



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2002065192, 28.11.2000

(24) Дата начала действия патента: 17.10.2005

(30) Приоритет: 23.12.1999 US 09/471,846

(46) Дата публикации: 15.10.2005

(86) Заявка PCT:
PCT/US00/32401, 20001128

(19) **UA** (11) **73 964** (13) **C2**

(51) МПК ⁷ **C 07D 295/20, 295/18, 417/06,
401/12, 295/14, 405/06, 401/04,
417/12, 403/12, 401/06, 407/12,
413/12, 407/06, 409/12, A 61K
31/40**

(72) Изобретатель:

Мартинс Тимоти Дж., US,
Фаулер Кери У., US,
Одинго Джошуа, US,
Кесицки Эдвард А., US,
Оливер Эйми, US,
Берджес Лоренс Э., US,
Годио Джон Дж., US,
Джоунс Закари С., US,
Ньюхаус Бредли Дж., US,
Шлахтер Стивен, US

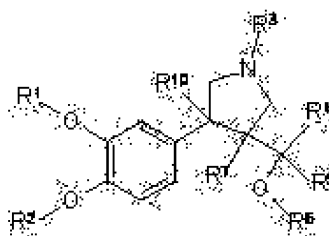
(73) Патентовладелец:

АЙКОС КОРПОРЕЙШН, US

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРОЛИДИНА КАК ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ, СПЕЦИФИЧЕСКОЙ
КАСАТЕЛЬНО ЦИКЛИЧЕСКОГО АМФ

(57) Реферат:

Изобретение касается новых пирролидиновых соединений, имеющих структурную формулу (II) и являются мощными и селективными ингибиторами ФДЭ4, а также способов их получения. Изобретение касается также использования этих соединений при лечении воспалительных заболеваний и других заболеваний, при которых задействованы повышенные уровни цитокинов, а также расстройств центральной нервной системы.



Официальный бюллетень "Промышленная
собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные
модели, топографии интегральных микросхем",
2005, N 10, 15.10.2005. Государственный
департамент интеллектуальной собственности
Министерства образования и науки Украины.



MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **73 964** ⁽¹³⁾ **C2**

(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 295/20, 295/18,**

417/06, 401/12, 295/14, 405/06,
401/04, 417/12, 403/12, 401/06,
407/12, 413/12, 407/06, 409/12,
A 61K 31/40

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2002065192, 28.11.2000

(24) Effective date for property rights: 17.10.2005

(30) Priority: 23.12.1999 US 09/471,846

(46) Publication date: 15.10.2005

(86) PCT application:
PCT/US00/32401, 20001128

(72) Inventor:

Martins Timothy J., US,
Fowler Kerry W., US,
Odingo Joshua, US,
Kesicki Edward A., US,
Oliver Amy, US,
Burgess Laurence E., US,
Gauduno John G., US,
Jones Zacary S., US,
Newhouse Bradley G., US,
Schlachter Stephen, US

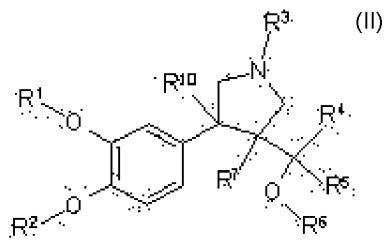
(73) Proprietor:

ICOS CORPORATION, US

(54) Pyrrolidine derivatives as phosphodiesterase inhibitors specific relative to cyclic AMF

(57) Abstract:

Novel pyrrolidine compounds having the structural formula (II) that are potent and selective inhibitors of PDE4, as well as methods of making the same, are disclosed. Use of the compounds in the treatment of inflammatory diseases and other diseases involving elevated levels of cytokines, as well as central nervous system (CNS) disorders; also is disclosed.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2005, N 10, 15.10.2005. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(19) **UA** (11) **73 964** (13) **C2**

(51)МПК ⁷ **C 07D 295/20, 295/18, 417/06,
401/12, 295/14, 405/06, 401/04,
417/12, 403/12, 401/06, 407/12,
413/12, 407/06, 409/12, A 61K
31/40**

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2002065192, 28.11.2000

(24) Дата набуття чинності: 17.10.2005

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 23.12.1999 US 09/471,846

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.10.2005

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/US00/32401, 20001128

(72) Винахідник(и):

