon et al., J. Neurotrauma, 12, pp.1035 - 1043 (1995); Sutorp et al., J. Clin. Invest., 91, pp. 1421 - 1428 (1993)), кардиомиопатии като застойна сърдечна недостатъчност (виж Bristow et al., Circulation, 97, pp. 1340 - 1341 (1998)), кахексия вторична към инфекция или злокачествени заболявания, кахексия вторична към придобит имунодефицитен синдром (СПИН), ARC (свързан със СПИН комплекс), миалгична температура дължаща се на инфекция, церебрална малария, остеопороза и костна резорбтивна болест, келоидно образуване, образуване на цикатриксни тъкани и пирексия.

По специално $\text{TNF}\alpha$ е идентифициран като имащ роля при синдрома на човешката придобита имунна недостатъчност (СПИН). СПИН е в резултат на инфекция на Т-лимфоцитите с човешки имунодефицитен вирус (HIV). Въпреки че HIV също инфектира и се поддържа в миелоидните поредни клетки, TNF е показано, че нарушава HIV инфекцията в Т-лимфоцитните и моноцитни клетки (виж Poli et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp. 782 - 785, (1990)).

Няколко свойства на $\text{TNF}\alpha$ като стимулиране на колагеназата, стимулиране на ангиотенезата *in vivo*, стимулиране на костната резорбция и способността да увеличава адхезията на туморни клетки към ендотелиума съвпадат с ролята на TNF в развитието и разпространението на метастази на рак в домакина (приемника). Напоследък $\text{TNF}\alpha$ се свързва директно с активиране на растежа и

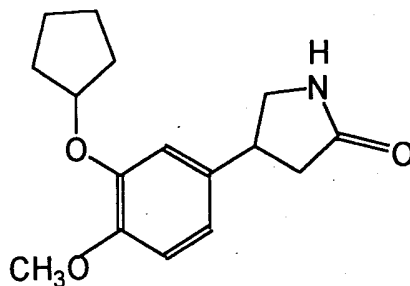
метастазите на туморни клетки (виж Orosz et al., J. Exp. Med., 177, pp. 1391 - 1398, (1993)).

PDE4 е широко разпространен в тъканите. Има най-малко четири гена за PDE4 от които множество транскрипта от всеки даден ген може да даде няколко различни протеина, които споделят идентични каталитични сайтове. Аминокиселинната идентичност между четерите възможни каталитични сайтове е по-голяма от 85 %. Споделената им сензитивност спрямо инхибитори и кинетичното сходство рефлектира върху функционалния аспект на това ниво на аминокиселинна идентичност. Смята се, че ролята на тези алтернативно експресирани PDE4 протеини позволява механизъм, при който клетката може диференциално да локализира тези ензими интрацелуларно чрез пост транслационално модифициране. Всеки даден клетъчен тип, който експресира PDE4 ензим, обикновено експресира повече от един от четерите възможни гена, кодиращи тези протеини.

Изследователи са показали значителен интерес в използването на PDE4 инхибитори като противовъзпалителни средства. Предварителни доказателства показват, че PDE4 инхибиране има благоприятни ефекти върху различни възпалителни клетки като моноцити, макрофаги, Т-клетки от Th-1 поредицата и гранулоцити. Синтезата и/или освобождаването на много провъзпалителни медиатори, като цитокини, липидни медиатори, супероксид и биогенни амини като хистамин, са били атенюирани в тези клетки чрез действието на PDE4 инхибиторите. PDE4 инхибиторите също повлияват на други клетъчни функции включително Т-клетъчна пролиферация, гранулоцитна трансмиграция в реакция спрямо хемотоксични вещества и интегритета на ентотелните клетъчни свързвания във васкулатурата.

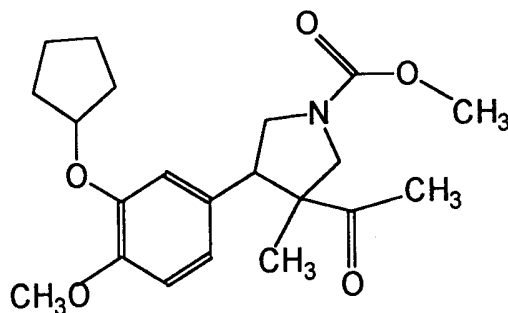
Описани са вида, синтезата и изпитанията на различни PDE4 инхибитори. Метилксантини, като кафеин и теофилин са първите открити PDE4 инхибитори. Тези съединения са обаче неселективни по отношение

инхибирането на PDE4. Лекарството ролипрам, едно антидепресивно средство, е един от първите докладвани специфични PDE4 инхибитори. За ролипрам, със следната структурна формула, е докладвана 50 % инхибиторска концентрация (IC_{50}) от около 200 нМ (наномола) за инхибиране на рекомбинантен човешки PDE4.



ролипрам

Изследователите продължават да търсят PDE4 инхибитори, които да са по-селективни с оглед инхибиране на PDE4, които имат по-ниска IC_{50} от ролипрам и които избягват нежеланите странични ефекти върху централната нервна система (CNS) като гадене, повръщане и седатиране, свързани с приемането на ролипрам. Един клас съединения е описан от Feldman et al., U.S. Patent No 5 665 754. Описаните там съединения са заместени пиролидини, със структура подобна на тази на ролипрам. Едно конкретно съединение, със структурна формула (I) има IC_{50} по отношение на човешки рекомбинантен PDE4 от около 2 нМ. При тези съединения обаче не се наблюдава благоприятно разделяне на еметичния страничен ефект от ефективността, поради което тези съединения не намаляват нежеланите CNS ефекти.



(I)

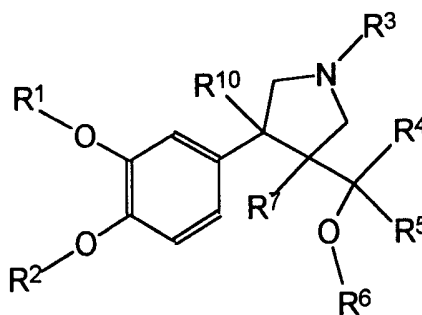
В допълнение, сега няколко компании предприемат клинични изпитания на други PDE4 инхибитори. Проблемите обаче, свързани с ефективността и неблагоприятните странични ефекти като гадене и нарушения в централната нервна система остават неразрешени.

Следователно, съединения, които селективно инхибират PDE4 и намаляват или елиминират неблагоприятните странични ефекти върху централната нервна система, присъщи на предишните PDE4 инхибитори, ще са полезни при лечението на алергични и възпалителни заболявания и други болести, свързани с ненормалното или нерегулирано продуциране на цитокини като TNF. В допълнение, селективни PDE4 инхибитори ще са полезни при лечението на заболявания, които са свързани с повишени cAMP нива или PDE4 функция в конкретна целева тъкан.

Техническа същност на изобретението

Изобретението е насочено към силни и селективни PDE4 инхибитори, приложими при лечението на болести и състояния, при които се счита за благоприятно инхибиране на PDE4 активността. Настоящите PDE4 инхибитори неочаквано намаляват или елиминират неблагоприятните CNS странични ефекти, свързани с предишните PDE4 инхибитори.

По-специално, настоящето изобретение е насочено към пиролидинови съединения, притежаващи структурна формула (II):



(II)

в която R^1 е избран от групата състояща се от водород, нисш алкил, алкил с мост (например норборнил), арил, циклоалкил (например инданил), 4-, 5- или 6-членен наситен хетероцикъл (например 3-тетрахидрофуранил), хетероарил, C_{1-4} алкиленарил, C_{1-4} алкиленОарил, C_{1-4} алкиленхетероарил, C_{1-4} алкиленHet, C_{2-4} алкиленарилОарил, C_{1-4} алкилен с мост алкил, C_{1-4} алкиленциклоалкил (например циклопентилметил), заместен или незаместен пропаргил (например $-CH_2C\equiv C-C_6H_5$), заместен или незаместен алил (например $-CH_2CH=CH-C_6H_5$), и халоциклоалкил (например флуороциклопентил);

R^2 е избран от групата състояща се от водород, метил и халогензаместен метил, например CHF_2 ;

R^3 е избран от групата състояща се от $C(=O)OR^7$, $C(=O)R^7$, $NHC(=O)R^7$, C_{1-3} алкилен $C(=O)OR^8$, C_{1-3} алкилен $C(=O)R^8$, $C(=NH)NR^8R^9$, $C(=O)NR^8R^9$, $C(=O)-C(=O)NR^8R^9$, $C(=O)-C(=O)NR^8$, C_{1-4} алкилен OR^8 , арил, C_{1-3} алкиленарил, C_{1-3} алкиленхетероарил, SO_2 хетероарил, Het и хетероарил;

R^4 е избран от групата състояща се от водород, нисш алкил, халогеналкил, циклоалкил и арил;

R^5 е избран от групата състояща се от водород, нисш алкил, алкинил, халогеналкил, хидроксиалкил, циклоалкил и арил;

R^6 е избран от групата състояща се от водород, нисш алкил и $C(=O)R^7$;

R^7 е избран от групата състояща се от нисш алкил, разклонен или неразклонен, C_{1-4} алкиленарил, циклоалкил, Het, C_{1-4} алкиленциклоалкил, хетероарил и арил, всеки евентуално заместен с един или повече $OC(=O)R^8$, $C(=O)OR^8$, OR^8 , NR^8R^9 или SR^8 ;

R^8 и R^9 са еднакви или различни и са избрани от групата състояща се от водород, нисш алкил, циклоалкил, арил, хетероарил, $C(=O)-O$ алкил, $C(=O)-O$ арил, $C(=O)$ алкил, алкил SO_2 , халогеналкил SO_2 ,

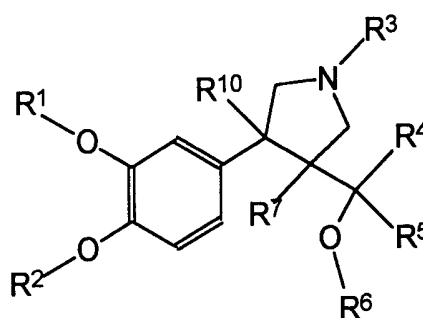
$C(=O)-C_{1-3}$ алкиленарил, $C(=O)-O-C_{1-4}$ алкиленарил, C_{1-4} алкиленарил и Het или R^8 и R^9 заедно образуват 4-членен до 7-членен пръстен;

R^{10} е избран от групата състояща се от водород, алкил, халогеналкил, циклоалкил, арил, $C(=O)$ -алкил, $C(=O)$ -циклоалкил, $C(=O)$ -арил, $C(=O)$ -Оалкил, $C(=O)$ -Оциклоалкил, $C(=O)$ -арил, CH_2OH , CH_2O алкил, CHO , CN , NO_2 и SO_2R^{11} ;

R^{11} е избран от групата състояща се от алкил, циклоалкил, трифлуорометил, арил, аралкил и NR^8R^9 и

тяхни соли и солвати (например хидрати).

Съгласно друго изпълнение, изобретението е насочено към пиролидинови съединения, притежаващи структурна формула (IIa):



(IIa)

в която R^1 е избран от групата състояща се от водород, нисш алкил, алкил с мост, арил, циклоалкил, 4-, 5- или 6-членен наситен хетероцикъл, хетероарил, C_{1-4} алкиленарил, C_{1-4} алкиленОарил, C_{1-4} алкиленхетероарил, C_{1-4} алкиленHet, C_{2-4} алкиленарилОарил, C_{1-4} алкилен с мост алкил, C_{1-4} алкиленциклоалкил, заместен или незаместен пропаргил, заместен или незаместен алил и халоциклоалкил;

R^2 е избран от групата състояща се от водород, метил и халогензаместен метил;

R^3 е избран от групата състояща се от водород, C_{1-4} алкиленарил и $C(=O)C_{1-3}$ алкиленО- C_{1-3} алкиленарил,

R^4 е избран от групата състояща се от водород, нисш алкил, халогеналкил, циклоалкил и арил;

R^5 е избран от групата състояща се от водород, нисш алкил, алкинил, халогеналкил, хидроксиалкил, циклоалкил и арил;

R^6 е избран от групата състояща се от водород, нисш алкил и $C(=O)R^7$;

R^7 е избран от групата състояща се от нисш алкил, разклонен или неразклонен, C_{1-4} алкиленарил, циклоалкил, Het, C_{1-4} алкиленциклоалкил, хетероарил и арил, всеки евентуално заместен с един или повече $OC(=O)R^8$, $C(=O)OR^8$, OR^8 , NR^8R^9 или SR^8 ;

R^8 и R^9 са еднакви или различни и са избрани от групата състояща се от водород, нисш алкил, циклоалкил, арил, хетероарил, $C(=O)$ -Оалкил, $C(=O)$ -Оарил, $C(=O)$ алкил, алкил SO_2 , халогеналкил SO_2 , $C(=O)$ - C_{1-3} алкиленарил, $C(=O)$ -О C_{1-4} алкиленарил, C_{1-4} алкиленарил и Het или R^8 и R^9 заедно образуват 4-членен до 7-членен пръстен;

R^{10} е избран от групата състояща се от водород, алкил, халогеналкил, циклоалкил, арил, $C(=O)$ -алкил, $C(=O)$ -циклоалкил, $C(=O)$ -арил, $C(=O)$ -Оалкил, $C(=O)$ -Оциклоалкил, $C(=O)$ -арил, CH_2OH , CH_2O алкил, CHO , CN , NO_2 и SO_2R^{11} ; и

R^{11} е избран от групата състояща се от алкил, циклоалкил, трифлуорометил, арил, аралкил и NR^8R^9 и

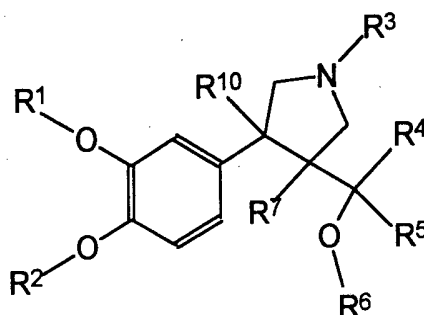
тяхни соли и солвати (например хидрати).

Изобретението е също насочено към фармацевтични състави, съдържащи едно или повече от съединенията със структурна формула (II), за използване на съединенията и на съставите съдържащи тези съединения при лечението на болест или нарушение, и до методи за получаване на съединенията и междинни съединения, участващи в синтезата на съединенията със структурна формула (II).

Изобретението е също насочено към методи за (a) лечение на бозайник със състояние, при което инхибирането на PDE4 е полезно; (b) модулиране cAMP нивата в бозайник; (c) намаляване на $TNF\alpha$ нивата в бозайник; (d) потискане възпалителното клетъчно активиране в бозайник

и (е) инхибиране на PDE4 функцията в бозайник чрез прилагане към бозайника на лечебноефективно количество от съединение със структурна формула (II) или на състав, съдържащ съединение със структурна формула (II).

Изобретението се отнася до съединения със структурна формула (II):



(II)

в която R^1 е избран от групата състояща се от водород, нисш алкил, алкил с мост (например норборнил), арил, циклоалкил (например инданил), 4-, 5- или 6-членен наситен хетероцикъл (например 3-тетрахидрофуранил), хетероарил, C_{1-4} алкиленарил, C_{1-4} алкиленОарил, C_{1-4} алкиленхетероарил, C_{1-4} алкиленHet, C_{2-4} алкиленарилОарил, C_{1-4} алкилен с мост алкил, C_{1-4} алкиленциклоалкил (например циклопентил-метил), заместен или незаместен пропаргил (например $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$), заместен или незаместен алил (например $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$), и халоциклоалкил (например флуороциклопентил);

R^2 е избран от групата състояща се от водород, метил и халогензаместен метил, например CHF_2 ;

R^3 е избран от групата състояща се от $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$, C_{1-3} алкилен $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$, C_{1-3} алкилен $\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}(=\text{NH})\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8$, C_{1-4} алкилен OR^8 , арил, C_{1-3} алкиленарил, C_{1-3} алкиленхетероарил, SO_2 хетероарил Het и хетероарил;

R^4 е избран от групата състояща се от водород, нисш алкил, халогеналкил, циклоалкил и арил;

R^5 е избран от групата състояща се от водород, нисш алкил, алкинил, халогеналкил, хидроксиалкил, циклоалкил и арил;

R^6 е избран от групата състояща се от водород, нисш алкил и $C(=O)R^7$;

R^7 е избран от групата състояща се от нисш алкил, разклонен или неразклонен, C_{1-4} алкиленарил, циклоалкил, Het, C_{1-4} алкиленциклоалкил, хетероарил и арил, всеки евентуално заместен с един или повече $OC(=O)R^8$, $C(=O)OR^8$, OR^8 , NR^8R^9 или SR^8 ;

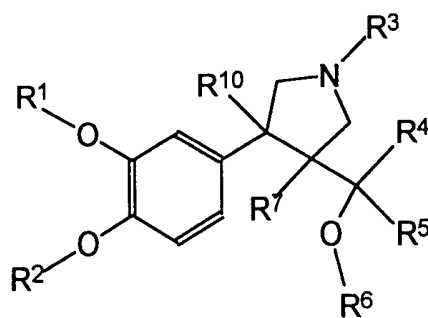
R^8 и R^9 са еднакви или различни и са избрани от групата състояща се от водород, нисш алкил, циклоалкил, арил, хетероарил, $C(=O)$ -Оалкил, $C(=O)$ -Оарил, $C(=O)$ алкил, алкил SO_2 , халогеналкил SO_2 , $C(=O)$ - C_{1-3} алкиленарил, $C(=O)$ -O C_{1-4} алкиленарил, C_{1-4} алкиленарил и Het или R^8 и R^9 заедно образуват 4-членен до 7-членен пръстен;

R^{10} е избран от групата състояща се от водород, алкил, халогеналкил, циклоалкил, арил, $C(=O)$ -алкил, $C(=O)$ -циклоалкил, $C(=O)$ -арил, $C(=O)$ -Оалкил, $C(=O)$ -Оциклоалкил, $C(=O)$ -арил, CH_2OH , CH_2O алкил, CHO , CN , NO_2 и SO_2R^{11} ;

R^{11} е избран от групата състояща се от алкил, циклоалкил, трифлуорометил, арил, аралкил и NR^8R^9 и

тяхни соли и солвати (например хидрати).

Съгласно друго изпълнение, изобретението е насочено към пиролидинови съединения, притежаващи структурна формула (IIa):



(IIa)

в която R^1 е избран от групата състояща се от водород, нисш алкил, алкил с мост, арил, циклоалкил, 4-, 5- или 6-членен наситен хетероцикъл, хетероарил, C_{1-4} алкиленарил, C_{1-4} алкиленОарил, C_{1-4} алкиленхетероарил, C_{1-4} алкиленHet, C_{2-4} алкиленарилОарил, C_{1-4} алкилен с мост алкил, C_{1-4} алкиленциклоалкил, заместен или незаместен пропаргил, заместен или незаместен алил и халоциклоалкил;

R^2 е избран от групата състояща се от водород, метил и халогензаместен метил;

R^3 е избран от групата състояща се от водород, C_{1-4} алкиленарил и $C(=O)C_{1-3}$ алкиленО C_{1-3} алкиленарил,

R^4 е избран от групата състояща се от водород, нисш алкил, халогеналкил, циклоалкил и арил;

R^5 е избран от групата състояща се от водород, нисш алкил, алкинил, халогеналкил, хидроксиалкил, циклоалкил и арил;

R^6 е избран от групата състояща се от водород, нисш алкил и $C(=O)R^7$;

R^7 е избран от групата състояща се от нисш алкил, разклонен или неразклонен, C_{1-4} алкиленарил, циклоалкил, Het, C_{1-4} алкиленциклоалкил, хетероарил и арил, всеки евентуално заместен с един или повече $OC(=O)R^8$, $C(=O)OR^8$, OR^8 , NR^8R^9 или SR^8 ;

R^8 и R^9 са еднакви или различни и са избрани от групата състояща се от водород, нисш алкил, циклоалкил, арил, хетероарил, $C(=O)$ -Оалкил, $C(=O)$ -Оарил, $C(=O)$ алкил, алкил SO_2 , халогеналкил SO_2 , $C(=O)$ - C_{1-3} алкиленарил, $C(=O)$ -О C_{1-4} алкиленарил, C_{1-4} алкиленарил и Het или R^8 и R^9 заедно образуват 4-членен до 7-членен пръстен;

R^{10} е избран от групата състояща се от водород, алкил, халогеналкил, циклоалкил, арил, $C(=O)$ -алкил, $C(=O)$ -циклоалкил, $C(=O)$ -арил, $C(=O)$ -Оалкил, $C(=O)$ -Оциклоалкил, $C(=O)$ -арил, CH_2OH , CH_2 Оалкил, CHO , CN , NO_2 и SO_2R^{11} ;

R^{11} е избран от групата състояща се от алкил, циклоалкил, трифлуорометил, арил, аралкил и NR^8R^9 и

тяхни соли и солвати (например хидрати).

Както е използван тук терминът „алкил“, самостоятелно или в комбинация, означава правовержен или с разклонена верига наситени въглеродородни групи, съдържащи един до 16 въглеродни атоми, заместени или незаместени. Терминът „нисш алкил“ е алкилова група, притежаваща един до шест въглеродни атоми (C_{1-6}). Примери на нисши алкилови групи включват, без да се ограничават до тях, метил, етил, н-пропил, изопропил, изобутил, трет.-бутил, изопентил, н-бутил, неопентил, н-хексил и подобни. Терминът „алкинил“ се отнася до ненаситена алкилова група, която съдържа въглерод - въглерод тройна връзка.

Терминът „с мост алкил“ означава тук C_{6-16} бициклична или полициклична въглеродородна група, например норборнил, адамантил, бицикло[2.2.2]-октил, бицикло[2.2.1]-хептил, бицикло[3.2.1]-октил, бицикло[4.1.0]-хептил, бицикло[3.1.0]-хексил и декахидронафтил, заместени или незаместени.

Терминът „дикроалкил“ съгласно определението тук, включва моноциклични кондензирани полициклични C_{3-10} алифатни въглеродородни групи. Примери на циклоалкилови групи включват, без да се ограничава до тях, циклопропил, циклобутил, циклохексил, декахидронафтален и циклопентил. Както се използва тук, „дикроалкил“ също включва циклични C_{3-7} алифатни въглеродородни групи, кондензирани към арилов пръстен. Например инданил и тетрахидронафталенил са циклоалкилови групи, съгласно дефиницията тук.

Алкил, с мост алкил или циклоалкилова група може евентуално да са заместени с един или повече, обикновено с един до три, заместителя, например нисш алкил, циклоалкил, халогеналкил, например CF_3 -, халоген, хидрокси, алкокси, арил, хетероарил и Het.

Терминът „алкилен“ се отнася до алкилова група имаща едни заместител. Например терминът „C₁₋₃ алкиленциклоалкил“ се отнася до алкилова група съдържаща един до три въглеродни атома и заместена с циклоалкилова група. Пример на „C₁₋₃ алкиленарил“ е бензил.

Терминът „халогеналкил“ означава алкилова група, заместена с един или повече халогенни заместители като флуор, хлор, бром, йод или комбинация от тях. По подобен начин „халогенциклоалкил“ и „халогенарил“ се определят като циклоалкил или арилова група имаща един или повече заместителя.

Терминът „арил“, самостоятелно или в комбинация, се определя като моноциклична или полициклична ароматна група, с предпочитание моноциклична или бициклична ароматна група, например фенил или нафтил, който може да бъде незаместен или заместен, например с един или повече, и по-конкретно с един до три заместителя подбрани от халоген, алкил, фенил, заместен фенил, хидрокси, хидроксиалкил, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, халогеналкил, нитро, amino, алкиламино, ациламино, алкилтио, алкилсулфинил и алкилсулфонил. Примерни арилови групи включват фенил, нафтил, бифенил, тетрахидронафтил, инданил, 2-хлорофенил, 3-хлорофенил, 4-хлорофенил, 4-флуорофенил, 2-метилфенил, 4-метоксифенил, 4-трифлуорометилфенил, 4-нитрофенил и подобни.

Терминът „хетероарил“ означава тук моноциклична или бициклична пръстенова система, съдържаща един или два ароматни пръстена и съдържаща най-малко един азотен, кислород или серен атом в ароматния пръстен, и която може да бъде незаместена или заместена, например с един или повече, и по-специално един до три заместителя като халоген, алкил, хидрокси, хидроксиалкил, алкокси, алкоксиалкил, халогеналкил, арил, халогенарил, нитро, amino, алкиламино, ациламино, алкилтио, алкилсулфинил и алкилсулфонил. Примери на хетероарилови групи са тиенил, фурил, пиридил, оксазол-3-ил, 1,2,4-оксадиазол-3-ил,

хинолил, изохинолил, имидазолил, бензотиазолил, пиразинил, пиримидинил, тиазолил и тиадиазолил.

Терминът „хетероцикъл“ и „Het“ се определят като 4-, 5- или 6-членен неароматен пръстен, притежаващ един или повече, характерно един до три, хетероатома подбрани от кислород, азот и сяра присъстващи в пръстена и евентуално заместени с алкил, халоген, арил, алкокси, C_{1-3} алкиленHet, C_{1-3} алкиленамино, C_{1-3} алкиленалкиламино и халогенарил. Неограничаващи примери включват тетраhydroфуран, тетраhydroпирани, пиперидин, пиперазин, сулфолан, морфолин, 1,3-диоксолан, тетраhydroпирани, диоксан, триметиленоксид и подобни.

Терминът „халоген“ или „хало“ включва хлуор, хлор, бром и йод.

Терминът „алкокси“ и „арилокси“ означават $-OR$, в която R е алкил или съответно арил.

Терминът „алкоксиалкил“ означава алкокси група прикрепена към алкилова група.

Терминът „пропаргил“ е $R-C\equiv C-CH_2-$, където R е водород, нисш алкил, халогеналкил, циклоалкил, заместен или незаместен арил или заместен или незаместен хетероарил.

Терминът „алил“ означава $R-CH=CH-CH_2-$, където R е водород, нисш алкил, халогеналкил, циклоалкил, заместен или незаместен арил или заместен или незаместен хетероарил.

Терминът „хидрокси“ е OH .

Терминът „хидроксиалкил“ е хидроксилна група свързана към алкилова група.

Терминът „амино“ означава $-NH_2$.

Терминът „алкиламино“ е $-NH_2$, в който най-малко един R е алкил и втория R е алкил или водород.

Терминът „ациламино“ се определя като $RC(=O)NH$, в която R е алкил или арил.

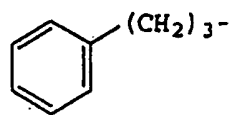
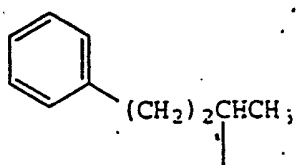
Терминът „нитро“ се определя като $-NO_2$.

Терминът „алкилтио“ се определя като $-SR$, в която R означава алкил.

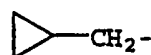
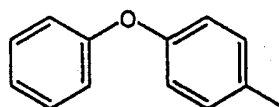
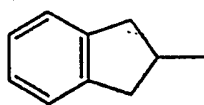
Терминът „алкилсулфинил“ е $R-S(O)_2$, в която R означава алкил.

Терминът „алкилсулфонил“ е $R-S(O)_3$, в която R означава алкил.

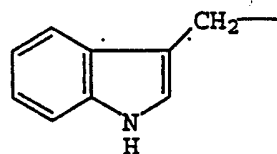
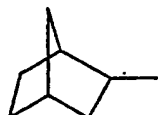
В предпочитано изпълнение R^5 означава метил, R^7 означава метил или бензил, R^2 означава метил или трифлуорометил, R^4 е избран от групата състояща се от водород, метил, трифлуорометил, циклопропил, бензил и фенил и R^3 е избран от групата състояща се от



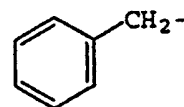
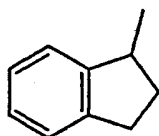
5



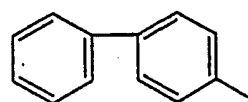
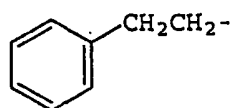
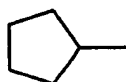
10



15

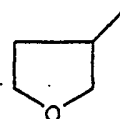
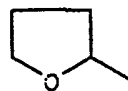
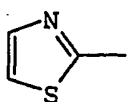
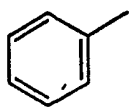


20

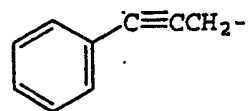
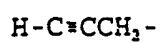
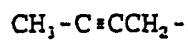
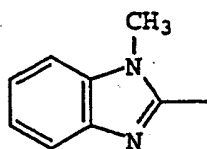


25

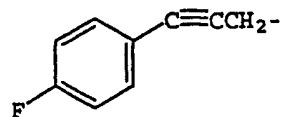
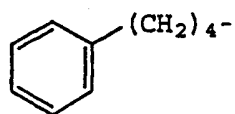
5



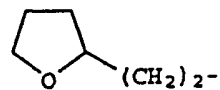
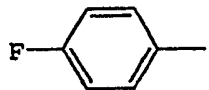
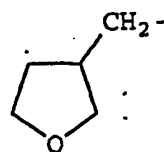
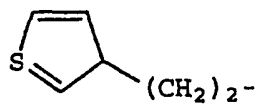
10



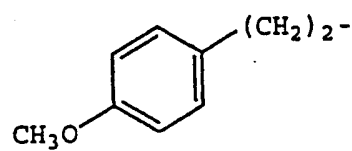
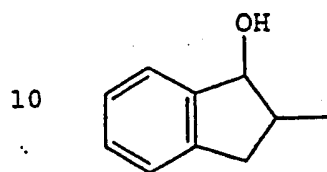
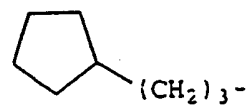
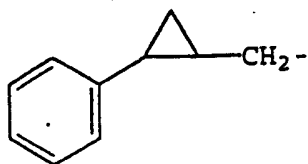
15



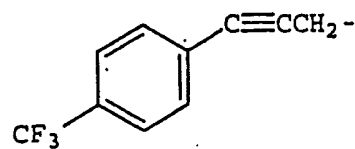
20



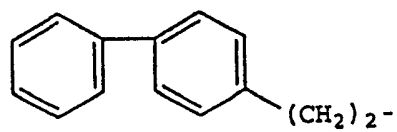
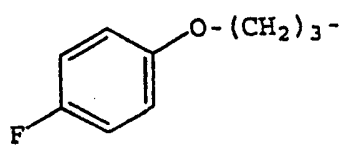
25



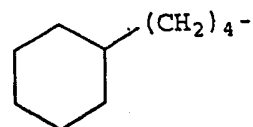
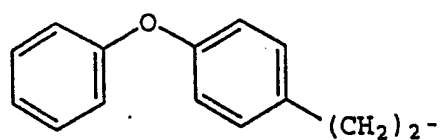
15

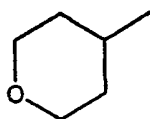


20

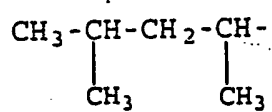
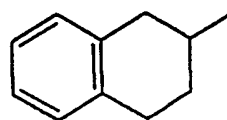


30

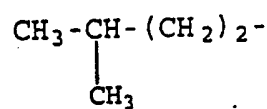




5



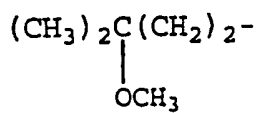
10



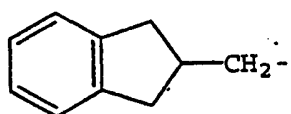
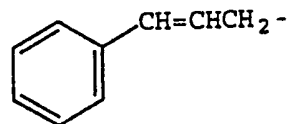
H-

CH₃-(CH₃)₃C-(CH₃)₃C(CH₂)₂-

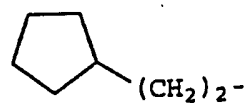
15



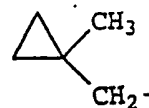
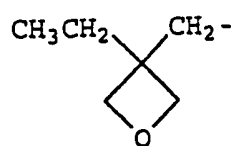
20

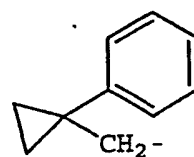
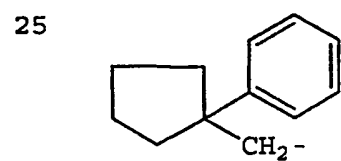
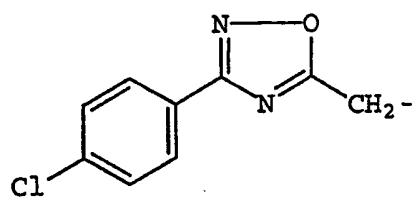
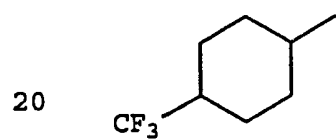
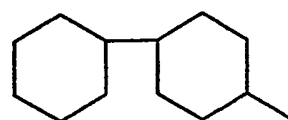
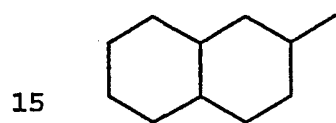
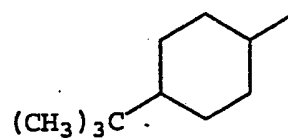
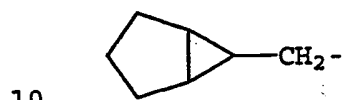
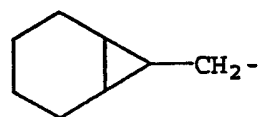
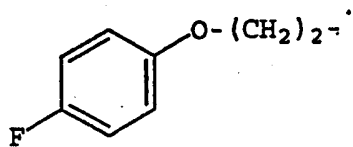


25

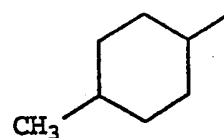
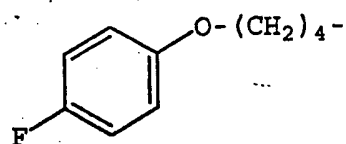
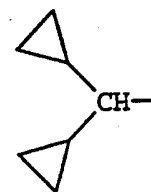
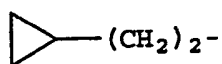


30



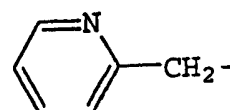
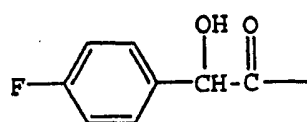
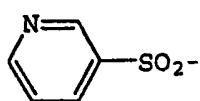
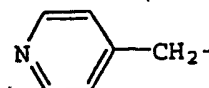
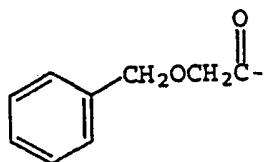
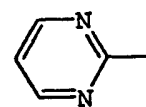
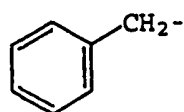
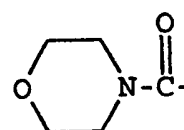
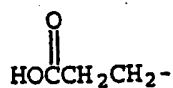
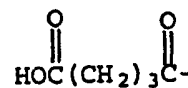
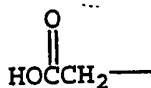
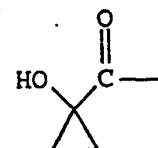
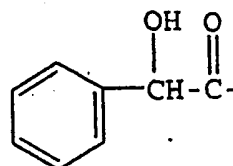
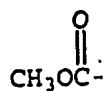


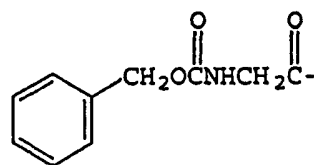
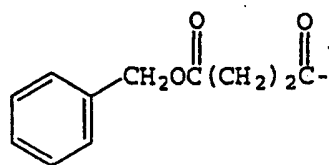
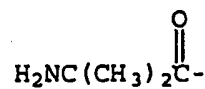
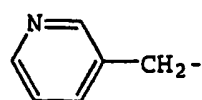
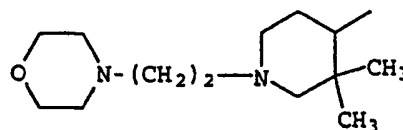
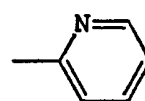
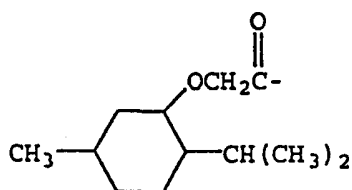
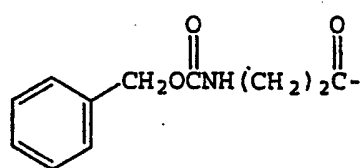
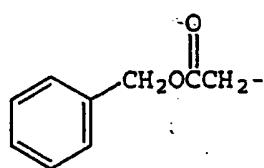
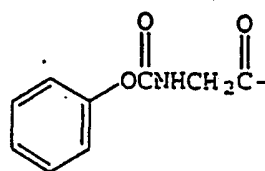
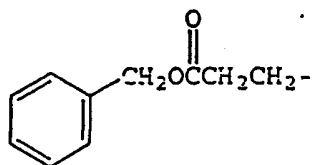
30

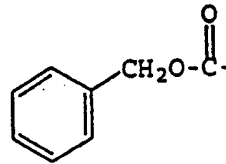
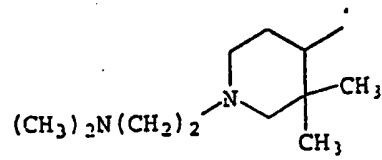


и

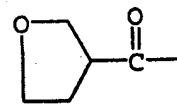
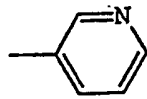
С предпочитание R^3 е избран от група състояща се от:



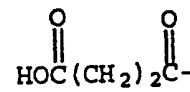
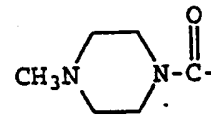
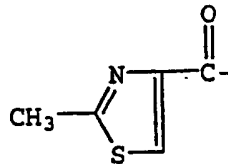




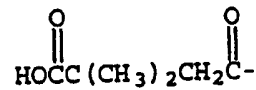
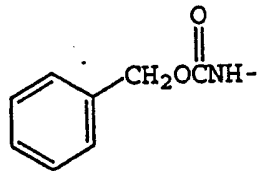
5



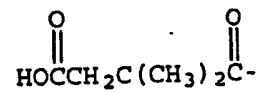
10



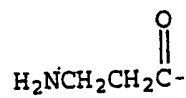
15



20

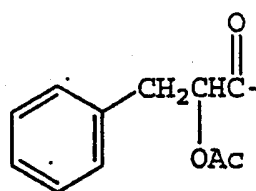
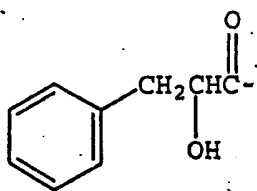


25



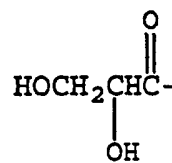
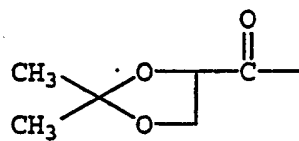


5

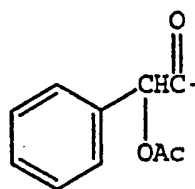
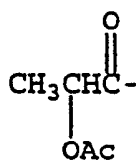


10

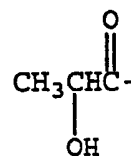
15



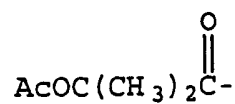
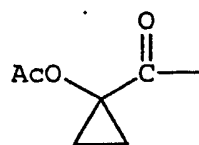
20

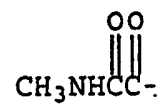
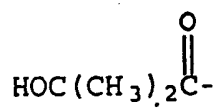


25



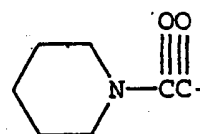
30



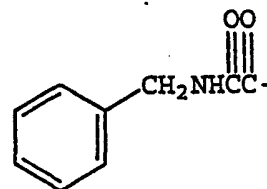
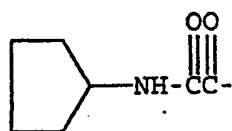


5

H-

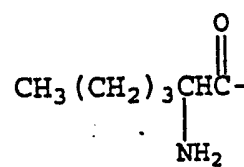
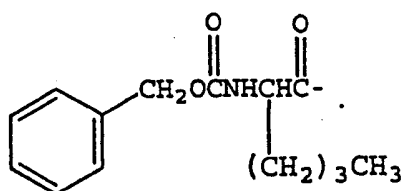


10

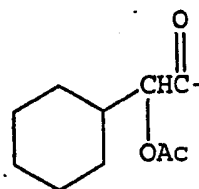
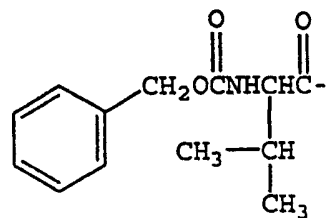


15

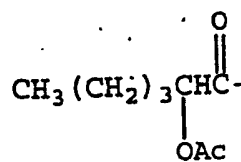
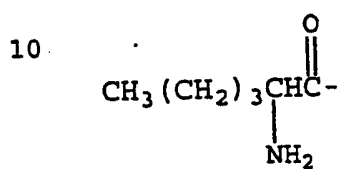
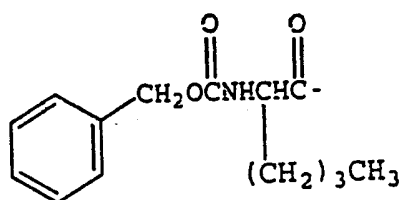
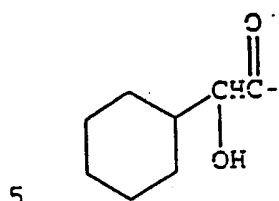
20



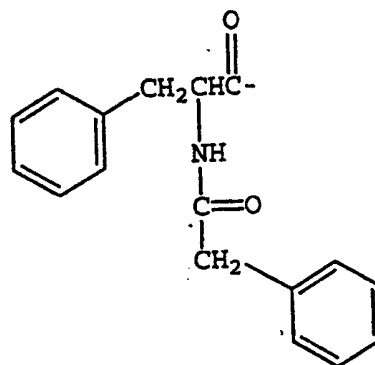
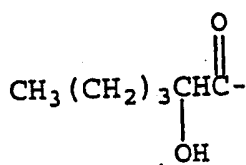
25



30

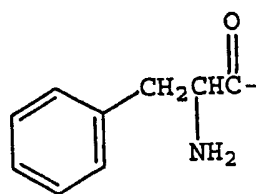


15

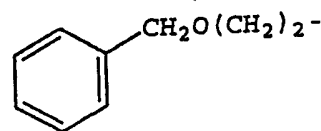


20

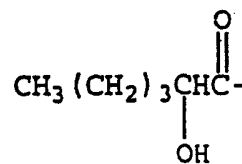
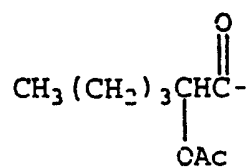
25



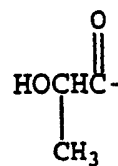
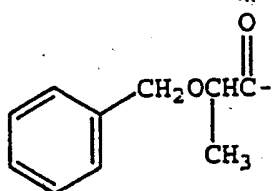
30



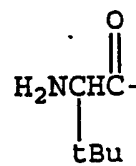
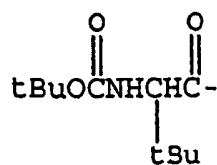
5



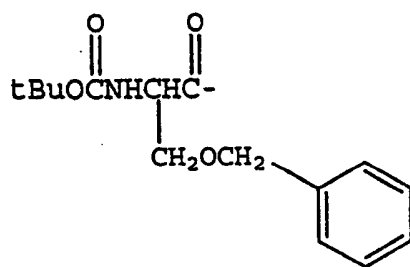
10



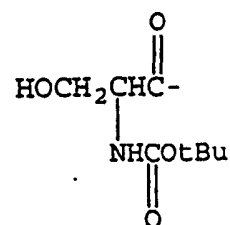
15



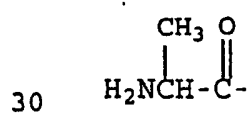
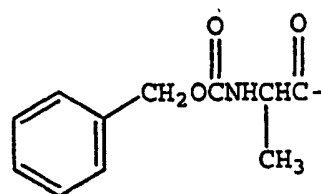
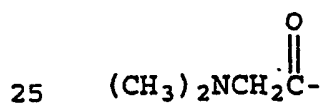
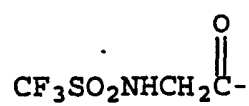
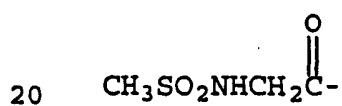
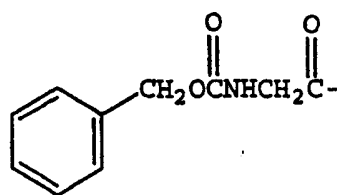
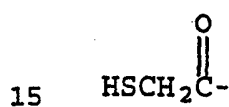
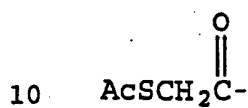
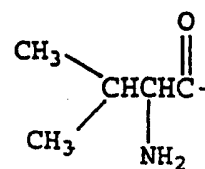
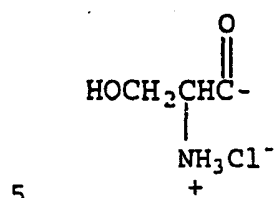
20

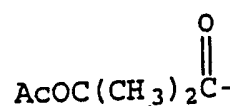
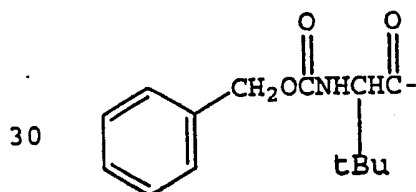
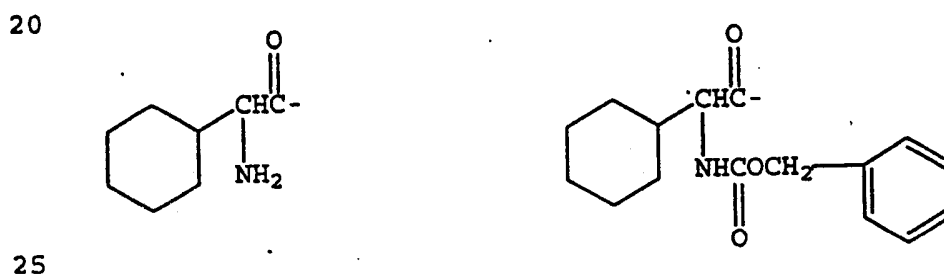
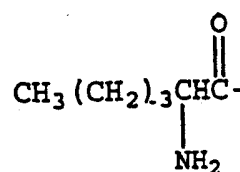
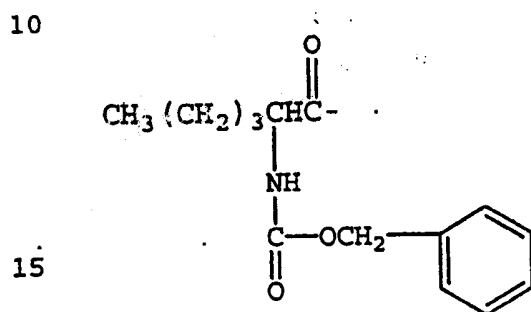
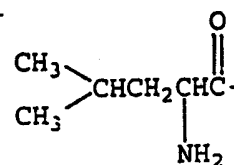
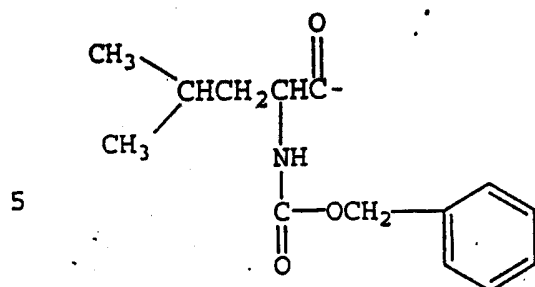


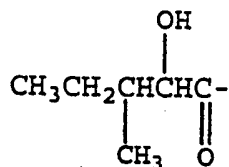
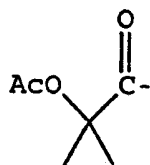
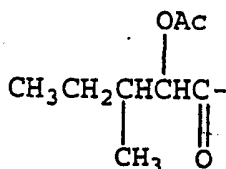
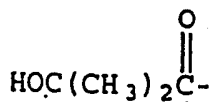
25



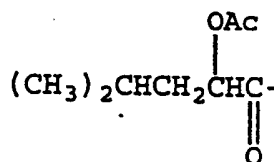
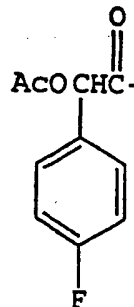
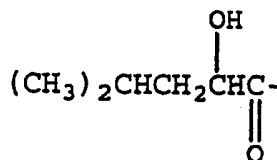
30







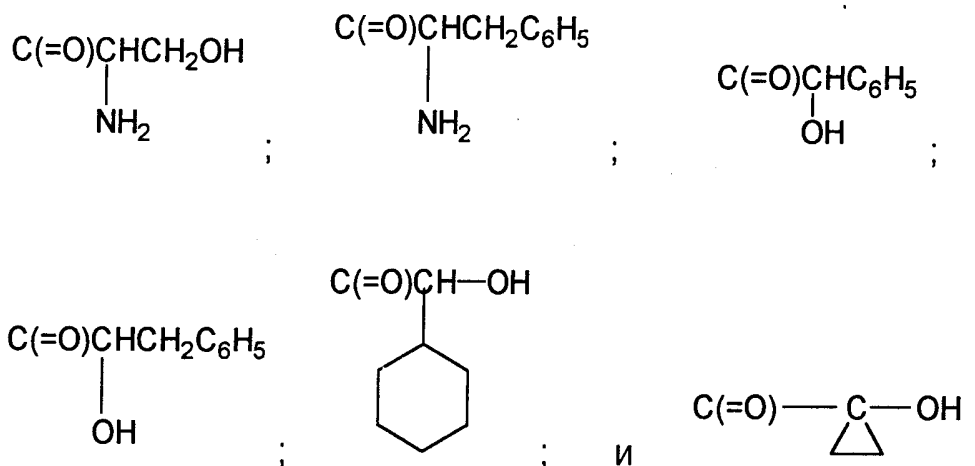
и



в която Ac означава $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})$ и tBu означава $\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

В най-предпочитано изпълнение R^1 е избран от групата състояща се от циклопентил, бензил, тетраhydroфуранил, инданил, норборнил, фенетил, фенилбутил, метиленициклопропил, метилентетраhydroфуранил, етилентиенил, C_{1-4} алкиленициклопентил, метиленинданил, C_{1-4} алкиленфенил, фенилпропаргил, фенилалил, 3-(4-хлорофенил)-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил, C_{1-4} алкиленфенокси, C_{1-4} алкиленбифенил, C_{1-4} алкиленциклохексил, пиранил, с метиленов мост алкил, тетраhydroнафтил, декаhydroнафтил и C_{1-6} алкил, при което R^1 е евентуално заместен с един или повече фенил, хидрокси, метокси, метил, етил, трифлуорометил, флуоро, фенокси, трет.-бутил, метокси,

циклопропил и халогенфенил; R^2 е избран от групата състояща се от метил и дифлуорометил; R^3 е избран от групата състояща се от CO_2CH_3 , $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,



R^4 означава водород; R^5 е метил; R^6 е водород и R^8 и R^9 са независимо избрани от групата състояща се от водород и нисш алкил или образуват 5-членен или 6-членен пръстен.

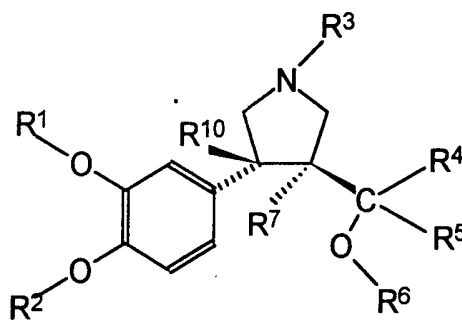
Изобретението включва всички възможни стереоизомери и геометрични изомери на съединенията със структурна формула (II) е също така обхваща не само рацемичните съединения, но също така оптичноактивните им изомери. Когато съединение със структурна формула (II) се желае като единичен енантиомер, то може да се получи било чрез разделяне на крайния продукт или чрез стереоспецифичен синтез или от изометрично чисти изходни съединения, или при използване на хирални спомагателни реактиви, например виж Z. Md et al., *Tetrahedron: Asymmetry*, 8(6), pp. 883 - 888 (1997). Разделянето на крайния продукт на междинно съединение или на изходен продукт може да се постигне по всеки подходящ известен на специалистите от областта метод. В допълнение, при положения при които са възможни тавтомери на съединенията със структурна формула (II), в настоящето изобретение

се включват всички тавтомерни форми на съединенията. Както по-долу се показва, конкретни стереоизомери проявяват изключителна способност да инхибират PDE4 без да имат нежеланите CNS странични ефекти, характерно свързани с PDE4 инхибитори.

По-специално, прието е най-общо, че биолгични системи могат да проявяват голяма чувствителност по отношение на абсолютната стереохимична природа на съединенията. (виж E. J. Ariens, *Medicinal Research Reviews*, 6: 451 - 466 (1986); E. J. Ariens, *Medicinal Research Reviews*, 7: 367 - 387 (1987); K. W. Fowler, *Handbook of Stereoisomers; Therapeutic Drugs*, CRC Press, edited by Donald P. Smith, pp. 35-63 (1989); and S. C. Stinson, *Chemical and Engineering News*, 75: 38 - 70 (1997)).

Например ролипрам е стереоспецифичен PDE4 инхибитор, който съдържа един хирален център. (-)-енантиомерът на ролипрам има по-висока фармакологична активност от (+)-енантиомера, което може да е свързано с антидепресантната му активност, Schultz et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*, 333 : 23 - 30 (1986). Нещо повече, метаболизмът на ролипрам изглежда да е стереоспецифичен като (+)-енантиомерът проявява по-голяма бързина при освобождаването от него от (-)-енантиомера, Krause et al., *Xenobiotica*, 18 : 561 - 571 (1988). Накрая, напоследък бе наблюдавано, че (-)-енантиомерът на ролипрам (R-ролипрам) действа около десет пъти по еметично от (+)-енантиомера (S-ролипрам), A. Robichaud et al., *Neuropharmacology*, 38: 289 - 297 (1999). Това наблюдение не може лесно да се съгласува с разликите при опитни животни изложени на ролипрамови изомери и способността на ролипрам да инхибира PDE4 ензима. Съединенията от изобретението могат да имат три или повече хирални центрове. Както е показано по-долу, съединения със специфично стереохимично ориентиране проявяват подобна PDE4 инхибираща активност и фармакологична активност, но променена CNS токсичност и еметичен потенциал.

Съответно, предпочитани съединенията от изобретението имат структурна формула (III):



(III)

Съединенията със структурна формула (III) са мощни и селективни PDE4 инхибитори и не проявяват неблагоприятните CNS ефекти и еметичен потенциал, демонстриран от стереоизомери на съединение със структурна формула (III).

Съединения със структурна формула (II), които съдържат киселинни групи, могат да образуват фармацевтично приемливи соли с подходящи катиони. Подходящи фармацевтично приемливи катиони включват катионите на алкални метали (например натрий или калий) и на алкалоземни метали (например калций или магнезий).

Фармацевтично приемливите соли на съединенията със структурна формула (II), които съдържат базисен център, са присъединителни с киселина соли, образувани с фармацевтично приемливи киселини. Примери на такива са хидрохлорид, хидробромид, сулфат или бисулфат, фосфат или хидроген фосфат, ацетат, бензоат, сукцинат, фумарат, малеат, лактат, цитрат, тартарат, глюконат, метансулфонат, бензенсулфонат и р-толуенсулфонатни соли. В светлината на горното, всяко позоваване на съединения от настоящето изобретение има предвид включването на съединения със структурна формула (II), както и техни фармацевтично приемливи соли и солвати.

Съединенията от изобретението могат да се прилагат лечебно като чистото химическо съединение, но се предпочита прилагането на

съединенията със структурна формула (II) като фармацевтичен състав или формулировка. Следователно, изобретението осигурява също фармацевтични формулировки, включващи съединение със структурна формула (II) заедно с един или повече фармацевтично приемливи носители и евентуално други лечебни и/или профилактични съставки. Носителите са „приемливи“ в смисъл че са съвместими с другите съставки на формулировката и нямат вреден ефект върху приемника.

По-специално, селективен PDE4 инхибитор от изобретението е полезен самостоятелно или в комбинация с второ противовъзпалително лечебно средство, например лечебно средство насочено към $\text{TNF}\alpha$ като ENBREL® или REMICADE®, които намират приложение при лечението на ревматоиден артрит. По подобен начин бе показан лечебен ефект на IL-1 антагонизъм при животински модели с ревматоиден артрит. Така се смята, че би било ефективно IL-1 антагонизъм в комбинация с PDE4 инхибиране, което атенюира $\text{TNF}\alpha$.

Настоящите PDE4 инхибитори са полезни при лечението на различни алергични, автоимунни и възпалителни болести.

Терминът „лечение“ включва предпазване, облекчаване, прекъсване или обратно развитие на прогресирането на заболяването или състоянието или на симптомите които се лекуват. Като така, терминът „лечение“ включва медицинско лечебно и/или профилактично приложение, според случая.

По-специално, възпалението е локализирана, защитна реакция предизвикана от нараняване или разрушаване на тъкани, която служи за да разруши, разрези или огради (т.е. отдели) увреждащото средство и увредената тъкан. Терминът „възпалителна болест“, използван тук, означава всяка болест, при която необикновена или нерегулирана възпалителна реакция води до необикновени възпалителни симптоми, увреждане на тъкан в приемника или загуба на тъканна функция. В допълнение терминът „автоимунна болест“, използван тук, означава всяка

група нарушения, при които тъканното увреждане е свързано с хуморални или клетъчно медиирани реакции към съставките на самия организъм. Терминът „алергична болест“, използван тук, означава всякакви симптоми, тъканно увреждане или загуба на тъканна функция в резултат на алергия. Терминът „артритична болест“, използван тук, означава всяко от голямата фамилия заболявания, които се характеризират с възпалителни лезии на ставите, дължащи се на различни етиологии. Терминът „дерматит“, използван тук, означава всяка от голямата фамилия болести на кожата, които се характеризират с възпаление на кожата, в резултат на различни етиологии. Терминът „отхвърляне на трансплантат“, използван тук, означава имунна реакция насочена срещу присадена тъкан (включително орган и клетка (например костен мозък)), характеризиращо се с загуба на функция на присадените и заобикалящи тъкани, болка, подуване, левкоцитоза и тромбоцитопения.

Изобретението осигурява също метод за модулиране cAMP нивата в бозайник, както и метод за лекуване на болести, характеризиращи се с повишени цитокининови нива.

Терминът „цитокининови“, използван тук, означава всеки секретиран полипептид, който засяга функциите на други клетки и който модулира взаимодействията между клетки в имунната или възпалителната реакция. Цитокинините включват, без да се ограничава до тях, монокини, лимфокини и хемокини и без оглед на това от какви клетки са произведени. Например, монокини обикновено се отнасят към получените и секретирани от моноцити, обаче много други клетки произвеждат монокини, като природни „killer“ клетки (клетки-убийци) неутрофили, ентотелиални клетки, мозъчни астроцити, костномозъчни стромални клетки, епидермални кератиноцити и В-лимфоцити. Лимфокини обикновено се смятат за произведени от лимфоцитни клетки. Примери на цитокини включват, без да се ограничава до тях,

интерлевкин-1 (IL-1), интерлевкин-6 (IL-6), тумор некрозисен фактор алфа (TNF α) и тумор некрозисен фактор бета (TNF β).

Изобретението освен това осигурява метод за намаляване TNF нивата в бозайник, който включва прилагане на ефективно количество от съединение със структурна формула (II) към бозайник.

Терминът „намаляване TNF нивата“, използван тук означава:

а) намаляване на извънмерните *in vivo* TNF нива в бозайник до нормалните или под нормалните нива чрез инхибиране *in vivo* освобождаването на TNF от всички клетки, включително, без да се ограничава до тях, моноцити или макрофаги или

б) въвеждане на регулиране надолу при транслационното или транскрибиращото ниво на извънмерни *in vivo* TNF нива в бозайник до нормалните или под нормалните нива или

с) въвеждане на регулиране надолу чрез инхибиране на директния синтез на TNF като постратационален случай.

Нещо повече, съединенията от изобретението са полезни в потискане на възпалителното клетъчно активиране. Терминът „възпалително клетъчно активиране“, както е използва тук, означава индуциране чрез стимул (включително, без да се ограничава до, цитокини, антигени или авто-антитела) на пролиферативна клетъчна реакция, продукция на разтворими посредници (включително, без да се ограничава до тях, цитокини, кислородни радикали, ензими, простаноиди или вазоактивни амини) или на клетъчно повърхностно експресирание на нови или увеличен брой посредници (включително, без да се ограничава до тях, главни хистосъвместими антигени или клетъчни адхезионни молекули) посредници във възпалителни клетки (включително, без да се ограничава до тях, моноцити, макрофаги, Т-лимфоцити, В лимфоцити, гранулоцити, полиморфонуклеарни левкоцити, мастоцити, базофили, еозинофили, дендритни клетки и ендотелиини клетки). Трябва да се подразбира от специалисти от областта, че активирането на един или на

комбинация от тези фенотипове в тези клетки може да бъде принос към започването, продължаването или изострянето на възпалителното състояние.

Съединенията от изобретението са също полезни в причиняване релаксиране на гладките мускули на дихателните пътища, бронходилатиране и предпазване от бронхоконстрикция.

Съединенията от изобретението поради това са полезни в лечението на такива болести като артрити (като ревматоиден артрит), остеоартрит, подагрен артрит, спондилит, тироидна свързана офталмопатия, болестта на Behet, сепсис, септичен шок, ендотоксичен шок, грам-негативен сепсис, грам-положителен сепсис, токсичен шок, синдром, астма, хроничен бронхит, алергичен ринит, алергичен конюнктивит, вернален конюнктивит, еозинофилен гранулом, възрастен (акутен) дихателен дистресов синдром (ARDS), хронична белодробна възпалителна болест (като хронична обструктивна белодробна болест), силикоза, белодробен саркоидозит, реперфузно увреждане на миокардата, мозъчно или крайна, мозъчно или гръбначномозъчно увреждане дължащо се на травма, фибрози включващи цистична фиброза, келоидни формации, образуване на цикатрикс, атеросклероза, автоимунни заболявания като системен lupus erythematosus (SLE) и трансплантационни нарушения (например отхвърляне на присадка от приемник (GvH) и алогографтно отхвърляне), хроничен гломерулонефрит, възпалително чревно заболяване, като болестта на Crohn и улцеративен колит; пролиферативни лимфоцитни болести като левкемии (например хронична лимфоцитна левкемия; CLL) (виж Mentz et al., Blood 88, pp. 2172 - 2182 (1996)) и възпалителни дерматози като atopичен дерматит, псориаза или уртикария.

Съединенията от изобретението са също полезни при лечението на затлъстяване, самостоятелно или в комбинация с PDE3 инхибитори и при лечението и предпазване от нефропатия в тип 2 диабет (виж Mora et

al., New England Journal of Medicine, 342, p.441 (2000)). PDE3 инхибиторите са известни на специалистите от областта.

Други примери на такива болести или сродни състояния включват кардиомиопатии, като застойна сърдечна недостатъчност, пирексия, кахексия, вторична кахексия към инфекция или злокачествени образувания, вторична кахексия към синдрома на придобита имунна недостатъчност (СПИН), ARD (сроден на СПИН комплекс), церебрална малария, остеопороза и костно резорптивни заболявания, както и температура и мигалгии дължащи се на инфекция. В допълнение, съединенията от изобретението са полезни при лечението на еректилна дисфункция, по-специално васкулогенна импотентност (Doherty, Jr. et al., U. S. патент No 6 127 363), diabetes insipidus и нарушения в централната нервна система като депресия и мулти-инфарктна деменция.

Съединенията от изобретението имат също приложение извън това като лечебни средства. Например настоящите съединения могат да функционират също и като органични транспрантантни консерванти (виж Pinsky et al., J. Clin. Invest., 92, pp. 2994 - 3002 (1993)).

Селективни PDE4 инхибитори могат също да са полезни в лечението на еректилна дисфункция, по-специално васкулогенна импотентност (Doherty, Jr. et al., U. S. патент No 6 127 363), diabetes insipidus (Kidney Int., 37, p.362, (1990); Kidney Int., 35, p. 494, (1989)) и при нарушения в централната нервна система като мулти-инфарктна деменция (Nicholson, Psychopharmacology, 101, p. 147 (1990)), депресия (Eckman et al., Curr. Ther. Res., 43, p. 291 (1988)), реакции на страх и стрес (Neuropharmacology, 38, p. 1931 (1991)), церебрална исхемия (Eur. J. Pharmacol., 272, p. 107 (1995)), забавена дискинезия (J. Clin. Pharmacol., p. 304 (1976)), Паркинсонова болест (виж. Neurology, 25, p. 722 (1975)) и пременструален синдром. С оглед на депресията, PDE4 селективни инхибитори показват ефективност в различни животински модели на депресия като „отчаяние в поведението“ или Porsolt тестове (Eur. J.

Pharmacol., 47, p. 379 (1978); Eur. J. Pharmacol., 57, p.431 (1979); Antidepressants: neurochemical, behavioral and clinical perspectives, Enna, Malick, and Richelson, eds., Raven Press, p. 121 (1981)), и „тест за потискане на опашката“ (Psychopharmacology, 85, p.367 (1985)). Напоследък изследвания показват, че хронично *in vivo* лечение при различни антидепресанти увеличават експресирането в мозъка на PDE4 (J. Neuroscience, 19, p. 610 (1999)); Поради това, селективен PDE4 инхибитор може да се използва самостоятелно или в комбинация с второ лечебно средство при лечението на четерите главни класа антидепресанти: електроконвулсивни процедури, моноамин оксидазни инхибитори и селективни повторно поемащи инхибитори на серотонин или норпинефрин. Селективни PDE4 инхибитори могат също да са полезни при приложения, които модулират бронходилататорната активност чрез директно въздействие върху бронхиалните гладки мускулни клетки за лечението на астма.

Селективните PDE4 инхибитори от изобретението могат също да се използват при лечението на стерилност в жени и мъже. Настоящите PDE4 инхибитори повишават cAMP нивата в гранулозните клетки с което подобряват гонатропиновото въвеждане на овулация и ооцитното матуриране (Tsafiriri et al., Dev. Biol., 178, pp. 393 - 402 (1996)). Нещо повече, настоящите PDE4 инхибитори могат да се използват в ления на стерилни двойки имащи ненормални семенни параметри чрез подобряване на спермената подвижност без да се засяга акрозомната реакция (виж Fosch et al., Hum. Reprod., 13, pp. 1248 - 1254 (1998)).

Съединения и фармацевтични състави, подходящи за използване в настоящето изобретение, включват такива, при които активната съставка се прилага към бозайник в ефективно количества за да постигне предвидената цел. По-конкретно, „лечебноефективно количество“ означава количеството, което е ефективно за да предпази от развитие или да облекчи съществуващите симптоми на пациента, който ще се

лекува. Определяне на ефективното количество е в способностите на всеки специалист от областта, особено в светлината на подробното описание дадено тук.

Терминът „бозайник“ , както е използван тук, включва мъжки и женски индивиди и се отнася за хора, домашни животни (например котки, кучета, говеда, коне, свине) и диви животни (например примати, големи котки и зоологически видове).

„Терапевтично ефективна доза“ се отнася до количеството от съединение, което води до постигане на желания ефект. Токсичността и лечебната ефективност на такива съединения може да се определи по стандартни фармацевтични процедури в клетъчни култури или експериментални животни, например за определяне на LD_{50} (дозата, която е летална за 50 % от популацията) и ED_{50} (дозата е лечебноефективна в 50 % от популацията). Съотношението между токсичност и лечебни ефекти е лечебния индекс, който се изразява като съотношение между LD_{50} и ED_{50} . Предпочитат се съединения, които проявяват висок лечебен индекс. Данните, получени от това, могат да се използват за образуване на дозировъчни граници за използване при хора. Дозирането на такива съединения лежи с предпочитание в границите на циркулиращите концентрации, които включват ED_{50} с малка токсичност или без такава. Дозировката може да варира в тези граници в зависимост от използваната дозираща форма и начина на приложение.

Точната формулировка, начина на приложение и дозировката могат да се продберат от индивидуалния лекуващ с оглед състоянието на пациента. Количеството на дозата и интервала на приложение могат да се нагласяват индивидуално за да се осигурят плазмени нива от активната част, които са достатъчни за поддържането на лечебните ефекти.

Както се разбира от специалистите от областта, лечението тук се простира и върху профилактиката, както и за лечение на вече установени

болести или симптоми. По-нататък се разбира, че количеството на съединението от изобретението, изискващо се при лечението, варира според характера на болестта което ще се лекува, от възрастта и състоянието на пациента и се определя от лекуващия лекар или ветеринарен специалист. Най-общо, обаче, използваните дози за възрастен човек са в границите от 0.001 мг/кг до около 100 мг/кг дневно. Желаната доза може удобно да се прилага като единична доза или като множество дози, приложени в подходящи интервали от време, например на два, три, четири или повече поддози за деня. На практика лекарят определя актуалния дозиращ режим, който е най-подходящ за отделния пациент и дозата варира от възрастта, теглото и реакцията на конкретния пациент. Горните дози са примерни за средния случай, но може да има отделни случаи на по-високи или по-ниски дози, които също са в обхвата на изобретението.

Формулировките от изобретението могат да се прилагат по стандартния начин за лечение на посочените болести, като се прилагат орално, парентерално, трансмукозално (например под езика или чрез устната кухина), външно, трансдермално, ректално, чрез инхалиране (например назално или инхалиране дълбоко в белите дробове). Парентералното приложение включва, без да се ограничава до тях, венозно, артериално, интраперитонеално, подкожно, мускулно, интратекално и интраартикуларно. Парентерално приложение може също така да се извърши чрез техника под високо налягане като Powderject™.

За приложение през устната кухина, съставът може да бъде под формата на таблетки или лозенджии, формулирани по удобен начин. Например, таблетки и капсули за орално приложение могат да съдържат обичайни пълнители като свързващи средства (например сироп, акация, желатин, сорбитол, трагаканта, клей или нишесте или поливинилпиролон), пълнители (например лактоза, захар,

микрокристална целулоза, царевично нишесте, калциев фосфат или сорбитол), смазващи вещества (например магнезиев стеарат, стеаринова киселина, талк, полиетиленгликол или силициев диоксид), дезинтегратори (например картофено нишесте или натриев нишестен гликолат) или умокрящи средства (например натриев лаурил сулфат). Таблетките могат да са покрити съгласно известни методи, използвани в областта.

Алтернативно съединенията от изобретението могат да са включени в орални течни препарати като например водни или маслени суспензии, разтвори, емулсии, сиропи или елексири. Нещо повече, формулировките, съдържащи тези съединения, могат да се представят като сух продукт за разреждане с вода или друг подходящ носител преди употреба. Такива течни препарати могат да съдържат обичайни добавки, като суспендиращи средства например сорбитолен сироп, метилцелулоза, глюкоза/захарен сироп, желатин, хидроксиетилцелулоза, хидрокси-пропилметилцелулоза, карбоксиметил целулоза, алуминиев стеарат гел и хидрирани ядливи масла; емулгиращи средства например лецитин, сорбитан моноолеат или акация; неводни носители (които могат да включват ядливи масла), например бадемено масло, фракционирано кокосово масло, мастни естери, пропиленгликол и етилалкохол; консерванти като метил или пропил р-хидроксибензоат и сорбинова киселина.

Такива препарати могат да бъдат и като супозитории, например съдържащи обичайни супозиторни бази като какаово масло или други глицериди. Съставите за инхалиране обикновено могат да бъдат под формата на разтвор, суспензия или емулсия, която да се приложи като сух прах или под формата на аерозол при използване на обичаен летлив носител, например дихлородифлуорометан или трихлорофлуорометан. Типични външни и трансдермални формулировки включват обичайни водни или неводни носители, като очни капки, кремове, мазила, лосиони

и пасти или са под формата на медицински пластир, лепенка или мембрана. Допълнително, съставите от изобретението могат да се формулират за парентерално приложение чрез инжектиране или непрекъснато инфузиране. Формулировките за инжектиране могат да са под формата на суспензии, разтвори или емулсии в маслен или воден носител и могат да съдържат средства подпомагащи формулирането като суспендиращи, стабилизиращи и/или диспергиращи средства. Алтернативно, активната съставка може да е под формата на прах, който да се разрежда преди употреба с подходящ носител (например стерилна, свободна от пироген вода).

Състав съгласно изобретението може също да се формулира като депо препарат. Такива продължителнодействащи формулировки могат да се прилагат чрез имплантиране (например подкожно или в мускула) или чрез мускулно инжектиране. Съответно, съединенията от изобретението могат да се формулират с подходящ полимерен или хидрофобен материал (например емулсия в приемливо масло), йонообменни смоли или като слаборазтворими производни (например слаборазтворима сол).

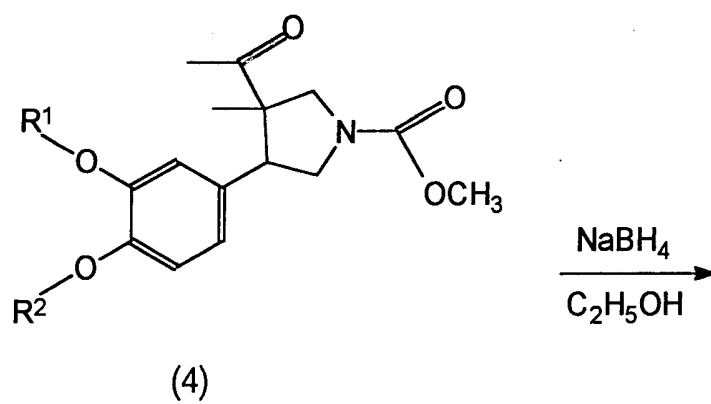
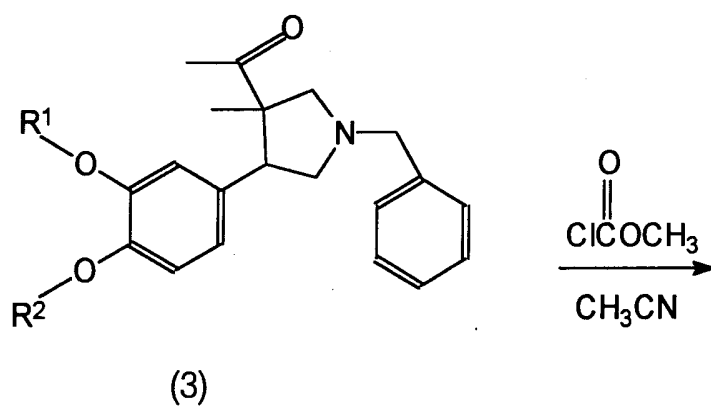
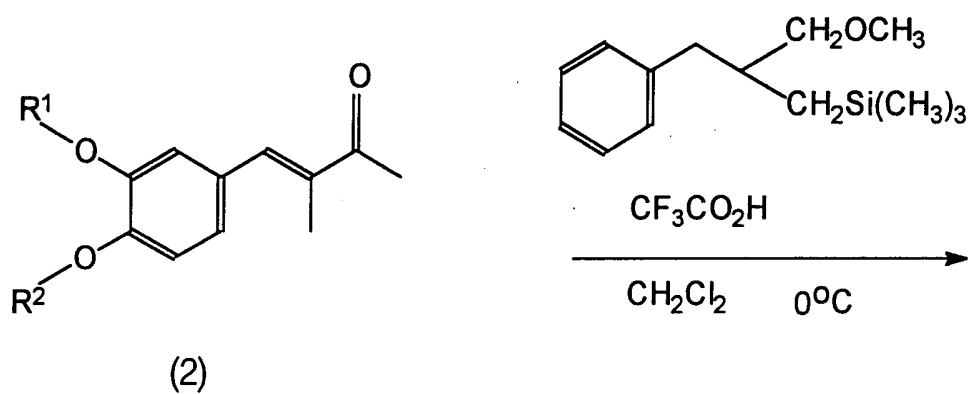
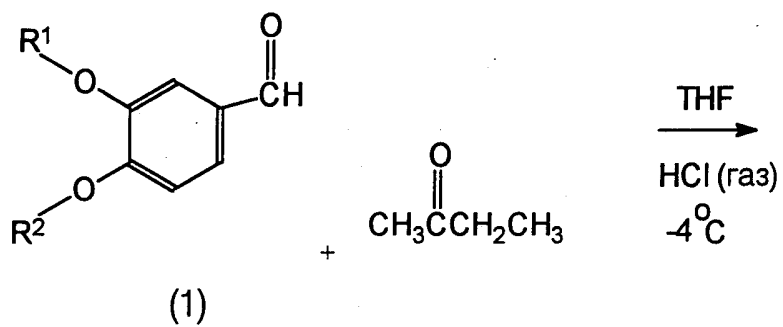
За ветеринарна употреба, съединение с формула (II) или негова нетоксична сол, се прилага като подходящо приемлива формулировка в съответствие с нормалната ветеринарна практика. Ветеринарният специалист може лесно да определи дозирацията режим и пътя на прилагане, който е най-подходящ за конкретното животно.

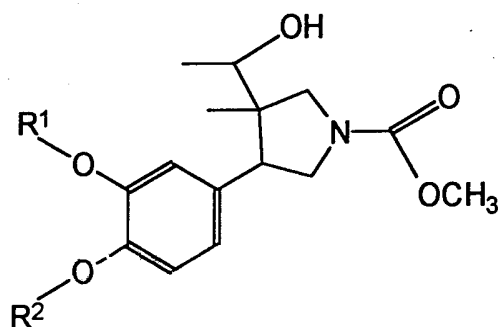
Така изобретението осигурява в по-нататъшен аспект фармацевтичен състав включващ съединение с формула (II) заедно с фармацевтично приемлив разредител или носител за него. Съгласно настоящето изобретение е разработен метод за получаване на фармацевтични състави включващи съединение с формула (II) с метод включващ смесване на съединение с формула (II) заедно с фармацевтично приемлив разредител или носител.

Конкретни, неограничаващи примери на съединения със структурна формула (II) са разработени по-долу, чиято синтеза е извършена в съответствие с дадените по-долу методи. Най-общо съединенията със структурна формула (II) могат да се получат съгласно следните синтетични схеми. Във всяка схема описана по-долу, трябва да се подразбира, че могат да се използват защитни групи; когато това е необходимо в съответствие с общите принципи на синтетичната химия. Тези защитни групи се отстраняват в крайните етапи на синтеза при алкални, киселинни или хидрогенолитични условия, които са известни за специалистите от областта. При използването на подходящи манипулации и защита на химическите функционалности по описаните тук схеми, може да се извърши по аналогичен начин синтеза на съединения със структурна формула (II), които са дадени конкретно тук.

Освен ако е казано друго, всички изходни вещества се получават от търговски доставчици и се използват без допълнително пречистване. Всички реакции и хроматографски фракции се анализират чрез тънкослойна хроматография върху 250-мм силикагелни плаки, визуализират се с UV (ултравиолетова) светлина I_2 (йод) оцветяване. Продуктите и междинните съединения се пречистват чрез мигновена хроматография или обратнофазова BETX.

Съединенията с обща структурна формула (II) могат да се получат например като първо дизаместен бензалдехид (1) реагира с 2-бутанон, след това се следва схемата на реагиране дадена по-долу. Други синтетични пътища са също известни и достъпни за специалистите от областта. Например виж Feldman et al., U. S. патент No 5 665 754, включен тук за справка, за много отделни реакции и в синтетичните методи описани при междинните съединение и примери по-нататък.



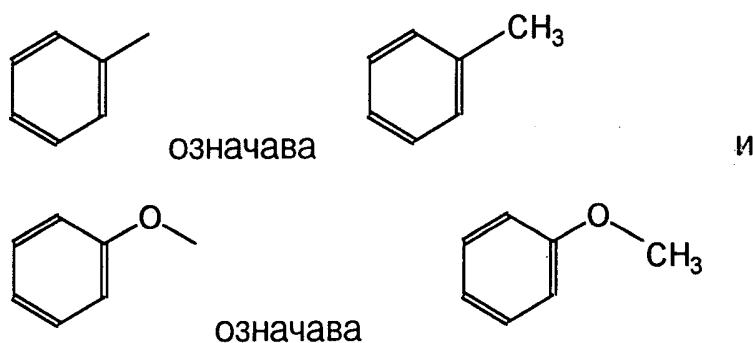


(5)

По горната реакционна схема се получава съединение (5) със структурната формула (II), в която R^1 и R^2 се определят от изходния бензалдехид, R^3 означава $C(=O)OCH_3$, R^4 е водород, R^5 е водород, R^7 е метил и R^{10} е водород. Подходящо подбиране на изходните вещества или условия за провеждане на реакциите за съединение (5) осигуряват съединения с обща формула (II) с други значения на заместителите R^1 до R^7 и R^{10} .

Следващите схеми илюстрират синтеза на различни междинни продукти и съединения със структурна формула (II).

В структурите при връзка към която няма заместител, заместителят е метил, например

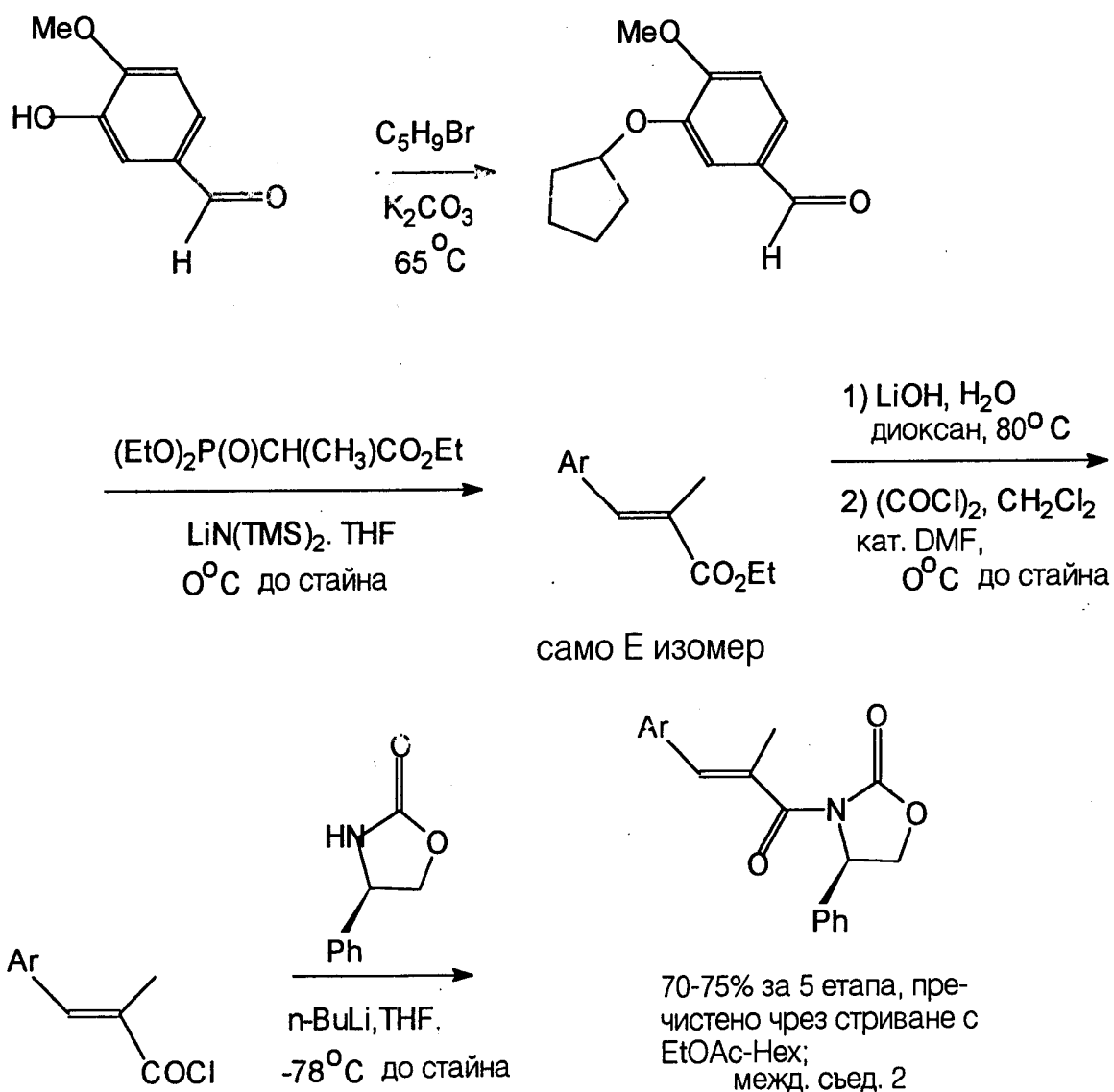


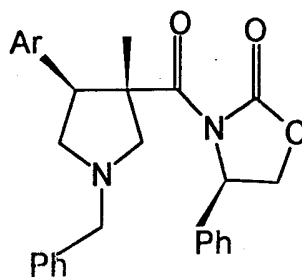
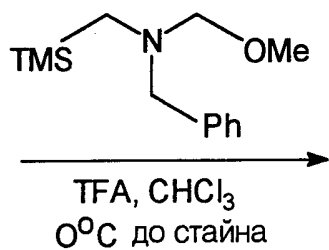
Където няма дадени заместители като свързани към въглероден или азотен атом, се подразбира, че въглеродът съдържа подходящия брой водородни атоми.

Използват се също съкращения, които са добре известни на специалист от областта, например „Me“ за метил, „Oms“ за мезилат, „Ph“

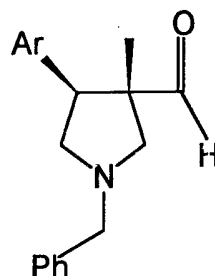
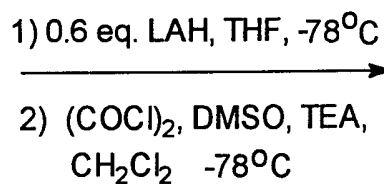
за фенил, „CH₂Cl₂“ за метиленхлорид, „NaOH“ за натриев хидроксид, „EtOAc“ за етилацетат, „NH₄OH“ за амониев хидроксид, „MeOH“ за метанол, „LiOH“ за литиев хидроксид, „CsCO₃“ за цезиев карбонат, „H₂“ на газ водород, „TFA“ за трифлуороцетна киселина, „OAc“ за ацетат, „Ac“ за ацетил, „t-Bu“ за третичен бутил, „sat“ за наситен, „ч“ за час, „г“ за грам, „ммол“ за милимол, „екв“ за еквивалент, „М“ за моларно и „N“ за нормална.

Обща схема за синтеза на циклопентиловите серии:

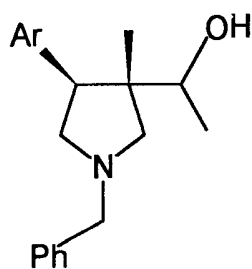
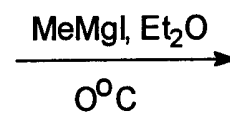




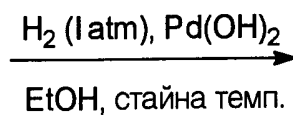
dr-10:1 (BETX)
55% за главния диастереомер
изолиран чрез хроматография
межд. съединение 3

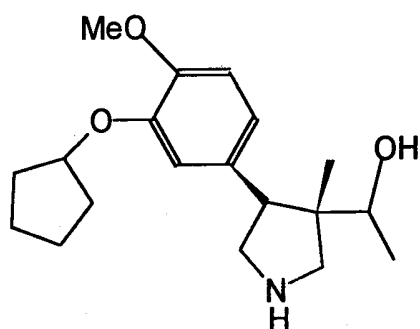


80-90% за два етапа
изолирано чрез
хроматография
межд. съединение 38



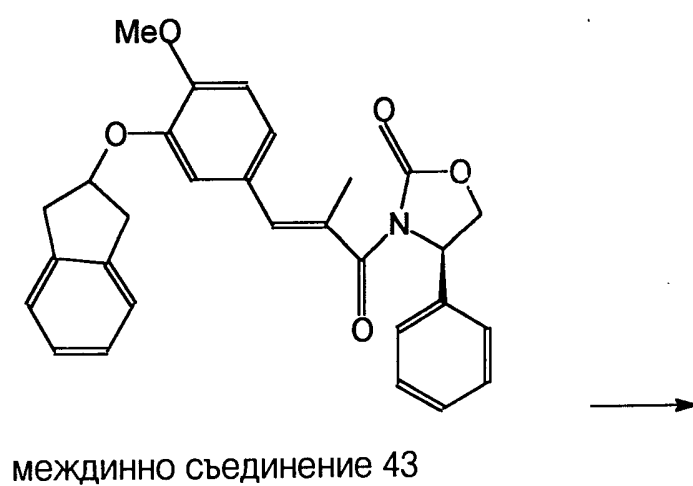
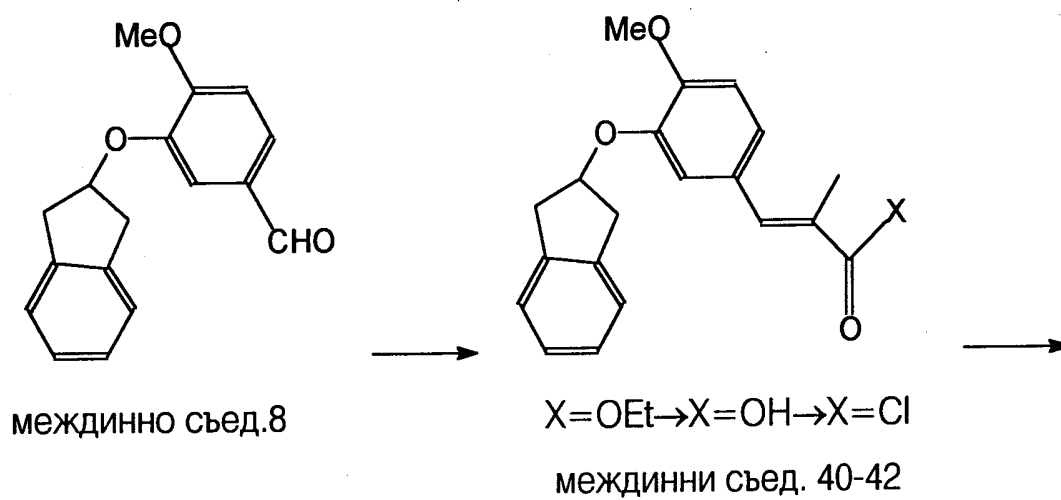
dr 1:1
35-40% за по-полярия карбинол
изолиран чрез хроматография
межд. съединение 39

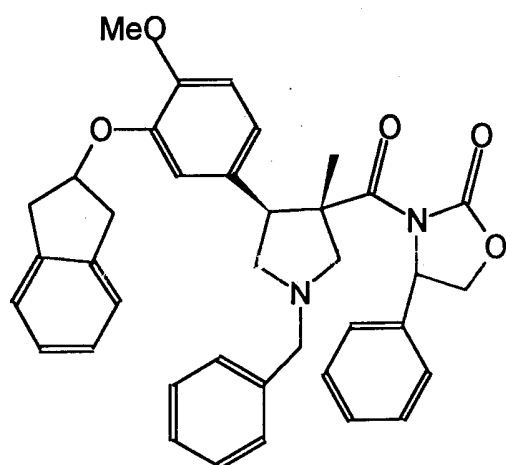




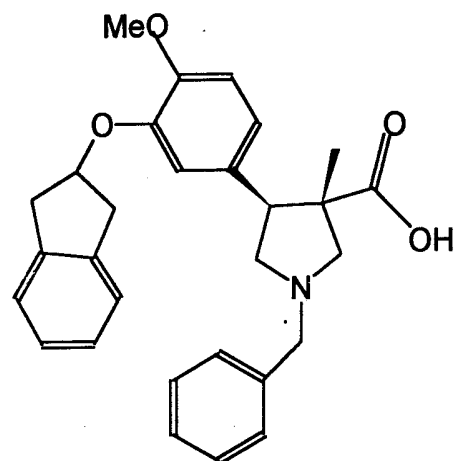
IV

Обща схема за синтеза на инданиловите серии:

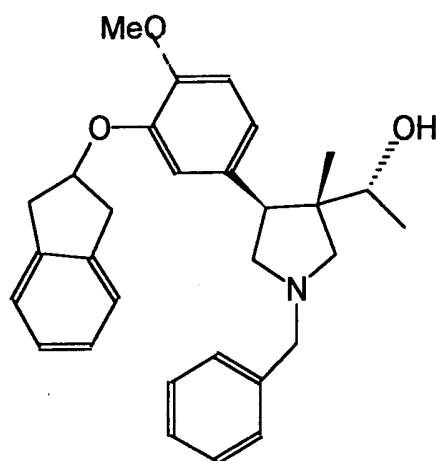




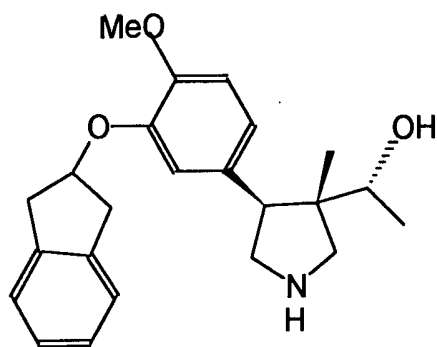
междинно съединение 44



междинно съединение 45

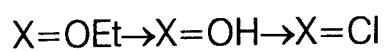
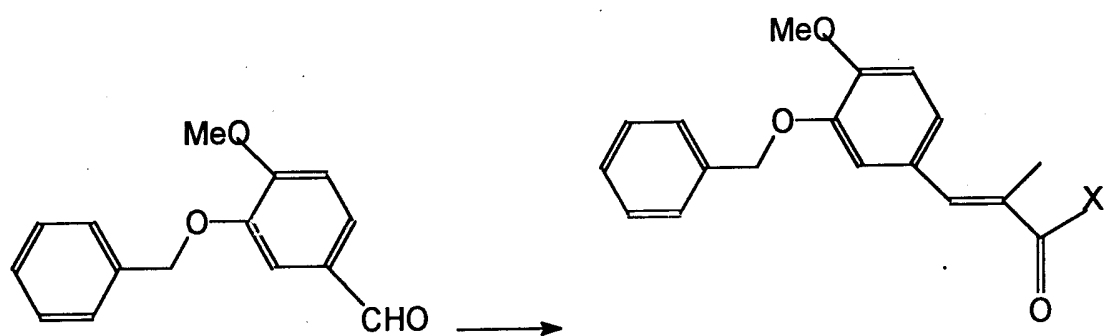


V

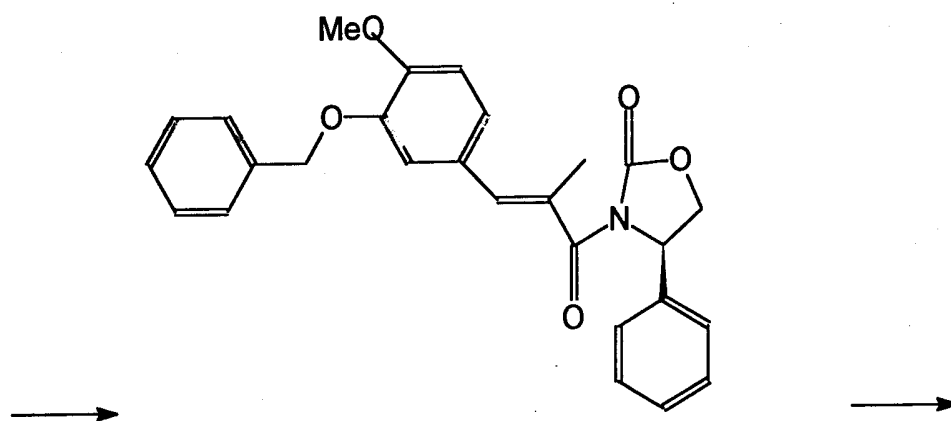


VI

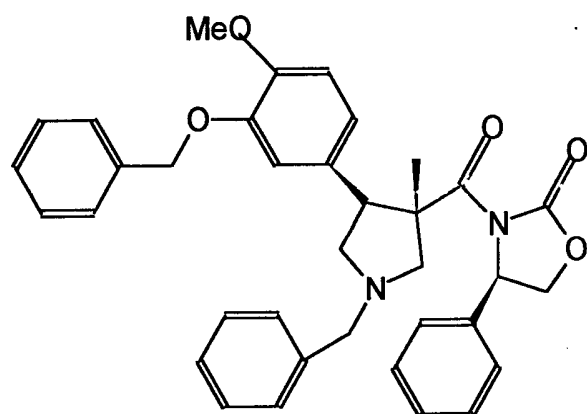
Обща схема за синтеза при вариране на R¹ заместителите:



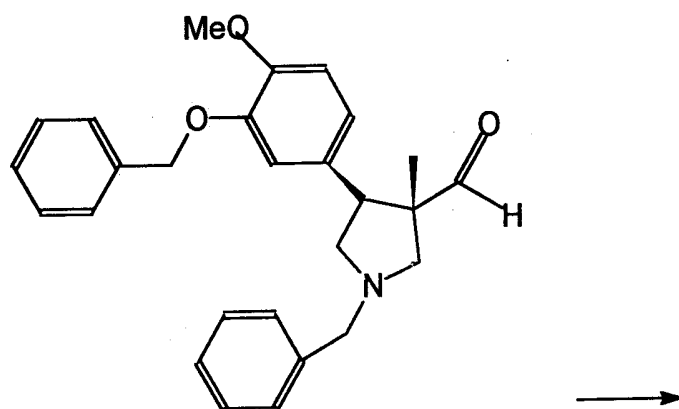
междинни съединения 46-48



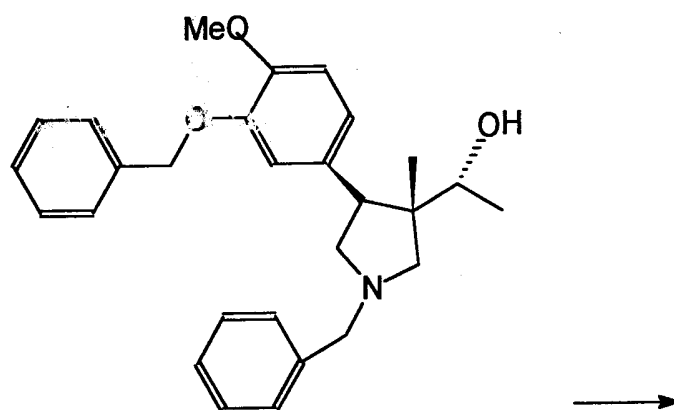
междинно съединение 49



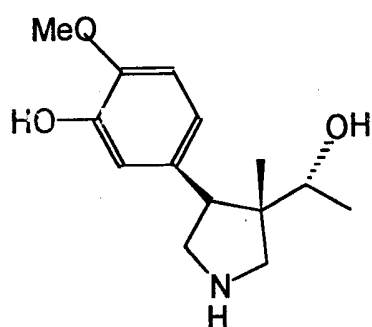
междинно съединение 50



междинно съединение 51

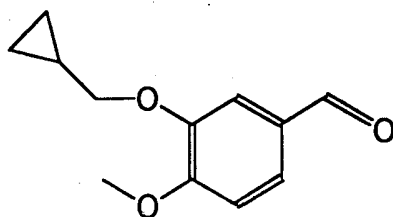


съединения VII и VIII



съединение IX

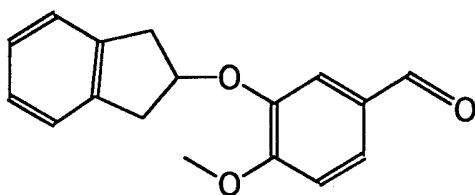
Примери за изпълнение на изобретението



Междинно съединение 1

3-циклопропилметокси-4-метоксибензалдехид

Разтвор от 3-хидрокси-4-метоксибензалдехид (400 г, 2.63 мола) и бромометилциклопропан (426 г, 3.2 мола) в 1 л диметилформамид се бърка с калиев карбонат (483 г, 3.5 мола) при 55⁰ С 3.5 часа. След това се прибавя 1 л вода и сместа се охлажда върху лед и межидното съединение се отфильтрува като бяло твърдо вещество (535 г, 99 %) m/z 207 (MH^+).