Мартінс Тімоті Дж. , US,
Фаулер Кері У. , US,
Одінго Джошуа , US,
Кесіцкі Едвард А. , US,
Олівер Еймі , US,
Берджес Лоренс Е. , US,
Годіно Джон Дж. , US,
Джоунс Закарі С. , US,
Ньюхаус Бредлі Дж. , US,
Шлахтер Стівен , US

(73) Власник(и):

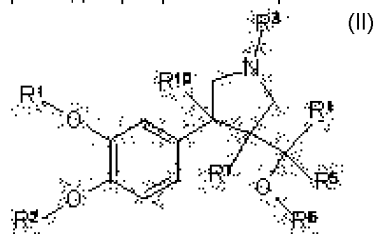
АЙКОС КОРПОРЕЙШН, US

(54) ПОХІДНІ ПІРОЛІДИНУ ЯК ІНГІБІТОРИ ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ, СПЕЦИФІЧНОЇ СТОСОВНО ЦИКЛІЧНОГО
АМФ

(57) Реферат:

Винахід стосується нових піролідинових
сполук, що мають структурну формулу (II) і є
потужними і селективними інгібіторами ФДЕ4, а
також способів їх одержання. Винахід стосується
також використання цих сполук при лікуванні
запальних захворювань та інших захворювань, при
яких залучені підвищені рівні цитокінів, а також

розладів центральної нервової системи.



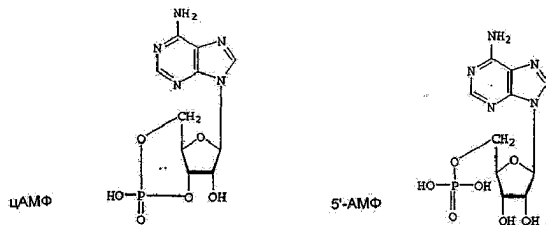
Опис винаходу

Це є частковим продовженням патентної заявки США під серійним №09/471,846, зареєстровано 23 грудня 1999р., знаходиться на розгляді.

Представлений винахід стосується серії сполук, що є потужними та селективними інгібіторами специфічної стосовно циклічного аденозин-3',5'-монофосфату фосфодієстерази (цАМФ-специфічної ФДЕ). Зокрема, представлений винахід стосується серії нових піролідинових сполук, що корисні для інгібування функції цАМФ-специфічної ФДЕ, зокрема, ФДЕ4, а також способів їх виготовлення, фармацевтичних композицій, що їх містять, та їх використання як терапевтичних засобів, наприклад, при лікуванні запальних хвороб та інших хвороб, що включають підвищені рівні цитокінів та прозапальних посередників.

Хронічне запалення є багатофакторним хворобливим ускладненням, що характеризується активацією багатьох типів запальних клітин, особливо клітин лімфоїдного походження (включаючи Т-лімфоцити) та мієлоїдного походження (включаючи гранулоцити, макрофаги, та моноцити), прозапальні посередники, включаючи цитокіни, як-то фактор некрозу пухлин (ФНП) та інтерлейкін-1 (ІЛ-1), продукуються цими активованими клітинами. Відповідно, засіб, що пригнічує активацію цих клітин, або продукування ними прозапальних цитокінів, міг би бути корисним при терапевтичному лікуванні запальних хвороб та інших хвороб, при яких підвищені рівні цитокінів.

Циклічний аденозин-монофосфат (цАМФ) є другим посередником, що опосередковує біологічні реакції клітин на велику кількість екстрацелюлярних стимулів. Коли прийнятний агоніст приєднується до специфічних рецепторів поверхні клітин, аденілатна циклаза активується стосовно перетворення аденозинтрифосфату (АТФ) у цАМФ. Теоретично передбачено, що індукована агоністом дія цАМФ всередині клітини опосередкована переважно дією залежних від цАМФ протеїн-кіназ. Інтрацелюлярна дія цАМФ закінчується транспортуванням нуклеотиду назовні клітини або ферментним розщепленням циклічними нуклеотидними фосфодієстеразами (ФДЕ), які гідролізують 3'-фосфодієстерний зв'язок з утворенням 5'-аденозин-монофосфату (5'-АМФ). 5'-АМФ є неактивним метаболітом. Структури цАМФ та 5'-АМФ ілюстровано нижче.



Підвищені рівні цАМФ у клітинах людини мієлоїдного та лімфоїдного походження пов'язані з пригніченням активації клітин. Родина інтрацелюлярних ферментів ФДЕ тому регулює рівень цАМФ у клітинах. ФДЕ4 є переважним ізоформом ФДЕ у цих клітинах і є головним помічником при розкладанні цАМФ. Відповідно, інгібування функції ФДЕ могло б попереджувати конверсію цАМФ у неактивний метаболіт 5'-АМФ, а тому підтримувати вищі рівні цАМФ, а відповідно, пригнічувати активацію клітин [дивися Beavo et al., "Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases: Structure, Regulation and Drug Action," Wiley та Sons, Chichester, pp.3-14, (1990)]; Torphy et al., Drug News та Perspectives, 6, pp.203-214 (1993); Giembycz et al., Clin. Exp. Allergy, 22, pp.337-344 (1992)].

Зокрема, показано, що інгібітори ФДЕ4, як-то роліпрам, інгібують продукування ФНПсста частково інгібують вивільнення ІЛ-1В моноцитами [дивися Semmler et al., Int. J. Immunopharmacol., 15, pp.409-413, (1993); Molnar-Kimber et al., Mediators of Inflammation, 1, pp.411-417, (1992)]. Показано також, що інгібітори ФДЕ4 інгібують продукування супероксидних радикалів з поліморфонукулеарних лейкоцитів людини [дивися Verghese et al., J. Mol. Cell. Cardiol., 21 (Suppl. 2), S61 (1989); Nielson et al., J. Allergy Immunol., 86, pp.801-808, (1990)]; інгібують вивільнення вазоактивних амінів та простаноїдів з базофілів людини (дивися Peachell et al., J. Immunol., 148, pp.2503-2510, (1992)]; інгібують респіраторні руйнування у еозинофілах [дивися Dent et al., J. Pharmacol., 103, pp.1339-1346, (1991)] та інгібують активацію Т-лімфоцитів людини [дивися Robicsek et al., Biochem. Pharmacol., 42, pp.869-877, (1991)].

Активация запальних клітин та продукування надлишкових або нерегульованих цитокінів (наприклад, ФНПа та ІЛ-1В) залучено у алергічні, автоімунні та запальні хвороби та розлади, як-то ревматоїдний артрит, остеоартрит, артрит при подагрі, спондиліт, пов'язана з щитовидною залозою офтальмопатія, хвороба Бехчета, сепсис, септичний шок, ендотоксичний шок, грам-негативний сепсис, грам-позитивний сепсис, синдром токсичного шоку, астма, хронічний бронхіт, респіраторний дистрес-синдром дорослих, хронічна запальна хвороба легень, як-то хронічна обструктивна хвороба легень, силікоз, саркоїдоз легень, проникаюче поранення міокарду, мозку та надзвичайні ситуації, фіброз, цистичний фіброз, утворення келоїду, утворення шраму, атеросклероз, розлади при відторгненні трансплантату, як-то реакція трансплантату проти хазяїна та відторгнення алотрансплантату, хронічний гломерулонефрит, вовчак, запальна хвороба кишківнику, як-то хвороба Крона та виразковий коліт, проліферативні лімфоцитні хвороби, як-то лейкоїзм, та запальні дерматози, як-то atopічний дерматит, псоріаз, та кропивниця.

Інші стани, що характеризуються підвищеними рівнями цитокінів, включають поранення мозку, обумовлені помірною травмою [дивися Dhillon et al., J. Neurotrauma, 12, pp.1035-1043 (1995); Suttorp et al., J. Clin. Invest., 91, pp.1421-1428 (1993)], кардіоміопатії, як-то закупорювальну серцеву недостатність [дивися Bristow et

al., Circulation, 97, pp.1340-1341 (1998)], кахексію, кахексію, вторинну стосовно інфекції та злоякісного новоутворення, кахексію, вторинну стосовно синдрому набутого імунodefіциту (СНІД), ССК (СНІД-споріднений комплекс), міальгію при лихоманці внаслідок інфекції, церебральну малярію, остеопороз та хвороби кісткової ресорбції, утворення келоїду, утворення шрамів на тканинах та жар.