Междинно съединение 2

3-(индан-2-илокси)-4-метоксибензалдехид

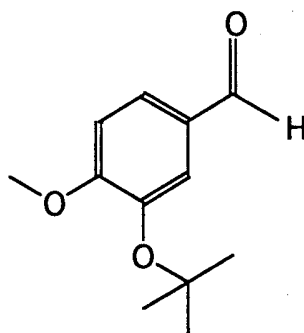
Mitsunobu метод

Разтвор на 3-хидрокси-4-метоксибензалдехид (15.2 г, 100 мл, 1 екв.), 2-инданол (12.1 г, 90 мммола, 1 екв.) в сух тетраhydroфуран (300 мл) се третира на капки с диизопропилазодикарбоксилат (DIAC) (19.6 мл, 100 мммола, 1 екв.). Реакционната смес се бърка при кипене 16 ч, след това се охлажда и разрежда с диетилов етер (500 мл). Разтворът се промива с вода (2 x 150 мл), с 1 M NaOH (4 x 125 мл) и с наситен разтвор на натриев хлорид (2 x 100 мл). Суши се над натриев сулфат и се концентрира до сироп, който се втвърдява при престояване. Твърдото вещество се суспендира в диетилов етер (350 мл) и се бърка една нощ за да даде малки твърди частички. Твърдата фаза се отделя чрез вакуумно филтруване и се прекристализира от етанол/вода (21.4 г). Етерният

филтрат се концентрира и пречиства чрез мигновена хроматография върху силикагел 7.5 x 35 см Biotage KP-Sil колона, елуира се с 25 % етилацетат в хептан за да даде допълнително още 5 г от междинно съединение 2.

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.85 (s, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 4H), 6.97 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.29 - 5.22 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.45 (dd, $J=16.7, 6.6$ Hz, 2H), 3.24 (dd, $J=16.7, 3.6$ Hz, 2H).

^{13}C ЯМР (75 MHz, CDCl_3) δ : 190.9, 155.5, 147.9, 149.4, 130.0, 126.9, 126.8, 124.7, 112.1, 111.0, 78.9, 56.1, 39.7.

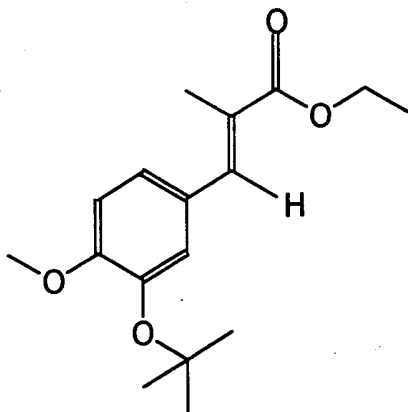


Междинно съединение 3

3-(трет.-бутоксид)-4-метоксибензалдехид

Към разтвор на изованилин (30.4 г, 200 ммол) в метиленхлорид (200 мл) при стайна температура под азотна атмосфера, при бъркане се прибавя (2-аза-1-(трет.-бутоксид)-3-метилбут-1-енил) (метилетил) амин (суров 40 мл, около 200 мл) като алкилиращо средство. На всеки 2 часа се прибавя друг моларен еквивалент от алкилиращото средство докато се прибавят общо 5 еквивалента. Реакционната смес се оставя да се бърка още 16 часа. ТСХ в 3/7 етилацетат/хексан показва че реакцията е приключила на 80 %. Сместа се разрежда с метиленхлорид (500 мл) и се промива с 3 M NaOH (4 x 300 мл) за да се отстрани нереагирания изованилин. Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум за да даде сурово кафяво масло, което се мигновено хроматографира в 3/1 хексан/етилацетат и се суши под вакуум за да даде чистото междинно съединение 2 (33.6 г, 54 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.84 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).



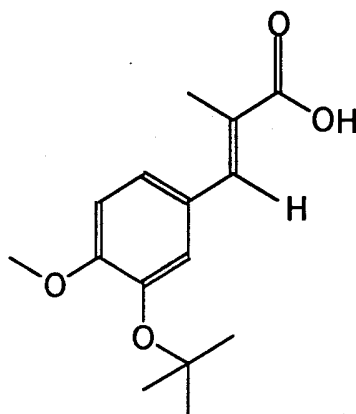
Междинно съединение 4

Етилов естер на (2E)-3-(3-трет.-бутокси-4-метоксифенил)-2-метил-акрилова киселина

Метод на Horner-Emmons

Към разтвор на триетил 2-фосфонопропионат (25.6 мл, 119.4 ммолa) в тетраhydroфуран (120 мл) при 0°C и при бъркане, под атмосфера на азот се прибавя литиев хексаметилдисилиламид (1M в тетраhydroфуран, 114 ммолa) на капки чрез спринцовка. След 30 минути чрез канюла се прибавя разтвор на междинно съединение 3 (22.6 г, 108 ммолa) в тетраhydroфуран (40 мл). След 2 часа при 0°C ТСХ в 4/1 хексан/етилацетат показва цялостно изреагиране. Реакционната смес се частично концентрира чрез ротационно изпаряване и се разпределя между етилацетат (500 мл) и вода (500 мл). Органичната фаза се промива с наситен разтвор на натриев хлорид (500 мл), суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум. Суровият продукт се мигновено хроматографира в 9/1 хексан/етилацетат за да даде след концентриране под вакуум междинно съединение 4 (34.1 г, 98 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.60 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).



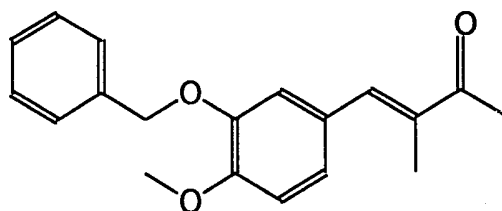
Междинно съединение 5

(2E)- 3-(3-трет.-бутокси-4-метоксифенил)-2-метил-акрилова
киселина

Метод с литиев хидроксидна хидролиза

Към разтвор на междинно съединение 4 (34.1 г, 116 ммол) в диоксан (116 мл) при бъркане и стайна температура, в атмосфера на азот се прибавя разтвор на LiOH монохидрат (5.87 г, 140 ммол) във вода (116 мл). Реакционната смес се нагрява при 80° С 2 часа и се оставя след това да се охлади до стайна температура. След това сместа се разпределя между етилацетат (400 мл) и 1М фосфорна киселина (400 мл). Органичната фаза се отделя, промива се с вода (400 мл) и с наситен разтвор на натриев хлорид (400 мл), суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум за да даде междинно съединение 5 като бяло твърдо вещество (28.2 г, 92 %).

¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.66 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).



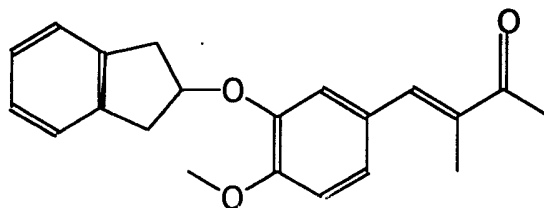
Междинно съединение 6

(E)-4-(3-бензилокси-4-метоксифенил)-3-метилбуг-3-ен-2-он

Метод с киселинно-катализирана алдолна кондензация

Разтвор на търговски достъпен 2-бензилокси-4-метокси-бензалдехид (34 г, 0.14 мола, 1 екв.) и 2-бутанон (50 мл, 0.56 мола, 4 екв.) в сух тетраhydroфуран (50 мл) се охлажда до -4°C . При енергично бъркане за няколко минути през разтвора се пропуска газ хлороводород и реакционната смес затворена, се поддържа при -4°C 16 ч. Сместа се излива в добре бъркан разтвор на ледено охладен, наситен разтвор на натриев бикарбонат (около 2 л). Ако е необходимо рН се нагласява на >7 с наситен разтвор на натриев бикарбонат и сместа се екстрахира с етилацетат (3 x 300 мл). Етилацетатният слой се промива с натриев бикарбонат (2 x 200 мл), с вода (2 x 200 мл) и с наситен разтвор на натриев хлорид (2 x 200 мл), суши се над натриев сулфат и се концентрира до сироп. Суровата смес се пречиства чрез мигновена хроматография (силикагел, 7.5 x 36 cm Biotage KP-Sil колона, елуира се с 25 % етилацетат в хептан) за да се получи междинно съединение 6 (29.1 г, 70 %).

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.46 - 7.27 (m, 6H), 7.06 - 6.91 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.92 (d, $J=1.1$ Hz, 3H).

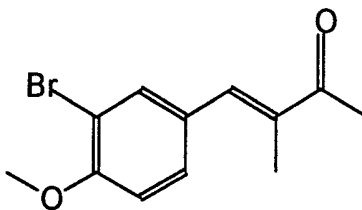


Междинно съединение 7

(E)-4-[3-(индан-2-илокси)-4-метоксифенил] -3-метил-бут-3-ен-2-он

Получава се от междинно съединение 2 по метода на киселинно катализираната алдолна кондензация на междинно съединение 6.

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 323.4 ($m+1$).

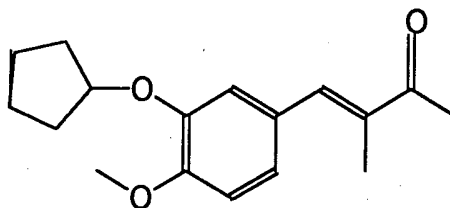


Междинно съединение 8

(E)-4-(3-бромо-4-метоксифенил)-3-метилбут-3-ен-2-он

Получава се от 3-бромо-4-метоксибензалдехид чрез киселинно катализирана алдолна кондензация от междинно съединение 6.

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.66 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.36 - 7.41 (m, 2H), 6.94 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.06 (d, $J=1.1$ Hz, 3H).

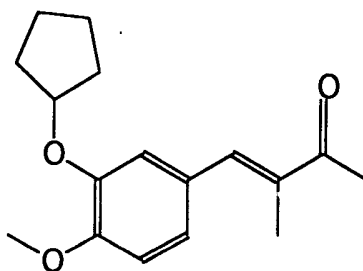


Междинно съединение 9

(E)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-бут-3-ен-2-он

Получава се междинно съединение 1 по метода чрез киселинно катализирана алдолна кондензация от междинно съединение 6.

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.45 (br s, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.90 (d, $J=8.26$ Hz, 1H), 4.81 - 4.75 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.09 (d, $J=1.1$ Hz, 3H), 1.98 - 1.79 (m, 6H), 1.66 - 1.60 (m, 2H).



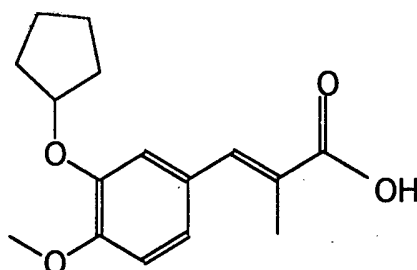
Междинно съединение 10

Етил (2E)-3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-2-метилпроп-2-еноат

Получава се от търговски достъпен 3-циклопентил-окси-4-метоксибензалдехид по метода на Horner-Emmons от междинно съединение 4 за да се получи кафява течност (58.4 г, 100 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.64 (s, 1H), 7.01 - 6.96 (c, 2H), 6.87 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.26 (q, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.81 - 1.96 (c, 6H), 1.59 - 1.63 (c, 2H), 1.34 (t, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 305.3 (m+1).



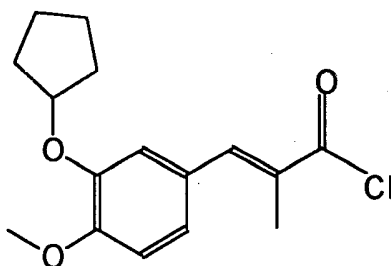
Междинно съединение 11

(2E)-3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-2-метил-проп-2-енова киселина

Междинно съединение 10 (68.4 г, 225 ммол) се хидролизира по метода с LiOH от междинно съединение 5 за да се получи междинно съединение 11 като оранжево твърдо вещество (55 г, 88 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.76 (s, 1H), 7.06 - 7.00 (c, 2H), 6.89 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.97 - 1.83 (c, 6H), 1.64 - 1.61 (c, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 275.3 (m-1).



Междинно съединение 12

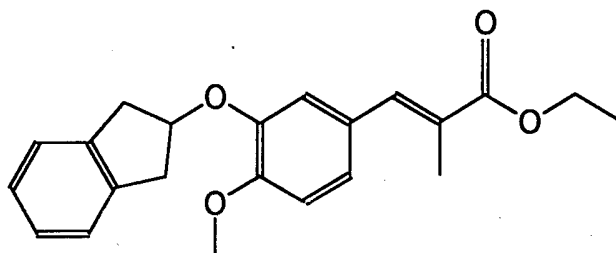
(2E)-3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-2-метил-проп-2-еноил хлорид

Киселинен хлориден метод

Към охладена (0°C) суспензия на междинно съединение 11 (55 г, 199 ммол) в безводен метиленхлорид (400 мл) при бъркане се прибавя в

продължение на 10 мин разтвор на оксалилхлорид в метиленхлорид (109 мл от 2.0 M, 218 ммол, 1.1 екв.) чрез спринцовка в изсушена с калциев хлорид атмосфера. Наблюдава се енергично отделяне на мехурчета. Полученият тъмен разтвор се оставя да се бърка при 0° C 15 минути. След това се прибавя през спринцовка каталитично количество диметилформаид (0.3 мл). Полученият разтвор се бърка при 0° C до преставане отделянето на мехурчета и след това се оставя да се затопли до стайна температура и се бърка една нощ (17 часа). Реакционната смес се разрежда с етилацетат (500 мл) и внимателно се прибавя вода (250 мл). След енергично бъркане за 1 ч, слоевете се разделят и органичният слой се промива с вода (400 мл) и солев разтвор (400 мл), суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум за да даде междинно съединение 12 като кафяво твърдо вещество (57.5 г, 98 %).

¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.98 (s, 1H), 7.11 - 7.02 (c, 2H), 6.92 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.01 - 1.82 (c, 6H), 1.68 - 1.62 (c, 2H).

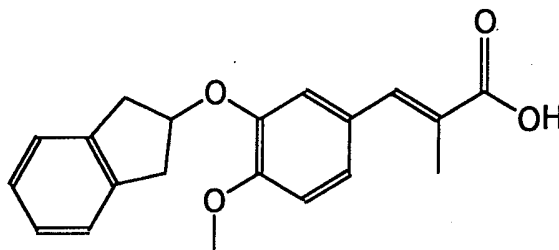


Междинно съединение 13

Етил (2E)-3-(3-индиан-2-илокси-4-метоксиметил)-2-метилпроп-2-еноан

Получава се от междинно съединение 2 по метода на Horner-Emmons на междинно съединение 4.

¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.64 (d, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 4H), 7.06 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.20 (c, 1H), 4.28 (q, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.39 (dd, 2H), 3.26 (dd, 2H), 2.16 (d, 3H), 1.36 (t, 3H).

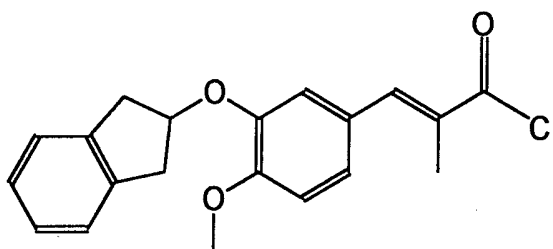


Междинно съединение 14

(2e)-3-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-2-метил-проп-2-енова
киселина

Получава се от междинно съединение 13 чрез хидролиза с LiOH по
метода от междинно съединение 5.

^1H ЯМР (D_6 DMSO, 400 MHz) δ : 7.56 (s, 1H), 7.25 - 7.11 (m, 5H), 7.06
(d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.22 (c, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.34 (dd, 2H), 3.03
(d, 2H), 2.06 (s, 3H).

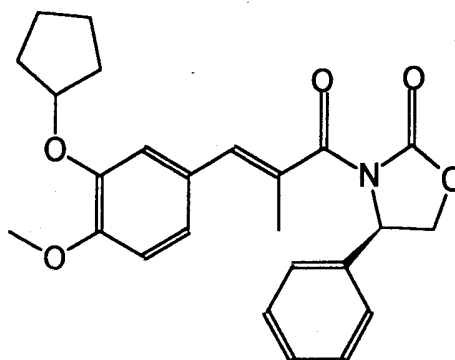


Междинно съединение 15

(2E)-3-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-2-метил-проп-2-еноил
хлорид

Получава се от междинно съединение 14 по киселинно хлоридния
метод на междинно съединение 12.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (s, 1H), 7.29 - 6.93 (m, 7H), 5.23 (c,
1H), 3.89 (s, 3H), 3.42 (dd, 2H), 3.28 (dd, 2H), 2.26 (s, 3H).



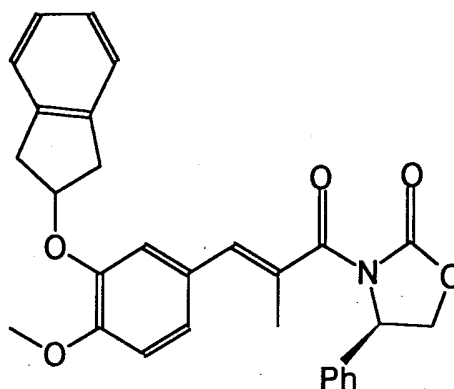
Междинно съединение 16

3-[(2E)-3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-2-метилпроп-2-еноил] (4R)-4-фенил-1,3-оксазолидин-2-он

Метод за оксазолидиноново ацилиране

Към охладен (-78°C) разтвор на R-фенил оксазолидинон (10.0 г, 61.3 ммол) в сух тетрафидрофуран (400 мл) се прибавя при бъркане разтвор на н-бутиллитий в хексани (27 мл от 2.5 M, 1.1 екв.) чрез спринцовка в азотна атмосфера. Полученият разтвор се бърка при -78°C 0.8 часа, след това чрез канюла се прибавя разтвор на междинно съединение 12 (19.9 г, 67.4 ммол, 1.1 екв.) в тетрафидрофуран (100 мл). След бъркане при -78°C 15 минути, реакционната смес се оставя да се затопля бавно до 0°C в продължение на 40 минути, през което време реакционната смес се превръща в гъста суспензия. След като се бърка при 0°C 2.5 часа, към сместа се прибавя наситен воден разтвор на амониев хлорид (300 мл) и по-голямата маса от тетрафидрофурана се отстранява под вакуум. Остатъкът се екстрахира с хлороформ (3 x 700 мл) и събраните органични слоеве се промиват два пъти с вода (300 мл) и със солев разтвор (300 мл). Суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум за да се получат около 33 г светлооранжево твърдо вещество. Веществото се суспендира в 10 % етилацетат в хексан (1.2 л) и се бърка енергично една нощ. Получената фина утайка се филтрува върху Бюхнерова фуния на вакуум, след това се суши под вакуум за да се получи междинно съединение 16 като светлокафяв прах (21.8 г, 88 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 - 7.37 (c, 5H), 7.06 (s, 1H), 7.01 - 6.97 (c, 2H), 6.86 (m, 1H), 5.54 (t, 1H), 4.77 - 4.73 (c, 2H), 4.29 (t, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.97 - 1.82 (c, 6H), 1.62 - 1.56 (c, 2H).

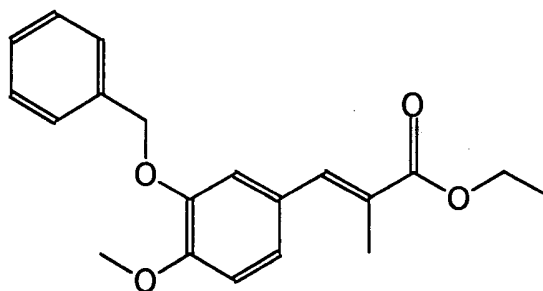


Междинно съединение 17

3-[(2E)-3-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-2-метилпроп-2-еноил]
(4R)-4-фенил-1,3-оксазолидин-2-он

Получава се от междинно съединение 15 чрез метода на оксазолидиноново ацилиране на междинно съединение 16.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.43 - 7.33 (m, 5H), 7.25 - 7.16 (m, 4H), 7.07 - 7.03 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 5.54 (dd, 1H), 5.19 (c, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.28 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.38 (dd, 2H), 3.24 (ddd, 2H), 2.19 (d, 3H).

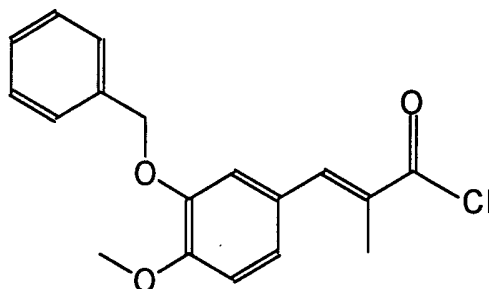


Междинно съединение 18

етил (2E)-3-[4-метокси-3-(фенилметокси)фенил]-2-метилпроп-2-еноат

Получава се от 3-бензилокси-4-метоксибензалдехид по метода на Horner-Emmons от междинно съединение 4.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (s, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.36 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.24 (q, 2H), 3.92 (s, 2H), 1.98 (d, 3H), 1.33 (t, 3H).

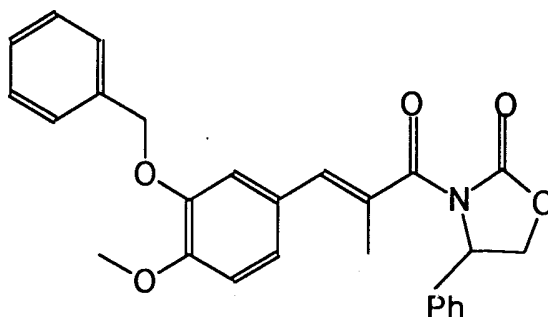


Междинно съединение 20

(2E)-3-[4-метокси-3-(фенилметокси)фенил]-2-метил-проп-2-еноил
хлорид

Получава се от междинно съединение 19 по метода за киселинен хлорид на междинно съединение 12.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (s, 1H), 7.47 - 7.29 (m, 5H), 7.10 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

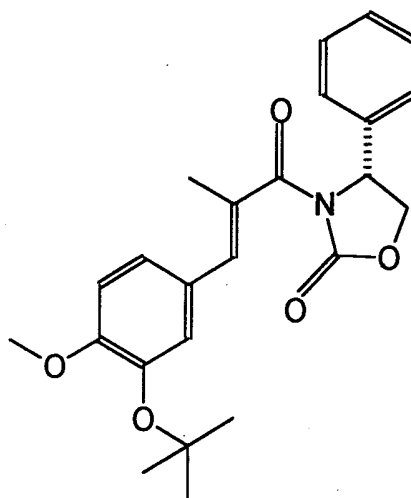


Междинно съединение 21

3-{(2E)-3-[4-метокси-3-(фенилметокси)фенил]-2-метилпроп-2-еноил}(4R)-4-фенил-1,3-оксазолидин-2-он

Получава се от междинно съединение 19 чрез метода на оксазолидиново ацилиране от пример 16.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.44 - 7.29 (m, 11H), 7.03 - 6.89 (m, 3H), 5.52 (dd, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.73 (dt, 1H), 4.27 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

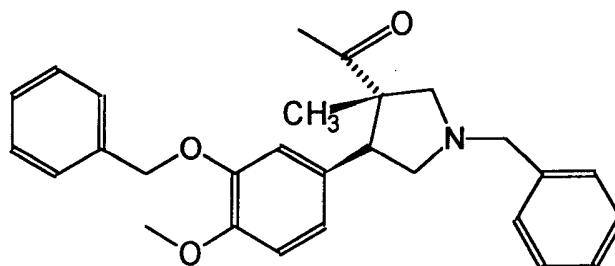


Междинно съединение 22

(2E)-3-[3-(3-трет.-бутоксифенил)-2-метил-акрилокси]-4-
R-фенилоксазолидин-2-он

Получава се от междинно съединение 5 (25.7 г, 97.2 ммол) по метода на оксазолидиноново ацилиране на междинно съединение 16 за да се получи междинно съединение 22 като белезникаво твърда вещество (39.8 г, количествен добив).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42 - 7.33 (m, 5H), 7.16 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.55 (dd, 1H), 4.73 *dd, 1H), 4.26 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).



Междинно съединение 23

транс-(±)-1-[1-бензил-4-(3-бензилокси-4-метокси-фенил)-3-
метилпиролидин-3-ил]етанон

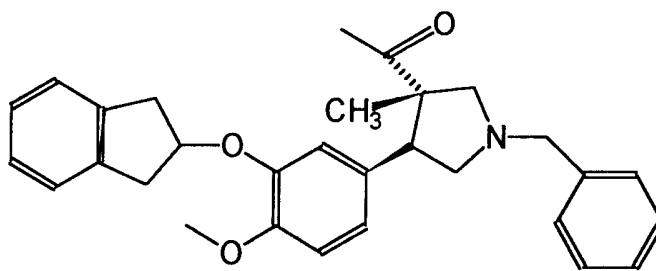
Азаметин илидно циклизиране

Към разтвор на междинно съединение 6 (15 г, 50.6 ммол, 1 екв.) и
N-(метоксиметил)-N-(триметилсилилметил)бензиламино (11.9 г, 50.6

ммола, 1 екв.) в метиленхлорид (85 мл) при 0° С се прибавя на капки разтвор на TFA (1 М в метиленхлорид, 5 мл, 5.1 ммола, 0.1 екв.). След бъркане на реакционната смес при 0° С 30 мин, след това тя се бърка при стайна температура 16 часа. Към разтвора се прибавя допълнително N-(метоксиметил)-N-(триметилсилилметил) бензиламин (6 г, 25.3 ммола, 0.5 екв.), бърка се 1 ч при стайна температура и се прибавя трета порция от N-(метоксиметил)-N-(триметилсилилметил) бензиламин (6 г, 25.3 ммола, 0.5 екв.). Реакционната смес се концентрира и остатъкът се разтваря в етилацетат (500 мл). Разтворът се промива с 1 N HCl (2 x 60 мл с прибавен 10 мл наситен натриев хлориден разтвор), с вода (250 мл), с 1M NaOH (250 мл), с вода (250 мл), с наситен NaCl (2 x 100 мл), суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез мигновена хроматография (силикагел, 7.5 x 36 см Biotage KP-Sil колона, елуира се с 5-10 % диетилов етер в дихлорометан) за да се получи междинно съединение 23 като бледожълт сироп (17.4 г, 80 %).

¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.44 - 7.22 (m, 10 H), 6.81 - 6.72 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.72 - 3.67 (m, 2H), 3.58 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.08 (d, J=9.7 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=8.9, 7.8 Hz, 1H), 2.74 (dd, J=9.1, 7.4 Hz, 1H), 2.33 (d, J=9.7 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

¹³C ЯМР (75 MHz, CDCl₃) δ: 211.3, 148.4, 147.4, 139.2, 137.2, 132.78, 128.51, 128.50, 128.3, 127.8, 127.4, 127.0, 121.6, 115.5, 111.2, 71.0, 63.8, 60.0, 59.5, 57.9, 56.0, 47.7, 25.6, 20.6.

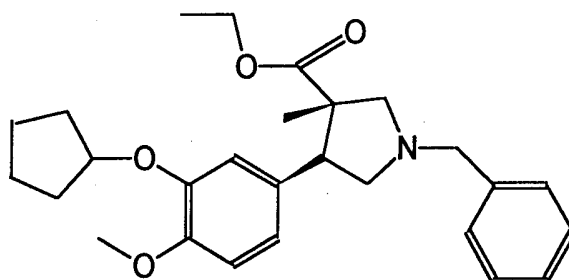


Междинно съединение 24

транс-(±)-1-{1-бензил-4-[3-(индан-2-илокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидин-3-ил}етанон

Получава се от междинно съединение 7 по метода на азометиново циклизиране на пример 23.

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.38 - 7.16 (m, 9H), 6.88 (br s, 1H), 6.78 (br s, 2H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.60 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.41 - 3.17 (m, 4H), 3.14 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 3.05 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 2.84 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 2.44 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

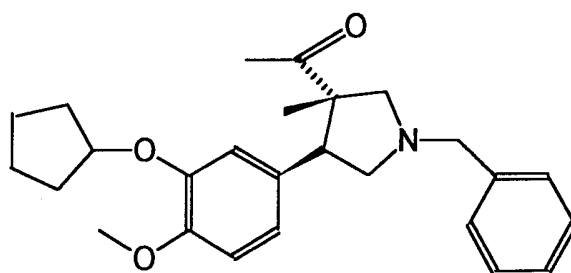


Междинно съединение 25

Етилов естер на (+)-1-бензил-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиридин-3-карбоксилна киселина

Получава се от междинно съединение 10 по метода на азометинилидно циклизиране на междинно съединение 23 за да се получи кехлибарено масло (16.7 г, 61 % добив).

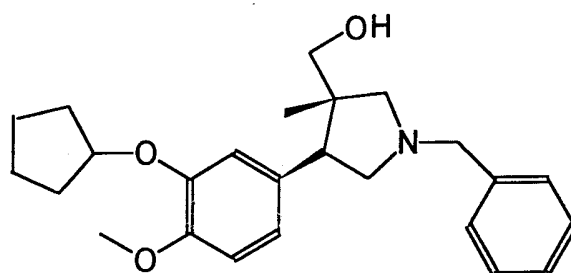
^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.39 - 7.23 (m, 5H, aromatic), 6.91 (s, 1H, aromatic), 6.78 (m, 2H, aromatic), 4.75 (m, 1H), 4.18 (q, 2H, OEt), 3.86 (m, 1H), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (d, 1H, $J=13.2$ Hz), 3.62 (d, 1H, $J=13.2$ Hz), 3.20 (d, 1H, $J=9.5$ Hz), 3.01 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.51 (d, 1H, $J=9.5$ Hz), 1.93 - 1.58 (m, 8H, cyclopentyl), 1.28 (t, 3H, OEt); 0.9 (s, 2H, CH_3).



Междинно съединение 26

транс-(±)-1-[1-бензил-4-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-3-метилпиридин-3-ил]етанон

Получава се съгласно метода описан в U.S. патент No 5 665 754.

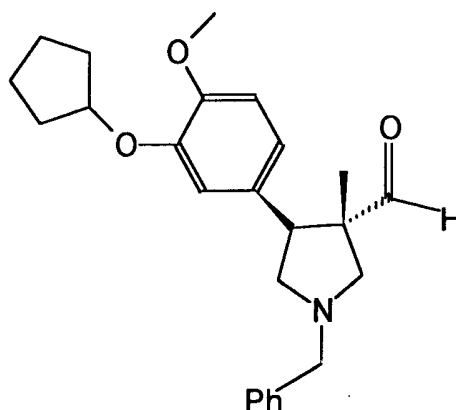


Междинно съединение 27

(±)-[1-бензил-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидин-3-ил]метанол

Към разтвор на междинно съединение 25 (9.32 г, 21.3 ммол) в сух толуен (10 мл) при 0° С, при бъркане се прибавя диизобутилалуминиев хидрид (64 мл, 1.0М в метиленхлорид, 63.9 ммол). Сместа се бърка 30 мин при 0° С и след това при стайна температура 1 час. На края се прибавя метанол (20 мл). След това се прибавя 1.0 N хлороводороден разтвор (100 мл) и сместа се бърка нови 30 мин. Фазите се разделят и водната фаза се екстрахира с CH₃Cl (2x20 мл). Органичните фази се промиват с наситен разтвор на амониев хлорид, сушат се над безводан натриев сулфат и се концентрират за да дадат бледожълт продукт (8.28 г, 98 % добив).

¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.31 - 7.14 (m, 5H, aromatic), 6.78 - 6.71 (m, 3H, aromatic), 4.76 - 4.73 (br m, 1H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.71 - 3.55 (m, 3H), 3.47 - 3.10 (m, 3H), 2.92 (d, 1H, J=9.2 Hz), 2.62 (m, 1H), 3.35 - 2.33 (m, 2H), 1.89 - 1.58 (m, 8H, cyclopentyl), 0.52 (s, 3H, CH₃).

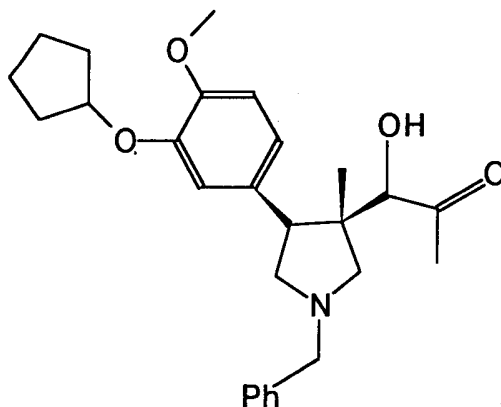


Междинно съединение 28

(±)-1-бензил-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидин-3-карбоксалдехид

Разтвор на оксалилхлорид (4.87 мл, 9.73 ммол) в сух метиленхлорид (20 мл) се охлажда до -78°C под атмосфера на азот и се бърка докато се прибавя разтвор на диметил сулфоксид (1.38 мл, 19.5 ммол) в метиленхлорид (5 мл). Наблюдава се отделяне на газ. След като приключи прибавянето, разтворът се бърка 5 мин и след това в продължение на 10 минути се прибавя разтвор на междинно съединение 27 (3.5 г, 8.85 ммол) в метиленхлорид (10 мл). Сместа се бърка 30 минути, прибавя се триетиламин (6.7 мл, 44.3 ммол) и се оставя да се затопли до стайна температура. Прибавя се вода към сместа и получените фази се разделят. Водната фаза се екстрахира с метиленхлорид (2 x 50 мл). Събраните органични фази се промиват със солев разтвор, сушат се над натриев сулфат и се концентрират за да дадат маслообразен продукт (3.2 г, 92 %).

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.63 (s, 1H, CHO), 7.34 - 7.21 (m, 5H, aromatic), 6.78 - 6.68 (m, 3H, aromatic), 4.73 (br m, 1H), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.78 - 3.61 (m, 3H), 3.18 - 3.11 (m, 2H), 2.86 - 2.81 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 2H), 1.87 - 1.59 (m, 8H, cyclopentyl), 0.74 (s, 3H, CH_3).

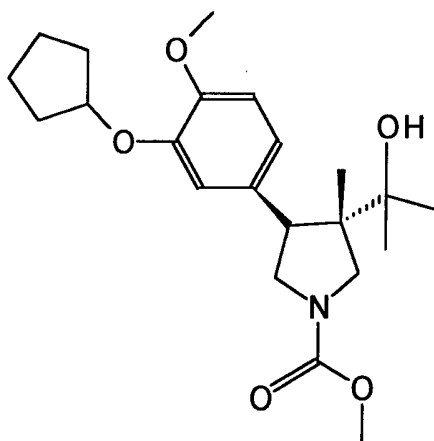


Междинно съединение 29

(±)-[1-бензил-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидин-3-ил]-1-хидроксипропан-2-он

Към разтвор на етил винил етер (0.95 мл, 9.91 ммол) в сух тетраhydroфуран (4 мл) при -78°C се прибавя 1.7 М трет.-бутиллитий в пентан (5.25 мл, 8.93 ммол) и получения разтвор се затопля до 0°C . Оцветяването на разтвора се променя от жълто на безцветно. Полученият винил анион след това се охлажда до -78°C и на капки се прибавя разтвор на междинно съединение 28 (1.95 г, 4.96 ммол) в тетраhydroфуран (10 мл). Получената смес се бърка 45 мин, прибавя се наситен разтвор на амониев хлорид (15 мл) и се екстрахира с диетилов етер (3 x 30 мл). Събраните органични екстракти се сушат над натриев сулфат и се концентрират. Суровият продукт се разтваря в диетилов етер и се третира с концентрирана сярна киселина в делителна фуния при енергично разклащане. Етерният разтвор се промива с вода (30 мл), с наситен разтвор на натриев бикарбонат (30 мл), суши се над натриев сулфат и се концентрира. Остатъкът се пречиства чрез мигновена хроматография (силикагел, 20 % етилацетат-хексани) за да се получи междинно съединение 29 като оранжево масло (1.36 г, 62 % добив).

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 - 7.27 (m, 5H, aromatic), 6.77 - 6.68 (m, 3H, aromatic), 4.75 - 4.72 (br m, 1H), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.79 - 3.57 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 2.99 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.39 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 2.25 (s, 3H, OCH_3), 1.94 - 1.59 (m, 8H, cyclopentyl), 0.69 (s, 3H, CH_3).

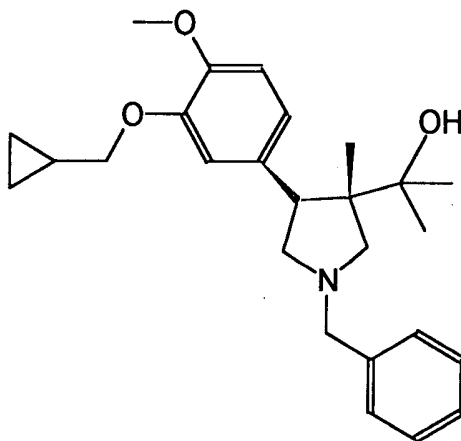


Пример 1

Метиллов естер на (±)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-(1-хидрокси-1-метилетил)-3-метилпиролидин-1-карбоксилна киселина

Към 3.0 М разтвор на метилмагнезиев бромид (0.6 мл, 1.8 ммол) в диетилов етер при 0° С се прибавя разтвор на междинно съединение 36 (0.65 г, 1.73 ммол) в сух тетраhydroфуран (5 мл) на капки чрез спринцовка. Получената смес се бърка 30 мин при 0° С и след това 1 ч при стайна температура. Към реакционната смес след това се прибавя наситен разтвор на амониев хлорид (15 мл) и се екстрахира с диетилов етер (2 x 10 мл). Събраните органични екстракти се сушат над натриев сулфат и се концентрират. Остатъкът се пречиства чрез мигновена хроматография (силикагел, 20 % етилацетат - хексани, след това 50 %) за да се получи съединението от пример 1 като оранжево масло (0.37 г, 55 % добив).

¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.83 - 6.77 (m, 3H, aromatic), 4.75 - 4.74 (br. m, 1H), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.96 - 3.50 (m, 4H), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.37 - 3.25 (m, 1H), 1.96 - 1.59 (m, 8H, cyclopentyl), 1.22 (s, 3H, CH₃), 1.07 (s, 6H, CH₃).



Междинно съединение 30

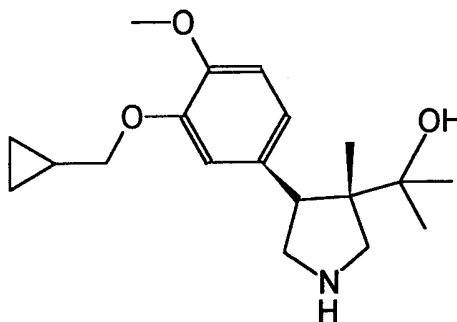
2-[1-бензил-4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метокси-фенил)-3-(S)-метоксипиролидин-3-ил] пропан-2-ол

Междинно съединение 33 (0.992 г, 2.52 ммол) се разтваря в тетраhydroфуран (7.5 мл) и разтворът се охлажда до 0° С. Прибавя се

метилмагнезиев йодид (3.0 M в етер, 2.52 мл, 7.6 ммол) и реакционната смес се бърка при 0° C 1.5 часа. Към реакционната смес се прибавя наситен разтвор на амониев хлорид и се концентрира под вакуум. Остатъкът се разрежда с етилацетат и органичният слой се промива три пъти с наситен разтвор на натриев бикарбонат и с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум (0.96 г, 93 %).

¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.33 - 7.24 (m, 5H), 6.83 - 6.77 (m, 3H), 3.86 - 3.74 (m, 7H), 3.68 - 3.59 (dd, 2H), 3.32 (dd, 1H), 3.24 (d, 1H), 2.48 (dd, 1H), 2.16 (d, 1H), 1.35 - 1.28 (m, 1H), 1.21 - 1.18 (m, 5H), 0.66 - 0.60 (m, 2H), 0.56 (s, 3H), 0.38 - 0.33 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивн): Da/e 410.5 (m+1).



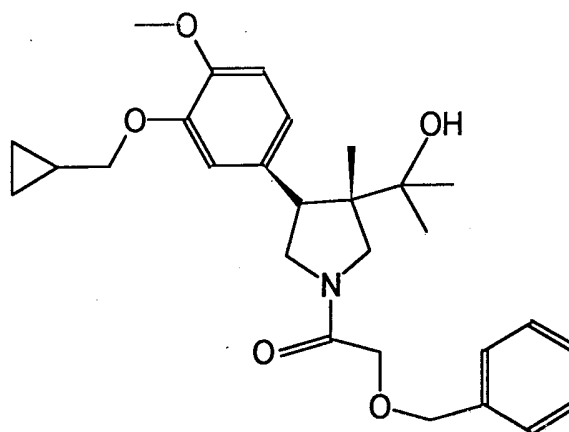
Междинно съединение 31

2-[4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(S)-метилпиролидин-3-ил] пропан-2-ол

Междинно съединение 30 (0.96 г, 2.3 ммол) се разтваря в метанол (10 мл) и разтворът се третира с катализатор на Pearlman (20% Pd(OH)₂ върху въглен, 200 мг) и амониев формиат (1.0 г, 15.8 ммол). Разтворът се нагрява до кипене за 6 часа. Катализаторът се отстранява чрез филтруване и разтворът се концентрира под вакуум. Остатъкът се разтваря в етилацетат и се промива три пъти с вода, с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум (384 мг, 52 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.83 - 6.79 (m, 3H), 3.86 - 3.80 (m, 5H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.57 - 3.51 (m, 2H), 3.22 - 3.17 (m, 1H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 1.34 - 1.21 (m, 7H), 0.69 (s, 3H), 0.66 - 0.60 (m, 2H), 0.37 - 0.33 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивен): Da/e 320.3 (m+1).



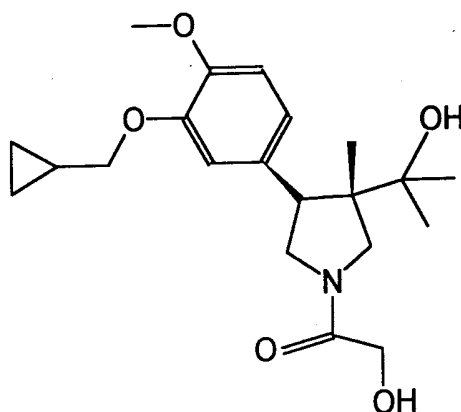
Междинно съединение 32

2-бензилокси-1-[4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(1-хидрокси-1-метилетил)-3-(S)-метилпиролидин-1-ил] етанон

Междинно съединение 31 (75 мг, 0.23 ммол) се разтваря в метиленхлорид (1 мл) и разтворът се третира с N,N-диизопропилетиламин (DIEA) (61 мкл, 0.35 ммол), след това се охлажда до 0°C . Прибавя се бензилооксиацетил хлорид (55.6 мкл, 0.23 ммол) и разтворът се бърка при 0°C 3 часа. Реакционната смес се разрежда с метиленхлорид и се промива три пъти с 1N HCl, веднаж с вода, три пъти с 6 % натриев бикарбонат, след това се суши над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Суровият продукт (103 мг) се хроматографира с етилацетат/хексан (1:1) за да се получи междинно съединение 32 (21 мг, 19 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 - 7.27 (m, 5H), 6.85 - 6.76 (m, 3H), 4.66 - 4.61 (m, 2H), 4.13 - 4.07 (m, 2H), 3.94 - 3.59 (m, 7H), 3.53 - 3.47 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 1.34 - 1.24 (m, 2H), 1.24 - 1.19 (m, 2H), 1.14 - 1.11 (m, 2H), 1.07 - 0.98 (m, 6H), 0.66 - 0.59 (m, 2H), 0.36 - 0.31 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивен): Da/e 468.3 (m+1).



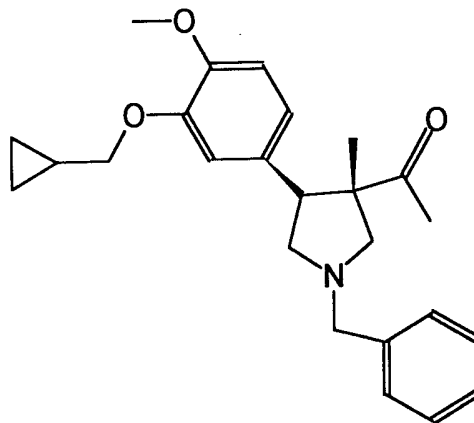
Пример 2

1-[4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(1-хидрокси-1-метилетил)-3-(S)-метилпиролидин-1-ил]-2-хидроксиетанон

Междинно съединение 32 (21 мг, 45 мкмола) се разтваря в етанол (95 %, 2 мл) и се третира с катализатор на Pearlman (20% Pd(OH)₂ върху въглен, 20 мг). Разтворът се подлага на 1 атмосфера водород за 20 часа. Катализаторът се отстранява чрез филтруване и разтворът се концентрира под вакуум за да се получи съединението от пример 2 (15 мг, 88 %).

¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.87- 6.80 (m, 3H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 3.89 - 3.62 (m, 9H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 3.13 - 2.87 (m, 2H), 1.35 - 1.01 (m, 10H), 0.67- 0.61 (m, 2H), 0.39 - 0.33 (2H).

LRMS (електроспрей, позитивен): Da/e 378.4 (m+1).

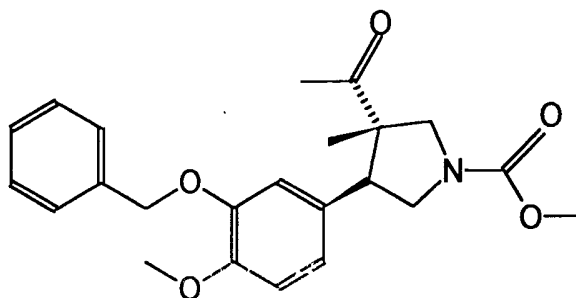


Междинно съединение 33

1-[1-бензил-4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метокси-фенил)-3-(S)-метилпиролидин-3-ил]етанон

Оксалилхлорид (2.0 M в метиленхлорид, 1.35 мл, 2.7 ммол) се прибавя към метиленхлорид (4 мл) и разтворът се охлажда до -60°C . Бавно се прибавя разтвор на DMSO (0.36 мл, 5.0 ммол) в метиленхлорид (1.5 мл). Разтворът се бърка 5 минути и след това към разтвора се прибавя междинно съединение 66 (1.06 г, 2.7 ммол), разтворено в метиленхлорид (7.5 мл). Реакционната смес се бърка 30 мин при -60°C и се прибавя триетиламин (1.9 мл). Сместа се оставя да се затопли до стайна температура, разрежда се с вода и след като се бърка няколко минути енергично, слоевете се разделят. Органичният слой се промива три пъти с 1 N HCl, три пъти с 6 % натриев бикарбонат, след това се суши над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Междинното съединение 33 се отделя и се използва без по-нататъшно пречистване (0.992 г, 93 %).

LRMS (електроспрей, позитивен): Da/e 392.4 ($m+1$).



Междинно съединение 34

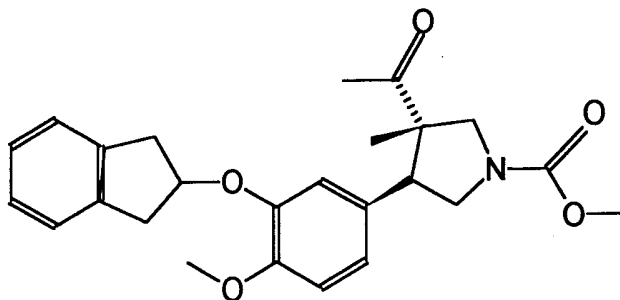
Метил естер на транс-(±)-[3-ацетил-4-(3-бензилокси-4-метоксифенил)-3-метил]пиролидин-1-карбоксилна киселина

Разтвор на междинно съединение 23 (17.4 г, 40.5 ммол, 1 екв.) в ацетонитрил (150 мл) се третира с метил хлороформиат (15.6 мл, 202.5 ммол, 5 екв.) и се бърка 1 час при кипене. Реакционната смес се концентрира, остатъкът се пречиства чрез мигновена хроматография (силикагел, 7.5 x 36 см Biotage KP-Sil колона, елуиране с 50 -60 % етилацетат в хептан) за

да се получи междинно съединение 34 като безцветен сироп (13.7 г, 85 %).

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.42 - 7.27 (m, 5H), 6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.69 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (dd, $J=16.3, 11.0$ Hz, 1H), 3.73 (br s, 3H), 3.24/ - 3.12 (2d, $J=11.31/11.0$ Hz, 1H), 2.09/2.01 (2 s, 3H), 0.84 (s, 3H).

^{13}C ЯМР (75 MHz, CDCl_3) δ : 210.0/209.8, 155.2, 149.0, 147.5, 137.0, 130.0, 128.5, 127.8, 127.2/127.1, 121.2/121.0, 114.9/114.8, 111.5, 70.9, 58.1/57.2, 55.9, 54.4/54.0, 52.5, 50.0, 48.4/-48.0, 26.3, 17.5.



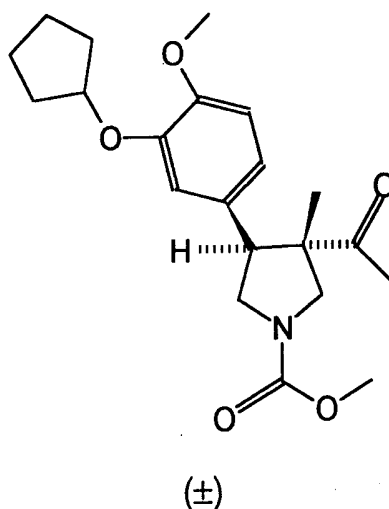
Междинно съединение 35

Метил естер на транс- ($\pm$)-3-ацетил-4-[3-(индан-2-илокси)-4-метокси-фенил]-3-метилпиролидин-1-карбоксилна киселина

Получава се от междинно съединение 24 по метил хлороформатния метод от междинно съединение 34.

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.24 - 7.16 (m, 4H), 6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.75 - 6.72 (m, 2H), 5.18 - 5.10 (m, 1H), 3.91 (t, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 - 3.65 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.42 - 3.16 (m, 5H), 2.17 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.04 (s, 3H).

^{13}C ЯМР (75 MHz, CDCl_3) δ : 210.1/209.9, 155.3, 149.4, 146.9/146.8, 140.5/140.4, 130.5/130.5, 126.7, 124.7, 121.3/121.1, 116.1/115.8, 111.9, 79.2, 58.2/57.4, 55.9, 54.7/54.2, 52.6, 50.2/50.0, 48.5/48.1, 39.7, 26.6/26.5, 17.8.

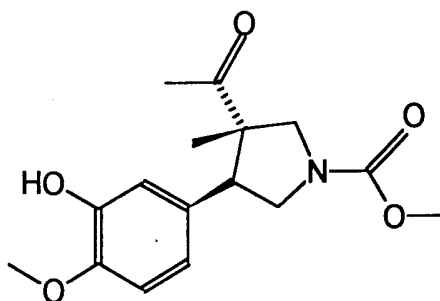


Междинно съединение 36

Метил естер на транс- (±)-3-ацетил-4-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-3-метилпиролидин-1-карбоксилна киселина

Получава се съгласно метода описан в U. S. патент No 5 665 754.

Получава се рацемичната форма на междинно съединение 36.



Междинно съединение 37

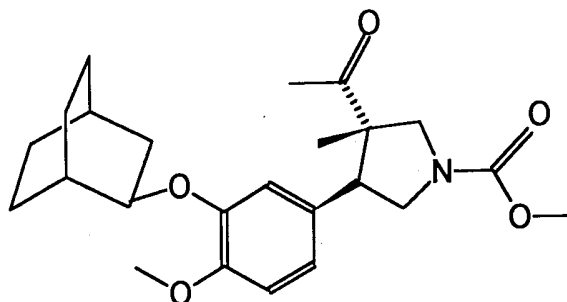
Метил естер на транс- (±)-[3-ацетил-4-(3-хидрокси-4-метоксифенил)-3-метил]пиролидин-1-карбоксилна киселина

Разтвор на междинно съединение 34 (8.7 г, 21.9 ммол) в етанол (50 мл) се разклаща 16 часа под водород (50 фунта/инч²) в присъствието на катализатор паладий върху въглен (0.5 г, 10 %PD/C). Катализаторът се отфильтрува през тампон от диатомична пръс и след това през мембранен филтър. Филтратът се концентрира под вакуум за да даде междинното съединение 37 като безцветен сироп (6.5 г, 97 %).

¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.79 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.63 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.04 (br s, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.87 (s,

3h), 3.75/3.73 (2s, 3H), 3.74 - 3.59 (m, 3H), 3.36/3.26 (1d, $J=11.2/11.0$ Hz, 1H), 2.17/2.15 (2s, 3H), 1.01 (s, 3H).

^{13}C ЯМР (75 MHz, CDCl_3) δ : 210.0/209.8, 155.3, 145.9/145.8, 145.5/140.4, 131.2/130.8, 119.9, 114.5, 110.6, 58.1/57.2, 55.8, 54.4/53.9, 52.5, 50.3/50.1, 48.4/48.0, 26.3, 17.6.



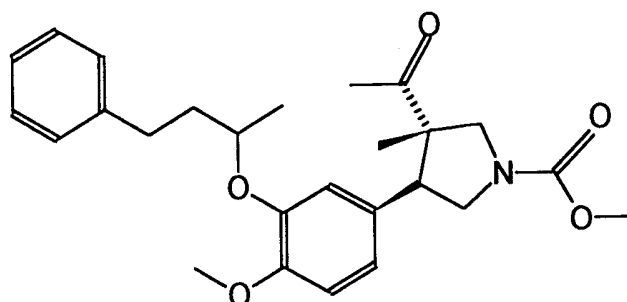
Междинно съединение 38

Метиллов естер на екзо-3-(бицикло[2.2.1] хепт-2-ил-окси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-1-карбоксилна киселина

Получава се по метода на Mitsunobu на междинно съединение 2 от междинно съединение 37 и ендо-норборнеол (36 % добив).

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.80 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.73 - 3.60 (m, 3H), 3.37/3.28 (2d, $J=11.2/10.8$ Hz 1H), 2.47 (br s, 1H), 2.32 (br s, 1H), 2.17/2.15 (2s, 3H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.63 - 1.45 (m, 3H), 1.28 - 1.08 (m, 3H), 1.02/1.01 (2s, 3H).

^{13}C ЯМР (75 MHz, CDCl_3) δ : 210.5/210.3, 155.7, 149.6, 147.4, 130.8/130.76, 130.3, 120.9/120.7/-120.5, 115.66/115.4/115.3/115.2, 112.2, 81.5, 58.6/ - 57.8, 56.4, 54.9/54.6, 52.9, 50.6/50.5, 49.1/49.0/-48.7, 41.5, 40.4, 35.8/35.7, 28.8, 26.9/26.8, 24.7/-24.6, 18.2.



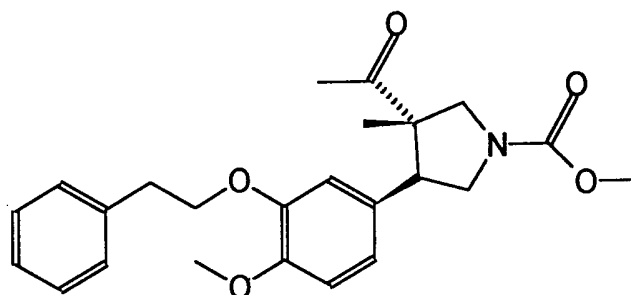
Междинно съединение 39

Метилов естер на транс-3-ацетил-4-[4-метокси-3-(1-метил-3-фенилпропокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-карбоксилна киселина

Получава се по метода на Mitsunobu на междинно съединение 2 от междинно съединение 37 и 4-фенил-2-бутанол.

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.29 - 7.15 (m, 5H), 6.82 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.72 - 4.43 (m, 2H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 3.94 - 3.59 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (br s, 3H), 3.36/3.27 (2 dd, $J=11.2, 3.0/10.9, 3.9$ Hz, 1H), 2.88 - 2.69 (m, 2H), 2.18 - 2.06 (m, 4H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.33/1.31 (2d, $J=2.3/2.3$ Hz, 3H), 1.01/0.99 (2s, 3H),

^{13}C ЯМР (75 MHz, CDCl_3) δ : 209.9, 155.4, 149.8, 147.1, 141.9, 130.4/129.9, 128.5, 128.4, 125.8, 121.2, 116.9, 111.9, 74.8, 58.1/57.3, 55.9, 54.6/-54.3, 52.6, 50.2/50.1, 48.6/48.2, 38.1, 31.8, 26.6, 19.9, 17.7.

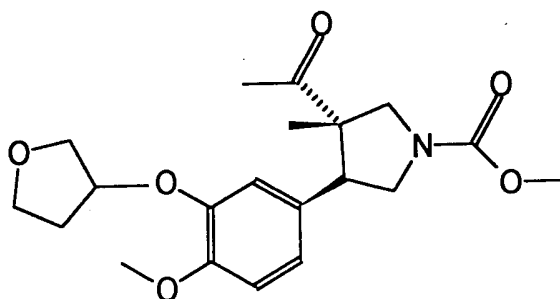


Междинно съединение 40

Метилов естер на транс- ($\pm$)-3-ацетил-4-(4-метокси-3-фенетилокси-фенил)-3-метилпиролидин-1-карбоксилна киселина

Получава се по метода на Mitsunobu на междинно съединение 2 от междинно съединение 37 и 2-фенилетанол.

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 - 7.23 (m, 5H), 6.82 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.18 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.865 (s, 3H), 3.76 - 3.61 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.40/3.27 (2 d, $J=11.2/10.9$ Hz, 1H), 3.15 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.16/2.12 (2s, 3H), 1.00 (s, 3H).



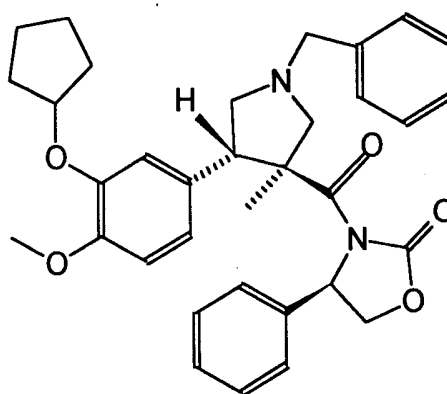
Междинно съединение 41

Метил естер на транс- 3-ацетил-4-[4-метокси-3-(тетрахидрофуран-3-илокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-карбоксилна киселина

Получава се по метода на Mitsunobu на междинно съединение 2 от междинно съединение 37 и 3-хидрокситетрахидрофуран.

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.85 - 6.63 (m, 3H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.07 - 3.62 (m, 8H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.39/3.29 (2d, $J=11.2/10.2$ Hz, 1H), 2.19 - 2.14 (m, 5H), 1.02 (br s, 3H).

^{13}C ЯМР (75 MHz, CDCl_3) δ : 210.0/209.9, 155.4, 129.5, 146.5, 130.0, 121.6/121.5, 116.5/116.4/116.3, 112.0, 111.0, 78.9, 73.0, 67.2, 58.1/57.3, 55.9, 54.7/54.3, 52.6, 50.1/50.0, 48.4/48.0, 33.0, 26.6, 17.8.



Междинно съединение 42

(4R)-3-{[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-3-метил-1-бензилпиролидин-3-ил]карбонил}-4-фенил-1,3-оксазолидин-2-он

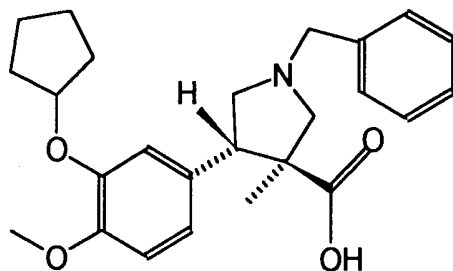
Към охладена (-4^0 C) суспензия на ацил оксазолидинон (9.30 г, 22.8 ммол) и N-(метоксиметил)-N-(триметилсилилметил)бензиламин (11.7 мл,

45.6 ммол, 2 екв.) в хлороформ (65 мл) се прибавя разтвор на TFA в хлороформ (4.6 мл, 1.0 M, 4.6 ммол, 0.2 екв.) чрез спринцовка в атмосфера на азот. Получената суспензия се бърка при около 0° C 4 часа, след това при около 15° C (водна баня) една нощ. Полученият мътен разтвор след това отново се охлажда до -4° C, прибавя се допълнителна порция от N-(метоксиметил)-N-(триметилсилилметил)бензиламин (5.9 мл, 22.8 ммол, 1 екв.) чрез спринцовка и се бърка още 5 часа през което време реакционната смес става хомогенна. ТСХ (5 % диетилов етер в метиленхлорид) показва че реакцията се протекла цялостно. По-голямата част от хлороформа се отстранява под вакуум и остатъкът се разрежда с етилацетат (250 мл) и се промива последователно с (N воден HCl (2 x 50 мл), 1 N воден NaOH (50 мл) и със солев разтвор (50 мл). Органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум за да се получи оранжево полутвърдо вещество (13.9 г). Пречистване чрез мигновена хроматография върху силикагел (2 % етер в метиленхлорид) дава главния диастереомер като бяло шуплесто вещество (8.25 г, 65 %).

Диастереомерна селективност около 10:1 (BETX).

¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.42 - 7.21 (c, 10H), 6.95 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 5.55 (dd, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.10 (dd, 1H), 3.93 (t, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.56 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.64 (d, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.85 - 1.78 (c, 2H), 1.75 - 1.61 (c, 4H), 1.57 - 1.53 (c, 2H), 0.96 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 555.2 (m+1).



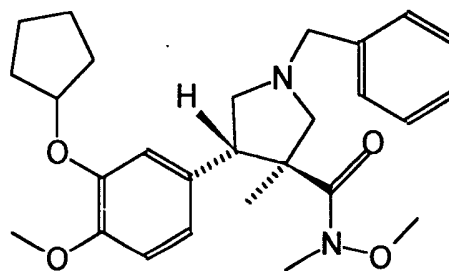
Междинно съединение 43

(3S,4S)-1-бензил-4-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-3-

метилпиролидин-3-карбоксилна киселина

Суспензия от литиев пероксид (0.5 г, 10.8 ммол) във вода - тетраhydroфуран (1:1, 6 мл) се прибавя към разтвор на междинно съединение 42 (3.0 г, 5.4 ммол) във вода-тетраhydroфуран (3:1, 30 мл) при 0° С в атмосфера на азот. Суспензията се разтваря веднага. След 1 час бъркане при 0° С се прибавя воден разтвор на натриев сулфит (1.5 N, 12 мл) за изолиране на излишека от пероксид и тетраhydroфурана се регенерира под вакуум. Алкалният остатък се екстрахира с три порции от по 30 мл метиленхлорид. Водната фаза се подкислява до pH 1 с воден 1.0 HCl разтвор и се екстрахира три пъти по 30 мл диетилов етер. Етерните екстракти се сушат над натриев сулфат, концентрират се под вакуум и се използват без допълнително пречистване.

¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ: 10.73 (br s, 1H, COOH), 7.69 (br s, 2H, aromatic), 7.38 - 7.36 (m, 3H, aromatic), 6.78 (s, 1H, aromatic), 6.69 (m, 2H, aromatic), 4.71 (br s, 1H), 4.51 - 4.48 (m, 2H), 4.21 - 4.11 (br s, 2H), 4.08 - 3.88 (br s, 1H), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.54 (br. s, 1H), 3.1 (br. s, 1H), 1.83 - 1.52 (m, 8H, cyclopentyl), 1.05 (br. s, 3H, CH₃).

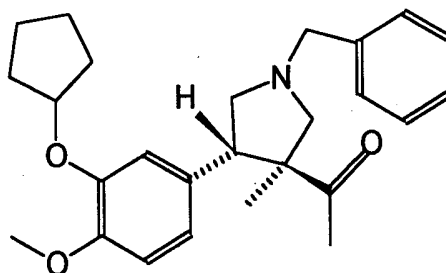


Междинно съединение 44

Метоксиметил амид на (3S,4S)-1-бензил-4-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-3-метилпиролидин-3-карбоксилна киселина

Межднно съединение 44 се получава от междинно съединение 43 (2.1 г, 4.98 ммол), 1,1'-карбонилдиимидазол (0.89 г, 5.47 ммол) и N,O-диметилхидроксиламин хидрохлорид (0.73 г, 7.47 ммол) за да се получи междинно съединение 44 (0.9 г, 40 %) като бял кристален прах.

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.4 - 7.3 (m, 5H, aromatic), 7.06 (d, 1H, $J=1.7$ Hz, aromatic), 6.89 (dd, 1H, $J=8.3$ Hz, aromatic), 6.73 (d, 1H, $J=8.3$ Hz, aromatic), 4.77 - 4.75 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 1H), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.81 - 3.71 (m, 2H), 3.60 (s, 3H, OCH_3), 3.21 (s, 3H, NCH_3), 2.96 (d, 1H, $J=9.6$ Hz), 2.91 (m, 1H), 2.78 (d, 1H, $J=9.6$ Hz), 2.77 (m, 1H), 2.04 (s, 3H, CH_3), 1.92 - 1.59 (m, 8H, cyclopentyl), 0.94 (s, 3H, CH_3).

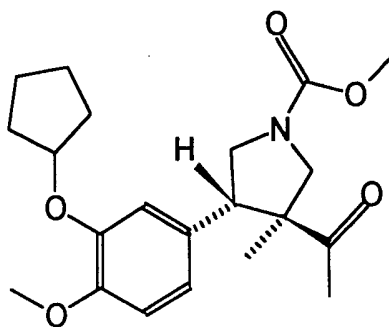


Междинно съединение 45

1-[(3S,4S)-1-бензил-4-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-3-метилпирролидин-3-ил]етанон

Към разтвор на междинно съединение 44 (0.17 г, 0.43 ммол) в тетраhydroфуран (8 мл) охладен до -78°C и се прибавя метиллитий (1.5 М в тетраhydroфуран, 0.315 мл, 0.47 ммол) в атмосфера на азот. Разтворът се бърка 40 минути при -78°C , след това се прибавя студен наситен воден разтвор на амониев хлорид (8 мл). Прибавя се смес от хексани/метиленхлорид (3:1, 8 мл) при енергично бъркане. След по-нататъшно разреждане с още хексани/метиленхлорид (3:1, 10 мл), се прибавя солев разтвор (10 мл) и двата слоя се разделят. Водният слой се промива с метиленхлорид (8 мл) и събраните органични екстракти се промиват със солев разтвор, сушат се над натриев сулфат, филтруват се и се концентрират под вакуум до маслен продукт (154 мг, 89 %).

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.39 - 7.24 (m, 5H, aromatic), 6.82 - 6.70 (m, 3H, aromatic), 4.74 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.78 - 3.58 (m, 3H), 3.14 (d, 1H, $J=9.7$ Hz), 3.05 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.40 (d, 1H, $J=9.7$ Hz), 2.23 (s, 3H, CH_3), 1.92 - 1.59 (m, 8H, cyclopentyl), 0.83 (s, 3H, CH_3).

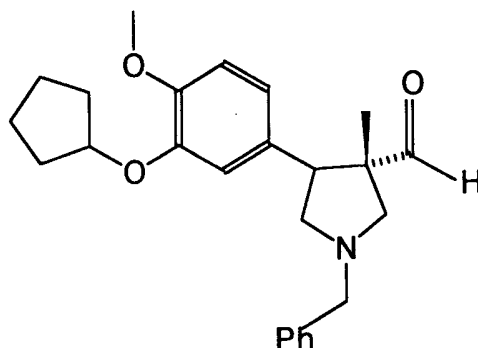


Междинно съединение 46

Метил естер на (3S,4S)-3-ацетил-4-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-3-метилпиролидин-1-карбоксилна киселина

Към разтвор на междинно съединение 45 (0.154 г, 0.38 ммол) в безводен ацетонитрил (10 мл) при бъркане се прибавя метил хлороформиат (0.146 мл, 1.89 ммол). Разтворът се нагрява до 80⁰ С и се кипи 3 часа. След това разтворът се охлажда до стайна температура и се концентрира под вакуум. Пречиства се чрез обратнофазова ВЕТХ за да се получи междинно съединение 46 като масло (93 мг, 65 %). Специфично въртене: $[\alpha]_{259}^{23} = +2.5$ (c=1.0, EtOH).

¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.8 (d, 1H, J=8.0 Hz, aromatic), 6.66 (d, 1H, J=8.0 Hz, aromatic), 6.66 (s, 1H, aromatic), 4.73 (s, 1H), 3.95 - 3.64 (m, 4H), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 5.57 and 3.27 (s, 3H, CH₃), 2.17 and 2.14 (s, 3H, CH₃), 1.92 - 1.59 (m, 8H, cyclopentyl), 1.03 and 1.02 (s, 3H, CH).



Междинно съединение 47

(3S, 4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-1-бензипиролидин-3-карбалдехид

Общ оксазолидинон редукционен/оксидационен метод

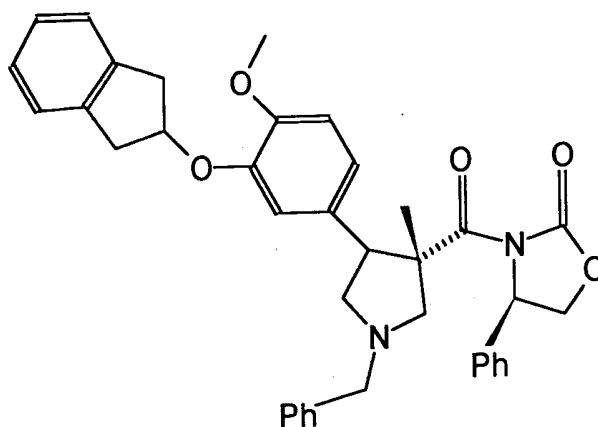
Към охладен (-78°C) разтвор на междинно съединение 42 (15.09 г, 27.2 ммол) в толуен (250 мл) при бъркане се прибавя разтвор на литиево алуминиев хидрид в тетраhydroфуран (16.3 мл от 1.0 M, 16.3 ммол, 0.6 екв.) чрез спринцовка в атмосфера на азот. Полученият разтвор се оставя да се бърка при -78°C 2 часа, след което охладителната баня се отстранява. Към сместа се прибавя последователно вода (0.62 мл), 15 % воден NaOH (0.62 мл) и вода (1.9 мл). Получената смес се оставя да се затопли до стайна температура, бърка се 30 минути, разрежда се с диетилов етер (500 мл) и се суши над магнезиев сулфат. След филтруване и концентриране под вакуум се получава алкохола (с присъствие на известно количество алдехид) като полутвърдо вещество (14.8 г). Това вещество се използва веднага без допълнително пречистване.

Към охладен (-78°C) разтвор на оксалилхлорид в метиленхлорид (10.9 мл, от 2.0 M, 21.8 ммол, 0.8 екв.) с още метиленхлорид (75 мл) се прибавя DMSO (3.1 мл, 43.5 ммол, 1.6 екв.) чрез спринцовка в атмосфера на азот. След като се бърка при -78°C 20 минути, чрез канюла се прибавя разтвор на суровия алкохол в метиленхлорид (75 мл). Полученият жълт разтвор се бърка при -78°C 20 минути, след това със спринцовка се прибавя триетиламин (15.2 мл, 109 ммол, 4 екв.). Реакционната смес се бърка при -78°C 20 минути и се затопля до стайна температура като се бърка още 1 час. Към реакционната смес се прибавя солев разтвор (150 мл), екстрахира се с метиленхлорид (2 x 100 мл). Събраните органични слоеве се сушат над магнезиев сулфат, филтруват се и се концентрират под вакуум за да дадат суровия алдехид. Пречистване чрез мигновена силикагелна хроматография (25 % етилацетат в хексани) дава алдехида като бистро, безцветно масло (9.8 г, 92 %).

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.64 (s, 1H), 7.378 - 7.26 (c, 5H), 6.78 - 6.76 (c, 2H), 6.70 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.64 - 3.62

(c, 2H), 3.18 - 3.13 (c, 2H), 2.84 (t, 1H), 2.41 (d, 1H), 1.94 - 1.83 (c, 6H), 1.63 - 1.59 (c, 2H), 0.74 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): DA/e 394.3 (m+1).

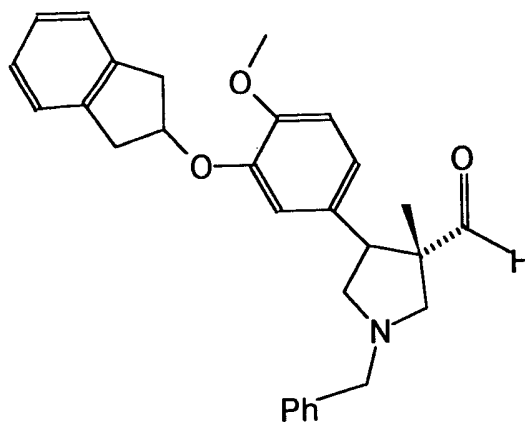


Междинно съединение 48

(4R)-3-{[(3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метокси-фенил)-3-метил-1-бензилпиридин-3-ил]карбонил}-4-фенил-1,3-оксазолидин-2-он

Получен по азометин циклоприсъединителния метод на междинно съединение 23 от междинно съединение 17.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.45 - 7.12 (m, 15H), 6.95 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.54 (dd, 1H), 5.17 (c, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.22 (dd, 1H), 4.11 (t, 1H), 3.84 - 3.60 (m, 5H), 3.51 (d, 1H), 3.37 (dt, 2H), 3.21 (dd, 2H), 2.90 (d, 1H), 2.85 (dd, 1H), 2.76 (dd, 1H), 1.12 (s, 3H).

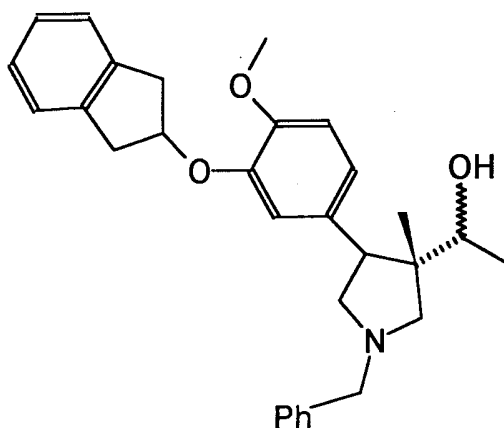


Междинно съединение 49

(3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метил-1-бензилпиридин-3-карбалдехид

Получава се от междинно съединение 48 чрез редукиционния/оксидационен метод на междинно съединение 47.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.65 (s, 1H), 7.36 - 7.17 (m, 9H), 6.84 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 5.16 (c, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (d, 1H), 3.68 - 3.63 (c, 1H), 3.40 - 3.31 (m, 2H), 3.24 - 3.13 (m, 2H), 2.85 (dd, 1H), 2.43 (d, 1H), 0.77 (s, 3H).

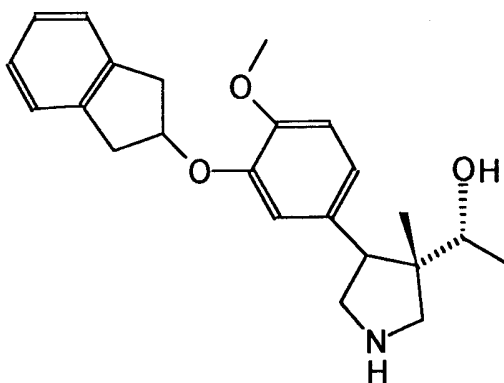


Междинно съединение 50

(1R)-1-[(3S, 4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метил-1-бензилпиридин-3-ил]етан-1-ол

Желаният, по-полярен диастереомер. Получава се чрез Grignard присъединителния метод на междинно съединение 56 от междинно съединение 49.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.39 - 7.17 (m, 9H), 6.84 - 6.77 (m, 3H), 5.17 (c, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 - 3.57 (m, 4H), 3.38 - 3.19 (m, 5H), 3.11 (d, 1H), 2.57 (t, 1H), 2.12 (d, 1H), 1.15 (d, 3H), 0.51 (s, 3H).

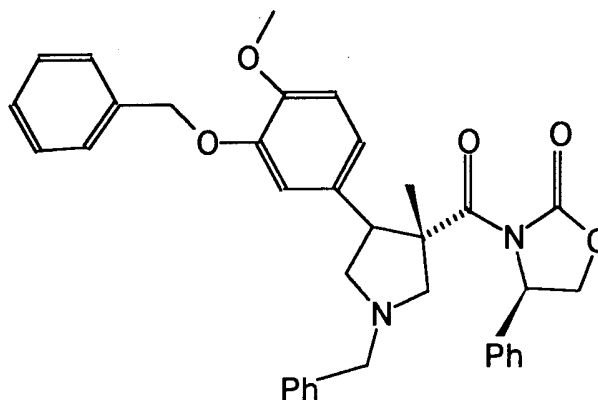


Междинно съединение 51

(1R)-1-[(3S, 4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидин-3-ил]етан-1-ол

Получава се чрез метода на дебензилиране на междинно съединение 31 от междинно съединение 50.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.26 - 7.16 (m, 4H), 6.81 (s, 3H), 5.19 (c, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 3.44 - 3.17 (m, 8H), 2.66 (d, 1H), 2.51 (br s, 1H), 1.18 (d, 3H), 0.63 (s, 3H).

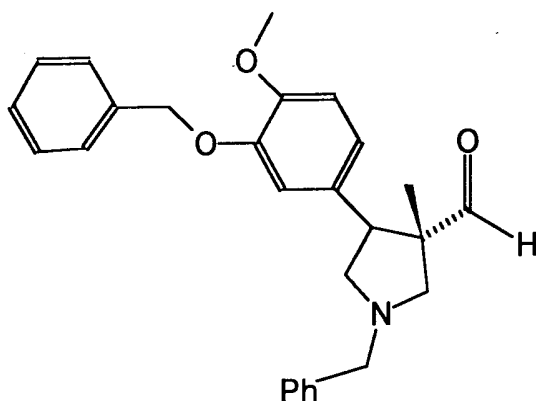


Междинно съединение 52

(4R)-3-({(3S, 4S)-4-[4-метокси-3-(фенилметокси)-фенил]-3-метил-1-бензилпиролидин-3-ил}карбонил)-4-фенил-1,3-оксазолидин-2-он (макро диастереомера)

Получен по циклоприсъединителния метод на междинно съединение 23 от междинно съединение 21.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.49 - 7.23 (m, 15H), 7.09 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.49 (dd, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.66 (t, 1H), 4.19 (dd, 1H), 4.09 (t, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (q, 2H), 3.51 (d, 1H), 2.85 - 2.79 (m, 2H), 2.69 (dd, 1H), 0.99 (s, 3H).



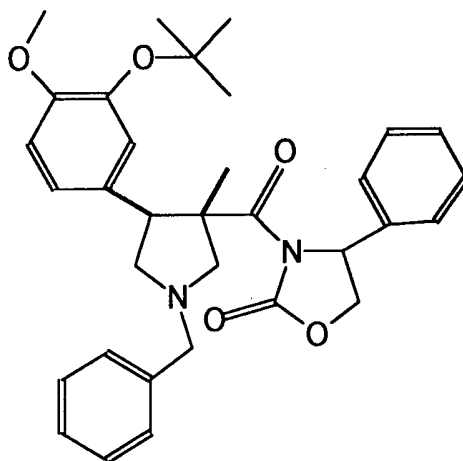
Междинно съединение 53

(3S, 4S)-4-(4-метокси-3-(фенилметокси)фенил)-3-метил-1-бензилпирролидин-3-карбалдехид

Получава се съгласно редукционния/оксидиращ метод от междинно съединение 47 от междинно съединение 52.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.56 (s, 1H), 7.43 - 7.22 (m, 10H), 6.79 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.14 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (d, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.13 - 3.08 (m, 2H), 2.73 (dd, 1H), 2.30 (d, 1H), 0.58 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): m/z 416.3 ($m+1$).



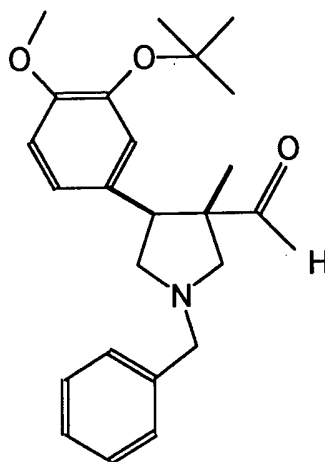
Междинно съединение 54

3-[1-бензил-4-S-(3-трет.-бутоксифенил)-3-метилпирролидин-3-карбонил]-4-R-фенил-оксазолидин-2-он

Към разтвор на междинно съединение 11 (39.8 г, 97 ммол) в метиленхлорид (292 мл) при 0°C и при бъркане в азотна атмосфера се

прибавя N-(метоксиметил)-N-(триметил-силилметил)бензиламин (49.5 мл, 194 ммол) последвано от TFA киселина (1 M в хлороформ, 9.7 мл, 9.7 ммол). Суспензията се оставя да се затопли до стайна температура една нощ. ТСХ в 2/3 етилацетат/хексан показва частично превръщане на изходното вещество до продукт с малко по-високия R_f . Полученият разтвор се третира с още N-(метоксиметил)-N-(триметилсилилметил)-бензиламин (25 мл, 97 ммол) за да се изконсумира останалия изходен продукт. След 3 часа при стайна температура реакцията е приключила, установено чрез ТСХ. Разтворът се концентрира чрез ротационно изпаряване, след това отново се разтваря в етилацетат (500 мл). Органичните вещества се промиват с 2 N HCl (2 x 500 мл), 1 N NaOH (2 x 500 мл) и с наситен разтвор на натриев хлорид (1 x 500 мл). Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум за да даде междинно съединение 54 като диастереомери в приблизително съотношение 12:1. Хроматография на 110 мм x 8" колона с 1/3 етилацетат/хексан дава след концентриране под вакуум междинно съединение 54 (40 г, 76 %) като жълта пена.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42 - 7.20 (m, 10H), 7.11 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.53 (dd, 1H), 4.65 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H), 3.51 (d, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.81 (d, 1H), 2.71 (dd, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.06 (s, 3H).



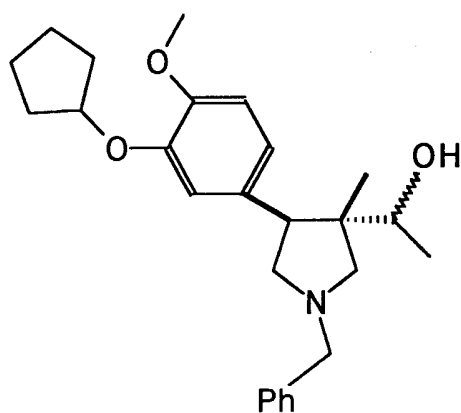
Междинно съединение 55

(3R)-4-[3-(трет.-бутокси)-4-метоксифенил]-3-метил-1-бензилпиролидин-3-карбалдехид

Към разтвор на междинно съединение 54 (21.5 г, 39.7 ммол) в толуен (400 мл) при -78°C при бъркане под азот се прибавя литиево алуминиев хидрид (1 М в тетраhydroфуран, 24 мл, 24 ммол) на капки чрез спринцовка в продължение на 10 минути. ТСХ в 4/1 метиленхлорид/диетилов етер показва цялостно консумиране на изходното вещество и явяване на производно с по-нисък R_f . Прибавя се внимателно чрез спринцовка метанол (4 мл) в толуен (40 мл) при -78°C при което се отделя газ. Когато отделянето на газ спре, реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура и се прибавят последователно вода (1 мл), 3 N NaOH (2 мл) и вода (1 мл). След 10 минути реакционната смес се разрежда с диетилов етер (300 мл) и се бърка 15 минути. Прибавя се магнезиев сулфат и сместа се филтрува през GF/F филтърна хартия с диетилов етер. Суровият продукт се концентрира под вакуум и чрез ^1H ЯМР изглежда да е приблизително 4:1 смес от желания алдехид към редуциран алкохол. Суровият продукт се разтваря в метиленхлорид (40 мл). Отделно към оксалил хлорид (2М в метиленхлорид, 11.2 мл, 22.4 ммол) и бъркане при -60°C под азот се прибавя DMSO (3:1 мл, 44 ммол) в метиленхлорид (15 мл) на капки през спринцовка. След 5 минути алдехид/алкохолната смес се прибавя към оксалил хлорида/DMSO-ния разтвор чрез канюла, след това се въздейства с триетиламин (13.8 мл, 100 ммол) и се оставя да се затопли до стайна температура. Разтворът се разрежда до 200 мл с метиленхлорид и се промива с вода (1 x 300 мл), с 2N HCl (2 x 200 мл), с наситен разтвор на натриев бикарбонат (2 x 200 мл) и с наситен разтвор на натриев хлорид (1 x 200 мл). Органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум за да даде жълто масло, което се разтваря в 3/1 хексан/ етилацетат. След като се разтвори, отцепената фенил оксазолидинонова утайка се отстранява

чрез филтруване. Филтратът се хроматографира върху 70 мм x 8" колона с 3/1 хексан / етилацетат за да се получи (след концентриране под вакуум на продукта съдържащ фракциите) чистото междинно съединение 55 като жълто масло (13.7 г, 90 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.62 (s, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 5H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (dd, 2H), 3.62 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H), 1.35 (s, 9H), 0.73 (s, 3H).



Междинно съединение 56

(1R)-1-[(3S, 4S)-4-(3-[циклопентилокси-4-метокси-фенил]-3-метил-1-бензилпирролидин-3-ил)етан-1-ол

Гриняров присъединителен метод

Към охладен (0°C) разтвор на междинно съединение 47 (0.96 мг, 2.45 ммол) в сух диетилов етер (10 мл) при бъркане се прибавя разтвор на метилмагнезиев йодид (или друг Гриняров реактив) в етер (2.45 мл от 3.0 M, 7.35 ммол, 3 екв.) чрез спринцовка под азотна атмосфера. След като се бърка при 0°C 15 минути реакционната смес се оставя да се затопли до стайва температура и се бърка 2 часа. След това към сместа се прибавя наситен воден разтвор на амониев хлорид (40 мл) и се екстрахира с етилацетат (3 x 50 мл). Събраните органични екстракти се промиват със солев разтвор, сушат се над натриев сулфат, филтруват се и се концентрират под вакуум за да се получат 990 мг оранжево масло. Пречиства се чрез мигновена силикагелна хроматография (метиленхлорид към 5 % метанол в метиленхлорид) дава по-малко

полярния диастереомер (419 мг, 42 %) и по-полярния диастереомер (375 мг, 37 %) като безцветни, вискозни масла.

По-малко полярния диастереомер:

(1S)-1-[(3S, 4S)-4-(3-[циклопентилокси-4-метокси-фенил]-3-метил-1-бензилпирролидин-3-ил)етан-1-ол

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 - 7.28 (с, 5H), 6.79 - 6.73 (с, 3H), 4.74 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (q, 1H), 3.65 (q, 2H), 3.53 (t, 1H), 3.40 (t, 1H), 2.99 (d, 1H), 2.50 (t, 1H), 2.35 (d, 1H), 1.94 - 1.81 (с, 6H), 1.63 - 1.59 (с, 2H), 1.10 (d, 3H), 0.52 (s, 3H).

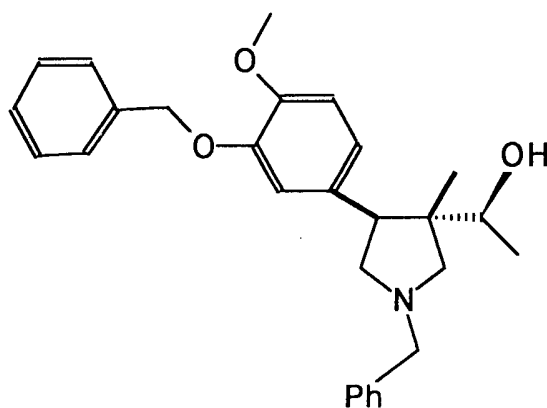
LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 410.3 (m+1).

По-полярния диастереомер:

(1R)-1-[(3S, 4S)-4-(3-[циклопентилокси-4-метокси-фенил]-3-метил-1-бензилпирролидин-3-ил)етан-1-ол

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.33 - 7.31 (с, 5H), 6.79 - 6.72 (с, 3H), 4.74 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69 - 3.56 (с, 4H), 3.29 (t, 1H), 3.10 (d, 1H), 2.56 (t, 1H), 2.09 (d, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.92 - 1.81 (с, 6H), 1.62 - 1.59 (с, 2H), 1.13 (d, 3H), 0.47 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 410.3 (m+1).



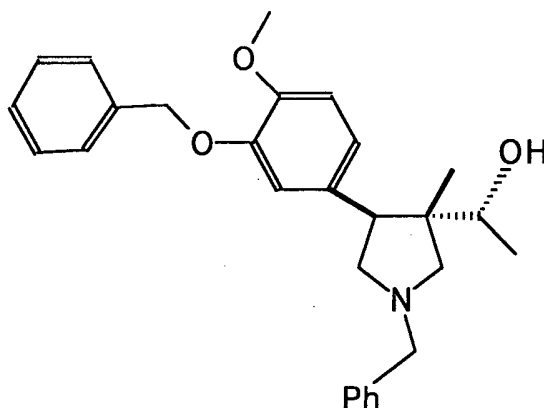
Междинно съединение 57

(1S)-1-[(3S, 4S)-4-[4-метокси-3-(фенилметокси)-фенил]-3-метил-1-бензилпирролидин-3-ил]етан-1-ол

По-малко полярния диастереомер. Получава се чрез Гринярдовия метод на междинно съединение 56 от междинно съединение 53.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.44 - 7.22 (с, 10H), 6.80 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.66 (q, 1H), 3.60 (d, 2H), 3.43 (t, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.38 (t, 1H), 2.22 (d, 1H), 0.98 (d, 3H), 0.32 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): m/z 432.5 ($m+1$).



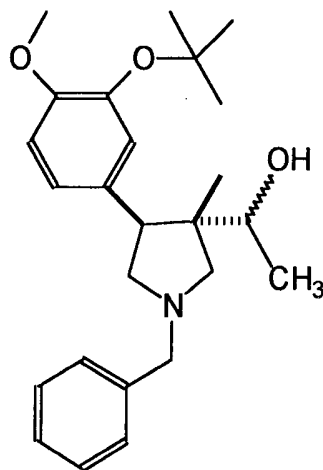
Междинно съединение 58

(1R)-1-[(3S, 4S)-4-[4-метокси-3-(фенилметокси)-фенил]-3-метил-1-бензилпирролидин-3-ил]етан-1-ол

По-полярния, желан диастереомер. Получава се чрез Гринярдовия метод от междинно съединение 56 от междинно съединение 53.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.43 - 7.21 (m, 10H), 6.79 (d, 1H), 6.75 - 6.70 (m, 2H), 5.16 (dd, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.63 - 3.49 (m, 4H), 3.23 (t, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.46 (t, 1H), 1.99 (d, 1H), 1.07 (d, 3H), 0.28 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): m/z 432.5 ($m+1$).