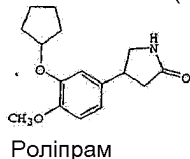
Зокрема, ідентифіковано, що ФНПА грає роль з огляду на синдром набутого імунodefіциту людини (СНІД). СНІД є результатом інфекції Т-лімфоцитів людини вірусом імунodefіциту (ВІЛ). Хоча ВІЛ також інфікує клітини мієлоїдного походження та підтримується у них, показано, що ФНП підвищено регулює інфекцію ВІЛ у клітинах Т-лімфоцитів та моноцитів [дивися Poll et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp.782-785, (1990)].

Кілька властивостей ФНПА, як-то стимуляція колагенази, стимуляція ангіогенезу in vivo, стимуляція кісткової ресорбції та здатність збільшувати адгезію пухлинних клітин до ендотелію, узгоджуються з роллю ФНП у розвитку та метастатичному поширенню раку у хазяїна. Нещодавно ФНПА безпосередньо включено у промотування росту та метастазу пухлинних клітин [дивися Orosz et al., J. Exp. Med., 177, pp.1391-1398, (1993)].

ФДЕ4 широко розповсюджений у тканинах. Є щонайменше чотири гени для ФДЕ4, з яких багато транскриптів будь-якого певного гена можуть давати кілька відмінних білків, усі які використовують ідентичні каталітичні сайти. Амінокислотна ідентичність між чотирма можливими каталітичними сайтами більша за 85%. Їх спільна чутливість до інгібіторів та їх кінетична подібність відображає функціональний аспект цього рівня амінокислотної ідентичності. Теоретично передбачено, що роль цих альтернативно експресованих білків ФДЕ4 забезпечує механізм, за яким клітина може диференційовано локалізувати ці ферменти інтрацелюлярно та/або регулювати каталітичну ефективність посттрансляційною модифікацією. Будь-який певний тип клітин, що експресує фермент ФДЕ4, звичайно експресує більше одного з чотирьох можливих генів, що кодують ці білки.

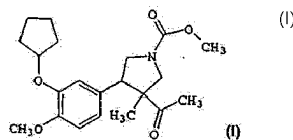
Винахідники показали значний інтерес стосовно використання інгібіторів ФДЕ4 як антизапальних засобів. Ранішні свідчення вказують, що інгібування ФДЕ4 має корисний вплив на множинність запальних клітин як-то моноцити, макрофаги, Т-клітини, похідні від Th-1, та гранулоцити. Синтез та/або вивільнення багатьох прозапальних посередників, як-то цитокіни, ліпідні посередники, супероксид, та біогенні аміни, як-то гістамін, послаблено у цих клітинах дією інгібіторів ФДЕ4. Інгібітори ФДЕ4 також впливають на інші клітинні функції, включаючи проліферацію Т-клітин, трансміграцію гранулоцитів у реакції з хемотоксичними речовинами, та повноту поєднання ендотеліальних клітин у судинній системі.

Описано проектування, синтез, та сортування різних інгібіторів ФДЕ4. Метилксантини, як-то кофеїн та теофілін, були першими відкритими інгібіторами ФДЕ, але ці сполуки не є селективними з огляду на ті, що інгібують ФДЕ. Ліки роліпрам, антидепресанти, були одним з перших описаних специфічних інгібіторів ФДЕ4. Роліпрам, що має нижченаведену структурну формулу, має наведену 50% концентрацію інгібітору (IK_{50}) приблизно 200нМ (нанолярну) з огляду на інгібування рекомбінантного ФДЕ4 людини.



Роліпрам

Винахідники продовжили пошуки інгібіторів ФДЕ4, що є селективнішими з огляду на інгібування ФДЕ4, мають нижчу за роліпрам IK_{50} та позбавляють від небажаної побічної дії стосовно центральної нервової системи (ЦНС), як-то блювота, нудота, та заспокоїливої, пов'язаної з вживанням роліпраму. Один клас сполук розкрито Feldman et al., патент США №5665754. Сполуки, розкриті там, є заміщеними піролідинами зі структурою, подібною роліпраму. Одна конкретна сполука, що має структурну формулу (I), має IK_{50} з огляду на рекомбінантну ФДЕ4 людини приблизно 2нМ. При тому, що спостерігали сприятливе відділення блювотної побічної дії від ефективності, ці сполуки не виявляли зменшення небажаного впливу на ЦНС.

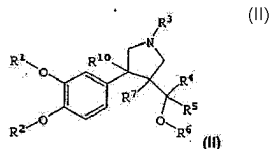


На додаток, кілька компаній зараз проводять клінічні дослідження інших інгібіторів ФДЕ4. Однак, проблеми стосовно ефективності та шкідливої побічної дії, як-то блювота та порушення центральної нервової системи, залишаються нерозв'язаними.

Відповідно, сполуки, що селективно інгібують ФДЕ4 зменшують або виключають шкідливу побічну дію на ЦНС, пов'язану з попередніми інгібіторами ФДЕ4, могли б бути корисними при лікуванні алергічних та запальних хвороб та інших хвороб, пов'язаних з надлишковим або нерегульованим продукуванням цитокінів, як-то ФНП. На додаток, селективні інгібітори ФДЕ4 могли б бути корисними при лікуванні хвороб, що пов'язані з підвищеними рівнями цАМФ або функцією ФДЕ4 у певній цільовій тканині.

Представлений винахід стосується потужних та селективних інгібіторів ФДЕ4, що корисні при лікуванні хвороб та станів, де інгібування активності ФДЕ4 вважають корисним. Представлені інгібітори ФДЕ4 неочікувано зменшують або виключають шкідливу побічну дію на ЦНС, пов'язану з попередніми інгібіторами ФДЕ4.

Зокрема, представлений винахід стосується піролідінових сполук, що мають структурну формулу (II):



де R^1 вибрано з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, шунтованого алкілу (наприклад, норборнілу), арилу, циклоалкілу (наприклад, інданілу), 4-, 5-, або 6-членного насиченого гетероциклу (наприклад, 3-тетрагідрофурилу), гетероарилу, C_{1-4} алкіленарили, C_{1-4} алкіленОарили, C_{1-4} алюленгетероарили, C_{1-4} алкіленHet, C_{2-4} алкіленарилОарили, C_{1-4} алкілен-шунтованого алкілу, C_{1-4} алкіленциклоалкілу (наприклад, циклопентилметилу), заміщеного або незаміщеного пропаргілу (наприклад, $-CH_2CH=CH-C_6H_5$), заміщеного або незаміщеного алілу (наприклад, $-CH_2CH=CH-C_6H_5$), та галогенциклоалкілу (наприклад, флуорциклопентилу);

R^2 вибрано з групи, що складається з гідрогену, метилу, та галоген-заміщеного метил, наприклад, CHF_2 ;

R^3 вибрано з групи, що складається з $C(=O)OR^7$, $C(=O)R^7$, $NHC(=O)OR^7$, C_{1-3} алкілен $C(=O)OR^8$, C_{1-3} алкілен $C(=O)R^8$, $C(=NH)NR^8R^9$, $C(=O)NR^8R^9$, $C(=O)-C(=O)-NR^8R^9$, $C(=O)C(=O)OR^9$, C_{1-4} алкілен OR^8 , арилу, C_{1-3} алкіленарили, C_{1-3} алкіленгетероарили, SO_2 гетероарили, Het, та гетероарили;

R^4 вибрано з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу та арилу;

R^5 вибрано з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, алкінілу, галогеналкілу, гідроксіалкілу, циклоалкілу та арилу;

R^6 вибрано з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, та $C(=O)R^7$;

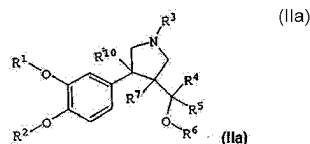
R вибрано з групи, що складається з нижчого алкілу, розгалуженого або нерозгалуженого, C_{1-4} алкіленарили, циклоалкілу, Het, C_{1-4} алкіленциклоалкілу, гетероарили та арилу, кожний з яких, як варіант, заміщено одним чи більше з $OC(=O)R^8$, $C(=O)OR^8$, OR^8 , NR^8R^9 або SR^8 ;

R^8 та R^9 , однакові або різні, вибрані з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарили, $C(=O)O$ алкілу, $C(=O)-O$ арили, $C(=O)$ алкілу, алкіл SO_2 , галогеналкіл SO_2 , $C(=O)-C_{1-3}$ алкіленарили, $C(=O)OC_{1-4}$ алкіленарили, C_{1-4} алкіленарили та Het, або R^8 та R^9 разом утворюють 4-7-членне кільце;