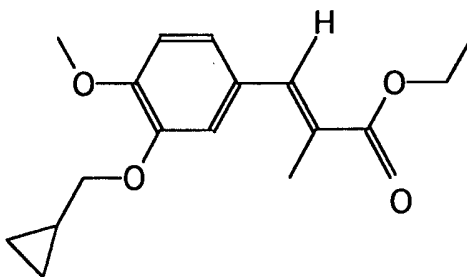


Междинно съединение 59

1R-[1-бензил-4-S-(3-трет-бутокси-4-метоксифенил)-3-S-метилпиролидин-3-ил]етанол

Към разтвор на триметилалуминий (2 М в толуен, 59.4 мл, 119 ммол) при 0° С под азотна атмосфера и при бъркане се прибавя метилмагнезиев йодид (3 М в диетилов етер, 36 мл, 108 ммол). След 30 минути при 0° С органометалният разтвор се прибавя през канюла към разтвор на междинно съединение 55 (13.7 г, 36 ммол) в метиленхлорид (360 мл) при -78° С под азотна атмосфера. След приключване на прибавянето, сместа се бърка при -78° С 6 часа. След това реакционната смес се затопля до 0° С и внимателно се излива в леденостуден 1М калиево натриев тартарат (1500 мл) при бързо бъркане и се разрежда с етилацетат (1500 мл). След като се бърка 15 минути, слоевете се разделят и органичният слой се промива с 1 М калиево натриев тартарат (1 x 1000 мл) и с наситен разтвор на натриев хлорид (1 x 1000 мл). Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум за да даде 2.5 : 1 смес от диастереомери плюс приблизително 10 % остатък от изходния алдехид чрез ¹H ЯМР. Суровият продукт се хроматографира върху 110 мм x 8" колона с 3/7/0.4 етилацетат/хексан/-метанол за да даде, след събиране и концентриране на желаните съдържащи по-нисшия R_f диастереомер фракции, междинно съединение 59 (8.1 г, 57 %) като оранжево масло.

¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.34 - 7.23 (m, 5H), 6.86 (m, 3H), 6.79 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.58 (dd, 1H), 3.29 (dd, 1H), 3.10 (d, 1H), 2.53 (dd, 1H), 2.07 (d, 1H), 1.35 9s, 9H), 1.12 (d, 3H), 0.45 (s, 3H).

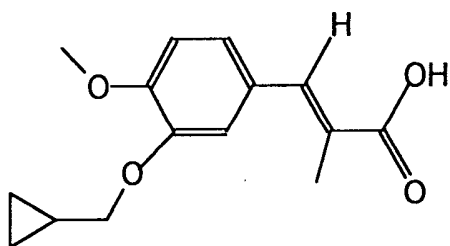


Междинно съединение 60

Етилов естер на 3-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-2-метил-Е-акрилова киселина

В облодънна колба се зарежда тетраhydroфуран (850 мл) и триетил 2-фосфонопропионат (97.2 г, 0.408 мола) и получената смес се охлажда до 0° С. След това на капки се прибавя литиев хексаметилдисилазид (1.0 М в тетраhydroфуран, 489 мл; 0.489 мола). Сместа се бърка при 0° С 30 минути след това се прибавя на капки разтвор на междинно съединение 1 (70 г, 0.34 мола) в тетраhydroфуран (100 мл). След прибавянето реакционната смес се поддържа при 22° С 62 часа. Реакцията се прекъсва с наситен разтвор на NaCl и се разрежда с етилацетат. След разделянето на фазите, органичният слой се промива с наситен разтвор на NaCl, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Зеленото масло се пречиства чрез хроматографиране през тампон от SiO₂ (650 г) като се използва за елуиране етилацетат/хексани (1:10) (40.8 г).

¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 6.98 - 6.95 (m, 1H), 6.92 - 6.89 (m, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.90 - 3.85 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.38 - 1.32 (m, 4H), 0.70 - 0.63 (m, 2H), 0.41 - 0.31 (m, 2H).



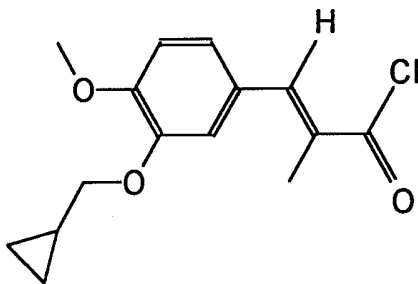
Междинно съединение 61

3-(3-циклопропилметокси-4-метокси-фенил)-2-метил-Е-акрилова киселина

Междинно съединение 60 (26.9 г, 93 ммoла) се разтваря в 1,4-диоксан (95 мл) и се третира с разтвор на LiOH монохидрат (4.6 г, 111 мола), разтворен във вода (95 мл). Полученият разтвор се нагрява при 80° С 3 часа, след това се бърка една нощ при стайна температура.

Реакционната смес се излива във вода (350 мл) и се екстрахира два пъти с диетилов етер (500 мл общо). Водният слой се разрежда с етилацетат (350 мл) и рН се нагласява с концентрирана фосфорна киселина (24 мл). Слоеве се разделят, етилацетатният слой се промива с вода и с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира под вакуум (20.4 г).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.77 (s, 1H), 7.11 - 7.07 (dd, 1H), 7.02 - 6.98 (d, 1H), 6.93 - 6.90 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (d, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.39 - 1.31 (m, 1H), 0.69 - 0.63 (m, 2H), 0.39 - 0.35 (m, 2H).

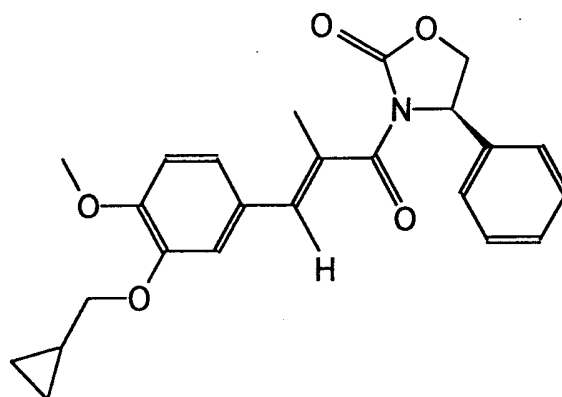


Междинно съединение 62

3-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-2-метил-Е-акрилоил хлорид

Междинно съединение 61 (55.8 г, 0.213 мола) се разтваря в метиленхлорид (300 мл) и се охлажда до 0°C със сушилна тръбичка свързана към апаратурата. Прибавя се оксалил хлорид (2.0 М в метиленхлорид, 117 мл, 0.234 мола) след което се прибавя диметилформамид (1.0 мл). Реакционната смеус се поддържа при 22°C няколко часа. Сместа се разрежда с метиленхлорид и се промива с вода, с наситен разтвор на натриев хлорид и след това се суши над натриев сулфат. Концентрира се под вакуум за да даде жълто твърдо вещество (65.1 г).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (s, 1H), 7.16 - 7.11 (dd, 1H), 7.03 - 7.00 (d, 1H), 6.95 - 6.91 (dd, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (d, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.39 - 1.31 (m, 1H), 0.69 - 0.64 (m, 2H), 0.40 - 0.37 (m, 2H).

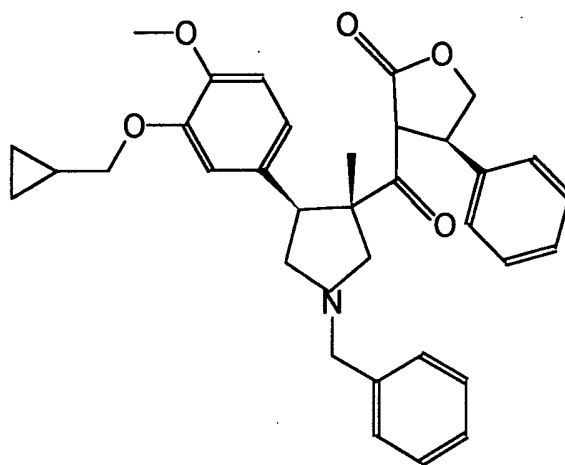


Междинно съединение 63

3-[3-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-2-метил-Е-акрилоил]-4-(R)-фенилоксазолидин-2-он

4-(R)-фенилоксазолидин-2-он (33.0 г, 0.202 мола) се разтваря в тетраhydroфуран (1 л) и се охлажда до -78°C . Прибавя се н-бутил литий (2.5 М в хексани, 79.5 мл, 0.198 мола) и получената смес се бърка 20 минути. Прибавя се разтвор на междинно съединение 62 (65.1 г, 0.213 мола) в тетраhydroфуран (200 мл) на капки в продължение на 15 минути. Реакционната смес се бърка 1 час при -78°C , след това се затопля бавно до 0°C . Реакционната смес се съгъства като образува бежово твърдо вещество. Сместа се неутрализира при 0°C с наситен разтвор на амониев хлорид (600 мл) и вода (300 мл). Разтворът се затопля до 22°C бързо и се излива в хлороформ (2400 мл). След разклащане и разделяне, органичният слой се промива с вода (1 л), с наситен разтвор на натриев хлорид (1 л), суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум за да даде бледооранжево твърдо вещество (94.4 г).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 - 7.32 (m, 5H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.95 - 6.92 (d, 1H), 6.90 - 6.86 (d, 1H), 5.55 - 5.51 (dd, 1H), 4.77 - 4.71 (dd, 1H), 4.30 - 4.26 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (d, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.38 - 1.29 (m, 1H), 0.66 - 0.62 (m, 2H), 0.39 - 0.34 (m, 2H).



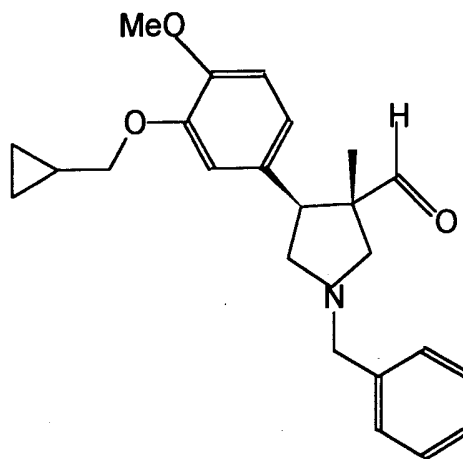
Междинно съединение 64

3-[1-бензил-4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метокси-фенил)-3-(S)-метилпиролидин-3-карбонил]-4-(R)-фенилоксазолидин-2-он

Междинно съединение 63 (94.4 г, 0.21 мола) се разтваря в хлороформ (640 мл), след това се охлажда до 0°C. Прибавя се бензил метокси-метилтриметилсиланилметиламин (95 г, 0.40 мола) и реакционната смес се третира на капки с разтвор на TFA (3.08 мл) в хлороформ (40 мл). Реакционната смес се бърка една нощ докато се затопли до 22°C. Прибавя се допълнително количество бензил метокси-метилтриметилсиланилметиламин (71.2 г, 0.3 мола) и сместа се бърка още 68 часа. Реакцията се прекъсва с наситен разтвор на амониев хлорид (600 мл) и слоевете се разделят. Органичният слой се промива два пъти с 1N HCl (500 мл), веднаж с вода, веднаж с 1 N NaOH (500 мл), веднаж с вода, веднаж с 6 % натриев бикарбонатен разтвор, веднаж с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Суровият продукт се хроматографира върху силикагел (1.2 кг) на две части като се използва хексани/етилацетат (2:1) за елуент (62.3 г).

¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.44 - 7.20 (m, 10H), 7.07 (d, 1H), 6.94 - 6.91 (dd, 1H), 6.78 - 6.76 (d, 1H), 5.55 - 5.50 (dd, 1H), 4.69 - 4.63 (dd, 1H), 4.21 - 4.16 (dd, 1H), 3.83 - 3.80 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 - 3.70 (d, 1H), 3.64 -

3.59 (d, 1H), 3.50 - 3.46 (d, 1H), 2.90 - 2.86 (d, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 2H), 1.36 - 1.29 (m, 1H), 0.64 - 0.60 (m, 2H), 0.38 - 0.32 (m, 2H).



Междинно съединение 65

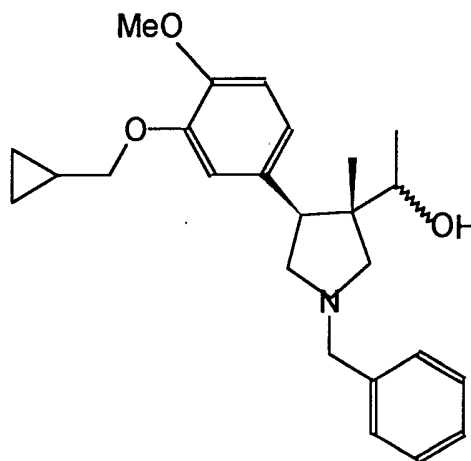
1-бензил-4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метокси-фенил)-3-(S)-метилпиролидин-3-карбалдехид

Междинно съединение 64 (62.3 г, 0.115 мола) се разтваря в толуен (1 л) и след това се охлажда до -78°C . Към разтвора се прибавя бавно литиево алуминиев хидрид (1.0 M в тетраhydroфуран, 69 мл, 69 ммoла). Реакционната смес се бърка 0.5 часа, прибавя се при -78°C на капки метанол (13 мл). Сместа се бърка 5 минути при -78°C , затопля се до 0°C , последвано от прибавяне на вода (2.62 мл), 15 % натриев хидроксид (2.62 мл) и вода (7.85 мл). Разтворът се бърка 10 минути, прибавя се диетилов етер (1.5 л) и получената смес се бърка една нощ при 22°C . Прибавя се магнезиев сулфат и след като се бърка 15 минути, разтворът се филтрува през магнезиевия сулфат и се концентрира под вакуум. ЯМР показва, че продуктите от тази реакция са смес от желания алдехид и първичния алкохол (около 4:1). Този продукт се използва без допълнително пречистване в следващото Swern оксидиране по-долу.

Оксалилхлорид (2.0 M в метиленхлорид, 25 мл, 50 ммoла) се прибавя към метиленхлорид (75 мл) и се охлажда до 60°C . Прибавя се на капки диметилсулфоксид (7.1 мл, 100 ммoла) като разтвор в метиленхлорид (30 мл). След 5 минути на капки се прибавя разтвор на

алдехид/алкохолната смес (4:1, -0.115 мола, (около 0.05 мола алкохол)) в метиленхлорид. Сместа се бърка 30 минути, след това се прибавя триетиламин (31 мл, 222 ммoла) и разтворът се затопля до 22⁰ С и се бърка една нощ. Реакцията се прекъсва чрез прибавяне на вода и енергично бъркане за 20 минути и слоевете се разделят. Водният слой се промива с метиленхлорид. Събраните органични слоеве се промиват с наситен разтвор на натриев хлорид, сушат се над натриев сулфат и се концентрират под вакуум. Междинно съединение 65 се пречиства чрез филтърна хроматография като се използва хексани/етилацетат (4:1) за елуент (42 г).

¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.64 (s, 1H), 7.39 - 7.23 (m, 5H), 6.81 - 6.71 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.83 - 3.81 (m, 2H), 3.80 - 3.75 (d, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.86 - 2.81 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (mn, 1H), 1.38 - 1.29 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.68 - 0.62 (m, 2H), 0.30 - 0.37 (m, 2H).



Междинно съединение 66

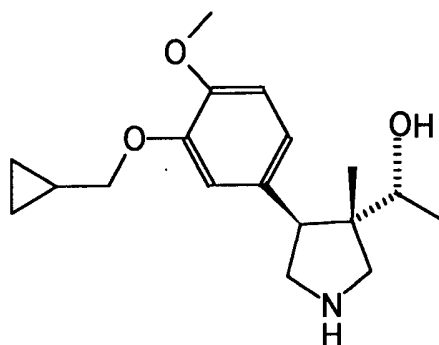
1-[1-бензил-4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метокси-фенил)-3-(S)-метилпиролидин-3-ил]етанол

Триметилалуминий (2.0 M в толуен, 2.1 мл, 4.2 ммoла) се охлажда до 0⁰ С и се прибавя метилмагнезиев йодид (3.0 M в етилов етер, 1.3 мл, 3.95 ммoла) на капки. Тази сива суспензия се бърка при 0⁰ С 30 минути и след това се прибавя през канюла към разтвор на междинно съединение 65 (0.5 г, 1.3 ммoла), разтворено в метиленхлорид (6.6 мл) и охладено до -

78° С. Реакционната смес се бърка при -78° С 6 часа. След това сместа се излива директно в делителна фуния, съдържаща сол на Rochelle (1М, 150 мл). Остатъкът се промива във фунията с етилацетат. Сместа се разрежда с етилацетат и се разделя. Органичният слой се промива втори път със сол на Rochelle, последвано от наситен разтвор на NaCl, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира под вакуум. Суровият продукт е смес (1:1) от два диастереомерни алкохола плюс малко количество от алдехид. Тези вещества могат да се разделят чрез хроматография върху SiO₄ с етилацетат/хексани (171).

Желания по-полярен карбинол:

¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.36 - 7.30 (m, 3H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 6.81 - 6.74 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 3.71 - 3.56 (m, 4H), 3.33 - 3.25 (dd, 1H), 3.12 - 3.09 (d, 1H), 2.59 - 2.53 (dd, 1H), 2.16 - 2.08 (d, 1H), 1.38 - 1.25 (m, 1H), 1.16 (d, 3H), 0.69 - 0.61 (m, 2H), 0.49 (s, 3H), 0.39 - 0.35 (m, 2H).



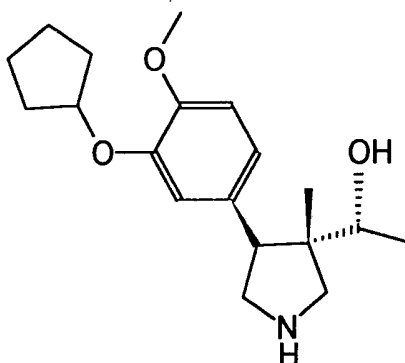
Междинно съединение 67

(1R)-1-[(3S, 4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метокси-фенилетокси-3-(фенилметокси)-фенил]-3-метилпирролидин-3-ил]етан-1-ол

Получава се от междинно съединение 66 чрез метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.88 - 6.71 (m, 3H), 3.92 - 3.56 (с, 11H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 1.37 - 1.25 (m, 1H), 1.20 (d, 2H), 0.72 (s, 3H), 0.63 (d, 2H), 0.37 (d, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивен): Da/e 306.2 (m+1).

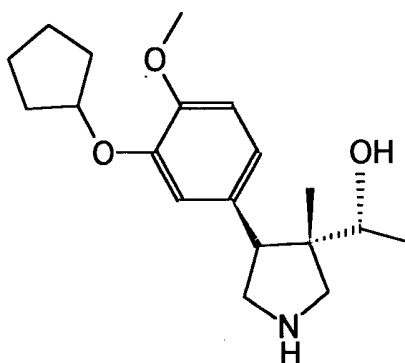


Междинно съединение 68

(1R)-1-[(3S, 4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-3-метилпирролидин-3-ил]етан-1-ол

Получава се чрез метода на дебенилиране от междинно съединение 31 от 1-(R)-карбинол изомера (по-полярният диастереомер) на междинно съединение 56.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.81 (d, 1H), 6.75 - 6.73 (m, 2H), 4.80 (c, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 - 3.68 (m, 5H), 3.61 (t, 1H), 3.10 (d, 3H), 1.96 - 1.80 (m, 6H), 1.63 - 1.57 (m, 2H), 1.21 (d, 3H), 0.72 (s, 3H).

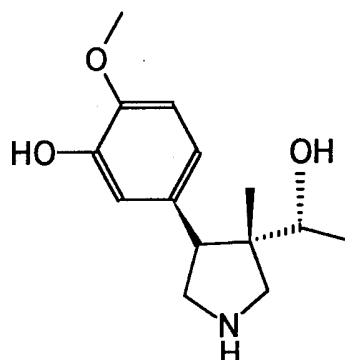


Междинно съединение 69

(1S)-1-[(3S, 4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-3-метилпирролидин-3-ил]етан-1-ол

Получава се чрез метода на дебенилиране от междинно съединение 31 от 1-(S)-изомера (по-малко полярният диастереомер) на междинно съединение 56.

LRMS (електроспрей, позитивен): Da/e 320.4 (m+1).



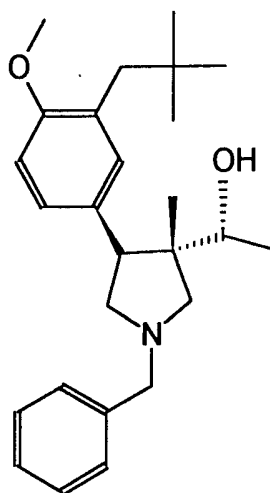
Междинно съединение 70

5-[4-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-метилпиролидин-3-ил]-2-метоксифенол

Получава се от междинно съединение 58 чрез метода на дебензилиране от междинно съединение 31 (10 % паладий върху въглен използван вместо паладиев ацетат).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.72 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (qd, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 6H), 3.10 (t, 1H), 2.55 (d, 1H), 1.06 (d, 3H), 0.56 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): m/z 432.5 ($m+1$).



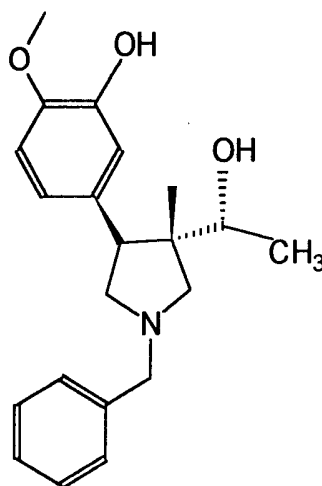
Междинно съединение 71

1-R-[1-бензил-4-S-(3-трет.-бутоксифенил)-3-S-метилпиролидин-3-ил]-етанол

Към разтвор на триметилалуминий (2 M в толуен, 59.4 мл, 119 ммол) при 0°C в атмосфера на азот при бъркане се прибавя

метилмагнезиев йодид (3M в етилов етер, 36 мл, 108 ммол). След 30 минути при 0° C органометалният разтвор се прибавя чрез канюла към разтвор на междинно съединение 55 (13.7 г, 36 ммол) в метиленхлорид (360 мл) при -78° C под азот. След приключване на прибавянето, реакционната смес се бърка при -78° C 6 часа. След това реакционната смес се затопля до 0° C и внимателно се излива в леденостуден 1M разтвор на калиево натриев тартарат (1500 мл) при бързо бъркане и се разрежда с етилацетат (1500 мл). След като се бърка 15 минути слоевете се разделят и органичният слой се промива с 1 M разтвор на калиево натриев тартарат (100 мл) и с наситен разтвор на NaCl (1 x 1000 мл). Органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум за да даде 2.5:1 смес от диастереомери плюс приблизително 10 % остатъчен изходен алдехид, определено чрез ЯМР. Суровият продукт се хроматографира върху 110 мм x 8" колона с 3/7/0.4 етилацетат/хексан/метанол за да даде, след концентриране на фракциите под вакуум, съдържащи желания диастереомер с по-нисок R_f , междинно съединение 71 (8.1 г, 57 %) като оранжево масло.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 - 7.23 (m, 5H), 6.86 (m, 3H), 6.79 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.58 (dd, 1H), 3.29 (dd, 1H), 3.10 (d, 1H), 2.53 (d, 1H), 2.07 (d, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.12 (d, 3H), 0.45 (s, 3H).

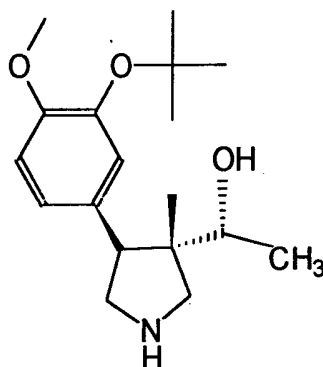


Междинно съединение 72

5-[(4R)-4-((1S)-1-хидроксиетил)-4-метил-1-бензил-пирролидин-3-ил]-2-метоксифенол

Към разтвор на междинно съединение 71 (2.3 г, 5.8 ммол) в метиленхлорид (18 мл) при 0° С при бъркане при сушилна тръбичка се прибавя трифлуороцетна киселина (2.7 мл, 35 ммол). Охладителната баня се отстранява и реакционната смес се оставя да се затопри до стайна температура и се бърка 3.5 часа. Сместа се концентрира чрез ротационно изпаряване за да се отстрани излишека от трифлуороцетна киселина, отново се разтваря в метиленхлорид (50 мл) и се промива с 10 % натриев карбонат (2 x 50 мл) и с наситен разтвор на натриев хлорид (1 x 50 мл). Органичните слоеве се сушат над магнезиев сулфат, филтруват се и се концентрират под вакуум за да дадат междинно съединение 72 като бяло шуплесто вещество (1.9 г, 96 %).

¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.36 - 7.20 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70 - 3.56 (m, 4H), 3.30 (dd, 1H), 3.13 (d, 1H), 2.55 (dd, 1H), 2.04 (d, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.45 (s, 3H).

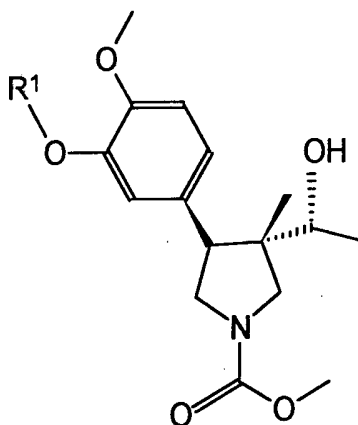


Междинно съединение 73

(1R)-1-[(3R)-4-[3-трет.-бутоксифенил]-4-метоксифенил]-3-метилпирролидин-3-ил}етан-1-ол

Получава се от междинно съединение 71 (1 г, 2.53 ммол) чрез метода на дебензилиране от метод 31 за да се получи 775 мг от междинно съединение 73.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) ^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.92 - 6.79 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.51 - 3.42 (m, 4H), 3.29 (dd, 1H), 2.77 (d, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.17 (d, 3H), 0.62 (s, 3H).



Междинно съединение 74

$\text{R}^1 = \text{H}$

Метил 3-((1R)-1-хидроксиетил (3S,4S)-4-(3-хидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинкарбоксилат

Метод за ацилиране с посредник базата на Hunig

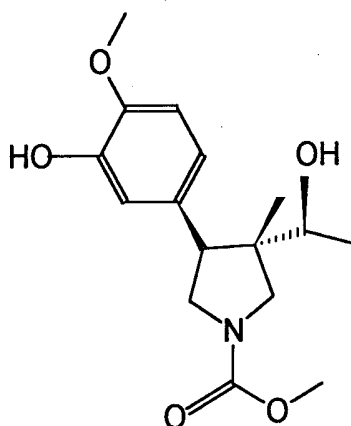
Към охладен (0°C) разтвор на междинно съединение 70 (670 мг, 2.67 ммол) и Hunig's база (1.4 мл, 8.0 ммол) в сух метиленхлорид (10 мл), 1,4-диоксан (5 мл) и метанол (1 мл) се прибавя при бъркане метил хлороформиат (0.41 мл, 5.3 ммол) чрез спринцовка в атмосфера на азот. Полученият разтвор се оставя да се бърка при 0°C 1 ч, след това се разрежда с метиленхлорид (90 мл), промива се последователно с 1N воден HCl (2 x 20 мл) и солев разтвор (20 мл) и се суши над натриев сулфат. Филтрува се и се концентрира под вакуум. Остатъкът (737 мг) се разтваря в тетраhydroфуран (3 мл) и вода (2 мл), след това се прибавя разтвор на LiOH (112 мг, 2.67 ммол в 2 мл вода) при стайна температура. След като се бърка 4 часа, реакционната смес се разрежда с етилацетат (100 мл) и се промива последователно с 1N воден HCl (2 x 50 мл), с наситен воден натриев бикарбонат (30 мл) и със солев разтвор, след това се суши над натриев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез радиална хроматография (4 мм плака с 3 %

метанол в метиленхлорид) за да се получи междинно съединение 74 като светлокафяво шуплесто вещество (250 мг, 30 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 смес от ротомери) δ : 6.84 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 5.57 (d, 1H), 3.90 - 3.53 (m, 1H), 3.30 (d, 0=5H), 3.20 (d, 0=5H), 1.35 (br d, 1H), 1.14 (t, 3H), 0.75 (s, 3H),

LRMS (електроспрей, негативно): m/z 308.6 ($m-1$).

LRMS (електроспрей, позитивно): m/z 310.5 ($m+1$).

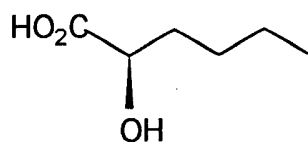


Междинно съединение 75

От междинно съединение 57 чрез метода на дебензилиране от междинно съединение 31 и ацилиране с посредник базата на Hunig от междинно съединение 74 се получава горното съединение.

LRMS (електроспрей, негативно): m/z 308.6 ($m-1$).

LRMS (електроспрей, позитивно): m/z 310.5 ($m+1$).



Междинно съединение 76

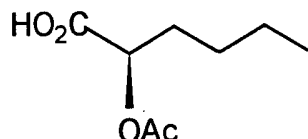
(2R)-2-хидроксишестеханова киселина

Към охладен (0°C) разтвор на D-норлевцин (500 мг, 3.81 ммол) в 10 мл 1N водна сярна киселина се прибавя при бъркане натриев нитрит (421 мг, 6.10 ммол) в 3 мл вода на капки в продължение на 20 минути. Реакционната смес се оставя бавно да се затопи до стайна температура в продължение на 16 часа. След това сместа се екстрахира

с етилацетат (2 x 25 мл), суши се над натриев сулфат и се концентрира за да даде 200 мг (40 %) бяло восъкоподобно вещество.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.28 (dd, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.51 - 1.29 (m, 4H), 0.92 (t, 3H).

LRMS (електроспрей, негативно): Da/e 131.1 (m-1).



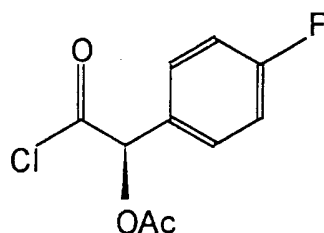
Междинно съединение 77

(1R)-1-(хлорокарбонил)пентил ацетат

Метод на ацилиране/хидролиза/образуване на киселинен хлорид

Към охладен (0°C) разтвор на на междинно съединение 76 (200 мг, 1.51 ммол) и Huning's база (657 мл, 3.78 ммол) в метиленхлорид (6 мл) се прибавя ацетилхлорид (215 мкл, 3.03 ммол) чрез спринцовка. Получената смес се оставя бавно да се затопли до стайна температура в продължение на 16 часа. Реакционната смес след това се промива с 1N HCl (2 x 20 мл), суши се над натриев сулфат и се концентрира до оранжево-кафяво масло, което чрез ЯМР дава че е бис-ацилиран продукт. Към този продукт се прибавя 5 мл 4:1 тетраhydroфуран : вода и сместа се бърка 16 часа при стайна температура, екстрахира се с етилацетат, суши се над натриев сулфат и се концентрира до 186 мг (71 %) оранжево масло. ЯМР и масова спектрометрия потвърждават ацетокси киселината. Към този продукт в 5 мл метиленхлорид се прибавя оксалил хлорид (1.07 мл, 2.14 ммол, 3 M разтвор в метиленхлорид) и една капка диметилформамид. Сместа се бърка при стайна температура 4 часа, след това се концентрира под вакуум за да даде междинно съединение 77.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.17 (dd, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.04 - 1.86 (m, 2H), 1.50 - 1.30 (m, 4H), 0.93 (t, 3H).

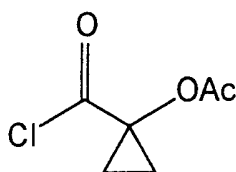


Междинно съединение 78

(Хлорокарбонил) (4-флуорофенил) метил ацетат

Получава се чрез метода на ацилиране/хидролиза/образуване на киселинен хлорид от междинно съединение 77 от 2-(4-флуорофенил)-2-хидроксиоцетна киселина.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48 (q, 2H), 7.14 (t, 2H), 6.06 (s, 1H), 2.21 (s, 3H).

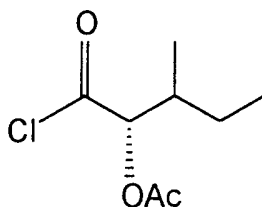


Междинно съединение 79

(Хлорокарбонил) циклопропил ацетат

Получава се чрез метода на ацилиране/хидролиза/образуване на киселинен хлорид от междинно съединение 77 от 1-хидроксициклопропанкарбоксилна киселина.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.13 (s, 3H), 1.89 - 1.84 (m, 2H), 1.46 - 1.42 (m, 2H).



Междинно съединение 80

(1S)-1-(хлорокарбонил)-2-метилбутил ацетат

Получава се чрез метода на ацилиране/хидролиза/образуване на киселинен хлорид от междинно съединение 77 от (2S)-2-хидрокси-3-метилпентанова киселина.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.01 (d, 1H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 1.39 - 1.28 (m, 1H), 1.03 (d, 3H), 0.94 (t, 3H).

Междинно съединение 81

(1S)-1-(хлорокарбонил)-3-метилбутил ацетат

Получава се чрез метода на ацилиране/хидролиза/образуване на киселинен хлорид от междинно съединение 77 от (2S)-2-хидрокси-4-метилпентанова киселина.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.12 (d, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 3H), 0.97 (dd, 6H).

Междинно съединение 82

(1R)-1-(хлорокарбонил)-2-фенилетил ацетат

Получава се чрез метода на ацилиране/хидролиза/образуване на киселинен хлорид от междинно съединение 77 от (2R)-2-хидрокси-3-фенилпропанова киселина.

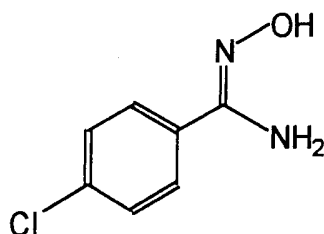
^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38 - 7.12 (m, 5H), 5.33 (dd, 1H), 3.33 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.11 (s, 3H).

Междинно съединение 83

(1S)-1-(хлорокарбонил)-2-фенилетил ацетат

Получава се чрез метода на ацилиране/хидролиза/образуване на киселинен хлорид от междинно съединение 77 от (2S)-2-хидрокси-3-фенилпропанова киселина.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38 - 7.21 (m, 5H), 5.33 (dd, 1H), 3.33 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.11 (s, 3H).

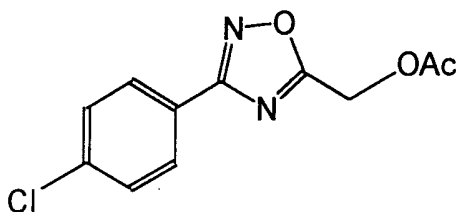


Междинно съединение 84

(4-хлорофенил)(хидроксиимино) метиламин

Разтвор на 4-хлоробензонитрил (10 г, 0.073 мола), хидроксиламин хидрохлорид и NaOH (3.5 г, 0.087 мола) в етанол (300 мл) и вода (80 мл) се кипи 10 часа и след това се концентрира под вакуум. Полученият белезникав продукт се поема във вода/4:1 етилацетат : метиленхлорид. Органичният слой се изолира, промива се веднаж с вода, суши се над натриев сулфат и се концентрира до 10.4 г бяло твърдо вещество (84 %).

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_4) δ : 9.71 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 5.85 (br s, 2H).



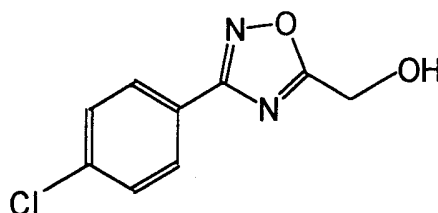
Междинно съединение 85

[3-(4-хлорофенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил ацетат

Към охладен (0⁰ C) разтвор на междинно съединение 84 (4.5 г, 0.026 мола) в сух пиридин (20 мл) се прибавя на капки ацетоксиацетил хлорид (6 мл, 0.056 мола) в продължение на един час. След като приключи прибавянето сместа се нагрява до 90⁰ C три часа и след това се оставя да се охлади до стайна температура. Пиридинът се отстранява под вакуум и остатъчния тъмен маслообразен продукт се поема в метиленхлорид и се филтрува през GF/F филтерна хартия. Филтратът се промива със солев разтвор (2x100 мл), суши се над натриев сулфат и се концентрира. Biotage пречистване (40 M патрон , 20 %

етилацетат/хексан) дава 1.93 г от междинно съединение 85 като бяло твърдо вещество (29 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 5.35 (s, 2H), 2.21 (s, 3H).

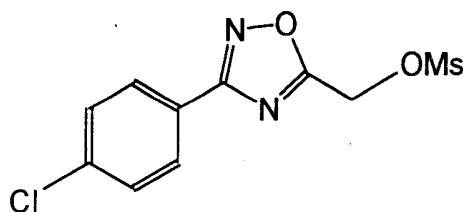


Междинно съединение 86

[3-(4-хлорофенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метан-1-ол

Към разтвор на междинно съединение 85 (1 г, 3.96 ммол) в метанол (50 мл) се прибавя воден калиев карбонат (0.56 M, 7 мл, 3.96 ммол) и сместа се бърка при стайна температура два часа. Разтворителите се отстраняват под вакуум и остатъкът се поема в етилацетат (75 мл), промива се с вода (2 x 75 мл), суши се над натриев сулфат и се концентрира до 820 мг (98 %) от междинно съединение 86 като бяло твърдо вещество.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 4.97 (s, 2H), 2.52 (br s, 1H).

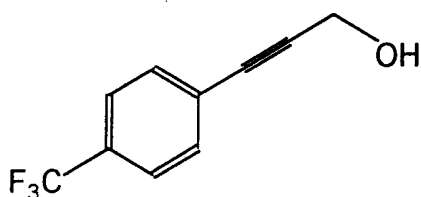


Междинно съединение 87

[3-(4-хлорофенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил метнилсулфонат

Получава се чрез метода на мезилиране на междинно съединение 90.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 5.49 (s, 2H), 3.24 (s, 3H).



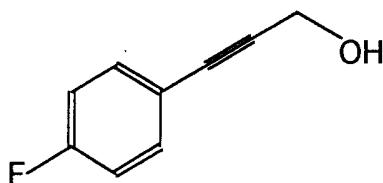
Междинно съединение 88

3-[4-трифлуорометил)фенил]проп-2-ин-1-ол

Паладий катализиран купелуващ метод

Разтвор на 4-йодобензотрифлуорид (5 г, 0.018 мола), пропаргилов алкохол (1.07 мл, 0.018 мола), меден(I) йодид (17.5 мг, 0.092 ммola) и бис-трифенилфосфинпаладиев(II) хлорид (129 мг, 0.184 ммola) в 50 мл диетиламин се бърка при стайна температура за няколко часа. Диетиламинът се отстранява под вакуум и остатъкът се поема в метиленхлорид (150 мл). Разтворът се промива с 1N HCl (3 x 150 мл), суши се над натриев сулфат и се концентрира до 3.1 г междинно съединение 88 като оранжево-кафяво масло (84 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (q, 4H), 4.52 (d, 2H), 1.74 (br s, 1H).

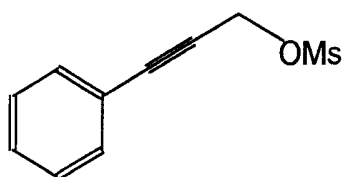


Междинно съединение 89

3-(4-флуорофенил)проп-2-ин-1-ол

Получава се по метода от междинно съединение 88.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42 (q, 2H), 7.01 (t, 2H), 1.70 (t, 1H).



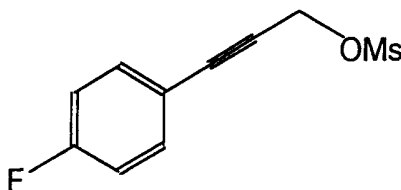
Междинно съединение 90

3-фенилпроп-2-инил метилсулфонат

Метод на мезилиране

Към разтвор на 3-фенил-2-пропин-1-ол (100 г, 0.757 мола) и триетиламин (158 мл, 1.13 мола) в 3 л сух метиленхлорид, охладен до 5° С се прибавя метансулфонил хлорид (59 мл, 0.757 мола) чрез фуния като се поддържа вътрешна температура около 5° С (прибавянето приключва приблизително след 45 минути). След един час при 5° С, ТСХ показва, че повечето от изходния продукт е изразходван. Прибавя се 1 мл метансулфонил хлорид и реакционната смес се бърка допълнително още 30 мин при 5° С. ТСХ показва, че изходният продукт е напълно изреагирал. След това сместа се промива с 1N HCl (3 x 250 мл), суши се над натриев сулфат и се концентрира за да даде 113 г междинно съединение 90 като жълта течност (71 %).

¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 3H), 5.09 (s, 2H), 3.16 (s, 3H).

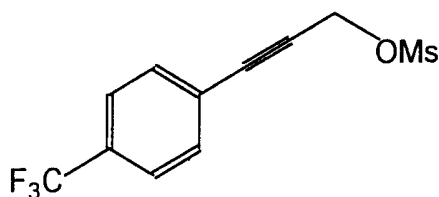


Междинно съединение 91

3-(4-флуорофенил)проп-2-инил метилсулфонат

Получава се от междинно съединение 89 чрез метода на мезилиране на междинно съединение 90.

¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.47 - 7.44 (q, 2H), 7.04 (t, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.15 (s, 3H).

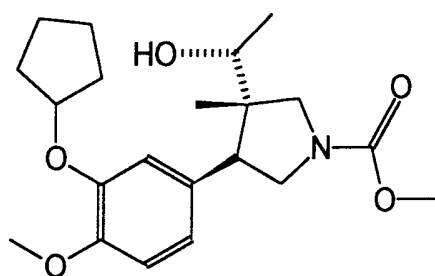


Междинно съединение 92

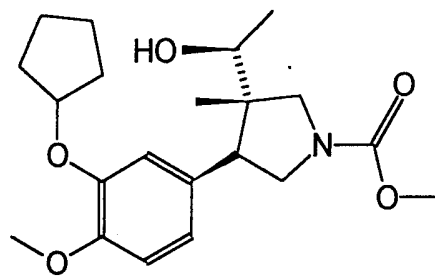
3-[4-(трифлуорометил)фенил]проп-2-инил метил-сулфонат

Получава се от междинно съединение 88 чрез метода на мезилиране на междинно съединение 90.

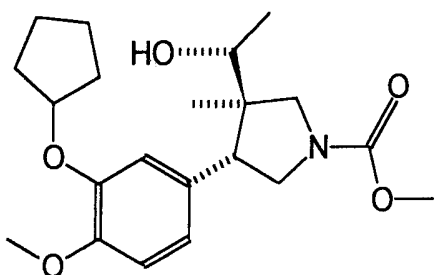
^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.62 - 7.56 (m, 4H), 5.09 (s, 2H), 3.16 (s, 3H).



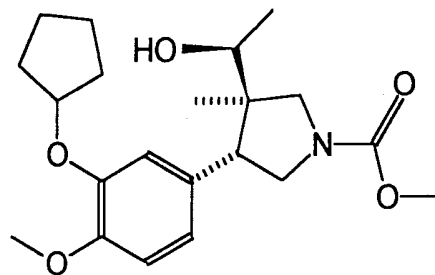
S,S,R



S,S,S



R,R,R



R,R,S

Пример 3

Получаване на четири стереоизомери при редукция на междинно съединение 36. Натриев борохидрид (2.0 ммол, 0.075 г) се прибавя към междинно съединение 36 (1.3 ммол, 0.50 г), разтворено в 10 мл етанол. Цялата реакционна смес се суши под вакуум 1 час. Полученото масло се екстрахира три пъти с етилацетат от вода, след това събраните екстракти се промиват със солев разтвор и се сушат над магнезиев сулфат. Сместа от два рацемата се получават като масло.

^1H ЯМР δ : 6.80 (d, 1H), 6.67 (d, 2H), 4.72 (bd, 1H), 3.86 - 3.95 (bm, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.64 - 3.78 (bm, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.33 (dd, 1H), 2.16 (d, 3H); 1.79 - 1.92 (bm, 4H), 1.59 - 1.63 (bm, 2H), 1.01 (sd, 3H).

Сместа от рацемати се разтваря в 50 % ацетонитрил и 50 % вода в концентрация 50 мг/мл и на части се пречиства върху C-18 колона (250 x 10 мм) като се използва вода/ацетонитрил/0.5 % трифлуороцетна

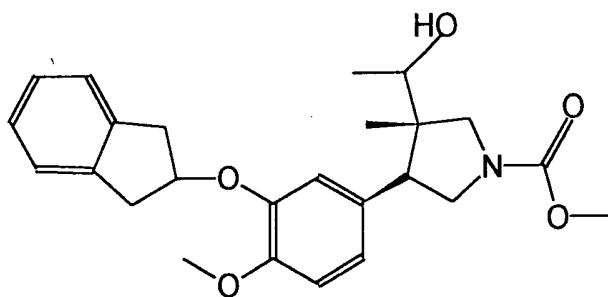
киселина градиентно. Съответните фракции се събират и се сушат до масла.

^1H ЯМР δ за второстепенния компонент: 6.75 - 6.82 (bm, 3H), 4.75 (bd, 1H, 3.83 (s, 3H), 3.64 - 3.81 (bm, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.54 - 3.61 (bm, 2H), 3.28 (dd, 1H), 1.81 - 1.94 (bm, 5H), 1.58 - 1.65 (bm, 4H), 1.15 (dd, 3H), 0.75 (s, 3H).

^1H ЯМР δ за макрокомпонента: 6.76 - 6.83 (bm, 3H), 4.74 (bd, 1H, 3.77 - 3.89 (bm, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (quin, 1H), 3.25 - 3.32 (bm, 3H), 1.77 - 1.96 (bm, 7H), 1.58 - 1.61 (bm, 2H), 1.13 (d, 3H), 0.92 (s, 3H).

Хирално разделяне на алкохолите

Необходими са две колони за разделяне на четирите диастереомери чрез ВЕТХ. Първата на база декстроза колона (8 x 30 см) се използва за разделяне на R,R,S изомера от другите. 10 мл (7.1 мг/мл изходен разтвор) от суровата смес в колонен буфер се въвежда и след това се елуира при 1 мл/мин с изократични хексани (85 %) и изопропанол (15 %), като се събират подходящите фракции. Останалите диастереомери се причестват на различни на база декстроза колони (10 x 50 см). Отново се инжектира 10 мл (7.1 мг/мл изходен разтвор) след това се елуира с 1 мл/мин с изократични хексани (95 %) и изопропанол (5 %). Събират се подходящите фракции и се сушат до масла.



Пример 4

$R^1 = 2\text{-инданил}$, $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

метилов естер на транс-(±)-3-(1-хидроксиетил)-4-[3-(индан-2-илокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-1-карбоксилна

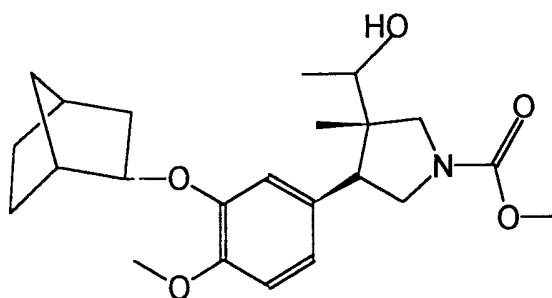
киселина (2-карбинол диастереомери)

Към разтвор на междинно съединение 35 (рацемат) (300 мг, 0.71 ммол, 1 екв.) в етанол (10 мл) се прибавя натриев борохидрид (54 мг, 1.42 ммол, 2 екв.). Сместа се бърка 10 мин при стайна температура, прибавя се с 1 N HCl (50 мл) и се екстрахира с етилацетат (3 x 25 мл). Събраните органични екстракти се промиват с 1N HCl (25 мл), с вода, с наситен разтвор на натриев бикарбонат (25 мл), с вода (25 мл) и със солев разтвор (25 мл), сушат се над натриев сулфат и се концентрират под вакуум. Част от суровия остатък се пречиства с BETX (Vydac 20 x 250 мм C18 „Protein and Peptide“ колона, 8 мин. градиентно с 50 - 75 % ацетонитрил във вода като всеки разтворител съдържа 0.05 % TFA, скорост на протичане 20 мл/мин) за да се получат разделените диастереомери в съотношение 2:1 като безцветни сиропи (75 и 37 мг, по реда на елуиране от колоната).

Изомер 1: ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.24-7.15 (m, 4H), 6.83 (br s, 3H), 5.21 - 5.12 (m, 1H), 3.91 - 3.59 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.40 - 3.18 (m, 7H), 1.14 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.94 (s, 3H).

Изомер 2: ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.23-7.15 (m, 4H), 6.85 - 6.82 (m, 3H), 5.22 - 5.10 (m, 1H), 3.89 - 3.67 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.64 - 3.52 (m, 2H), 3.40 - 3.15 (m, 5H), 1.20 - 1.13 (m, 3H), 0.78 (s, 3H).

Съединенията от примери 5 и 6 се получават по същия начин както пример 4.



Пример 5

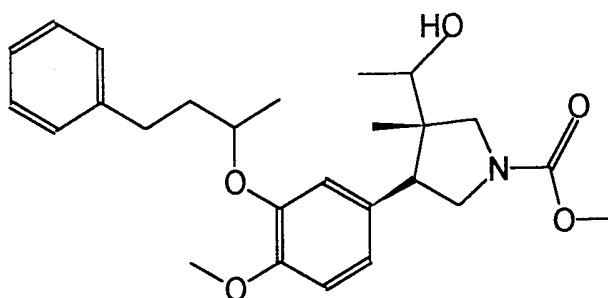
$\text{R}^1 = 2\text{-норборнил}$, $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

метилов естер на транс-4-[3-екзо-(бицикло [2.2.1] хепт-2-илокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-1-карбоксилна киселина
(2-карбинол диастереомери)

Междинното съединение 38 се редуцира и разделя както по-горе за да даде двата изомера:

Изомер 1: ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.82-6.72 (m, 3H), 4.15 (br s, 1H), 3.88 - 3.59 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.32 - 3.24 (m, 3H), 2.50 - 2.47 (m, 1H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 1.77 - 1.50 (m, 5H), 1.22 - 1.12 (m, 6H), 0.92 (s, 3H).

Изомер 2: ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.82-7.72 (m, 3H), 4.19 - 4.15 (m, 1H), 3.85 - 3.54 (m, 5H), 3.83 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.30/3.23 (2d, $J=10.4/10.4$ Hz, 1H), 2.49 - 2.46 (m, 1H), 2.32 (br s, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.44 (m, 3H), 1.21 - 1.14 (m, 6H), 0.75 (s, 3H).



Пример 6

$\text{R}^1 = \text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$; $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

метилов естер на транс-3-(1-хидроксиетил)-4-[4-метил-3-фенилпропокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-карбоксилна киселина (2-карбинол диастереомери)

Междинното съединение 39 се редуцира и разделя както по-горе за да даде двата изомера:

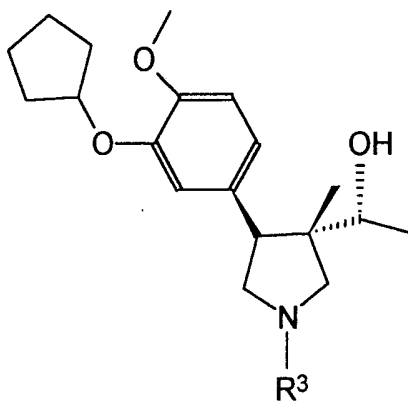
Изомер 1: ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.30-7.25 (m, 3H), 7.22-7.15 (m, 3H), 6.85-6.69 (m, 3H), 4.34-4.27 (m, 1H), 3.87 - 3.54 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.73/3.72 (2s, 3H), 3.31 - 3.20 (m, 3H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.18/2.08 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.34/1.31 (2s, 3H), 1.12 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.89 (br s, 3H).

^{13}C ЯМР (75 MHz, CDCl_3) δ : 156.0, 150.3, 147.8, 142.2, 131.3/131.1, 128.9, 128.8, 126.2, 121.7, 117.1, 112.5, 77.6, 75.3/75.1, 74.1/74.0, 56.3, 56.2/55.8, 52.9, 52.0/51.5, 51.2, 49.9/49.1, 38.5/38.4, 32.2, 20.3, 19.0/18.9, 14.6/14.5.

Изомер 2: ^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.29-7.24 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 3H), 6.84 - 6.69 (m, 3H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 3.85/3.84 (2s, 3H), 3.83 - 3.45 (m, 5H), 3.75 (s, 3H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 2.88 - 2.76 (m, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.34/1.32 (2s, 3H), 1.15 - 1.11 (m, 3H), 0.73 (br s, 3H).

^{13}C ЯМР (75 MHz, CDCl_3) δ : 156.1, 149.9, 147.4, 142.3, 129.5/129.4, 128.9, 128.7, 126.2, 121.1/121.8, 117.9/117.7/117.4, 112.0, 77.6, 75.3/75.0/ - 74.9, 69.4/69.3, 56.3, 53.2, 53.1, 49.5/49.3/49.1 - 48.6, 46.5/46.0, 38.5/38.4/38.3, 32.1, 20.3, 20.0, 17.7.

Следващите съединения се получават от хирално чисто пиролидиново междинно съединение 68.



Пример 7

$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$

1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-(фенилметокси)етан-1-он
N-ацилиращ метод

Към разтвор на междинно съединение 68 (42.6 мг, 0.13 ммол) в 1,4-диоксан (0.4 мл) се прибавя при бъркане последователно воден калиев карбонат (0.8 мл от 0.65 M разтвор, 4 екв.) и разтвор на киселинния хлорид ($\text{R}_3\text{-Cl}$) (21 мкл, 0.13 ммол) в 1,4-диоксан (0.4 мл) при

стайна температура. Полученият разтвор се оставя да се бърка при стайна температура 4 часа. Реакционната смес се разрежда с етилацетат (30 мл), след това се мие последователно с вода (20 мл) и солев разтвор (20 мл), суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум за да даде пример 7 като бледокафяво шуплесто вещество (46.5 мг, 99 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : (смес от ротомери); 7.40 - 7.31 (m, 5H), 6.80 - 6.72 (m, 3H), 4.73 (c, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 - 3.45 (m, 5H), 3.22 (d, 1H), 1.92 - 1.80 (c, 6H), 1.61 - 1.55 (c, 2H), 1.14 (dd, 3H), 0.73 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 468.4 (m+1).

Пример 8

$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$

1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпирролидинил]-2-хидроксиетан-1-он

Съединението от пример 7 (35 мг, 75 мкмола) се подлага на метода на дебензилиране от пример 31 за да даде съединението от пример 8 (24 мг, 84 %).

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 Mz) δ : (смес от ротомери); 6.91 - 6.82 (m, 3H), 4.83 (c, 1H), 4.22 (c, 1H), 3.87 - 3.22 (m, 11H), 1.93 - 1.73 (m, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 2H), 1.11 (dd, 3H), 0.75 (br s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 378.4 (m+1).

Пример 9

$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

N-{3-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпирролидинил]-3-оксопропил}-(фенилметокси)карбоксамид

Получава се от междинно съединение 68 чрез метода на ацилиране от пример 7. p-Нитробензиловият естер на N-Cbz-бета-аланина се използва вместо киселинния хлорид.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : (смес от ротомери); 7.38 - 7.28 (m, 5H), 6.92 - 6.83 (m, 3H), 5.06 (c, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.84 (c, 1H), 3.81 - 3.27 (m, 10H), 2.59 (c, 2H), 1.98 - 1.69 (c, 6H), 1.64 - 1.57 (c, 2H), 1.09 (d, 3H), 0.73 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 525.3 (m+1).

Пример 10

$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$

1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-3-амино-пропан-1-он

Получава се от съединението от пример 9 по метода на дебензилиране на междинно съединение 31.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 Mz) δ : (смес от ротомери); 6.91 - 6.79 (m, 3H), 4.81 (c, 1H), 3.92 - 3.29 (m, 11H), 3.01 (br s, 2H), 2.61 - 2.58 (m, 2H), 1.95 - 1.73 (m, 6H), 1.68 - 1.58 (m, 2H), 1.10 (dd, 3H), 0.76 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 391.4 (m+1).

Пример 11

$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

Фенилметил 4-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-4-оксобутанат

Получава се от междинно съединение 68 по метода на ацилиране от пример 7.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : (смес от ротомери); 7.41 - 7.31 (m, 5H), 6.84 - 6.75 (m, 3H), 5.14 (d, 2H), 4.74 (c, 1H), 3.94 - 3.44 (m, 8H), 3.27 (d, 1H), 2.80 - 2.73 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 1.96 - 1.81 (m, 6H), 1.68 - 1.56 (m, 2H), 1.15 - (dd, 3H), 0.75 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 510.3 (m+1).

Пример 12

$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$

4-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-3-оксо-бутанова киселина

Получава се от съединението от пример 11 по метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : (смес от ротомери); 6.80 - 6.72 (m, 3H), 4.74 (с, 1H), 3.98 - 3.54 (m, 10H), 3.40 (d, 1H), 3.24 (d, 1H), 2.69 (с, 2H), 1.95 - 1.74 (m, 6H), 1.69 - 1.51 (m, 2H), 1.14 (dd, 3H), 0.74 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 420.3 (m+1).

Пример 13

$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{N}(\text{H})\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

N-{2-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксоетил}-
(фенилметокси)карбоксамида

Получава се от междинно съединение 68 по метода на ацилиране от пример 7. p-Нитрофенилестерът на N-Cbz-глицин се използва вместо киселинния хлорид.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : (смес от ротомери); 7.40 - 7.25 (m, 5H), 6.92 - 6.81 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.82 (с, 1H), 4.11 - 3.28 (m, 9H), 1.95 - 1.70 (m, 6H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.10 (br s, 3H), 0.76 (br s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 511.6 (m+1).

Пример 14

$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{NH}_2$

1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-амино-етан-1-он

Получава се от съединението от пример 13 по метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 Mz) δ : (смес от ротомери); 6.91 - 6.82 (m, 3H), 4.80 (с, 1H), 3.91 - 3.28 (m, 11H), 1.90 - 1.75 (m, 6H), 1.66 - 1.57 (m, 2H), 1.09 (dd, 3H), 0.74 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 377.2 (m+1).

Пример 15

$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = \text{CO-4-метил-пиперазин}$

3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил-4-метил-пиперазинил кетон

Междинно съединение 68 (30.2 мг, 94 ммола) се разтваря в 1,2-дихлороетан (400 мкл) и се охлажда до 0° С след което се прибавя карбонил диимидазол (16 мг, 94 мкмола). Реакционната смес се бърка при 0° С 1.5 часа и след това се прибавя 1-метилпиперазин (21 мкл, 180 мкмола). Разтворът се нагрява до 80° С 60 часа. След охлаждане, реакционната смес се разрежда с метиленхлорид и се промива три пъти с 6% разтвор на натриев бикарбонат, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът се хроматографира върху силициев диоксид с етилацетат (15.5 мг).

¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ: (смес от ротомери); 6.83- 6.78 (m, 3H), 4.76 (c, 1H), 4.06- 3.77 (m, 18H), 3.61 (q, 1H), 3.39 (br s, 1H), 1.93 - 1.78 (m, 6H), 1.63 - 1.57 (m, 2H), 1.15 (br s, 3H), 0.81 (br s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 446.4 (m+1).

Пример 16

R¹ = C₅H₉; R³ = CO-N-морфолин

3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил морфолин-4-ил кетон

Получава се от междинно съединение 68 при използване на морфолин и карбонилдиимидазол като купелуващи средства по метода описан в пример 15.

¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ: (смес от ротомери); 6.84- 6.77 (m, 3H), 4.76 (c, 1H), 3.88- 3.52 (m, 12H), 3.41 (dd, 1H), 3.38 (dd, 1H), 3.28 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.10 (d, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 6H), 1.62 - 1.54 (m, 2H), 1.15 (d, 3H), 0.75 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 433.3 (m+1).

Пример 17

R¹ = C₅H₉; R³ = COCH₂O-ментол; (1S)-карбинол изомер

1-[3-((1S)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-

метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-[(2S,1R,5R)-5-метил-2-(метилетил)циклохексил]-етан-1-он

Получава се от S-карбинол изомера на междинно съединение 69 с посредник базата на Hunig по метода на ацилиране на междинно съединение 69.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : (смес от ротомери); 6.82 - 6.75 (m, 3H), 4.74 (с, 1H), 4.19 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.92 - 3.76 (m, 5H), 3.47 - 3.19 (m, 5H), 2.26 (с, 1H), 2.13 (с, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 6H), 1.65 - 1.53 (m, 4H), 1.51 - 1.19 (m, 4H), 1.14 (d, 3H), 0.95 - 0.84 (m, 9H), 0.79 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 516.3 (m+1).

Пример 18

$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = \text{CO-4-метилтиазол}$

3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил-2-метил-(1,3-тиазол-4-ил) кетон

Получава се от междинно съединение 68 по EDCI купелуващия метод от пример 27 от 2-метил-1,3-тиазол-4-карбоксилна киселина.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400 Mz) δ : (смес от ротомери); 7.98 (dd, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 3H), 4.84 (с, 1H), 4.27 (t, 0.5H), 4.16 (t, 0.5H), 4.08 (t, 0.5H), 3.96 (d, 0.5H), 3.85 - 3.47 (m, 7H), 2.72 (dd, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 6H), 1.68 - 1.56 (m, 2H), 1.14 (dd, 1.5H), 1.08 (dd, 1.5H), 0.82 (d, 1.5H), 0.73 (d, 1.5H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 445.4 (m+1).

Пример 19

$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = \text{SO}_3\text{-3-пиридил}$

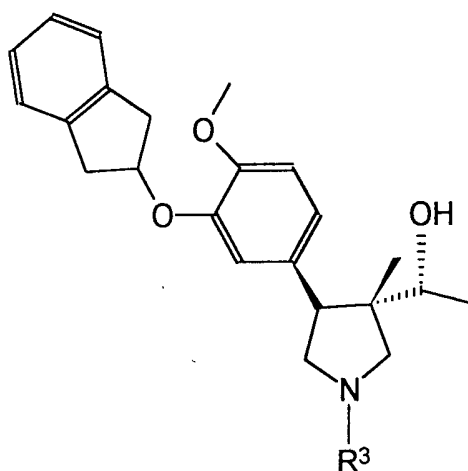
3-{[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-сулфонил}-пиридин

Към разтвор на междинно съединение 68 (32 мг, 0.1 ммол) в диоксан (0.3 мл) при бъркане се прибавя последователно воден разтвор на калиев карбонат (0.6 мл от 0.65 M, 4 екв.) и разтвор на R^3 -сулфонил хлорид (26 мг, 0.12 ммол) в диоксан (0.3 мл) при стайна температура.

Полученият разтвор се оставя да се бърка при стайна температура 2 часа. Реакционната смес се разрежда с 1:1 хексани: етилацетат (30 мл) и се промива последователно с вода (20 мл) и със солев разтвор (20 мл), суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум за да даде пример 19 като бледооранживо шуплесто вещество (36 мг, 78 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.11 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 8.83 (dd, 1H, $J=1.6, 4.8$ Hz), 8.17 (ddd, 1H, $J=1.5, 2.4, 8.1$ Hz), 7.50 (ddd, 1H, $J=0.8, 4.9, 8.0$ Hz), 6.74 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 6.68 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 6.62 (dd, 1H, $J=2.1, 8.3$ Hz), 4.70 (c, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 - 3.62 (m, 2H), 3.51 - 3.43 (m, 3H), 3.24 (d, 1H, $J=13.3$ Hz), 1.91 - 1.62 (m, 6H), 1.60 - 1.55 (m, 2H), 1.08 (d, 3H, $J=6.4$ Hz), 0.62 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 461.2 ($m+1$).



Пример 20

$R^1 = 2\text{-инданил}$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$

1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил-2-(фенилметокси)етан-1-он

Получава се от междинно съединение 51 (50 мг, 0.14 ммол) чрез посредник базата на Hunig по метода на ацилиране на междинно съединение 74 като се използва бензилоксияцетил хлорид (22.5 мкл, 0.14 ммол) за да се получи съединението от пример 20 като бистро масло (48 мг, 68 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.41 - 7.16 (m, 9H), 6.84 - 6.79 (m, 3H), 5.17 (c, 1H), 4.66 (d, 2H), 4.19 - 4.11 (m, 2H) 3.96 (dd, 0.5H), 3.83 - 3.54 (m, 7H), 3.47 (d, 0.5H), 3.38 - 3.29 (m, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 3H), 1.57 (br t, 1H), 1.15 (dd, 3H), 0.75 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 516.8 (m+1).

Пример 21

$\text{R}^1 = 2\text{-инданил}$; $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$

1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил-2-хидроксиетан-1-он

Получава се от съединението от пример 20 чрез метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD , смес от ротомери) δ : 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.14 - 7.12 (m, 2H), 6.92 - 6.86 (m, 3H), 5.20 (c, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 2H), 3.90 - 3.50 (m, 6H) 3.41 (d, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 4H), 3.13 - 3.08 (m, 2H), 1.12 (dd, 3H), 0.77 (br s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 426.5 (m+1).

Пример 22

$\text{R}^1 = 2\text{-инданил}$; $\text{R}^3 = \text{COCO}_2\text{CH}_3$

Метил 2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксоацетат

Получава се от междинно съединение 51 и метил оксалил хлорид по метода на купелуване с базата на Hunig на междинно съединение 74.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.82 - 6.75 (m, 3H), 4.74 (c, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.98 - 3.56 (m, 10H), 3.50 (dd, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 6H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.45 (dd, 1H), 1.16 (dd, 3H), 0.79 (s, 1.5 H), 0.75 (s, 1.5 H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 406.2 (m+1).

Пример 23

$\text{R}^1 = 2\text{-инданил}$; $\text{R}^3 = \text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{H})\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

N-{2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-

метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-1,1-диметил-2-
оксоетил}(фенилметокси)карбоксамид

PyBrOP купелуващ метод

Към разтвор на бром-трис-пиролидино-фосфониев
хексафлуорофосфат (PyBrOP, 70 мг, 0.15 ммол), N-карбобензилокси-2-
метилаланин (35.5 мг, 0.15 ммол) и базата на Hunig (78 мкл, 0.45 ммол)
в сух диметилформаид (1 мл) се прибавя при бъркане междинно
съединение 51 (50 мг, 0.14 ммол) при стайна температура в атмосфера
на азот. Полученият разтвор се оставя да се бърка при стайна
температура 16 часа и след това се нагрява до 70⁰ C 5 часа.
Реакционната смес се оставя да се охлади до стайна температура и след
това се концентрира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез радиална
хроматография (1 мм плака с 3 % метанол в метиленхлорид) за да даде
съединението от пример 23 като бяло шуплесто вещество (20 мг, 24 %).

¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃, смес от ротомери) δ: 7.43 - 7.15 (m, 9H),
6.82 - 6.62 (m, 3H), 5.64 (br s, 0.5H), 5.51 (br s, 0.5H), 5.15 - 5.08 (m, 3H),
3.97 - 3.15 (m, 13H), 1.58 (br s, 6H), 1.13 (br d, 3H), 0.68 (br s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 604.9 (m+18).

Пример 24

R¹ = 2-инданил; R³ = COC(CH₃)NH₂

1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-
метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-амино-2-метилпропан-1-он

Получава се от съединението от пример 23 чрез метода на
дебензилиране от междинно съединение 31.

¹H ЯМР (400 MHz, CD₃OD, смес от ротомери) δ: 7.21 - 7.16 (m, 2H),
7.15 - 7.12 (m, 2H), 6.94 - 6.87 (m, 3H), 5.22 (c, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.88 (c,
1H), 3.77 - 3.69 (m, 4H), 3.60 - 3.52 (c, 2H), 3.40 - 3.29 (c, 2H), 3.22 (q, 1H),
3.13 - 3.09 (c, 2H), 1.37 (d, 6H), 1.13 (br s, 3H), 0.80 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 453.5 (m+1).

Пример 25

$R^1 = 2\text{-инданил}$; $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

Метил 2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинилкарбоксилат

Получава се от междинно съединение 51 по метода на ацелиране с посредник базата на Hunig на междинно съединение 74 при използване на метил хлороформиат.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.24 - 7.16 (m, 4H), 6.86 - 6.82 (m, 3H), 5.18 (c, 1H), 3.85 - 3.56 (m, 8H), 3.25 - 3.19 (m, 8H), 3.25 - 3.19 (m, 3H), 1.51 (d, 0.5H), 1.47 (d, 0.5H), 1.16 (t, 3H), 0.77 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 426.5 (m+1), 443.3 (m+18).

Пример 26

$R^1 = 2\text{-инданил}$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$

4-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метоксифенил]-3-метилпиролидинил]-2,2-диметил-4-оксобутанова киселина

Дебелостенна стъклена епруветка, снабдена с плътна запушалка се зарежда с междинно съединение 51 (20 мг, 0.05 ммол) и 2,2-диметилантърен анхидрид (25.8 мг, 0.05 ммол). Епруветката се запушва и се нагрява при 150°C 30 минути. Реакционната смес се оставя да се охлади до стайна температура за да даде съединението от пример 26 (съдържащо около 15 - 20 % от други региоизомер) като кафяво твърдо вещество (22 мг, 82 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD , смес от ротомери) δ : 7.22 - 7.20 (m, 2H), 7.15 - 7.12 (m, 2H), 6.96 - 6.85 (m, 3H), 5.23 (c, 1H), 3.92 - 3.49 (m, 7H), 3.37 - 3.28 (m, 4H), 3.13 - 3.09 (m, 2H), 2.73 - 2.55 (m, 2H), 1.30 (br s, 6H), 1.12 (t, 3H), 0.76 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, негативно): Da/e 494.5 (m-1).

Пример 27

$R^1 = 2\text{-инданил}$; $R^3 = \text{CO-4-(3-метилтиазол)}$

3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-

метоксифенил)-3-метилпиролидинил-2-метил(1,3-тиазол-4-ил)кетон
EDCI купелуващ метод

Към разтвор на 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (42.3 мг, 0.214 ммол) в сух метиленхлорид (1мл) при бъркане се прибавя 2-метил-1,3-тиазол-4-карбоксилна киселина (30.7 мг, 0.214 ммол) при стайна температура в атмосфера на азот. Получената яркочервена смес се оставя да се бърка 1 час, след това се прибавя наведнаж междинно съединение 51 (75 мг). Бърка се една нощ при стайна температура и реакционната смес се концентрира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез радиална хроматография (1 мм плоча с 3 % метанол в метиленхлорид) за да даде съединението от пример 27 като прозрачен филм (21 мг, 20 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.91 (s, 0.5H), 7.88 (s, 0.5H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.18 - 7.16 (m, 2H), 6.90 - 6.82 (m, 3H), 5.19 (c, 1H), 4.33 (dd, 0.5H), 4.23 (t, 0.5H), 4.15 (d, 0.5H), 4.10 (dd, 0.5H), 3.99 (t, 0.5H), 3.85 (d, 0.5H), 3.81 (s, 3H), 3.77 - 3.58 (m, 3H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 3.24 - 3.20 (m, 2H), 2.74 (s, 1.5H), 2.71 (s, 1.5H), 1.93 (s, 0.5H), 1.61 (d, 0.5H), 1.22 (d, 1.5H), 1.18 (d, 1.5H), 0.86 (s, 1.5 H), 0.75 (s, 1.5 H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 493.6 (m+1).

Пример 28

R^1 = 2-инданил; R^3 = CO-3-тетрахидрофуранил

3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-

метоксифенил)-3-метилциклопентил оксолан-3-ил кетон (смес от 2 диастереомера в тетраhydroфураниловата точка на свързване)

Получава се от междинно съединение 51 чрез купелуващия метод с базата на Hunig на междинно съединение 74 като се използва тетраhydroфуран-3-карбоил хлорид.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.40 - 7.20 (m, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 2H), 6.86 - 6.83 (m, 3H), 5.18 (c, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.98 -

3.15 (m, 13H), 2.31 - 2.09 (m, 2H), 1.75 (br s, 1H), 1.26 (t, 1.5 H), 1.17 (t, 1.5H), 0.80 (d, 1.5H), 0.78 (s, 1.5H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 466.3 (m+1).

Пример 29

$R^1 = 2\text{-инданил}$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{N(H)CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

N-{2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксоетил}(фенилметокси)карбоксамид

Получава се от междинно съединение 51 чрез PyBrOP купелуващия метод от пример 23 като се използва N-бензилокси-карбонил глицин.

^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD , смес от ротомери) δ : 7.35 - 7.20 (m, 9H), 6.91 - 6.88 (m, 3H), 5.22 (br s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.07 - 3.09 (m, 15H), 1.13 (t, 3H), 0.78 (s, 3H).

Пример 30

$R^1 = 2\text{-инданил}$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{NH}_2$

1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-аминоетан-1-ол

Получава се от съединението от пример 29 чрез метода на дебензилиране на междинно съединение 31.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.22 - 7.19 (m, 2H), 7.18 - 7.15 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.81 (d, 2H), 5.17 (c, 1H), 3.96 (dd, 0.5H), 3.81 - 3.43 (m, 9H), 3.37 - 3.30 (m, 1.5H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 2.99 (br s, 2H), 1.15 (t, 3 H), 0.75 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 425.5 (m+1).

Пример 31

$R^1 = 2\text{-инданил}$; $R^3 = 2\text{-пиридил}$

(1R)-[(3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метил-1-(2-пиридил)пиролидин-3-ил]-етан-1-ол

Арил бромиден купелуващ метод

Към смес от междинно съединение 51 (115 мг, 0.31 ммол) и калиев карбонат (173 мг, 1.2 ммол) в сух диметилформамид (2 мл) при бъркане се прибавя 2-бромопиридин (0.12 мл, 1.2 ммол) чрез спринцовка при стайна температура в атмосфера на азот. Получената смес се нагрива при 90°C 22 часа и се оставя да се охлади до стайна температура. Реакционната смес се разрежда с вода (60 мл) и се екстрахира с етилацетат (3 x 30 мл). Събраните органични екстракти се промиват със солев разтвор, сушат се над натриев сулфат, филтруват се и се концентрират под вакуум. Остатъкът се причества чрез мигновена хроматография върху силикагел (100 % етилацетат) за да се получи съединението от пример 31 (73.4 мг, 53 %).

¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.18 (ddd, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 2H), 6.92 - 6.88 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.54 (ddd, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.17 (c, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 5H), 3.70 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.38 - 3.30 (m, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 445.4 (m+1).

Пример 32

R¹ = 2-инданил; R³ = 3-пиридил

(1R)-[(3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метил-1-(3-пиридил)пиролидин-3-ил]-етан-1-ол

Паладий катализиран купелуващ метод

Към разтвор на междинно съединение 51 (79.3 мг, 0.22 ммол) и натриев трет.-бутоксид (29 мг, 0.31 ммол) в сух толуен (3 мл) се прибавя при бъркане последователно 3-бромопиридин (22.9 мл, 0.24 ммол), трис(дибензилиденацетон)дипаладий(0) (3.9 мг, катализатор) и (R)-(+)-1,1'-би-2-нафтол (5.4 мг, катализатор) при стайна температура и в атмосфера на азот. Получената смес се нагрива при 80°C 3 часа, след това се оставя да се охлади до стайна температура. След това реакционната смес се разрежда с етилацетат (40 мл), промива се със солев разтвор, суши се над натриев сулфат, филтрува се и се

концентрира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез мигновена хроматография върху силикагел (40 % етилацетат в хексани) за да даде съединението от пример 32 (72.1 мг, 75 %)

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 4H), 7.11 (dd, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 4H), 5.15 (c, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 4H), 3.70 - 3.62 (m, 4H), 3.35 - 3.11 (m, 5H), 1.24 (d, 3H), 0.84 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 445.3 (m+1).

Пример 33

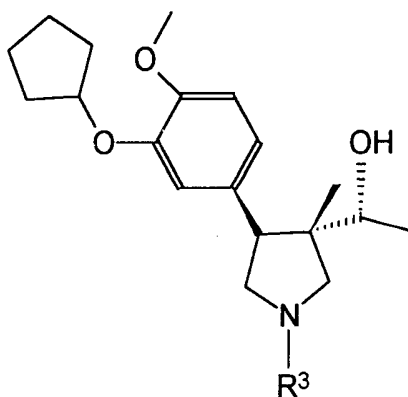
$\text{R}^1 = 2\text{-инданил}$; $\text{R}^3 = 2\text{-пиримидил}$

(1R)-[(3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метил-1-пиримидин-2-илпиролидин-3-ил]-етан-1-ол

Получава се от междинно съединение 51 чрез арил бромидния купелуващ метод от пример 31.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.34 (dd, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.16 (dd, 2H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.82 (c, 1H), 6.48 (t, 1H), 5.16 (c, 1H), 4.12 - 3.75 (m, 7H), 3.64 (br d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.36 (d, 1H), 3.32 (d, 1H), 3.24 (t, 1H), 3.20 (t, 1H), 1.23 (d, 3H), 0.83 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 446.4 (m+1).



Пример 34

$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = 2\text{-пиридил}$

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-1-(2-пиридил)пиролидин-3-ил]-1-ол

Получава се от междинно съединение 68 чрез арил бромидния купелуващ метод от пример 31.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.18 (ddd, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 3H), 6.54 (ddd, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.75 (c, 1H), 3.92 - 3.65 (m, 8H), 3.36 (d, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 6H), 1.66 - 1.55 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 397.4 (m+1).

Пример 35

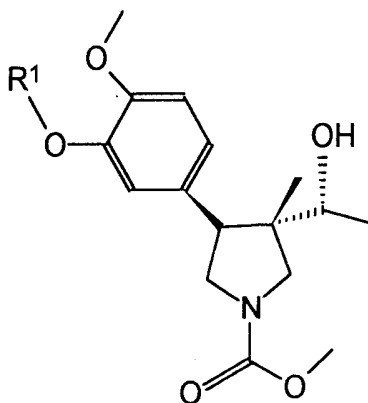
$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = 3\text{-пиридил}$

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-1-(3-пиридил)пиролидин-3-ил]-1-ол

Получава се от междинно съединение 68 чрез паладиево катализирания купелуващ метод от пример 32.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.86 - 6.78 (m, 4H), 4.73 (c, 1H), 3.85 - 3.59 (m, 8H), 3.12 (d, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 6H), 1.60 - 1.54 (m, 2H), 1.22 (d, 3H), 0.82 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 397.2 (m+1).



Пример 36

$\text{R}^1 = (4\text{-PhO})\text{-Ph}$; $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

Метил 3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(4-феноксифенокси)фенил]-3-метилпиролидин-карбоксилат

Криптандов етерифициращ метод

Към суспензия на натриев хидрид (16 мг от 60 %-на дисперсия в минерално масло, 0.40 ммол) в сух анизол (2 мл) се прибавя при

бъркане на части междинно съединение 74 (100 мг, 0.32 ммол) в продължение на 5 минути при отделяне на H_2 , при стайна температура и в атмосфера на азот. След като се бърка 30 минути се прибавят трис[2-(2-метоксиетокси)етил]амин (10 мл, 0.03 ммол), меден (I) хлорид (10 мг, 0.10 ммол) и 4-бромо бифенилов етер и получената смес се нагрява при кипене 20 часа. Анизолът след това се отстранява чрез вакуум дестилация. Остатъкът се разтваря в етилацетат (25 мл) и се филтрува през GF/F филтерна хартия. Филтратът се промива с 1N водна HCl (20 мл), суши се над натриев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез радиална хроматография (2 мм силикагелна плака с 1:1 хексани етилацетат) за да се получи съединението от пример 36 като светлокафяво масло (40 мг, 26 %).

^1H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$, смес от ротомери) δ : 7.30 (dd, 2H), 7.09 - 6.86 (m, 10H), 3.88 - 3.49 (m, 11H), 3.28 (d, 0.5H), 3.19 (d, 0.5H), 1.93 (br s, 0.5H), 1.83 (br s, 0.5H), 1.12 (dd, 3H), 0.71 (br s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 478.2 (m+1).

Пример 37

$R^1 = (4-PhO)-Ph$; $R^3 = CO_2CH_3$ друг карбинолен диастереомер

Метил 3-((1S)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(4-феноксифенокси)фенил]-3-метилпиридин-карбоксилат

Получава се от 1(S)-карбинол изомерното междинно съединение 75 чрез криптандовия етерифициращ метод от пример 36.

^1H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$, смес от ротомери) δ : 7.32 (t, 2H), 7.07 (dt, 2H), 7.03 - 6.74 (m, 9H), 3.91 - 3.55 (m, 9H), 3.35 - 3.17 (m, 2H), 2.16 (d, 0.5H), 1.38 (br s, 0.5H), 1.12 (d, 3H), 0.85 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 478.2 (m+1).

Пример 38

$R^1 = (4-Ph)-Ph$; $R^3 = CO_2CH_3$

Метил 3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(4-фенилфенокси)фенил]-3-метилпиридин-карбоксилат

Получава се от междинно съединение 74 чрез криптандовия етерифициращ метод от пример 36.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.55 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.42 (t, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.05 (dt, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 4H), 3.87 - 3.54 (m, 11H), 3.29 (d, 0.5H), 3.19 (d, 0.5H), 1.64 (br s, 0.5H), 1.57 (br s, 0.5H), 1.14 (dd, 3H), 0.74 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 462.2 (m+1).

Пример 39

$\text{R}^1 = (4\text{-Ph})\text{-Ph}$; $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$: Друг карбинолен диастереомер

Метил 3-((1S)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(4-фенилфенокси)фенил]-3-метилпиролидин-карбоксилат

Получава се от 1(S)-карбинол изомерното междинно съединение 75 чрез криптандовия етерифициращ метод от пример 36.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.56 (d, 2H), 7.52 (dt, 2H), 7.42 (t, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.10 - 6.94 (m, 5H), 3.93 - 3.58 (m, 9H), 3.38 - 3.18 (m, 3H), 1.13 (d, 3H), 0.88 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 462.2 (m+1).

Пример 40

$\text{R}^1 = \text{Ph}$; $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

Метил 3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-феноксифенил]-3-метилпиролидин-карбоксилат

Получава се от междинно съединение 74 чрез криптандовия етерифициращ метод от пример 36.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.32 - 7.26 (m, 3H), 7.02 (t, 2H), 6.94 - 6.88 (m, 3H), 3.85 - 3.49 (m, 11H), 3.27 (d, 0.5H), 3.18 (d, 0.5H), 1.12 (t, 3H), 0.71 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 386.3 (m+1).

Пример 41

$\text{R}^1 = \text{Ph}$; $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$: Друг карбинолен диастереомер

Метил 3-((1S)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-

феноксифенил)-3-метилпиролидин-карбоксилат

Получава се от 1(S)-карбинол изомерното междинно съединение 75 чрез криптандовия етерифициращ метод от пример 36.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.29 (t, 2H), 7.08 - 6.85 (m, 6H), 3.87 - 3.52 (m, 9H), 3.34 - 3.16 (m, 3H), 1.11 (d, 3H), 0.85 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 386.3 (m+1).

Пример 42

$\text{R}^1 = 4\text{-флуорофенил}$; $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

Метил 3-((1R)- 1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(4-флуорофенокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-карбоксилат

Получава се от междинно съединение 74 чрез криптандовия етерифициращ метод от пример 36.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.05 - 6.84 (m, 7H), 3.89 - 3.45 (m, 11H), 3.28 (d, 0.5H), 3.18 (d, 0.5H), 1.13 (t, 3H), 0.71 (br s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 404.4 (m+1).

Пример 43

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

Метил 3-((1R)- 1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-карбоксилат

K_2CO_3 етерификационен метод

Към смес от междинно съединение 74 (50 мг, 0.16 ммол) и прахообразен калиев карбонат (24.6 мг, 0.18 ммол) в сух диметилформаид (1 мл) се прибавя при бъркате чрез спринцовка бромометилциклопропан (16.5 мкл, 0.17 ммол) при стайна температура в атмосфера на азот. Получената смес се нагрява при 65°C 24 часа и след това се оставя да се охлади до стайна температура. Сместа след това се разрежда с вода (5 мл) и се екстрахира с диетилов етер (3 x 20 мл). Събраните органични екстракти се сушат над магнезиев сулфат, филтруват се и се концентрират под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез радиална хроматография (1 мм силикагелна плака с 30 % етилацетат в

хексани) за да даде съединението от пример 43 като бистро масло (30 мг, 51 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.84 - 6.75 (m, 3H), 3.94 - 3.54 (m, 13H), 3.29 (d, 0.5H), 3.21 (d, 0.5H), 1.72 (br s, 0.5H), 1.65 (br s, 0.5H), 1.30 (c, 1H), 1.13 (t, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.61 (c, 2H), 0.34 (c, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 364.3 (m+1).

Пример 44

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$ диастереомер

Метил 3-((1S)- 1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-карбоксилат

Получава се от 1(S)-карбинол изомерното междинно съединение 75 чрез K_2CO_3 етерификационен метод от пример 43 като се използва бромометилциклопропан.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.84 - 6.75 (m, 3H), 3.89 - 3.58 (m, 11H), 3.33 - 3.20 (m, 3H), 1.52 (br s, 0.5H), 1.31 (c, 1H), 1.11 (d, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.62 (m, 2H), 0.33 (c, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 364.3 (m+1).

Пример 45

$\text{R}^1 = 2\text{-тиазол}$; $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

Метил 3-((1R)- 1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(4-метокси-3-(1,3-тиазол-2-илокси)фенил)-3-метилпиролидин-карбоксилат

Получава се от междинно съединение 74 чрез K_2CO_3 етерификационен метод от пример 43 като се използва 2-бромотиазол.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.24 - 7.12 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.89 - 3.52 (m, 11H), 3.29 (d, 0.5H), 3.20 (d, 0.5H), 1.74 (br s, 1H), 1.14 (t, 3H), 0.74 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 393.2 (m+1).

Пример 46

$\text{R}^1 = 2\text{-тиазол}$; $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$ диастереомер

Метил 3-((1S)- 1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(4-метокси-3-(1,3-тиазол-2-

илокси)фенил)-3-метилпиролидин-карбоксилат

Получава се от 1(S)-карбинол изомерното междинно съединение 75 чрез K_2CO_3 етерификационен метод от пример 43.

^1H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$, смес от ротомери) δ : 7.17 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), - 6.97 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.86 - 3.59 (m, 9H), 3.42 - 3.19 (m, 3H), 1.52 (br s, 1H), 1.14 (d, 3H), 0.87 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 393.2 (m+1).

Пример 47

$R^1 = 2\text{-(N-метил)бензилидазол}$; $R^3 = CO_2CH_3$

Метил 3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-бензимидазол)-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидин-карбоксилат

Получава се от междинно съединение 74 чрез K_2CO_3 етерификационен метод от пример 43 като се използва 2-хлоро-N-метилбензимидазол.

^1H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$, смес от ротомери) δ : 7.50 (d, 1H), 7.29 - 7.10 (m, 5H), 6.95 (d, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 13H), 3.57 (t, 1H), 3.29 (d, 0.5H), 3.20 (d, 0.5H), 2.04 (br s, 1H), 1.13 (t, 3H), 0.77 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 440.2 (m+1).

Пример 48

$R^1 = 2\text{-(N-метил)бензилидазол}$; $R^3 = CO_2CH_3$ диастереомер

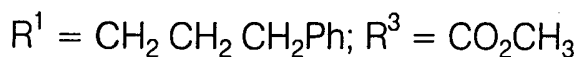
Метил 3-((1S)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-бензимидазол)-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидин-карбоксилат

Получава се от 1(S)-карбинол изомерното междинно съединение 75 чрез K_2CO_3 етерификационен метод от пример 43 като се използва 2-хлоро-1-метил-1H-бензимидазол.

^1H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$, смес от ротомери) δ : 7.50 (d, 1H), 7.30 - 7.09 (m, 5H), 6.96 (d, 1H), 3.87 - 3.63 (m, 12H), 3.40 - 3.21 (m, 3H), 1.15 (d, 3H), 0.91 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 440.2 (m+1).

Пример 49



Метил 3-((1R)- 1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпропокси)фенил]-3-метилпирролидин-карбоксилат

Получава се от междинно съединение 74 чрез K_2CO_3 етерификационен метод от пример 43 като се използва 3-фенил-пропил хлорид.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.35 - 7.17 (m, 5H), 6.85 - 6.77 (m, 3H), 4.02 (dt, 2H), 3.90 - 3.52 (m, 11H), 3.30 (d, 0.5H), 3.21 (d, 0.5H), 2.82 (t, 2H), 2.14 (p, 2H), 1.54 (br s, 0.5H), 1.49 (br s, 0.5H), 1.13 (t, 3H), 0.72 (s, 3H).

Пример 50

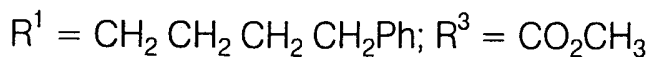
$R^1 = \text{CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ CH}_2 \text{Ph}; R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$, Друг карбинолен диастереомер

Метил 3-((1S)- 1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпропокси)фенил]-3-метилпирролидин-карбоксилат

Получава се от 1(S)-карбинол изомерното междинно съединение 75 чрез K_2CO_3 етерификационен метод от пример 43.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.33 - 7.19 (m, 5H), 6.84 - 6.78 (m, 2H), 6.72 (br s 1H), 4.01 (t, 2H), 3.90 - 3.56 (m, 9H), 3.34 - 3.23 (m, 3H), 2.82 (t, 2H), 2.15 (p, 2H), 1.11 (d, 3H), 0.89 (s, 3H).

Пример 51



Метил 3-((1R)- 1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(4-фенилбутокси)фенил]-3-метилпирролидин-карбоксилат

Получава се от междинно съединение 74 чрез K_2CO_3 етерификационен метод от пример 43 като се използва 1-хлоро-4-фенилбутан.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.32 - 7.15 (m, 5H), 6.84 - 6.74 (m, 3H), 4.00 (t, 2H), 3.89 - 3.51 (m, 11H), 3.30 (d, 0.5H), 3.22 (d, 0.5H), 2.69 (t, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 4H), 1.41 (dd, 1H), 1.13 (t, 3H), 0.73 (s, 3H).

Пример 52

$R^1 = \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{Ph}$; $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$ Друг карбинолен
диастереомер

Метил 3-((1S)- 1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(4-
фенилбутоксифенил)]-3-метилпиролидин-карбоксилат

Получава се от междинно съединение 74 чрез K_2CO_3
етерификационен метод от пример 43 като се използва 1-хлоро-5-
фенилпентан.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.32 - 7.16 (m, 5H),
6.83 - 6.70 (m, 3H), 3.99 (t, 2H), 3.90 - 3.58 (m, 9H), 3.34 - 3.21 (m, 3H), 2.69 (t,
2H), 1.90 - 1.77 (m, 4H), 1.45 (br s, 1H), 1.12 (d, 3H), 0.90 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 442.4 (m+1).

Пример 53

$R^1 = \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{Ph}$; $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

Метил 3-((1R)- 1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(2-
фенилетоксифенил)]-3-метилпиролидин-карбоксилат

Получава се от междинно съединение 74 чрез K_2CO_3
етерификационен метод от пример 43 като се използва 2-фенетил
бромид.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.39 - 7.23 (m, 5H),
6.84 - 6.78 (m, 3H), 4.20 (t, 2H), 3.87 - 3.52 (m, 11H), 3.30 (d, 0.5H), 3.21 (d,
0.5H), 3.15 (t, 2H), 1.13 (t, 3H), 0.73 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 414.3 (m+1).

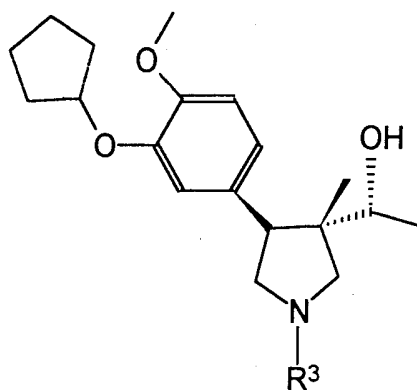
Пример 54

$R^1 = \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{Ph}$; $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$ Друг карбинолен
диастереомер

Метил 3-((1S)- 1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(2-
фенилетоксифенил)]-3-метилпиролидин-карбоксилат

Получава се от 1(S)-карбинол изомерното междинно съединение
75 чрез K_2CO_3 етерификационен метод от пример 43.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.34 - 7.24 (m, 5H), 6.83 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.73 (lr s, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.89 - 3.56 (m, 9H), 3.31 - 3.20 (m, 3H), 3.15 (t, 2H), 1.11 (d, 3H), 0.89 (s, 3H).



Пример 55

$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = \text{CH}_2$ -2-пиридил

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-1-(2-пиридилметил)пиролидин-3-ил]-1-ол

Редуктивно аминиращ метод

Към разтвор на междинно съединение 68 (32 мг, 0.1 ммол) и пиридин 2-карбоксалдехид (10 мл, 0.1 ммол) в сух 1,2-дихлороетан (0.3 мл) при бъркане се прибавя натриев триацетоксиборохидрид (30 мг, 0.14 ммол) в атмосфера на азот при стайна температура. След като се бърка 3 часа, към сместа се прибавя наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (0.1 мл) и се бърка 5 минути. Реакционната смес се разрежда с етилацетат (20 мл), промива се с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (20 мл) и със солев разтвор (20 мл), суши се над магнезиев сулфат и се концентрира под вакуум за да даде съединението от пример 55 като жълто масло (40.4 мг, 98 %)

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.54 (ddd, 1H), 7.68 (dt, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.18 (ddd, 1H), 6.79 - 6.73 (m, 3H), 4.75 (c, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 5H), 3.69 (q, 1H), 3.59 (t, 1H), 3.33 (t, 1H), 3.16 (d, 1H), 2.70 (t, 1H), 2.21 (d, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 6H), 1.64 - 1.57 (m, 2H), 1.14 (d, 3H), 0.50 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 411.4 ($m+1$).

Пример 56

 $R^1 = C_5H_9$; $R^3 = CH_2$ -3-пиридил

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-1-(3-пиридилметил)пиролидин-3-ил]етан-1-ол

Получава се от междинно съединение 68 чрез редуктивно аминиращ метод от пример 55 като се използва пиридин-3-карбоксалдехид.

^1H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.54 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 3H), 4.74 (c, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 4H), 3.68 (q, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.53 (t, 1H), 3.22 (t, 1H), 3.05 (d, 1H), 2.62 (t, 1H), 2.14 (d, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 6H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.12 (d, 3H), 0.50 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 411.4 (m+1).

Пример 57

 $R^1 = C_5H_9$; $R^3 = CH_2$ -4-пиридил

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-1-(4-пиридилметил)пиролидин-3-ил]-1-ол

Получава се от междинно съединение 68 чрез редуктивно аминиращ метод от пример 55 като се използва пиридин-4-карбоксалдехид.

^1H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.54 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 6.79 - 6.72 (m, 3H), 4.74 (c, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 4H), 3.70 (q, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.55 (t, 1H), 3.23 (t, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.64 (t, 1H), 2.15 (d, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 6H), 1.65 - 1.58 (m, 2H), 1.14 (d, 3H), 0.52 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 411.4 (m+1).

Пример 58

 $R^1 = C_5H_9$; $R^3 = CH_2CH_2CO_2CH_2Ph$

Фенилметил 3-[3-((R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-пиролидинил]пропионат

Към разтвор на бензил акрилат (19.4 мг, 0.12 ммол) в сух диметилформаид (0.1 мл) при бъркане се прибавя междинно съединение

68 (12.8 мг, 0.04 ммол) и прахообразен калиев карбонат (26.5 мг, 0.16 ммол) в атмосфера на азот. Получената смес се бърка при 80° С 16 часа. Оставя се да се охлади до стайна температура. След това се разрежда с метиленхлорид (20 мл), промива се с вода, с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и със солев разтвор, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез мигновена хроматография (2:1 етилацетат : хексани върху силикагел) за да се получи съединението от пример 58 (11.7 мг, 60 %).

¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.37 - 7.31 (m, 5H), 6.81 - 6.72 (m, 3H), 5.14 (q, 2H), 4.76 (c, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 4H), 3.65 (q, 1H), 3.54 (t, 1H), 3.31 (t, 1H), 3.15 (d, 1H), 2.82 (dt, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 3H), 2.08 (d, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 6H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.15 (d, 3H), 0.48 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 482.3 (m+1).

Пример 59

$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = CH_2CH_2CO_2H$

3-[3-((R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-

окси-4-метоксифенил)-3-метил-пиролидинил]пропионова киселина

Получава се от съединението от пример 58 чрез метода на дебензилиране на междинно съединение 31.

¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.82 - 6.71 (m, 3H), 4.80 (c, 1H), 4.06 - 3.15 (m, 11H), 2.73 (br s, 2H), 1.91 - 1.74 (m, 6H), 1.63 - 1.53 (m, 2H), 1.14 (d, 3H), 0.68 (s, 3H).