R^{10} вибрано з групи, що складається з гідрогену, алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу, арилу, $C(=O)$ алкілу, $C(=O)$ циклоалкілу, $C(=O)$ арили, $C(=O)O$ алкілу, $C(=O)O$ циклоалкілу, $C(=O)$ арили, CH_2OH , CH_2O алкілу, CHO , CN , NO_2 та SO_2R^{11} ;

R^{11} вибрано з групи, що складається з алкілу, циклоалкілу, трифлуорметилу, арилу, аралкілу та NR^8R^9 ; та їх солей та сольватів (наприклад, гідратів).

Згідно з ще одним аспектом, представлений винахід стосується піролідинових сполук, що мають структурну формулу (IIa):



де R^1 вибрано з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, шунтованого алкілу, арилу, циклоалкілу, 4-, 5-, або 6-членного насиченого гетероциклу, гетероарили, C_{1-4} алкіленарили, C_{1-4} алкіленОарили, C_{1-4} алкіленгетероарили, C_{1-4} алкіленHet, C_{2-4} алкіленарилОарили, C_{1-4} алкілен-шунтованого алкілу, C_{1-4} алкіленциклоалкілу, заміщеного або незаміщеного пропаргілу, заміщеного або незаміщеного алілу, та галогенциклоалкілу;

R^2 вибрано з групи, що складається з гідрогену, метилу, та галоген-заміщеного метилу;

R^3 вибрано з групи, що складається з гідрогену, C_{1-4} алкіленарили, та $C(=O)C_{1-3}$ алкілен OC_{1-3} алкіленарили;

R^4 вибрано з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу та арилу;

R^5 вибрано з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, алкінілу, галогеналкілу, гідроксіалкілу, циклоалкілу та арилу;

R^6 вибрано з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, та $C(=O)R^7$;

R^7 вибрано з групи, що складається з нижчого алкілу, розгалуженого або нерозгалуженого, C_{1-4} алкіленарили, циклоалкілу, Het, C_{1-4} алкіленциклоалкілу, гетероарили та арилу, кожний з яких, як варіант, заміщений одним чи більше з $OC(=O)R^8$, $C(=O)OR^8$, OR^8 , NR^8R^9 та SR^8 , а

R^8 та R^9 , однакові або різні, вибрані з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарили, $C(=O)O$ алкілу, $C(=O)-$ алкілу, $C(=O)O$ арили, алкіл SO_2 , галогеналкіл SO_2 , $C(=O)-C_{1-3}$ алкіленарили, $C(=O)OC_{1-4}$ алкіленарили, C_{1-4} алкіленарили, та Het, або R^8 та R^9 разом утворюють 4-7-членне кільце;

R^{10} вибрано з групи, що складається з гідрогену, алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу, арилу, $C(=O)$ алкілу, $C(=O)$ циклоалкілу, $C(=O)$ арили, $C(=O)O$ алкілу, $C(=O)O$ циклоалкілу, $C(=O)$ арили, CH_2OH , CH_2O алкілу, CHO , CN ,

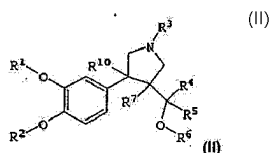
NO₂ та SO₂R¹¹; а

R¹¹ вибрано з групи, що складається з алкілу, циклоалкілу, трифлуорметилу, арилу, аралкілу та NR⁸R⁹; та їх солей та сольватів (наприклад, гідратів).

Згідно з представленим винаходом запропоновано також фармацевтичні композиції, що містять одну чи більше сполук структурної формули (II), використання сполук та композицій, що містять сполуки, при лікуванні хвороби або розладу, та способи виготовлення сполук та інтермедіатів, залучених у синтезі сполук структурної формули (II).

Згідно з представленим винаходом запропоновано також способи (а) лікування ссавця, що перебуває у стані, при якому інгібування ФДЕ4 дає користь, (b) модулювання рівнів цАМФ у ссавця, (c) зменшення рівнів ФНПА у ссавця, (d) пригнічення активації запальних клітин у ссавця, та (e) інгібування функції ФДЕ4 у ссавця застосуванням до ссавця терапевтично ефективної кількості сполуки структурної формули (II) або композиції, що містить композицію структурної формули (II).