Пример 60

$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = CH_2CO_2CH_2Ph$

Фенилметил 3-[3-((R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метил-пиролидинил]ацетат

Получава се от междинно съединение 68 с посредник базата на Hunig купелуващия метод от междинно съединение 74 като се използва бензил бромоацетат.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 - 7.32 (m, 5H), 6.82 - 6.73 (m, 3H), 5.18 (q, 2H), 4.77 (c, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (q, 1H), 3.59 (t, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.36 - 3.30 (m, 2H), 3.24 (d, 1H), 2.88 (t, 1H), 2.31 (d, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 9H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.16 (d, 3H), 0.53 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 468.3 (m+1).

Пример 61

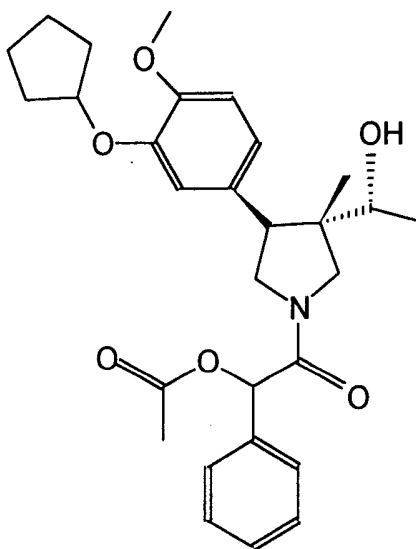
$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$

2-[3-((R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метил-пиролидинил]оцетна киселина

Получава се от съединение от пример 60 чрез метода на дебензилиране на междинно съединение 31.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.77 - 6.68 (m, 3H), 5.56 (br s, 1H), 4.77 (c, 1H), 3.99 - 3.85 (m, 4H), 3.82 - 3.59 (m, 7H), 2.88 (br s, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 6H), 1.59 - 1.51 (m, 2H), 1.11 (d, 3H), 0.67 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, негативно): Da/e 376.2 (m-1).



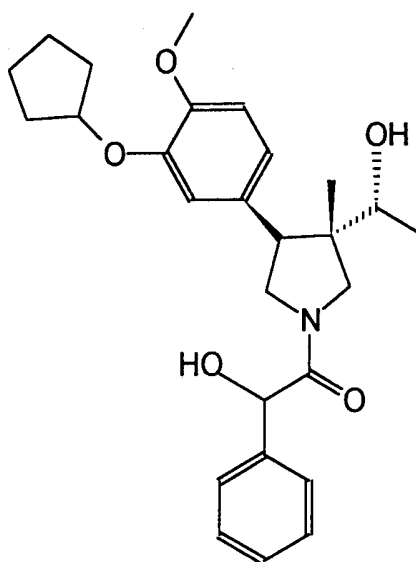
Пример 62

$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = \text{COCH}(\text{OAc})\text{Ph}$

2-[(3R)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксо-1-фенилетил ацетат

Получава се от междинно съединение 68 (104 мг, 0.33 ммол) и хлорид на О-ацетилбадемена киселина (75 мкл, 0.33 ммол) чрез метода на ацелиране от пример 7 за да се получи съединението от пример 62 (149 мг, 100 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.60 - 7.37 (m, 5H), 6.82 - 6.70 (m, 3H), 6.08 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.05 - 3.32 (m, 7H), 3.81 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.95 - 1.53 (br s, 5H), 1.13 и 0.51 (doublets, 3H, rotomers), 0.79 и 0.41 (singlets, 3H, rotomers).



Пример 63

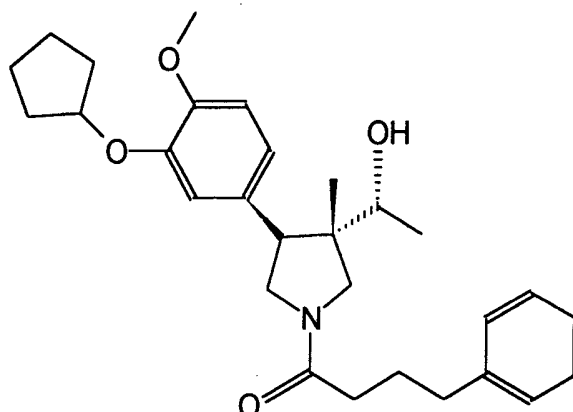
$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = \text{COCH}(\text{OH})\text{Ph}$

1-[(3R)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-3-метилпиролидинил]-2-хидрокси-2-фенилетан-1-он

Получава се от съединението от пример 62 чрез LiOH хидролизния метод на междинно съединение 5 за да се получи съединението от пример 63 като бяло шуплесто вещество (99 мг, 66 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 - 7.26 (m, 5H), 6.80 - 6.41 (m, 3H), 5.16 - 5.07 (m, 1H), 4.75 - 4.54 (multiplets, 1H, rotomers and diastereomers), 4.06 - 2.80 (m, 7H), 3.81 and 3.78 (singlets, 3H, rotomers and diastereomers), 1.95 - 1.55 (br m, 5H), 1.15 and 1.02 (doublets, 3H, rotomers), 0.77 and 0.75 and 0.46 and 0.38 (singlets, 3H, rotomers and diastereomers).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 454.5 (m+1).



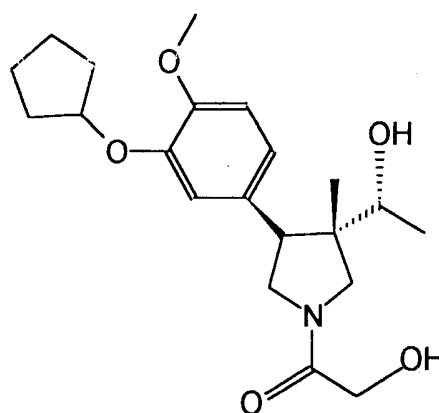
Пример 64

$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = COCH_2OCH_2Ph$

1-[(3R)-3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-(фенилметокси)-етан-1-он

Получава се от междинно съединение 68 (176 мг, 0.574 ммол) чрез метода с базата на Hunig на междинно съединение 74 като се използва бензилоксиацетил хлорид (31 мкл, 0.22 ммол, 2 екв.) за да се получи бистро, безцветно масло (79 мг, 29 %).

^1H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$, смес от ротомери) δ : 7.38 - 7.28 (m, 5H), 6.77 - 6.73 (m, 3H), 4.73 - 4.71 (m, 1H), 4.65 - 4.64 (m, 2H), 4.14 - 3.19 (c, 12H), 2.07 - 1.56 (m, 8H), 1.16 - 1.09 (dd, 3H), 0.72 (s, 3H).



Пример 65

$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = COCH_2OH$

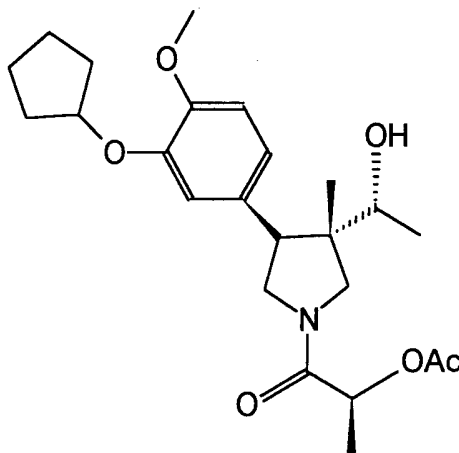
1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-

метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-хидроксиетан-1-он

Получава се от съединението от пример 64 по метода на дебензилиране от междинно съединение 31 за да се получи бяло твърдо вещество (47 мг, 73 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.82 - 6.76 (m, 3H), 4.75 - 4.73 (m, 1H), 4.15 - 3.04 (с, 12H), 1.92 - 1.61 (m, 9H), 1.27 - 1.24 (dd, 3H), 0.76 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 378.2 ($m+1$).

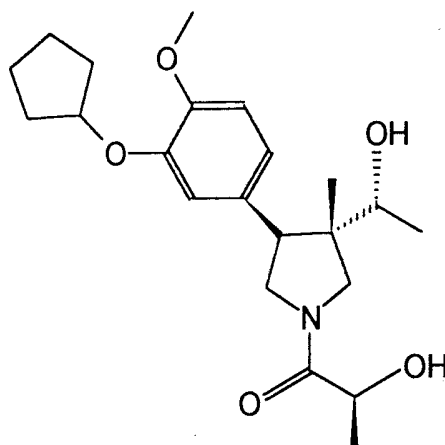


Пример 66

$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OAc})\text{CH}_3$

2-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-(1S)-1-метил-3-оксоетил ацетат

Получава се от междинно съединение 68 (106 мг, 0.330 ммол) по метода на ацетиране от пример 7 като се използва (S)-(-)-2-ацетосипропионил хлорид (84 мкл, 0.66 ммол, 2 екв.) за да се получи бистро, безцветно масло, което не се пречиства по-нататък.



Пример 67

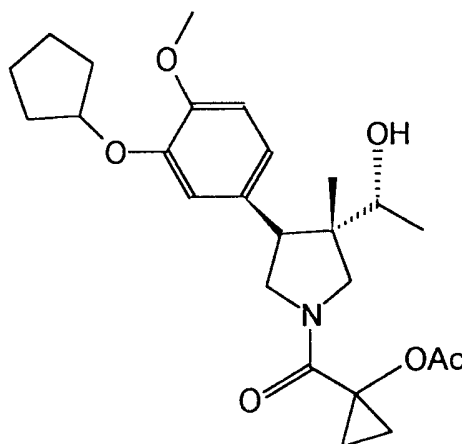
 $R^1 = C_5H_9; R^3 = (S)\text{-COCH(OH)CH}_3$

1-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-(2S)-2-хидроксипропан-1-он

На суровото съединение от пример 65 се премахва защитата чрез метода с LiOH на междинно съединение 5 за да се получи съединението от пример 67 като бяло твърдо вещество (22 мг, 17 % за двата етапа).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.82 - 6.76 (m, 3H), 4.75 - 4.73 (m, 1H), 4.38 - 4.35 (m, 1H), 3.88 - 3.55 (c, 9H), 3.39 - 3.25 (dd, 1H), 1.92 - 1.58 (m, 9H), 1.41 - 1.36 (dd, 3H), 1.18 - 1.14 (dd, 3H), 0.77 - 0.76 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 392.3 (m+1).



Пример 68

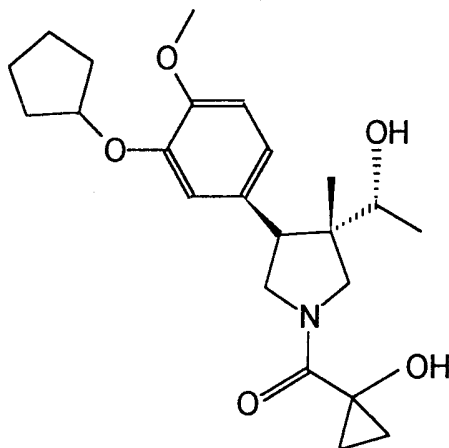
 $R^1 = C_5H_9; R^3 = \text{CO(CH}_2\text{CH}_2\text{)OAc}$

{[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-

метоксифенил)-3-метилпиролидинил]карбонил}-циклопропил
ацетат

Междинно съединение 68 (97.6 мг, 0.306 ммол) се ацилира по метода от пример 7 като се използва 2-ацетокси-2-циклопропанетаноил хлорид (99 мг, 0.61 ммол, 2 екв.) за да се получи бистро, безцветно масло (77 мг, 56 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.78 - 6.71 (m, 3H), 4.72 - 4.71 (m, 1H), 3.80 - 3.36 (c, 10H), 2.08 (s, 3H), 1.90 - 1.50 (m, 11H), 1.16 - 1.11 (d, 3H), 0.96 (br s, 1H), 1.18 - 1.14 (dd, 3H), 0.70 (s, 3H).



Пример 69

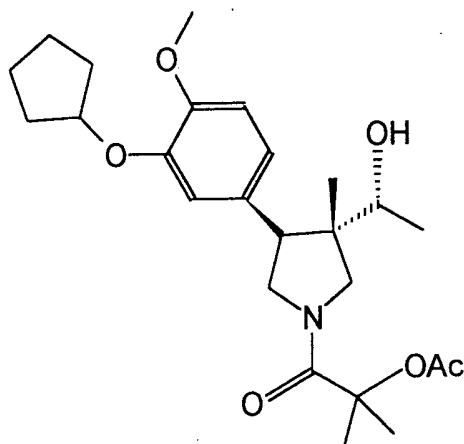
$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = \text{CO}(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{OH}$

3-((1R)-1- хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил хидроциклопропил кетон

Междинно съединение 68 (77 мг) се хидролизира по метода с LiOH на междинно съединение 5 за да се получи съединението от пример 69 като бяло твърдо вещество (34 мг, 44 % за двата етапа).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.80 - 6.75 (m, 3H), 4.74 - 3.33 (c, 10H), 2.30 (br s, 1H), 1.93 - 1.56 (m, 8H), 1.37 - 0.89 (m, 8H), 0.74 - 0.72 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 404.4 (m+1).

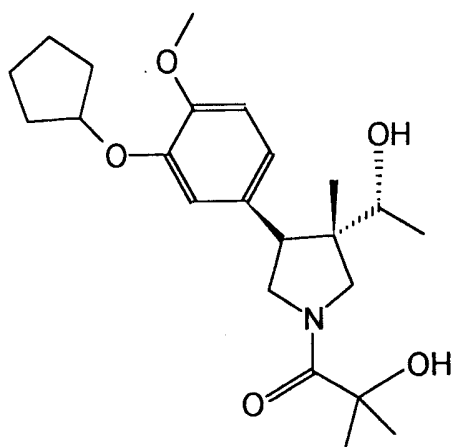


Пример 70

 $R^1 = C_5H_9; R^3 = COCH(OAc)(CH_3)CH_3$

2-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-1,1-диметил-3-оксоетил ацетат

Междинно съединение 68 (124 мг, 0.389 ммол) се ацилира по метода от пример 7 като се използва (+)-2-ацетокси-2-метилпропионил хлорид (99 мкл, 0.78 ммол, 2 екв.). Полученото масло не се пречиства по-нататък.



Пример 71

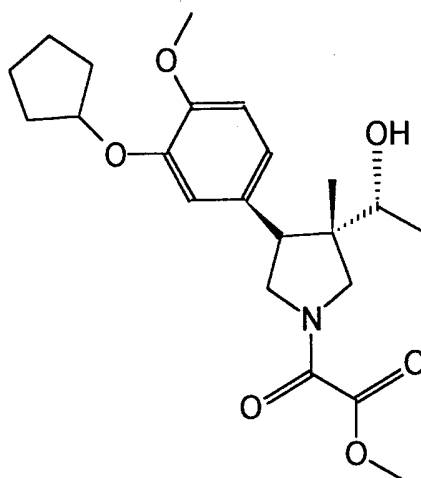
 $R^1 = C_5H_9; R^3 = COCH(OH)(CH_3)CH_3$

1-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-хидрокси-2-метилпропан-1-он

Суровият продукт от пример 70 се превръща чрез метода на хидролизиране с LiOH на междинно съединение 5 в съединението от пример 71 като бяло твърдо вещество (47 мг, 30 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.79 - 6.75 (m, 3H), 4.75 (br s, 1H), 4.49 (br s, 1H), 3.91 - 3.48 (c, 10H), 1.90 - 1.46 (m, 14H), 1.18 - 1.14 (dd, 3H), 0.77 - 0.74 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 406.3 (m+1).



Пример 72

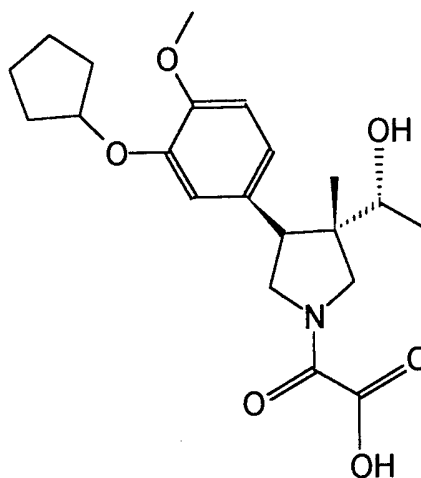
$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = \text{COCO}_2\text{CH}_3$

Метил 2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метил-пиролидинил]-2-оксоацетат

Междинно съединение 68 (57.5 мг, 0.180 ммол) се превръща по DIEA метода на междинно съединение 32 като се използва метил оксалил хлорид в съединението от пример 72, което представлява бистро, безцветно масло (26.8 мг, 36 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.81 - 6.77 (m, 3H), 4.75 - 4.74 (m, 1H), 4.12 - 3.45 (c, 13H), 1.91 - 1.52 (m, 8H), 1.18 - 1.13 (dd, 3H), 0.78 - 0.75 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 406.4 (m+1).



Пример 73

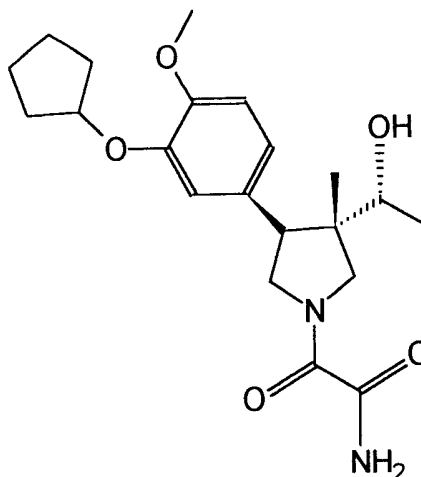
$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = COCO_2H$

2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксооцетна киселина

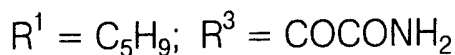
Съединението от пример 72 (46.8 мг, 0.116 ммол) се превръща по метода с LiOH от междинно съединение 5 за да се получи съединението от пример 73 като безцветен, прозрачен филм (34 мг, 76 %).

^1H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.82 - 6.76 (m, 3H), 4.75 - 4.73 (m, 1H), 4.43 - 3.49 (c, 10H), 1.92 - 1.58 (m, 8H), 1.19 - 1.16 (dd, 3H), 0.78 - 0.76 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, негативно): Da/e 390.2 (m-1).



Пример 74

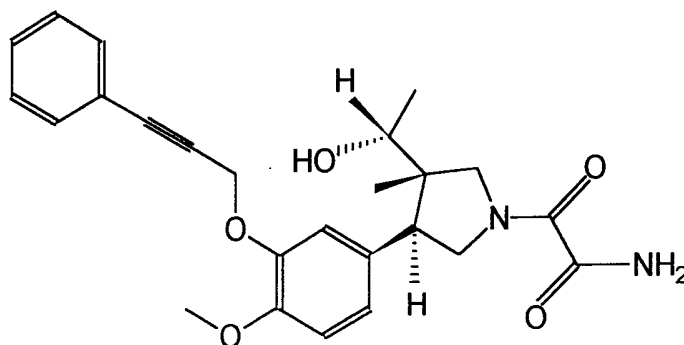


2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксо-ацетамид

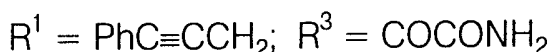
Съединението от пример 72 (7.1 мг, 0.014 ммол) се разтваря в тетраhydroфуран (0.5 мл), прибавя се амоняк (0.5 мл) и апаратурата се запечатва и се бърка 2 часа при стайна температура. ТСХ (1:1) етилацетат : хексани) показва цялостно изразходване на изходното вещество. Сместа се разрежда с етилацетат (20 мл) и органичните слоеве се промиват със солев разтвор (2 x 15 мл). Органичният слой се суши над натриев сулфат и се концентрира под вакуум за да даде безцветно, прозрачно масло (6.6 мг, 117 %).

^1H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.36 (br s, 1H), 6.82 - 6.79 (m, 3H), 5.53 (br s, 1H), 4.76 - 4.75 (m, 1H), 4.44 - 3.47 (с, 10H), 1.92 - 1.58 (m, 8H), 1.18 - 1.17 (d, 3H), 0.78 - 0.74 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, негативно): Da/e 389.1 (m-1).



Пример 75

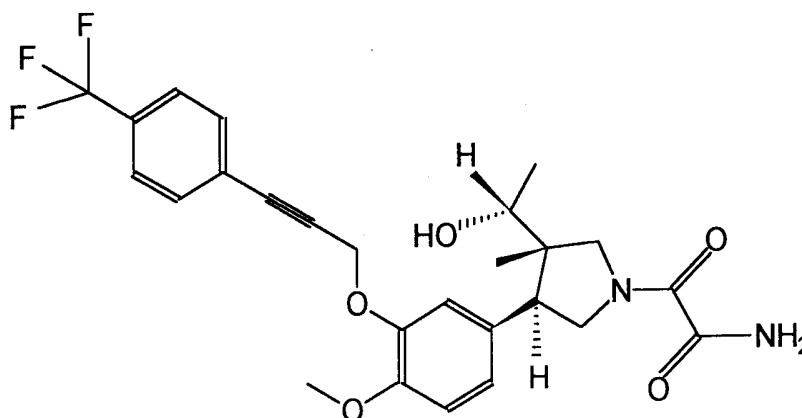


2-{ (3S,4S)- 3-((R)-1- хидроксиетил)- 4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)-фенил]-3-метилпиролидин-1-ил}-2-оксо-ацетамид

Получава се чрез ацилиране на междинно съединение 73 с метил оксалил хлорид по DIEA метода от междинно съединение 32, отстраняване на трет.-бутилова група по метода от междинно съединение 72, О-алкилиране с междинно съединение 90 по K_2CO_3

етерификация метод на пример 43 и амидиране по метода на пример 74.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.28 - 7.42 (m, 5H), 7.08 (sd, 1H), 6.83 - 6.87 (m, 2H), 5.45 (bs, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.42 - 4.48 (2d, 0.5H), 4.26 (t, 0.5H), 3.72 - 4.01 (m, 3.5H), 3.89 (s, 3H), 3.50 - 3.70 (m, 1H), 3.44 (d, 0.5H), 0.96 - 0.99 (dd, 3H), 0.71 (d, 3H).



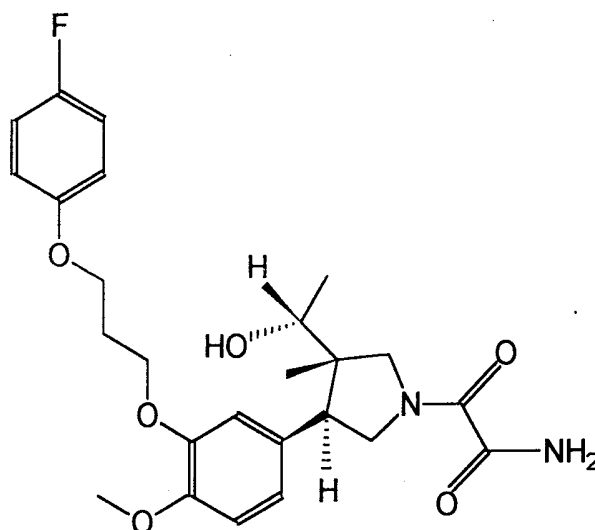
Пример 76

$\text{R}^1 = 4\text{-CF}_3\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$; $\text{R}^3 = \text{COCONH}_2$

2-((3S,4S)- 3-((R)-1- хидроксиетил)- 4-{4-метокси-3-[3-(4-трифлуорометил-фенил)проп-2-инилокси]-фенил}-3-метилпиролидин-1-ил}-2-оксо-ацетамид

Получава се както е описано в пример 75 като се използва междинно съединение 92 като О-алкилиращо средство.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.50 - 7.61 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.85 - 6.91 (m, 2H), 5.69 (bs, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.42 - 4.49 (2d, 0.5H), 4.26 (t, 0.5H), 3.69 - 4.07 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 3.45 - 3.58 (m, 1H), 1.04 - 1.07 (dd, 3H), 0.73 (d, 3H).



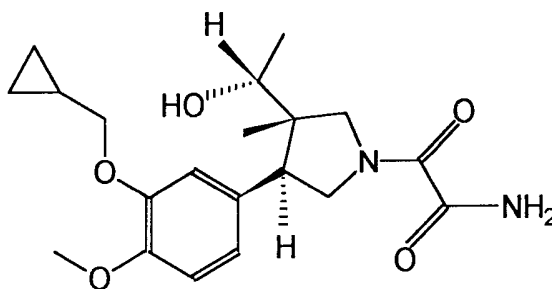
Пример 77

$R^1 = 4\text{-FPhOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $R^3 = \text{COCONH}_2$

2-[(3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорофенокси)пропокси]-4-метоксифенил}-3-((R)-1-хидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-2-оксо-ацетамид

Получава се както е описано в пример 75, като се използва 1-(3-хлорофенокси)-4-флуоробензен като алкилиращо средство.

^1H ЯМР данни δ : 6.93 - 6.99 (m, 2H), 6.82 - 6.88 (m, 5H), 5.44 (s, 1H), 4.40 (dd, 0.5H), 4.14 - 4.22 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 3.69 - 4.04 (m, 5H), 3.56 (d, 0.5H), 2.28 (quint, 2H), 1.16 (dd, 3H), 0.75 (d, 3H).



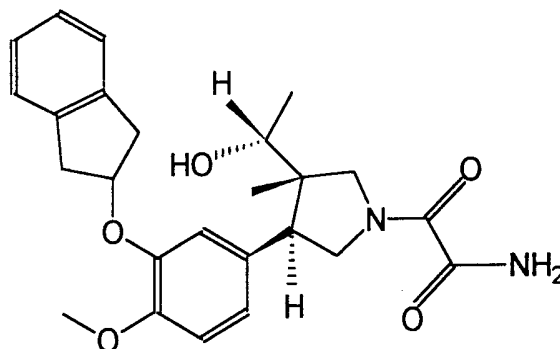
Пример 78

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = \text{COCONH}_2$

2-[(3S,4S)-4-3-циклопропилметокси-4-метоксифенил]-3-((R)-1-хидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-2-оксо-ацетамид

Получава се както е описано в пример 75 като се използва циклопропилметил бромид като алкилиращо средство.

^1H ЯМР данни δ : 6.80 - 6.81 (m, 3H), 5.50 (bs, 1H), 4.40 (2d, 0.5H), 4.23 (t, 0.5H), 3.68 - 4.05 (m, 7H), 3.84 (s, 3H), 1.40 (t, 1H), 1.17 (sd, 3H), 0.76 (d, 3H), 0.61 - 0.67 (m, 2H), 0.33 - 0.38 (m, 2H).



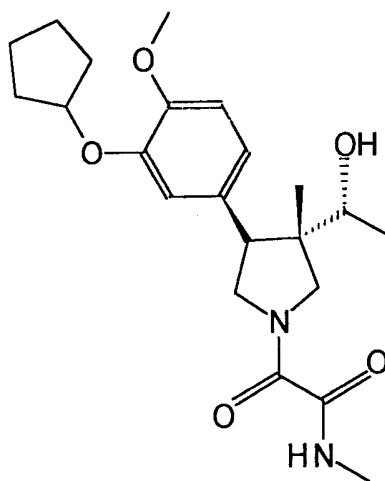
Пример 79

$\text{R}^1 = 2\text{-инданил}$; $\text{R}^3 = \text{COCONH}_2$

2-{ (3S,4S)- 3-((R)-1- хидроксиетил)- 4-[3-(индан-2-илокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-1-ил}-2-оксо-ацетамид

Получава се както е описано в пример 75 при използване на 2-бромоиндан за алкилиращо средство.

^1H ЯМР данни δ : 7.16 - 7.24 (m, 4H), 6.84 - 6.87 (m, 3H), 5.51 (s, 1H), 5.17 - 5.20 (m, 1H), 4.42 - 4.5 (2d, 0.5H), 4.24 (t, 0.5H), 3.60 - 4.06 (m, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.20 - 3.40 (m, 4H), 1.20 (sd, 3H), 0.78 (d, 3H).



Пример 80

$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = \text{COCONHCH}_3$

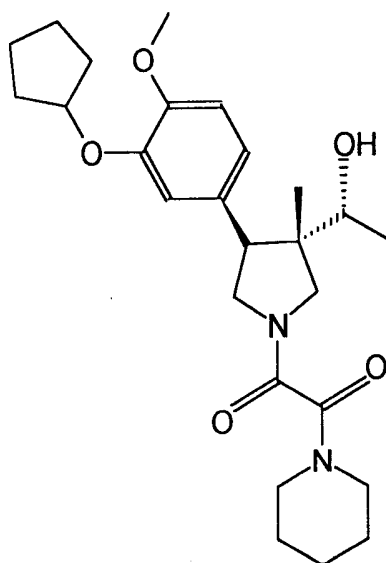
2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-

4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-N-метил-2-оксоацетамид

Съединението от пример 72 (17.3 мг, 0.0427 ммол) се разтваря в тетраhydroфуран (0.8 мл). Прибавят се метиламин (40 % във вода, 0.5 мл) и апаратурата се запечатва и се бърка 1 час при стайна температура. ТСХ (3:1 етилацетат : хексани) показва цялостно изконсумиране на изходното вещество. Реакционната смес се разрежда с етилацетат (20 мл) и органичните слоеве се промиват със солев разтвор (2 x 15 мл). Органичният слой се суши над натриев сулфат и се концентрира под вакуум за да даде безцветно, прозрачно масло (16.9 мг, 97 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.59 (br s, 1H), 6.80 - 6.79 (m, 3H), 4.75 - 4.73 (m, 1H), 4.47 - 3.46 (c, 10H), 2.89 - 2.87 (dd, 3H), 1.91 - 1.57 (m, 8H), 1.18 - 1.16 (dd, 3H), 0.76 - 0.73 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 405.1 (m+1).



Пример 81

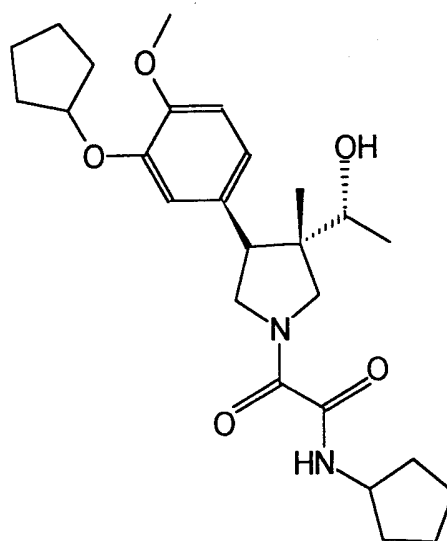
$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = \text{COCO}$ -пиперидин

1[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-пиперидилетан-1,2-дион

Съединението от пример 72 (25.4 мг, 0.0626 ммол) се разтваря в тетраhydroфуран (0.8 мл). Прибавят се пиперидин (213 мкл, 2.15 ммол, 34 екв.) и апаратурата се запечатва и се бърка 12 час при 53°C . ТСХ

(100 % етилацетат) показва образуването на малко количество продукт. Реакционната смес се разрежда с етилацетат (20 мл), органичният слой се промива с 2N HCl (2 x 15 мл), 1 N NaOH (15 мл) и солев разтвор (2 x 15 мл). Органичният слой се суши над натриев сулфат и се концентрира под вакуум за да даде бистро, безцветно масло (1.2 мг. 4 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.82 - 6.76 (m, 3H), 4.75 (m, 1H), - 4.01 - 3.27 (с, 14H), 1.89 - 1.59 (m, 14H), 1.18 - 1.13 (dd, 3H), 0.78 - 0.74 (d, 3H).



Пример 82

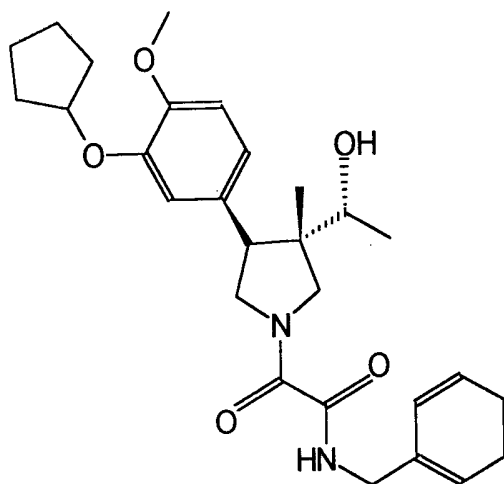
$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = \text{COCONHC}_5\text{H}_9$;

2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-N-циклопентил-2-оксоацетамид

Съединението от пример 72 (20.9 мг, 0.0515 ммол) се разтваря в тетраhydroфуран (0.8 мл). Прибавят се циклопентиламин (211 мкл, 2.12 ммол, 41 екв.) и реакционната смес се бърка при стайна температура 42 часа. Реакционната смес се разрежда с етилацетат (20 мл), органичният слой се промива с 2N HCl (2 x 15 мл), 1 N NaOH (15 мл) и със солев разтвор (2 x 15 мл). Органичният слой се суши над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Полученото масло се пречиства чрез хроматографиране върху силикагел (100 % етилацетат) за да даде бистро, безцветно масло (14.0 мг, 59 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.57 - 7.53 (br s, 1H), 6.8 - 6.78 (m, 3H), 4.76 - 4.73 (br s, 1H), 4.48 - 3.44 (c, 9H), 2.04 - 1.48 (m, 18H), 1.18 - 1.16 (d, 3H), 0.77 - 0.73 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, негативно): Da/e 457.2 (m-1).



Пример 83

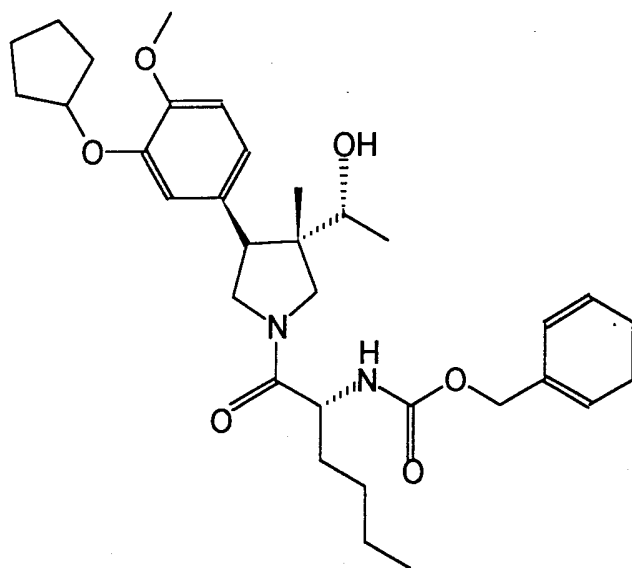
$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = \text{COCONHCH}_2\text{Ph}$;

2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксо-N-бензилацетамид

Съединението от пример 83 се получава по метода от пример 82 като се използва бензиламин за да даде бистро, безцветно масло (9.4 мг, 47 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.96 - 7.92 (br s, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 3H), 4.75 (br s, 1H), 4.49 - 4.47 (d, 2H), 4.28 - 3.46 (c, 9H), 1.93 - 1.61 (m, 8H), 1.19 - 1.16 (dd, 3H), 0.78 - 0.74 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 481.4 (m+1).



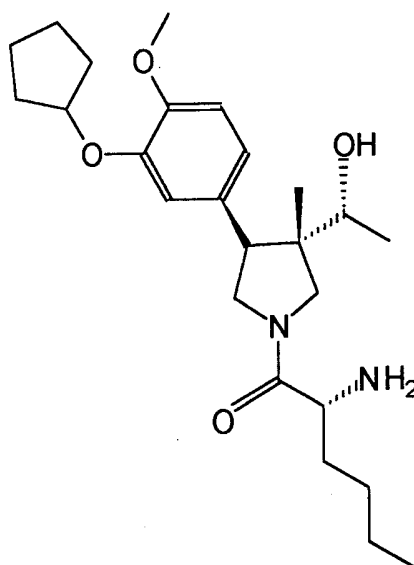
Пример 84

$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (R)\text{-COCH}(C_4H_9)\text{NHCO}_2CH_2Ph$;

N-{(1R)-2-[3-((1R)-1- хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-1-бутил-2-оксоетил}(фенилметокси)карбоксамид

Междинно съединение 68 (39.5 мг, 0.129 ммол) се превръща по метода на DIEA от междинно съединение 32 за да даде бистро, безцветно масло (59.0 мг, 80 %).

^1H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$, смес от ротомери) δ : 7.36 - 7.26 (m, 5H), 6.82 - 6.71 (m, 3H), 5.71 - 5.68 (dd, 1H), 5.12 - 5.06 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.49 - 4.47 (m, 1H), 4.12 - 2.58 (c, 8H), 2.03 - 1.25 (m, 16H), 1.16 - 1.14 (dd, 3H), 0.92 - 0.84 (m, 3H), 0.73 - 0.72 (d, 3H).



Пример 85

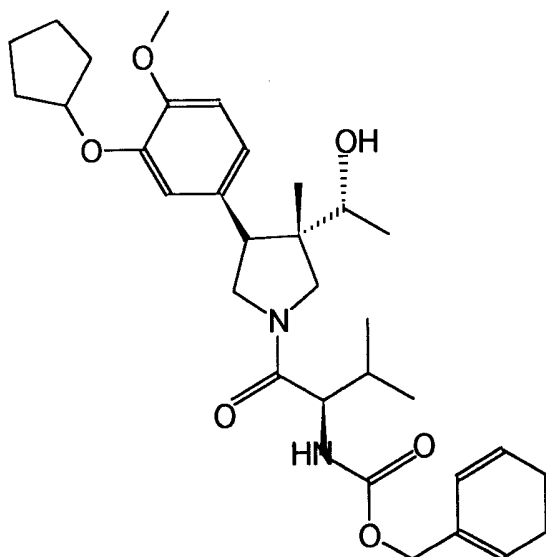
$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (R)\text{-COCH(NH}_2\text{)C}_4\text{H}_9$;

(2R)-1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-аминохексан-1-он;

Съединението от пример 84 (59 мг, 0.10 ммол) се превръща по метода на дебензилиране от междинно съединение 31 за да даде съединението от пример 85 като бял прах (43 мг, 95 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.90 - 6.83 (m, 3H), 3.85 - 3.30 (с, 10H), 2.00 - 1.37 (m, 14H), 1.14 - 1.11 (dd, 3H), 1.10 - 0.92 (dt, 3H), 0.77 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 433.5 (m+1).



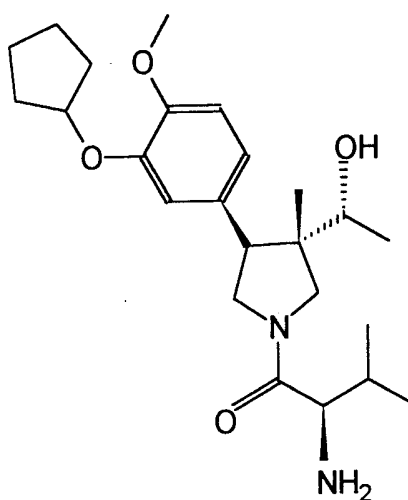
Пример 86

$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (R)\text{-COCH}(\text{i-Pr})\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$;

N-{(1R)-2-[3-((1R)-1- хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-1-(метилетил)-2-оксоетил}(фенилметокси)карбоксамид

Междинно съединение 68 (43.7 мг, 0.143 ммол) се ацилира по метода с база на Hunig от междинно съединение 74 при използване на Z-D-Val-OSu (54.6 мг, 0.15 ммол, 1.1 екв.) за да даде бистро, безцветно масло (38.9 мг, 49 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.36 - 7.33 (m, 5H), 6.80 - 6.71 (m, 3H), 5.62 - 5.59 (d, 1H), 5.10 - 5.06 (m, 2H), 5.84 - 5.72 (m, 1H), 4.12 - 2.68 (с, 10H), 2.03 - 1.52 (m, 9H), 1.18 - 1.14 (dd, 3H), 1.04 - 0.92 (m, 7H), 0.73 - 0.70 (d, 3H).



Пример 87

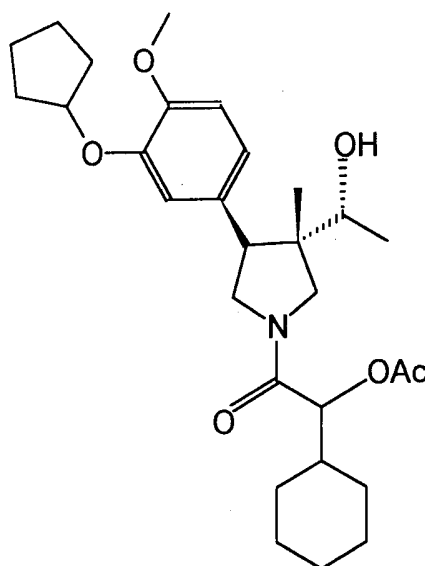
$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (R)\text{-COCH}(\text{изо-пропил})\text{NH}_2$;

(2R)-1-[3-((1R)-1- хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-амино-3-метилбутан-1-он

Съединението от пример 86 (38.9 мг, 0.070 ммол) се превръща по метода на дебензилиране от междинно съединение 31 в съединението от пример 87 като прозрачно твърдо вещество (26 мг, 88 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.42 - 6.33 (m, 3H), 4.36 (m, 1H), 3.62 - 2.80 (с, 10H), 2.81 - 2.68 (m, 1H), 1.42 - 1.08 (m, 9H), 0.78 - 0.65 (m, 9H), 0.24 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 419.5 (m+1).



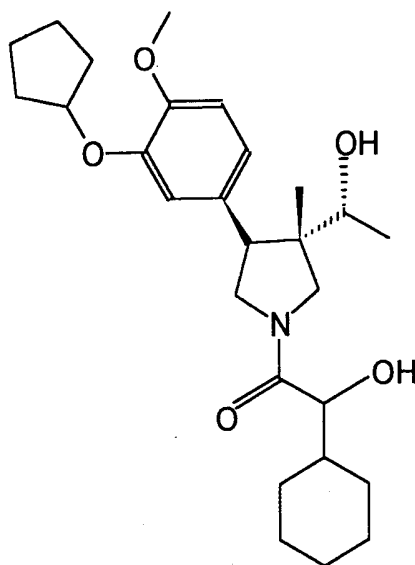
Пример 88

$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OAc})\text{C}_6\text{H}_{11}$;

2-[3-((1R)-1- хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-(1S)-1-циклохексил-2-оксоетил ацетат

Междинно съединение 68 (41.2 мг, 0.129 ммол) се ацилира по метода с базата на Hunig от междинно съединение 74 като се използва хлорид на (S)-(+)-ацетоксихексахидробадемена киселина (625 мкл, 0.4121 M в метиленхлорид, 2 екв.) за да се получи съединението от пример 88 като бистро, безцветно масло (40.5 мг, 63 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.78 - 6.77 (m, 3H), 4.84 - 4.72 (m, 2H), 4.12 - 3.11 (m, 9H), 2.10 (d, 3H), 2.02 - 1.68 (m, 15H), 1.38 - 0.99 (m, 10H), 0.81 - 0.74 (d, 3H).



Пример 89

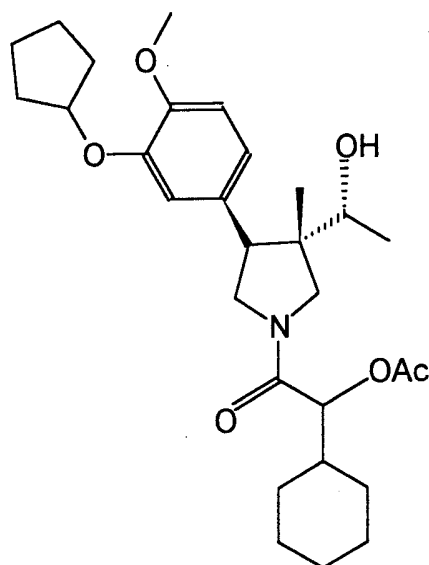
$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (S)\text{-COCH(OH)C}_6\text{H}_{11}$;

1-[3-((1R)-1- хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-(2S)-2-циклохексил-2-хидроксиетан-1-он

Съединението от пример 88 (40.5 мг, 0.0807 ммол) се превръща чрез метода на хидролиза с LiOH от междинно съединение 5 в съединението от пример 89, което представлява бистро, безцветно масло (26.9 мг, 72 %)

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.80 - 6.78 (m, 3H), 4.73 (m, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.83 - 2.99 (c, 9H), 1.91 - 1.36 (m, 17H), 1.35 - 1.11 (m, 7H), 0.79 - 0.78 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 460.3 (m+1).



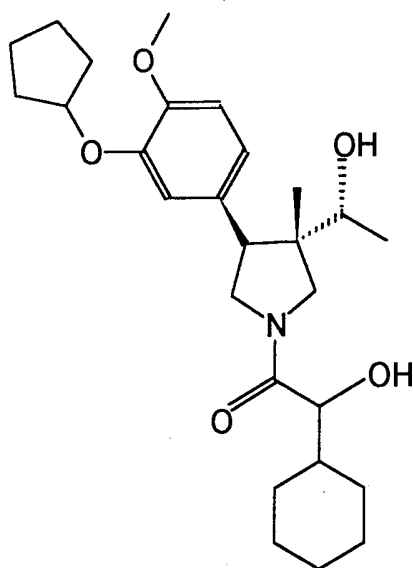
Пример 90

$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (R)\text{-COCH(OAc)C}_6\text{H}_{11}$;

1-[3-((1R)-1- хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-(2R)-2-циклохексил-2-ацетоксиетан-1-он

Междинно съединение 68 (43.1 мг, 0.135 ммол) се превръща по метода с базата на Hunig от междинно съединение 74 при използване на хлорида на (R)-(-)-ацетоксихексахидробадемена киселина (368 мкл, 0.734 М в метиленхлорид, 2 екв.) за да се получи бистро, безцветно масло (59.9 мг, 88 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.84 - 6.64 (m, 3H), 4.78 - 4.76 (m, 2H), 4.12 - 2.65 (c, 9H), 2.11 (d, 3H), 2.10 - 1.51 (m, 15H), 1.38 - 0.98 (m, 10H), 0.73 - 0.65 (d, 3H).



Пример 91

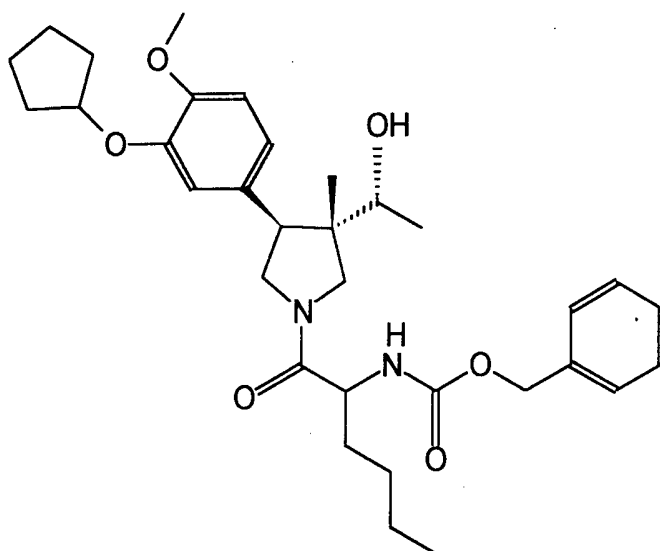
$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (R)\text{-COCH(OH)C}_6\text{H}_{11}$;

(2R)-1-[3-((1R)-1- хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-циклохексил-2-хидроксиетан-1-он

Съединението от пример 90 (59.9 мг, 0.119 ммол) се превръща чрез метода на хидролиза с LiOH на междинно съединение 5 за да даде бистър, безцветен филм (46.6 мг, 84 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.85 - 6.74 (m, 3H), 4.79 - 4.72 (m, 1H), 4.13- 4.07 (m, 1H), 3.87 - 3.01 (с, 9H), 1.96 - 1.34 (m, 17H), 1.34 - 1.08 (m, 7H), 0.78 - 0.77 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 460.4 (m+1).



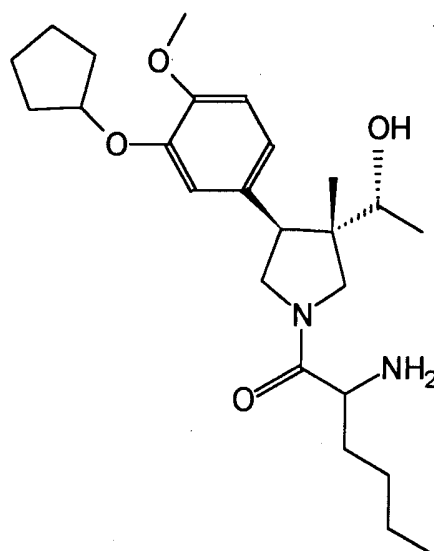
Пример 92

$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (S)\text{-COCH}(C_4H_9)\text{NHCO}_2CH_2Ph$;

N-{2-[3-((1R)-1- хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-(1S)1-бутил-2-оксоетил}(фенилметокси)карбоксаид

Междинно съединение 68 (40.6 мг, 0.125 ммол) се превръща чрез базата на Hunig по метода от междинно съединение 74 при използване на Z-L-Nle-ONp (53 мг, 0.15 ммол, 1.1 екв.) в съединението от пример 92, представляващо бистро, безцветно масло (50.4 мг, 71 %)

^1H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$, смес от ротомери) δ : 7.36 - 7.25 (m, 5H), 6.80 - 6.75 (m, 3H), 5.74 - 5.72 (dd, 1H), 5.10 - 5.06 (m, 2H), 4.74 - 4.53 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.13 - 3.35 (c, 8H), 1.95 - 1.24 (m, 16H), 1.14 - 1.13 (d, 3H), 0.93 - 0.87 (m, 3H), 0.74 (s, 3H).



Пример 93

$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (S)\text{-COCH}(C_4H_9)NH_2$;

1-[3-((1R)-1- хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-(2S)-2-аминохексан-1-он

Съединението от пример 92 (50.4 мг, 0.0889 ммол) се подлага на метод на дебензилиране от междинно съединение 31 за да се получи съединението от пример 93 като бяло твърдо вещество (31.7 мг, 82 %).

^1H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$, смес от ротомери) δ : 6.89 - 6.74 (m, 3H), 4.83 - 4.75 (m, 1H), 4.40 - 3.32 (c, 10H), 1.99 - 1.68 (m, 14H), 1.14 - 1.12 (m, 3H), 1.04 - 0.95 (d, 3H), 0.91 - 0.88 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 433.5 (m+1).

Пример 94

$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (R)\text{-COCH}(\text{OAc})(CH_2)_3CH_3$;

(1R)-2-[3-((1R)-1- хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-1-бутил-2-оксоетил ацетат

Получава се от междинно съединение 68 чрез купелуващия метод с базата на Hunig от междинно съединение 74 при използване на (1R)-1-(хлорокарбонил)пентил ацетат.

^1H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$, смес от ротомери) δ : 6.81 (m, 2H), 6.79 - 6.69 (m, 3H), 5.10 - 5.02 (m, 1H), 4.79 - 4.73 (m, 1H), 4.14 - 3.18 (c, 9H), 2.14

(d, 3H), 1.94 - 1.76 (m, 8H), 1.53 - 1.34 (m, 4H), 1.20 (dd, 2H), 0.96 - 0.86 (m, 3H), 0.74 (d, 3H).

Пример 95

$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (R)\text{-COCH(OH)(CH}_2)_3\text{CH}_3$;

(2R)-2-[3-((1R)-1- хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-хидроксихексан-1-он

Съединението от пример 94 (5 мг, 0.011 ммол) се хидролизира с LiOH за да се получи съединението от пример 95 (2.5 мг, 55 %) като прозрачен филм.

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 MHz) δ : 6.91 - 6.80 (m, 3H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 4.04 - 3.35 (с, 9H), 1.90 - 1.77 (m, 8H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.55 - 1.23 (m, 4H), 1.12 (d, 3H), 0.97 - 0.87 (m, 3H), 0.74 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 434.2 (m+1).

Пример 96

$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (S)\text{-COCH(NHCBZ)CH}_2\text{Ph}$;

N-{2-[3-((1R)-1- хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-(1S)-2-оксо-1-бензилетил}(фенилметокси)карбоксамида

Получава се от междинно съединение 68 чрез метода на ацилиране с базата на Hunig от междинно съединение 74 при използване на p-нитрофенилестер на N-CBZ-(S)-фенилаланин.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.41 - 7.26 (m, 10H), 6.78 - 6.42 (m, 3H), 5.78 - 5.74 (m, 1H), 5.14 - 5.05 (m, 2H), 4.76 - 4.70 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 - 2.66 (с, 10H), 1.94 - 1.80 (m, 6H), 1.65 - 1.57 (m, 2H), 1.08 - 0.99 (dd, 3H), 0.64 and 0.33 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 601.2 (m+1).

Пример 97

$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (S)\text{-COCH(NH}_2\text{)CH}_2\text{Ph}$;

1-[3-((1R)-1- хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-(2S)-2-амино-3-

фенилпропан-1-он

Получава се от съединението от пример 96 чрез метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 MHz) δ : 7.47 - 7.31 (m, 5H), 6.88 - 6.47 (m, 3H), 4.78 - 4.76 (m, 1H), 4.48 - 4.44 (m, 1H), 3.80 - 3.06 (c, 13H), 1.88 - 1.80 (m, 6H), 1.67 - 1.64 (m, 2H), 1.02 (d, 3H), 0.75 and 0.34 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 467.5 (m+1).

Пример 98

$R^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{NHCBZ})\text{CH}_2\text{Ph}$;

N-{(1R)-2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксо-1-бензилетил}(фенилметокси)карбоксамида

Получава се от междинно съединение 68 чрез метода на ацилиране с базата на Hunig от междинно съединение 74 при използване на p-нитрофенилов естер на N-CBZ-(S)-фенилаланин.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.41 - 7.19 (m, 10H), 6.77 - 6.46 (m, 3H), 5.70 (d, 1H), 5.14 - 5.04 (m, 2H), 4.76 - 4.69 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.93 - 2.99 (c, 6H), 2.53 (d, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 6H), 1.62 - 1.56 (m, 2H), 1.06 (dd, 3H), 0.67 and 0.28 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 602.3 (m+1).

Пример 99

$R^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{Ph}$;

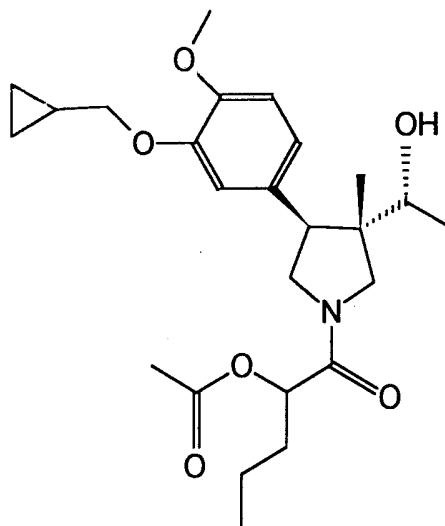
(2R)-1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-амино-3-фенилпропан-1-он

Получава се от съединението от пример 98 чрез метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 MHz, смес от ротомери) δ : 7.42 - 7.26 (m, 5H), 6.88 - 6.65 (m, 3H), 4.80 - 4.78 (m, 1H), 4.42 - 4.39 (m, 1H), 3.89 - 2.42

(с, 13H), 1.89 - 1.79 (m, 6H), 1.64 - 1.62 (m, 2H), 0.99 (dd, 3H), 0.69 and 0.21 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 467.0 (m+1).



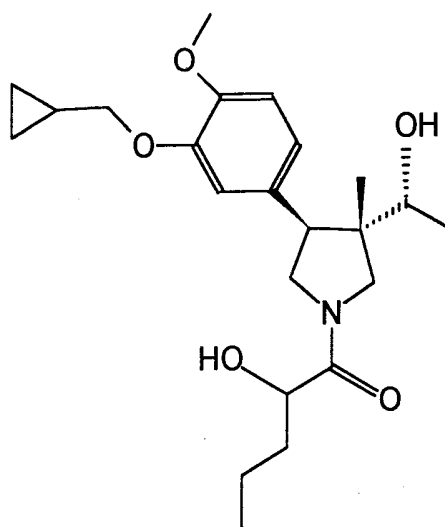
Пример 100

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OAc})\text{C}_4\text{H}_9$

2-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-хидроксиетил]-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил]-2-оксо-1-пропилетил ацетат

Междинно съединение 67 (46 мг, 0.15 ммол) се превръща по метода с базата на Hunig съгласно междинно съединение 74 и при използване на (±)-2-ацетоксипропионил хлорид (29 мг, 0.165 ммол) в съединението от пример 100 (36 мг, 54 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.86 - 6.69 (m, 3H), 5.30 - 5.02 (m, 1H), 4.17 - 4.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.82 - 3.18 (m, 5H), 3.08 and 2.97 (singlets, 2H, rotomers), 2.13 and 2.11 (singlets, 2H, rotomers), 1.95 - 1.23 (m, 5H), 1.20 - 1.14 (m, 2H), 1.00 - 0.92 (m, 3H), 0.76 and 0.72 (doublets, 2H, rotomers), 0.62 (m, 2H), 0.36 (m, 2H).



Пример 101

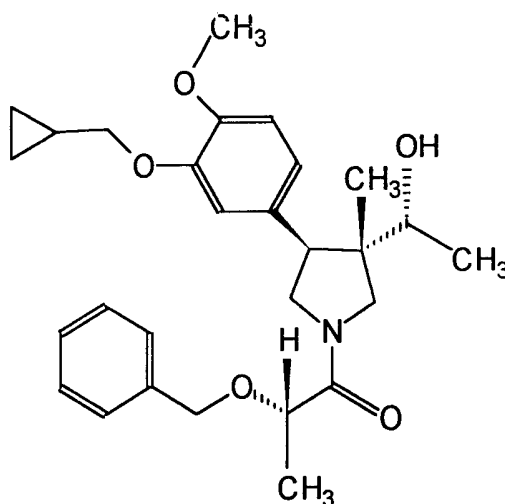
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OH})\text{C}_4\text{H}_9$

1-{(3S,4S)- 3-((1R)-1- хидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-хидроксипентан-1-он

Съединението от пример 100 (36 мг, 80 мкмола) се подлага на LiOH хидролизния метод от междинно съединение 5 за да се получи съединението от пример 101 като прозрачен филм (30 мг, 90 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.85 - 6.73 (m, 3H), 4.23 (m, 1H), 4.07 - 2.98 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 1.71 - 1.23 (m, 5H), 1.16 (m, 3H), 0.96 (m, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.62 (m, 2H), 0.37 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 406.5 (m+1).



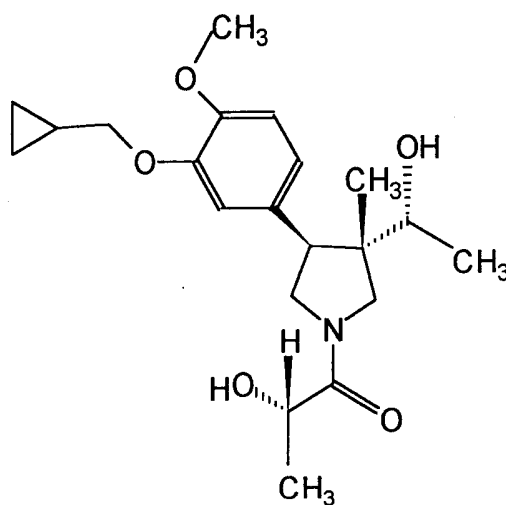
Пример 102

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{S})\text{-COC}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2\text{Ph}$

1-{(3S,4S)- 3-((1R)-1- хидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}- (2S)-2-(фенилметокси)пропан-1-он

Междинно съединение 67 (46 мг, 0.15 ммол) се превръща чрез метода с базата на Hunig на междинно съединение 74 и при използване на (2S)-2-(фенилметокси)пропаноил хлорид (59 мг, 0.3 ммол) в съединението от пример 102 (54 мг, 77 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.40 - 7.25 (m, 5H), 6.82 - 6.77 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.63 (dd, 1H), 4.49 (dd, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.98 - 3.38 (m, 8H), 3.82 (s, 3H), 3.07 and 2.96 (singlets, 1H, rotomers), 1.43 (m, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.17 and 1.10 (doublets, 3H, rotomers), 0.72 and 0.70 (singlets, 3H, rotomers), 0.62 (m, 2H), 0.37 (m, 2H).



Пример 103

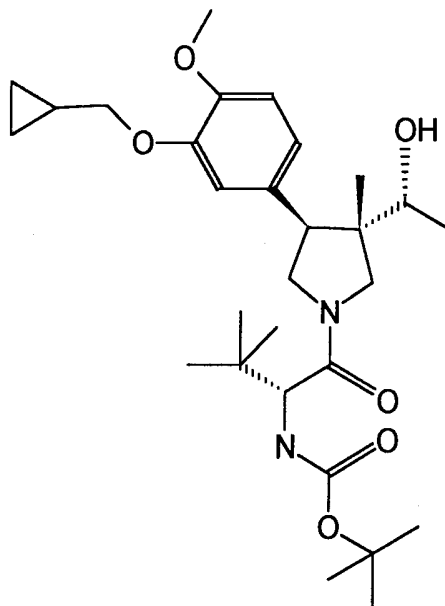
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{S})\text{-COC}(\text{CH}_3)\text{OH}$

1-{(3S,4S)- 3-((1R)-1- хидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}- (2S)-2-(хидрокси)пропан-1-он

Получава се от съединението от пример 102 (54 мг, 0.12 ммол) чрез дебензилиращия метод от междинно съединение 31 за да се получи съединението от пример 103 като прозрачно масло (45 мг, 100 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.84 - 6.73 (m, 3H), 4.44 (m, 1H), 4.06 - 3.16 (m, 8H), 3.82 (s, 3H), 2.99 (d, 1H), 1.38 (m, 3H, rotomers), 1.30 (m, 1H), 1.18 (m, 3H, rotomers), 0.78 and 0.76 (singlets, 2H, rotomers), 0.62 (m, 2H), 0.36 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 378.7 (m+1).



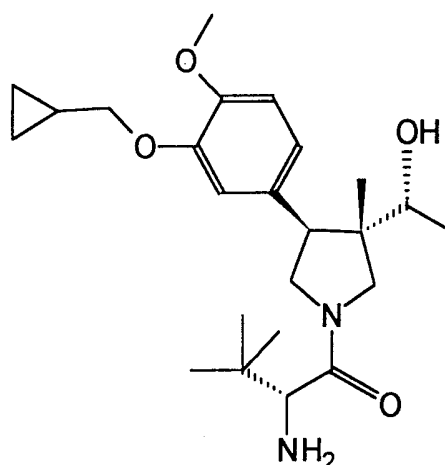
Пример 104

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{t-Bu})\text{NHCO}_2\text{t-Bu}$

N-((1R)-2-((3S,4S)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил)-1-(трет.-бутил)-2-оксоетил)(трет.-бутоксикарбоксамид

Междинно съединение 67 (46 мг, 0.15 ммол) се превръща чрез метода на EDCI купелуване от пример 27 при използване на Вос-D-т-бутилглицин (35 мг, 0.15 ммол) за да се получи съединението от пример 104 като бяло шуплесто вещество (62 мг, 80 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.85 - 6.79 (m, 2H), 6.72 - 6.64 (m, 1H), 4.36 - 4.00 (m, 3H, rotomers), 3.83 (s, 3H), 3.79 (d, 2H), 3.67 - 3.12 (m, 4H, rotomers), 1.44 and 1.41 (singlets, 9H, rotomers), 1.32 (m, 1H), 1.22 - 1.16 (m, 3H), 1.06 and 1.01 (singlets, 9H, rotomers), 1.02 (m, 3H), 0.73 and 0.63 (singlets, 3H, rotomers), 0.61 (m, 2H), 0.36 (m, 2H).



Пример 105

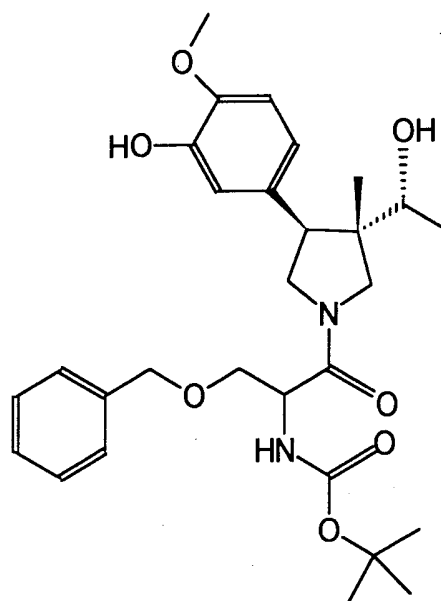
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{t-Bu})\text{NH}_2$

(2R)-1-[(3S,4S)-3-[(1R)-1-хидроксиетил]-4-[3-(циклопропил-метокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил]-2-амино-3,3-диметилбутан-1-он

Към разтвор на съединението от пример 104 (62 мг, 0.12 ммол) в метиленхлорид (1.5 мл) при стайна температура и бъркане в колба със запушалка се прибавя трифлуороцетна киселина (77 мкл, 1 ммол). След като се бърка една нощ, реакционната смес се концентрира под вакуум за да даде суровия продукт, който изглежда да съдържа трифлуороцетатен естер като онечистване. Суровият продукт се разтворя в 3:2 тетраhydroфуран : вода (1.5 мл) при стайна температура в запушена колба при бъркане се прибавя LiOH монохидрат (42 мг, 1 ммол). След 1 час сместа се разпределя между етилацетат (15 мл) и вода (15 мл). Органичният слой се изолира, суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум за да даде съединението от пример 105 като бяло шуплесто вещество (35 мг, 70 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.85 - 6.82 (m, 2H), 6.78 - 6.73 (m, 1H), 4.01 - 3.30 (m, 9H), 3.83 (s, 3H), 1.18 and 1.12 (doublets, 3H, rotomers), 1.06 and 1.02 (singlets, 3H, rotomers), 0.78 and 0.68 (singlets, 3H, rotomers), 0.63 (m, 2H), 0.37 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 419.4 (m+1).



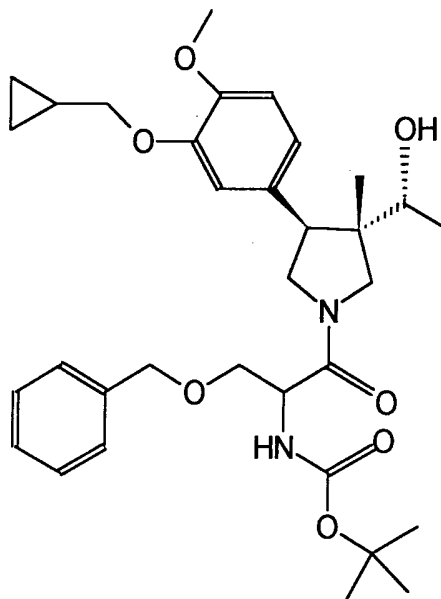
Пример 106

$R^1 = H$; $R^3 = (R)\text{-COCH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph})\text{NHCO}_2t\text{-Bu}$

N-{2-[(3S,4S)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-(3-хидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил] (1R)-2-оксо-1-[(фенилметокси)метил]етил}(трет.-бутокси)карбоксамид

Към разтвор на N-Вос-О-бензил-D-серин (2.95 г, 10 ммoла) в тетраhydroфуран (50 мл) при -78°C в атмосфера на азот се прибавя при бъркане N-метил морфолин (3.3 мл, 30 ммoла) последвано от изобутил хлороформиат (1.3 мл, 10 ммoла). След като се бърка 30 минути чрез канюла се прибавя разтвор/суспензия на междинно съединение 70 (2.51 г, 10 ммoла) в тетраhydroфуран (50 мл). Реакционната смес се бърка 2 часа при -78°C след това се затопля до 0°C за два часа. Реакционната смес се частично концентрира чрез ротационно изпаряване до приблизително 25 мл и се разпределя между етилацетат (250 мл) и 2 N HCl (250 мл). Органичният слой се промива с 2N HCl (2 x 250 мл), с наситен разтвор на натриев бикарбонат (3 x 250 мл) и с наситен разтвор на натриев хлорид (1x 250 мл). Органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум за да даде съединението от пример 106 като жълто масло (4.2 г, 79 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 - 7.21 (m, 5H), 6.81 - 6.63 (m, 2H), 5.81 (br s, 1H), 5.47 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.00 - 3.40 (m, 83.83H), 3.84 and 3.82 (singlets, 3H, rotomers), 1.43 and 1.41 (singlets, 9H, rotomers), 1.13 and 1.06 (doublets, 3H, rotomers), 0.95 (m, 1H), 0.73 and 0.045 (singlets, 3H, rotomers).



Пример 107

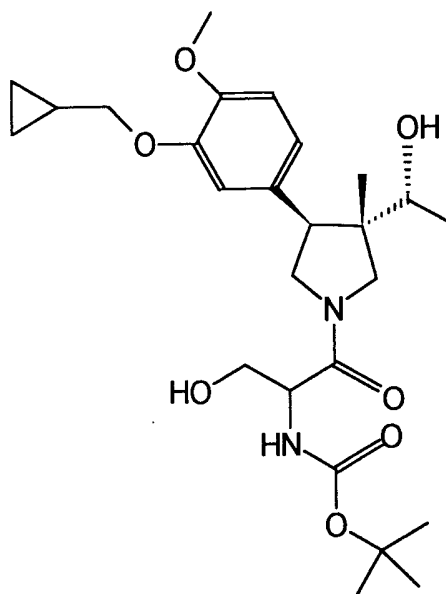
$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph})\text{NHCO}_2\text{t-Bu}$

N-(2-((3S,4S)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил})(1S)-2-оксо-1-((фенилметокси)метил)етил}(трет.-бутокси)карбоксамид

Към разтвор на съединението от пример 106 (4.2 г, 7.9 ммол) в диметилформаид (24 мл) при стайна температура и бъркане, под атмосфера на азот се прибавя прахообразен калиев карбонат (5.45 г, 39.5 ммол) последвано от бромометилциклопропан (1.53 мл, 15.8 ммол). Суспензията се затопля до 65°C за 4 часа, след това се прибавя още бромометилциклопропан (1.53 мл, 15.8 ммол). Реакционната смес се бърка още 16 часа при 65°C , след това се охлажда до стайна температура и се разпределя между етилацетат (500 мл) и вода (500 мл). Органичният слой се промива с вода (3 x 500 мл) и с наситен разтвор на натриев хлорид (1 x 500 мл), суши се над магнезиев сулфат, филтрува се

и се концентрира под вакуум. Суровият продукт се разпределя на две партии и се хроматографира върху Biotage 40M колона с 1/1 етилацетат/хексан за да даде след събиране на фракциите и концентриране под вакуум съединението от пример 107 (2.11 г, 46 %). Идентифицира се с висок R_f диалкилиран продукт като главно онечистване.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 - 7.22 (m, 5H), 6.81 - 6.71 (m, 2H), 5.42 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.04 - 3.44 (m, 10H), 3.83 and 3.81 (singlets, 3H, rotomers), 1.42 and 1.43 (singlets, 9H, rotomers), 1.32 (m, 1H), 1.16 and 1.06 (doublets, 3H, rotomers), 0.76 and 0.45 (singlets, 3H, rotomers), 0.62 (m, 2H), 0.37 (m, 2H).



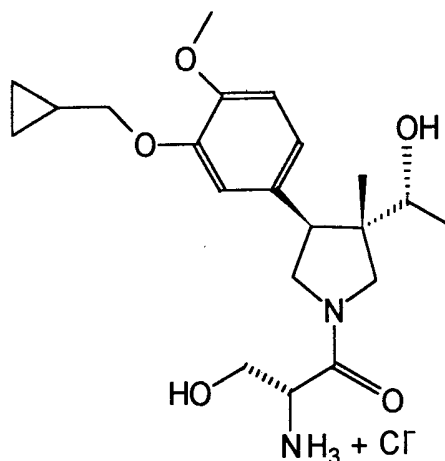
Пример 108

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{NHCO}_2\text{t-Bu}$

N-(2-((3S,4S)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил})-(1R)-1-(хидроксиметил)-2-оксоетил) (трет.-бутоксикарбоксамид

Съединението от пример 107 се подлага на метода на дебензилиране от междинно съединение 31 за да се получи съединението от пример 108 като бяло шуплесто вещество (1.75 г, 100 %)

^1H ЯМР (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 6.83 - 6.71 (m, 3H), 5.70 (br d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.09 - 3.38 (m, 10H), 3.83 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.33 (m, 1H), 1.18 (m, 3H), 0.73 (d, 3H), 0.62 (m, 2H), 0.37 (m, 2H).



Пример 109

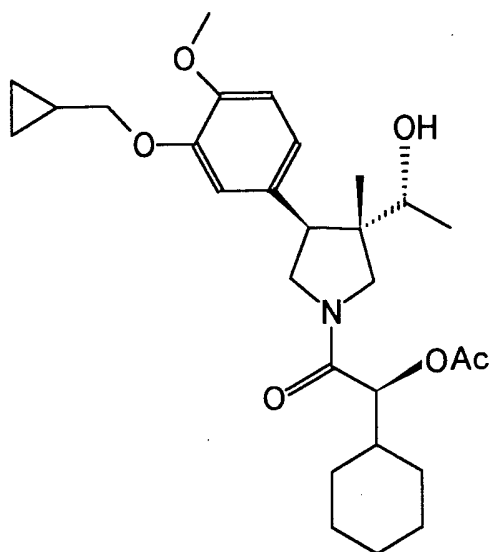
$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{NH}_2$

1-{(3S,4S)- ((1R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}(2R)-2-амино-3-хидроксипропан-1-он хидрохлорид

Към разтвор на съединението от пример 108 (1.75 г, 3.6 ммол) в диоксан (16 мл) при бъркане и стайна температура под сушилна тръбичка се прибавя 4N HCl в диоксан (16 мл). Бистрият разтвор се бърка 4 часа след това се концентрира под вакуум за да даде съединението от пример 109 като светлокафяво шуплесто вещество (1.5 г, 97 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.85 - 6.76 (m, 3H), 4.36 (m, 1H), 4.13 - 3.31 (m, 10H), 3.84 (s, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.17 and 1.12 (doublets, 3H, rotomers), 1.77 and 1.75 (singlets, 3H, rotomers), 0.62 (m, 2H), 0.36 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 393.4 ($m+1$).



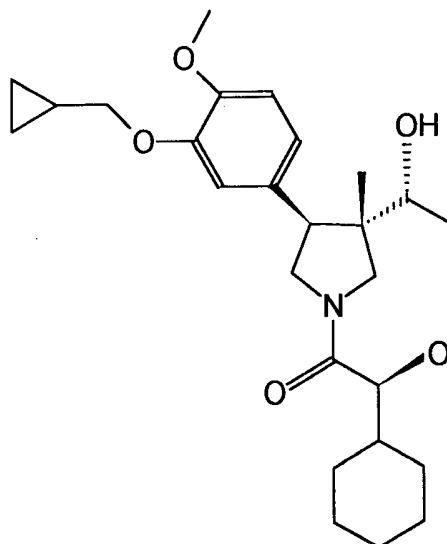
Пример 110

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (S)\text{-COCH(OAc)C}_6\text{H}_{11}$

2-{3- ((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}(1S)-1-циклохексил-2-оксоетил ацетат

Междинно съединение 67 (91 мг, 0.6 ммол) се купелува с базата на Hunig по метода на междинно съединение 74 като се използва (S)-(+)-хлорид на ацетоксихексахидробадемената киселина (100 мкл, 4.98 M в метиленхлорид, 1.7 екв) за да даде съединението от пример 110 като безцветно, прозрачно масло (89 мг, 61 %).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 488.6 (m+1).



Пример 111

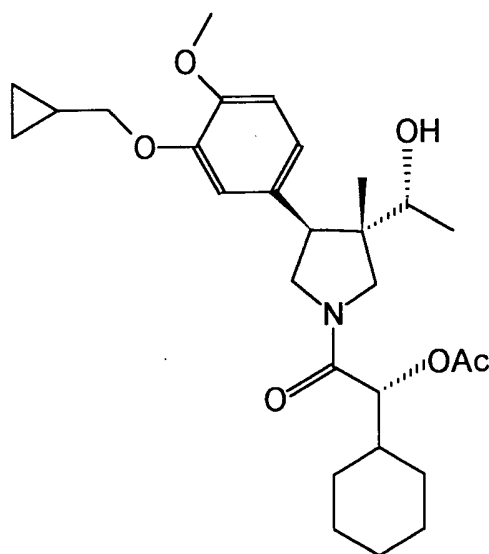
 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (S)\text{-COCH(OH)C}_6\text{H}_{11}$

1-{3- ((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}(2S)-2-циклохексил-2-хидроксиетан-1-он

Съединението от пример 110 се подлага на метода на хидролиза с LiOH от междинно съединение 5 за да даде съединението от пример 111 като бистър, безцветен филм (44 мг, 54 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.80 - 6.78 (m, 3H), 3.88 - 3.52 (с, 10H), 3.34 - 3.26 (dd, 1H), 2.98 (d, 1H), 2.12 (br s, 1H), 1.77 - 1.10 (с, 16H), 0.75 - 0.73 (d, 3H), 0.62 - 0.59 (m, 2H), 0.34 - 0.31 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 446.6 (m+1).



Пример 112

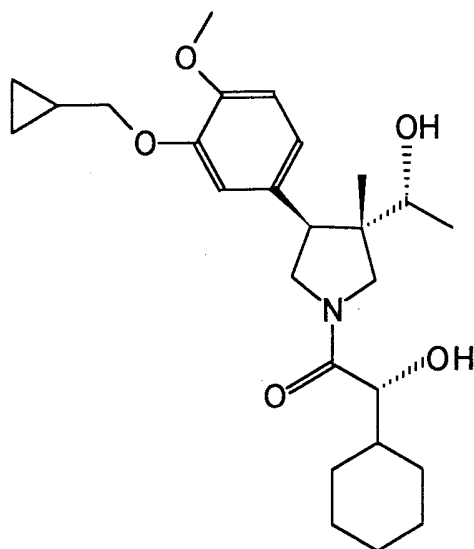
 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (R)\text{-COCH(OAc)C}_6\text{H}_{11}$

(1R)-2-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-1-циклохексил-2-оксоетил ацетат

Междинно съединение 67 (76 мг, 0.25 ммол) се купелува с базата на Hunig по метода на междинно съединение 74 като се използва (R)-(-)-хлорид на ацетоксихексахидробадемената киселина (100 мкл, 4.16 M в

метиленхлорид, 1.7 екв) за да даде съединението от пример 112 като безцветно, прозрачно масло (75 мг, 62 %).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 488.7 (m+1).



Пример 113

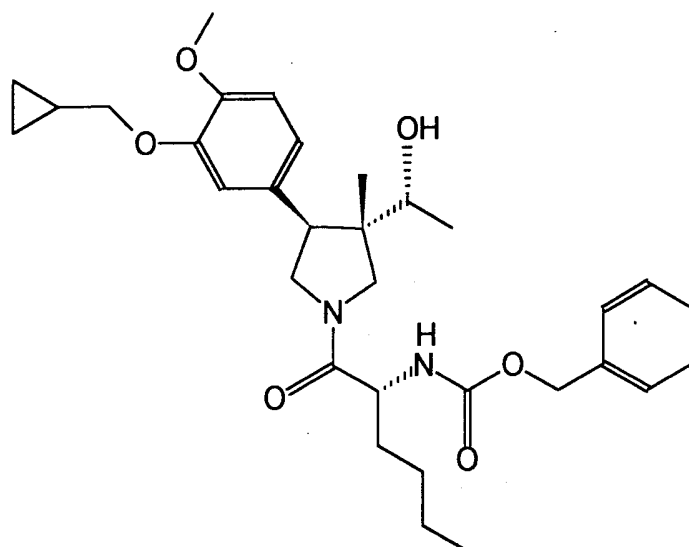
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (R)\text{-COCH(OH)C}_6\text{H}_{11}$

(2R)-1-{3- ((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропил-метокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-циклохексил-2-хидроксиетан-1-он

Съединението от пример 112 се подлага на метода на хидролиза с LiOH от междинно съединение 5 за да даде съединението от пример 113 като прозрачен, безцветен филм (35 мг, 51 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.81 - 6.73 (m, 3H), 3.85 - 3.59 (с, 11H), 2.99 - 2.98 (d, 1H), 2.03 - 1.15 (с, 17H), 0.73 (s, 3H), 0.64 - 0.60 (m, 2H), 0.35 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 446.5 (m+1).



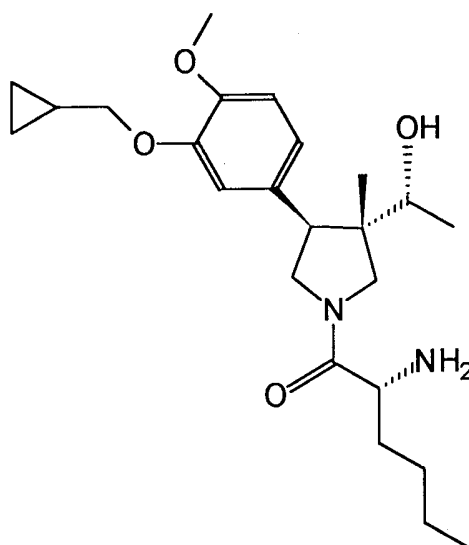
Пример 114

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{C}_4\text{H}_9)\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$;

N-((1R)-2-{3-((1R)-1- хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-1-бутил-2-оксоетил)(фенилметокси)карбоксамид

Междинно съединение 67 (41 мг, 0.013 ммол) се превръща чрез базата на Hunig по метода от междинно съединение 74 при използване на Z-D-Nle-ONp (57 мг, 0.15 ммол, 1.1 екв.) в съединението от пример 114, представляващо бистро, безцветно масло (29.9 мг, 40 %)

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 553.6 (m+1).



Пример 115

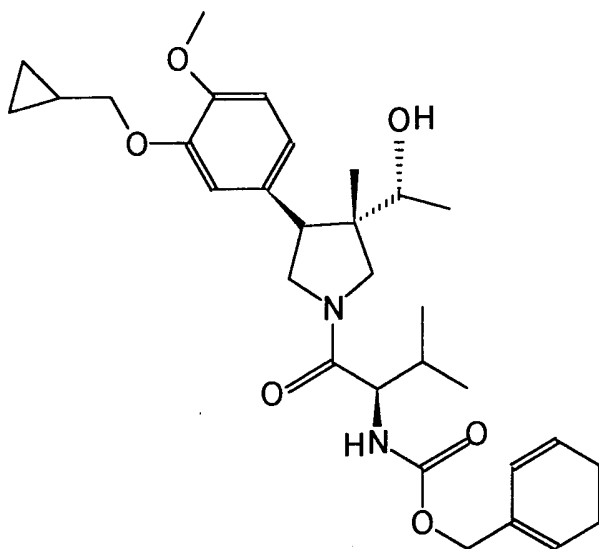
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{C}_4\text{H}_9)\text{NH}_2$;

(2R)-1-{3- ((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропил-метокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-аминохексан-1-он

Съединението от пример 114 (29.9 мг, 0.054 ммол) се подлага на метод на дебензилиране от междинно съединение 31 за да се получи съединението от пример 115 като бял прах (18.8 мг, 83 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.83 - 6.62 (m, 3H), 4.17 - 4.08 (m, 2H), 3.85 - 3.61 (с, 9H), 3.32 - 3.29 (t, 1H), 3.13 - 3.11 (d, 1H), 2.04 - 1.78 (m, 3H), 1.52 - 1.21 (с, 10H), 0.92 - 0.88 (t, 3H), 0.62 - 0.58 (m, 5H), 0.34 - 0.30 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 419.4 (m+1).



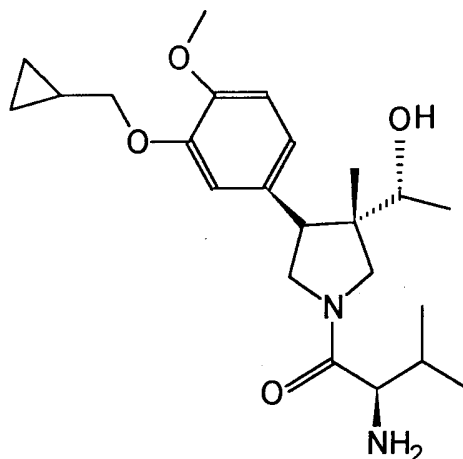
Пример 116

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{i-Pr})\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$;

N-((1R)-2-{3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-1-(метилетил)-2-оксоетил)(фенилметокси)карбоксамид

Междинно съединение 67 (41 мг, 0.013 ммол) се превръща чрез базата на Hunig по метода от междинно съединение 74 при използване на Z-D-Val-OSu (52.2 мг, 0.15 ммол, 1.1 екв.) в съединението от пример 116, представляващо бистро, безцветно масло (64.8 мг, 89 %)

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.35 - 7.32 (m, 5H), 6.81 - 6.69 (m, 3H), 5.65 - 5.61 (t, 3H), 5.28 - 5.01 (m, 2H), 4.34 - 2.78 (m, 10H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.31 - 0.91 (c, 8H), 0.71 - 0.68 (d, 3H), 0.64 - 0.59 (m, 2H), 0.38 - 0.31 (m, 2H).



Пример 117

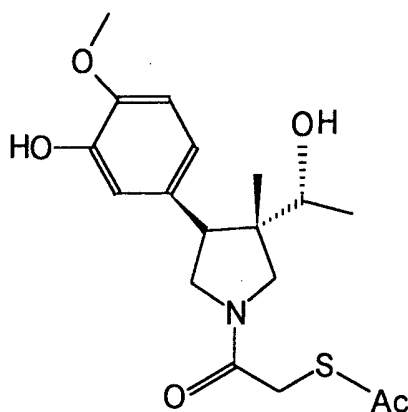
$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{i-Pr})\text{NH}_2$;

(2R)-1-{3- ((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропил-метокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-амино-3-метилбутан-1-он

Съединението от пример 116 (64.8 мг, 0.120 ммол) се подлага на метод на дебензилиране от междинно съединение 31 за да се получи съединението от пример 117 като прозрачно твърдо вещество (38.9 мг, 80 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.77 - 6.59 (m, 3H), 4.41 (s, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 2H), 3.85 - 3.60 (c, 9H), 3.24 (s, 1H), 3.15 - 3.13 (d, 1H), 2.40 (br s, 1H), 1.29 - 1/14 (m, 11H), 0.62 - 0.58 (m, 5H), 0.33 - 0.29 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 405.5 (m+1).



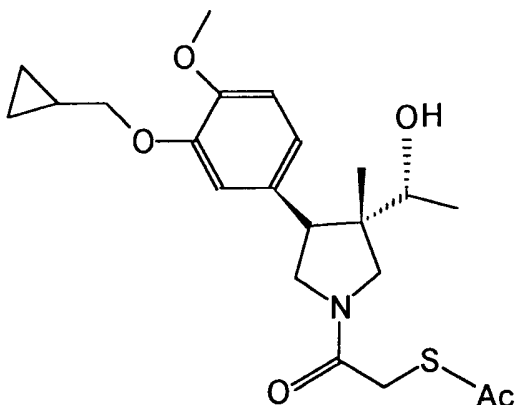
Пример 118

$R^1 = H$; $R^3 = (R)\text{-COCH}_2\text{SAc}$

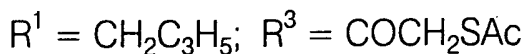
1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-хидрокси-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил]-2-ацетилтиоетан-1-он

Междинно съединение 70 (173 мг, 0.694 ммол) се разтваря в диоксан (2 мл) и се прибавя 1 М разтвор на калиев карбонат на капки. Прибавя се киселинния хлорид на ацетоксимеркаптооцетната киселина (100 мкл, 13.9 М в диоксан; 2 екв.) и разтворът се бърка енергично 1 час. Разтворът се разрежда с етилацетат (30 мл), органичният слой се промива с 1 М разтвор на калиев карбонат (20 мл) и след това със солев разтвор (20 мл). Органичният слой се суши над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Полученото масло се хроматографира върху колона със силикагел (1:1 етилацетат : хексани) за да даде безцветно, бистро масло (34 мг, 13 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.85 - 6.82 (m, 3H), 3.92 - 3.98 (c, 12H), 2.39 (s, 3H), 1.15 - 1.11 (t, 3H), 0.75 - 0.73 (d, 3H).



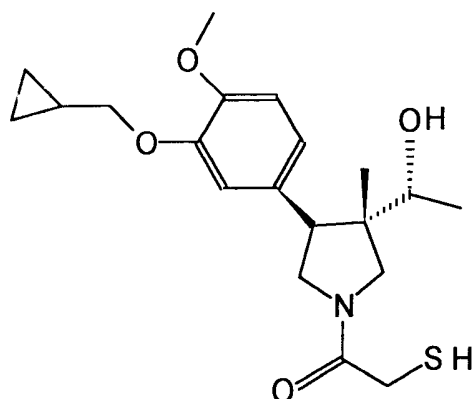
Пример 119



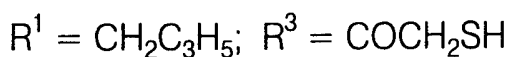
1-{3- ((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-ацетилтиоетан-1-он

Към колба съдържаща безводен калиев карбонат (52 мг, 9.37 ммол, 4.0 екв.) в атмосфера на азот се прибавя разтвор на съединението от пример 118 (34 мг, 0.093 ммол, 1 екв.) в безводен диметилформамид (1 мл). Чрез спринцовка към сместа се прибавя циклопропилметил бромид (40 мкл, 0.37 ммол, 4.0 екв.). Суспензията се бърка при 65° С една нощ. Реакционната смес се охлажда до стайна температура и се разрежда с вода (50 мл). Водният разтвор се екстрахира с етилацетат (3 x 30 мл) и събраните органични слоеве се промиват със солев разтвор (50 мл) след което се сушат над натриев сулфат, филтруват се и се концентрират под вакуум. Полученото масло се пречиства чрез препаративна ТСХ (100 % етилацетат) за да се получи бистро, безцветно масло (13.9 мг, 36 %).

¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃, смес от ротомери) δ: 7.10 - 6.75 (m, 3H), 3.91 - 3.32 (с, 11H), 2.64 - 2.61 (m, 2H), 2.38 - 2.30 (d, 3H), 1.82 - 1.50 (br s, 2H), 1.38 - 1.04 (m, 2H), 0.75 (s, 3H), 0.58 - 0.55 (m, 2H), 0.27 - 0.23 (m, 2H).



Пример 120

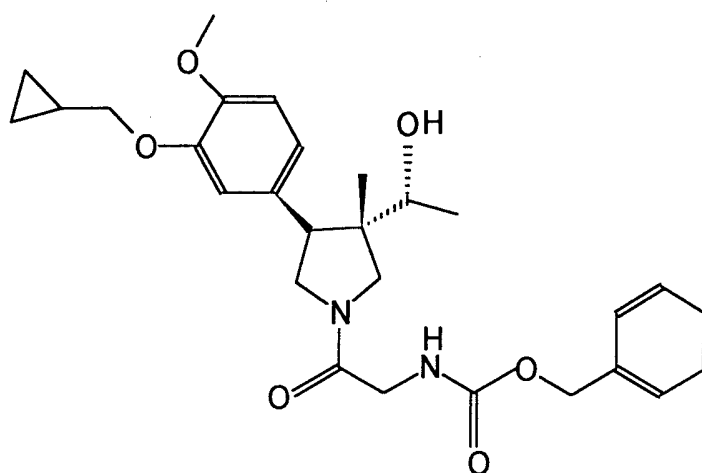


1-{3- ((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-сулфанилетан-1-он

Съединението от пример 119 (13.9 мг, 0.0329 ммол) се подлага на метода на хидролизиране с LiOH от междинно съединение 5 за да се получи бистро, безцветно масло (7.2 мт, 58 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.86 - 6.75 (m, 3H), 3.83 - 3.11 (c, 13H), 2.60 - 2.56 (d, 2H), 1.39 - 0.85 (m, 4H), 0.76 - 0.74 (m, 3H), 0.58 - 0.565 (m, 2H), 0.35 - 0.24 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 380.5 (m+1).



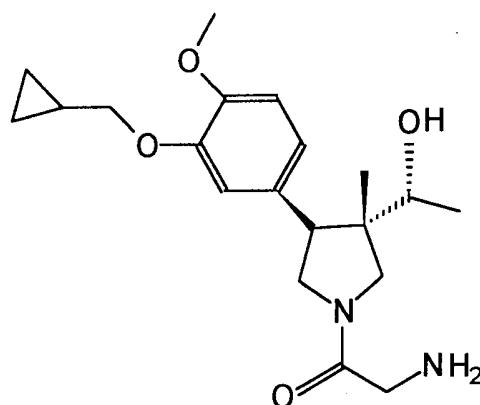
Пример 121

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3 = \text{CO CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$;

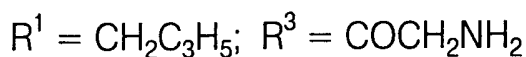
N-(2-{3-((1R)-1- хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-оксоетил) (фенилметокси)карбоксамид

Междинно съединение 67 се превръща чрез базата на Hunig по метода от междинно съединение 74 при използване на N-CBZ-глицин p-нитрофенилов естер за да даде съединението от пример 121.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.42 - 7.28 (m, 5H), 6.83 - 6.75 (m, 3H), 5.87 - 5.80 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.08 - 3.15 (c, 13H), 1.39 - 1.24 (m, 1H), 1.14 (t, 3H), 0.73 (d, 3H), 0.66 - 0.59 (m, 2H), 0.39 - 0.31 (m, 2H).



Пример 122

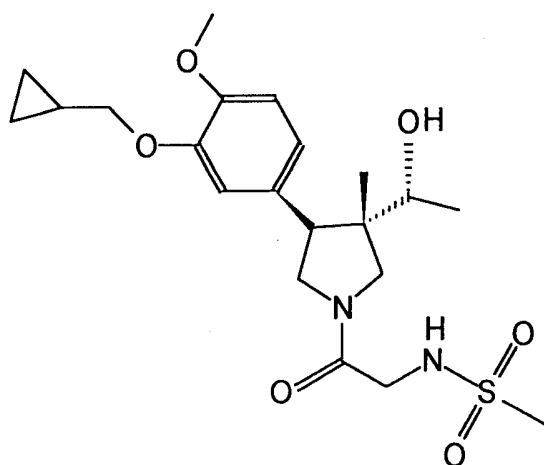


1-{3- ((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-аминоетан-1-он

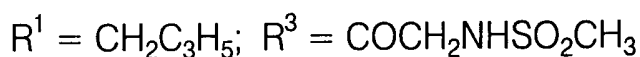
Съединението от пример 121 се подлага на метода на дебензилиране от междинно съединение 31 за да се получи съединението от пример 122.

^1H ЯМР (400 MHz, метанол- d_4 , смес от ротомери) δ : 6.94 - 6.84 (m, 3H), 4.01 - 3.27 (с, 13H), 1.29 - 1.18 (m, 3H), 0.79 - 0.73 (m, 3H), 0.62 - 0.55 (m, 2H), 0.35 - 0.29 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 363.2 (m+1).



Пример 123



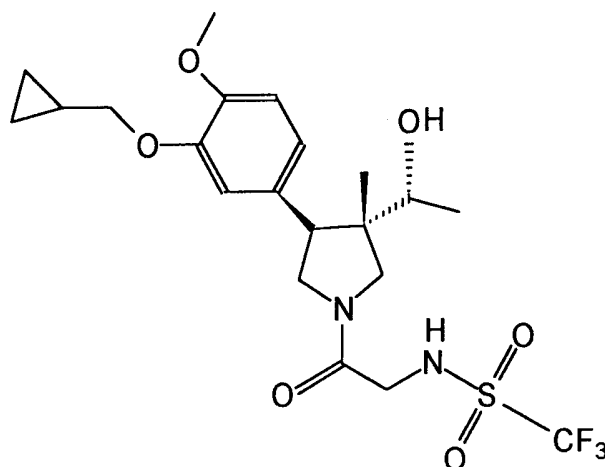
1-{3- ((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-(метансулфонил)етан-1-он

[(метилсулфонил)амино]етан-1-он

При ацилиране на съединението от пример 122 чрез базата на Hunig по купелуващия метод от междинно съединение 74 и при използване на метан-сулфонил хлорид се получава съединението от пример 123.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.86 - 6.75 (m, 3H), 5.48 - 5.42 (m, 1H), 4.00 - 3.57 (c, 11H), 3.46 and 3.15 (d and d, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.67 (dd, 1H), 1.36 - 1.24 (m, 1H), 1.16 (t, 3H), 0.76 (d, 3H), 0.66 - 0.60 (m, 2H), 0.39 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 441.3 (m+1).