Представлений винахід стосується сполук, що мають структурну формулу (II):



де R¹ вибрано з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, шунтованого алкілу (наприклад, норборнілу), арилу, циклоалкілу (наприклад, інданілу), 4-, 5-, або 6-членного насиченого гетероциклу (наприклад, 3-тетрагідрофурилу), гетероарилу, C₁₋₄алкіленарилу, C₁₋₄алкіленОарилу, C₁₋₄алкіленгетероарилу, C₁₋₄алкіленHet, C₂₋₄алкіленарилОарилу, C₁₋₄алкілен-шунтованого алкілу, C₁₋₄алкіленциклоалкілу (наприклад, циклопентилметилу), заміщеного або незаміщеного пропаргілу (наприклад -CH₂CH=CH-C₆H₅), заміщеного або незаміщеного алілу (наприклад, -CH₂CH=CH-C₆H₅), та галогенциклоалкілу (наприклад, флуорциклопентилу);

R² вибрано з групи, що складається з гідрогену, метилу, та галоген-заміщеного метил, наприклад, CHF₂;

R³ вибрано з групи, що складається з C(=O)OR⁷, C(=O)R⁷, NHC(=O)OR⁷, C₁₋₃алкіленC(=O)OR⁸, C₁₋₃алкіленC(=O)R⁸, C(=NH)NR⁸R⁹, C(=O)NR⁸R⁹, C(=O)-C(=O)-NR⁸R⁹, C(=O)C(=O)OR⁹, C₁₋₄алкіленOR⁸, арилу, C₁₋₃алкіленарилу, C₁₋₃алкіленгетероарилу, SO₂гетероарилу, Het, та гетероарилу;

R⁴ вибрано з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу та арилу;

R⁵ вибрано з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, алкінілу, галогеналкілу, гідроксіалкілу, циклоалкілу та арилу;

R⁶ вибрано з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, та C(=O)R⁷;

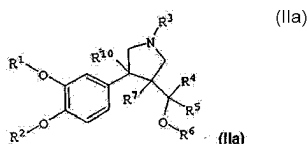
R⁷ вибрано з групи, що складається з нижчого алкілу, розгалуженого або нерозгалуженого, C₁₋₄алкіленарилу, циклоалкілу, Het, C₁₋₄алкіленциклоалкілу, гетероарилу та арилу, кожний з яких, як варіант, заміщено одним чи більше з OC(=O)R⁸, C(=O)OR⁸, OR⁸, NR⁸R⁹ або SR⁸;

R⁸ та R⁹, однакові або різні, вибрані з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, C(=O)Оалкілу, C(=O)-Оарилу, C(=O)алкілу, алкілSO₂, галогеналкТСO₂, C(=O)-C₁₋₄алкіленарилу, C(=O)OC₁₋₄алкіленарилу, C₁₋₄алкіленарилу та Het, або R⁸ та R⁹ разом утворюють 4-7-членне кільце;

R¹⁰ вибрано з групи, що складається з гідрогену, алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу, арилу, C(=O)алкілу, C(=O)циклоалкілу, C(=O)арилу. C(=O)Оалкілу, C(=O)Оциклоалкілу, C(=O)арилу, CH₂OH, CH₂Оалкілу, CHO, CN, NO₂ та SO₂R¹¹;

R¹¹ вибрано з групи, що складається з алкілу, циклоалкілу, трифлуорметилу, арилу, аралкілу та NR⁸R⁹; та їх солей та сольватів (наприклад, гідратів).

Згідно з ще одним аспектом, представлений винахід стосується піролідинових сполук, що мають структурну формулу (IIa):



де R¹ вибрано з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, шунтованого алкілу, арилу, циклоалкілу, 4-, 5-, або 6-членного насиченого гетероциклу, гетероарилу, C₁₋₄алкіленарилу, C₁₋₄алкіленОарилу, C₁₋₄алкіленгетероарилу, C₁₋₄алкіленHet, C₂₋₄алкіленарилОарилу, C₁₋₄алкілен-шунтованого алкілу, C₁₋₄алкіленциклоалкілу, заміщеного або незаміщеного пропаргілу, заміщеного або незаміщеного алілу, та галогенциклоалкілу;