Пример 124

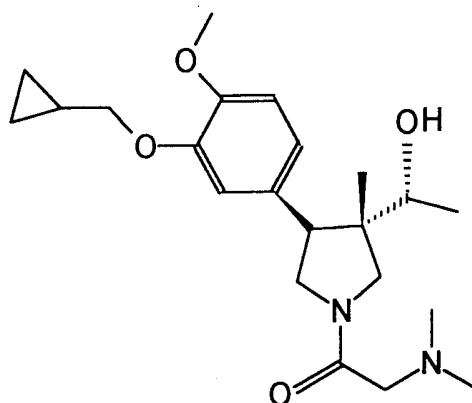
$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{NHSO}_2\text{CF}_3$

1-{3- ((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-[[(трифлуорометил)сулфонил]амино}етан-1-он

Съединението от пример 124 се получава от съединението от пример 122 чрез купелуващия метод с базата на Hunig съгласно междинно съединение 74 при използване на трифлуорометансулфонил хлорид.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.86 - 6.77 (m, 3H), 4.11 - 3.10 (c, 13H), 1.15 (t, 3H), 0.76 (d, 3H), 0.66 - 0.60 (m, 2H), 0.40 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 495.3 (m+1).



Пример 125

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{NMe}_2$

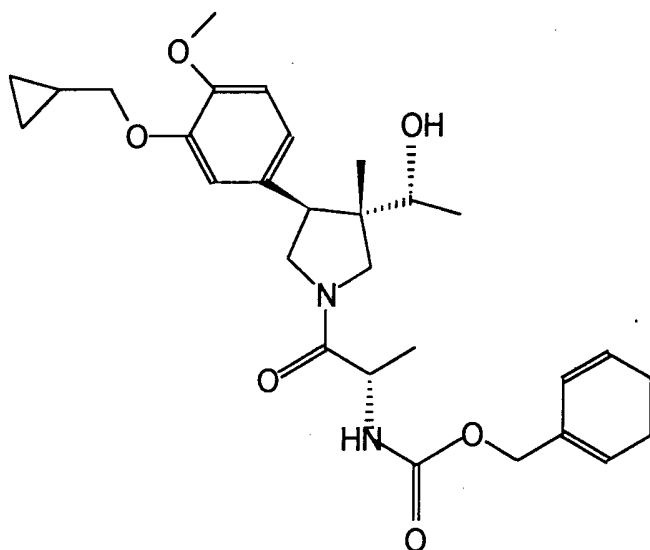
1-{3- ((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-диметиламино)-етан-1-он

Купелуваща реакция с EDCI в твърда фаза

Реакционен съд, снабден с пропелерна бъркалка, се зарежда с EDC смола (164 мг, 0.082 ммол, 0.5 ммол/г), NMP (2 мл) и N,N-диметилглицин (20 мг, 0.143 ммол). Получената смес се оставя да се бърка при стайна температура един час. След това се прибавя междинно съединение 67 и сместа се бърка при стайна температура 20 часа и след това се филтрува. Смолата се промива няколкократно с NMP. Промивките и филтрата се събират и се подлагат на отдестилиране на разтворителя под намалено налягане. Остатъкът се пречиства чрез Biotage (12S патрон , 5 % метанол/метиленхлорид/0.1 % амоняк) за да се получат 8 мг (25 %) прозрачен филм.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.87 - 6.72 (m, 3H), 4.07 - 2.97 (с, 13H), 2.35 (d, 6H), 1.35 - 1.25 (m, 1H), 1.17 (t, 3H), 0.74 and 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 391.5 (m+1).



Пример 126

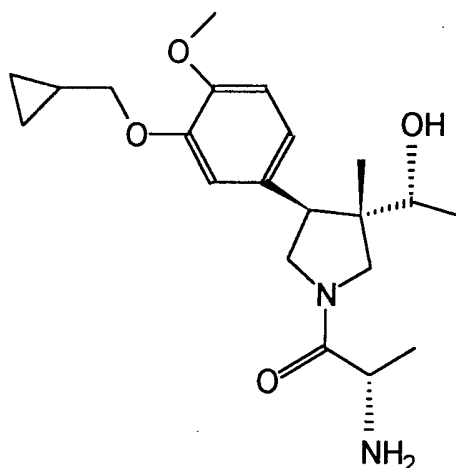
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (S)\text{-COCH(Me)NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

N-(2-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(1S)-1-метил-2-оксоетил)(фенилметокси)-карбоксаимид

При ацилиране на междинно съединение 67 по метода на купелуваща реакция с EDCI в твърда фаза съгласно пример 125 с Z-Ala-ONp се получава съединението от пример 126.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.38 - 7.26 (m, 5H), 6.84 - 6.74 (m, 3H), 5.86 (dd, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 2H), 4.56 (quintet, 1H), 3.87 - 3.32 (c, 11H), 1.43 - 1.34 (dd, 3H), 1.33 - 1.24 (m, 1H), 1.13 (d, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.66 - 0.59 (m, 2H), 0.37 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 511.7 (m+1).



Пример 127

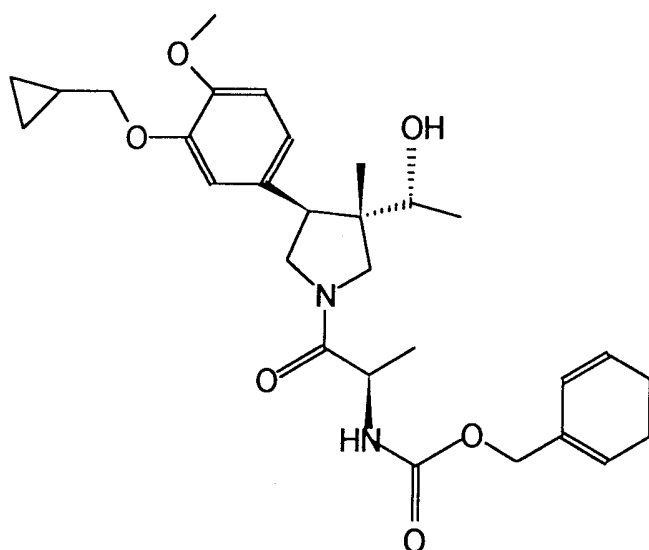
 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (S)\text{-COCH}(\text{Me})\text{NH}_2$

1-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(2S)-2-аминопропан-1-он

Съединението от пример 126 се подлага на метода от междинно съединение 31 за да се получи съединението от пример 127.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 8.44 - 8.16 (br s, 2H), 6.82 - 6.56 (m, 3H), 4.53 - 3.02 (c, 12H), 1.43 - 1.34 (dd, 3H), 1.33 - 1.24 (m, 1H), 1.13 (d, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.66 - 0.59 (m, 2H), 0.37 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 377.3 ($m+1$).



Пример 128

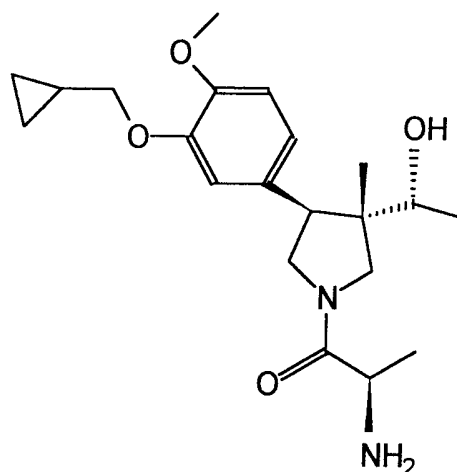
 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (R)\text{-COCH}(\text{Me})\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

N-((R)-2-{3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-1-метил-2-оксоетил)(фенилметокси)-карбоксамид

Получава се при ацилиране на междинно съединение 67 с Z-Ala-OSu по метода съгласно пример 7

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.40 - 7.28 (m, 5H), 6.85 - 6.74 (m, 3H), 5.80 (t, 1H), 5.10 (d, 2H), 4.57 - 4.47 (m, 1H), 3.99 - 3.12 (c, 11H), 1.40 - 1.24 (m, 4H), 1.14 (d, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.66 - 0.59 (m, 2H), 0.38 - 0.31 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 511.6 (m+1).



Пример 129

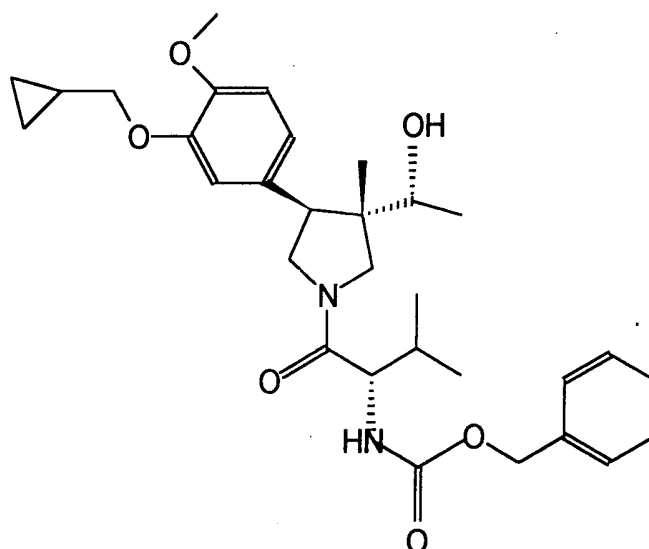
$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{Me})\text{NH}_2$

(2R)-1-{3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-аминопропан-1-он

Съединението от пример 128 се подлага на дебензилиране по метода от междинно съединение 31.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 8.60 - 8.27 (br m, 3H), 6.87 - 6.58 (m, 3H), 4.75 - 3.10 (c, 12H), 1.74 - 1.59 (m, 3H), 1.33 - 1.05 (m, 4H), 0.66 - 0.55 (m, 5H), 0.35 - 0.27 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 377.2 (m+1).



Пример 130

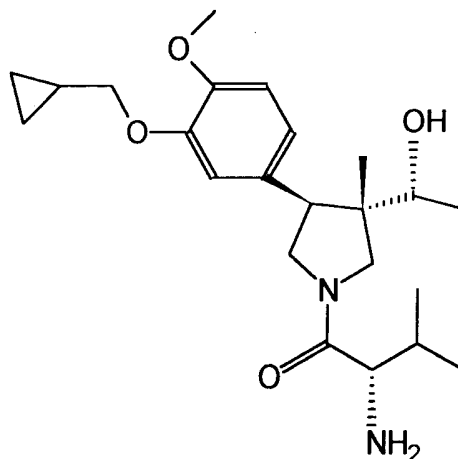
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{i-Pr})\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$;

N-(2-{3-((1R)-1- хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-
(1S)-1-(метилетил)-2-оксоетил)(фенилметокси)карбоксамид

Получава се от междинно съединение 67 чрез метода на ацилиране от пример 7 като се използва Z-Val-ONp.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.42 - 7.27 (m, 5H), 6.84 - 6.75 (m, 3H), 5.63 (dd, 1H), 5.15 - 5.02 (m, 2H), 4.40 - 4.07 (dm, 1H), 3.87 - 3.33 (c, 12H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.34 - 1.25 (m, 1H), 1.14 (t, 3H), 1.04 - 0.90 (m, 6H), 0.73 (s, 3H), 0.66 - 0.59 (m, 2H), 0.38 - 0.31 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 539.5 (m+1).



Пример 131

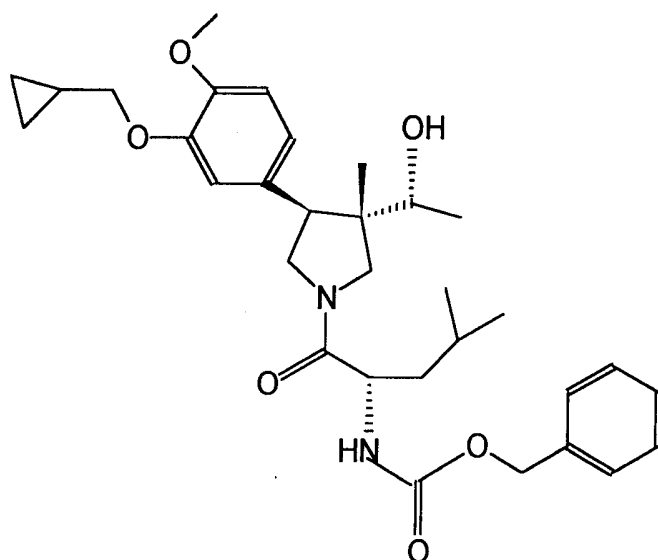
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{i-Pr})\text{NH}_2$

1-{3-((1R)-1- хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(2S)-2-амино-3-метилбутан-1-он

Получава се от съединението от пример 130 чрез метода на дебензилиран от междинно съединение 31.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 8.37 (br s, 3H), 6.82 - 6.63 (m, 3H), 4.24 - 3.53 (с, 11H), 3.19 (d, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 2H), 1.34 - 1.04 (m, 10), 0.64 (s, 3H), 0.63 - 0.56 (m, 2H), 0.36 - 0.29 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 405.4 (m+1).



Пример 132

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3)\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

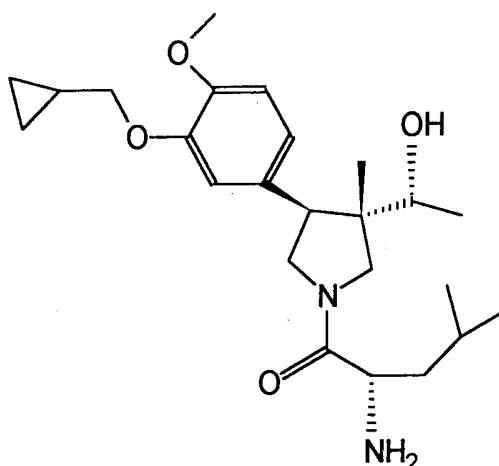
N-(2-{3-((1R)-1- хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-оксоетил) (фенилметокси) карбоксамид

Получава се от междинно съединение 67 чрез метода за ацилиране с базата на Hunig от междинно съединение 74 при използване на Z-Leu-ONp.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.43 - 7.26 (m, 5H), 6.84 - 6.75 (m, 3H), 5.61 (dd, 1H), 5.16 - 5.04 (m, 2H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 3.90

- 3.34 (с, 12H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.64 - 1.40 (m, 2H), 1.36 - 1.24 (m, 1H), 1.14 (d, 3H), 1.05 - 0.92 (m, 6H), 0.74 (d, 3H), 0.65 - 0.59 (m, 2H), 0.37 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 553.7 (m+1).



Пример 133

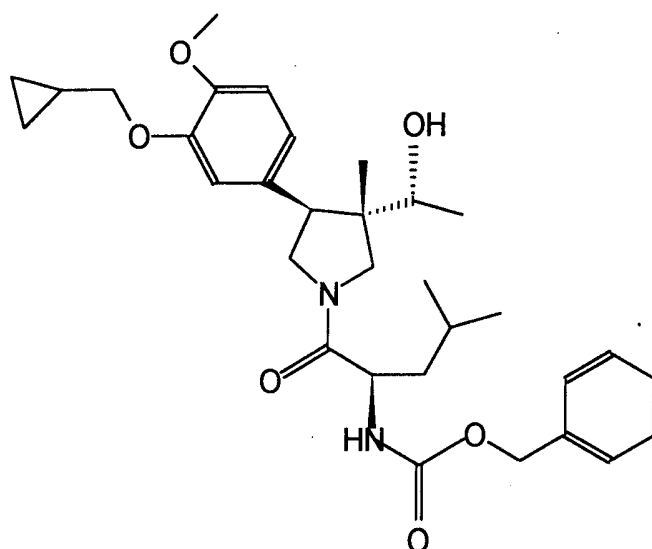
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (S)\text{-COCH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3)\text{NH}_2$

1-{3-((1R)-1- хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(2S)-2-амино-4-метилпентан-1-он

Получава се от съединението от пример 132 чрез метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

^1H ЯМР (400 MHz, метанол- d_4 , смес от ротомери) δ : 6.96 - 6.86 (m, 3H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 4.03 - 3.28 (с, 11H), 1.87 - 1.65 (m, 3H), 1.29 - 1.18 (m, 1H), 1.14 - 0.96 (m, 9H), 0.76 (d, 3H), 0.61 - 0.55 (m, 2H), 0.36 - 0.29 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 419.5 (m+1).



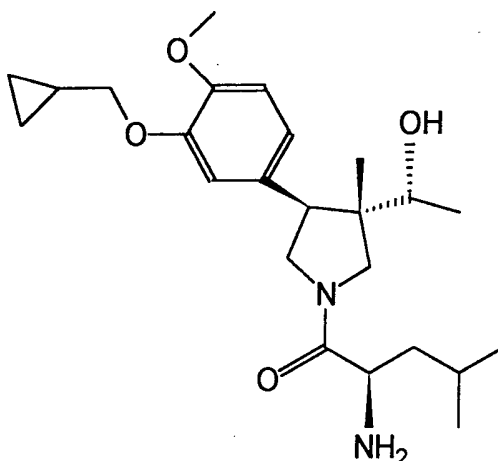
Пример 134

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3)\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$
 N-((1R)-2-{3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропил-
 метокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-1-(2-
 метилпропил)-2-оксоетил) (фенилметокси) карбоксамид

Получава се от междинно съединение 67 чрез метода за ацилиране с базата на Hunig от междинно съединение 74 при използване на Z-D-Leu-ONp.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.40 - 7.28 (m, 5H), 6.85 - 6.70 (m, 3H), 5.57 (dd, 1H), 5.14 - 5.04 (m, 2H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.11 - 3.19 (с, 11H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.60 - 1.22 (m, 3H), 1.15 (dd, 3H), 1.03 - 0.85 (m, 6H), 0.72 (d, 3H), 0.65 - 0.57 (m, 2H), 0.38 - 0.30 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 553.7 (m+1).



Пример 135

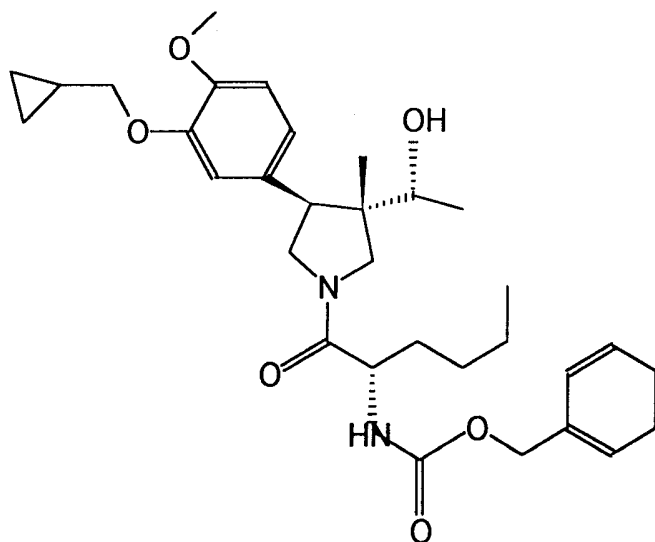
$$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5; R^3 = (R)\text{-COCH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3)\text{NH}_2$$

(2R)-1-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-амино-4-метилпентан-1-он

Съединението от пример 134 се подлага на дебензилиране по метода от междинно съединение 31.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.97 - 6.91 (m, 2H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 4.29 - 3.25 (c, 11H), 1.85 - 1.59 (m, 3H), 1.30 - 1.19 (m, 1H), 1.10 (dd, 3H), 1.06 - 0.93 (m, 6H), 0.77 (dd, 3H), 0.62 - 0.55 (m, 2H), 0.36 - 0.29 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 419.5 (m+1).



Пример 136

 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = \text{COCH}(\text{C}_4\text{H}_9)\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$;

N-(2-{3-((1R)-1- хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил}-(1S)-1-бутил-2-оксоетил)(фенилметокси)карбоксамид

Получава се от междинно съединение 67 чрез ацилиране по метода от пример 7 при използване на Z-NLeu-ONp.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.40 - 7.25 (m, 5H), 6.85 - 6.75 (m, 3H), 5.69 (dd, 1H), 5.14 - 5.05 (m, 2H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 3.87 - 3.34 (c, 11H), 1.80 - 1.54 (m, 2H), 1.43 - 1.24 (m, 5H), 1.14 (m, 3H), 0.96 - 0.85 (m, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.65 - 0.61 (m, 2H), 0.37 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 553.8 (m+1).

Пример 137

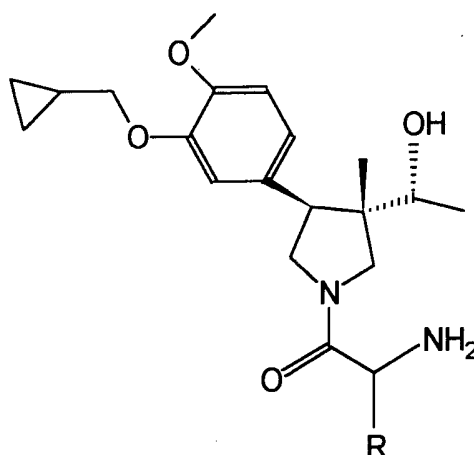
 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = \text{COCH}(\text{C}_4\text{H}_9)\text{NH}_2$

1-{3-((1R)-1- хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил}-(2S)-2-аминохексан-1-он

Получава се от съединението от пример 136 чрез метода за дебензилиране от междинно съединение 31.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.93 - 6.85 (m, 3H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 4.02 - 3.47 (c, 11H), 1.96 - 1.79 (m, 2H), 1.51 - 1.35 (m, 4H), 1.30 - 1.19 (m, 1H), 1.11 (dd, 3H), 1.03 - 0.93 (m, 3H), 0.77 (d, 3H), 0.62 - 0.56 (m, 2H), 0.35 - 0.30 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 419.5 (m+1).



Пример 138

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = \text{COCH}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{NH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$;

N-((1R)-2-{3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропил-метокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(1R)-циклохексил-2-оксоетил) (фенилметокси) карбоксамида

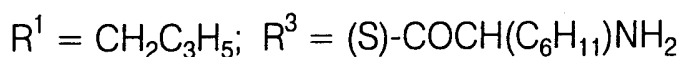
EDCI/HOBT купелуващ метод

Реакционен съд, снабден с пропелерна бъркалка, се зарежда с N-карбоксибензил-D-циклохексилглицин (23.8 мг, 0.0819 ммол), сух метиленхлорид (350 мкл), EDCI (15.7 мг, 0.0819 ммол) и хидроксибензотриазол (HOBT) (12.5 мг, 0.019 ммол). Тази смес се оставя да се бърка при стайна температура 1 час и наведнаж се прибавя междинно съединение 67 (25 мг, 0.019 ммол). След като се бърка при стайна температура 48 часа, реакционната смес се разрежда с метиленхлорид (5 мл), промива се с 1 N HCl (2 x 20 мл), с наситен разтвор на натриев бикарбонат (1 x 20 мл), суши се над натриев сулфат и се концентрира до 27 мг (57 %) за да се получи бяло шуплесто вещество.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.39 - 7.29 (m, 5H), 6.86 - 6.78 (m, 2H), 6.75 - 6.68 (m, 1H), 5.54 (dd, 1H), 4.37 - 3.25 (c, 12H), 1.81 - 1.56 (m, 5H), 1.36 - 0.95 (m, 10H), 0.71 (d, 3H), 0.66 - 0.59 (m, 2H), 0.39 - 0.31 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 580.2 (m+1).

Пример 139



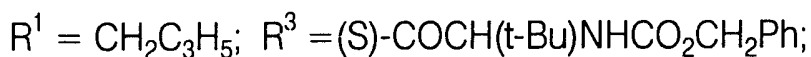
(2R)-1-{3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропил-метокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил]-2-амино-2-циклохексилетан-1-он

Получава се от съединението от пример 138 чрез метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

^1H ЯМР (400 MHz, метанол- d_4 , смес от ротомери) δ : 6.95 - 6.78 (m, 3H), 4.10 - 3.20 (с, 12H), 1.96 - 1.62 (m, 5H), 1.39 - 1.02 (m, 10H), 0.75 (d, 3H), 0.62 - 0.51 (m, 2H), 0.35 - 0.23 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 445.5 (m+1).

Пример 140

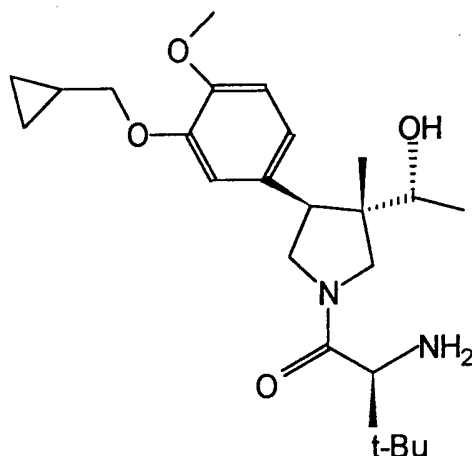


N-((1R)-2-{3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропил-метокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(1S)-циклохексил-2-оксоетил) (фенилметокси) карбоксамида

Получава се от междинно съединение 67 чрез метода на EDCI/НОВТ купелуване от пример 138 като се използва N-карбоксибензил-L-трет.-бутилглицин.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.39 - 7.29 (m, 5H), 6.84 - 6.76 (m, 3H), 5.59 - 5.53 (m, 1H), 5.14 - 5.02 (m, 2H), 4.34 (dd, 1H), 3.87 - 3.33 (с, 10H), 1.34 - 1.24 (m, 1H), 1.14 (dd, 3H), 0.74 (dd, 3H), 0.66 - 0.59 (m, 2H), 0.39 - 0.31 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 554.2 (m+1).



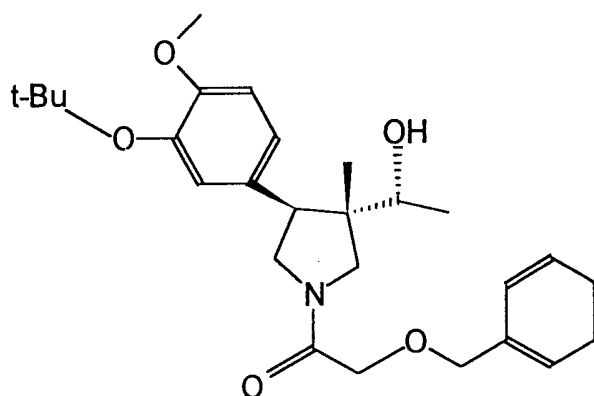
Пример 141

1-{3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-амино-3,3-диметилбутан-1-он

Получава се от съединението от пример 140 чрез метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

^1H ЯМР (400 MHz, метанол- d_4 , смес от ротомери) δ : 6.98 - 6.86 (m, 3H), 4.16 - 3.33 (с, 12H), 1.29 - 1.20 (m, 1H), 1.15 - 0.97 (m, 12H), 0.75 (d, 3H), 0.62 - 0.56 (m, 2H), 0.36 - 0.30 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 419.5 ($m+1$).



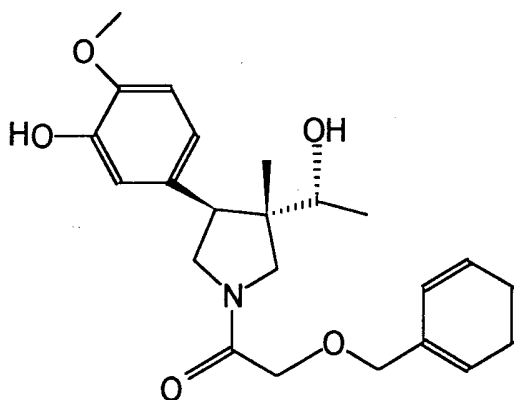
Пример 142

1-{(3R)-3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(трет.-бутокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-(фенил-метокси)етан-1-он

Междинно съединение 73 (775 мг, 2.53 ммол) се купелува с бензилоксиацетил хлорид (497 мкл, 3.16 ммол) по метода с базата на

Нуниг от междинно съединение 74 за да даде съединението от пример 142 като кафяво шуплесто вещество (978 мг, 85 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 - 7.30 (m, 5H), 6.90 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 4.64 (dd, 2H), 4.15 (dd, 2H), 3.95 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (dd, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.44 (d, 1H), 3.21 (d, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.16 and 1.11 (two doublets, 3H, rotomers), 0.73 (d, 3H, rotomers).



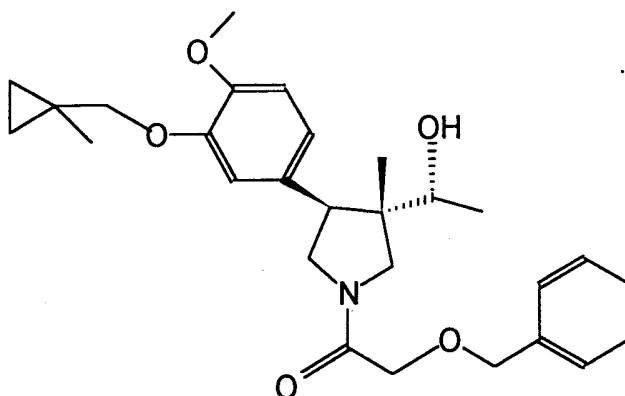
Пример 143

$\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$;

1-[(3R)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-(3-хидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-(фенилметокси) етан-1-он

Към разтвор на съединението от пример 142 (750 мг, 1.65 ммол) в метиленхлорид (6.8 мл) при 0°C и бъркане и под сушилна тръбичка, се прибавя трифлуороцетна киселина (763 мкл, 9.9 ммол). Охлаждането се отстранява и реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура след което се бърка 3.5 часа. Сместа се концентрира чрез ротационно изпаряване за да се отстрани излишъка от трифлуороцетна киселина, след това се разрежда с метиленхлорид (30 мл) и се промива с 10 % натриев бикарбонат (2 x 30 мл). Органичните слоеве се сушат над магнезиев сулфат, филтруват се и се концентрират под вакуум за да дадат съединението от пример 143. Мигновена хроматография с етилацетат дава след събиране на фракциите и концентрирането им под вакуум съединението от пример 143 като бяло шуплесто вещество (650 мг, 98 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42 (m, 5H), 6.83 - 6.70 (m, 3H), 4.64 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.93 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (d, 1H), 3.74 (dd, 2H), 3.67 - 3.52 (m, 4H), 3.44 (d, 1H), 3.20 (d, 1H), 1.16 and 1.11 (two doublets, 3H, rotomers), 0.73 (s, 3H).



Пример 144

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2)$; $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$;

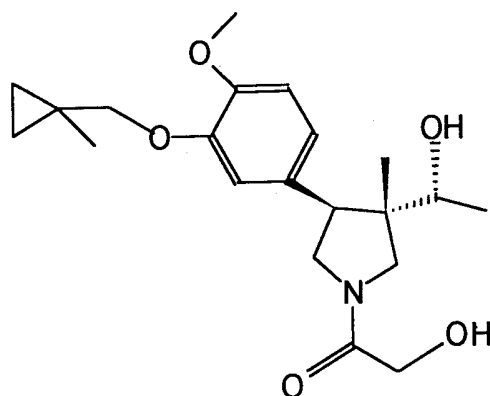
2-бензилокси-1-(3-((1R)-1-хидроксиетил)-(3S,4S)-4-[4-метоксифенил]-3-(1-метилциклопропилметокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил) етанон

Метод на Mitsunobu в твърда фаза

Към разтвор на съединението от пример 143 (40 мг, 0.1 ммол) в тетраhydroфуран (1.5 мл) при бъркане и стайна температура в коничен реакционен съд със запушалка се прибавя PS-трифенилфосфин (1.65 ммол/г, 182 мг, 0.3 ммол). След като реакционната смес се бърка бавно 5 минути, за да се позволи на гела да набъбне, се прибавя 1-метилциклопропанметанол (29 мкл, 0.3 ммол) и реакционната смес се охлажда до 0°C . След това към суспензията се прибавя DIAC (59 мкл, 0.3 ммол) и реакционната смес се загрява до 65°C . След като се бърка бавно една нощ, сместа се охлажда до стайна температура и се филтрува през полистиренова фрита с тетраhydroфуран (30 мл). Филтратът се концентрира под вакуум. След мигновено хроматографиране на колона 15 мм x 6" с 1/1/0.1 етилацетат/ хексан/ метанол и съдържащите продукта фракции се събират и концентрират

под вакуум, се получава съединението от пример 144 като жълто масло (40 мг, 86 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42 - 7.25 (m, 5H), 6.83 - 6.77 (m, 3H), 4.63 (s, 2H), 4.15 (dd, 2H), 3.96 - 3.20 (m, 6H rotomers), 3.81 (s, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.17 and 1.10 (doublets, 3H, rotomers), 0.72 (d, 3H, rotomers), 0.53 (m, 2H), 0.41 (m, 2H).



Пример 145

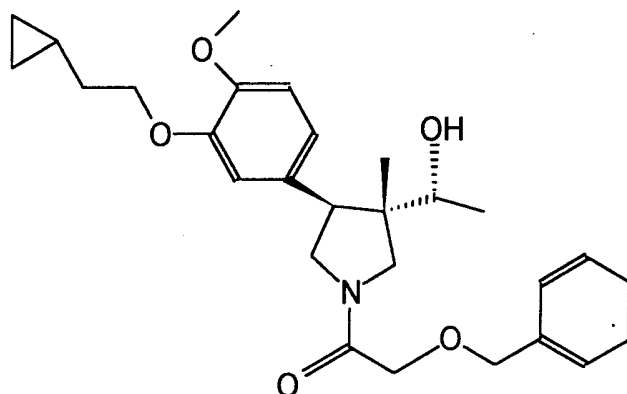
$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2)$; $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$;

1-((3R)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-{4- метокси-3-[(метилциклопропил)-метокси]фенил}-3-метилпиролидин-1-ил)-2-хидроксиетан-1-он

Суровият продукт от пример 144 (40 мг, 0.086 ммол) се подлага на дебензилиране съгласно метода от междинно съединение 31 за да се получи съединението от пример 145 като бистро масло (32.5 мг, 100 %).

^1H ЯМР (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 6.87 - 6.79 (m, 3H), 3.97 - 3.18 (m, 7H rotomers), 3.83 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.14 and 1.11 (doublets, 3H, rotomers), 0.77 (s, 3H), 0.56 (m, 2H), 0.42 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 378.2 ($m+1$).



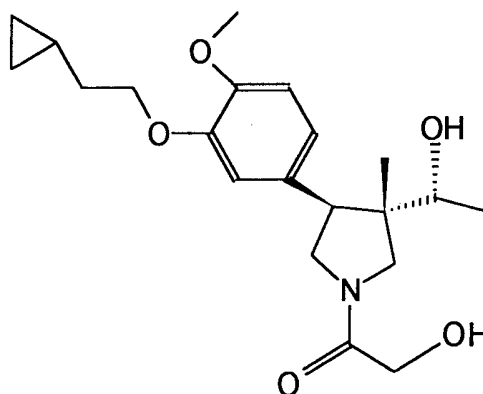
Пример 146

$R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$;

2-бензилокси-1-[(3S,4S)-4-[3-(2-циклопропилетокси)-4-метоксифенил]-3-((1R)-1-хидроксиетил)-3-метилпиридин-1-ил]-етанон

Съединението от пример 143 се подлага на метода от пример 144 като се използва 2-циклопропилетанол (26 мг, 0.3 ммол) за да се получи съединението от пример 146 (41 мг, 88 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 - 7.25 (m, 5H), 6.82 - 6.74 (m, 3H), 4.63 (s, 2H), 4.15 (dd, 2H), 4.04 (dd, 2H), 3.98 - 3.20 (m, 5H rotomers), 3.81 (s, 3H), 1.82 and 1.79 (m, 1H, rotomers), 1.72 (dd, 2H), 1.40 - 1.20 (m, 1H), 1.18 and 1.12 (d, 3H, rotomers), 0.82 (m, 1H), 0.74 (s, 3H), 0.46 (m, 2H), 0.12 (m, 2H).



Пример 147

$R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$;

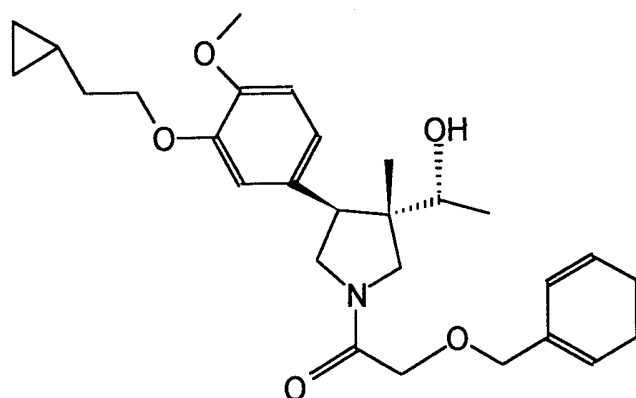
1-[(3R)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(2-циклопропилетокси)-4-

метоксифенил]-3-метилпиролидин-1-ил} -2-хидроксиетан-1-он

Съединението от пример 146 се подлага на дебензилиране съгласно метода от междинно съединение 31 за да даде съединението от пример 147 като бистро масло (27.4 мг, 82 %).

^1H ЯМР (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 6.91- 6.80 (m, 3H), 4.19 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.97 - 3.15 (m, 5H rotomers), 3.82 (s, 3H), 1.73 (dd, 2H), 1.25 (m, 1H), 1.14 and 1.12 (doublets, 3H, rotomers), 0.85 (m, 1H), 0.78 (s, 3H), 0.46 (m, 2H), 0.14 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 378.5 (m+1).



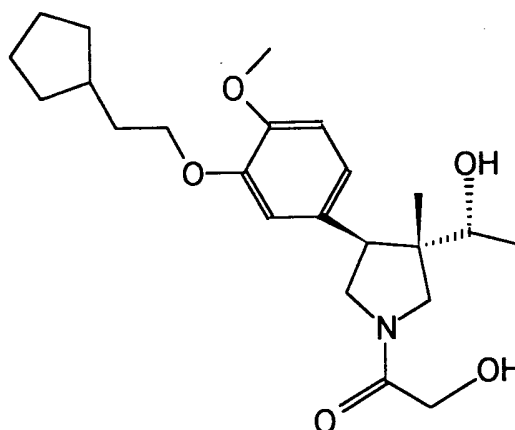
Пример 148

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$;

1-{(3R)-3-((1R)-1-хидроксиетил)- 4-[3-(2-циклопентилетокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-1-ил} -2-хидроксиетан-1-он

Получава се като се използва метода от пример 144 и съединението от пример 143 и 2-циклопентилетанол (34 мг, 0.3 ммол) за да се получи съединението от пример 148 (41 мг, 100 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 -7.25 (m, 5H), 6.82 - 6.74 (m, 3H), 4.63 (s, 2H), 4.15 (dd, 2H), 3.99 (dd, 2H), 3.98 - 3.20 (m, 5H rotomers), 3.81 (s, 3H), 2.00 - 1.20 (m, 11H), 1.18 and 1.12 (d, 3H, rotomers), 0.74 (s, 3H).



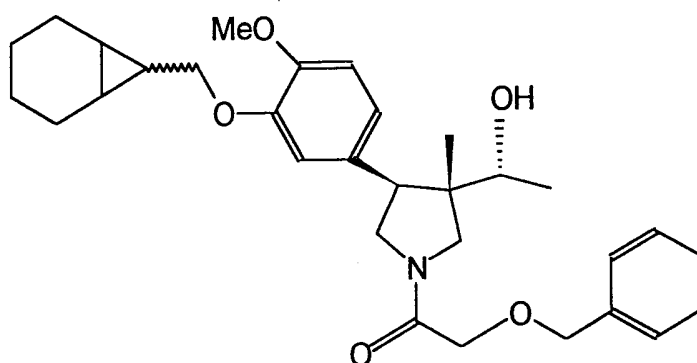
Пример 149

1-[(3S,4S)-4-[3-(2-циклопентилетокси)-4-метоксифенил]-3-((1R)-1-хидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-2-хидроксиетанон

Съединението от пример 148 се подлага на дебензилиране по метода от междинно съединение 31 за да даде продукта като бистро масло (34.7 мг, 86 %).

^1H ЯМР (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 6.87- 6.80 (m, 3H), 4.18 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.99 - 3.11 (m, 5H rotomers), 3.84 (s, 3H), 2.01 - 1.15 (m, 11H), 1.14 and 1.11 (doublets, 3H, rotomers), 0.77 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 406.4 (m+1).



Пример 150

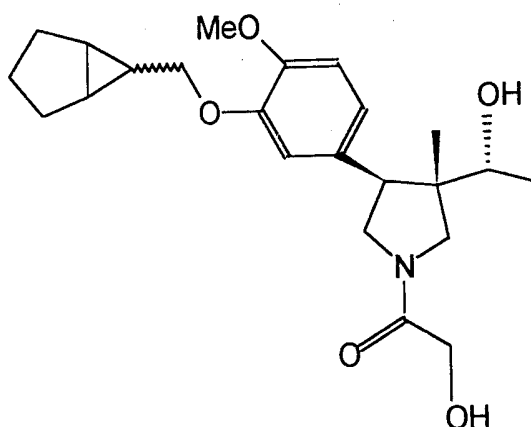
2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(бицикло[4.1.0]хепт-7-ил-метокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-1-(R)-хидроксиетил]-3-метилпиролидин-1-ил]-етанон

Получава се от съединението на пример 143 по реакцията на Mitsunobu от пример 144 като се използва бицикло[4.1.0]хепт-7-ил-

метанол за да се добие 80 : 20 смес от цис и транс изомерите (34 % добив).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42 - 7.23 (m, 5H), 6.85 - 6.72 (m, 3H), 5.06 - 4.89 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.07 - 3.56 (m, 9H), 2.09 - 1.56 (m, 8H), 1.36 - 0.87 (m, 6H), 0.73 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 508.6 (m+1).



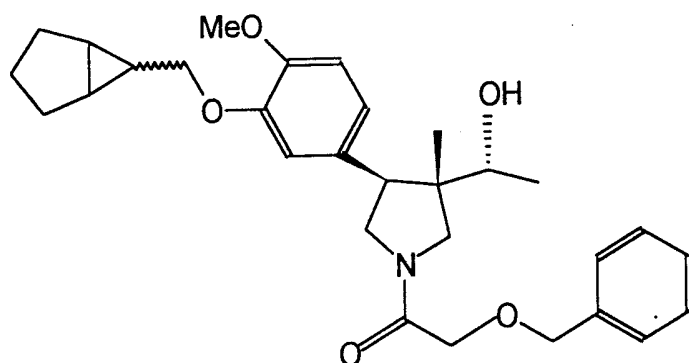
Пример 151

1-[4-(S)-[3-(бицикло[4.1.0]хепт-7-ил-метокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-1-(R)-хидроксиетил]-3-метилпиролидин-1-ил]-2-хидроксиетанон

Съединението от пример 150 (15 мг, 30 ммол) се разтваря в 95 % етанол (1 мл) и към разтвора се прибавя катализатор на Pearman (20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2$ върху въглен. 15 мг). Реакционната смес се хидрира при 1 атмосфера водород 16 часа. Сместа се филтрува за да се отстрани катализатора, след това се отстранява разтворителя с поток от азот. Продуктът се причаства чрез хроматографиране върху силикагел, ако е необходимо, като се използва етилацетат/хексани/метанол (1:1:0.2)). (добив 76 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.73 - 6.66 (m, 3H), 4.04 - 3.99 (m, 2H), 3.94 - 3.87 (m, 4H), 3.83 - 3.20 (m, 7H), 3.15 - 2.73 (m, 1H), 1.78 - 1.47 (m, 5H), 1.14 - 0.69 (10H), 0.63 - 0.60 (3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 418.3 (m+1).



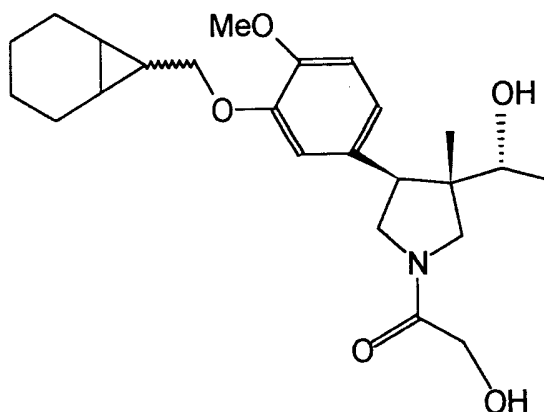
Пример 152

2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(бицикло[3.1.0]хекс-6-ил-метокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-1-(R)-хидроксиетил]-3-метилпиролидин-1-ил]-етанол

Получава се от съединението на пример 143 по реакцията на Mitsunobu от метода на пример 144 като се използва бицикло[3.1.0]хекс-6-ил-метанол. Продуктът е смес от изомери при алкохолната странична верига, която не може да се раздели (32 % добив).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.45 - 7.29 (m, 5H), 6.84 - 6.72 (m, 3H), 5.02 - 4.94 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.08 - 3.44 (m, 8H), 1.96 - 1.51 (m, 4H), 1.26 (d, 6H), 1.18 - 1.08 (dd, 5H), 0.72 (m, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 494.4 (m+1).



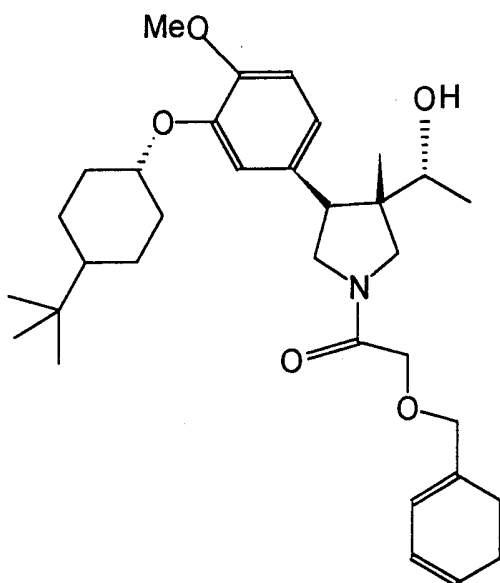
Пример 153

1-[4-(S)-[3-(бицикло[3.1.0]хекс-6-ил-метокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-1-(R)-хидроксиетил]-3-метилпиролидин-1-ил]-2-хидроксиетанол

Получава се от съединението от пример 152 по метода на дебензилиране от пример 151 (90 % добив).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.87 - 6.79 (m, 3H), 4.97 - 4.90 (m, 1H), 4.19 - 4.14 (m, 2H), 3.99 - 3.36 (m, 7H), 3.30 - 2.89 (m, 1H), 1.92 - 1.52 (m, 4H), 1.28 (d, 6H), 1.16 - 1.06 ((m, 6H), 0.77 (m, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 404.3 (m+1).



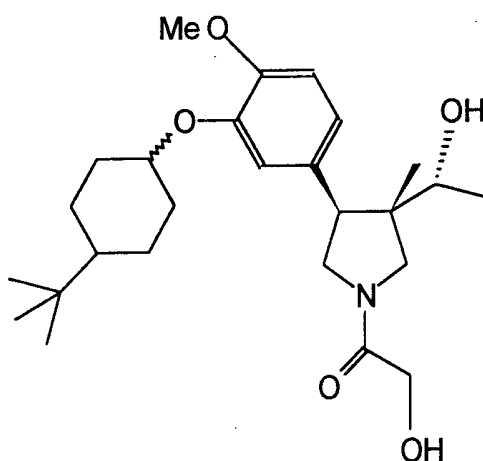
Пример 154

2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(4-трет.-бутилциклохексилокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-1-(R)-хидроксиетил]-3-метилпиролидин-1-ил]-етанон

Получава се от съединението на пример 143 по метода Mitsunobu от пример 144 като се използва 4-трет.-бутил-циклохексанол (17 % добив).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.43 - 7.28 (m, 5H), 6.85 - 6.73 (m, 3H), 6.37 (br s, 1H), 5.02 - 4.93 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.89 - 3.43 (m, 7H), 2.19 - 1.36 (m, 8H), 1.26 (d, 9H), 1.18 - 1.08 (dd, 1H), 0.92 - 0.81 (m, 6H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 538.8 (m+1).



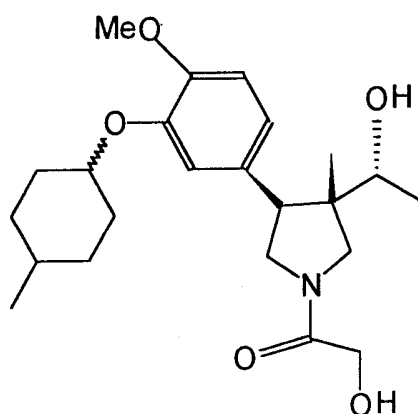
Пример 155

1-[4-(S)-[3-(4-трет.-бутилциклохксилокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-1-(R)-хидроксиетил]-3-метилпиролидин-1-ил]-2-хидроксиетанон

Получава се от съединението на пример 154 чрез дебензилиране по метода от пример 151 (89 % добив).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.82 - 6.74 (m, 3H), 4.91- 4.85 (m, 3H), 3.82 - 3.78 (m, 4H), 3.76 - 3.30 (m, 4H), 2.14 - 1.34 (m, 2H), 1.22 - 1.18 (m, 10H), 1.08 - 0.99 (m, 3H), 0.86 - 0.78 (m, 9H), 0.79 - 0.75 (m, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 448.8 (m+1).



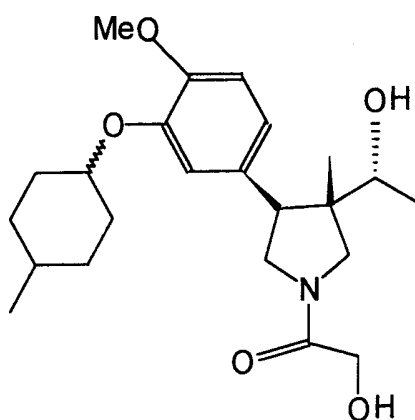
Пример 156

2-бензилокси-1-{3-(S)-[1-(R)-хидроксиетил]-4-(S)-[4-метокси-3-(4-метилциклохексилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил} -етанон

Получава се от съединението на пример 143 по метода на Mitsunobu от пример 144 като се използва 4-метилциклохексанол (смес от изомери) (10 % добив).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42 - 7.28 (m, 5H), 6.83 - 6.74 (m, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.40 - 4.36 (m, 1H), 4.15 - 4.12 (m, 2H), 3.97 - 3.44 (m, 8H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.60 - 0.85 (m, 15H), 0.74 - 0.71 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 496.7 (m+1).



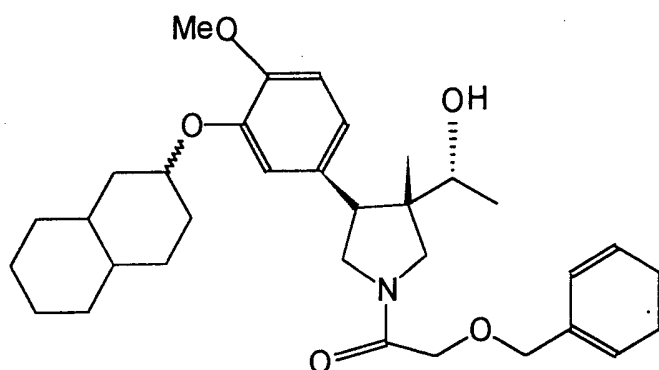
Пример 157

2-хидрокси-1-{3-(S)-(1-(R)-хидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(4-метилциклохексилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил} -етанон

Получава се от съединението на пример 156 чрез дебензилиране по метода на пример 151 (количествен добив).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.87 - 6.79 (m, 3H), 4.18 - 4.11 (m, 2H), 3.98 - 3.70 (m, 1H), 3.69 - 3.36 (m, 10H), 3.09 - 2.89 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.61 - 1.43 (m, 6H), 1.28 - 1.25 (m, 2H), 1.14 - 1.10 (m, 3H), 0.97 - 0.86 (m, 3H), 0.78 - 0.76 (m, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 406.6 (m+1).



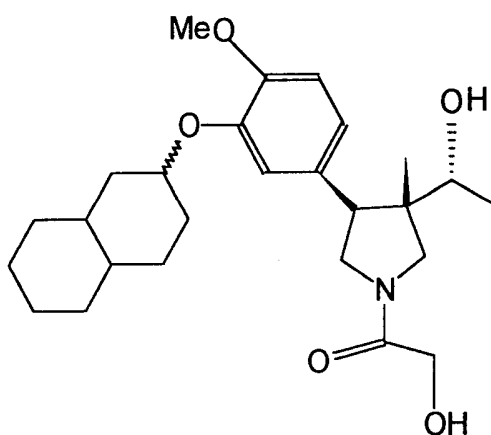
Пример 158

2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(декахидронафтален-2-илокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-(1-(R)-хидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-етанон

Получава се от съединението на пример 143 по метода на Mitsunobu от пример 144 като се използва декахидронафтален-2-ол (смес от изомери) (10 % добив).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42 - 7.29 (m, 5H), 6.85 - 6.74 (m, 3H), 5.03 - 4.95 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.98 - 3.45 (m, 7H), 1.90 - 1.10 (m, 22H), 0.75 - 0.72 (m, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 536.7 (m+1).



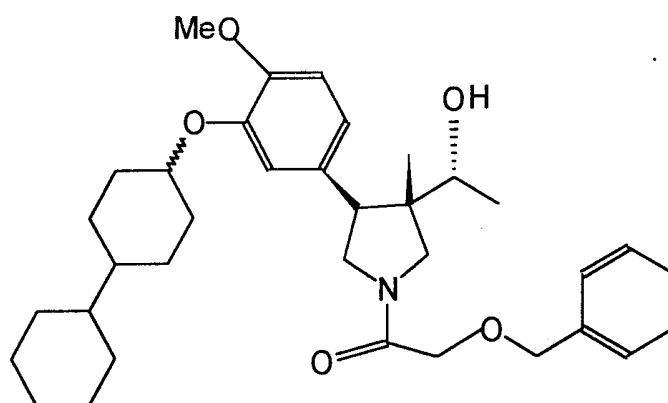
Пример 159

1-[4-(S)-[3-(декахидронафтален-2-илокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-(1-(R)-хидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-2-хидроксиетанон

Получава се от съединението на пример 158 чрез дебензилиране съгласно метода от пример 151 (количествен добив).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.85 - 6.79 (m, 3H), 5.02 - 4.94 (m, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 2H), 4.03 - 3.48 (m, 10H), 3.08 - 2.89 (m, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.78 - 1.13 (m, 17H), 0.77 - 0.75 (m, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 446.1 (m+1).



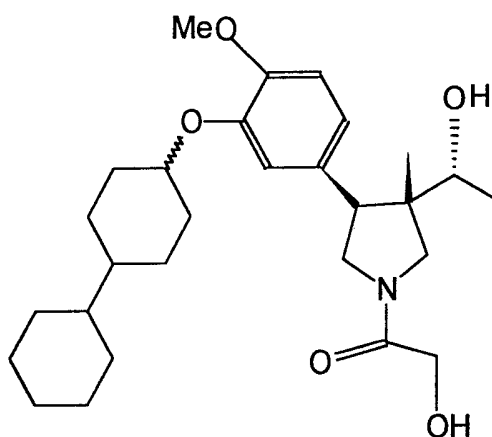
Пример 160

2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(бициклохексил-4-илокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-(1-(R)-хидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-етанон

Получава се от съединението на пример 143 по метода на Mitsunobu от пример 144 като се използва бициклохексил-4-ол (смес от изомери) (12 % добив).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42 - 7.29 (m, 5H), 6.84 - 6.74 (m, 3H), 5.03 - 4.95 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 2H), 3.98 - 3.45 (m, 7H), 1.90 - 1.10 (m, 26H), 0.75 - 0.72 (m, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 564.8 (m+1).



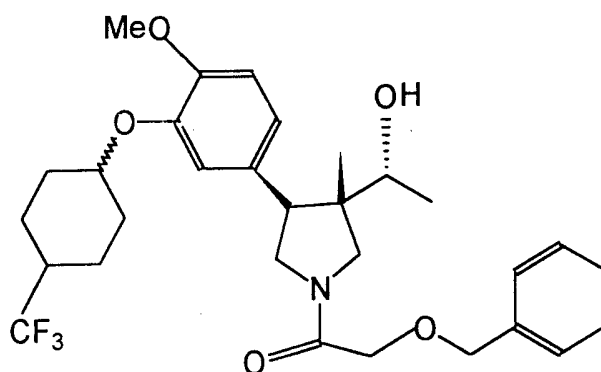
Пример 161

1-[4-(S)-[3-(бициклохексил-4-илокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-(1-(R)-хидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-2-хидроксиетанон

Получава се от съединението от пример 160 чрез дебензилиране съгласно метода от пример 151 (количествен добив).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.85 - 6.79 (m, 3H), 5.02 - 4.93 (m, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 4.07 - 3.47 (m, 8H), 3.07 - 2.88 (m, 1H), 2.17 - 1.94 (m, 2H), 1.82 - 0.82 (m, 23H), 0.77 - 0.74 (br s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 474.6 (m+1).



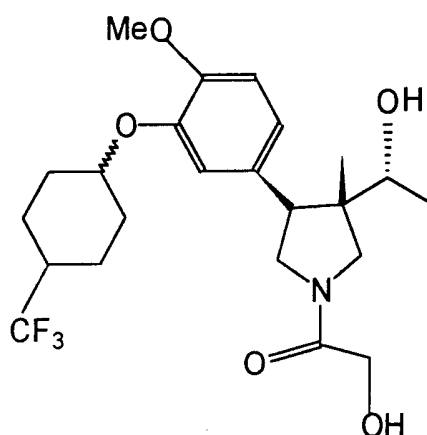
Пример 162

2-бензилокси-1-{3-(S)-(1-(R)-хидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(4-трифлуорометилциклохексилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил}етанон

Получава се от съединението на пример 143 по метода на Mitsunobu от пример 144 като се използва 4-трифлуорометилциклохексанол (смес от изомери) (40 % добив).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.46 - 7.24 (m, 5H), 6.88 - 6.77 (m, 3H), 4.72 - 4.61 (br s, 2H), 5.03 - 4.89 (brd m, 1H), 4.19 - 3.18 (m, 10H), 2.26 - 0.80 (m, 14H), 0.75 - 0.68 (brd, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 550.7 (m+1).



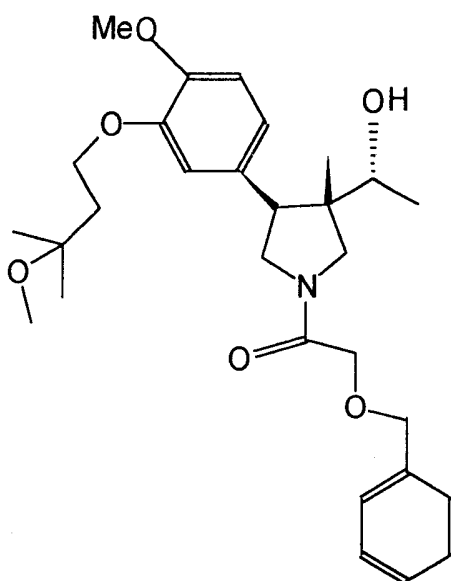
Пример 163

2-хидрокси-1-{3-(S)-(1-(R)-хидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(4-трифлуорометилциклохексилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил} етанон

Получава се от съединението на пример 162 чрез дебензилиране по метода от пример 151 (количествен добив).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.85 - 6.83 (m, 3H), 5.03 - 4.90 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 2H), 4.13 - 3.95 (m, 2H), 3.89 - 3.37 (m, 7H), 3.10 - 2.90 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 3H), 1.55 - 0.86 (m, 7H), 0.75 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 460.3 (m+1).



Пример 164

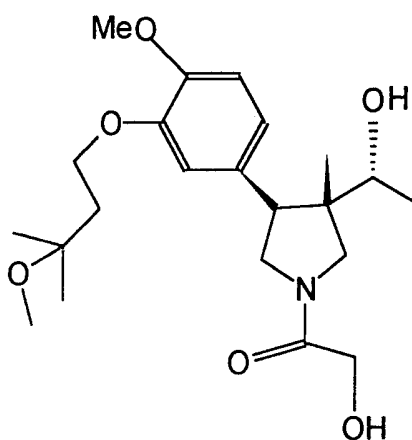
2-бензилокси-1-{3-(S)-(1-(R)-хидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(3-метилбутилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил} етанон

метокси-3-метилбутоксифенил]-3-метилпиролидин-1-ил} етанон

Получава се от съединението на пример 143 по метода на Mitsunobu като се използва 3-метокси-3-метилбутанол (78 % добив).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42 - 7.29 (m, 5H), 6.85 - 6.72 (m, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.17 - 4.13 (m, 3H), 3.97 - 3.45 (m, 9H), 3.23 (d, 4H), 2.07 - 2.01 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.16 - 1.09 (dd, 4H), 0.72 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 500.6 (m+1).



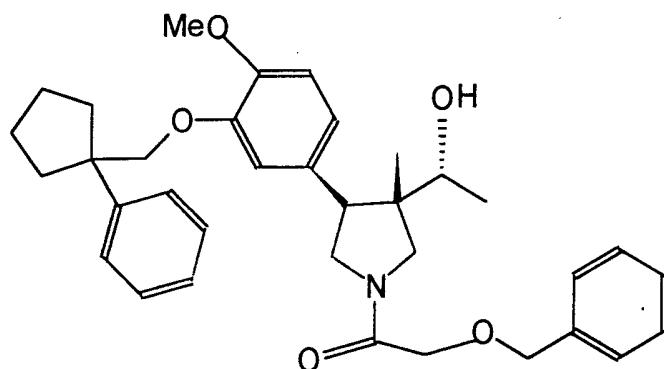
Пример 165

2-хидрокси-1-{3-(S)-(1-(R)-хидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(3-метокси-3-(3-метокси-3-метилбутоксифенил]-3-метилпиролидин-1-ил} етанон

Получава се от съединението на пример 164 чрез дебензилиране по метода от пример 151 (97 % добив).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.83 - 6.72 (m, 3H), 4.19 - 4.11 (m, 4H), 4.01 - 3.79 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 - 3.46 (m, 7H), 3.22 (s, 3H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.22 (brd s, 7H), 1.16 - 1.11 (m, 3H), 0.73 (brd s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 410.2 (m+1).



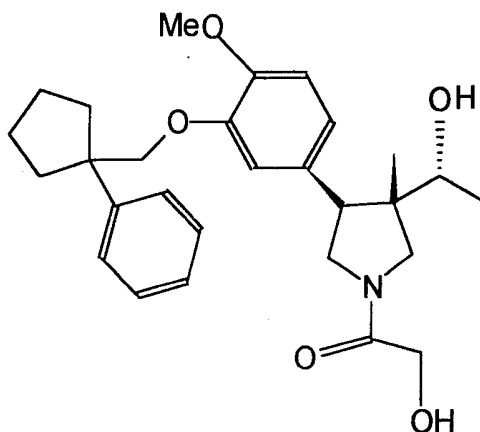
Пример 166

2-бензилокси-1-{3-(S)-(1-(R)-хидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(1-фенилциклопентилметокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил} етанон

Получава се от съединението на пример 143 по метода на Mitsunobu като се използва (1-фенилциклопентил)-метанол (25 % добив).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.46 - 7.13 (m, 10H), 6.78 - 6.37 (m, 3H), 5.01 - 4.93 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.15 - 4.10 (m, 2H), 3.92 - 3.41 (m, 7H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 4H), 1.26 (d, 6H), 1.13 - 1.05 (dd, 3H), 0.87 - 0.85 (m, 1H), 0.65 (2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 558.5 (m+1).



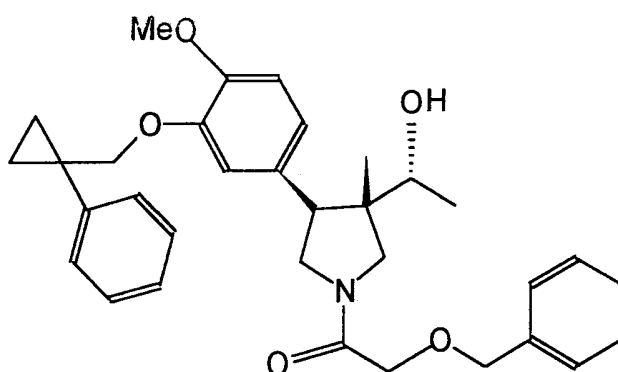
Пример 167

2-хидрокси-1-{3-(S)-(1-(R)-хидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(1-фенилциклопентилметокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил} етанон

Получава се от съединението на пример 166 чрез дебензилиране по метода от пример 151 (26 % добив).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.46 - 7.43 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 6.81 - 6.71 (m, 3H), 6.53 - 6.48 (m, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 2H), 3.93 - 3.88 (m, 2H), 3.78 - 3.46 (m, 7H), 2.25 - 0.68 (m, 17H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 468.7 (m+1).



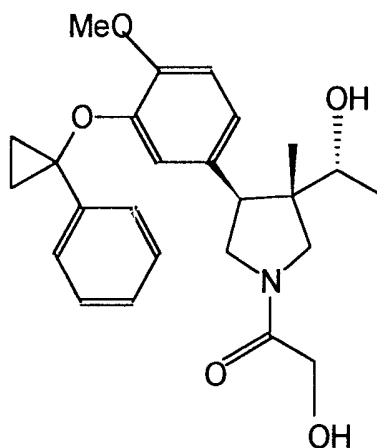
Пример 168

2-бензилокси-1-{3-(S)-(1-(R)-хидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(1-фенилциклопропилметокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил} етанон

Получава се от съединението на пример 143 по реакцията на Mitsunobu като се използва (1-фенилциклопропил)-метанол (90 % добив).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.46 - 7.16 (m, 10H), 6.79 - 6.72 (m, 2H), 6.64 - 6.59 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.14 - 4.12 (m, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 2H), 3.91 - 3.42 (m, 9H), 1.28 - 1.25 (m, 1H), 1.14 - 1.06 (dd, 3H), 1.04 - 0.95 (m, 4H), 0.66 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 530.7 (m+1).



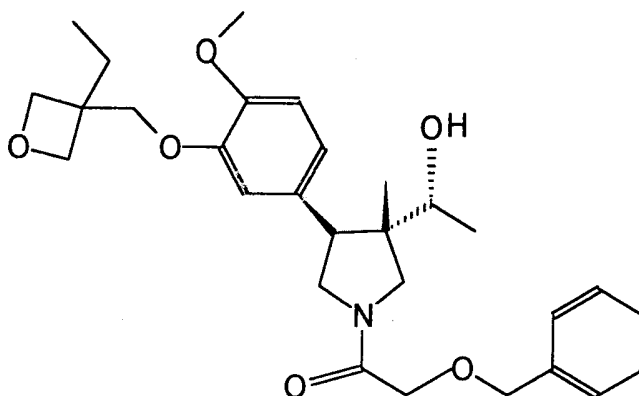
Пример 169

2-хидрокси-1-{3-(S)-(1-(R)-хидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(1-фенилциклопропилметокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил} етанон

Получава се от съединението на пример 168 чрез дебензилиране по метода от пример 151 (44 % добив).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.47 - 7.21 (m, 5H), 6.84 - 6.60 (m, 3H), 4.15 - 4.04 (m, 4H), 3.99 - 3.46 (m, 8H), 3.05 - 2.99 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.74 - 1.59 (m, 2H), 1.29 - 0.95 (m, 4H), 0.88 - 0.68 (m, 4H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 440.1 (m+1).



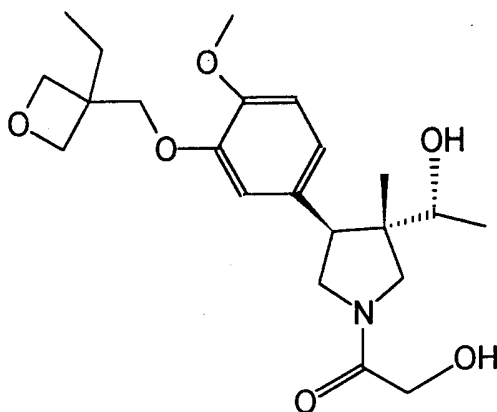
Пример 170

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OCH}_2)$; $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$;

2-бензилокси-1-[(3S,4S)-4-[3-(3-етилоксиетан-3-илметокси)-4-метоксифенил]-3-((1R)-1-хидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-етанон

Съединението от пример 143 се подлага на метода от пример 144 като се използва 3-етил-3-оксоетанметанол (34 мл, 0.3 ммол) за да се получи съединението от пример 170 (44 мг, 88 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 - 7.25 (m, 5H), 6.84 - 6.80 (m, 3H), 4.64 (s, 2H), 4.58 (dd, 2H), 4.49 (d, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 3H), 3.99 (dd, 2H), 3.98 - 3.20 (m, 5H, rotomers), 3.80 (s, 3H), 1.91 (dd, 2H), 1.80 (d, 1H), 1.24 (dd, 1H), 1.17 and 1.13 (doublets, 3H, rotomers), 0.94 (t, 3H), 0.73 (s, 3H).



Пример 171

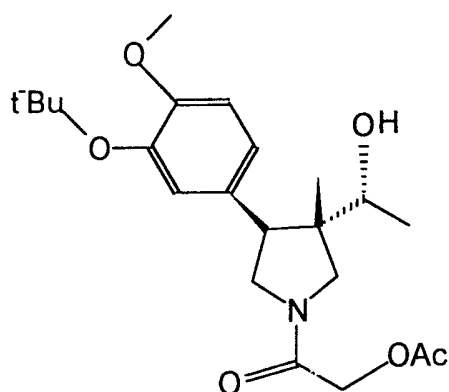
 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OCH}_2); R^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$

1-((3R)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-{3-[(3-етилоксетан-3-ил)метокси]-4-метоксифенил}-3-метил-пирролидинил)-2-хидроксиетан-1-он

На съединението от пример 170 се отстранява защитата като се използва дебинзилирането от межидно съединение 31 за да се получи съединението от пример 171 като бистро масло (28.6 мг, 80 %).

^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 400 MHz) δ : 6.91 - 6.83 (m, 3H), 4.64 (d, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.00 - 3.14 (m, 12H), 3.83 (s, 3H), 1.15 (m, 3H), 0.96 (m, 3H), 0.78 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 408.5 (m+1).



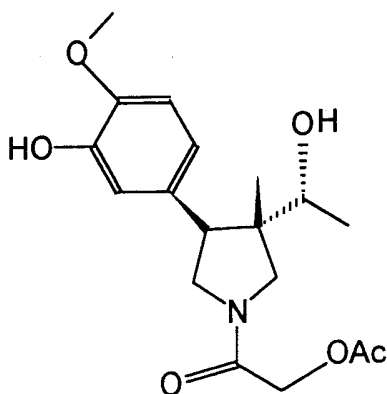
Пример 172

 $R^1 = t\text{-Bu}; R^3 = \text{COCH}_2\text{OAc}$

(2-{3-(S)-((1-R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(трет.-бутокс)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил}-2-оксоетил ацетат

Получава се от междинно съединение 73 чрез базата на Hunig по купелуващия метод на междинно съединение 74 като се използва ацетоксияцетил хлорид.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.94 - 6.81 (m, 3H), 4.72 - 4.58 (m, 2H), 3.80 (m, 3H), 3.97 - 3.17 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.33 (d, 9H), 1.15 (t, 3J), 0.76 (d, 3H).



Пример 173

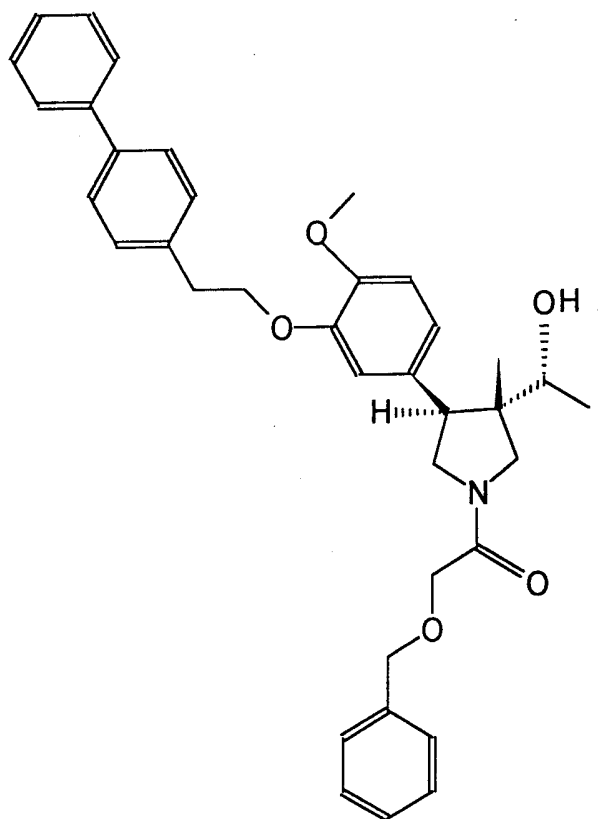
$\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OAc}$

(2-[3-(S)-((1-R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-хидрокси-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил]-2-оксоетил ацетат

Получава се като на съединението от пример 172 се отстранява защитата по TFA метода от пример 143 и съединението от пример 173 представлява светлокафяво шуплесто вещество (173 мг, 80 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.86 - 6.70 (m, 3H), 5.64 (br s, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 2H), 3.88 (m, 3H), 3.95 - 3.18 (c, 6H), 2.20 (d, 3H), 1.15 (t, 3H), 0.77 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 352.2 (m+1).



Пример 174

$R^1 = 4\text{-Ph-Ph-CH}_2\text{CH}_2$; $R^3 = \text{C(=O)CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$;

2-бензилокси-1-[(3S,4S)-4-[3-(2-бифенил-4-илетокси)-4-метоксифенил]-3-((1R)-1-хидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-етанон

Съединението от пример 143 (60 мг, 0.15 ммол) се подлага на метода на Mitsunobu от пример 144 като се използва 4-хидроксиетилбифенил (90 мг, 0.45 ммол) и полученият продукт се използва без допълнително пречистване или охарактеризиране (73 мг, 84 %).

Пример 175

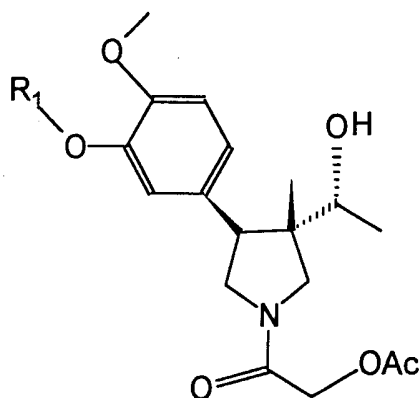
$R^1 = 4\text{-Ph-Ph-CH}_2\text{CH}_2$; $R^3 = \text{C(=O)CH}_2\text{OH}$;

1-[(3S,4S)-4-[3-(2-бифенил-4-илетокси)-4-метоксифенил]-3-((1R)-1-хидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-2-хидроксиетанон

Съединението от пример 174 се подлага на метода на дебензилизиране от пример 31 за да се получи съединението от пример 175.

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.58 (br t, 7.4 Hz, 3H), 7.47 - 7.27 (m, 6H), 6.86 - 6.77 (m, 3H), 4.24 (dt, $J=3.0, 7.4$ Hz, 2H), 4.11 (br t, $J=4.1$ Hz, 2H), 4.01 - 3.47 (m, 5.5H, rotomers), 3.87 (s, 3H), 3.20 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.03 (d, $J=9.8$ Hz, 0.5H rotomer), 1.36/1.32 (2dm $J=3.6/3.7$ Hz, 1H), 1.16/1.13 (2D, $J=6.5/6.4$ Hz, 3H), 0.74 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): m/e 490 ($m+1$).



Пример 176

$R^1 = \text{CH}_2\text{C} \equiv \text{CPh}$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{OAc}$;

2-{3-((1- R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиридинил}-2-оксоетил ацетат

Облодънна колба, снабдена с бъркалка и обратен хладник, се зарежда със съединението от пример 173 (270 мг, 0.769 ммол), ацетон (5 мл), CsCO_3 (376 мт, 1.15 ммол) и междинно съединение 90 (242 мт, 1.15 ммол) в атмосфера на азот. Сместа се кипи 4 часа и след това се оставя да се охлади до стайна температура. Ацетонът се отстранява под вакуум и остатъкът се поема в етилацетат/вода. Получената смес се екстрахира с етилацетат (2 x 100 мл), суши се над натриев сулфат и се концентрира. Biotege пречистване (40 М патрон, 1:1:0.1 етилацетат : хексан : метанол) дава 146 мг от пример 176 като бяло шуплесто вещество (41 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.41 - 7.26 (m, 5H), 7.05 (dd, 1H), 6.85 (d, 2H), 5.05 - 4.95 (m, 2H), 4.70 - 4.58 (m, 2H), 3.88 (d, 3H), 3.95 - 3.13 (c, 6H), 2.19 (s, 3H), 0.97 - 0.92 (dd, 3H), 0.71 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 466.4 (m+1).

Пример 177

$R^1 = \text{CH}_2\text{C} \equiv \text{C}-4\text{-FPh}$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{OAc}$;

2-(3-((1-R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорофенил)-проп-2-инилокси]-4-метоксифенил}-3-метилпиролидинил)-3-оксоетил ацетат

Получава се от съединението от пример 173 по метода от пример 176 като се използва междинно съединение 91 за алкилиращо средство.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.04 - 6.97 (m, 3H), 6.86 - 6.85 (m, 2H), 4.98 - 4.97 (m, 2H), 4.71 - 4.59 (m, 2H), 3.88 (d, 3H), 3.96 - 3.16 (c, 6H), 2.20 - 2.18 (m, 3H), 1.01 (t, 3H), 0.72 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 484.8 (m+1).

Пример 178

$R^1 = \text{CH}(\text{C}_3\text{H}_5) \text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{OAc}$;

2-{3-((1-R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(дициклопропил-метокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-3-оксоетил ацетат

Получава се от съединението от пример 173 по метода на Mitsunobu от пример 144 като се използва дициклопропилкарбонол.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.26 - 6.78 (m, 3H), 4.74 - 4.60 (m, 2H), 3.96 - 3.46 (m, 9H), 3.21 - 3.10 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.26 (d, 1H), 1.19 - 1.11 (m, 4H), 0.75 (d, 3H), 0.55 - 0.41 (m, 4H), 0.33 - 0.24 (m, 4H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 446.5 (m+1).

Пример 179

$R^1 = 3\text{-(4-хлорофенил)(1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил}$;

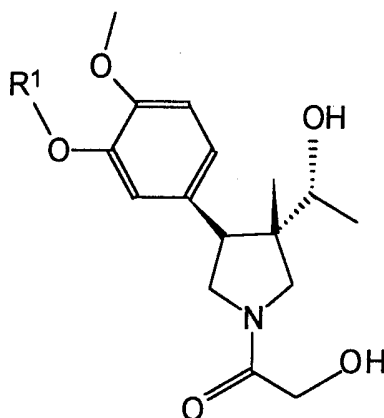
$R^3 = \text{COCH}_2\text{OAc}$

2-[3-((1-R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-{[3-(4-хлорофенил)(1,2,4-оксадиазол-5-ил)]метокси}-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксоетил ацетат

Получава се от съединението от пример 173 чрез CsCO_3 метод от пример 176 при използване на междинно съединение 87.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 8.02 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 6.95 - 6.85 (m, 3H), 5.40 (d, 2H), 4.70 - 4.58 (m, 2H), 3.94 (d, 3H), 3.95 - 3.12 (c, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.04 - 1.00 (dd, 3H), 0.64 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 544.4 (m+1).



Пример 180

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C} \equiv \text{CPh}$; $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$;

1-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидинил}-2-хидроксиетан-1-он

Получава се от съединението от пример 176 чрез метода на хидролиза с LiOH съгласно междинно съединение 5.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.40 - 7.26 (m, 5H), 7.07 - 7.06 (m, 1H), 6.85 - 6.84 (m, 2H), 5.05 - 4.94 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.13 - 2.99 (c, 8H), 0.98 - 0.92 (dd, 3H), 0.71 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 424.6 (m+1).

Пример 181

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C} \equiv \text{C-4-FPh}$; $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$;

1-(3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорофенил)-проп-2-инилокси]-4-метоксифенил}-3-метил-пиролидинил)-2-хидроксиетан-1-он

Получава се от съединението от пример 177 чрез хидролиза с LiOH съгласно междинно съединение 5.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.39 - 7.36 (m, 2H), 7.03 - 6.98 (m, 3H), 6.85 (s, 2H), 5.02 - 4.93 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.15 - 3.01 (c, 8H), 1.04 - 0.99 (dd, 3H), 0.72 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 442.7 (m+1).

Пример 182

$\text{R}^1 = \text{C}_3\text{H}_5\text{CHC}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$;

1-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(дициклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-хидроксиетан-1-он

Получава се от съединението от пример 178 чрез хидролиза с LiOH съгласно междинно съединение 5.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.90 - 6.78 (m, 3H), 4.17 - 3.44 (c, 11H), 3.15 - 3.03 (m, 2H), 1.32 - 1.20 (m, 1H), 1.19 - 1.09 (m, 4H), 0.75 (d, 3H), 0.54 - 0.39 (m, 4H), 0.34 - 0.23 (m, 4H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 404.5 (m+1).

Пример 183

$\text{R}^1 = 3$ -(4-хлорофенил)(1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил;

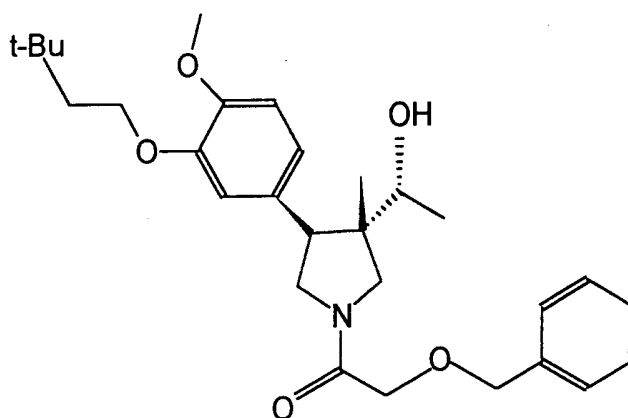
$\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$;

1-[3-((1-R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-{[3-(4-хлорофенил)(1,2,4-оксадиазол-5-ил)]метокси}-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-хидроксиетан-1-он

Получава се от съединението от пример 179 чрез хидролиза с LiOH съгласно междинно съединение 5.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 8.03 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 6.95 - 6.86 (m, 3H), 5.40 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.12 - 2.98 (c, 8H), 1.05 - 0.99 (dd, 3H), 0.64 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 502.4 (m+1).



Пример 184

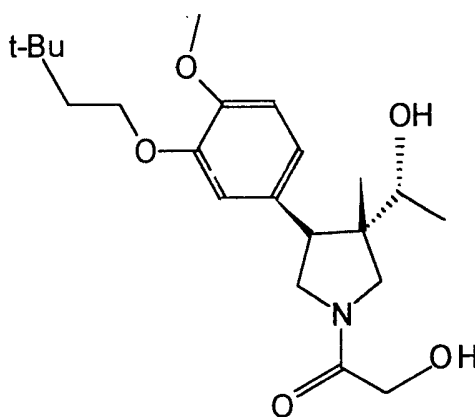
$R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2t\text{-Bu}$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$;

1-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(3,3-диметилбутокс)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил}-2-(фенилметоксиетан-1-он

Получава се от съединението от пример 143 по метода на Mitsunobu от пример 144 като се използва 3,3-диметил-1-бутанол.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротимери) δ : 7.41 - 7.31 (m, 5H), 6.80 - 6.75 (m, 3H), 4.70 - 4.63 (m, 2H), 4.15 - 3.21 (с, 13H), 1.80 - 1.73 (m, 2H), 1.17 - 1.10 (m, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.74 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 484.6 (m+1).



Пример 185

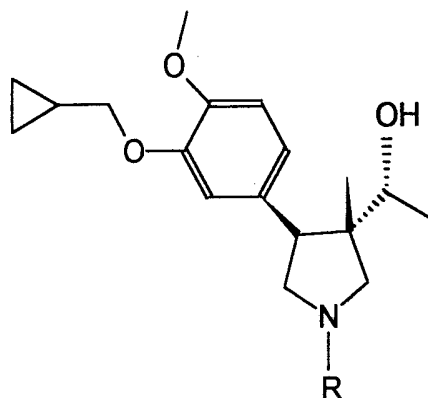
$R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2t\text{-Bu}$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$;

1-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(3,3-диметилбутокс)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил}-2-(хидроксиетан-1-он

Получава се от съединението от пример 184 по метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.88 - 6.71 (m, 3H), 4.38 - 2.99 (с, 13H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.19 - 1.08 (m, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.80 - 0.69 (m, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 394.4 (m+1).



Пример 186

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$;

1-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиридинил}-2-(фенилметокси)етан-1-он

Получава се от междинно съединение 67 по метода на купелуване с базата на Hunig от междинно съединение 74 като се използва бензилоксияцетил хлорид.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.40 - 7.29 (m, 5H), 6.82 - 6.74 (m, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.15 - 3.20 (с, 11H), 1.71 - 1.57 (br s, 1H), 1.35 - 1.23 (m, 1H), 1.16 - 1.07 (dd, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.62 (d, 2H), 0.34 (d, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 454.6 (m+1).

Пример 187

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$;

1-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиридинил}-2-хидроксиетан-1-он

Получава се от съединението от пример 186 по метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 MHz) δ : 6.95 - 6.84 (m, 3H), 4.31 - 4.32 (m, 2H), 3.91 - 3.23 (с, 11H), 1.30 - 1.19 (m, 1H), 0.74 (s, 3H), 0.62 - 0.56 (m, 2H), 0.35 - 0.28 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 364.2 (m+1).

Пример 188

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$;

N-(2-{3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-оксоетил)
(фенилметокси) карбоксамида

Получава се от междинно съединение 67 чрез метода на ацилиране съгласно пример 7 като се използва Z-Gly-ONp.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.45 - 7.30 (m, 5H), 6.85 - 6.76 (m, 3H), 5.81 (br s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.10 - 3.43 (с, 12H), 3.17 (d, 1H), 1.68 (br s, 1H), 1.36 - 1.26 (m, 1H), 1.14 (t, 3H), 0.73 (d, 3H), 0.66 - 0.60 (m, 2H), 0.38 - 0.31 (m, 2H).

Пример 189

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{NH}_2$;

1-{3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-аминоетан-1-он

Получава се от съединението от пример 188 по метода на дебензилиране съгласно междинно съединение 31.

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 MHz, смес от ротомери) δ : 6.96 - 6.81 (m, 3H), 4.00 - 3.27 (с, 13H), 1.29 - 1.18 (m, 1H), 1.13 - 1.07 (m, 3H), 0.75 (m, 3H), 0.62 - 0.54 (m, 2H), 0.35 - 0.28 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 363.2 (m+1).

Пример 190

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = \text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{OCOCH}_3$

2-{3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-1,1-диметил-2-оксоетил
ацетат

Получава се от междинно съединение 67 по метода на купелуване с базата на Hunig от междинно съединение 74 като се използва 2-ацетоксиизобутил хлорид.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.87 - 6.70 (m, 3H), 3.93 - 3.32 (c, 11H), 2.08 (d, 3H), 1.81 - 1.65 (br m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 6H), 1.35 - 1.23 (m, 1H), 1.19 - 1.11 (t, 3H), 0.68 (d, 3H), 0.65 - 0.57 (m, 2H), 0.37 - 0.30 (m, 2H).

Пример 191

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3 = \text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$

1-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-хидрокси-2-метилпропан-1-он

Получава се от съединението от пример 190 чрез хидролиза с LiOH съгласно междинно съединение 5.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.84 - 6.75 (m, 3H), 4.43 (br s, 1H), 4.01 - 3.41 (c, 11H), 1.52 - 1.41 (m, 6H), 1.32 - 1.17 (m, 1H), 1.16 - 1.08 (t, 3H), 0.73 (d, 3H), 0.63 - 0.57 (m, 2H), 0.37 - 0.29 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 392.5 (m+1).

Пример 192

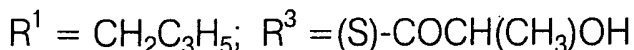
$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{CH}_3)\text{OCOCH}_3$

2-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(1S)-1-метил-2-оксоетил ацетат

Получава се от междинно съединение 67 по метода на купелуване с базата на Hunig от междинно съединение 74 като се използва 2-ацетоксипропионил хлорид.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.83 - 6.76 (m, 3H), 5.25 - 5.17 (m, 1H), 4.08 - 3.35 (c, 12H), 2.15 - 2.09 (m, 3H), 1.50 - 1.44 (m, 3H), 1.35 - 1.23 (m, 1H), 1.15 (d, 3H), 0.79 - 0.71 (m, 3H), 0.65 - 0.60 (m, 2H), 0.37 - 0.30 (m, 2H).

Пример 193



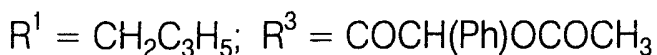
1-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(2S)-2-хидроксипропан-1-он

Получава се от съединението от пример 192 чрез хидролиза с LiOH съгласно междинно съединение 5.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.84 - 6.73 (m, 3H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 3.88 - 3.48 (c, 10H), 3.29 (dd, 1H), 1.40 - 1.20 (m, 4H), 1.12 (t, 3H), 0.73 (d, 3H), 0.64 - 0.58 (m, 2H), 0.37 - 0.29 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 378.7 (m+1).

Пример 194



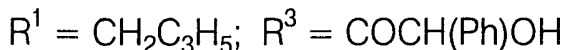
2-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-оксо-1-фенилетил ацетат

Получава се от междинно съединение 67 по метода на купелуване с базата на Hunig от междинно съединение 74 като се използва хлорида на О-ацетилбадемената киселина.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.57 - 7.35 (m, 5H), 6.84 - 6.51 (m, 3H), 6.11 - 6.04 (m, 1H), 4.08 - 3.05 (c, 11H), 2.21 - 2.14 (m, 3H), 1.36 - 1.20 (m, 1H), 1.14 - 1.06 (dd, 3H), 0.78 and 0.48 (s and d, 3H), 0.67 - 0.57 (m, 2H), 0.37 - 0.28 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 482.6 (m+1).

Пример 195



12-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-хидрокси-1-фенилетан-1-он

Получава се от съединението от пример 194 чрез хидролиза с LiOH съгласно междинно съединение 5.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери и диастереомери) δ : 7.40 - 7.28 (m, 5H), 6.81 - 6.42 (m, 3H), 5.13 - 4.61 (m, 1H), 4.07 - 3.29 (c,

10H), 3.21 - 2.79 (m, 1H), 1.36 - 1.20 (m, 1H), 1.15 - 0.97 (dd, 3H), 0.73 and 0.47 (d and s, 3H), 0.65 - 0.56 (m, 2H), 0.37 - 0.28 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 440.2 (m+1).

Пример 196

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = \text{COCH}(4\text{-FPh})\text{OCOCH}_3$

2-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-1-(4-флуорофенил)-2-оксоетил ацетат

Получава се от междинно съединение 67 по метода на купелуване с базата на Hunig от междинно съединение 74 като се използва (хлорокарбонил)(4-флуорофенил)метил ацетат.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери и диастереомери) δ : 7.60 - 7.46 (m, 2H), 7.15 - 7.03 (m, 2H), 6.85 - 6.54 (m, 3H), 6.09 - 5.99 (m, 1H), 4.07 - 2.87 (с, 11H), 2.19 - 2.12 (m, 3H), 1.33 - 1.20 (m, 1H), 1.15 - 1.03 (dd, 3H), 0.78 and 0.52 (d and d, 3H), 0.65 - 0.57 (m, 2H), 0.38 - 0.27 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 501.0 (m+1).

Пример 197

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = \text{COCH}(4\text{-FPh})\text{OH}$

1-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-(4-флуорофенил)-2-хидроксиетан-1-он

Получава се от съединението от пример 196 чрез хидролиза с LiOH съгласно междинно съединение 5.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери и диастереомери) δ : 7.60 - 7.25 (m, 2H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 6.84 - 6.48 (m, 3H), 5.11 - 4.59 (m, 1H), 4.04 - 2.79 (с, 11H), 1.35 - 1.23 (m, 1H), 1.15 - 1.00 (dd, 3H), 0.75 and 0.48 (d and s, 3H), 0.66 - 0.60 (m, 2H), 0.37 - 0.30 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 458.2 (m+1).

Пример 198

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = \text{COC}(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{OCOCH}_3$

{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-карбонил)циклопропил ацетат

Получава се от междинно съединение 67 по метода на купелуване с базата на Hunig от междинно съединение 74 като се използва (хлорокарбонил)циклопропил ацетат.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.85 - 6.72 (m, 3H), 4.06 - 3.31 (с, 11H), 2.10 (s, 3H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 1H), 1.35 - 1.19 (m, 2H), 1.14 (d, 3H), 1.02 - 0.93 (m, 1H), 0.71 (s, 3H), 0.65 - 0.59 (m, 2H), 0.37 - 0.30 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 432.5 (m+1).

Пример 199

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3 = \text{COC}(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{OH}$

3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-хидроксициклопропил кетон

Получава се от съединението от пример 198 чрез хидролиза с LiOH съгласно междинно съединение 5.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.88 - 6.78 (m, 3H), 4.42 - 3.30 (с, 11H), 1.42 - 1.22 (m, 3H), 1.16 (d, 3H), 1.11 - 0.88 (m, 3H), 0.74 (d, 3H), 0.66 - 0.59 (m, 2H), 0.39 - 0.31 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 390.5 (m+1).

Пример 200

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OAc})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$

2-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(1S)-1-(метилпропил)-2-оксоетил ацетат

Получава се от междинно съединение 67 по метода на купелуване с базата на Hunig от междинно съединение 74 като се използва (1S)-1-(хлорокарбонил)-2-метилбутил ацетат.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери и диастереомери) δ : 6.85 - 6.72 (m, 3H), 4.84 (dd, 1H), 3.89 - 3.31 (c, 11H), 2.12 (d, 3H), 2.09 - 1.95 (m, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 1H), 1.35 - 1.19 (m, 2H), 1.15 (t, 3H), 1.00 - 0.86 (m, 6H), 0.75 (d, 3H), 0.65 - 0.56 (m, 2H), 0.37 - 0.30 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 462.5 (m+1).

Пример 201

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3 = (\text{S})\text{-COCH(OH)CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_3$

1-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(2S)-2-хидрокси-3-метилпентан-1-он

Получава се от съединението от пример 200 чрез хидролиза с LiOH съгласно метода от междинно съединение 5.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери и диастереомери) δ : 6.85 - 6.76 (m, 3H), 4.18 - 4.11 (m, 1H), 3.94 - 3.26 (c, 11H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.54 - 1.19 (m, 4H), 1.15 (dd, 3H), 1.07 (m, 3H), 0.94 - 0.85 (m, 3H), 0.76 (d, 3H), 0.66 - 0.60 (m, 2H), 0.38 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 420.5 (m+1).

Пример 202

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3 = (\text{S})\text{-COCH(OAc)CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)}_2$

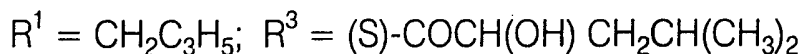
2-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(1S)-1-(2-метилпропил)-2-оксоетил ацетат

Получава се от междинно съединение 67 по метода на купелуване с базата на Hunig от междинно съединение 74 като се използва (1S)-1-(хлорокарбонил)-2-метилбутил ацетат.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.84 - 6.74 (m, 3H), 5.19 - 5.10 (m, 1H), 4.15 - 2.95 (c, 11H), 2.13 (d, 3H), 1.95 - 1.72 (m, 2H), 1.58 - 1.39 (m, 2H), 1.34 - 1.23 (m, 1H), 1.18 - 1.12 (m, 3H), 1.00 - 0.88 (m, 6H), 0.75 (d, 3H), 0.75 (d, 3H), 0.68 - 0.57 (m, 2H), 0.37 - 0.30 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 462.5 (m+1).

Пример 203



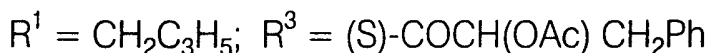
1-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(2S)-2-хидрокси-4-метилпентан-1-он

Получава се от съединението от пример 200 чрез хидролиза с LiOH съгласно метода от междинно съединение 5.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.86 - 6.77 (m, 3H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 3.88 - 2.97 (с, 11H), 2.05 - 1.93 (m 1H), 1.73 - 1.21 (m, 5H), 1.14 (dd, 3H), 1.02 - 0.93 (m, 6H), 0.76 (d, 3H), 0.66 - 0.60 (m, 2H), 0.38 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 420.3 (m+1).

Пример 204



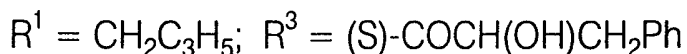
2-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(1S)-2-оксо-1-бензилетил ацетат

Получава се от междинно съединение 67 по метода на купелуване с базата на Hunig от междинно съединение 74 като се използва (1S)-1-(хлорокарбонил)-2-фенилетил ацетат.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.40 - 7.26 (m, 5H), 6.82 - 6.70 and 6.52 - 6.47 (m, and m, 3H), 5.30 - 5.18 (m, 1H), 3.90 - 2.79 (с, 13H), 2.11 (d, 3H), 1.35 - 1.25 (m, 1H), 1.05 (dd, 3H), 0.66 and 0.33 (s and s, 3H), 0.68 - 0.60 (m, 2H), 0.39 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 497.0 (m+1).

Пример 205



1-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(2S)-2-хидрокси-3-фенилпропан-1-он

Получава се от съединението от пример 204 чрез хидролиза с LiOH съгласно метода от междинно съединение 5 за да се получат 14.5 мг (79 %) от съединението от пример 205 като безцветен филм.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.40 - 7.26 (m, 5H), 6.82 - 6.75 and 6.56 - 6.53 (m, and m, 3H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 3.90 - 2.70 (c, 13H), 1.35 - 1.25 (m, 1H), 1.09 (dd, 3H), 0.69 and 0.52 (s and s, 3H), 0.68 - 0.60 (m, 2H), 0.39 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 454.3 (m+1).

Пример 206

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{OAc})\text{CH}_2\text{Ph}$

((1R)-2-{3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-оксо-1-бензилетил ацетат

Получава се от междинно съединение 67 по метода на купелуване с базата на Hunig от междинно съединение 74 като се използва (1R)-1-(хлорокарбонил)-2-фенилетил ацетат.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.37 - 7.22 (m, 5H), 6.82 - 6.72, 6.64, 6.45 (m, d, and dd, 3H), 5.27 and 5.18 (dd, t, 1H), 3.99 - 2.56 (c, 13 H), 2.12 (d, 3H), 1.34 - 1.24 (m, 1H), 1.13 - 1.02 (dd, 3H), 0.68 and 0.34 (s and s, 3H), 0.65 - 0.58 (m, 2H), 0.37 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 496.6 (m+1).

Пример 207

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{Ph}$

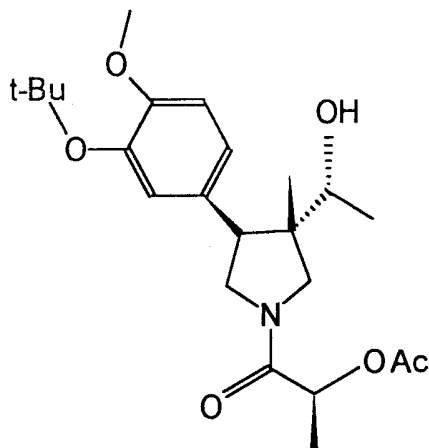
((2R)-1-{3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-хидрокси-3-фенилпропан-1-он

Получава се от съединението от пример 206 чрез метода с литиев пероксид съгласно метода от междинно съединение 43.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.35 - 7.18 (m, 5H), 6.84 - 6.67 (M, 3H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.04 - 2.70 (c, 13H), 1.34 - 1.24 (m,

1H), 1.08 (dd, 3H), 0.71 and 0.49 (s and s, 3H), 0.65 - 0.58 (m, 2H), 0.38 - 0.31 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 454.5 (m+1).



Пример 208

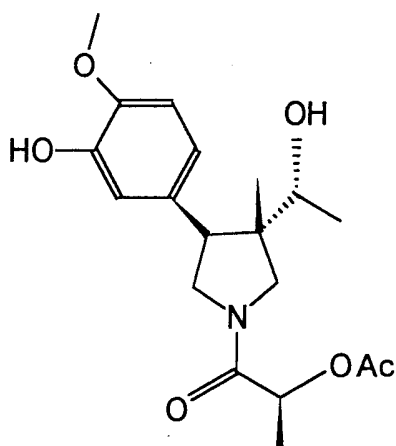
$R^1 = t\text{-Bu}$; $R^3 = (S)\text{-COCH(OAc)CH}_3$

2-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(трет.-бутокс)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(1S)-1-метил-2-оксоетил ацетат

Получава се от междинно съединение 73 по метода на купелуване с базата на Hunig от междинно съединение 74 като се използва (S)-2-ацетоксипропионил хлорид.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.95 - 6.81 (m, 3H), 5.24 - 5.11 (m, 1H), 3.80 (m, 3H), 4.03 - 3.38 (m, 6H), 2.15 - 2.12 (d, 3H), 1.49 - 1.46 (dd, 3H), 1.33 (d, 9H), 1.14 (d, 3H), 0.76 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 422.4 (m+1).



Пример 209

 $R^1 = \text{H}; R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OAc})\text{CH}_3$

2-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-хидрокси-4-метоксифенил] -3-метилпиролидинил]-(1S)-1-метил-2-оксоенил ацетат

Получава се от съединението от пример 208 чрез метода на отстраняване на защитата съгласно пример 143.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.88 - 6.70 (m, 3H), 5.73 - 5.69 (br d, 1H), 5.25 - 5.19 (m, 1H), 3.88 (d, 3H), 4.06 - 3.38 (m, 6H), 2.12 (d, 3H), 1.49 - 1.46 (d, 3H), 1.16 - 1.14 (dd, 3H), 0.75 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 366.3 (m+1).

Пример 210

 $R^1 = \text{CH}_2\text{C} \equiv \text{CPh}; R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OAc})\text{CH}_3$

2-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидинил}-(1S)-1-метил-2-оксоетил ацетат

Получава се от съединението от пример 209 чрез метода с CsCO_3 от пример 176 като се използва междинно съединение 90.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.39 - 7.26 (m, 5H), 7.05 (d, 1H), 6.85 (s, 2H), 5.23 - 5.17 (m, 1H), 5.05 - 4.95 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.07 - 3.36 (d, 6H), 2.15 - 2.12 (d, 3H), 1.47 - 1.40 (t, 3H), 1.36 - 1.33 (m, 1H), 0.99 - 0.95 (m, 3H), 0.75 - 0.71 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e (m+1).

Пример 211

$R^1 = \text{CH}_2\text{C} \equiv \text{CPh}$; $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$

1-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидинил}-(2S)-2-хидроксипропан-1-он

Получава се от съединението от пример 210 чрез О-ацетатния метод за отстраняване на защитата от пример 95.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.41 - 7.26 (m, 5H), 7.07 (d, 1H), 6.86 (s, 2H), 5.05 - 4.94 (m, 1H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.91 - 3.48 (c, 5H), 3.28 (dd, 1H), 1.37 - 1.32 (m, 3H), 0.99 - 0.92 (dd, 3H), 0.73 - 0.70 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 438.2 (m+1).

Пример 212

$R^1 = \text{CH}_2\text{C} \equiv \text{C-4-FPh}$; $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OAc})\text{CH}_3$

2-(3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорофенил)-проп-2-инилокси]-4-метоксифенил}-3-метилпиролидинил)-2-оксоетил ацетат

Получава се от съединението от пример 209 чрез метода с CsCO_3 от пример 176 като се използва междинно съединение 91.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.03 - 6.96 (m, 3H), 5.22 - 5.20 (q, 1H), 4.98 - 4.96 (m, 2H), 4.07 - 3.53 (c, 6H), 3.88 - 3.86 (m, 3H), 2.14 - 2.11 (d, 4H), 1.47 - 1.42 (t, 3H), 1.06 - 1.01 (m, 3H), 0.75 - 0.72 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 498.5 (m+1).

Пример 213

$R^1 = \text{CH}_2\text{C} \equiv \text{C-4-FPh}$; $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$

1-(3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорофенил)-проп-2-инилокси]-4-метоксифенил}-3-метилпиролидинил)-(2S)-2-хидроксипропан-1-он

Получава се от съединението от пример 212 чрез О-ацетатния метод за отстраняване на защитата от пример 95.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.40 - 7.26 (m, 2H), 7.04 - 6.98 (m, 3H), 6.86 (s, 2H), 5.03 - 4.97 (m, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.94 - 3.52 (c, 5H), 3.29 (dd, 1H), 1.39 - 1.28 (m, 3H), 1.04 - 1.00 (m, 3H), 0.74 - 0.72 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 456.5 (m+1).

Пример 214

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C} \equiv \text{C}-4\text{-CF}_3\text{Ph}$; $\text{R}^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OAc})\text{CH}_3$

2-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(4-метокси-3-{3-[4-(трифлуорометил)фенил]-проп-2-инилокси}-фенил)-3-метилпиролидинил]- (1S)-1-метил-2-оксоетил ацетат

Получава се от съединението от пример 209 чрез метода с CsCO_3 от пример 176 като се използва междинно съединение 92.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.57 - 7.45 (m, 4H), 7.01 (d, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 2H), 5.22 - 5.17 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.07 - 3.35 (c, 6H), 3.88 (d, 3H), 2.13 - 2.11 (d, 3H), 1.47 - 1.42 (dd, 3H), 1.12 (d, 3H), 0.75 - 0.71 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 548.8 (m+1).

Пример 215

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C} \equiv \text{C}-4\text{-CF}_3\text{Ph}$; $\text{R}^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$

1-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(4-метокси-3-{3-[4-(трифлуорометил)фенил]-проп-2-инилокси}фенил)-3-метилпиролидинил]- (2S)-2-хидроксипропан-1-он

Получава се от съединението от пример 214 чрез О-ацетатния метод за отстраняване на защитата от пример 95.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.56 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.36 - 4.33 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.91 - 3.49 (c, 5H), 3.30 (dd, 1H), 1.37 - 1.35 (dd, 3H), 1.04 - 1.01 (t, 3H), 0.74 - 0.71 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 505.9 (m+1).

Пример 216

$R^1 = 3\text{-(4-хлорофенил)(1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил}$;

$R^3 = (S)\text{-COCH(OAc)CH}_3$

2-[3-((1-R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-{[3-(4-хлорофенил)(1,2,4-оксадиазол-5-ил)]метокси}-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-(1S)-1-метил-2-оксоетил ацетат

Получава се от съединението от пример 209 чрез метода с CsCO_3 от пример 176 като се използва междинно съединение 87.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 8.01 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 6.96 - 6.85 (m, 3H), 5.45 - 5.36 (m, 2H), 5.21 - 5.14 (m, 1H), 4.02 - 3.36 (c, 6H), 3.84 (m, 3H), 2.11 (d, 3H), 1.47 - 1.42 (m, 3H), 1.04 - 1.02 (d, 3H), 0.67 - 0.65 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 558.2 (m+1).

Пример 217

$R^1 = 3\text{-(4-хлорофенил)(1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил}$;

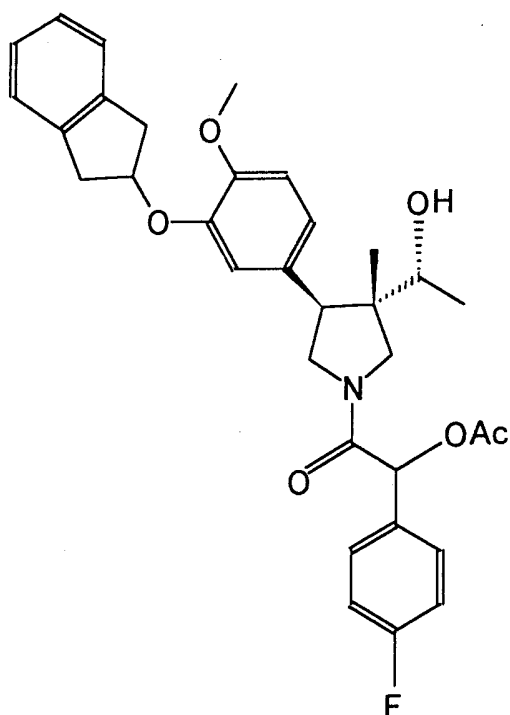
$R^3 = (S)\text{-COCH(OH)CH}_3$

1-[3-((1-R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-{[3-(4-хлорофенил)(1,2,4-оксадиазол-5-ил)]метокси}-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-(2S)-2-хидроксипропан-1-он

Получава се от съединението от пример 216 чрез О-ацетатния метод за отстраняване на защитата от пример 95.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 6.97 - 6.86 (m, 3H), 5.41 (m, 2H), 4.35 - 4.32 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 - 3.19 (c, 6H), 1.38 - 1.32 (m, 3H), 1.05 - 1.00 (dd, 3H), 0.66 - 0.63 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 516.4 (m+1).



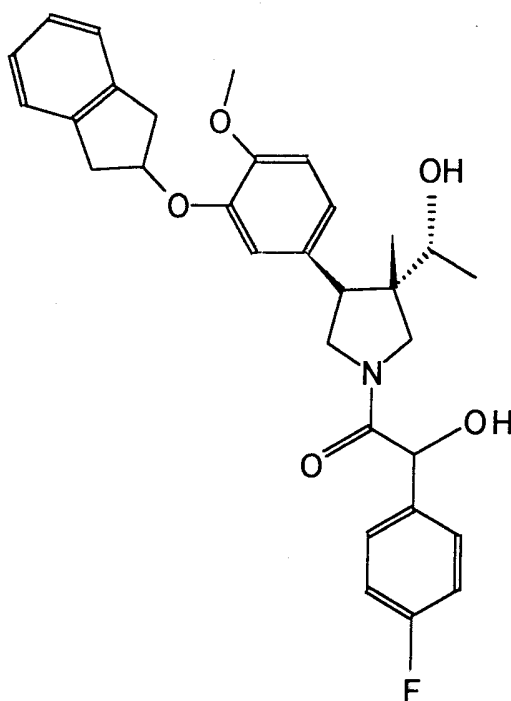
Пример 218

$R^1 = 2\text{-инданил}$; $R^3 = \text{COCH(OAc) 4-FPh}$

2-[3-((1- R)-1-хидроксиетил) (3 S ,4 S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-1-(4-флуорофенил)-2-оксоетил ацетат

Междинно съединение 51 (72.8 мг, 0.198 ммол) се ацилира по метода с калиев карбонат от пример 7 с хлорид на 2-ацетоксифлуоробадемена киселина (120 мг, 0.297 ммол, 1.5 екв.) за да се получи бистро, безцветно масло (84.2 мг, 75 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.26 - 7.03 (m, 6H), 6.87 - 6.59 (m, 3H), 6.09 - 6.04 (m, 1H), 5.28 - 5.01 (m, 1H), 4.14 - 3.03 (c, 13H), 2.16 (s, 3H), 1.27 - 1.06 (m, 3H), 0.82 - 0.80 (d, 1.5H), 0.55 - 0.52 (d, 1.5H).



Пример 219

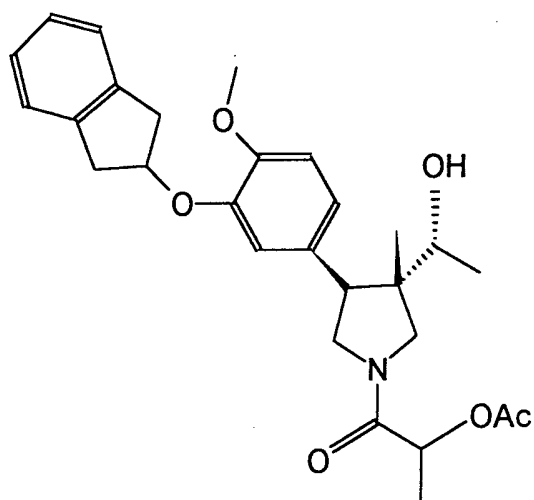
$R^1 = 2\text{-инданил}$; $R^3 = \text{COCH(OH) 4-FPh}$

1-[3-((1-*R*)-1-хидроксиетил) (3*S*,4*S*)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-(4-флуорофенил)-2-хидроксиетан-1-он

Получава се от съединението от пример 218 (19 мг, 0.034 ммол, 1 екв.) чрез хидролиза с LiOH съгласно метода от междинно съединение 5 за да се получи бял прах (6.1 мг, 35 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.97 - 6.80 (с, 7H), 4.19 (m, 3H), 4.13 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.83 - 3.48 (с, 4H), 3.25 (dd, 1H), 2.27 (quintet, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.56 (br d, 1H), 1.13 (t, 3H), 0.73 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 520.4 ($m+1$).



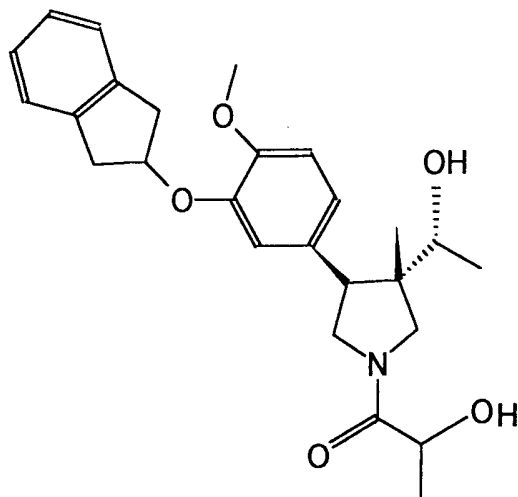
Пример 220

$R^1 = 2\text{-инданил}$; $R^3 = \text{COCH}(\text{OAc})\text{CH}_3$

2-[3-((1- R)-1-хидроксиетил) (3 S ,4 S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-1-метил-2- оксоетил ацетат

Междинно съединение 51 (27 мг, 0.074 ммол) се ацилира по метода с калиев карбонат от пример 7 като се използва (+)-2-ацетоксипропионил хлорид (12.1 мкл, 0.110 ммол, 1.5 экв.) за да се получи бистро, безцветно масло (16.7 мг, 47 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.27 - 7.17 (m, 4H), 6.85 - 6.83 (m, 3H), 5.30 - 5.17 (m, 2H), 4.13 - 3.19 (c, 9H), 2.14 (s, 3H), 1.72 (br s, 1H), 1.51 - 1.47 (m, 4H), 1.19 - 1.17 (d, 3H), 0.82 - 0.78 (d, 3H).



Пример 221

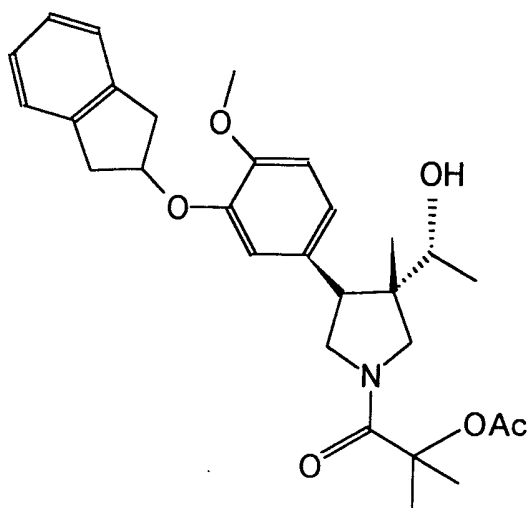
$R^1 = 2\text{-инданил}$; $R^3 = \text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$

1-[3-((1-R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-1-метил-2-хидроксиетан-1-он

Съединението от пример 220 (16.7 мг, 0.0347 ммол, 1 екв.), се подлага на хидролиза с LiOH съгласно метода от междинно съединение 5 за да се получи бяло твърдо вещество (4.7 мг, 31 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.27 - 7.17 (m, 4H), 6.85 - 6.84 (m, 3H), 5.19 - 5.15 (m, 2H), 4.39 - 4.35 (m, 1H), 3.90 - 3.18 (с, 14 H), 1.57 - 1.37 (m, 3H), 1.28 - 1.15 (m, 3H), 0.80 - 0.78 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 440.4 (m+1).



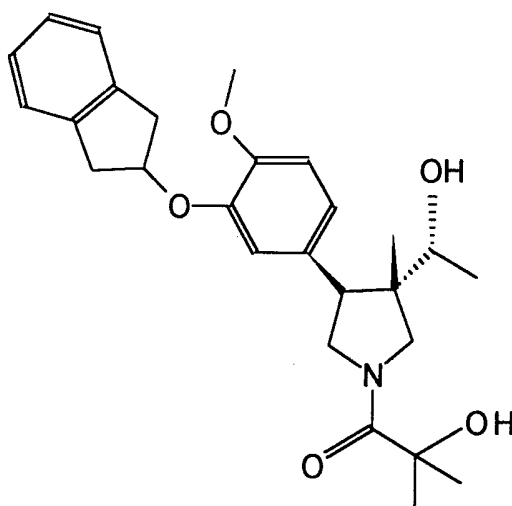
Пример 222

$\text{R}^1 = 2\text{-инданил}$; $\text{R}^3 = \text{COCH}(\text{CH}_3)(\text{OAc}) \text{CH}_3$

2-[3-((1-R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-1,1-диметил-2-оксоетил ацетат

Междинно съединение 51 (27 мг, 0.074 ммол) се ацилира по метода с калиев карбонат от пример 7 като се използва 2-ацетоксипропионил хлорид (31 мкл, 0.22 ммол, 2 екв.) за да се получи бистро, безцветно масло (22 мг, 40 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.26 - 7.16 (m, 4H), 6.85 - 6.77 (m, 3H), 4.17 (m, 1H), 3.95 - 3.19 (c, 14H), 2.10 (s, 3H), 1.65 - 1.57 (m, 6H), 1.20 - 1.17 (m, 3H), 0.73 (s, 3H).



Пример 223

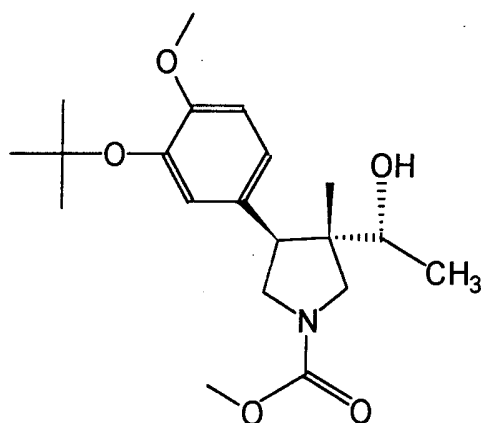
$\text{R}^1 = 2\text{-инданил}$; $\text{R}^3 = \text{COCH}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_3$

1-[3-((1-R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-хидрокси-2-метилпропан-1-он

Съединението от пример 222 (22 мг, 0.044 ммол), се подлага на хидролиза с LiOH съгласно метода от междинно съединение 5 за да се получи бяло твърдо вещество (4.3 мг, 22 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.26 - 7.17 (m, 4H), 6.83 (m, 3H), 5.18 - 5.17 (m, 1H), 4.45 - 4.44 (m, 1H), 3.89 - 3.19 (c, 14 H), 1.53 - 1.48 (m, 6H), 1.19 - 1.17 (m, 3H), 0.79 - 0.78 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 454.4 (m+1).



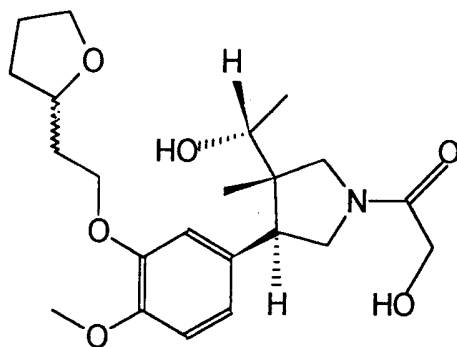
Пример 224

 $R^1 = t\text{-Bu}; \quad R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

Метил-(3R)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(трет.-бутоксид)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидин-карбоксилат

Междинно съединение 73 (6.5 мкл, 0.084 ммол) се ацилира с базата на Hupig съгласно метода от междинно съединение 74 с метил хлороформиат за да даде съединението от пример 224 като жълто масло (19 мг, 94 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.96 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 - 3.58 (m, 4H), 3.06 (d, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.16 (d, 3H), 0.76 (s, 3H).

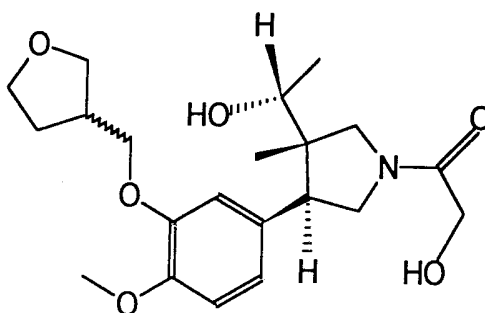


Пример 225

2-хидрокси-1- (3S,4S)- 3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-{4-метокси-3-[2-(тетрахидрофуран-2-ил)етокси]-фенил}-3-метилпирролидин-1-ил)етанон

Получава се от съединението от пример 143 по метода на Mitsunobu от пример 144 като се използва 2-тетрахидрофуран-1-илетанол последвано от дебензилиране по метода от междинно съединение 31.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.75 - 6.87 (m, 3H), 4.16 - 4.20 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.49 - 4.13 (m, 11H), 3.05 (d, 1H), 1.97 - 2.10 (m, 2H), 1.88 - 1.96 (t, 2H), 1.56 - 1.63 (m, 2H), 1.3 - 1.17 (t, 3H), 0.75 (s, 3H).

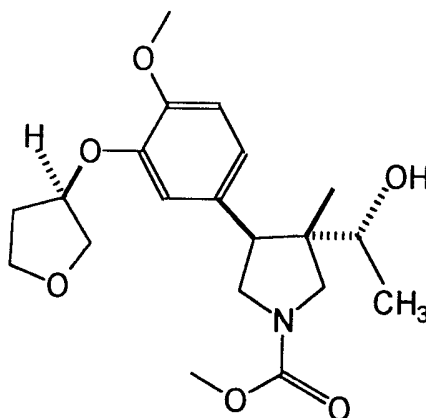


Пример 226

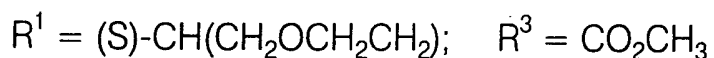
2-хидрокси-1- (3S,4S)- 3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(тетрахидрофуран-3-илметокси)фенил]-3-метилпиридин-1-ил)етанон

Получава се от съединението от пример 143 по метода на Mitsunobu от пример 144 като се използва тетраhydroфуран-1-илметанол последвано от дебензилиране по метода от междинно съединение 31.

^1H ЯМР данни δ : 6.79 - 6.82 (m, 3H), 4.13 - 4.16 (m, 2H), 3.48 - 3.98 (m, 11H), 3.84 (s, 3H), 3.05 (d, 1H), 2.80 (bt, 1H), 2.07 - 2.15 (m, 2H), 1.72 - 1.79 (m, 1H), 1.16 (t, 3H), 0.76 (s, 3H).



Пример 227

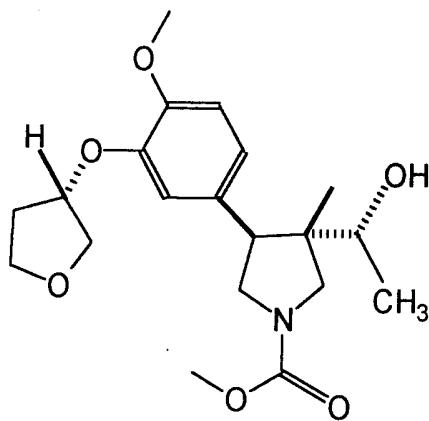


Метил-(3R)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[3-((3S)-оксолан-3-илокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-карбоксилат

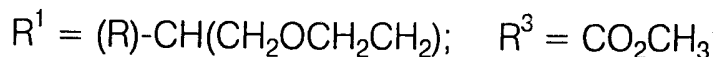
Получава се от междинно съединение 74 (146 мт, 0.47 ммол) по метода на Mitsunobu в твърда фаза от пример 144 като се използва (S)-(+)-3-хидрокситетрахидрофуран (38 мкл, 0.47 ммол) за да се получи съединението от пример 227 като бистро масло (95 мг, 53 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.82 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.03 - 3.20 (m, 10H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.17 (t, 3H), 0.73 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 379.8 (m+1).



Пример 228

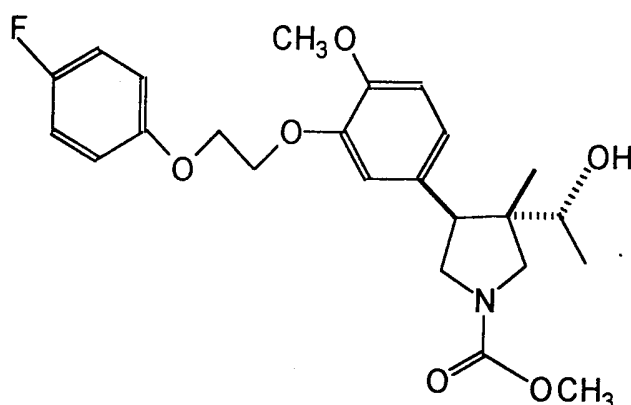


Метил-(3R)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[3-((3R)-оксолан-3-илокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-карбоксилат

Получава се от междинно съединение 74 по метода на Mitsunobu в твърда фаза от пример 144 като се използва (R)-(-)-3-хидрокситетрахидрофуран (46 мкл, 0.57 ммол) за да се получи съединението от пример 228 като бистро масло (27 мг, 37 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.82 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.03 - 3.20 (m, 10H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.17 (t, 3H), 0.73 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 380.3 (m+1).



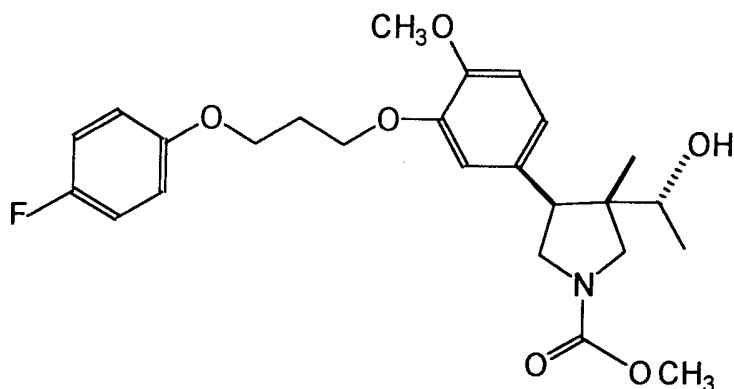
Пример 229

$R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-4\text{-FPh}$; $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

Метил-3-((1R)-1-хидроксиетил)-(3S,4S)-4-{3-[2-(4-флуорофенокси)-етокси]-4-метоксифенил}-3-метилпиролидин карбоксилат

Получава се по метода на етерифициране с калиев карбонат от пример 43 като се използва междинно съединение 74 (21.2 мг, 0.0685 ммол, 1 екв.) и 4-флуорофеноксиетил бромид (60 мг, 0.27 ммол, 4.0 екв.) за да се получи бистро, безцветно масло (15.2 мг, 49.7 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.99 - 6.83 (с, 7H), 4.35 (t, 2H), 4.29 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.83 - 3.48 (с, 4H), 3.25 (dd, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.42 (br s, d, 1H), 1.13 (t, 3H), 0.73 (s, 3H).



Пример 230

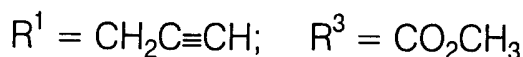
$R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-4\text{-FPh}$; $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

Метил-3-((1R)-1-хидроксиетил)-(3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорофенокси)-пропокси]-4-метоксифенил}-3-метилпиролидин карбоксилат

Получава се по метода за етерифициране с калиев карбонат от пример 43 като се използва междинно съединение 74 (25.2 мг, 0.0815 ммол, 1 екв.) и 1-(3-хлоропропокси)-4-флуоробензен (62 мг, 0.33 ммол, 4.0 екв.) за да се получи бистро, безцветно масло (19.0 мг, 50.5 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.97 - 6.80 (с, 7H), 4.19 (m, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.83 - 3.48 (с, 4H), 3.25 (dd, 1H), 2.27 (quintet, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.56 (br d, d, 1H), 1.13 (t, 3H), 0.73 (s, 3H).

Пример 231



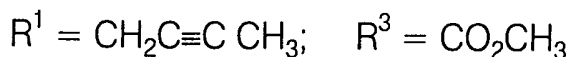
Метил-3-((1R)-1-хидроксиетил)-(3S,4S)-4-(4-метокси-3-проп-2-инилоксифенил)-3-метоксипиролидинкарбоксилат

Получава се по метода за етерифициране с калиев карбонат от пример 43 като се използва пропаргил бромид.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.97 (s, 7H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.90 - 3.55 (m, 5H), 3.27 (dd, 1H), 2.48 (s, 1H), 1.49 - 1.46 (m, 1H), 1.14 (t, 3H), 0.75 (s, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 384.1 (m+1).

Пример 232



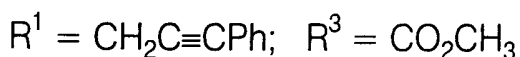
Метил-3-((1R)-1-хидроксиетил)-(3S,4S)-4-(3-бут-2-инилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинкарбоксилат

Получава се от междинно съединение 74 по метода на етерифициране с калиев карбонат от пример 43 като се използва 1-бромо-2-бутин.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.96 (s, 1H), 6.85 - 6.82 (m, 2H), 4.72 - 4.71 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.90 - 3.55 (m, 5H), 3.27 (dd, 1H), 2.48 (s, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.52 - 1.48 (m, 1H), 1.14 (t, 3H), 0.77 (s, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 362.2 (m+1).

Пример 233



Метил-3-((1R)-1-хидроксиетил)-(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидин карбоксилат

Получава се от междинно съединение 74 по метода на Mitsunobu от пример 144 като се използва 3-фенил-2-пропин-1-ол.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.41 - 7.38 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 6.84 (s, 2H), 5.00 - 4.94 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.80 - 3.69 (m, 3H), 3.57 - 3.50 (m, 2H), 3.23 (dd, 1H), 1.35 - 1.32 (m, 1H), 0.98 - 0.94 (dd, 2H), 0.70 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 424.2 (m+1).

Пример 234

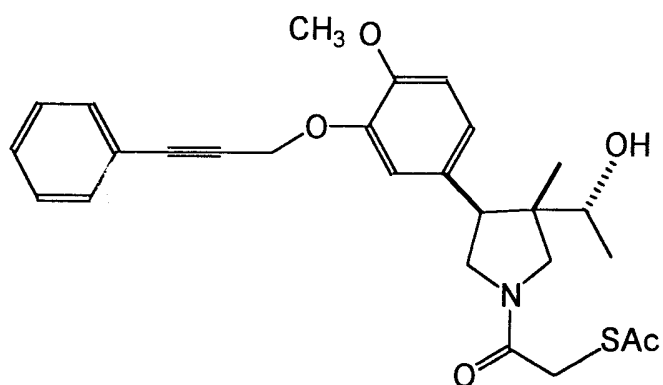


Метил 3-((1R)-1-хидроксиетил)-(3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорофенил)проп-2-инилокси]-4-метоксифенил}-3-метилпиролидин карбоксилат

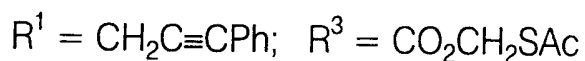
Получава се от междинно съединение 74 по метода на Mitsunobu в твърда фаза от пример 144 като се използва междинно съединение 89.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.04 - 6.97 (m, 3H), 6.85 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.86 - 3.65 (m, 3H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 3.24 (dd, 1H), 1.013 (t, 3H), 1.14 (t, 3H), 0.71 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 442.5 (m+1).



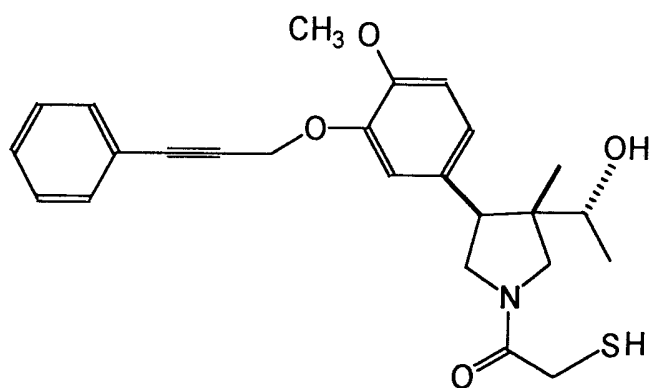
Пример 235



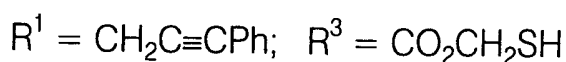
1-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидинил}-2-ацетилтиоетан-1-он

Получава се от съединението от пример 118 (30 мг, 0.082 ммол, 1.0 екв.) по метода с цезиев карбонат от пример 176 и при използване на фенилпропаргил мезилат (17.4 мг, 0.082 ммол, 1.0 екв.) за да се получи бистро, безцветно масло (13.2 мг, 33 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.45 - 6.86 (m, 8H), 4.13 - 3.49 (c, 12H), 2.31 (s, 3H), 1.60 (s, 1H), 1.28 - 1.24 (dd, 1H), 1.15 - 1.08 (dd, 3H), 0.73 (s, 3H).



Пример 236

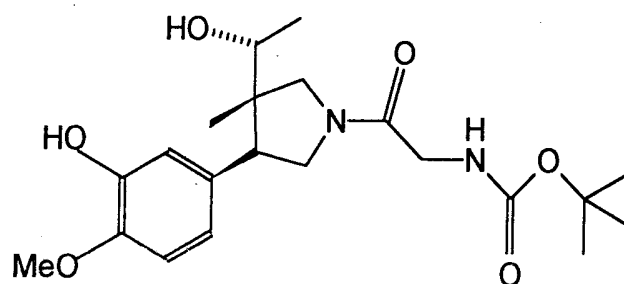


1-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидинил}-2-сулфанилетан-1-он

Получава се от съединението от пример 235 (13.2 мг, 0.0274 ммол) по хидролизния метод с литиев хидроксид от междинно съединение 5 за да се получи бистро, безцветно масло (10.5 мг, 87 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OH , смес от ротомери) δ : 7.41 - 7.20 (m, 5H), 6.91 - 6.75 (m, 3H), 4.01 - 3.29 (c, 12H), 3.21 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.38 - 1.21 (m, 1H), 1.07 - 1.03 (m, 3H), 0.73 - 0.72 (m, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 440.4 ($m+1$).



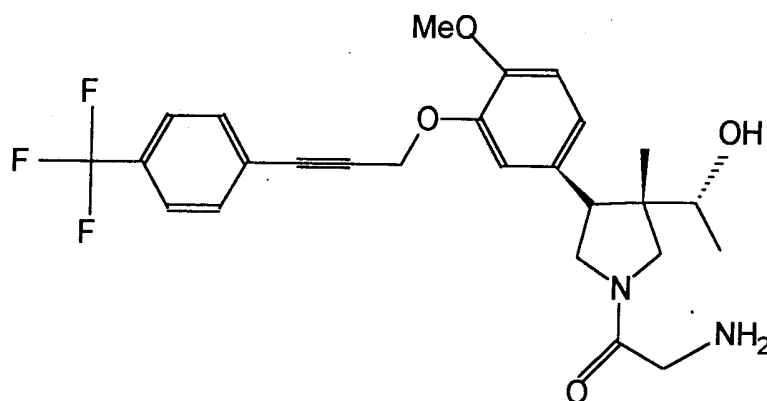
Междинно съединение 93

трет.-бутилов естер на 2-[(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-(3-хидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпирролидин-1-ил]-2-оксо-етил карбаминова киселина

Към колба съдържаща разтвор на междинно съединение 70 (67.2 мг, 0.27 ммол) в диоксан (2.0 мл) се прибавя 1.0 М разтвор на воден калиев карбонат (1.0 мл, 1.0 ммол). Към сместа чрез спринцовка се прибавя разтвор на N-Вос-глицин р-нитрофенил естер (236 мг, 0.79 ммол) в диоксан (100 мл). Сместа се бърка при стайна температура 30 минути. Реакционната смес се разрежда с етилацетат (100 мл), след това се промива с натриев бикарбонатен воден разтвор (3 x 50 мл) и със солев разтвор (50 мл), суши се над натриев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум за да даде жълт прах (43 мг, 84 % добив).

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.88 - 6.77 (m, 2H, aromatic), 6.75 - 6.65 (m, 1H, aromatic), 5.56 (br, s, 1H, NH), 4.07 - 3.83 (m, 3H), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.82 - 3.68 (m, 2H), 3.67 - 3.52 (m, 2H), 3.46 (d, 1H, $J=11.5$ Hz), 3.19 (d, 1H $J=11.5$ Hz), 1.46 (s, 9H), 1.16 - 1.05 (m, 3H), 0.74 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 353.151 (m+1).



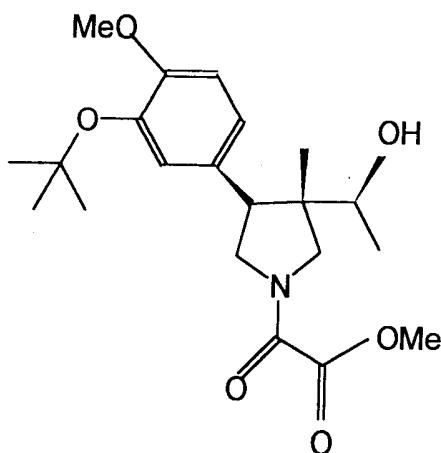
Пример 237

2-амино-1-((3S,4S)-3-((R)-1- гидроксietил)-4-{4-метокси-3-[3-(4-трифлуорометилфенил)проп-2-инилокси]-фенил}-3-метилпиролидин -1-) етанон

Получава се от междинно съединение 93 по метода с цезиев карбонат на пример 176 от пример 109 за да се получи продукта като кехлибарено масло (12.7 мг, 4.1 % добив).

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.55 - 7.4 (m, 4H, aromatic), 7.93 (s, 1H, aromatic), 6.85 - 6.7 (m, 2H, aromatic), 4.96 (s, 2H), 4.38 (br s, 2H), 4.0 - 3.4 (m, 7H), 3.83 (d, 3H, OMe), 3.2 (dd, 1H), 1.0 - 0.88 (m, 3H), 0.65 (m, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 491.20 ($m+1$).



Пример 238

$\text{R}^1 = \text{t-Bu}$; $\text{R}^3 = \text{COCO}_2\text{CH}_3$

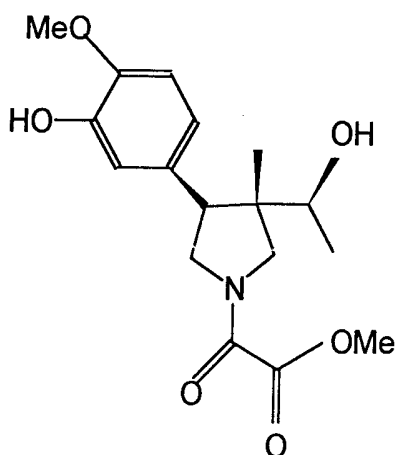
Метил-2-{3-((1R)-1-хидроксietил)-((3S,4S)-4-[3-(трет.-бутокси)-4-

метоксифенил]-3-метилпиролидин-2-оксоацетат

Междинно съединение 73 се ацилира по метода с базата на Hunig съгласно метода от междинно съединение 74 като се използва метил оксалил хлорид.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.93 - 6.81 (m, 3H), 4.01 - 3.44 (c, 12H), 1.32 (s, 9H), 1.16 - 1.12 (dd, 3H), 0.77 - 0.74 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 394.0 (m+1).



Пример 239

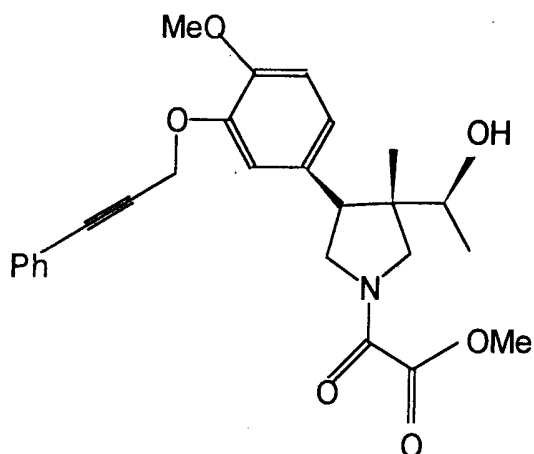
$\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^3 = \text{COCO}_2\text{CH}_3$

Метил-2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)-((3S,4S)-4-(3-хидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксоацетат

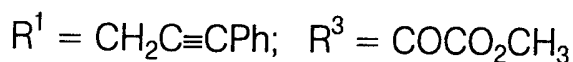
Получава се от съединението от пример 238 чрез метода за отстраняване на TFA защитата от пример 143.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.85 - 6.70 (m, 3H), 5.60 5.56 (br m, 1H), 4.00 - 3.46 (c, 12H), 1.17 - 1.13 (dd, 3H), 0.79 - 0.76 (d and d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 338.1 (m+1).



Пример 240

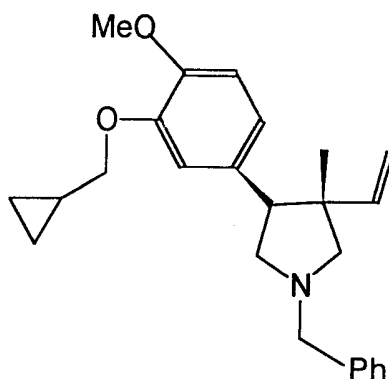


Метил-2-{3-((1R)-1-хидроксиетил)-((3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидинил)-2-оксоацетат

Получава се от съединението от пример 239 по метода на Mitsunobu от пример 144 като се използва 3-фенил-2-пропин-1-ол.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.41 - 7.26 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 6.86 - 6.85 (m, 2H), 5.05 - 4.95 (m, 2H), 4.06 - 3.43 (c, 12H), 0.98 - 0.91 (dd, 3H), 0.74 - 0.71 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 452.7 (m+1).



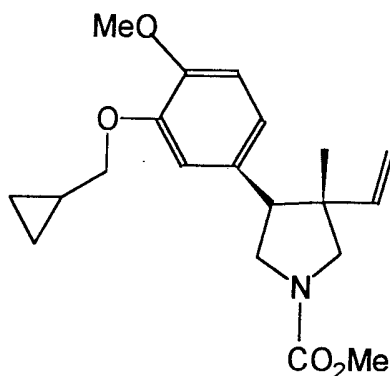
Междинно съединение 94

1-бензил-4-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-метил-3-винилпиролидин

Облодънна колба, снабдена с бъркалка и гумена преграда се зарежда със сух диетилов етер (10 мл) и метилтрифенилфосфониев

бромид (1.88 г, 5.27 ммол) в атмосфера на азот. След това се прибавя бутиллитий (2.32 мл, 5.80 ммол, 2.5 М в хексани) чрез спринцовка в резултат на което се получава оранжево-жълта суспензия, която се бърка при стайна температура 3 часа. Прибавя се диетилетерен разтвор на междинно съединение 65 (2.0 г, 5.27 ммол в 10 мл етер) при което се получава незабавно обезцветяване. След като се бърка при стайна температура 2 часа, към реакционната смес се прибавя наситен разтвор на амониев хлорид, екстрахира се с етилацетат (2 x 50 мл), суши се над натриев сулфат и се концентрира. Колонна хроматография (Biotage system, 40M патрон, 25 % етилацетат/хексан) дава 850 мг (43 %) оранжево масло.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42 - 7.23 (m, 5H), 6.80 - 6.68 (m, 3H), 6.05 (dd, 1H), 4.95 (dd, 1H), 4.87 (dd, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 6H), 3.71 (dd, 2H), 3.22 (t, 1H), 3.04 - 2.96 (m, 2H), 2.81 (d, 1H), 2.52 (d, 1H), 1.37 - 1.26 (m, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.66 - 0.60 (m, 2H), 0.37 - 0.32 (m, 2H).



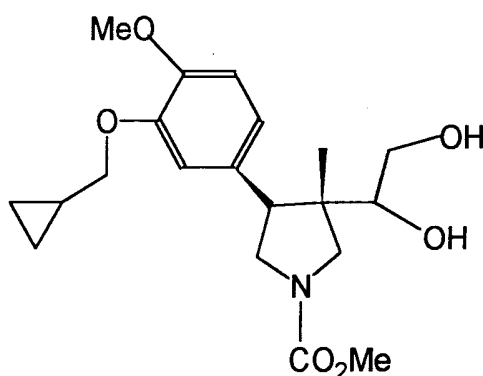
Междинно съединение 95

Метил естер на 4-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-метил-3-винилпиридин-1-карбоксилна киселина

Към разтвор на междинно съединение 94 (480 мг, 1.27 ммол) в 10 мл ацетонитрил се прибавя метил хлороформиат (491 мкл, 6.36 ммол) и сместа се кипи 6 часа. Реакционната смес след това се концентрира под вакуум и остатъкът се пречиства чрез хроматографиране (Biotage system,

40s патрон, 10 % етилацетат/хексан до 20 % етилацетат/хексан) за да се получат 237 мг жълто масло (54 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.81 (d, 1H), 6.72 - 6.67 (m, 2H), 5.87 (dd, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.95 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 - 3.68 (m, 7H), 3.52 - 3.32 (m, 2H), 3.14 (t, 1H), 1.35 - 1.25 (m, 1H), 0.85 (s, 3H), 0.66 - 0.60 (m, 2H), 0.37 - 0.32 (m, 2H).



Пример 241

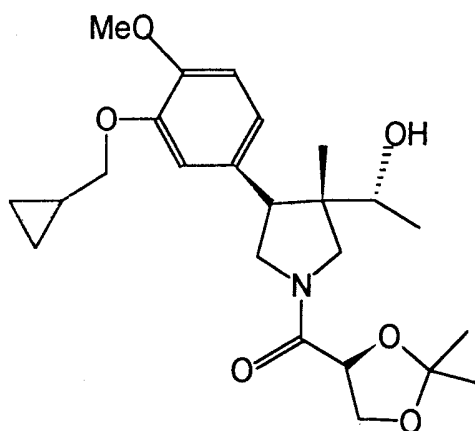
$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$; $\text{R}^4 = \text{H}$; $\text{R}^5 = \text{CH}_2\text{OH}$; $\text{R}^6 = \text{H}$;

Метил естер на 4-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(1,2-дихидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-карбоксилна киселина

Реакционен флакон, снабден с бъркалка, се зарежда с междинно съединение 95 (46 мг, 0.133 ммол), ацетон (250 мкл), вода (500 мкл) и N-метил-морфолин N-оксид (17.1 мг, 0.146 ммол). Към тази смес се прибавя осмиев тетраоксид в трет.-бутанол (50 мкл, 0.004 ммол, 2.5 тегл. %-ен разтвор). Получената смес се бърка при стайна температура 24 часа, след това се разрежда с 10 % воден разтвор на натриев тиосулфат (5 мл), филтрува се през GF/F филтърна хартия. Филтратът се екстрахира с етилацетат (2 x 10 мл), суши се над натриев сулфат и се концентрира. Biotage-но пречистване (12S патрон, 171:0.1 етилацетат/хексан/метанол) дава 18 мг от съединението от пример 241 (36 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.81 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 - 3.36 (c, 15H), 3.23 (dd, 1H), 1.35 - 1.27 (m, 1H), 0.75 (s, 3H), 0.66 - 0.59 (m, 2H), 0.38 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 380.2 (m+1).



Пример 242

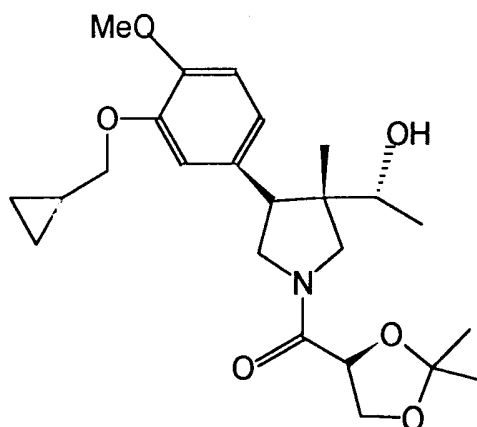
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{O})$

[4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(S)-(1-(R)-хидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-(2,2-диметил-[1,3]-диоксолан-4-(S)-ил)метанон

Междинно съединение 67 се ацилира с базата на Hunig по метода от междинно съединение 74 като се използва 2,2-диметил-[1,3]-диоксолан-4-(S)- карбонил хлорид за да се получи съединението от пример 242 (22 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.83 - 6.78 (m, 4H), 4.71 - 4.65 (m, 1H), 4.37 - 4.32 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 3.95 - 3.44 (m, 10H), 1.72 - 1.15 (m, 10H), 0.76 (s, 3H), 0.67 - 0.62 (m, 2H), 0.38 - 0.33 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 434.4 (m+1).



Пример 243

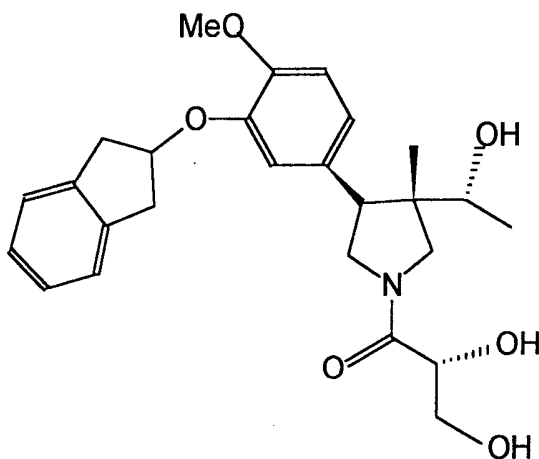
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$

1-[4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(S)-(1-(R)-
 хидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-2-(S)-3-дихидроксипропан-
 1-он

Съединението от пример 242 (9 мг, 20 мкмола) се разтваря в
 разтвор на оцетна киселина/вода (3:1, 0.9 мл). Реакционната смес се
 бърка при стайна температура 72 часа. Разтворът се неутрализира чрез
 изливане в разтвор на натриев бикарбонат. Разтворът се концентрира до
 сухо, след това твърдите вещества се екстрахират пет пъти с
 метиленхлорид. Събраните органични екстракти се сушат над натриев
 сулфат и се концентрират под вакуум (5.1 мг, 62 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.84 - 6.76 (m, 3H), 4.40 - 4.37 (m, 1H),
 3.89 - 3.32 (m, 11H), 2.33 - 1.95 (m, 1H), 1.34 - 1.12 (m, 7H), 0.89 - 0.81 (m,
 1H), 0.78 - 0.73 (m, 3H), 0.66 - 0.61 (m, 2H), 0.37 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 394.0 (m+1).



Пример 244

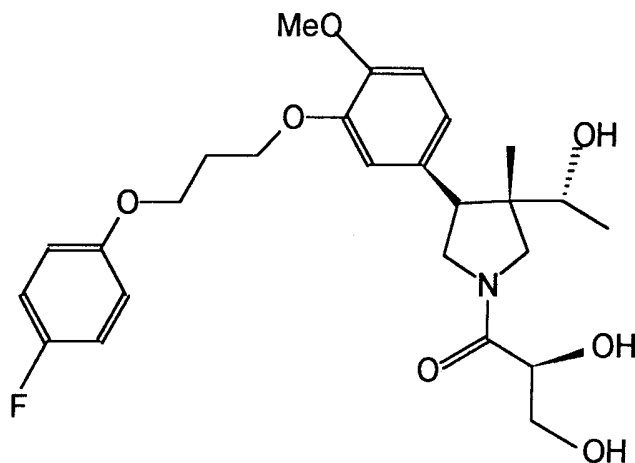
$R^1 = 2\text{-инданил}$; $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$

(R)-2,3-дихидрокси-1-{(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(индан-2-
 илметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-1-ил}пропан-1-он

Получава се от междинно съединение 96 по метода описан в
 пример 75 и защитата се отстранява съгласно пример 243.

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.26 - 7.16 (m, 4H, aromatic), 6.83 - 6.82 (br s, 3H, aromatic), 5.19 - 5.15 (m, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 4.10 - 3.50 (m, 8H), 3.80 (d, 3H, OMe), 3.45 - 3.12 (m, 5H), 1.27 - 1.25 (m, 1H), 1.20 - 1.15 (m, 3H), 0.79 - 0.77 (m, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 470.58 (m+1).



Пример 245

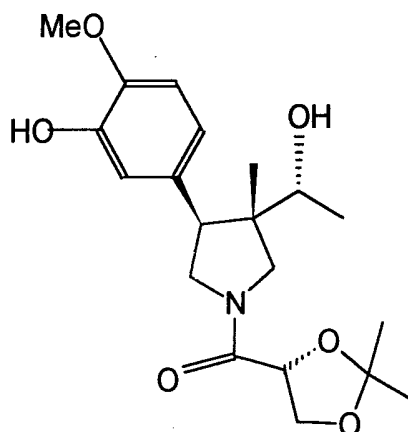
$R^1 = 4\text{-F-Ph-O CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $R^3 = (R)\text{-COCH(OH)CH}_2\text{OH}$

(S)-1-[(3S,4S)-3-{3-[3-(4-флуорофенокси)пропокси]-4-метоксифенил}-3-((R)-1-хидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-2,3-дихидроксипропан-1-он

Получава се по метода описан в пример 243.

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.99 - 6.92 (m, 2H, aromatic), δ : 6.87 - 6.79 (m, 5H, aromatic), 4.39 (s, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 4H), 4.00 (d, 1H), 3.89 - 3.56 (m, 7H), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.4 - 3.3 (dd, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 1.17 - 1.12 (m, 3H), 0.7 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 492.25 (m+1).



Междинно съединение 96

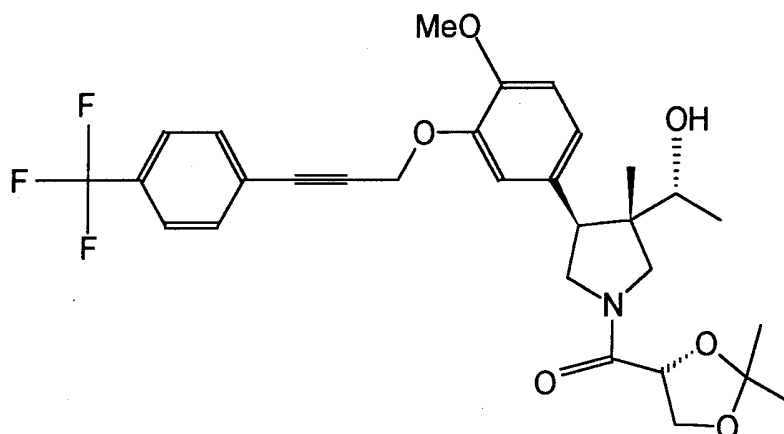
1-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-1-[(3S,4S)-3--((R)-1-хидроксиетил)-4-(3-хидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидин-1-ил)метанон

Облодънна колба, снабдена с бъркалка и гумена преграда, се зарежда с 5-[4-(1-хидрокси-етил)-4-метилпиролидин-3-ил)-2-метоксифенол] (2.4 г, 9.55 ммолa), сух метиленхлорид (50 мл) и DIEA (3.49 мл, 20.1 ммолa) в атмосфера на азот. Сместа се охлажда до 0° C и на капки се прибавя чрез спринцовка (S)-2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-карбонил хлорид (3.14 г, 19.1 ммолa) в 15 мл метиленхлорид. Реакционната смес се оставя да се затопля бавно до стайна температура за период от 16 часа. След това се разрежда с 50 мл метиленхлорид, промива се с 1N HCl (2 x 50 мл), с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (1 x 50 мл), суши се над натриев сулфат и се концентрира до 3.9 г светлокафяво шуплесто вещество. Това вещество се поема в 100 мл метанол и се охлажда до 0° C. Прибавят се три еквивалента воден 1N литиев хидроксид (29 мл, 29.0 ммолa), сместа се бърка при 0° C 2 часа, затопля се до стайна температура в продължение на 2 часа. Сместа се концентрира под вакуум при температура на банята 30° C за да се отстрани метанола. Останалият воден продукт се неутрализира с наситен разтвор на амониев хлорид до pH 2 и се екстрахира с етилацетат (2 x 100 мл).

Екстрактите се сушат над натриев сулфат и се концентрират до 2.74 г светлокафяво вещество (76 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 6.90 - 6.70 (m, 3H), 5.66 (br s, 1H), 4.68 (t, 1H), 4.34 (t, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.94 - 3.42 (m, 5H), 1.49 - 1.37 (m, 6H), 1.17 (d, 3H), 0.76 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 378.3 (m-1).



Пример 246

$\text{R}^1 = \text{F}_3\text{C}-\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{CCH}_2$; $\text{R}^3 = \text{CO}-2,2\text{-диметил-1,3-диоксолан-4-ил}$
 1-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-1-[(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-{4-метокси-3-[3-(4-трифлуорометилфенил)проп-2-инилокси]фенил}-3-метилпиролидин-1-ил) метанон

Към колба, съдържаща безводен цезиев карбонат (67 мг, 0.206 ммол, 1.1 екв.) в азотна атмосфера се прибавя разтвор на междинно съединение 96 (71 мг, 0.187 ммол, 1.0 екв.) в безводен ацетон (1 мл). Междинно съединение 92 (52.1 мг, 0.187 ммол, 1.0 екв.) се прибавя към сместа чрез спринцовка. Реакционната смес след това се нагрява и бърка при 65°C в продължение на 4 часа. Сместа се охлажда до стайна температура и се разрежда с вода (50 мл). Водният разтвор се екстрахира с етилацетат (3 x 30 мл) и събраните органични фази се промиват със солев разтвор (50 мл), след това се сушат над натриев сулфат, филтруват се и се концентрират под вакуум за да дадат бял шуплест продукт (104 мг).

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.5 - 7.35 (m, 4H, aromatic), 6.96 (d, 1H, aromatic), 6.85 - 6.75 (m, 2H, aromatic), 4.92 (d, 2H, CH_2), 4.65 - 4.50 (m, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 1H), 4.15 - 4.00 (m, 1H), 3.85 - 3.40 (m, 5H), 3.8 (d, 3H, OMe), 3.35 - 3.30 (dd, 1H), 1.45 - 1.25 (2d, 6H, Me), 1.0 - 0.9 (m, 3H), 0.63 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 562.25 ($m+1$).

Пример 247

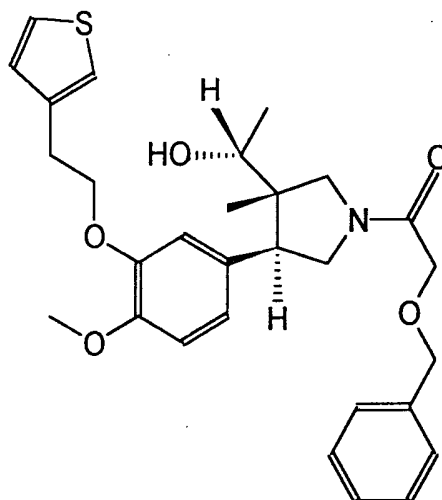
$\text{R}^1 = \text{F}_3\text{C}-\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{CCH}_2$; $\text{R}^3 = \text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$

((R)-2,3-дихидрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-{4-метокси-3-[3-(4-трифлуорометилфенил)проп-2-инилокси]фенил}-3-етилпиролидин-1-ил) пропан-1-он

Към реакционен съд, съдържащ съединението от пример 246 (104 мг, 0.185 ммол), се прибавя оцетна киселина (3.0 мл) и вода (1.0 мл). След това съдът се запечатва, нагрява се до 50°C и се бърка 2 часа. Реакционната смес се концентрира под вакуум и се пречиства чрез обратнофазова ВЕТХ върху C18 колона (Luna 10; C18, 250 x 10 мм). Градиентно елуиране с 50 - 100 % ацетонитрил - вода (0.05 % TFA) дава веществото като кехлибарено масло (27.8 мг, 28.5 % добив).

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.6 - 7.45 (m, 4H, aromatic), 7.69 (d, 1H, aromatic), 6.9 - 6.82 (m, 2H, aromatic), 5.0 (m, 2H), 4.4 - 4.32 (m, 1H), 4.1 - 3.2 (m, 7H), 3.89 (d, 3H, OMe), 1.05 (m, 3H), 0.72 (m, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 522.15 ($m+1$).



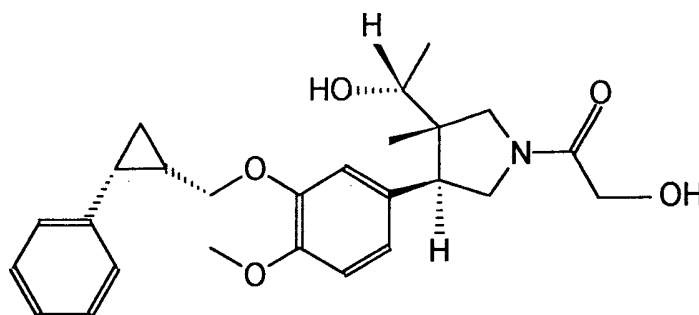
Пример 248

$R^1 = 3\text{-тиенил-CH}_2\text{CH}_2$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$

2-бензилокси-1-{(3S,4S)-3-((R)-1-гидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(2-тиофен-3-ил-етокси)фенил]-3-метилпирролидин-1-ил}етанон

Получава се при алкилиране на съединението от пример 143 по метода с калиев карбонат от пример 7 като се използва 2-(3-тиенил)етил бромид.

^1H ЯМР данни δ : 7.27 - 7.38 (m, 6H), 7.05 - 7.07 (m, 1H), 7.12 - 7.13 (m, 1H), 6.74 - 6.84 (m, 3H), 6.05 (s, 2H), 4.15 - 4.22 (m, 4H), 3.44 - 3.93 (m, 6.5 H), 3.86 (s, 3H), 3.14 - 3.24 (m, 2.5H), 1.13 (dd, 3H), 0.72 (s, 3H).



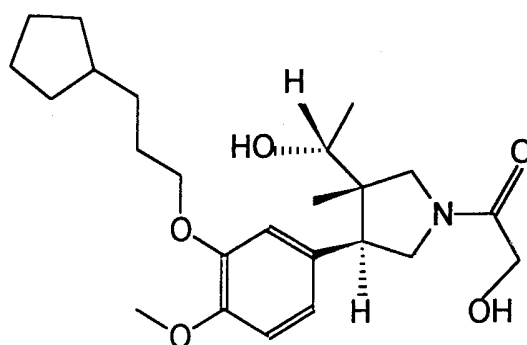
Пример 249

$R^1 = \text{Ph(цикло-}C_3H_4)CH_2$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$

2-гидрокси-1-{(3S,4S)-3-((R)-1-гидроксиетил)-4-[4-метокси-3-((R)-2-фенилциклопропилметокси)фенил]-3-метилпирролидин-1-ил}етанон

Получава се при алкилиране на съединението от пример 143 по метода на Mitsunobi от пример 144 като се използва 2-фенилциклопропанол и отстраняване на бензиловата група по метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

^1H ЯМР данни δ : 7.17 - 7.30 (m, 5H), 6.72 - 6.85 (m, 3H), 4.00 - 4.14 (m, 2), 3.49 - 3.98 (m, 8.5 H), 3.86 (s, 3H), 3.05 (d, 0.5H), 2.86 - 2.93 (m, 1H), 2.51 - 2.60 (m, 1H), 2.27 - 2.34 (m, 1H), 1.02 - 1.05 (dd, 3H), 0.74 (sd, 3H).



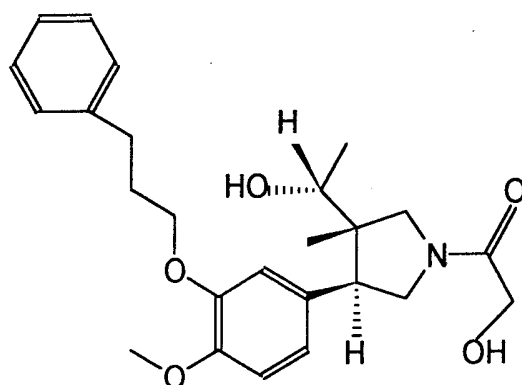
Пример 250

$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$

1-[(3S,4S)-4-[3-(3-циклопентилпропокси)-4-метоксифенил]-3-((R)-1-хидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-2-хидроксиетанон

Получава се от съединението от пример 143 по метода на Mitsunobi от пример 144 като се използва 3-циклопентилпропан-1-ол и отстраняване на бензиловата група по метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

^1H ЯМР данни δ : 6.75 - 6.83 (m, 3H), 4.12 - 4.15 (m, 2), 3.96 - 4.01 (m, 2.5 H), 3.86 (s, 3H), 3.79 - 3.86 (m, 1H), 3.59 - 3.70 (m, 4H), 3.06 (d, 0.5H), 1.75 - 1.88 (m, 5H), 1.44 - 1.61 (m, 6H), 1.16 (t, 5H), 0.77 (sd, 3H).



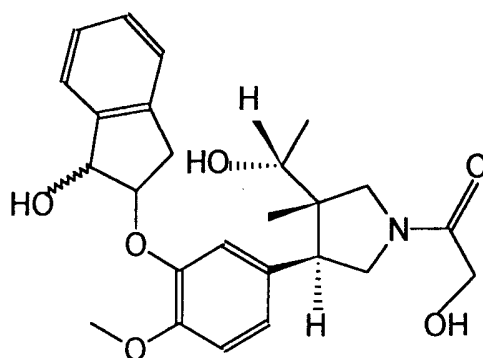
Пример 251

 $R^1 = \text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$

2-хидрокси-1-{(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпропокси)фенил]-3-метил-пирролидин-1-ил}-етанон

Получава се от съединението от пример 143 по метода с калиев карбонат на пример 7 като се използва 3-фенилпропил хлорид и отстраняване на бензиловата група чрез метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

^1H ЯМР данни δ : 7.16 - 7.31 (m, 5H), 6.74 - 6.85 (m, 3H), 4.13 - 4.15 (m, 2H), 3.94 - 4.04 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 - 3.83 (m, 1H), 3.47 - 3.70 (m, 4H), 3.04 - 3.07 (m, 3H), 2.80 - 2.85 (t, 2H), 2.10 - 2.20 (quint, 2H), 1.14 (t, 3H), 0.74 (s, 3H).



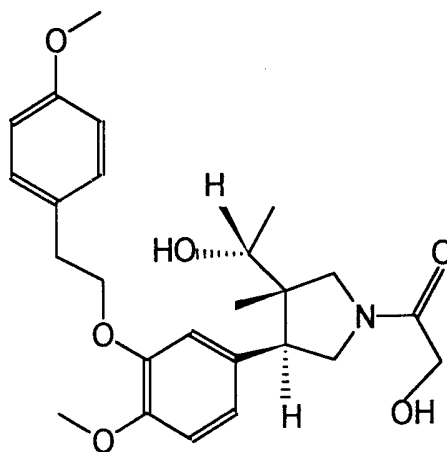
Пример 252

 $R^1 = 1\text{-хидроксииндан-2-ил}$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$

2-хидрокси-1-{(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(1-хидроксииндан-2-илокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидин-1-ил}-етанон

Получава се от съединението от пример 143 по метода с калиев карбонат на пример 7 като се използва инден оксид и отстраняване на бензиловата група чрез метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

^1H ЯМР данни δ : 7.48 - 7.51 (m, 1H), 7.24 - 7.32 (m, 3H), 6.85 - 6.96 (m, 3H), 5.11 - 5.14 (m, 1H), 4.84 - 4.89 (m, 1H), 3.98 - 4.15 (m, 3H), 3.84 - 3.86 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.50 - 3.78 (m, 4.5H), 3.16 - 3.32 (m, 2H), 3.06 (d, 0.5H), 1.15 - 1.20 (m, 3H), 0.77 (s, 3H).



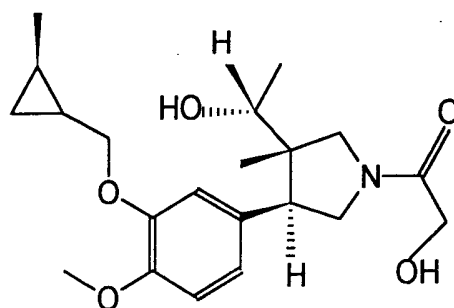
Пример 253

$\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{OPhCH}_2\text{CH}_2$; $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$

2-хидрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-{4-метокси-3-[2-(4-метоксифенил)етокси]фенил}-3-метилпиролидин-1-ил)-етанон

Получава се от съединението от пример 143 по метода с калиев карбонат на пример 7 като се използва 1-(2-хлороетил)-4-метоксибензен и отстраняване на бензиловата група чрез метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

^1H ЯМР данни δ : 7.20 - 7.23 (d, 2H), 6.74 - 6.88 (m, 5H), 4.10 - 4.18 (m, 4H), 3.72 - 3.91 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.48 - 3.64 (m, 4H), 3.02 - 3.11 (m, 2H), 1.12 - 1.17 (m, 3H), 0.74 (s, 3H).



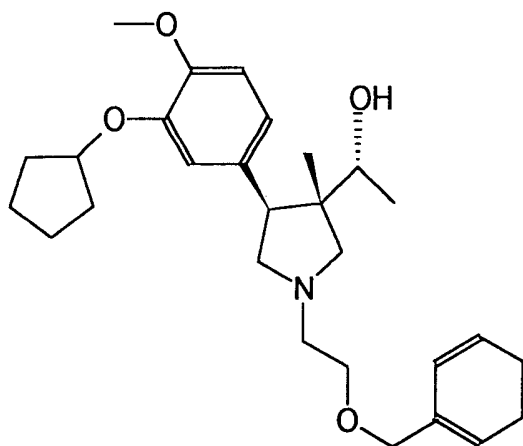
Пример 254

$R^1 = \text{CH}_3(\text{цикло-}\text{C}_3\text{H}_4)\text{CH}_2$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$

2-хидрокси-1-{(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метокси-3-((R)-2-метилциклопропилметокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил}-етанон

Получава се от съединението от пример 143 по метода с калиев карбонат на пример 7 като се използва 1-(2-хлоретил)-4-метоксибензен и отстраняване на бензиловата група чрез метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

^1H ЯМР данни δ : 6.77 - 6.84 (m, 3H), 4.15 - 4.18 (m, 2H), 3.78 - 3.99 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.49 - 3.71 (m, 3.5H), 3.08 (d, 0.5H), 1.14 - 1.19 (m, 3H), 1.07 (sd, 3H), 0.92 - 1.03 (m, 1H), 0.76 - 0.77 (m, 4H), 0.50 - 0.52 (m, 1H), 0.37 - 0.41 (m, 1H).



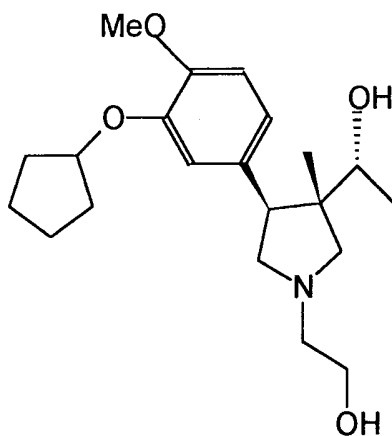
Пример 255

1-(R)-[1-(2-бензилоксиетил)-4-(S)-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-(S)-метилпиролидин-3-ил]-етанол

Междинно съединение 68 (86.4 мг, 0.27 ммол) се разтваря в 1,2-дихлоретан (1 мл) и разтворът се третира с бензилоксиацеталдехид (38 мкл, 0.27 ммол), последвано от натриев триацетоксиборохидрид (81 мг, 0.38 ммол). Реакционната смес се бърка 18 часа при стайна температура. Прибавя се допълнително количество (40 мг, 0.19 ммол) триацетоксиборохидрид и бъркането продължава още 8 часа. Реакционната смес се разрежда с 1.0 M NaOH (0.5 мл) и се бърка енергично 15 минути. Слоевете се отделят и водната фаза се промива с метиленхлорид. Органичните слоеве се събират. След като се промива с 6 % натриев бикарбонат, органичната фаза се суши над натриев сулфат и след това се концентрира под вакуум. Суровият продукт (129 мг) се хроматографира върху силикагел с хлороформ (95 % етанол/ конц. амоняк (170 : 15 : 1) за да се получи съединението от заглавието на пример 255 (27 мг, 22 %).

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 - 7.26 (m, 5H), 6.81 - 6.73 (m, 3H), 4.79 - 4.73 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.71 - 3.54 (m, 4H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.24 - 3.21 (m, 1H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 8H), 1.65 - 1.57 (m, 2H), 1.22 - 1.10 (m, 3H), 0.49 (m, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 454.5 (m+1).



Пример 256

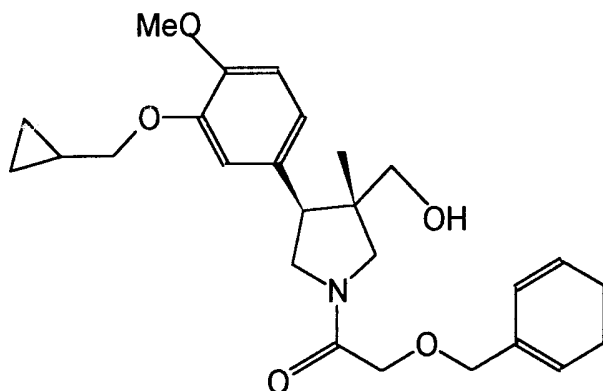
1-(R)-[4-(S)-3-циклопентилокси-4- метоксифенил]-1-(2-

хидроксиетил)-3-(S)-метилпиролидин-3-ил]-етанол

Съединението от пример 255 (25 мг, 55 ммола) се подлага на дебензилиране съгласно метода от междинно съединение 31 за да се получи съединението от пример 256 (7.4 мг, 28 %) като TFA сол след пречистване чрез BETX.

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.84 - 6.65 (m, 3H), 5.40 - 4.90 (brd, 2H), 4.74 (brd s, 1H), 4.26 - 3.21 (m, 11H), 1.97 - 1.73 (m, 6H), 1.66 - 1.56 (m, 3H), 1.33 - 0.77 (m, 4H), 0.69 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 364.4 (m+1).



Пример 257

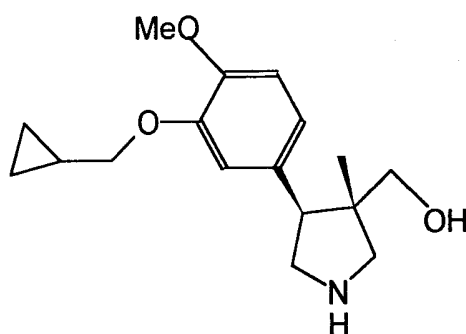
2-бензилокси-1-[4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(S)-хидроксиметил-3-метилпиролидин-1-ил] етанон

[4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(S)-метилпиролидин-3-ил]метанол (100 мг, 0.34 ммола) се разтварят в метиленхлорид (1.7 мл) и разтворът се охлажда до 0°C . Прибавя се DIEA (144 мкл, 0.82 ммола) последвано от бензилоксиацетил хлорид (114 мкл, 0.72 ммола). Реакционната смес се оставя бавно да се затопли до стайна температура и се бърка 18 часа. Прибавя се вода (0.25 мл) и сместа се бърка 1.5 часа. Прибавя се метиленхлорид и сместа се промива веднаж с вода, два пъти с 1N HCl, веднаж с вода, два пъти с 6 % разтвор на натриев бикарбонат, суши се след това върху натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът се разтваря в тетраhydroфуран (1 мл) и се охлажда до 0°C . Прибавя се разтвор на литиев хидроксид във вода

(1.36 M, 1 мл, 1.36 ммол) и се оставя хидролизата да протече при 0° C за 4 часа. Към реакционната смес се прибавя наситен воден разтвор на амониев хлорид и тетраhydroфуранът се отстранява чрез концентриране под вакуум. Остатъкът се суспендира отново в метиленхлорид, промива се два пъти с 6 % натриев бикарбонат, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.40 - 7.28 (m, 5H), 6.83 - 6.79 (m, 1H), 6.73 - 6.66 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.16 - 4.13 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83 - 3.78 (m, 3H), 3.63- 3.26 (brd m, 4H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.50 - 2.45 (brd m, 1H), 1.34 - 1.12 (m, 1H), 1.03 - 0.99 (m, 2H), 0.73 (s, 3H), 0.66 - 0.61 (m, 2H), 0.36 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 440.3 (m+1).



Междинно съединение 97

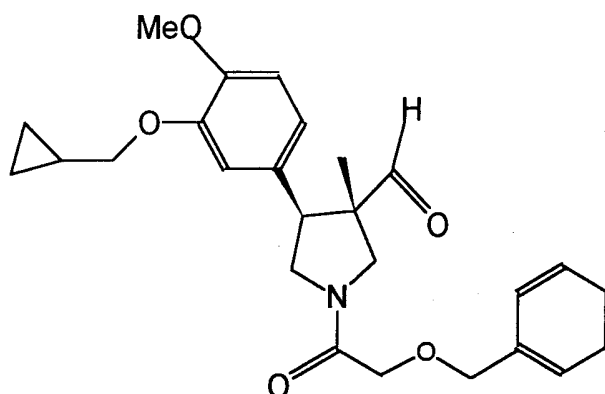
[4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(S)-метилпиролидин-3-ил]метанол

Междинно съединение 65 (0.99 г, 2.6 ммол) се разтваря в етанол (95 %, 10 мл) и към разтвора се прибавя катализатор на Pearlman (20 % Pd(OH)₃ върху въглен, 250 мг). Сместа се хидрира при 1 атмосфера водород в продължение на 16 часа. Допълнителен катализатор (250 мг) се прибавя и реакцията продължава още 24 часа. Катализаторът се отстранява чрез филтруване и реакционната смес се концентрира под вакуум (0.68 г, 89 %).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6.84 - 6.73 (m, 3H), 3.87 - 3.83 (m, 4H), 3.59 - 3.47 (m, 3H), 3.30 - 3.20 (m, 3H), 2.85 (d, J=10.6, 1H), 2.35 - 2.12 (brd

m, 1H), 1.35 - 1.27 (m, 1H), 0.64 - 0.60 (m, 4H), 0.37 - 0.31 (m, 2H), 0.36 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 377.3 (m+1).



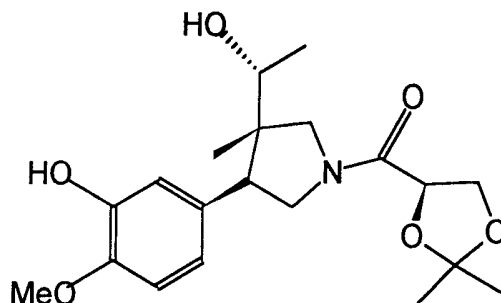
Пример 258

1-(2-бензилоксиацетил)-4-(S)-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-(S)-метилпиридин-3-карбалдехид

Оксалилхлорид (2.0 M в метиленхлорид, 0.175 мл, 0.3 ммол) се прибавя към метиленхлорид (0.52 мл). Полученият разтвор се охлажда до -60°C . След това се прибавя на капки разтвор на DMSO (47 мл, 0.66 ммол) разтворен в метиленхлорид (0.18 мл). Разтворът се бърка 5 минути и към Swern оксидационната смес се прибавя съединението от пример 257 (разтворено в 1.0 мл метиленхлорид). След като реакционната смес се бърка 30 минути при -60°C , се прибавя триетиламин (0.25 мл) и реакционната смес се затопля до стайна температура. След 30 минути се прибавя вода и разтворът се бърка енергично 15 минути. Слоевете се разделят, водната фаза се промива веднаж с метиленхлорид. Събраните органични слоеве се промиват с наситен разтвор на натриев хлорид, сушат се над натриев сулфат и се концентрират под вакуум. Суровият продукт се хроматографира върху силикагел като се използва етилацетат/хексани (2:1), (76 мг, 50 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.62 - 9.57 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 5H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 6.68 - 6.56 (m, 2H), 4.68 - 4.63 (m, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 2H),

4.05 - 3.32 (m 5H), 3.87 (s, 3H), 1.57 - 1.55 (m, 2H), 1.33 - 1.24 (m, 1H), 0.92 - 0.88 (m, 3H), 0.67 - 0.60 (m, 2H), 0.37 - 0.31 (m, 2H).

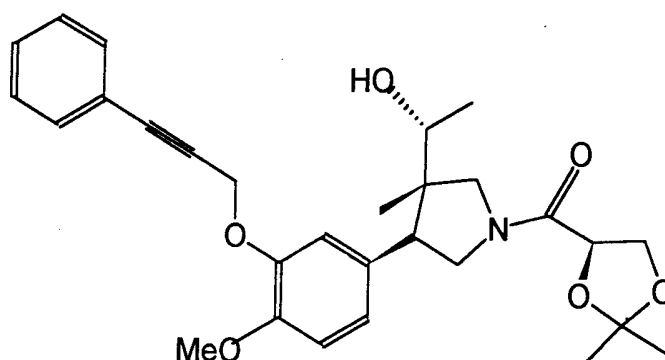


Пример 259

1-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-1-[(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-(3-хидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидин-1-ил]-метанон

Към разтвор на междинно съединение 70 (73.5 мг, 0.293 ммолa), 1.0 екв.) в метиленхлорид (3 мл) при стайна температура и бъркане, в атмосфера на азот, се прибавя триетиламин (65.2 мг, 0.645 ммолa) последвано от 2,2-диметил-1,3-диоксолан-(4R)-карбонил хлорид (53.2 мг, 0.322 ммолa). Реакционната смес се бърка при стайна температура една нощ. След това сместа се излива в 50 мл етилацетат, промива се със солев разтвор, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум за да даде шуплест продукт (94 мг, 85 % добив). Суровият продукт се хидролизира чрез литиев хидроксид съгласно метода от междинно съединение 5 за да даде съединението от пример 259.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6.97 - 6.58 (m, 3H, aromatic), 4.68 (t, 1H, $J=6.4$ Hz), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.24 - 3.95 (m, 1H), 3.94 - 3.50 (m, 5H), 3.87 (d, 3H, OMe), 3.42 (d, 1H, $J=12.4$ Hz), 3.35 (d, 1H, $J=12.4$ Hz), 1.4 (m, 6H), 1.15 (m, 3H), 0.75 (m, 3H).



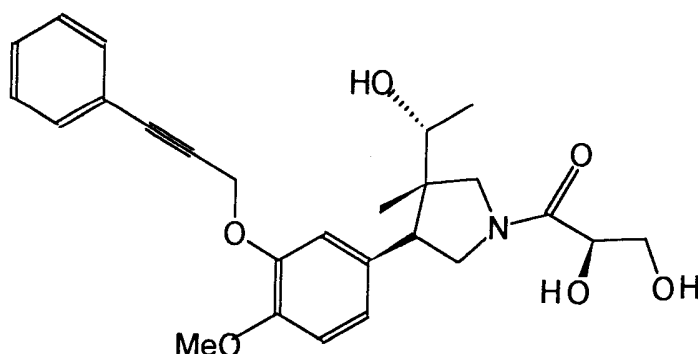
Пример 260

1-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-1-{(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил}метанон

Получава се от съединението от пример 259 (126 мг, 0.332 ммол, 1.0 екв.) и междинно съединение 90 (69.8 мг, 0.332 ммол, 1.0 екв.) по метода от пример 176 за да се добие бял шуплест продукт (160 мг).

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.42 - 7.25 (m, 5H, aromatic), 7.08 (d, 1H, aromatic), 6.86 (d, 2H, aromatic), 5.0 (d, 2H, CH_2), 4.72 - 4.60 (m, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 3.95 - 3.70 (m, 3H), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.70 - 3.45 (m, 2H), 3.44 - 3.29 (m, 1H), 1.5 - 1.38 (2d, 6H, Me), 1.02 - 0.75 - 0.65 (m, 3H), 0.63 (m, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 494.55 (m+1).



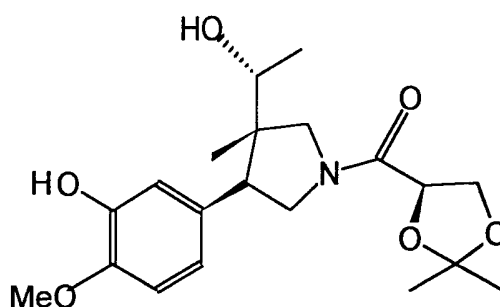
Пример 261

(R)-2,3-дихидрокси-1-{(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил}пропан-1-он

Към реакционен съд, съдържащ съединението от пример 260 (160 мг, 0.323 ммол), се прибавя оцетна киселина (3.0 мл) и вода (1.0 мл). Съдът се затваря, нагрява се до 50° C и се бърка 2 часа. Реакционната смес се концентрира под вакуум и се пречиства чрез обратнофазова BETX върху C18 колона (Luna 10 мк, C18, 250 x10 мм). Елуира се градиентно с 50 - 100 % ацетонитрил вода (0.05 % TFA) при което се получава съединението от пример 261 като бяло шуплесто вещество (52.2 мг, 35.6 % добив).

¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃, смес от ротомери) δ: 7.5 - 7.21 (m, 5H, aromatic), 7.05 (m, 1H, aromatic), 6.9 - 6.75 (m, 2H, aromatic), 5.0 (d, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.01 - 3.2 (m, 9H), 3.88 (s, 3H, OMe), 1.01 - 0.9 (m, 3H), 0.7 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 454.20 (m+1).



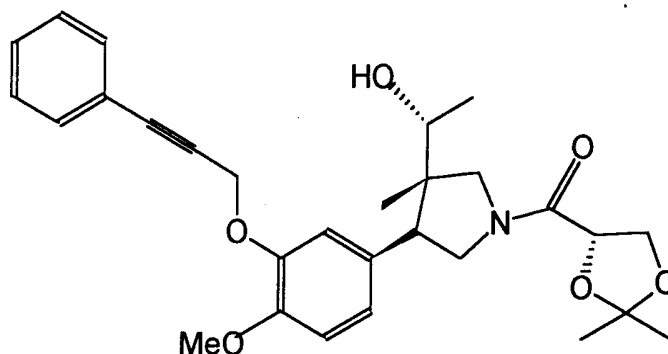
Пример 262

1-((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-1-[(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-[3-хидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидин-1-ил]метанон

Към разтвор на междинно съединение 70 (73.5 мг, 0.293 ммол, 1.0 екв.) в метиленхлорид, при бъркане и в атмосфера на азот се прибавя триетиламин (65.2 мг, 0.645 ммол) последвано от 2,2-диметил-1,3-диоксолан - (4S)-карбонил хлорид (53.2 мг, 0.322 ммол). Реакционната смес се бърка при стайна температура една нощ, след това се излива в 50 мл етилацетат, промива се със солев разтвор, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум за да се получи шуплест продукт (94 мг, 85 % добив). Суровият продукт се хидролизира чрез литиев хидроксид

съгласно метода от междинно съединение 5 за да се получи съединението от пример 262.

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.93 - 6.65 (m, 3H, aromatic), 5.68 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.94 - 3.40 (m, 5H), 3.89 (s, 3H, OMe), 1.4 (m, 6H), 1.16 (m, 3H), 0.76 (m, 3H).



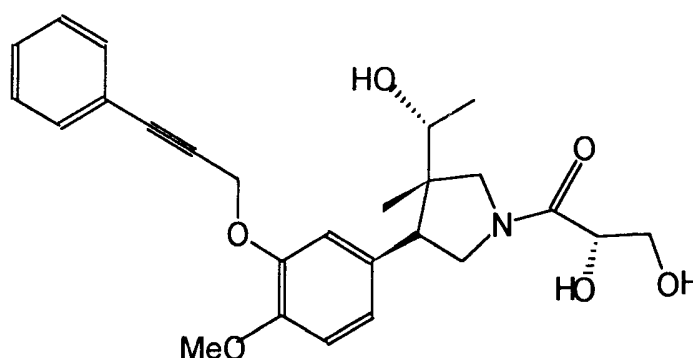
Пример 263

1-((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-1-{(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил}метанон

Получава се от съединението от пример 262 (126 мг, 0.332 ммол, 1.0 екв.) и междинно съединение 90 (69.8 мг, 0.332 ммол, 1.0 екв.) по метода от пример 176 за да се добие бял шуплест продукт (160 мг).

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.52 - 7.15 (m, 5H, aromatic), 7.08 (d, 1H, aromatic), 6.86 (d, 2H, aromatic), 5.98 (m, 2H, CH_2), 4.64 (m, 1H), 4.35 - 4.32 (m, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 3.97 - 3.36 (m, 5H), 3.89 (s, 3H, OMe), 1.5 - 1.38 (2d, 6H, Me), 1.02 - 0.75 (m, 3H), 0.74 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 494.55 (m+1).



Пример 264

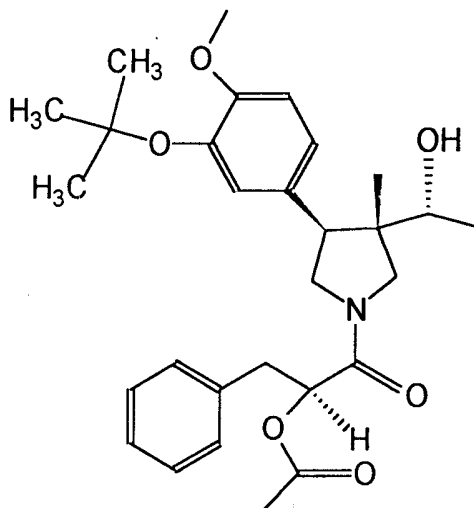
(S)-2,3-дихидрокси-1-{(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил}пропан-1-он

Към реакционен съд, съдържащ съединението от пример 263 (160 мг, 0.323 ммол) се прибавя оцетна киселина (3.0 мл) и вода (1.0 мл). Съдът се затваря, нагрява се до 50⁰ С и се бърка 2 часа. Реакционната смес се концентрира под вакуум и се пречиства чрез обратнофазова ВЕТХ върху C18 колона (Luna 10 мк, C18, 250 x10 мм). Елуира се градиентно с 50 - 100 % ацетонитрил вода (0.05 % TFA) при което се получава бяло шуплесто вещество (52.2 мг, 35.6 % добив).

¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃, смес от ромери) δ : 7.44 - 7.18 (m, 5H, aromatic), 7.08 (s, 1H, aromatic), 6.86 (s, 2H, aromatic), 4.6 (s, 2H, CH₂), 4.4 - 4.3 (m, 1H), 4.01 - 4.62 (m, 7H), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.59 - 3.46 (m, 1H), 3.32 - 3.29 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 0.95 (m, 3H), 0.72 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 454.20 (m+1).

$[\alpha]_D = 14.6^0$ (c = 1.00, EtOH).

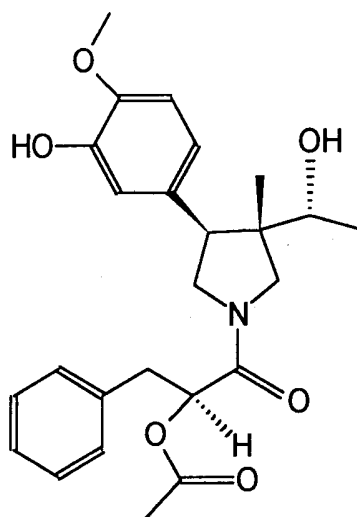


Пример 265

R¹ = t-Bu; R³ = (S)-COCH(OAc)CH₂Ph

Получава се от междинно съединение 73 чрез ацилиране с (S)-1-хлорокарбонил-2-фенилетилов естер на оцетна киселина съгласно метода на F. Babudri et al., Tetrahedron, 8, 2431 - 2440 (1999).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 498 (m+1).

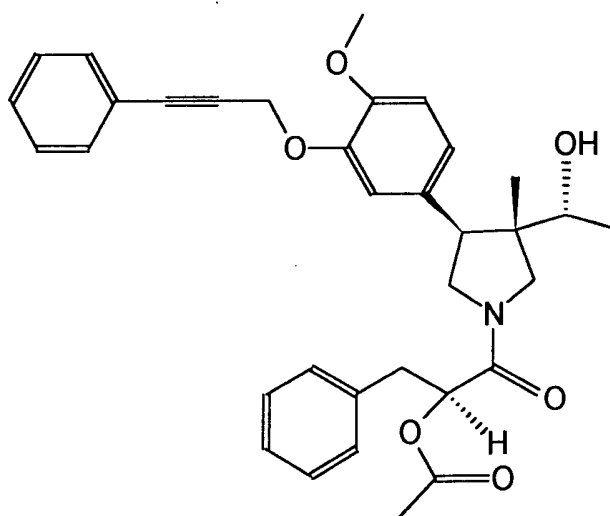


Пример 266

$R^1 = H$; $R^3 = (S)\text{-COCH(OAc)CH}_2\text{Ph}$

Получава се от съединението от пример 265 по TFA метода от пример 143 за да се добие съединението от пример 266.

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 442 (m+1).



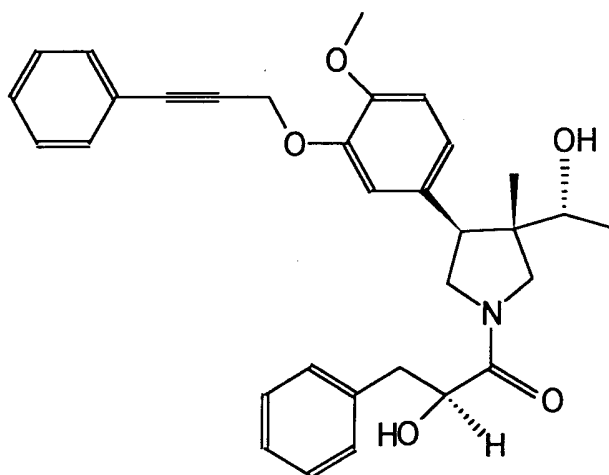
Пример 267

$R^1 = \text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$; $R^3 = (S)\text{-COCH(OAc)CH}_2\text{Ph}$

(S)-1-бензил-2-{(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метокси-

3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил}-2-оксо-етил естер на оцетната киселина

Съединението от пример 266 (88 мг, 0.2 ммол) и междинно съединение 90 (50 мг, 0.24 ммол) се подлагат на метода с цезиев карбонат от пример 176 и полученият суров остатък (110 мг) се използва без допълнително пречистване.



Пример 268

$R^1 = \text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$; $R^3 = (S)\text{-COCH(OH)CH}_2\text{Ph}$

(S)-2-хидрокси-1-{(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил}-3-фенилпропан-1-он

Съединението от пример 267 (110 мг суров продукт, 0.2 ммол теоретично) се подлага на О-ацетатно отстраняване на защитата и пречистване чрез BETX (20 x 50 мм YMC CombiPrep C18 колона, 20 мл/мин, 10 - 95 % ацетонитри /вода в 7 мин) за да се получи съединението от пример 268 (38 мг, 75 %).

^1H ЯМР (300 MHz, CDCl_3 , смес от ротомери) δ : 7.50 - 7.16 (m, 10H), 7.10 - 6.52 (m, 3H), 5.05 - 4.92 (m, 2H), 4.52 - 4.36 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 - 3.72 (m, 9H), 1.48/1.29 (2d, $J=4.3/4.6$ Hz, 1H), 0.93/0.88 (2d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.66/0.51 (2s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 514 ($m+H$) $^+$.

Съединенията със структурна формула (II) се изпитват за способността им да инхибират PDE4. Способността на дадено съединение да инхибира PDE4 активността е свързана с IC_{50} стойността на съединението, т.е. с концентрацията, която е необходима за 50 % инхибиране на ензимната активност. IC_{50} стойността за съединенията със структурна формула (II) се определя като се използва рекомбинантен човешки PDE4.

In vitro IC_{50} стойностите за инхибиране на фосфодиестеразната активност и въз основа на това изчислените K_i стойности на съединенията дадени в примерите се определят чрез измерване на инхибирането на cAMP хидролизата като функция от концентрацията на изпитваното съединение в границите от 0 до 1 mM. K_i стойностите на изпитваните съединение в по-горе споменатото изпитание са в порядък на около 0.0003 μ M до около 100 μ M.

Съединенията от изобретението проявяват IC_{50} стойност срещу рекомбинантен човешки PDE4 по-малко от около 50 μ M и с предпочитание по-малко от около 25 μ M и по-добре по-малко от около 15 μ M. Съединенията от изобретението обикновено проявяват IC_{50} стойност срещу рекомбинантен човешки PDE4 по-малко от около 1 μ M и често по-малко от около 0.05 μ M. За да се добие пълна представа за предимствата на настоящето изобретение, сегашен PDE4 инхибитор има IC_{50} от около 700 pM (пикомола) до около 15 μ M.

IC_{50} стойностите на съединенията се определят от кривите концентрация - реакция като обикновено се използват концентрации в границите от 0.1 pM до 500 μ M. Изпитания срещу други PDE ензими, при използване на стандартна методология, каквато е описана от Loughney et al., J. Biol. Chem., 271, pp. 796 - 806 (1996) също показват, че съединенията от настоящето изобретение са много селективни към cAMP-специфичен PDE4 ензим.

По-специално, съединение от настоящето изобретение, т.е. това от пример 66, има IC_{50} по отношение на човешки рекомбинантен PDE4B 0.015 мкМ, но има IC_{50} по отношение на PDE1A 80 мкМ, по отношение на PDE1B 100 мкМ, по отношение на PDE1C 12 мкМ, по отношение на PDE2 450 мкМ, по отношение на PDE3A 40 мкМ, по отношение на PDE5 270 мкМ и по отношение на PDE7 36 мкМ. Това показва селективността на настоящето съединение към инхибирането на PDE4.

Съединенията със структурна формула (II) също се изпитват за способността им да редуцират $TNF\alpha$ секретирането в човешки периферни кръвни лимфоцити. Способността им да намаляват $TNF\alpha$ секрецията е свързана с EC_{50} стойностите (т.е. ефективната концентрация на съединението, която е способна да инхибира 50 % от общото $TNF\alpha$).

In situ инхибиране на освобождаването на $TNF\alpha$, получено от ендотоксин третиран изолирани човешки периферни кръвни лимфоцити, дава EC_{50} стойностите на съединенията от примерите и те се определят като функция на концентрацията на изпитваното съединение в границите от 0 до 100 мкМ. EC_{50} стойностите на проверените в по-гореспоменатото изпитание съединения са в границите от около 0.0002 мкМ до около 20 мкМ.

Съединенията от настоящето изобретение проявяват EC_{50} стойност по-малка от около 50 мкМ и с предпочитание по-малка от около 25 мкМ и още по-добре по-малка от 15 мкМ. Съединенията от настоящето изобретение характерно проявяват PBL/ $TNF\alpha$ EC_{50} стойност по-малка от около 0.05 мкМ. За да се добие цялостна представа за предимството на настоящето изобретение, сегашните PDE4 инхибитори имат EC_{50} стойност от около 1000 pM (пикомола) до около 20 мкМ.

Производството на рекомбинантни човешки PDE и определянето на IC_{50} и EC_{50} може да се осъществи по добреизвестни на специалистите методи. Примери на такива методи са описани както следва:

Експресирание на човешки PDE

Експресирание на Baculovirus - инфектирани *Spodoptera Fugiperda* (Sf9) клетки

Baculovirus трансферни плазмиди се конструират при използване или на pBlueBacIII (Invitrogen) или на pFastBac (BRL-Gibco). Структурата на всички плазмиди се потвърждава чрез секвениране през векторните връзки и чрез пълно секвениране на всички региони, генерирани от PCR. Плазмиден pBB-PDE1A3/6 съдържа цялостната отворена четяща рамка на PDE1A3 (Loughney et al., J. Biol. Chem., 271, pp. 796 - 806 (1996)) в pBlueBacIII. Плазмиден Hcam3aBB съдържа цялостната отворена четяща рамка на PDE1C3 (Loughney et al., (1996)) в pBlueBacIII. Плазмиден pBB-PDE3A съдържа цялостната отворена четяща рамка на PDE3A (Meacci et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 89, pp. 3721 - 3725 (1992)) в pBlueBacIII.

Рекомбинанти вирусни щамове се получават като се използва или MaxBac система (Invitrogen) или FastBac системата (Gibco - BRL) в съответствие с методите за работа на производителя. И в двата случая, експесирането на рекомбинантни човешки PDE в получаваните вируси се определя от вирусния полихедронов промотор. Когато се използва MaxBac® система, вирусът се пречиства върху плаката два пъти с оглед да се осигури отсъствието на див тип (осс+) вирус, който за замърси препарата. Протеиновото експресирание се провежда както следва. Sf9 кретки се култивират при 27⁰ C в Grace-ова инсектна културална среда (Gibco - BRL), допълнена с 10 % говежди зародишен серум, 0.33 % TC дрождолат, 0.33 % млечен албуминов хидролизат, 4.2 mM натриев бикарбонат, 10 мкг/мл гентамицин, 100 единици/мл пеницилин и 100 мкг/мл стрептомицин. Експоненциално растящи клетки се инфектират при мултипликатност приблизително 2 до 3 вирусни частички на клетка и се инкубират в продължение на 48 часа. Клетките се събират чрез центрофугиране, промиват се с недопълнена Grace-ова среда и бързо се замразяват за съхранение.

Експресирание на *Saccharomyces cerevisiae* (дрожди)

Рекомбинантно производство на човешки PDE1B, PDE2, PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D, PDE5 и PDE7 се провежда по подобен начин на описания в пример 7 на U.S.патент No 5 702 936, включен тук реферативно, с изключение на това, че използваният дрожден трансформационен вектор се получава от базичен ADH2 плазмид, описан от Price et al., *Methods in Enzymology*, 185, pp. 308 - 318 (1990), включващ дрожден ADH2 промоторни и терминаторни секвенции и *Saccharomyces cerevisiae* гостоприемника е протеазно-дефицитен щам BJ2-54, депозиран на 31 август 1998 г. с American Type Culture Collection, Manassas, Virginia, под входящ номер ATCC 74465. Трансформирани гостоприемникови клетки се отглеждат в 2X SC-leu среда, pH 6.2, с микрометали и витамини. След 24 часа се прибавя YEP съдържаща глицерол среда до крайна концентрация от 2X YET/3 % глицерол. Приблизително 24 часа по-късно се събират клетките, промиват се и се съхраняват при -70°C .

Пречистване на калмодулин

Използваният за активирането на PDE1 ензими калмодулин се пречиства от говежди тестове, по същество както е описано от Dedman et al., *Methods in Enzymology*, 102, pp. 1-8 (1983) като се използва метода на Pharmacia Phenyl-Sepharose®.

Имобилизиране на калмодулин върху агароза

Калмодулин се имобилизира върху BioRad Affi-Gel® 15 съгласно инструкциите на производителя.

Човешки фосфодиестеразни препарати

Определяне на фосфодиестеразната активност

Определянето на фосфодиестеразната активност на препаратите се извършва както следва. PDE изпитанията, използващи техника с разделяне върху въглен, се провеждат по същество както е описано от (Loughney et al., (1996)). При това изпитание PDE активностни покрития

[32P] cAMP или [32P] cGMP на съответния [32P] 5'-AMP или [32P] 5'-GMP са пропорционални на наличната PDE активност. [32P] 5'-AMP или [32P] 5'-GMP след това се превръща количествено в свободен [32P]фосфат и небелязан аденозин или гуанозин чрез действието на 5'-нуклеотидаза на змийска отрова. От тук, количеството на освободения [32P]фосфат е пропорционално на ензимната активност. Изпитанието се провежда при 30° C в 100 мкл реакционна смес, съдържаща (крайни концентрации) 40 mM трис HCl (pH 8.0), 1 мкМ ZnSO₄, 5 mM MgCl₂ и 0.1 мк/мл говежди серумен албумин (BSA). Алтернативно, в изпитания, при които се оценява PDE1 - специфичната активност, инкубационните смеси съдържат също 0.1 mM CaCl₂ и 10 мкг/мл калмодулин. PDE ензима присъства в количества, които дават <30% обща хидролиза на субстрата (линейни изпитателни условия). Изпитанието се инициира чрез прибавяне на субстрат (1 mM [32P] cAMP или [32P] cGMP) и сместа се инкубира 12 минути. След това се прибавя 75 мкг отрова от *Crotalus atrox* и инкубирането продължава още 3 минути (общо 15 минути). Реакцията се прекъсва чрез прибавянето на 200 мкл активен въглен (25 мг/мл суспензия в 0.1 M NaH₂PO₄, pH 4). След центрофугиране (750 x g в продължение на 3 минути) за да се утаи въглена, се взима проба от супернатантата (горната течност) за определяне на радиоактивността с помощта на сцинтилационен брояч и се изчислява PDE активността. Анализите за инхибиране се провеждат по подобен на метода описан от Loughney et al., J. Biol. Chem., 271, pp. 796 - 806 (1996) начин с изключение на това, че се използват и двата cAMP и cGMP и субстратната концентрация се поддържа под 32 nM, което е далеч под K_m на изпитваните PDE.

Пречистване на PDE1A3 от SF9 клетки

Клетъчни пелети (5 г) се смесват с 10 мл лизисен буфер (50 mM MOPS pH 7.5, 2 mM дитиотреитол (DTT), 2 mM бензамидин HCl, 5 мкМ цинков сулфат, 0.1 mM калциев двухлорид, 20 мкг/мл калпаинови

инхибитори I и II и по 5 мкг/мл от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин) при стайна температура. Клетките се лизират чрез правене на пасаж през French® pressure cell (SLM-Aminco®, Spectronic Instruments, Inc., Rochester NY). Полученият лизат се центрофугира в Бекманова ултрацентрофуга като се използва тип T180 ротор при 45 000 об/мин в продължение на 1 час. Супернатантата се филтрува през 0.2 мкм филтър. Филтратът се прилага към 2.6 x 90 см колона на SEPHACRYL® S-300 еквилибрирана с колонен буфер А (лизисен буфер съдържащ 100 mM натриев хлорид и 2 mM магнезиев двухлорид). Протичането през колоната се нагласява на 1 мл/мин и се събират фракции от по 7 мл. Активните фракции се събират и допълват с 0.16 мг калмодулин. Ензимът се прилага за една нощ при скорост на протичане 0.2 мл/мин към ACC-1 агарозна имуноафинитетна колона, както е описано от Hansen et al., *Methods in Enzymology* 159, pp. 453 - 557 (1988). Колоната се промива с 5 обема колонен буфер В (колонен буфер А без натриев хлорид) и последвано от 5 обема колонен буфер С (колонен буфер А, съдържащ 250 mM натриев хлорид). Колоната се елуира с колонен буфер D (50 mM MOPS, pH 7.5, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 mM DTT, 1 mM бензамидин HCl, 100 mM натриев хлорид, 20 мкг/мл калпаинови инхибитори I и II и 5 мкг/мл от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин) чрез прилагане на един колонен обем при 0.1 мл/мин, спиране на протичането за 1 час и след това продължаване на елуирането при същата скорост на протичане. Събират се фракции от по 0.5 мл. Показващите активност фракции се обединяват и първо се диализират срещу диализисен буфер, съдържащ 25 mM MOPS, pH 7.5, 100 mM натриев хлорид, 10 мкМ цинков сулфат, 1 mM калциев двухлорид, 1 mM DTT и 1 mM бензамидин HCl. Последваща диализа срещу диализисен буфер, съдържащ 50 % глицерол, се провежда преди пробата да се подложи на бързо замразяване със сух лед и съхраняване при -70° C. Получените препарати са около 10 до 15 % чисти чрез SDS-PAGE. Тези

препарати имат специфична активност от около 5 до 20 мкмола cAMP хидролизиран за минута за милиграм протеин.

Пречистване на PDE1B от *S. cerevisiae*

Дрождени клетки (50 г) се разтапят чрез смесването им с 100 мл стъклени перли (0.5 mM, киселинно промити) и 200 мл буфер А при стайна температура. Буфер А се състои от 50 mM MOPS, pH 7.5, 1 mM DTT, 2 mM бензамидин HCl, 0.01 mM ZnSO₄, 5 mM MgCl₂ и 20 мкг/мл калпаинови инхибитори I и II и по 5 мкг/мл от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин. Сместа се охлажда до 4° C, пренася се в Bead-Beater® и клетките се лизират чрез бързо смесване за 6 цикъла от по 30 секунди всеки. Хомогенатът се центрофугира 15 минути в Бекманова J2-21M центрофуга като се използва JA-10 ротор при 9 000 об/мин при 4° C. Събира се супернатантата и се центрофугира в Бекманова ултрацентрофуга XL-80 като се използва тип T145 ротор при 36 000 об/мин в продължение на 45 минути при 4° C.. Супернатантата се събира и се утаява PDE1B чрез прибавяне на твърд аминев сулфат (0.33 г/мл супернатанта) при бъркане в ледена баня и поддържане на pH между 7.0 и 7.5. След това тази смес се центрофугира 22 минути в Бекманова J2 центрофуга като се използва JA-10 ротор при 9 000 об/мин (12 000 x g). Супернатантата се изхвърля и пелета се разтваря в 100 мл буфер В (50 mM MOPS, pH 7.5, 1 mM DTT, 1 mM бензамидин HCl, 0.01 mM ZnSO₄, 2 mM MgCl₂, 2 mM CaCl₂ и по 5 мкг/мл от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин). pH и проводимостта се корегират на 7.5 и съответно на 15 - 20 милиSiemens (mS). Този разтвор се зарежда върху 20 мл колона от калмодулин-агароза, която е предварително еквилибрирана с 10 колонни обема буфер В със скорост 1 мл/мин. Протичането през колоната се прилага най-малко 5 пъти. Колоната се промива с 5 обема буфер В, 5 обема буфер В съдържащ 250 mM NaCl и 2 обема буфер В отново без натриев хлорид. Елуирането се извършва чрез прилагане на един обем буфер С (50 mM MOPS, pH 7.5, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 mM DTT, 1 mM

бензамидин HCl) при 0.33 мл/мин, след това протичането се спира за 1 час преди да продължи елуирането. Събират се фракции от по 4 мл и се изпитват за PDE активност. Активните фракции се обединяват и концентрират до обем 5 мл като се използва Amicon ултрафилтруваща система. След това концентратът се прилага към 320 Sephacryl® S-300 колона (1.6 x 150 см), която е предварително еквилибрирана с най-малко 2 обема буфер D (25 mM MOPS, pH 7.5, 1 mM DTT, 1 mM бензамидин HCl, 0.01 mM ZnSO₄, 2 mM CaCl₂ и 100 mM NaCl). Колоната се проявява със скорост на протичена 1 мл/мин (11 см/час) и се събират фракции от по 5 мл. Активните фракции се обединяват и се диализират една нощ срещу буфер D, съдържащ 50 % глицерол. Пречистеният ензим се замразява върху сух лед и се съхранява при -70⁰ C. Получените препарати са около >90 % чисти чрез SDS-PAGE. Тези препарати имат специфична активност от около 10 до 30 мкмола cGMP хидролизирани за минута за милиграм протеин.

Пречистване на PDE1C3 от SF9 клетки

Клетъчни пелети (5 г) се размразяват върху лед с 20 мл лизисен буфер (50 mM MOPS, pH 7.4, 10 мкМ ZnSO₄, 0.1 mM CaCl₂, 1 mM DTT, 1 mM бензамидин HCl и по 5 мкг/мл от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин). Клетките се лизират чрез правене на пасаж през French® pressure cell (SLM-Aminco®, Spectronic Instruments) като при това температурата се поддържа под 10⁰ C. Полученият клетъчен хомогенат се центрофугира при 36 000 об/мин при 4⁰ C в продължение на 45 мин на Бекманова ултрацентрифуга като се използва тип T145 ротор. Супернатантата се изхвърля и полученият пелет се суспендира наново в 40 мл солюбилизиращ буфер (лизисен буфер, съдържащ 1 M NaCl, 0.1 M MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 20 мкг/мл калмодулин и 1 % сулфобетаин SB12 (Z3-12) чрез сонифициране като се използва VibraCell tuner с микротип за 3 x 30 секунди. Това се извършва в баня от натрошен лед/сол за да се охлажда. След сонифицирането сместа бавно се смесва в продължение на 30

минути при 4⁰ С за да се приключи със солюбилизирането на мембранно свързаните протеини. Така получената смес се центрофугира на Бекманова ултрацентрифуга като се използва тип T145 ротор при 36 000 об/мин за 45 минути. Супернатантата се разрежда с лизисен буфер, съдържащ 10 мкг/мл калпаинови инхибитори I и II. Утаеният протеин се центрофугира за 20 минути при 9 000 об/мин на Бекманов JA-10 ротор. Така получената супернатанта се подлага на Mimetic Blue® AP Agarose хроматография.

За пускане на Mimetic Blue® AP Agarose колоната, смолата първоначално се защитава чрез прилагане на 10 обема 1 % поливинилпиролон (т.е. МТ 40 000) за да се блокират местата на неспецифично свързване. Хлабово свързвания PVP-40 се отстранява чрез промиване с 10 обема 2 М NaCl и 10 mM натриев цитрат pH 3.4. Точно преди прибавянето на солюбилизираната PCE1C3 проба, колоната се еквилибрира с 5 обема колонен буфер А (50 mM MOPS, pH 7.4, 10 мкМ ZnSO₄, 5 mM MgCl₂, 0.1 mM CaCl₂ 1 mM DTT, 2 mM бензамидин HCl).

Солюбилизираната проба се прилага към колоната със скорост на протичане 2 мл/мин с рециклиране така, че цялата проба се прилага 4 до 5 пъти за 12 часа. След като приключи зареждането, колоната се промива с 10 колонни обема колонен буфер А последвано от 5 колонни обема от колонен буфер В (колонен буфер А, който съдържа 20 mM 5'-AMP) и след това 5 колонни обема колонен буфер С (50 mM MOPS, pH 7.4, 10 мкМ ZnSO₄, 0.1 mM CaCl₂ 1 mM DTT и 2 mM бензамидин HCl). Ензимът се елуира в три последователни сборни места. На първото място е елуентът съдържащ ензим от 5-обемни промивки с колонен буфер С, съдържащ 1 mM cAMP. На второто място е ензима от 10-тата обемна промивка с колонен буфер С, съдържащ 1M NaCl. Крайното място съдържа 5 промивни обема с колонен буфер С, съдържащ 1 M NaCl и 20 mM cAMP.

Активните сборове от ензим се събират и цикличният нуклеотид се отстранява чрез обичайна гел филтрираща хроматография или хроматография върху хидроксипатитни смоли. След като се отстранят цикличните нуклеотиди, ензимните сборове се диализират срещу диализисен буфер, който съдържа 25 mM MOPS, pH 7.4, 10 mM ZnSO₄, 500 mM NaCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM DTT и 1 mM бензамидин HCl, последвано от диализа срещу диализисен буфер съдържащ 50 % глицерол. Ензимът бързо се замразява с помощта на сух лед и се съхранява при -70° C.

Получените препарати са с около > 90 % чистота по SDS-PAGE. Тези препарати имат специфични активности от около 0.1 до 1.0 мкмола cAMP хидролизиране за минута за милиграм протеин.

Пречистване на PDE от *S. cerevisiae*

Замразени дрождени клетъчни пелети от щама Y134 (10 г, съхранявани при -70° C) се оставят да се размразят върху лед в 25 мл лизисен буфер (50 mM MOPS, pH 7.2, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 0.1 mM DTT, 1 mM 4-(2-аминоетил)бензенсулфонил флуорид (AEBSF), 1 мкг/мл леупептин, пепстатин и апротинин, калпаинови инхибитори I и II и 2 mM бензамидин). Клетките се лизират чрез трикратен пасаж през French® pressure cell (SLM-Aminco®, Spectronic Instruments). Лизатът се центрофугира при 36 000 об/мин на Бекманова ултрацентрифуга като се използва тип Ti45 ротор в продължение на 60 мин при 4° C. Супернатантата се отделя от утайката и се пропуска през 15 мл Eроху-сGMP Sepheros® смола при 4° C два пъти при около 0.5 мл/мин. След това колоната се промива с 45 мл промивен буфер 1 (50 mM MOPS, pH 7.2, 0.1 mM EDTA, 0.1 mM DTT). След това промиване, колоната се промива с 45 мл промивен буфер 2 (промивен буфер 1, който съдържа 0.5 M NaCl). След това солево промиване, колоната се промива с 15 мл промивен буфер 3 (промивен буфер 1 съдържащ 0.25 M NaCl). Колоната се пренася при стайна температура и се оставя да се затопли. Приблизително 25 мл елуиращ буфер (промивен буфер 3 съдържащ 10

мМ cGMP, при стайна температура) се прилага към колоната и ефлуентът се събира на фракции от по 2 мл. Малки аликвотни части от всяка фракция се разреждат 20-кратно в PBS съдържащ 5 мМ MgCl_2 , за да се хидролизира конкурентния лиганд и да се подпомогне проследяването на PDE2 активността. Активни фракции се пропускат през Pharmacia PD-10® гел филтрираща колона за да се обмени в промивен буфер 3. Това обменено събрано количество се разрежда 50 % о/о със стерилен 80 % глицерол и се съхранява при -20°C . Получените препарати са повече от 85 % чисти, съгласно преценката чрез SDS-PAGE с последващо оцветяване на протеина с Coomassie R-250. Тези препарати имат специфична активност от около 150 до 250 мкмола cGMP хидролизиран за минута на милиграм протеин.

Получаване на PDE3A от Sf9 клетки

Клетки (2×10^{10}) се суспендират в лизисен буфер, съдържащ 50 мМ MOPS, pH 7.5, 2 мМ DTT, 2мМ бензамидин HCl, 5 мкМ ZnSO_4 , 0.1 мМ CaCl_2 , 20 мкг/мл калпаинови инхибитори I и II и по 5 мкг/мл от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин. Сместа се сонифицира два пъти за 30 секунди и клетките се лизират в French® pressure cell (SLM-Aminco®, Spectronic Instruments) при 4°C . Лизатът се центрофугира при 100 000 об/мин в продължение на 45 минути. Пелетът се промива веднаж в лизисен буфер и се суспендира в 46 мл лизисен буфер с Dounce хомогенизатор. Аликвотни части се съхраняват при -70°C . Тези препарати имат специфична активност от около 1 до 2 нмола cAMP хидролизиран за минута за милиграм протеин.

Човешки PDE4A, 4B, 4C, 4D препарати

Получаване на PDE4A от *S. cerevisiae*

Дрождени клетки (50 г дрожди от щама Y126 harboring HDUN1.46) се размразяват при стайна температура чрез смесване с 50 мл лизисен буфер (50 мМ MOPS, pH 7.5, 10 мкМ ZnSO_4 , 2 мМ MgCl_2 , 14.2 мМ 2-меркаптоетанол, 5 мкг/мл от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин,

20 мкг/мл от всеки калпаинов инхибитор I и II и 2 mM бензамидин HCl. Клетките се лизират в French® pressure cell (SLM-Aminco®, Spectronic Instruments) при 10⁰ C. Екстрактът се центрофугира в Бекманов JA-10 ротор при 9 000 об/мин за 22 минути при 4⁰ C. Супернатантата се отстранява и се центрофугира в Бекманов ротор Tl45 при 36 000 об/мин в продължение на 45 минути.

PDE4A се утайва от високоскоростната супернатанта чрез прибавяне на твърд амониев сулфат (0.26 г/мл супернатанта) при бъркане в ледена баня и поддържане на pH между 7.0 и 7.5. Утаените протеини, съдържащи PDE4A, се събират чрез центрофугиране в Бекманов JA-10 ротор при 9 000 об/мин за 22 минути. Утайката се суспендира отново в 50 мл буфер G (50 mM MOPS, pH 7.5, 10 мкM ZnSO₄, 5 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 14.2 mM 2-меркаптоетанол, 2 mM бензамидин HCl, 5 мкг/мл от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин, 20 мкг/мл от всеки калпаинов инхибитор I и II) и се пропуска през 0.45 мкм филтър.

Отново суспендираната проба (50 до 100 мл) се зарежда върху 5 x 100 см колона с Pharmacia Sephacryl® S-300 еквилибрирана в буфер G. Ензимната активност се елуира със скорост на протичане 2 мл/мин и се събира за по-късно фракциониране.

PDE4A, изолиран от гел филтруващата хроматография, се прилага върху 1.6 x 20 cm колона на Sigma Cibacron Blue Agarose-type 300 (10 мл), еквилибрирана в буфер A (50 mM MOPS, pH 7.5, 10 мкM ZnSO₄, 5 mM MgCl₂, 14.2 mM 2-меркаптоетанол и 100 mM бензамидин HCl). Колоната се промива последователно с 50 до 100 мл буфер A, 20 до 30 мл буфер A съдържащ 20 mM 5'-AMP, 50 до 100 мл буфер A съдържащ 1.5 M NaCl и 10 до 20 мл буфер C (50 mM трис HCl, pH 8, 10 мкM ZnSO₄, 14.2 mM 2-меркаптоетанол и 2 mM бензамидин HCl). Ензимът се елуира с 20 до 30 мл буфер C, съдържащ 20 mM cAMP.

PDE активностния пик се събира и се утаява с амониев сулфат (0.33 г/мл ензим от събраното количество) за да се отстрани излишния

циклический нуклеотид. Утаените протеини се суспендират наново в буфер X (25 mM MOPS, pH 7.5, 5 mM ZnSO₄, 50 mM NaCl, 1 mM DTT и 1 mM бензамидин HCl) и се обезсолява чрез гелно филтруване върху Pharmacia PD-10® колона, съгласно инструкцията на производителя. Събраният ензим се диализира една нощ срещу буфер X съдържащ 50 % глицерол. Ензимът се замразява бързо в сух лед/етанолна баня и се съхранява при -70° C.

Получените препарати са с около > 80 % чистота по SDS-PAGE. Тези препарати имат специфични активности от около 10 до 40 мкмола cAMP хидролизиран за минута за милиграм протеин.

Получаване на PDE4B от *S. cerevisiae*

Дрождени клетки (150 г дрожди от щама Y123 harboring HDUN2.32) се размразяват като се смесат с 100 мл стъклени перли (0.5 mM, киселинно промити) и 150 мл лизисен буфер (50 mM MOPS, pH 7.2, 2 mM EDTA, 2 mM EGTA, 1 mM DTT, 2 mM бензамидин HCl, 5 мкг/мл от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин, 20 мкг/мл от всеки калпаинов инхибитор I и II) при стайна температура. Сместа се охлажда до 4° C, пренася се в Bead-Beater® и клетките се лизират чрез бързо смесване в 6 цикъла от 30 секунди всеки. Хомогенатът се центрофугира 22 минути в Бекманова J2 центрофуга при използване на JA-10 ротор при 9 000 об/мин и 4° C. Супернатантата се събира и се центрофугира на Бекманова ултрацентрофуга като се използва тип T145 ротор при 36 000 об/мин за 45 минути и при 4° C. Събира се супернатантата и PDE4C се утаява чрез прибавяне на твърд амониев сулфат (0.26 г/мл супернатанта) при бъркане в ледена баня и поддържане на pH между 7.0 и 7.5. След това тази смес се центрофугира 22 минути на Бекманова J2 центрофуга като се използва JA-10 ротор при 9.000 об/мин (12 000 x g). Супернатантата се изхвърля и пелета се разтваря в 200 мл буфер A (50 mM MOPS, pH 7.5, 5 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 1 mM бензамидин HCl и по 5

мкг/мл от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин). рН и проводимостта се корегират на 7.5 и съответно 15 - 20 mS.

Отново суспендираната проба се зарежда върху 1.6 x 200 см колона (25 мл) Sigma Cibacron Blue Agarose-тип 300 (еквилибрирана с буфер А. Пробата се пропуска през колоната 4 до 6 пъти в продължение на курс от 12 часа. Колоната се промива последователно с 125 до 250 мл буфер А, 125 до 250 мл буфер А съдържащ 1.5 M NaCl и след това 25 до 50 мл буфер А. Ензимът се елуира с 50 до 75 мл буфер Е (50 mM трис HCl, рН 8, 2 mM EDTA, 2 mM EGTA, 1 mM DTT, 2 mM бензамидин HCl и 20 mM cAMP) и 50 до 75 мл от буфер Е съдържащ 1 M NaCl. PDE активностния пик се събира и се утаява с амониев сулфат (0.4 г/мл ензим от събраното количество) за да се отстрани излишния цикличен нуклеотид. Утаените протеини се суспендират наново в буфер Х (25 mM MOPS, рН 7.5, 5 мкМ ZnSO₄, 50 mM NaCl, 1 mM DTT и 1 mM бензамидин HCl) и се обезсолява чрез гелно филтруване върху Pharmacia PD-10I® колона, съгласно инструкцията на производителя. Ензимът се замразява бързо в сух лед/етанолна баня и се съхранява при -70° C.

Получените препарати са с около > 90 % чистота по SDS-PAGE. Тези препарати имат специфични активности от около 10 до 50 мкмола cAMP хидролизиран за минута за милиграм протеин.

Получаване на PDE4C от *S. cerevisiae*

Дрождени клетки (150 г дрожди от щама Y130 harboring HDUN3.48) се размразяват като се смесат с 100 мл стъклени перли (0.5 mM, киселинно промити) и 150 мл лизисен буфер (50 mM MOPS, рН 7.2, 2 mM EDTA, 2 mM EGTA, 1 mM DTT, 2 mM бензамидин HCl, 5 мкг/мл от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин, калпаинови инхибитори I и II) при стайна температура. Сместа се охлажда до 4°С, пренася се в Bead-Beater® и клетките се лизират чрез бързо смесване в 6 цикъла от 30 секунди всеки. Хомогенатът се центрофугира 22 минути в Бекманова J2-21M центрофуга при използване на JA-10 ротор при 9 000 об/мин и 4°С.

Супернатантата се събира и се центрофугира на Бекманова ултрацентрофуга като се използва тип T145 ротор при 36 000 об/мин за 45 минути и при 4°C.

Събира се супернатантата и PDE4C се утаява чрез прибавяне на твърд амониев сулфат (0.26 г/мл супернатанта) при бъркане в ледена баня и поддържане на рН между 7.0 и 7.5. След 30 минути тази смес се центрофугира 22 минути на Бекманова J2 центрофуга като се използва JA-10 ротор при 9.000 об/мин (12 000 x g). Супернатантата се изхвърля и пелета се разтваря в 200 мл буфер А (50 mM MOPS, рН 7.5, 5 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 2 mM бензамидин HCl и по 5 мкг/мл от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин). рН и проводимостта се корегират на 7.5 и съответно 15 - 20 mS.

Отново суспендираната проба се зарежда върху 1.6 x 20 cm колона (25 мл) Sigma Cibacron Blue Agarose-тип 300, еквилибрирана с буфер А. Пробата се пропуска през колоната 4 до 6 пъти в продължение на курс от 12 часа. Колоната се промива последователно с 125 до 250 мл буфер А, 125 до 250 мл буфер А съдържащ 1.5 M NaCl и след това с 25 до 50 мл буфер А. Ензимът се елуира с 50 до 75 мл буфер Е (50 mM трис HCl, рН 8, 2 mM EDTA, 2 mM EGTA, 1 mM DTT, 2 mM бензамидин HCl и 20 mM cAMPN) и 50 до 75 мл от буфер Е съдържащ 1 M NaCl. PDE активностния пик се събира и се утаява с амониев сулфат (0.4 г/мл ензим от събраното количество) за да се отстрани излишния цикличен нуклеотид. Утаените протеини се суспендират наново в буфер Х (25 mM MOPS, рН 7.2, 5 mM ZnSO₄, 50 mM NaCl, 1 mM DTT и 1 mM бензамидин HCl) и се обезсолява чрез гелно филтруване върху Pharmacia PD-10® колона, съгласно инструкцията на производителя. Събраният ензим се диализира една нощ срещу буфер Х съдържащ 50 % глицерол. Ензимът се замразява бързо в сух лед/етанолна баня и се съхранява при -70°C.

Получените препарати са с около > 80 % чистота по SDS-PAGE. Тези препарати имат специфични активности от около 10 до 20 мкмола cAMP хидролизиран за минута за милиграм протеин.

Получаване на PDE4D от *S. cerevisiae*

Дрождени клетки (100 г дрожди от щама Y129 harboring HDUN4.11) се размразяват като се смесат с 150 мл стъклени перли (0.5 mM, киселинно промити) и 150 мл лизисен буфер (50 mM MOPS, pH 7.2, 10 mM ZnSO₄, 2 mM MgCl₂, 14.2 mM 2-меркаптоетанол, 2 mM бензамидин HCl, 5 мкг/мл от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин, калпаинови инхибитори I и II) при стайна температура. Сместа се охлажда до 4°C, пренася се в Bead-Beater® и клетките се лизират чрез бързо смесване в 6 цикъла от 30 секунди всеки. Хомогенатът се центрофугира 22 минути в Бекманова J2-21M центрофуга при използване на JA-10 ротор при 9 000 об/мин и 4°C. Супернатантата се събира и се центрофугира на Бекманова ултрацентрофуга като се използва тип TI45 ротор при 36 000 об/мин за 45 минути и при 4°C. Събира се супернатантата и PDE4D се утаява чрез прибавяне на твърд амониев сулфат (0.33 г/мл супернатанта) при бъркане в ледена баня и поддържане на pH между 7.0 и 7.5. След 30 минути тази смес се центрофугира 22 минути на Бекманова J2 центрофуга като се използва JA-10 ротор при 9.000 об/мин (12 000 x g). Супернатантата се изхвърля и пелета се разтваря в 100 мл буфер А (50 mM MOPS, pH 7.5, 10 mM ZnSO₄, 5 mM MgCl₂, 14.2 mM 2-меркаптоетанол, 100 mM бензамидин HCl и по 5 мкг/мл от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин, калпаинови инхибитори I и II). pH и проводимостта се корегират на 7.5 и съответно 15 - 20 mS.

Със скорост на протичане 0.67 мл/мин, отново суспендираната проба се зарежда върху 1.6 x 20 см колона (10 мл) Sigma Cibacron Blue Agarose-тип 300, еквилибрирана с буфер А. Колоната се промива последователно с 50 до 100 мл буфер А, 20 до 30 мл буфер А съдържащ 20 mM 5'-AMP, 50 до 100 мл буфер А съдържащ 1.5 M NaCl и след това с 10

до 20 мл буфер С (50 mM трис HCl, pH 8, 10 мкМ ZnSO₄, 14.2 mM 2-мераптоетанол, 2 mM бензамидин HCl). Ензимът се елуира с 20 до 30 мл буфер С съдържащ 20 mM cAMP.

PDE4D активностния пик се събира и се утаява с амониев сулфат (0.4 г/мл ензим от събраното количество) за да се отстрани излишния цикличен нуклеотид. Утаените протеини се суспендират наново в буфер Х (25 mM MOPS, pH 7.2, 5 мкМ ZnSO₄, 50 mM NaCl, 1 mM DTT и 1 mM бензамидин HCl) и се обезсолява чрез гелно филтруване върху Pharmacia PD-10® колона, съгласно инструкцията на производителя. Събраният ензим се диализира срещу буфер Х съдържащ 50 % глицерол. Ензимът се замразява бързо в сух лед/етанолна баня и се съхранява при -70° С.

Получените препарати са с около > 80 % чистота по SDS-PAGE. Тези препарати имат специфични активности от около 20 до 50 мкмола cAMP хидролизиран за минута за милиграм протеин.

Получаване на PDE5 от *S. cerevisiae*

Клетъчни пелети (29 г) се размразяват върху лед с равен обем лизисен буфер (25 mM трис HCl, pH 8, 5 mM MgCl₂, 0.25 mM DTT, 1 mM бензамидин и 10 мкМ ZnSO₄). Клетките се лизират в Microfluidizer® (Microfluidics Corp.) като се използва азот при 20 000 фунта/инч². Лизатът се центрофугира и филтрува през 0.45 мкм филтри. Филтратът се прилага към 150 мл колона Q Sepharose® Fast Flow (Pharmacia). Колоната се промива с 1.5 обема буфер А (20 mM бис-трис пропан, pH 6.8, 1 mM MgCl₂, 0.25 mM DTT и 10 мкМ ZnSO₄) и се елуира етапно градиентно с 125 mM NaCl в буфер А, последвано от линейно градиентно с 125 - 1000 mM NaCl в буфер А. Активни фракции от линейния градиент се прилагат към 180 мл хидроксипатитна колона в буфер В (20 mM бис-трис пропан, pH 6.8, 1 mM MgCl₂, 0.25 mM DTT, 10 мкМ ZnSO₄ и 250 mM KCl). След зареждане колоната се промива с 2 обема буфер В и се елуира с линеен градиент от 0 - 125 mM калиев фосфат в буфер В. Активни фракции се събират, утаяват се с 60 % амониев сулфат и отново се суспендират в

буфер С (20 mM бис-трис пропан, pH 6.8, 125 mM NaCl, 0.25 mM DTT и 10 мкМ ZnSO₄). Събраното се прилага към 140 мл колона Sephacryl® S-300 HR и се елуира с буфер С. Активни фракции се разреждат до 50 % глицерол и се съхраняват при -20° С.

Получените препарати са около 85 % чисти съгласно SDS-PAGE. Тези препарати имат специфични активности от около 3 мкмола сGMP хидролизиран за минута за милиграм протеин.

Получаване на PDE7 от *S. cerevisiae*

Клетъчни пелети (126 г) се размразяват върху лед и се суспендират отново при стайна температура в равен обем лизисен буфер (50 mM трис HCl, pH 8, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 50 mM NaCl, 2 mM бензамидин HCl и по 5 мкг/мл от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин). Клетките се лизират при 0-4° С с помощта на стъклени перли (125 мл) в Bead-Beater® за цикли 6 x 30 секунди. Лизатът се центрофугира и филтрува през 0.45 мкм налични филтри. Филтърният екстракт (178 мл) се разпределя в 4 мл аликвотни части, бързо се замразяват със сух лед и се съхраняват във фризер при -70° С. Тези препарати са стабилни при няколко цикли на замразяване и размразяване и имат специфични активности от около 50 до 100 рмола сAMP хидролизиран за минута за милиграм протеин.

Липополизахаридно стимулирано TNFα освобождаване на човешки периферни кръвни лимфоцити

За оценяване способността на дадено съединение да намалява TNFα секретирането в човешки периферни кръвни лимфоцити (PBL) се провеждат следните тестове. Предишни изследвания са показали, че инкубирането на човешки PBL с сAMP повишаващи средства като простагландин E21, форсколин, 6-бромо-сAMP или дибутрил-сAMP, инхибират секрецията на TNFα от клетките когато са стимулирани с липополизахариден (LPS; етдотоксин). Съответно са проведени предварителни експерименти за да се демонстрира, че селективни

PDE4 инхибитори като ролипрам, инхибират LPS-индуцирана $\text{TNF}\alpha$ секреция от човешки лимфоцити по зависим начин. От тук, $\text{TNF}\alpha$ секретирането от човешки PBL се използва като стандарт за способността на дадено съединение да повишава интрацелуларните cAMP кинцентрации и/или да инхибира PDE4 активността в клетката.

Хепаринизирана кръв (приблизително 30 мл), получена от доброволци, се смесва 1:1 с Dulbecco's модифициран фосфатно-буфериран солев разтвор. Тази смес се смесва 1:1 с Histopaque® и се центрофугира при 1 500 об/мин при стайна температура на Бекманов модел TJ6 центрофуга. Еритроцитите се центрофугират на дъното на епруветките, а серумът е на повърхността на епруветките. Слой, който съдържа лимфоцитите се утаява между серума и Histopaque®-ните слоеве и се отстранява чрез аспириране в нови епруветки. Клетките се измерват и нагласяват на 3×10^6 клетки/мл и 100 мкм аликвотна част се поставя в кладенчетата на 96 кладенчева плака. Изпитваните съединения и RPMI среда (Gibco/BRL Life Sciences) се поставят във всеки от кладенчетата 15 минути преди прибавянето на бактериалния LPS (25 мг/мл). Сместа се оставя да се инкубира 20 часа при 37°C в овлажнена камера. След това клетките се отделят чрез центрофугиране при 800 об/мин в продължение на 5 мин при стайна температура. Аликвотна част от 180 мкл от супернатантата се пренася в нова плака за определяне на $\text{TNF}\alpha$ концентрацията. Измерва се $\text{TNF}\alpha$ протеина в клетките в клетъчната супернатантна течност като се използва търговски достъпно ензимно-свързано имуносорбентна изпитателна апаратура (ELISA) (CYTOCSREEN® от Biosource International).

Клетъчно-базираното изпитание осигурява следните резултати за различни пиролидинови съединения от настоящето изобретение. EC_{50} стойностите (т.е. ефективната концентрация на съединението, способна да инхибира 50 % от общия $\text{TNF}\alpha$) показва способността на настоящите

съединения да инхибират LPS-стимулираното TNF α -освобождаване от човешки PBL.

Таблицата по-долу показва способността на съединенията с формула (II) да инхибират PDE4 активността и TNF α -освобождаването *in vitro*. В следващата таблица IC₅₀ стойностите се определят срещу човешки рекомбинантен PDE4.

проба No ¹⁾	стереохимия	PDE4 IC ₅₀ (M x 10 ⁻⁹)	PBL/ TNF α EC ₅₀ (M x 10 ⁻⁹)
1	абсолютна, както е начертана	87.0	1205.8
2	абсолютна, както е начертана	260.0	1900.0
3	относителна стереохимия както е начертана; рацемична	180.0	3261.7
4	относителна стереохимия както е начертана; рацемична	190.0	3611.5
5	относителна стереохимия както е начертана; рацемична	75.0	1551.3
6	относителна стереохимия както е начертана; рацемична	75.0	3657.5
7	абсолютна, както е начертана	5800.0	
8	абсолютна, както е начертана	784.0	909.6
9	абсолютна, както е начертана	13000.0	
10	абсолютна, както е начертана	7900.0	
11	абсолютна, както е начертана	3.77.0	
12	абсолютна, както е начертана	2600.0	
13	абсолютна, както е начертана	1000.0	2339.5
14	абсолютна, както е начертана	900.0	2981.5
15	относителна стереохимия както е начертана; рацемична, смес от етерни	4.3	108.8

проба No ¹⁾	стереохимия	PDE4 IC ₅₀ (M x 10 ⁻⁹)	PBL/ TNF α EC ₅₀ (M x 10 ⁻⁹)
	изомери		
16	относителна стереохимия както е начертана; рацемична, смес от етерни изомери	7.3	46.4
17	абсолютна, както е начертана	2211.6	3447.3
18	абсолютна, както е начертана	1027.3	5101.6
19	абсолютна, както е начертана	1974.0	1951.1
20	абсолютна, както е начертана	536.0	170.0
21	абсолютна, както е начертана	16.2	278.0
22	абсолютна, както е начертана	520.4	164.0
23	абсолютна, както е начертана	1592.2	
24	абсолютна, както е начертана; смес от етерни изомери	1.6	40.0
25	абсолютна, както е начертана; смес от етерни изомери	2.8	12.2
26	абсолютна, както е начертана; смес от етерни изомери	35.0	106.0
27	абсолютна, както е начертана; смес от етерни изомери	1.8	36.0
28	абсолютна, както е начертана	23.0	241.0
29	абсолютна, както е начертана	4.9	78.0
30	абсолютна, както е начертана	100.0	440.0
31	абсолютна, както е начертана	3.6	35.0
32	абсолютна, както е начертана	1000.0	801.0
33	абсолютна, както е начертана	2100.0	
34	абсолютна, както е начертана	402.6	250.0

проба No ¹⁾	стереохимия	PDE4 IC ₅₀ (M x 10 ⁻⁹)	PBL/ TNF α EC ₅₀ (M x 10 ⁻⁹)
35	абсолютна, както е начертана	35.6	20.3
36	абсолютна, както е начертана	187.2	1600.0
37	абсолютна, както е начертана	0.768	72.0
38	абсолютна, както е начертана	5.9	36.0
39	абсолютна, както е начертана	2.7	48.1
40	абсолютна, както е начертана	98.4	139.1
41	абсолютна, както е начертана	27.0	266.9
42	абсолютна, както е начертана	7.5	171.7
43	абсолютна, както е начертана	12.5	145.8
44	абсолютна, както е начертана	41.2	238.0
45	абсолютна, както е начертана	247.6	694.0
46	абсолютна, както е начертана	1805.9	13317.0
47	абсолютна, както е начертана	2727.4	20000.0
48	абсолютна, както е начертана	89.7	446.0
49	абсолютна, както е начертана	14.3	26.2
50	абсолютна, както е начертана	44.8	151.2
51	абсолютна, както е начертана	44.7	72.6
52	абсолютна, както е начертана	26.7	
53	абсолютна, както е начертана; смес от тетраhydroфурилови изомери	116.3	112.6
54	абсолютна, както е начертана; смес от амиди на 2,2-диметил-4-оксо-4-пиролидин-1-ил-маслена киселина и 3,3-диметил-4-оксо-4-пиролидин-1-ил маслена киселина	464.7	
55	абсолютна, както е начертана	1.842.1	

проба No ¹⁾	стереохимия	PDE4 IC ₅₀ (M x 10 ⁻⁹)	PBL/ TNF α EC ₅₀ (M x 10 ⁻⁹)
56	абсолютна, както е начертана	4.0	
57	абсолютна, както е начертана	95.6	
58	абсолютна, както е начертана		
59	рацемично; относителна стереохимия както е показана	58.0	170.0
60	рацемично; относителна стереохимия както е показана	74.0	44.0
61	рацемично; относителна стереохимия както е показана	18.3	57.8
62	рацемично; относителна стереохимия както е показана	6.8	10.2
63	рацемично; относителна стереохимия както е показана, нонборнилов остатък рацемичен	51.4	267.4
64	рацемично; относителна стереохимия както е показана, нонборнилов остатък рацемичен	8.5	36.2
65	рацемично; относителна стереохимия както е показана	220.0	181.0
66	абсолютна стереохимия, както е показана	14.0	71.6
67	абсолютна стереохимия, както е показана	514.7	603.3
68	абсолютна стереохимия, както е показана	61.1	169.9
69	абсолютна стереохимия, както е показана	13.3	57.0

проба No ¹⁾	стереохимия	PDE4 IC ₅₀ (M x 10 ⁻⁹)	PBL/ TNF α EC ₅₀ (M x 10 ⁻⁹)
70	абсолютна стереохимия, както е показана; единични неопределен алкохолени изомери 1	498.5	547.2
71	абсолютна стереохимия, както е показана; единични неопределен алкохолени изомери 2	1707.2	
72	абсолютна, както е начертана	2452.6	
73	абсолютна, както е начертана	9131.0	
74	абсолютна, както е начертана	352.3	557.3
75	абсолютна, както е начертана	45.1	121.0
76	абсолютна, както е начертана	36.6	173.0
77	абсолютна, както е начертана	188.7	580.0
78	абсолютна, както е начертана	760.1	1288.6
79	абсолютна, както е начертана	1639.0	2366.6
80	абсолютна, както е начертана	300.0	272.4
81	абсолютна, както е начертана	700.0	624.8
82	абсолютна, както е начертана	389.8	490.0
83	абсолютна, както е начертана	172.0	51.0
84	абсолютна, както е начертана	21.7	40.0
85	абсолютна, както е начертана	3576.8	
86	абсолютна, както е начертана	6077.6	
87	абсолютна, както е начертана	896.6	934.4
88	абсолютна, както е начертана	953.4	629.5
89	абсолютна, както е начертана	699.0	860.0
90	абсолютна, както е начертана	69.4	61.0
91	абсолютна, както е начертана	150.0	44.0

проба No ¹⁾	стереохимия	PDE4 IC ₅₀ (M x 10 ⁻⁹)	PBL/ TNFα EC ₅₀ (M x 10 ⁻⁹)
92	абсолютна, както е начертана	439.4	
93	абсолютна, както е начертана	33.1	7.8
94	абсолютна стереохимия, както е показана;	238.2	1800.0

¹⁾ Виж приложение А за структурата на всяка проба.

Дадените по-горе данни показват че настоящите съединения са силни инхибитори на PDE4, например съединенията, имащи IC₅₀ по отношение на човешки рекомбанантен PDE4 от около 700 до около 15 мкМ. Предпочитани съединения имат IC₅₀ от около 100 нМ или по-малко и особено предпочитани съединения имат IC₅₀ от около 50 нМ или по-малко.

Аналогично, предпочитани съединения имат PBL/ TNFα EC₅₀ от около 500 нМ или по-малко и с предпочитание около 200 нМ или по-малко. По-предпочитани съединения имат PBL/ TNFα EC₅₀ от около 100 нМ или по-малко.

За постигане на пълните предимства от настоящето изобретение, съединенията имат IC₅₀ по отношение на човешки рекомбанантен PDE4 от около 100 нМ или по-малко и PBL/ TNFα EC₅₀ от около 500 нМ или по-малко. По-предпочитано съединенията имат IC₅₀ от около 50 нМ или по-малко и PBL/ TNFα EC₅₀ от около 100 нМ или по-малко.

Животински модели

Изпитание за инхибиране на серумни TNFα нива в бозайници

(мишо/ TNFα EC₅₀ (мг/кг)

С оглед да се прецени способността на дадено съединение да намалява серумните TNFα нива в бозайници се използва следния начин

на работа. Специалистите от областта знаят, че предишни изследвания са показали, че инкубиране на LPS-активирани човешки моноцити със средства, които повишават cAMP, като PGE2, форсколин и dbcAMP, инхибират секретирането на TNF α . PDE4 инхибитори като ролипрам, които също повишават cAMP, е намерено че инхибират също серумния TNF α . Намерено е също, че ролипрам инхибира секретирането на TNF α от LPS-активирани миши макрофаги. Съответно, ефикасността *in vivo* на PDE4 редуциращо съединение е показана чрез дозиране на съединението и измерване редуцирането на серумните TNF α нива в LPS-инжектирани мишки. Женски C3H мишки, 20 - 25 г телесно тегло, се оставят една нощ да гладуват и се дозират интраперитонеално с изпитваното съединение в подходящ носител 60 минути преди LPS-инжектирането. След това се инжектират 5 мкг LPS интраперитонеално в мишките. Деветдесет минути след LPS-инжектирането, от мишките се взима кръв от сърцето. Кръвта се оставя една нощ да се съсипи при 4⁰ C. Пробите се центрофугират в продължение на 10 минути в микроцентрофуга и серумът се отстранява и се съхранява при -20⁰ C докато се анализира. След това се измерват серумните TNF α нива при използване на търговско достъпно ELISA устройство (Genzyme), последвано от описания начин на работа в упътването към устройството. Процентът на инхибиране на серумните TNF α нива от съединението се определя по отношение на серумните TNF α нива в контролни мишки, на които е поставен само носител.

Комбиниран миши ендотоксин-стимулиран TNF α

Освобождаване и локомоторно активностно изпитание

(ED₅₀ мг/кг)

Целта на изследването е да се определи ефективността на PDE4 инхибиторите *in vivo* в LPS миши модел заедно с определяне на

страничните ефекти по отношение на централната нервна система (CNS), които се изразяват с намаляване на спонтанната мобилност.

Опитните животни са женски Balb/c мишки, със средно тегло от около 20 г. PDE4 инхибиторите, формулирани в 30 % кремафор® EL, се прилагат чрез интраперитонеално инжектиране (i.p.) в дози 0.1, 1.0, 10.0 и 100 мг/кг. Отделните дозиращи обем (около 150 мкл) се нагласяват въз основа на измереното телесно тегло. Един час по-късно, 5 мг/кг LPS в краен обем 200 мкл се инжектира на всяко животно чрез вената на опашката. Деветдесет минути след третирането с LPS, от животните се взима кръв и серумните проби се събират и се съхраняват при -70° преди да бъдат анализирани.

За определяне на ефективността, серумните проби се разреждат двукратно и се определят $\text{TNF}\alpha$ нивата като се използва Cytoscreen® Immunoassay апарат (Biosource International). Данните се осредняват от три проби за всяко от изпитваните съединения.

Движение в X-Y плоскост или подвигане на задните крака се определя чрез преброяване на „светлинните лъчеви“ прекосявания за единица време. Намаляване на броя на тази активност е право пропорционално на подвижността или неподвижността на животното. Количественото оценяване съвпада добре със субективното измерване, описано по-долу

На следващата таблица са дадени мишите/ $\text{TNF}\alpha$ ED_{50} (мг/кг) резултати получени при по-гореописания метод.

проба номер ¹⁾	миши/ $\text{TNF}\alpha$ ED_{50} (мг/кг)	ED_{50} (мг/кг) ³⁾
29	--	9.8
31	3	83
61	0.2	>50
62	0.08	>50
66	8	>50

проба номер ¹⁾	миши/ TNF α ED ₅₀ (мг/кг)	ED ₅₀ (мг/кг) ³⁾
67	--	>50
68	12	20
69	7	<0.5

³⁾ ефективна доза в мг/кг, която намалява спонтанната мобилност с 50 % по отношение на контролата.

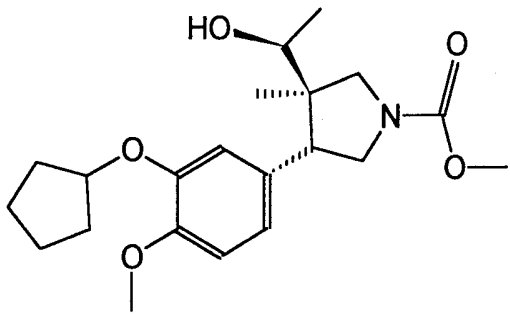
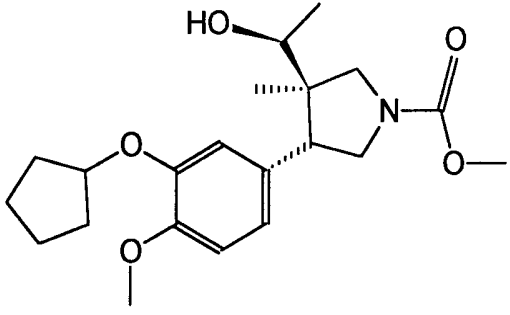
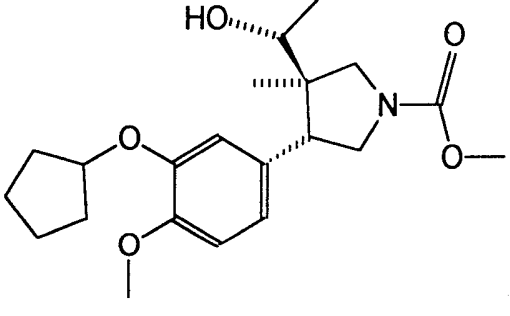
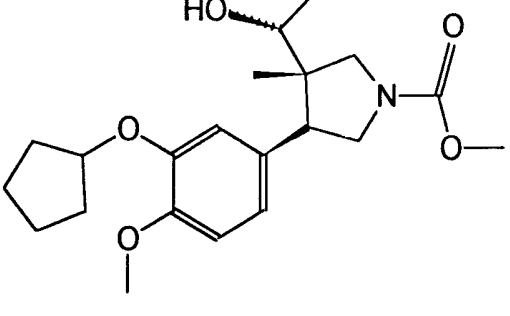
Определено бе също така, че съединенията с формула (II) имат по-малко странични ефекти по отношение на централната нервна система в сравнение с ролипрам и съединенията, описани от Feldman et al., U.S. патент No 5 665 754. Намерено бе също, че активността по отношение на централната нервна система е свързана с абсолютната стереохимия на настоящите съединения.

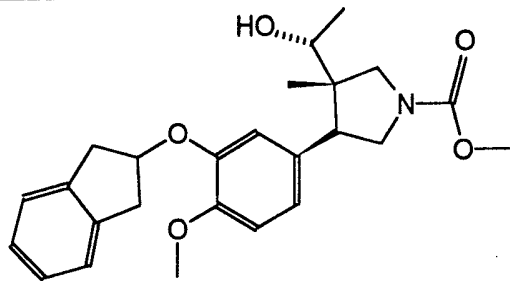
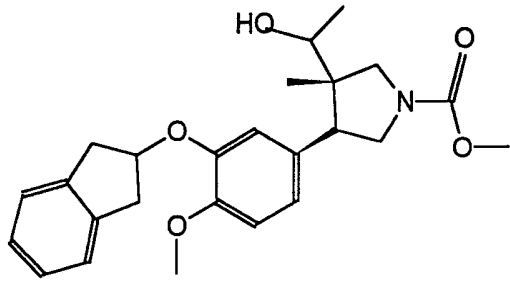
Известно е, че стереоизомерни лекарства могат да притежават съществено различаващи се биологически активности, например профили на сила, селективност, адсорбция, разпределение, метаболизъм, ефективност и странични ефекти. В настоящето изобретение, енантиомерите и диастереомерите, представени със съединенията (A) - (D) в следващата таблица се изпитват за ефектите при *in vitro* PDE активността, клетъчно базирано LPS/ TNF α освобождаване от човешки периферни кръвни лимфоцити (PBLs), миша подвижност и повръщане при пор.

Както е показано на следващата таблица, съединенията (C) и (A) (т.е. проби 66 и съответно 69) показват подобно инхибиране на PDE4 и LPS-стимулирано TNF α освобождаване, но имат съществено различаващи се профили на поведение. Съединенията (C) и (A), които проявяват по-малка CNS активност, се получават от преобладаващият продукт при [3+2] азометин илидното циклизиране в хирален α,β -ненаситен амид. Така абсолютната стереохимия на един PDE4 инхибитор

от настоящето изобретение допринася значително за профила на отнасяния на съединението.

Таблица

проба	съединение	PDE4 IC ₅₀ (нМ)	миши/ TNF α ED ₅₀ (мг/кг)	CNS странич. ефекти
(A)		13.3	7	сериоз- ни
(C)		14.0	5	няма ефект
(B)		61.1	12	няма ефект
(D)		514.7	--	няма ефект

проба	съединение	PDE4 IC ₅₀ (нМ)	миши/ TNF α ED ₅₀ (мг/кг)	CNS странич. ефекти
проба No 62		6.8	0.08	слаб до липса на ефект (при 50 мг/кг)
проба No 61		18.3	0.2	слаб до липса на ефект (при 50 мг/кг)

1) CNS страничните ефекти се определят чрез субективна оценка на мишата неподвижност след инжектиране на съединенията i.p. при дози 0.1, 1.0, 10.0 и 100 мг/кг. Подвижността (или липса на такава) се преценява чрез наблюдения като поведение, затлъстяване, лежане в проснато състояние, настръхнала козина и т.н. Не се наблюдават очевидно ефекти в периода на 60-те минути, в които се извършва преценката, за съединенията от примерите 8(C), 8(D) и 8 (B). Обаче мишките се повлияват при всички дози, когато се дава съединението от пример 8 (A). Нещо повече, при високите дози на пример 8 (A), мишките са умиращи и мишките умират в 10-те минути след приложението.

Дадените по-горе данни показват, че съединенията с формула (II) са силни и селективни инхибитори на PDE4. Допълнително предимство на съединенията с формула (II) е, че те имат намалени, или при тях липсват вредни CNS странични ефекти, свързани с по-рано известни PDE4 инхибитори. Съединенията с формула (II) се изследват по-нататък за еметогенни свойства при животински модели за да се илюстрира тяхната

ефективност. Методът и резултатите от еметогенния тест са дадени по-долу.

Еметично моделиране при пор след орално и венозно дозиране с PDE4-селективни инхибитори

Проучването се провежда за да се изследват еметичните свойства на PDE4 инхибитори *in vivo*. Предварителни изследвания са показали, че еметичната реакция при пор към много PDE4 инхибитори са указание за отношението на хората към същите изпитвани съединения. Поради това липса и/или намаляване на еметичния потенциал на изпитваните съединения при порове дава указание за благоприятна липса на еметичен ефект при хора. Емезисът (повръщането) е комплексна физиологична реакция спрямо вредни средства, която може да се инициира периферно или централно. Поради това, PDE4-селективни средства се изпитват като се прилагат венозно или орално.

Опитните животни са възрастни, кастрирани мъжки порове (вид = *Mustela putorius furo*, вид = Sable) с тегло в границите от около 1 до 1.5 кг. Изпитанията се провеждат в четири повторения. PDE4-инхибиторите се формулират в 10 % Polyoxyl-35 рициново масло (Cremophor® EL, достъпно от BASF Corporation, Parsippany, NJ) в фосфатно буфериран солев разтвор (PBS) и се прилагат чрез венозно инжектиране в катетър, хирургически поставен в дясната външна югуларна (вратна) вена, в количество 0.66 мл на кг телесно тегло. PDE4-инхибиторите за орално приложение се формулират в 30 % Cremophor® EL в PBS и се прилагат чрез интубиране на животните с 16 калиброви хранващи игли в стомаха. Животните получават PDE4-инхибиторите в обем 1.33 мл за кг телесно тегло.

Всички животни се оставя гладни 8 до 12 часа преди прилагането на PDE4-инхибиторите. След приложението на PDE4-инхибиторите се определят еметичните и реакциите на поведение в продължение на три часа след приложението. Общият брой еметични реакции и повръщания

се преброяват в периода на наблюдение. В допълнение се отчитат също латентното време до първите еметични прояви, продължителността на еметичните епизоди, промените в поведението включващи атаксия, продължително и вискозно лигавене, докосване на муцуната с лапата, хипервентилация, ходене назад, просване на телото, хиперактивност, облизване на устните и общото поведение.

За сравнителни цели еметогенният ефект на проба 66 и 69 се изпитва интравенозно при 1.0, 2.5, 5.0 и 10 мг/кг и орално при доза 2.5, 1-, 17 и 25 мг/кг. Резултатите са обобщени в следващата таблица:

сравнителни резултати				
съед. (A) (проба 69)	брой на еметичните прояви			
орално (мг/кг)	повръщане	гадене	общо	реагиращи
2.5	0	0	0	0/4
10.0	5	27	32	3/4
17.0	7	51	58	3/4
25.0	26	88	114	4/4
венозно (мг/кг)	повръщане	гадене	общо	реагиращи
1.0	0	0	0	0/4
2.5	0	3	3	1/4
5.0 ¹⁾	0	300	300	2/2
10.0	--	--	--	--

сравнителни резултати				
съед. (A) (проба 66)	брой на еметичните прояви			
орално (мг/кг)	повръщане	гадене	общо	реагиращи
2.5	0	0	0	0/4
10.0	8	14	22	2/4
17.0	1	17	18	2/3
25.0	12	61	73	4/4

сравнителни резултати				
съед. (А) (проба 66)	брой на еметичните прояви			
венозно (мг/кг)	повръщане	гадене	общо	реагиращи
1.0	0	0	0	0/4
2.5	0	3	0	0/4
5.0 ¹⁾	0	10	10	2/4
10.0	4	27	31	4/4

¹⁾ Само на два пораз е поставено венозно по 5 мг/кг от съединението (А) поради сериозността на реакциите. Поради това, 10 мг/кг от пример 8(а) не се прилага венозно.

В заключение, и двете съединения (С) и (А), приложени орално или чрез венозно инжектиране, предизвикват в зависимост от дозата ясна реакция по отношение на еметичните прояви. Съединение (А) предизвиква много по-силна еметична реакция от съединение (С). Това е ясно когато се сравняват резултатите при орално приложение. Например при доза 25 мг/кг телесно тегло, съединението (А) предизвиква повече гадене и повръщания от същата орална доза на съединение (С). В допълнение броя на гаденетата и повръщанията за съединение (А) е много по-голям от този за съединения (С) при същата доза. Подобна тенденция се наблюдава при орално дозиране с 17 и 11 мг/кг телесно тегло със съединение (А), което проявява по-силна реакция от съединение (С). Не се наблюдава съществена разлика при групите с най-ниски дози за двете съединения. В тези случаи, се наблюдава известно минимално облизване на устните/докосване с лапата на устата, но не се наблюдават еметични реакции.

Резултатите при орално дозиране се различават съществено от тези при венозно приложение. При венозно дозиране с 5 мг/кг телесно тегло от съединение (А), едно от опитните животни умира почти веднага след приложението (за 5 минути), докато второто животно е ясно в

бедствено състояние, но се възстановява след 3 часа. Бедственото състояние може да се дължи или на проява на акутна токсичност или на повишена фармакологична реакция на централно медиацията еметизис. Забелязано бе също така, че затрудненото и задъхано дишане при тези така дозирани животни е трудно за различаване от силното гадене. Ефектите не са така сериозни при венозно приложение на съединение (C), както е показано в горната таблица. Въпреки че животните проявяват еметично поведение при дозата 10 мг/кг телесно тегло със съединение (C), никое от тях не показва бедственото състояние свързано с 5 мг/кг доза на съединение (A). С изключение на животните получили 5 мг/кг телесно тегло от съединение (A), всички останали животни се възстановяват от третирането и изглеждат нормални.

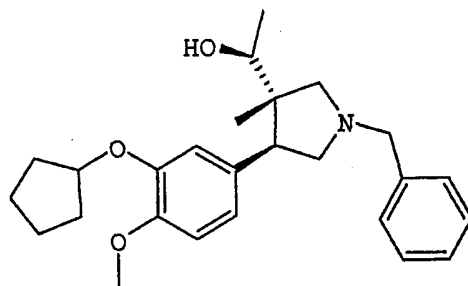
изпитание	пример 101	пример 264	пример 109	пример 268	пример 195
PDE4B IC ₅₀ (мкМ)	0.011	0.003	0.02	0.015	0.007
клатъчно базирано EC ₅₀ (мкМ)	0.03	0.010	0.03	0.006	0.03
мишо LPS предизви- кано EC ₅₀ (мг/кг)	3	1	5	5	9
инхибиране при мишки на спонтанната мобил- ност EC ₅₀ (мг/кг)	100	<100	100	100	100

Резултатите от горните таблици показват, че съединенията от изобретението са полезни за селективно инхибиране на PDE4 активността в бозайник, без да проявяват вредни ефекти върху централната нервна система и еметични ефекти, присъщи на по-рано известните PDE4-инхибитори.

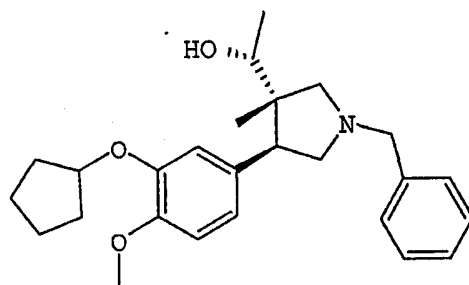
Явно е че могат да се направят много модификации и вариации на изобретението без да се излиза от обхвата му и поради това трябва да се приемат само ограниченията, поставени от приложените претенции.

Приложение А

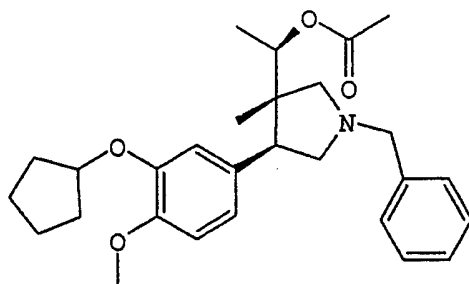
Проба No 1



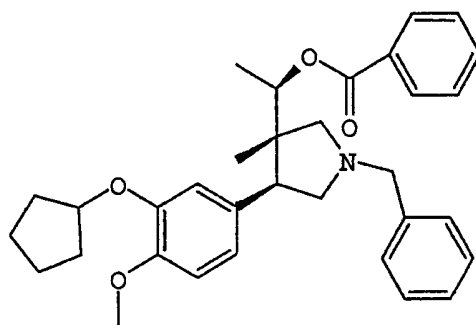
Проба No 2



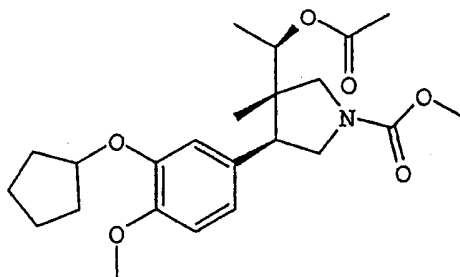
Проба No 3



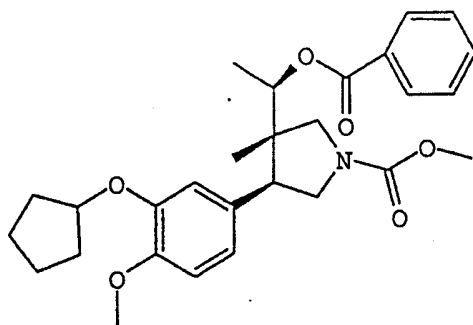
Проба No 4



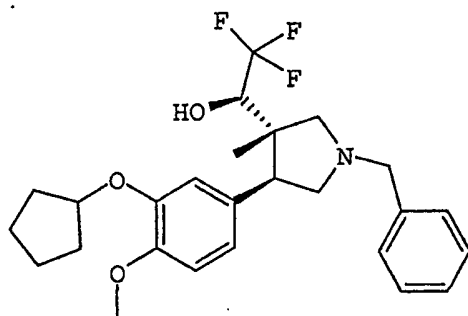
Проба No 5



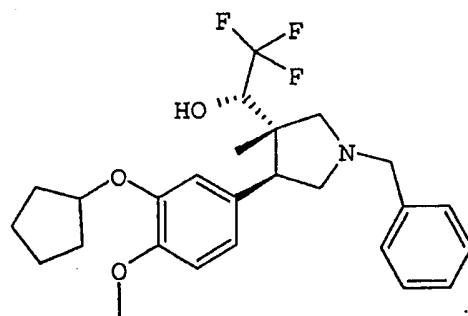
Проба No 6



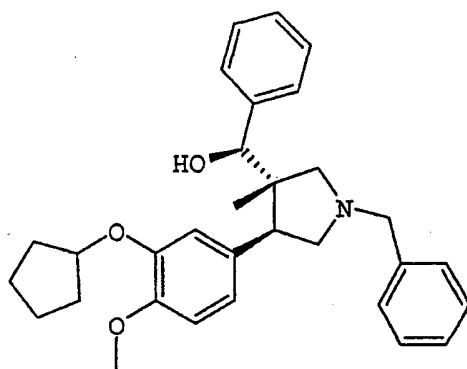
Проба No 7



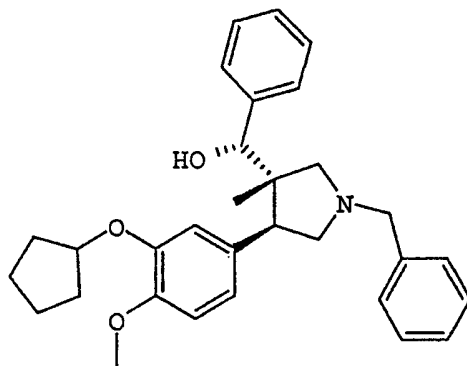
Проба No 8



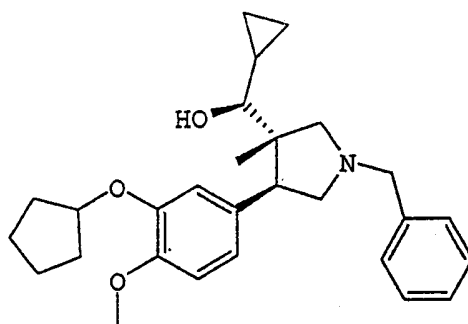
Проба No 9



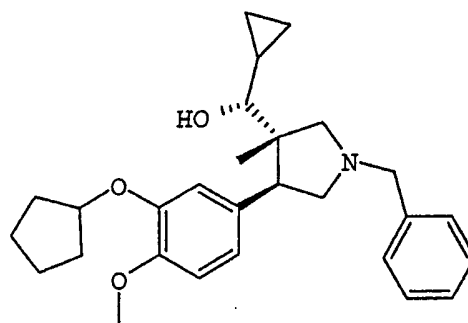
Проба No 10



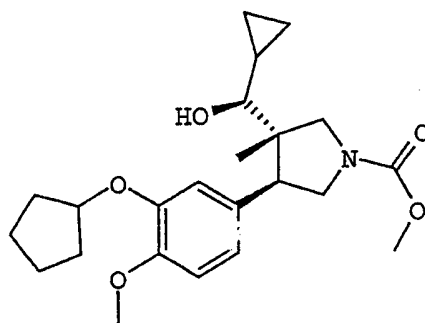
Проба No 11



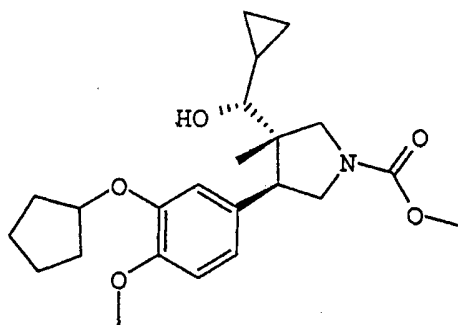
Проба No 12



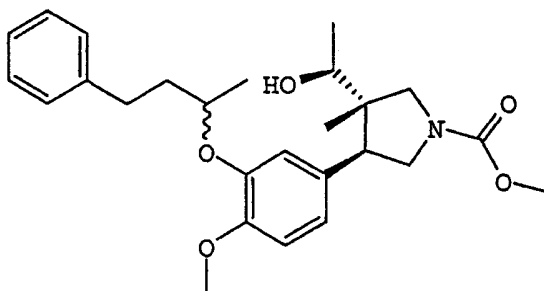
Проба No 13



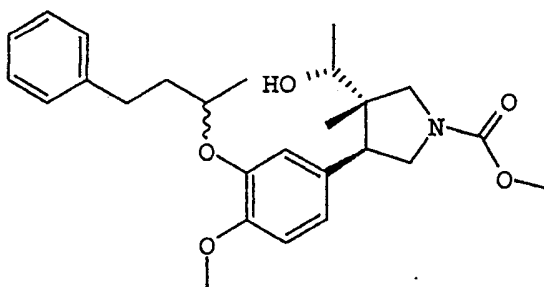
Проба No 14



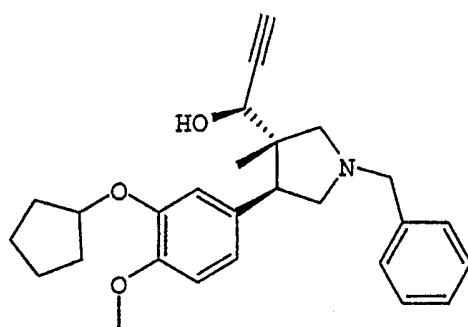
Проба No 15



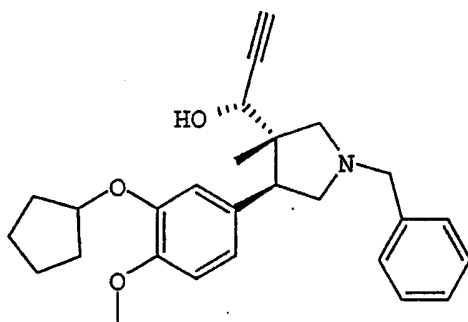
Проба No 16



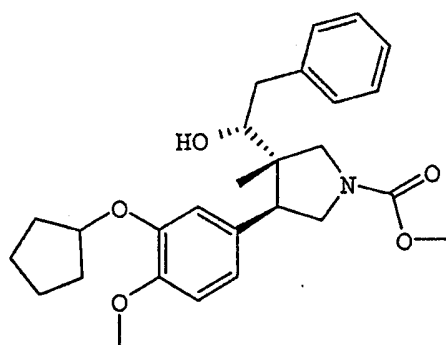
Проба No 17



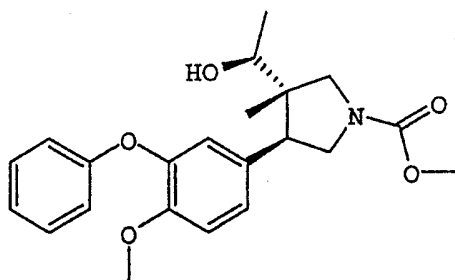
Проба No 18



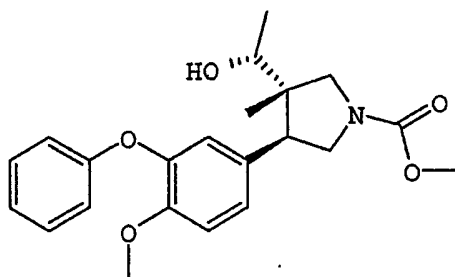
Проба No 19



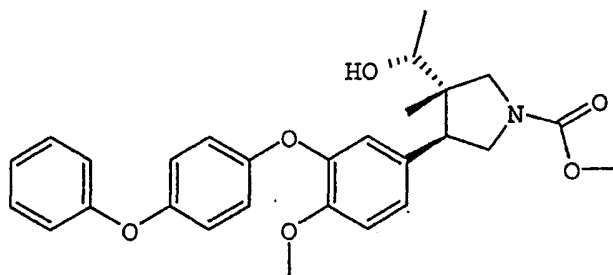
Проба No 20



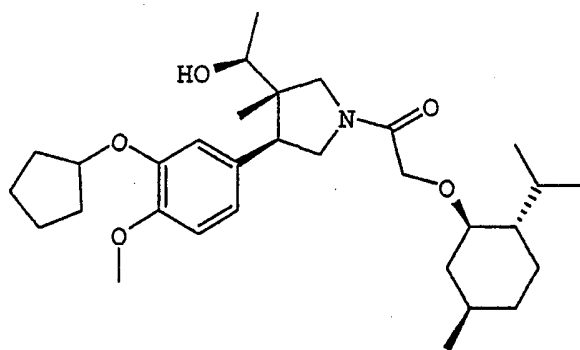
Проба No 21



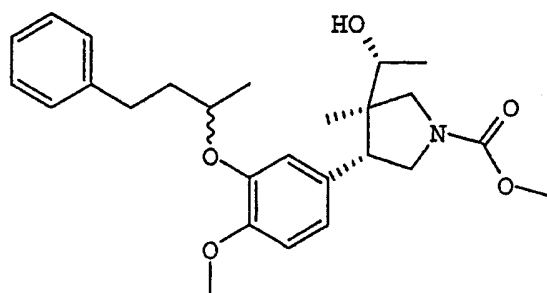
Проба No 22



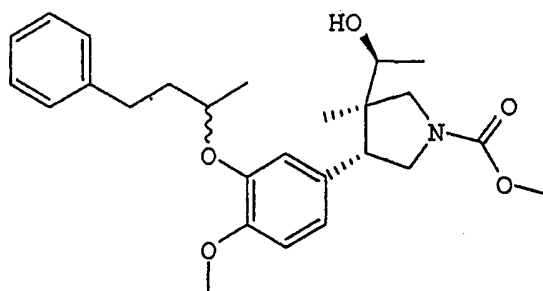
Проба No 23



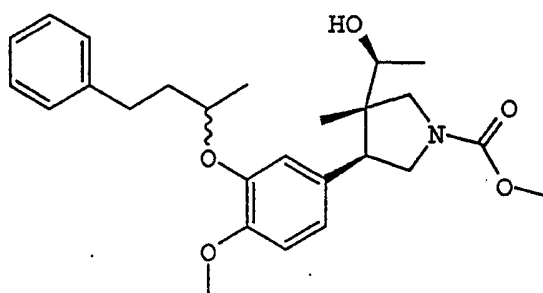
Проба No 24



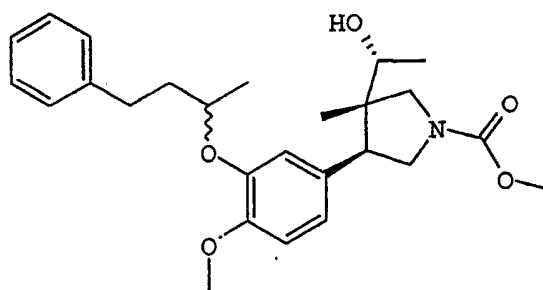
Проба No 25



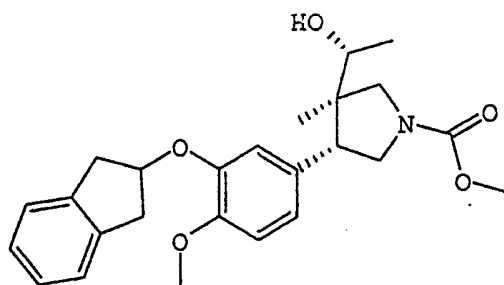
Проба No 26



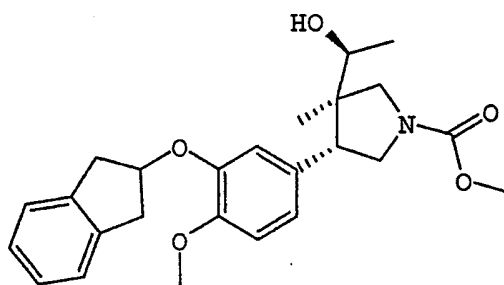
Проба No 27



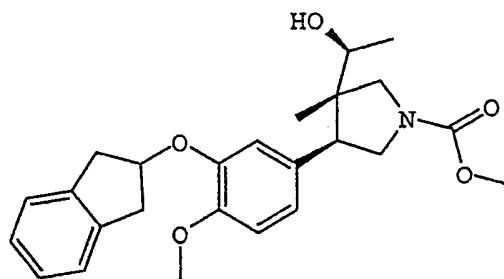
Проба No 28



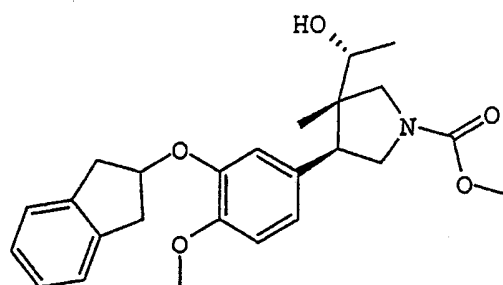
Проба No 29



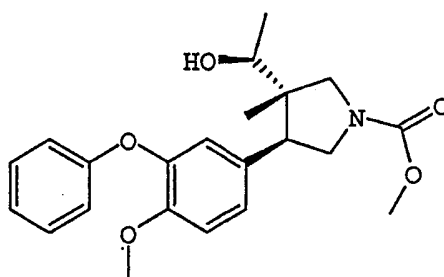
Проба No 30



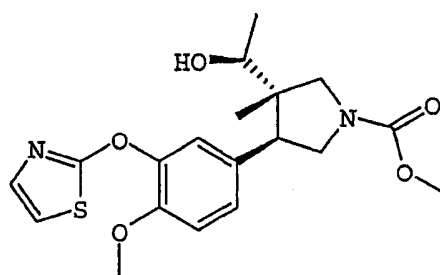
Проба No 31



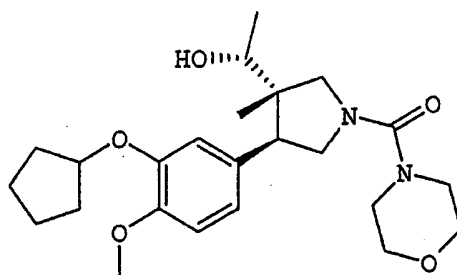
Проба No 32



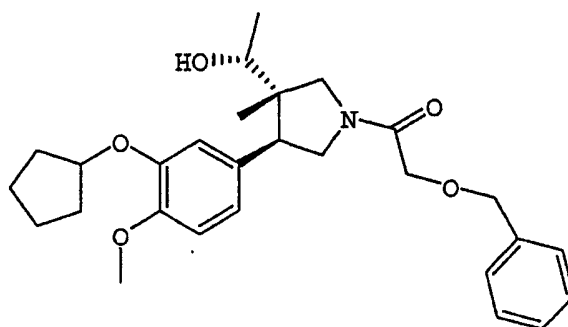
Проба No 33



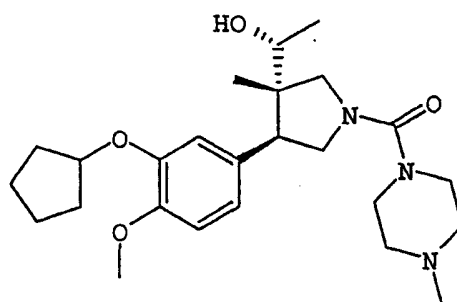
Проба No 34



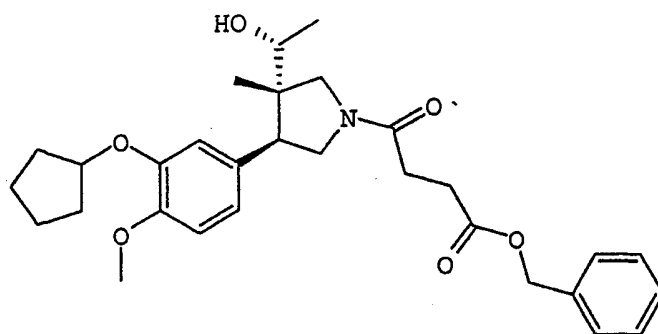
Проба No 35



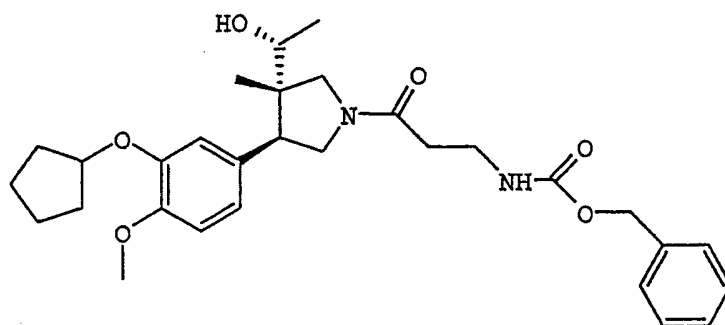
Проба No 36



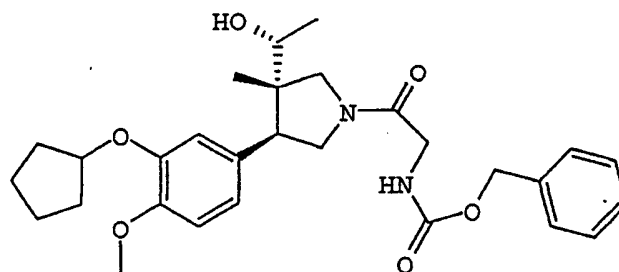
Проба No 37



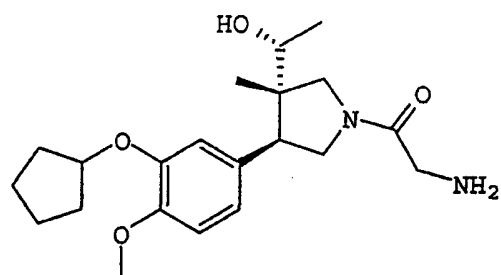
Проба No 38



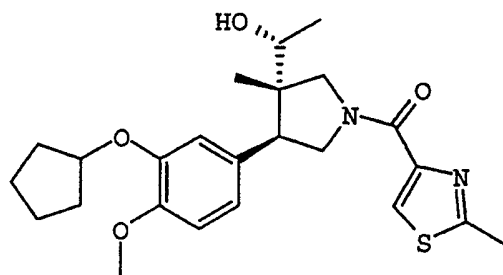
Проба No 39



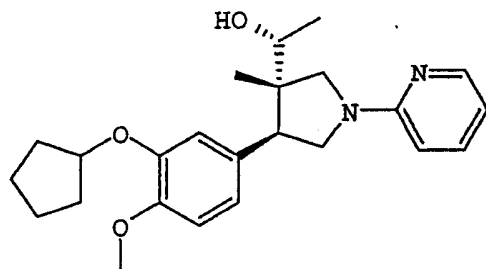
Проба No 40



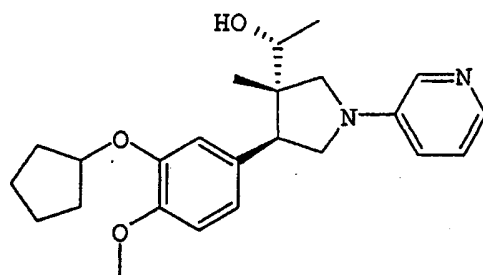
Проба No 41



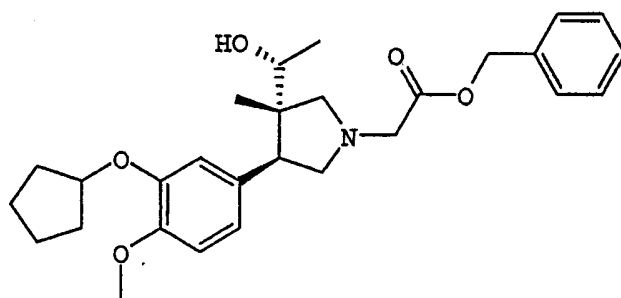
Проба No 42



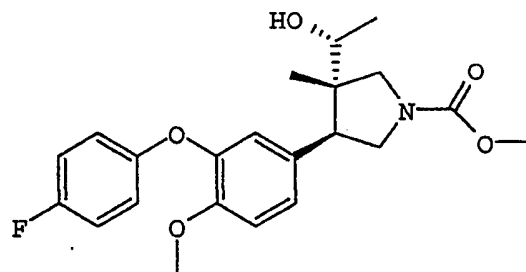
Проба No 43



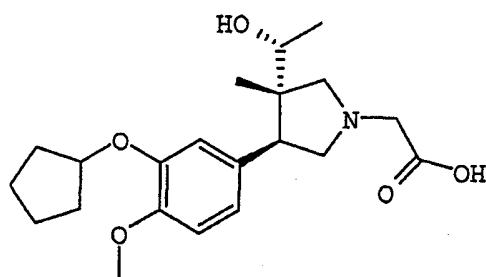
Проба No 44



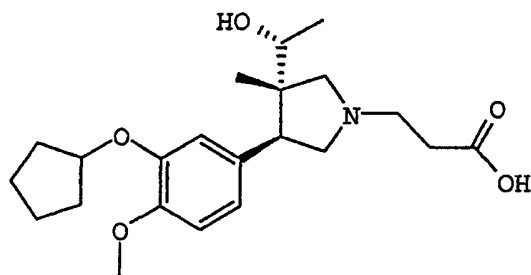
Проба No 45



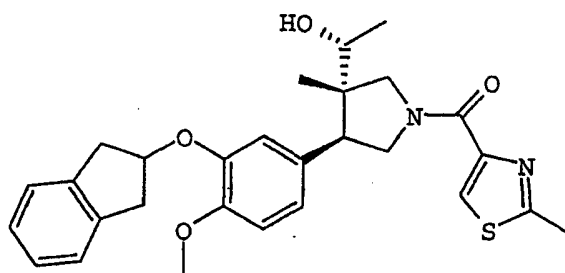
Проба No 46



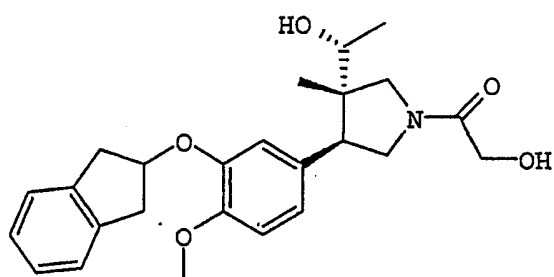
Проба No 47



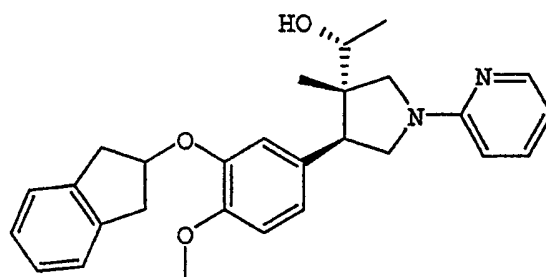
Проба No 48



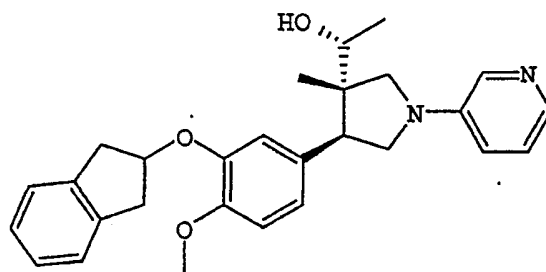
Проба No 49



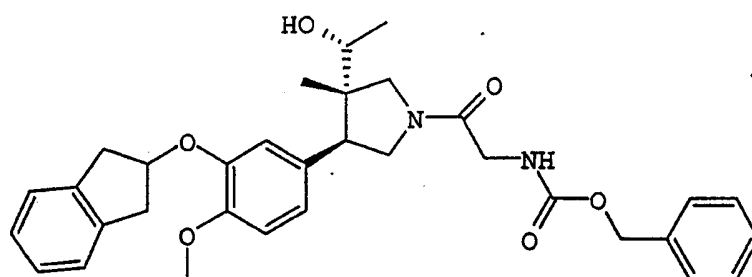
Проба No 50



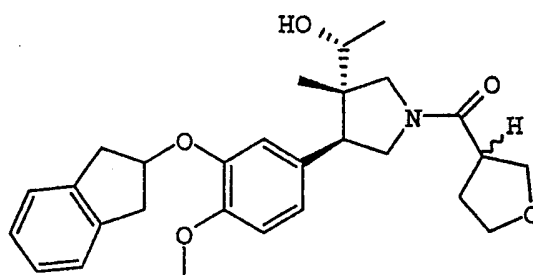
Проба No 51



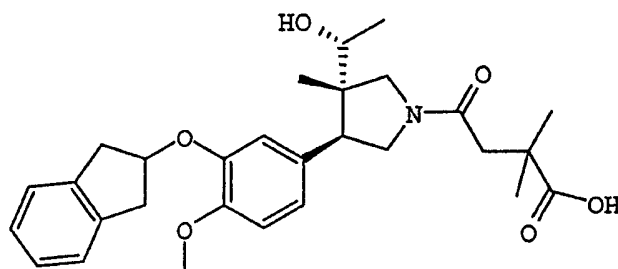
Проба No 52



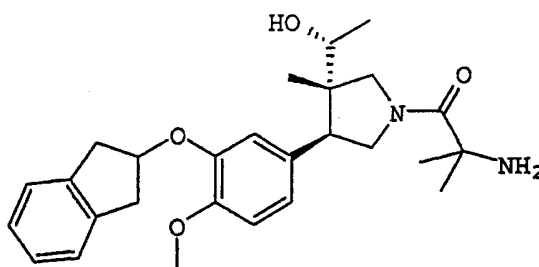
Проба No 53



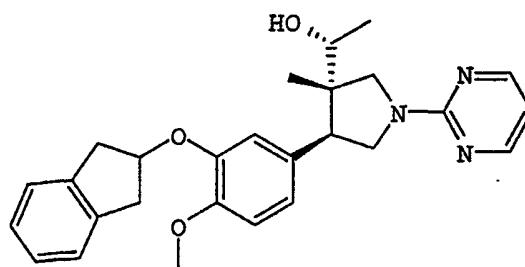
Проба No 54



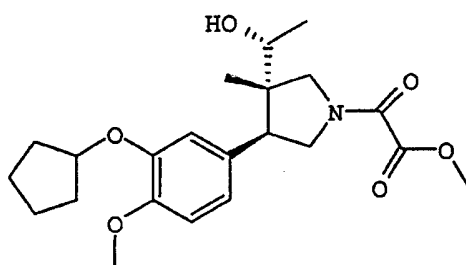
Проба No 55



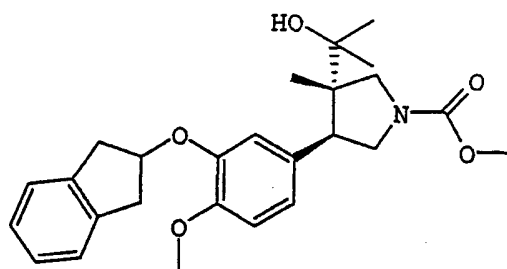
Проба No 56



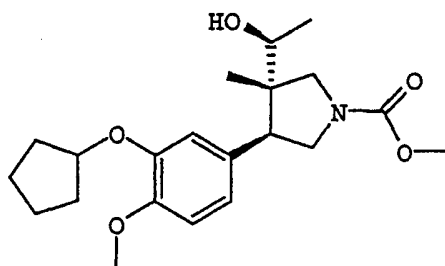
Проба No 57



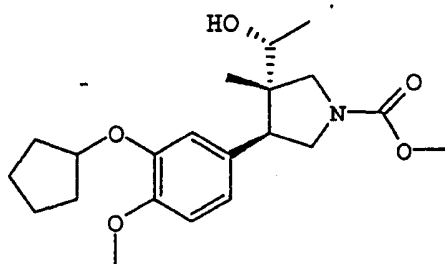
Проба No 58



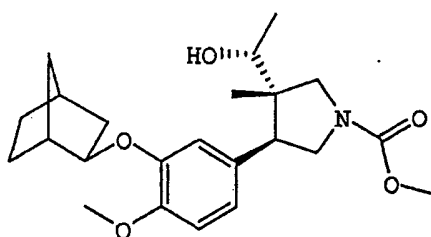
Проба No 59



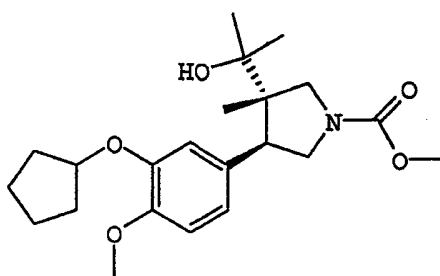
Проба No 60



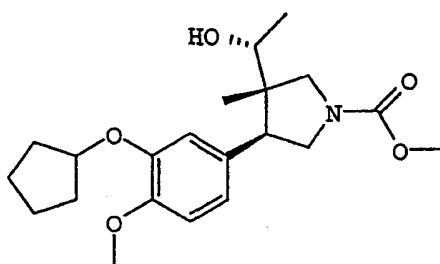
Проба No 64



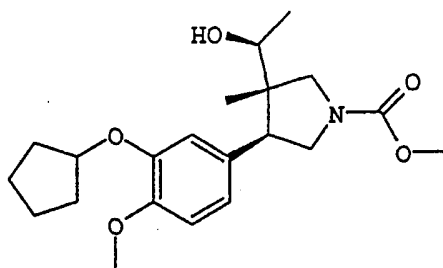
Проба No 65



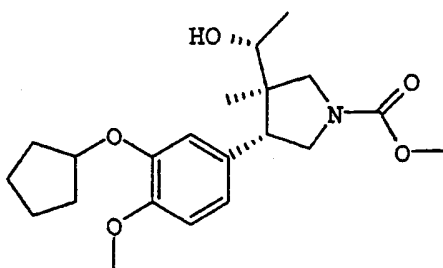
Проба No 66



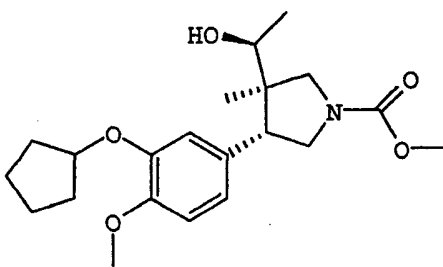
Проба No 67



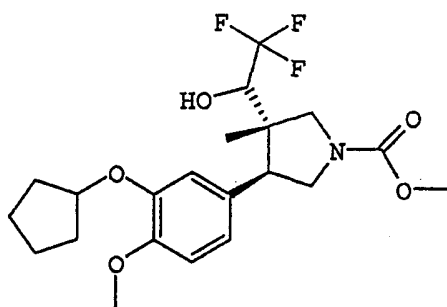
Проба No 68



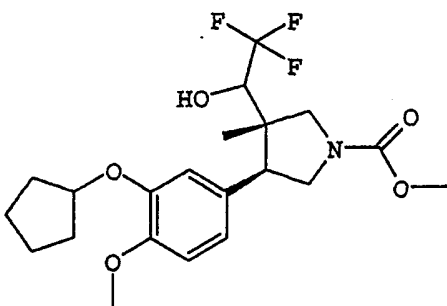
Проба No 69



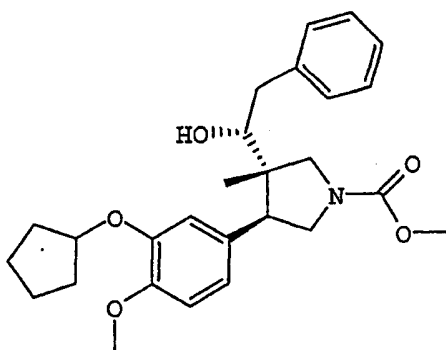
Проба No 70



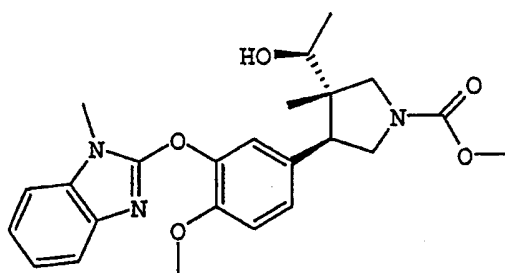
Проба No 71



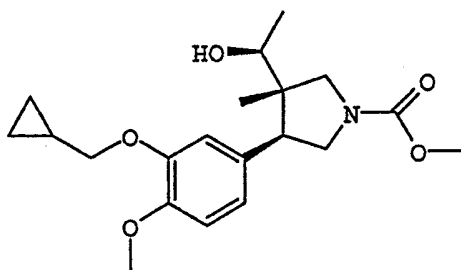
Проба No 72



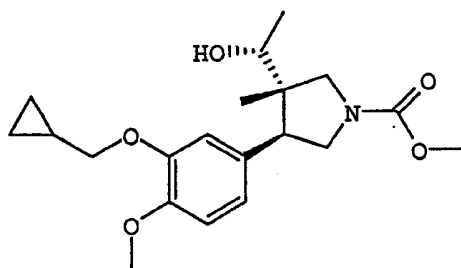
Проба No 73



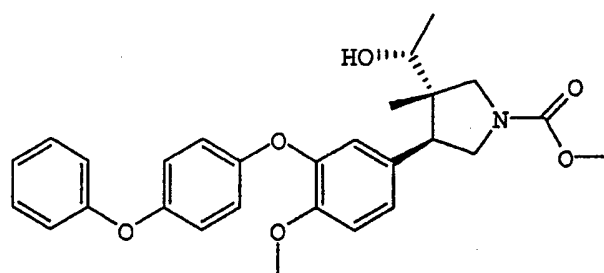
Проба No 74



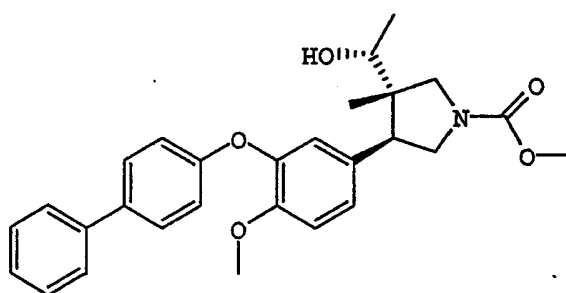
Проба No 75



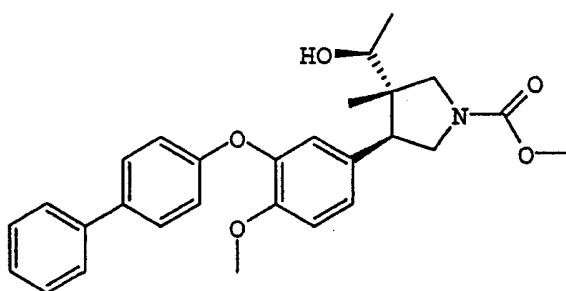
Проба No 76



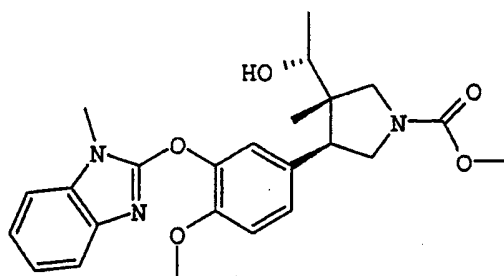
Проба No 77



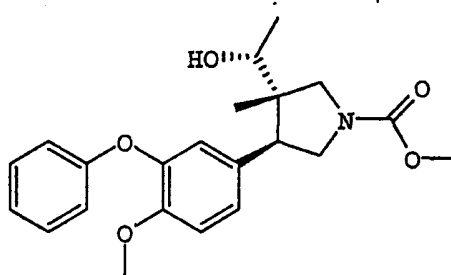
Проба No 78



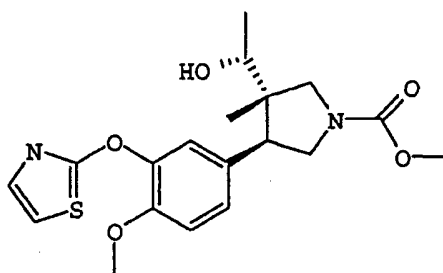
Проба No 79



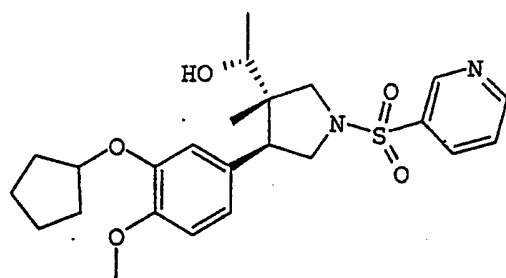
Проба No 80



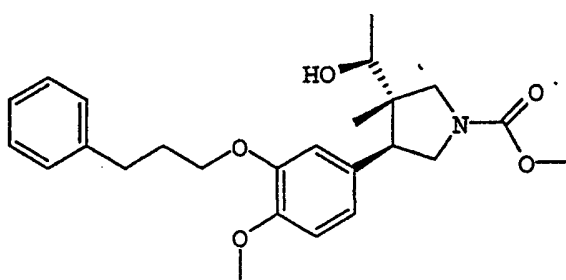
Проба No 81



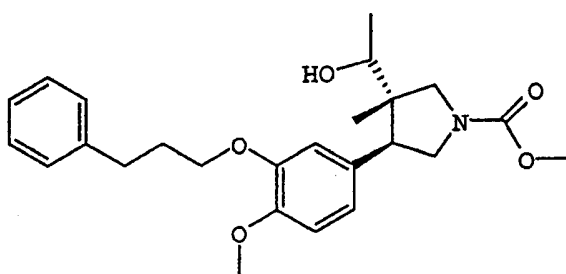
Проба No 82



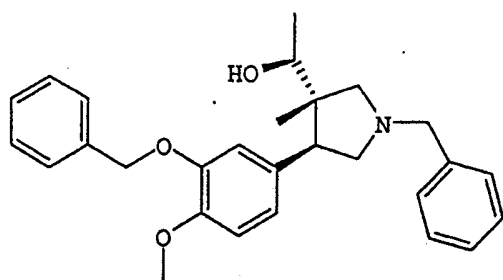
Проба No 83



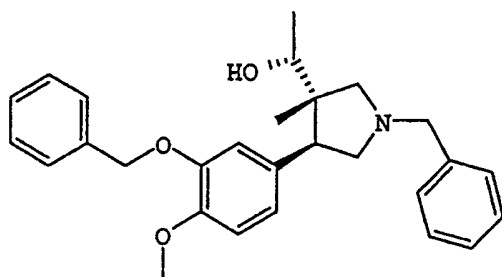
Проба No 84



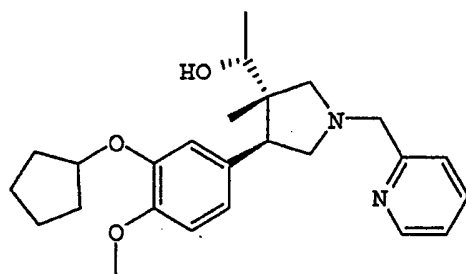
Проба No 85



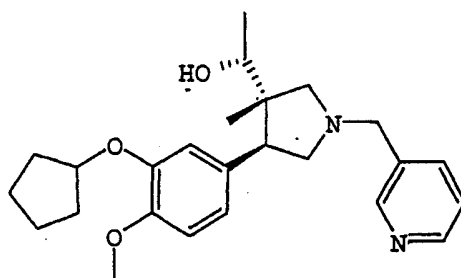
Проба No 86



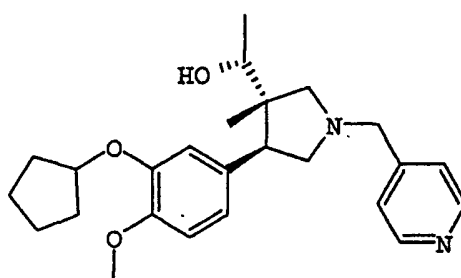
Проба No 87



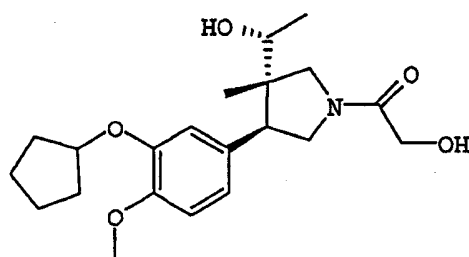
Проба No 88



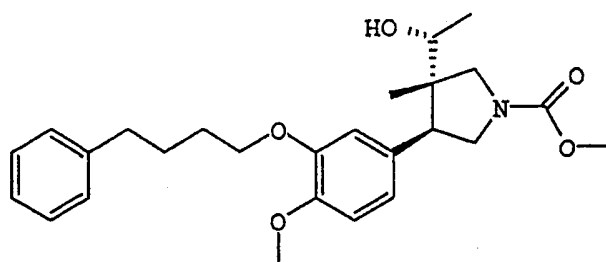
Проба No 89



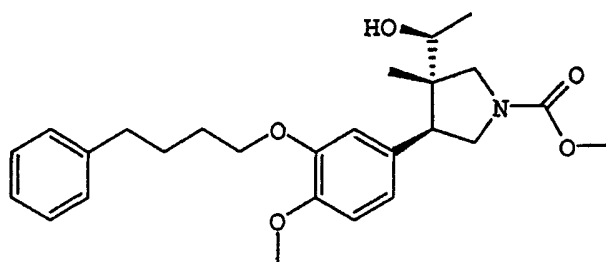
Проба No 90



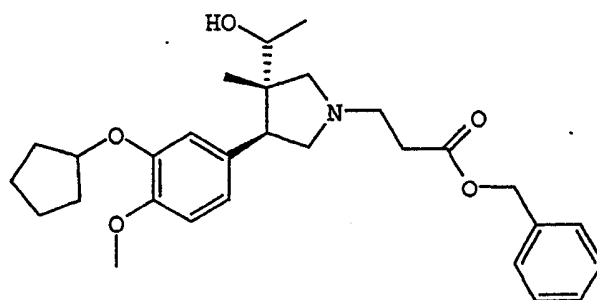
Проба No 91



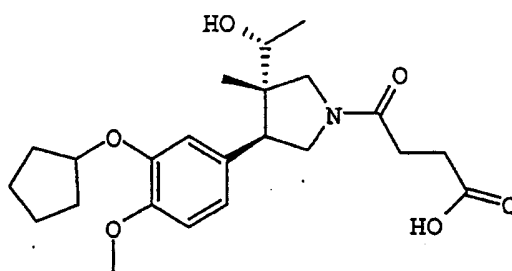
Проба No 92



Проба No 93

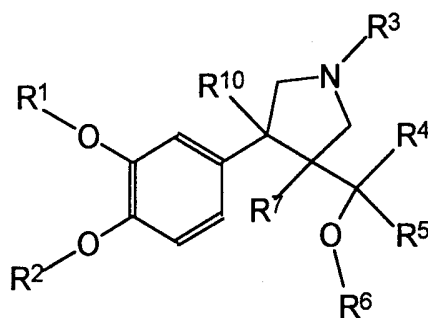


Проба No 94



Патентни претенции

1. Съединение с формула:



в която R¹ е избран от групата състояща се от водород, нисш алкил, алкил с мост, арил, циклоалкил, 4-, 5- или 6-членен наситен хетероцикъл, хетероарил, C₁₋₄ алкиленарил, C₁₋₄ алкиленОарил, C₁₋₄ алкиленхетероарил, C₁₋₄ алкиленHet, C₂₋₄ алкиленарилОарил, C₁₋₄ алкилен с мост алкил, C₁₋₄ алкиленциклоалкил, заместен или незаместен пропаргил, заместен или незаместен алил и халогенциклоалкил

R² е избран от групата състояща се от водород, метил и халогензаместен метил, например CHF₂;

R³ е избран от групата състояща се от C(=O)OR⁷, C(=O)R⁷, NHC(=O)R⁷, C₁₋₃ алкилен C(=O)OR⁸, C₁₋₃ алкилен C(=O)R⁸, C(=NH)NR⁸R⁹, C(=O)NR⁸R⁹, C(=O)-C(=O)NR⁸R⁹, C(=O)-C(=O)NR⁸, C₁₋₄ алкиленOR⁸, арил, C₁₋₃ алкиленарил, C₁₋₃ алкиленхетероарил, SO₂хетероарил, Het и хетероарил;

R⁴ е избран от групата състояща се от водород, нисш алкил, халогеналкил, циклоалкил и арил;

R⁵ е избран от групата състояща се от водород, нисш алкил, алкинил, халогеналкил, хидроксиалкил, циклоалкил и арил;

R⁶ е избран от групата състояща се от водород, нисш алкил и C(=O)R⁷;

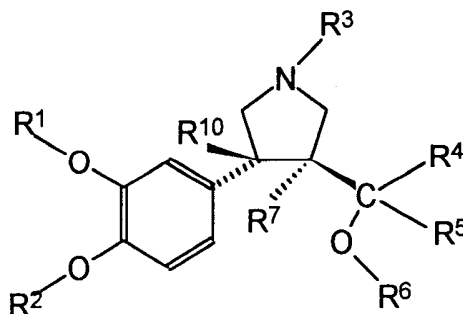
R^7 е избран от групата състояща се от нисш алкил, разклонен или неразклонен, C_{1-4} алкиленарил, циклоалкил, Het, C_{1-4} алкиленциклоалкил, хетероарил и арил, всеки евентуално заместен с един или повече $OC(=O)R^8$, $C(=O)OR^8$, OR^8 , NR^8R^9 или SR^8 ;

R^8 и R^9 са еднакви или различни и са избрани от групата състояща се от водород, нисш алкил, циклоалкил, арил, хетероарил, $C(=O)$ -Оалкил, $C(=O)$ -Оарил, $C(=O)$ алкил, алкил SO_2 , халогеналкил SO_2 , $C(=O)$ - C_{1-3} алкиленарил, $C(=O)$ - OC_{1-4} алкиленарил, C_{1-4} алкиленарил и Het или R^8 и R^9 заедно образуват 4-членен до 7-членен пръстен;

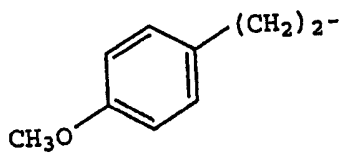
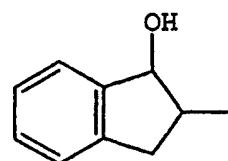
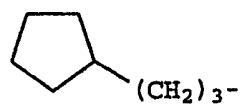
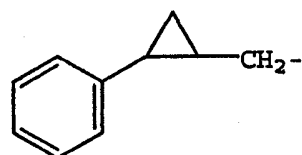
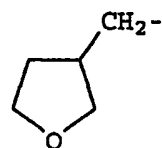
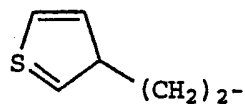
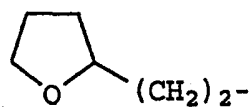
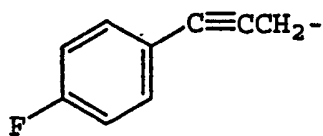
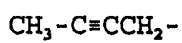
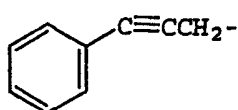
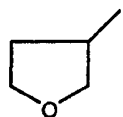
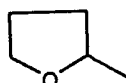
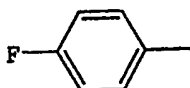
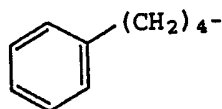
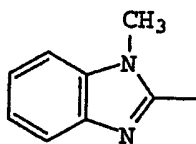
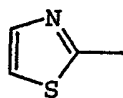
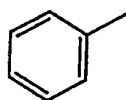
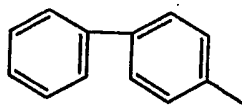
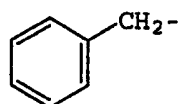
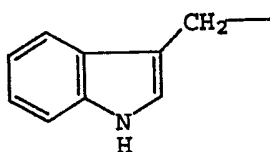
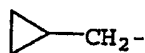
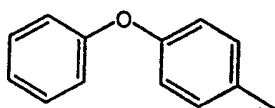
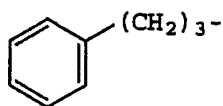
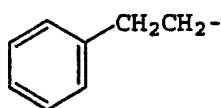
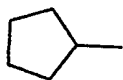
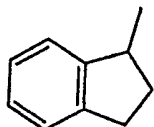
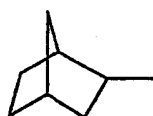
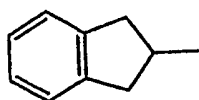
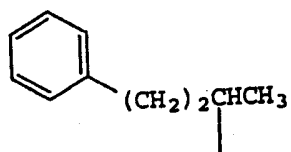
R^{10} е избран от групата състояща се от водород, алкил, халогеналкил, циклоалкил, арил, $C(=O)$ -алкил, $C(=O)$ -циклоалкил, $C(=O)$ -арил, $C(=O)$ -Оалкил, $C(=O)$ -Оциклоалкил, $C(=O)$ -арил, CH_2OH , CH_2 Оалкил, CHO , CN , NO_2 и SO_2R^{11} ;

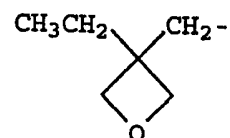
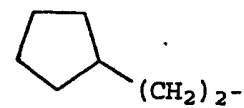
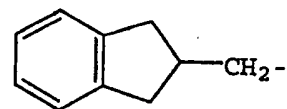
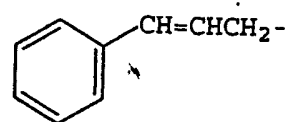
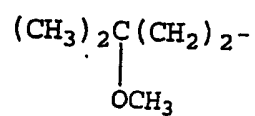
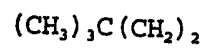
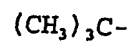
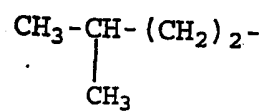
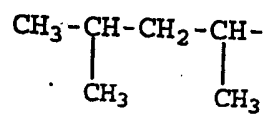
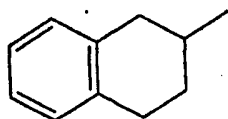
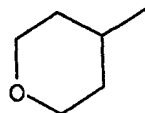
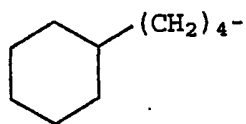
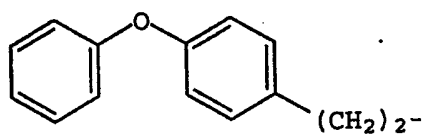
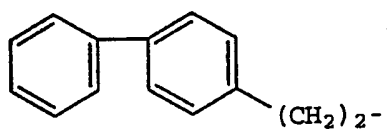
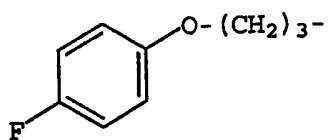
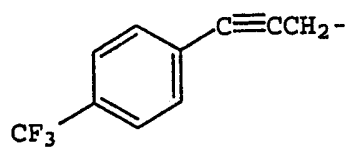
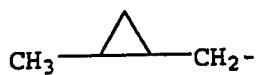
R^{11} е избран от групата състояща се от алкил, циклоалкил, трифлуорометил, арил, аралкил и NR^8R^9 и тяхни соли и солвати.

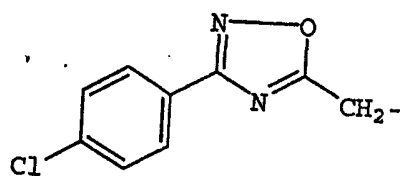
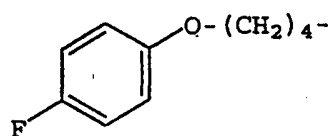
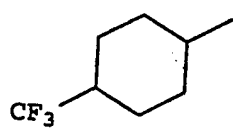
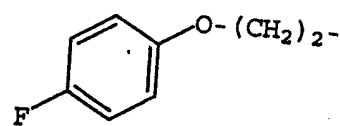
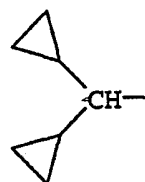
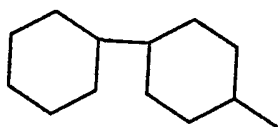
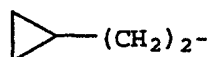
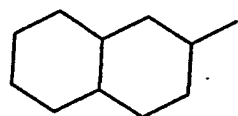
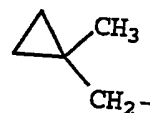
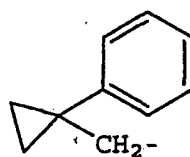
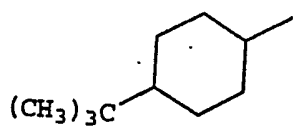
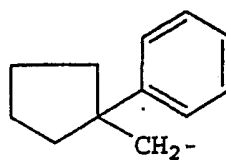
2. Съединение съгласно претенция 1, със структурна формула:



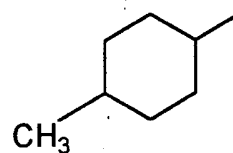
3. Съединение съгласно претенция 1, в което R^1 е избран от групата състояща се от:



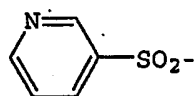
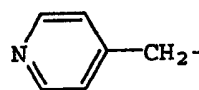
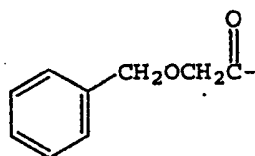
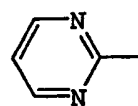
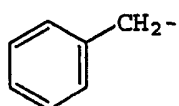
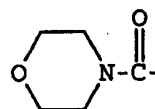
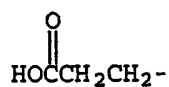
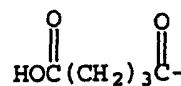
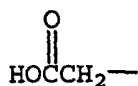
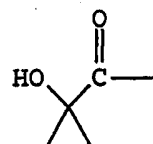
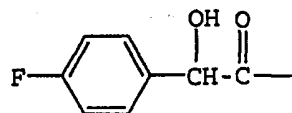
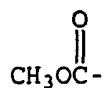


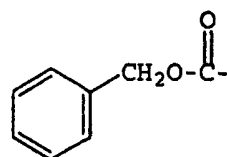
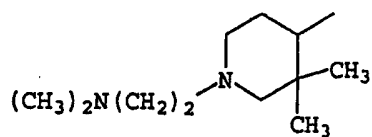
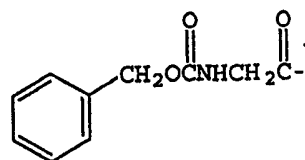
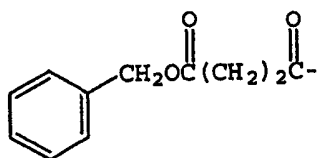
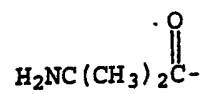
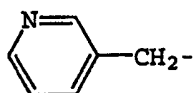
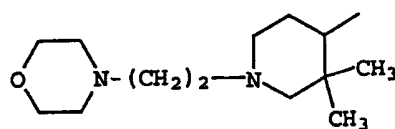
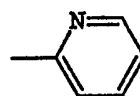
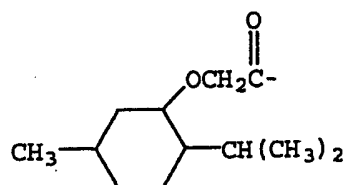
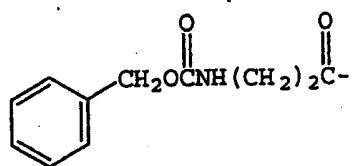
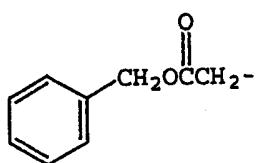
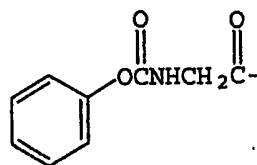
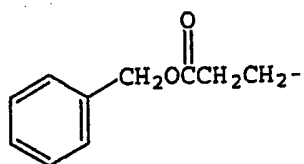


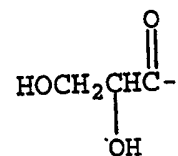
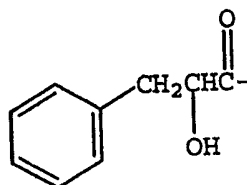
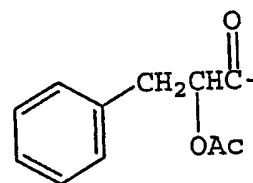
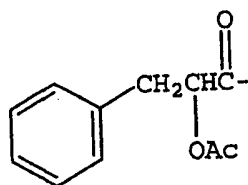
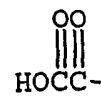
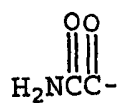
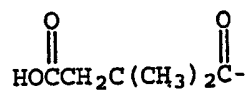
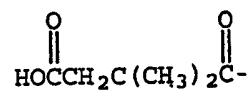
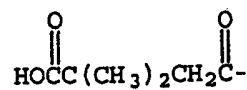
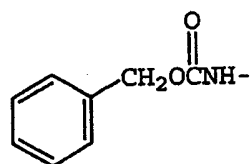
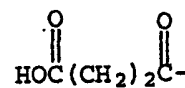
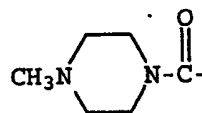
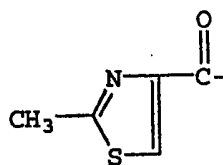
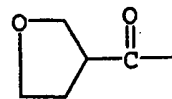
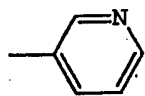
И

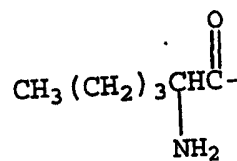
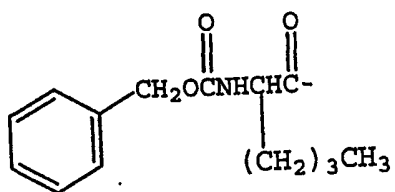
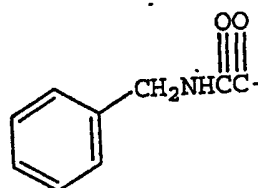
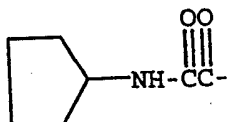
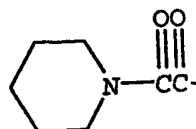
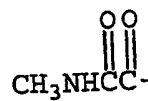
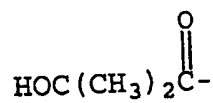
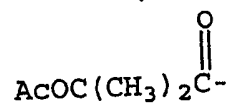
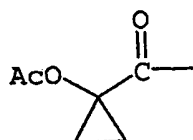
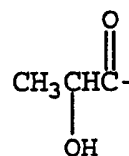
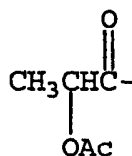
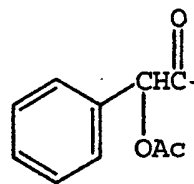
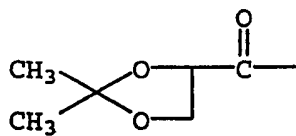


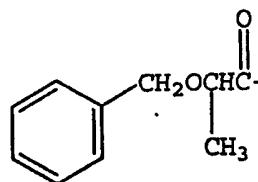
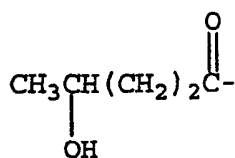
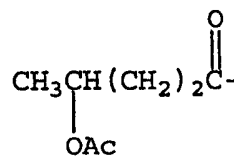
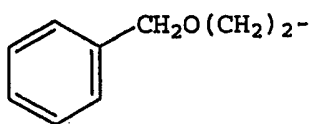
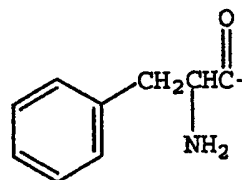
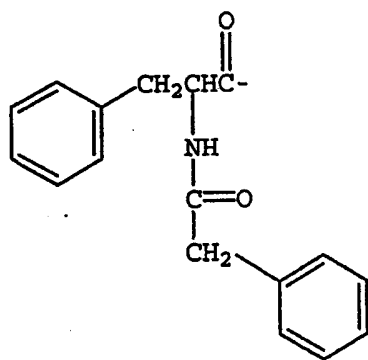
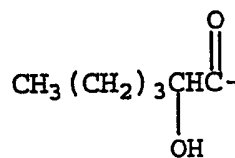
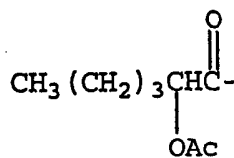
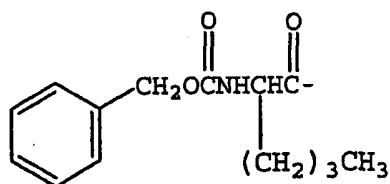
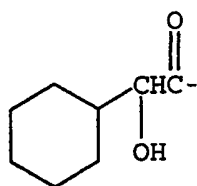
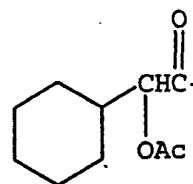
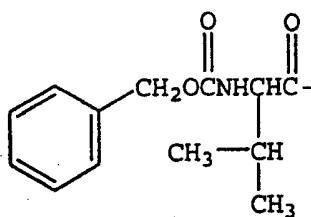
4. Състави съгласно претенция 1, в който R^3 е избран от групата
състояща се от:

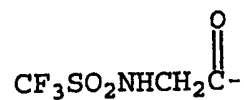
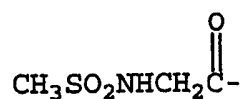
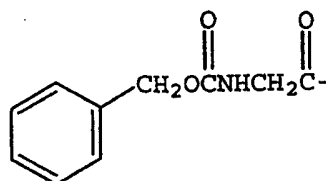
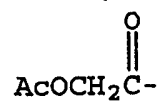
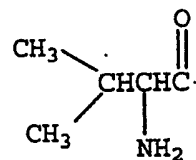
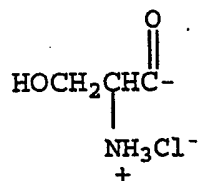
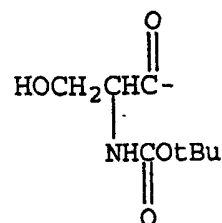
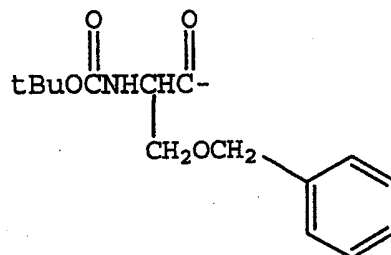
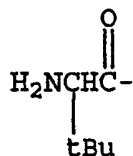
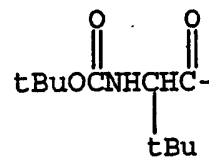
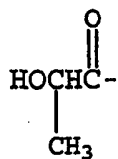


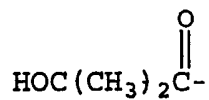
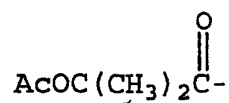
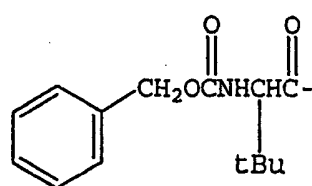
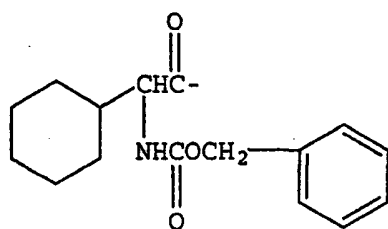
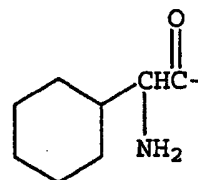
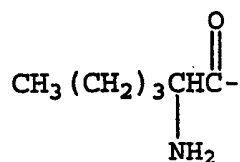
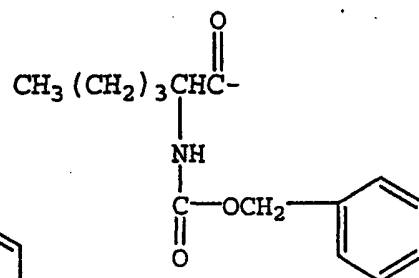
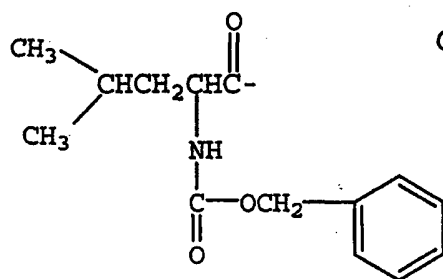
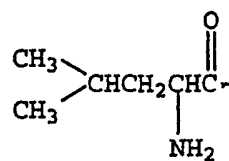
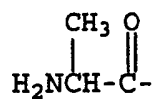
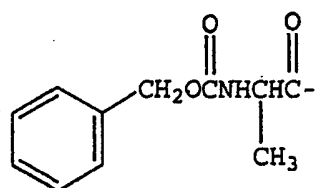
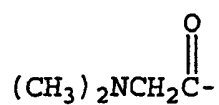


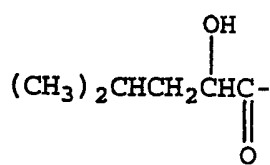
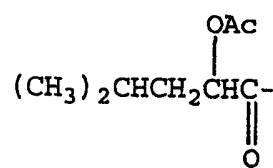
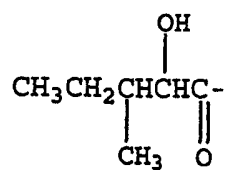
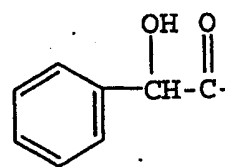
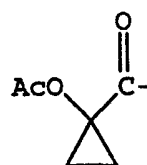
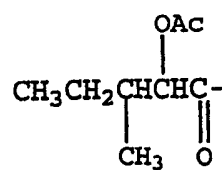
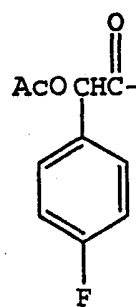




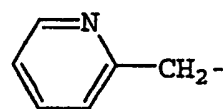








and



5. Съединение съгласно претенция 1, в който R^4 е избран от групата състояща се от водород, метил, трифлуорометил, циклопропил, бензил и фенил.

6. Съединение съгласно претенция 1, в който R^5 означава нисш алкил.

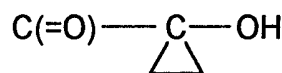
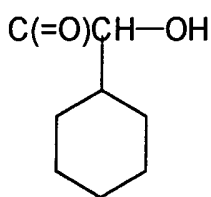
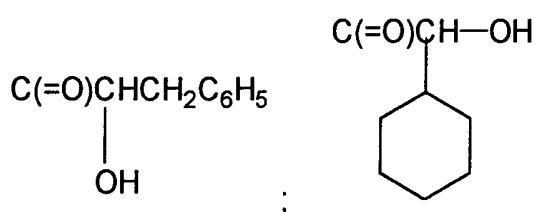
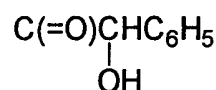
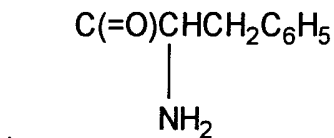
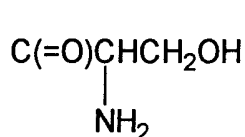
7. Съединение съгласно претенция 1, в който R^6 означава водород, ацетил или бензоил.

8. Съединение съгласно претенция 1, в който R^7 означава нисш алкил.

9. Съединение съгласно претенция 1, в който R^8 и R^9 независимо означават водород, нисш алкил, $C(=O)C_{1-3}$ алкиленарил, $C(=O)O$ арил, арил, хетероарил, Het или циклоалкил, или заедно образуват 5- или 6-членен пръстен.

10. Съединение съгласно претенция 1, в който R^1 е избран от групата състояща се от циклопентил, тетраhydroфурил, инданил, норборнил, фенетил, фенилбутил, метиленициклопропил, метилентетраhydroфуранил, етилентиенил, C_{1-4} алкиленциклопентил, метиленинданил, C_{1-4} алкиленфенил, фенилпропаргил, фенилалил, 3-(4-хлорофенил)-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил, C_{1-4} алкиленфенокси, C_{1-4} алкиленбифенил, C_{1-4} алкиленциклохексил, пиранил, с метиленов мост алкил, тетраhydroнафтил, декаhydroнафтил и C_{1-6} алкил, който е евентуално заместен с един или повече фенил, хидрокси, метокси, метил, етил, трифлуорометил, флуоро, фенокси, трет.-бутил, метокси, циклопропил и халогенфенил; R^2 е избран от групата състояща се от метил и дифлуорометил; R^3 е избран от групата състояща се от CO_2CH_3 ,

$\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$,
 $\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$,
 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,



R^4 означава водород; R^5 е метил; R^6 е водород, R^7 е метил; и R^8 и R^9 са независимо избрани от групата състояща се от водород и нисш алкил или образуват 5-членен или 6-членен пръстен и R^{10} е водород.

11. Съединение съгласно претенция 1 избрано от групата състояща се от:

метилов естер на 4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-(1-хидрокси-1-метилетил)-3-метилпиролидин-1-карбоксилна киселина;

1-[4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(1-хидрокси-1-метилетил)-3-(S)-метилпиролидин-1-ил]-хидроксиетанон;

метилов естер на транс -(±)-3-(1-хидроксиетил)-4-[3-(индан-2-илокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-1-карбоксилна киселина;

метилов естер на транс 4-[3-екзо-(бицикло[2.2.1]хепт-2-илокси)-4-метоксифенил]-3-(1-хидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-карбоксилна киселина

метилов естер на транс-3-(1-хидроксиетил)-4[4-метокси-3-(1-метил-3-фенилпропокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-карбоксилна киселина;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-(фенилметокси)етан-1-он;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-гидроксиетан-1-он;

N-{3-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-3-оксопропил}-(фенилметокси)-карбоксамид;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-3-аминопропан-1-он;

фенилметил 4-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-4-оксобутанат;

4-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-4-оксобутановая кислота;

N-{3-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксоетил}-(фенилметокси)-карбоксамид;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-аминоетан-1-он;

3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-4-метил-пиперазинил кетон;

3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-морфолин-4-ил кетон;

1-[3-((1S)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-[(2S, 1R, 5R)-5-метил-2-(метилетил)циклогексилокси]-етан-1-он;

3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-метил-(1,3-тиазол-4-ил) кетон;

3-{[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-сульфонил}-пиридин;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-(фенилметокси)етан-1-он;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-гидроксиетан-1-он;

метил 2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксоацетат;

N-{2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-1,1-диметил-2-оксоетил}-(фенилметокси)-карбоксамид;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-амино-2-метилпропан-1-он;

метил-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинкарбоксилат;

4-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2,2-диметил-4-оксобутанова киселина;

3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил 2-метил-(1,3-тиазол-4-ил) кетон;

3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилциклопентил оксолан-3-ил кетон;

N-{2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксоетил}-(фенилметокси)-карбоксамид;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-аминоетан-1-он;

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метил-1-(2-пиридил)пиролидин-3-ил]етан-1-ол;

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метил-1-(3-пиридил)пиролидин-3-ил]етан-1-ол;

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метил-1-пиримидин-2-илпиролидин-3-ил]етан-1-ол;

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-1-(2-пиридил)пиролидин-3-ил]етан-1-ол;

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-1-(3-пиридил)пиролидин-3-ил]етан-1-ол;

метил-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(4-феноксифенокси)-фенил]-3-метилпиролидинкарбоксилат;

метил-3-((1S)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(4-феноксифенокси)-фенил]-3-метилпиролидинкарбоксилат;

метил-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(4-фенилфенокси)-фенил]-3-метилпиролидинкарбоксилат;

метил-3-((1S)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(4-фенилфенокси)-фенил]-3-метилпиролидинкарбоксилат;

метил-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-феноксифенил]-3-метилпиролидинкарбоксилат;

метил-3-((1S)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-феноксифенил]-3-метилпиролидинкарбоксилат;

метил-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(4-флуорофенокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинкарбоксилат;

метил-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метил-пиролидинкарбоксилат;

метил-3-((1S)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метил-пиролидинкарбоксилат;

метил-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(4-метокси-3-(1,3-тиазол-2-илокси)фенил)-3-метилпиролизин-карбоксилат;

метил-3-((1S)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(4-метокси-3-(1,3-тиазол-2-илокси)фенил)-3-метилпиролизин-карбоксилат;

метил-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-бензимидазол-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролизин-карбоксилат;

метил-3-((1S)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-бензимидазол-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролизин-карбоксилат;

метил-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(4-метокси-3-(3-фенилпропокси)-фенил)-3-метилпиролизин-карбоксилат;

метил-3-((1S)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпропокси)-фенил]-3-метилпиролизин-карбоксилат;

метил-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(4-фенилбутокси)-фенил]-3-метилпиролизин-карбоксилат;

метил-3-((1S)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(4-фенилбутокси)-фенил]-3-метилпиролизин-карбоксилат;

метил-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(2-фенилетокси)-фенил]-3-метилпиролизин-карбоксилат;

метил-3-((1S)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(2-фенилетокси)-фенил]-3-метилпиролизин-карбоксилат;

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-1-(2-пиридилметил)пиролидин-3-ил]етан-1-ол;

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-1-(3-пиридилметил)пиролидин-3-ил]етан-1-ол;

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-1-(4-пиридилметил)пиролидин-3-ил]етан-1-ол;

фенилметил 3-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-пиролидинил]-пропионат;

3-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-пиролидинил]-пропионова киселина;

фенилметил 2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-пиролидинил]-ацетат;

2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-пиролидинил]-оцетна киселина;

2-[(3R)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-пиролидинил]-2-оксо-1-фенилетил ацетат;

1-[(3R)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-пиролидинил]-2-гидрокси-2-фенилетан-1-он;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)- (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-пиролидинил]-2-фенилметокси)-етан-1-он;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)- (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-пиролидинил]-2-гидроксиетан-1-он;

2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)- (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-(1S)-1-метил-2-оксоетил ацетат;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)- (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]- (2S)-2-гидроксипропан-1-он;

{[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-пиролидинил]-карбонил}-циклопропил ацетат;

3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-пиролидинил]-гидроксициклопропил кетон;

2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)- (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-1,1-диметил-2-оксоетил ацетат;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)- (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-гидрокси-2-метилпропан-1-он;

метил 2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)- (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксоацетат;

2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)- (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксо-оцетна киселина;

2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)- (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксо-ацетамид;

2-{(3S,4S)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)-фенил]-3-метоксипиролидин-1-ил}-2-оксо-ацетамид;

2-{(3S,4S)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-{4-метокси-3-[3-`4-трифлуорометил-фенил)проп-2-инилокси]-фенил}-3-метилпиролидин-1-ил}-2-оксо-ацетамид;

2-[(3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорофенокси)пропокси]-4-метоксифенил}--
 3-((R)-1-гидроксиетил)-3-метил-пиролидин-1-ил]-2-оксо-ацетамид;
 2-[(3S,4S)-4-(3-циклопропилметокси-4-4-метоксифенил)-3-((R)-1-
 гидроксиетил)-3-метил-пиролидин-1-ил]-2-оксо-ацетамид;
 2-{(3S,4S)-3-((R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(индан-2-илокси)-4-
 метоксифенил]-3-метилпиролидин-1-ил}-2-оксо-ацетамид;
 2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-
 метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-N-метил-2-оксоацетамид;
 1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-
 метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-пиперидилетан-1,2-дион;
 2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-
 метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-N-циклопентил-2-оксоацетамид;
 2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-
 метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксо-N-бензилацетамид;
 N-{(1R)-2-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-
 метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-1-бутил-2-оксоетил}-
 (фенилметокси)-карбоксамид;
 (2R)-1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-
 метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-аминогексан-1-он;
 N-{(1R)-2-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-
 метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-1-(метилетил)-2-оксоетил}-
 (фенилметокси)-карбоксамид;
 (2R)-1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-
 метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-амино-3-метилбутан-1-он;
 2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-
 метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-(1S)-1-циклогексил-2-оксоетил
 ацетат;
 1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-
 метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-(2S)-2-циклогексил-2-гидроксиетан-
 1-он;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-(2R)-2-циклогексил-2-ацетоксиетан-1-он;

(2R)-1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-циклогексил-2-гидроксиетан-1-он;

N-{2-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]- (1S)-1-бутил-2-оксоетил}-(фенилметокси)- карбоксамид;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-(2S)-2-аминогексан-1-он;

(1R)-2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-1-бутил-2-оксоетил ацетат;

(2R)-1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2- гидроксигексан-1-он;

N-{2-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]- (1S)-2-оксо-1-бензилетил}-(фенилметокси)- карбоксамид;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-(2S)-2-амино-3-фенилпропан-1-он;

N-{2-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксо-1-бензилетил}-(фенилметокси)- карбоксамид;

(2R)-1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2- амино-3-фенилпропан-1-он;

2-{(3S,4S)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-оксо-1-пропилетил ацетат;

1-{(3S,4S)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-гидроксипентанон-1-он;;

1-{(3S,4S)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(2S)-2-(фенилметокси)пропан-1-он;

1-{(3S,4S)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(2S)-2-(гидрокси)пропан-1-он;

N-((1R)-2-{(3S,4S)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метил-пиролидинил}-1-(трет.-бутил)-2-оксоетил)(трет.-бутокси)карбоксамид;

(2R)-1-{(3S,4S)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метил-пиролидинил}-2-амино-3,3-диметилбутан-1-он;

N-{2-[(3S,4S)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-(1R)-2-оксо-1-[(фенилметокси)-метил]етил}-(трет.-бутокси) карбоксамид;

N-{2-[(3S,4S)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил]-(1S)-2-оксо-1-[(фенилметокси)-метил]етил}-(трет.-бутокси) карбоксамид;

N-{2-[(3S,4S)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил]}-(1R)-1-(гидроксиметил)-2-оксоетил-(трет.-бутокси) карбоксамид;

1-{(3S,4S)-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(2R)-2-амино-3-гидроксипропан-1-он гидрохлорид;

2-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}(1S)-1-циклогексил-2-оксоетил ацетат;

1-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}(2S)-2-циклогексил-2-гидроксиетан-1-он;

(1R)-2-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-1-циклогексил-2-оксоетил ацетат;

(2R)-1-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-1-циклогексил-2-гидроксиетан-1-он;

N-((1R)-2-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил}-1-бутил-2-оксоетил)(фенилметокси)карбоксамид;

(2R)-1-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил}-2-аминогексан-1-он;

N-((1R)-2-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил}-1-(метилетил)-2-оксоетил)(фенилметокси)карбоксамид;

(2R)-1-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил}-2-амино-3-метилбутан-1-он;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпирролидинил]-2-ацетилтиоетан-1-он;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопропил-метокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил]-2-ацетилтиоетан-1-он;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопропил-метокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил]-2-сульфанилетан-1-он;

N-(2-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил}-1-(метилетил)-2-оксоетил)(фенилметокси)карбоксамид;

1-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил}-(2S)-2-аминопропан-1-он;

1-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил}-(2S)-2-[(метилсульфонил)амино]етан-1-он;

1-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил}-2-[[трифлуорометил]-сульфонил]-амино]етан-1-он;

1-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил}-2-(диметиламино)етан-1-он;

N-(2-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}{(1S)-1-метил-2-(оксоетил)-(фенилметокси)карбоксамид;

1-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(2S)-2-аминопропан-1-он;

N-((1R)-2-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-1-метил-2-оксоетил)(фенилметокси)карбоксамид;

(2R)-1-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-аминопропан-1-он;

N-(2-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(1S)-1-(метилетил)-2-оксоетил)(фенилметокси)карбоксамид;

1-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(2S)-2-амино-3-метилбутан-1-он;

N-(2-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(1S)-1-(2-метилпропил)-2-оксоетил)(фенилметокси)карбоксамид;

1-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(2S)-2-амино-4-метилпентан-1-он;

N-(2-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-1-(2-метилпропил)-2-оксоетил)(фенилметокси)карбоксамид;

(2R)-1-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-амино-4-метилпентан-1-он;

N-(2-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(1S)-1-бутил-2-оксоетил)(фенилметокси)карбоксамид;

1-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(2S)-2-аминогексан-1-он;

N-((1R)-2-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-1-метилпиролидинил)-(1R)-циклогексил-2-оксоетил)(фенилметокси)карбоксамид;

(2R)-1-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-амино-2-циклогексилетан-1-он;

N-((1R)-2-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(1S)-циклогексил-2-оксоетил)(фенилметокси)карбоксамид;

1-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(2S)-2-амино-3,3-диметилбутан-1-он;

1-{(3R)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(трет.-бутокси-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-(фенилметокси)-етан-1-он;

1-[(3R)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-(фенилметокси)-етан-1-он;

2-бензилокси-1-(3-((1R)-1-гидроксиетил)-(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(1-метилциклопропилметокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил)етанон;

1-[(3R)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-{4-метокси-3-[(метилциклопропил)метокси]-фенил}-3-метилпиролидинил]-2-гидроксиетан-1-он;

2-бензилокси-1-[(3S,4S)-4-[3-(2-циклопропилетокси)-4-метоксифенил]-3-((1R)-1-гидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил)етанон;

1-{(3R)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(2-циклопропил-етокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-гидроксиетан-1-он;

1-{(3R)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(2-циклопентил-етокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-гидроксиетан-1-он;

1-[(3S,4S)-4-[3-(2-циклопентилетокси)-4-метокси-фенил]-3-((1R)-1-гидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-2-гидроксиетанон;

2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(бицикло[4,1,0]хепт-7-ил-метокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]етанон;

1-[4-(S)-[3-(бицикло[4,1,0]хепт-7-ил-метокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-3-метилпирролидин-1-ил]-2-гидроксиетанон;
 2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(бицикло[4,1,0]гекс-6-илметокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-3-метилпирролидин-1-ил]етанон;
 1-[4-(S)-[3-(бицикло[4,1,0]гекс-6-илметокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-3-метилпирролидин-1-ил]-2-гидроксиетанон;
 2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(4-трет.-бутилциклогексилокси)4-метоксифенил]-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-3-метилпирролидин-1-ил]етанон;
 1-[4-(S)-[3-(4-трет.-бутилциклогексилокси)4-метоксифенил]-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-3-метилпирролидин-1-ил]-2-гидроксиетанон;
 2-бензилокси-1-{3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(4-метилциклогексилокси)фенил]-3-метил-пирролидин-1-ил]етанон;
 2-гидрокси-1-{3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(4-метилциклогексилокси)фенил]-3-метил-пирролидин-1-ил]етанон;
 2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(декагидронафтален-2-илокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-3-метилпирролидин-1-ил]етанон;
 1-[4-(S)-[3-(декагидронафтален-2-илокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-3-метилпирролидин-1-ил]-2-гидроксиетанон;
 2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(бициклогексил-4-илокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-3-метилпирролидин-1-ил]етанон;
 1-[4-(S)-[3-(бициклогексил-4-илокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-3-метилпирролидин-1-ил]-2-гидроксиетанон;
 2-бензилокси-1-{3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(4-трифлуорометилциклогексилокси)фенил]-3-метилпирролидин-1-ил]етанон;
 2-гидрокси-1-{3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(4-трифлуорометилциклогексилокси)фенил]-3-метилпирролидин-1-ил]етанон;
 2-бензилокси-1-{3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(3-метокси-3-метилбутоксифенил)-3-метилпирролидин-1-ил]етанон;
 2-гидрокси-1-{3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(3-метокси-3-метилбутоксифенил)-3-метилпирролидин-1-ил]етанон;

2-бензилокси-1-{3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(1-фенилциклопентилметокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил}етанон;

2-гидрокси-1-{3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(1-фенилциклопентилметокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил}етанон;

2-бензилокси-1-{3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(1-фенилциклопропилметокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил}танон;

2-гидрокси-1-{3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(1-фенилциклопропилметокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил}етанон;

2-бензилокси-1-[(3S,4S)-4-[3-(2-этилоксетан-3-илметокси)-4-метоксифенил]-3-((1R)-1-гидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-етанон;

1-[(3R)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-{3-[3-(2-этилоксетан-3-ил)метокси]-4-метоксифенил}-3-метилпиролидинил]-2-гидроксиетан-1-он;

(2-{3-((R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(трет.-бутокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-1-ил}-2-оксоетил ацетат;

2-[3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-гидрокси-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-1-ил]-2-оксоетил ацетат;

2-бензилокси-1-[(3S,4S)-4-[3-(2-бифенил-4-илетокси)-4-метоксифенил]-3-((R)-1-гидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-етанон;

1-[(3S,4S)-4-[3-(2-бифенил-4-илетокси)-4-метоксифенил]-3-((1R)-1-гидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-2-гидроксиетанон;

2-[3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидинил]-2-оксоетил ацетат;

2-(3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорофенил)проп-2-инилокси]-4-метоксифенил}-3-метилпиролидинил)-2-оксоетил ацетат;

2-{3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(дициклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-оксоетил ацетат;

2-[3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-{[3-(4-хлорофенил)(1,2,4-оксадиазол-5-ил)]метокси}-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксоетил ацетат;

1-{3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидинил}-2-гидроксиетан-1-он;

1-(3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорофенил)проп-2-инилокси]-4-метоксифенил}-3-метилпиролидинил)-2-гидроксиетан-1-он;

1-{3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(дициклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-гидроксиетан-1-он;

1-[3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-{[3-(4-хлорофенил)(1,2,4-оксадиазол-5-ил)]метокси}-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-гидроксиетан-1-он;

1-{3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(3,3-диметилбутоксид)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-(фенилметокси)етан-1-он;

1-{3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(3,3-диметилбутоксид)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-гидроксиетан-1-он;

1-{3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-(фенилметокси)етан-1-он;

1-{3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-гидроксиетан-1-он;

N-(2-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-оксоетил)(фенилметокси) карбоксамид;

1-{3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-аминоетан-1-он;

2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил]-1,1-диметил-2-оксоетил ацетат;

1-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-гидрокси-2-метилпропан-1-он;

2-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}(1S)-1-метил-2-оксоетил ацетат;

1-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(2S)-2-гидроксипропан-1-он;

2-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиридилин}-2-оксо-1-фенилетил ацетат;

1-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиридилин}-2-гидрокси-2-фенилетан-1-он;

2-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиридилин}-1-(4-флуорофенил)-2-оксоетил ацетат;

1-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиридилин}-2-(4-флуорофенил)-2-гидроксиетан-1-он;

({3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиридилин}-карбонил) циклопропил ацетат;

3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиридилин гидроксициклопропил кетон

2-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиридилин}-(1S)-1-(метилпропил)-2-оксоетил ацетат;

1-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиридилин}-(2S)-2-гидрокси-3-метилпентан-1-он;

2-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиридилин}-(1S)-1-(2-метилпропил)-2-оксоетил ацетат;

1-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиридилин}-(2S)-2-гидрокси-3-метилпентан-1-он;

2-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиридилин}-(1S)-2-оксо-1-бензилетил ацетат;

1-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиридилин}-(2S)-2-гидрокси-3-фенилпропан-1-он;

- (1R)-2-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-оксо-1-бензилетил ацетат;
- ((2R)-1-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-гидрокси-3-фенилпропан-1-он;
- 2-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(трет.-бутокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(1S)-1-метил-2-оксоетил-ацетат;
- 2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-гидрокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(1S)-1-метил-2-оксоетил-ацетат;
- 2-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидинил}-(1S)-1-метил-2-оксоетил-ацетат;
- 1-{3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидинил}-(2S)-2-гидроксипропан-1-он;
- 2-(3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорофенил)проп-2-инилокси]-4-метоксифенил}-3-метилпиролидинил)-2-оксоетил ацетат;
- 1-(3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорофенил)проп-2-инилокси]-4-метоксифенил}-3-метилпиролидинил}(2S)-2-гидроксипропан-1-он;
- 2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(4-метокси-3-{3-[4-(трифлуорометил)фенил]-проп-2-инилокси} фенил)-3-метилпиролидинил}-(1S)-1-метил-2-оксоетил-ацетат;
- 1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(4-метокси-3-{3-[4-(трифлуорометил)фенил]-проп-2-инилокси} фенил)-3-метилпиролидинил}-(2S)-2-гидроксипропан-1-он;
- 2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-{(3-[4-(хлорофенил) (1,2,4-оксадиазол-5-ил)]метокси}-4-метокси-фенил)-3-метилпиролидинил)-(1S)-1-метил-2-оксоетил-ацетат;
- 1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-{(3-[4-(хлорофенил) (1,2,4-оксадиазол-5-ил)]метокси}-4-метокси-фенил)-3-метилпиролидинил)-(2S)-2-гидроксипропан-1-он;

2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-1-(4-флуорофенил)-2-оксоэтил ацетат;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-1-(4-флуорофенил)-2-гидроксиэтан-1-он;

2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-1-метил-2-оксоэтил ацетат;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-гидроксипропан-1-он;

2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-1,1-диметил-2-оксоэтил ацетат;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-гидрокси-2-метилпропан-1-он;

метил (3R)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(трет.-бутокси)-4-метоксифенил]-метилпиролидин-карбоксилат;

2-гидрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-гидроксиетил)-4-{4-метокси-3-[2-(тетрахидрофуран-2-ил)етокси]фенил}-3-метилпиролидин-1-ил) этанон;

2-гидрокси-1-{(3S,4S)-3-((R)-гидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(тетрахидрофуран-3-илметокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил} этанон;

метил (3R)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-((3S)-оксолан-3-илокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-карбоксилат;

метил (3R)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-((3R)-оксолан-3-илокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-карбоксилат;

метил 3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)- 4-{3-[2-(4-флуорофенокси)етокси]-4-метоксифенил}-3-метилпиролидин-карбоксилат;

метил 3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорофенокси)пропокси]-4-метоксифенил}-3-метилпиролидин-карбоксилат;

метил 3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(4-метокси-3-проп-2-инилоксифенил)-3-метилпиролидинкарбоксилат;

метил 3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-бут-2-инилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинкарбоксилат;

метил 3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидинкарбоксилат;

метил 3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорофенил)проп-2-инилокси]-4-метоксифенил}-3-метилпиролидин-карбоксилат;

1-{3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидинил}-2-ацетилтиоетан-1-он;

1-{3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидинил}-2-сулфанилетан-1-он;

трет.-бутилов естер на {2-[(3S,4S)-3-(R)-1-хидроксиетил]-4-(3-хидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксо-етил)карбаминова киселина;

2-амино-1-((3S,4S)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-{4-метокси-3-[3-(4-трифлуорометил)проп-2-инилокси]фенил}-3-метилпиролидин-1-ил)етанон;

метил 2-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)- 4-[3-(трет.-бутокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-оксоацетат;

метил 2-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)- 4-(3-хидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]- 2-оксоацетат;

метил 2-{3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)- 4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидинил}-2-оксоацетат;

метилов естер на 4-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(1,2-дихидроетил)-3-метилпиролидин-1-карбоксилна киселина;

[4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(S)-(1-(R)-хидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-(S)-ил)-метанон;

1-[4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(S)-(1-(R)-хидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-2-(S)-3-дихидроксипропан-1-он;

(R)-2,3-дихидрокси-1- {(3S,4S)-3-(R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(индан-2-илметокси)-4-метоксифенил]-3-метил-пиролидин-1-ил}пропан-1-он;

(R)-1-[(3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорофеноксипропокси)-4-метоксифенил]-3-((R)-1-гидроксиетил)-3-метил-пиролидин-1-ил]-2,3-дихидропропан-1-он;

1-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-1-((3S,4S)-3-((R)-гидроксиетил)-4-{4-метокси-3-[3-(4-трифлуорометилфенил)проп-2-инилокси]фенил}-3-метил-пиролидин-1-ил) метанон;

(R)-2,3-дихидрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гидроксиетил)-4-{4-метокси-3-[3-(4-трифлуорометилфенил)проп-2-инилокси]фенил}-3-метилпиролидин-1-ил) пропан-1-он;

2-бензилокси-{(3S,4S)-3-(R)-1-гидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(2-тиофен-3-ил-етокси)фенил]-3-метил-пиролидин-1-ил}етанон;

2-гидрокси-1-{(3S,4S)-3-((R)-гидроксиетил)-4-[4-метокси-3-((R)-2-фенилциклопропилметокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил} этанон;

1-[(3S,4S)-4-[3-(3-циклопентилпропокси)-4-метокси-фенил]-3-((R)-1-гидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил] 2-гидроксиетанон;

2-гидрокси-1-{(3S,4S)-3-((R)-1-гидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпропокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил} этанон;

2-гидрокси-1-{(3S,4S)-3-((R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(1-гидроксииндан-2-илокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-1-ил} этанон;

2-гидрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гидроксиетил)-4-{4-метокси-3-[2-метоксифенил) етокси] фенил}-3-метилпиролидин-1-ил) этанон;

2-гидрокси-1-{(3S,4S)-3-((R)-1-гидроксиетил)-4-[4-метокси-3-((R)-2-метилциклопропилметокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил} этанон;

1-(R)-[1-(бензилоксиетил)-4-(S)-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-(S)-метилпиролидин-3-ил]-этанол;

1-(R)-[4-(S)-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-1-(2-гидроксиетил)-3-(S)-метилпиролидин-3-ил]-этанол;

2-бензилокси-1-{4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(S)-гидроксиметил-3-метилпиролидин-1-ил] этанон;

1-(2-бензилоксиацетил)-4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(S)-метилпиролидин-3-карбалдехид;

1-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-1-[(3S,4S)-3-((R)-1-гидроксиетил)-4-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидин-1-ил]метанон;

1-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-1-{(3S,4S)-3-((R)-1-гидроксиетил)-4-(4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил}метанон;

(R)-2,3-дихидрокси-1-{(3S,4S)-3-((R)-1-гидроксиетил)-4-(4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил}пропан-1-он;

1-((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-1-[(3S,4S)-3-((R)-1-гидроксиетил)-4-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидин-1-ил]метанон;

1-((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-1-{(3S,4S)-3-((R)-1-гидроксиетил)-4-(4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил}метанон;

(S)-2,3-дихидрокси-1-{(3S,4S)-3-((R)-1-гидроксиетил)-4-(4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил}пропан-1-он;

(S)-1-бензил-2-{(3S,4S)-3-((R)-1-гидроксиетил)-4-(4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил}-2-оксоэтилов естер на оцетна киселина;

(S)-2-гидрокси-1-{(3S,4S)-3-((R)-1-гидроксиетил)-4-(4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил}-3-фенилпропан-1-он;

метил 3-((R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинкарбоксилат

и

трет.-бутилов естер на {2-[(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-(3-хидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидин-1-ил]-2-оксоетил}карбаминаова киселина.

12. Съединение съгласно претенция 1 избрано от групата състояща се от:

1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-(фенилметокси)етан-1-он;

фенилметил 4-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксобутанат;

N-{3-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-3-оксопропил]}-(фенилметокси)-карбоксамид;

N-{2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксоетил]}-(фенилметокси)-карбоксамид;

1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-хидроксиетан-1-он;

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метил-1-(3-пиридил)пиролидин-3-ил]-етан-1-ол;

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метил-1-пиримидин-2-илпиролидин-3-ил]-етан-1-ол;

метил 3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидин-карбоксилат;

метил 3-((1R)-1-хидроксиетил)(3R,4R)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидин-карбоксилат;

метил 3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпропокси)фенил]-3-метилпиролидин-карбоксилат;

3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил морфолин-4-ил кетон;

1-{(3S,4S)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-хидроксипентан-1-он;

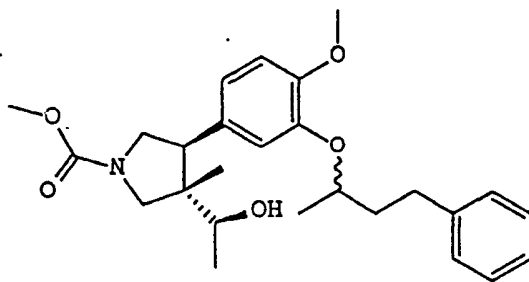
1-{(3S,4S)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-(2R)-2-амино-3-хидроксипропан-1-он хидрохлорид;

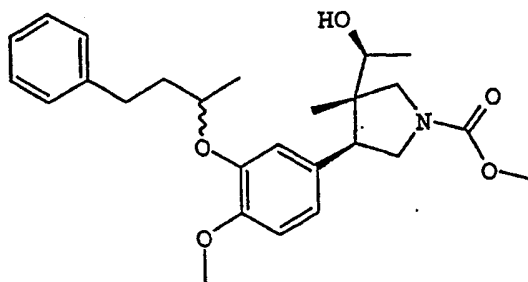
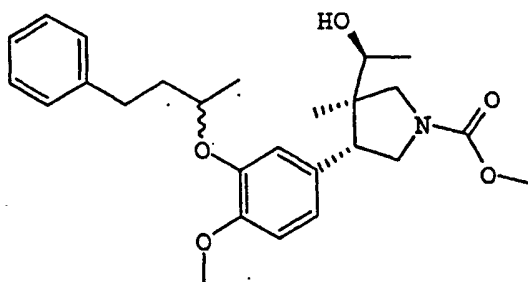
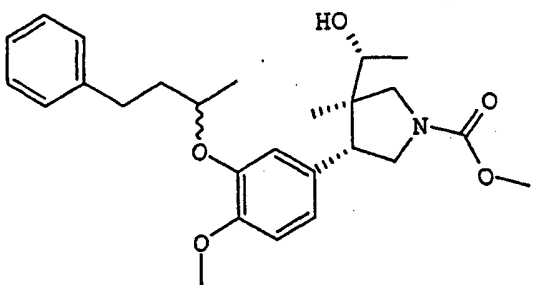
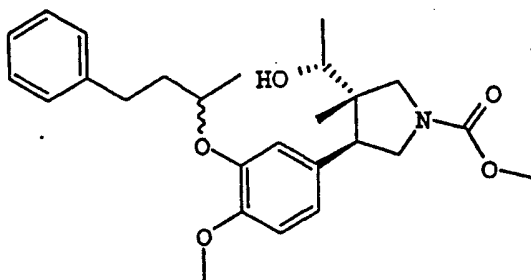
1-{3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил}-2-хидрокси-2-фенилетан-1-он;

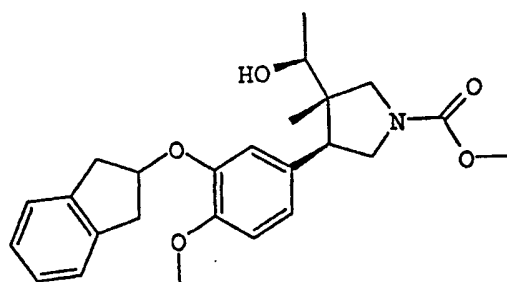
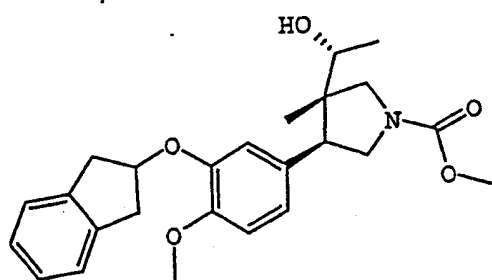
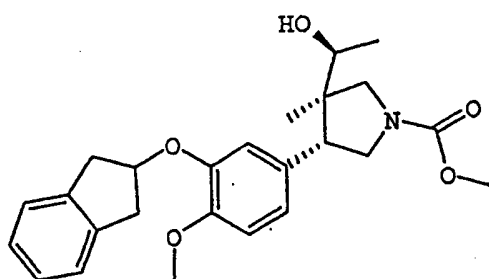
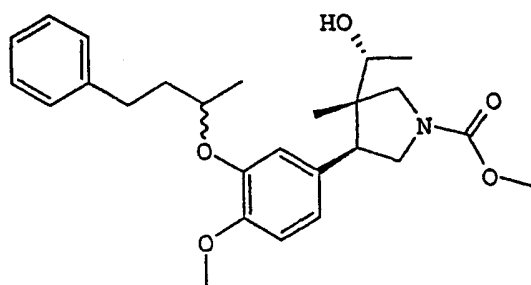
(S)-2,3-дихидрокси-1-{(3S,4S)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил}пропан-1-он и

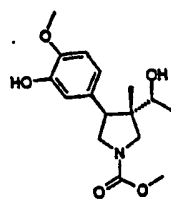
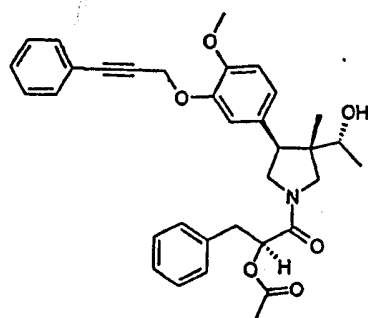
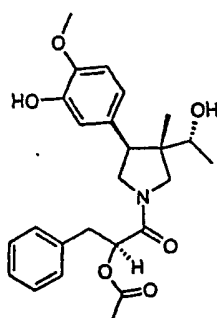
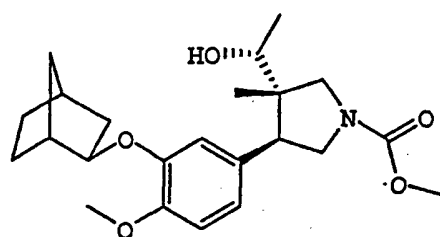
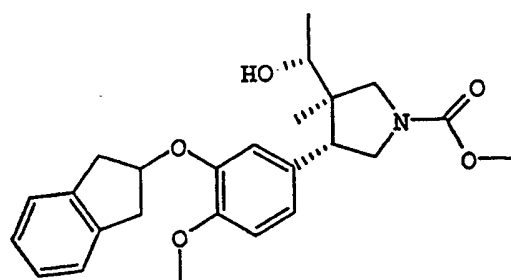
(S)-2,3-дихидрокси-1-{(3S,4S)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил}-3-фенилпропан-1-он.

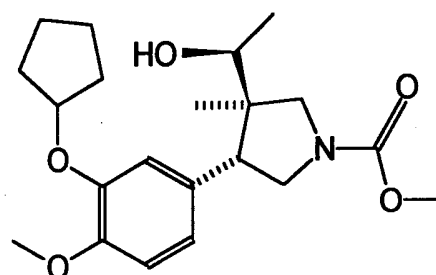
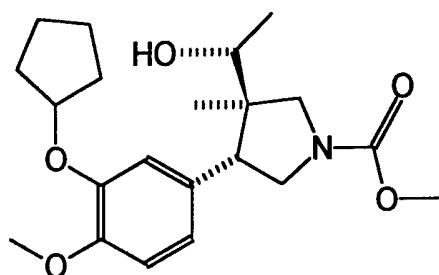
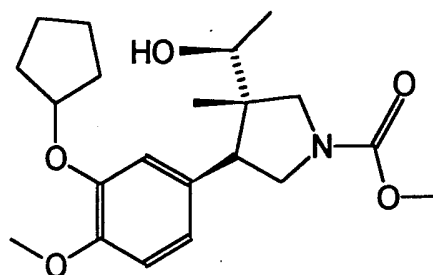
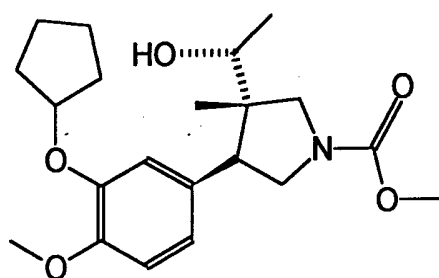
13. Съединение съгласно претенция 1 избрано от групата състояща се от:



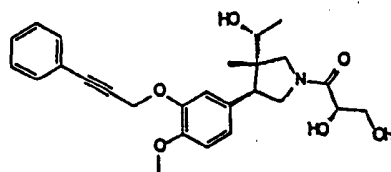
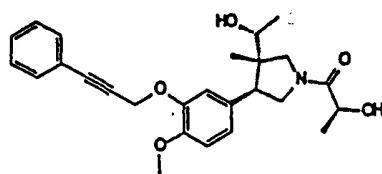


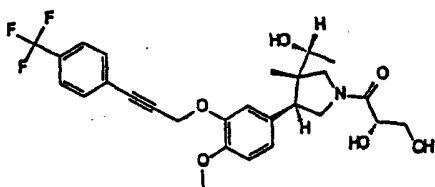
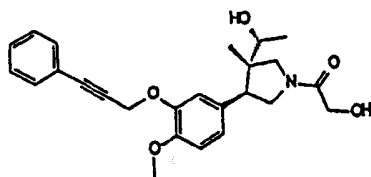
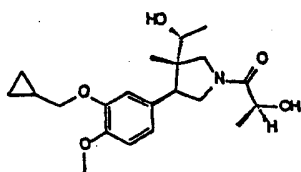
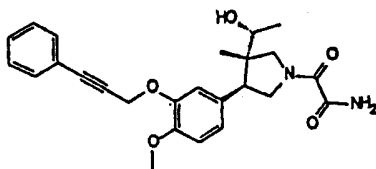
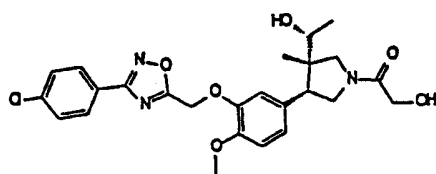
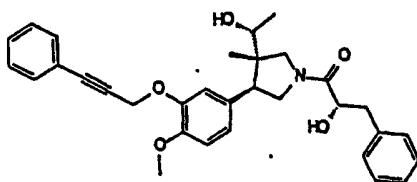
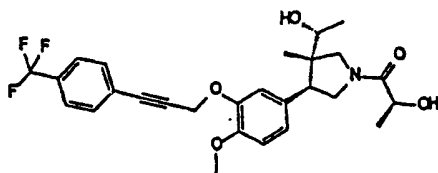
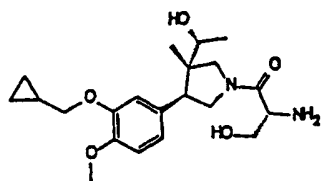


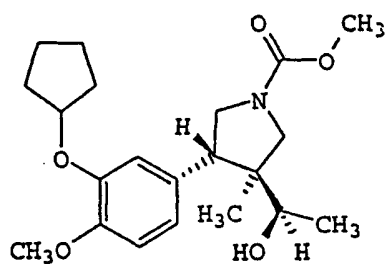
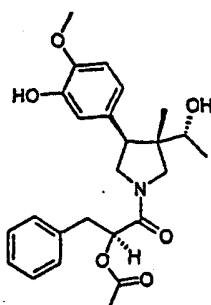
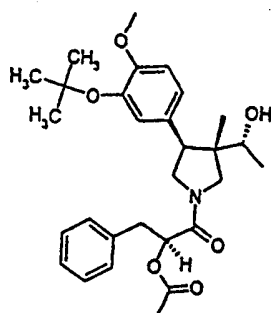
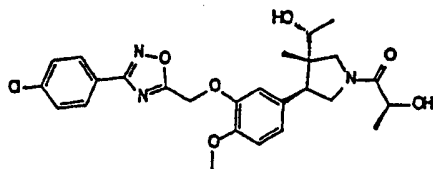
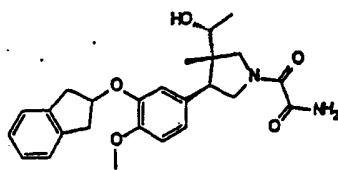




14. Съединение съгласно претенция 1 избрано от групата
състояща се от:







И

15. Съединение съгласно претенция 1, притежаващо IC_{50} по отношение на човешки рекомбинантен PDE4 от около 700 pM до около 15 мкМ.

16. Съединение съгласно претенция 1, притежаващо PBL/TNF α EC_{50} от около 1 нМ до около 20 мкМ.

17. Съединение съгласно претенция 1, притежаващо IC_{50} по отношение на човешки рекомбинантен PDE4 от около 700 pM до около 15 мкМ и PBL/TNF α EC_{50} от около 1 нМ до около 20 мкМ.

18. Съединение съгласно претенция 1, притежаващо IC_{50} по отношение на човешки рекомбинантен PDE4 от около 100×10^{-9} М или по-малко.

19. Съединение съгласно претенция 1, притежаващо IC_{50} по отношение на човешки рекомбинантен PDE4 от около 50×10^{-9} М или по-малко.

20. Съединение съгласно претенция 1, притежаващо PBL/TNF α EC_{50} от около 500×10^{-9} М или по-малко.

21. Съединение съгласно претенция 1, притежаващо PBL/TNF α EC_{50} от около 100×10^{-9} М или по-малко.

22. Съединение съгласно претенция 1, притежаващо IC_{50} по отношение на човешки рекомбинантен PDE4 от около 100×10^{-9} и PBL/TNF α EC_{50} от около 500×10^{-9} М или по-малко.

23. Съединение съгласно претенция 1, притежаващо IC_{50} по отношение на човешки рекомбинантен PDE4 от около 50×10^{-9} и PBL/TNF α EC_{50} от около 100×10^{-9} M или по-малко.

24. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че включва съединение съгласно пример 1, фармацевтично приемлив носител и евентуално второ противовъзпалително лечебно средства.

25. Състав съгласно претенция 24, характеризиращ се с това, че второто противовъзпалително средство е способно да се насочва към TNF α .

26. Метод за лечение на бозайник със стояние, при което инхибирането на cAMP-специфични PDE е от лечебна полза, характеризиращ се с това, че метода включва прилагане към бозайника на лечебноефективно количество от съединение съгласно претенция 1.

27. Метод за модулиране на cAMP нива в бозайник, характеризиращ се с това, че включва прилагане към бозайника на ефективно количество от съединение съгласно претенция 1.

28. Метод за лечение на бозайник със стояние, при което инхибирането на cAMP-специфични PDE е от лечебна полза, характеризиращ се с това, че метода включва прилагане към бозайника на лечебноефективно количество от фармацевтичен състав, включващ съединение съгласно претенция 1 и фармацевтично приемлив носител.

29. Метод съгласно претенция 28, характеризиращ се с това, че състоянието е алергична, автоимунна, възпалителна или артритна болест или дерматит.

30. Метод съгласно претенция 28, характеризиращ се с това, че състоянието е ревматоиден артрит, остеоартрит, подагрен артрит или спондилит.

31. Метод съгласно претенция 28, характеризиращ се с това, че състоянието е тироидно свързана офталмопатия, болестта на Behet, сепсис, септичен шок, ендотоксичен шок, грамнегативен сепсис, грампозитивен сепсис, токсичен шоков синдром, алергичен конюнктивит, вернален конюнктивит или еозинофиличен гранулом.

32. Метод съгласно претенция 28, характеризиращ се с това, че състоянието е астма, хроничен бронхит, алергичен ринит, дихателен дистерсов синдром при възрастни, хронично белодробно възпалително заболяване, хронично обструктивно белодробно заболяване, силикоза или белодробна саркоидоза.

33. Метод съгласно претенция 28, характеризиращ се с това, че състоянието е реперфузионно увреждане на миокардата, мозъчно или на крайниците като мозъчно или гръбначномозъчно увреждане дължащо се на травма.

34. Метод съгласно претенция 28, характеризиращ се с това, че състоянието е фиброза, келоидно образуване или образуване на цикатрисова тъкан.

35. Метод съгласно претенция 28, характеризиращ се с това, че състоянието е системен lupus erythematosus, нарушение във връзка с отхвърляне на трансплантат, реакция на присадка по отношение на приемник или алогографтно отхвърляне.

36. Метод съгласно претенция 28, характеризиращ се с това, че състоянието е хроничен гломерулонефрит, нефропатия поради тип 2 диабет, възпалително чревно заболяване, болестта на Crohn или улцеративен колит.

37. Метод съгласно претенция 28, характеризиращ се с това, че състоянието е пролиферативно лимфоцитно заболяване или левкемия.

38. Метод съгласно претенция 28, характеризиращ се с това, че състоянието е възпалителна дерматоза, атопичен дерматит, псориаза или уртикария.

39. Метод съгласно претенция 28, характеризиращ се с това, че състоянието е кардиомиопатия, застойна сърдечна недостатъчност, атеросклероза, пирексия, кахексия, вторична кахексия към инфекция или злокачественост, вторична кахексия към синдрома на придобитата имунна недостатъчност, ARC, церебрална малария, остеопороза, костна резорбционна болест, треска и миаглия поради инфекция, еректилна дисфункция, мъжка или женска стерилност, diabetes insipidus, нарушения в централната нервна система, страх или стресова реакция, церебрална исхемия, забавена дискинезия, болестта на Пракинсон или пременструален синдром.

40. Метод съгласно претенция 28, характеризиращ се с това, че състоянието е депресия или мулти-инфарктна деменция.

41. Метод съгласно претенция 40, характеризиращ се с това, че включва допълнително второ антидепресантно лечение.

42. Метод съгласно претенция 41, характеризиращ се с това, че второто антидепресантно лечение е избрано от група състояща се от електроконвулсивна процедура, моноамин оксидазен инхибитор, селекционен отново поемащ инхибитор на норепинефрин.

43. Метод съгласно претенция 28, характеризиращ се с това, че състоянието е затлъстяване.

44. Метод съгласно претенция 43, характеризиращ се с това, че включва допълнително прилагане на PDE3 инхибитор.

45. Метод съгласно претенция 41, характеризиращ се с това, че бозайника проявява минимални вредни за централната нервна система странични ефекти.

46. Метод съгласно претенция 41, характеризиращ се с това, че бозайника е свободен от вредни за централната нервна система странични ефекти.

47. Метод съгласно претенция 41, характеризиращ се с това, че бозайника проявява минимална еметична реакция.

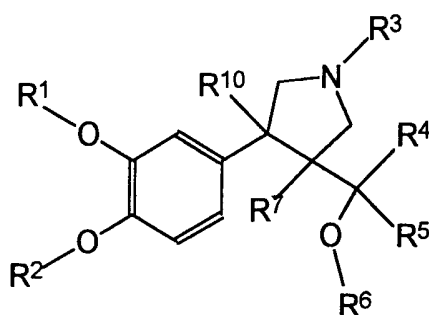
48. Метод съгласно претенция 41, характеризиращ се с това, че бозайника не проявява еметична реакция.

49. Метод за намаляване на TNF нивата в бозайник, характеризиращ се с това, че включва прилагане към бозайника на лечебноефективно количество от съединение съгласно претенция 1.

50. Метод за потискане на възпалителното клетъчно активиране в бозайник, характеризиращ се с това, че включва прилагане към бозайника на лечебно ефективно количество от съединение съгласно претенция 1.

51. Метод за инхибиране на PDE4 функцията в бозайник, характеризиращ се с това, че включва прилагане към бозайника на лечебно ефективно количество от съединение съгласно претенция 1.

52. Съединение с формула:



в която R^1 е избран от групата състояща се от водород, нисш алкил, алкил с мост, арил, циклоалкил, 4-, 5- или 6-членен наситен хетероцикъл, хетероарил, C_{1-4} алкиленарил, C_{1-4} алкиленОарил, C_{1-4} алкиленхетероарил, C_{1-4} алкиленHet, C_{2-4} алкиленарилОарил, C_{1-4} алкилен с мост алкил, C_{1-4} алкиленциклоалкил, заместен или незаместен пропаргил, заместен или незаместен алил и халогенциклоалкил;

R^2 е избран от групата състояща се от водород, метил и халогензаместен метил,

R^3 е избран от групата състояща се от водород, C_{1-4} алкиленарил, $C(=O)C_{1-3}$ алкиленОС $_{1-3}$ алкиленарил;

R^4 е избран от групата състояща се от водород, нисш алкил, халогеналкил, циклоалкил и арил;

R^5 е избран от групата състояща се от водород, нисш алкил, алкинил, халогеналкил, хидроксиалкил, циклоалкил и арил;

R^6 е избран от групата състояща се от водород, нисш алкил и $C(=O)R^7$;

R^7 е избран от групата състояща се от нисш алкил, разклонен или неразклонен, C_{1-4} алкиленарил, циклоалкил, Het, C_{1-4} алкиленциклоалкил, хетероарил и арил, всеки евентуално заместен с един или повече $OC(=O)R^8$, $C(=O)OR^8$, OR^8 , NR^8R^9 или SR^8 ;

R^8 и R^9 са еднакви или различни и са избрани от групата състояща се от водород, нисш алкил, циклоалкил, арил, хетероарил, $C(=O)$ -Оалкил, $C(=O)$ -алкил, $C(=O)$ -Оарил, алкил SO_2 , халогеналкил SO_2 , $C(=O)$ - C_{1-3} алкиленарил, $C(=O)$ - OC_{1-4} алкиленарил, C_{1-4} алкиленарил и Het или R^8 и R^9 заедно образуват 4-членен до 7-членен пръстен;

R^{10} е избран от групата състояща се от водород, алкил, халогеналкил, циклоалкил, арил, $C(=O)$ -алкил, $C(=O)$ -циклоалкил, $C(=O)$ -арил, $C(=O)$ -Оалкил, $C(=O)$ -Оциклоалкил, $C(=O)$ -арил, CH_2OH , CH_2O алкил, CHO , CN , NO_2 и SO_2R^{11} ;

R^{11} е избран от групата състояща се от алкил, циклоалкил, трифлуорометил, арил, аралкил и NR^8R^9 и

тяхни соли и солвати.

53. Съединение съгласно претенция 52, избрано от групата състояща се от:

($\pm$)-[1-бензил-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидин-3-ил]метанол;

2-[1-бензил-4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(S)-метилпиролидин-3-ил]пропан-2-ол;

2-[4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(S)-метилпиролидин-3-ил]пропан-2-ол;

2-бензилокси-1-[4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(1-гидрокси-1-метилетил)-3-(S)-метилпиролидин-1-ил]етанон;

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метил-1-бензилпиролидин-3-ил]етан-1-ол;

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидин-3-ил]етан-1-ол;

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-1-бензилпиролидин-3-ил]етан-1-ол;

(1S)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-1-бензилпиролидин-3-ил]етан-1-ол;

(1S)-1-{(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(фенилметокси)-фенил]-3-метил-1-бензилпиролидин-3-ил}-етан-1-ол;

(1R)-1-{(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(фенилметокси)-фенил]-3-метил-1-бензилпиролидин-3-ил}-етан-1-ол;

1-R-[1-бензил-4-S-(3-трет.-бутокси-4-метоксифенил)-3-S-метилпиролидин-3-ил]етанол;

3-[1-бензил-4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(S)-метилпиролидин-3-карбонил]-4-(R)-фенилоксазолидин-2-он;

1-[1-бензил-4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(S)-метилпиролидин-3-ил]-етанол;

(1R)-1-{(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-3-ил}-етан-1-ол;

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидин-3-ил]етан-1-ол;

(1S)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидин-3-ил]етан-1-ол;

5-[4-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-метилпиролидин-3-ил]-2-метоксифенол;

(1R)-1-{(3R)-4-[3-(трет.-бутокси)-4-метоксифенил]-3-метил-1-бензилпиролидин-3-ил}-етан-1-ол;

5-[(4R)-4-((1S)-1-гидроксиетил)-4-метил-1-бензил-пирролидин-3-ил]-
2-метоксифенол;

[4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(S)-
метилпирролидин-3-ил]метанол.