R² вибрано з групи, що складається з гідрогену, метилу, та галоген-заміщеного метилу;

R^3 вибрано з групи, що складається з гідрогену, C_{1-4} алкіленарилу, та $C(=O)C_{1-3}$ алюленос C_{1-3} алкіленарилу;

R^4 вибрано з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу та арилу;

5 R^5 вибрано з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, алкінілу, галогеналкілу, гідроксіалкілу, циклоалкілу та арилу;

R^6 вибрано з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, та $C(=O)R^7$;

R^7 вибрано з групи, що складається з нижчого алкілу, розгалуженого або нерозгалуженого, C_{1-4} алкіленарилу, циклоалкілу, Het , C_{1-4} алкіленциклоалкілу, гетероарилу та арилу, кожний з яких, як варіант, заміщений одним чи більше з $OC(=O)R^8$, $C(=O)OR^8$, OR^8 , NR^8R^9 та SR^8 , а

10 R^8 та R^9 , однакові або різні, вибрані з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, $C(=O)O$ алкілу, $C(=O)$ -алкілу, $C(=O)O$ арилу, алкіл SO_2 , галогеналк SO_2 , $C(=O)-C_{1-3}$ алкіленарилу, $C(=O)OC_{1-4}$ алкіленарилу, C_{1-4} алкіленарилу, та Het , або R^8 та R^9 разом утворюють 4-7-членне кільце;

15 R^{10} вибрано з групи, що складається з гідрогену, алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу, арилу, $C(=O)$ алкілу, $C(=O)$ циклоалкілу, $C(=O)$ арилу, $C(=O)O$ алкілу, $C(=O)O$ циклоалкілу, $C(=O)$ арилу, CH_2OH , CH_2O алкілу, CHO , CN , NO_2 та SO_2R^{11} ; а

R^{11} вибрано з групи, що складається з алкілу, циклоалкілу, трифлуорметилу, арилу, аралкілу та NR^8R^9 ; та їх солей та сольватів (наприклад, гідратів).

20 Використаний тут термін "алкіл," поодинокі або у комбінації, включає насичені вуглеводневі групи з лінійним чи розгалуженим ланцюгом, що містять 1-16 атоми карбону, заміщені або незаміщені. Використаний тут термін "нижчий алкіл" означає алкіл, що має 1-6 атомів карбону (C_1-C_6). Приклади нижчих алкілів включають, але без обмеження, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутіл, третинний бутіл, ізопентил, н-бутіл, неопентил, н-гексил, та подібне. Термін "алкініл" стосується ненасиченого алкілу, що містить

25 карбон-карбонівий потрійний зв'язок. Термін "шунтований алкіл" означає (C_6-C_{16}) дициклічну або поліциклічну вуглеводневу групу, наприклад, норборил, адамантил, дицикло[2,2,2]-октил, дицикло[2,2,1]гептил, дицикло[3,2,1]октил, дицикло[4,1,0]гептил, дицикло[3,1,0]гексил, та декагідронафтил, заміщені або незаміщені.

30 Термін "циклоалкіл" включає моноциклічні або конденсовані поліциклічні C_1-C_{10} аліфатичні вуглеводневі групи. Приклади циклоалкілів включають, але без обмеження, циклопропіл, циклобутіл, циклогексил, декагідронафталін та циклопентил. Використаний тут термін "циклоалкіл" також охоплює циклічні C_3-C_7 аліфатичні вуглеводневі групи, конденсовані з арильним кільцем. Наприклад, інданіл та тетрагідронафталініл є циклоалкілами, як тут визначено.

35 Алкіл, шунтований алкіл, або циклоалкіл, як варіант, можуть бути заміщеними одним чи більше, звичайно одним-трьома, замісниками, наприклад, нижчим алкілом, циклоалкілом, галогеналкілом, наприклад, CF_3 -, галогеном, гідроксилом, алкоксилом, арилом, гетероарилом та Het .

Термін "алкілен" стосується алкілу, що має замісник. Наприклад, термін " C_{1-3} алкіленциклоалкіл" стосується алкілу, що містить один-три атоми карбону та заміщений циклоалкілом. Прикладом C_{1-3} алкіленарилу є бензил.

40 Термін "галогеналкіл" означає алкіл, заміщений одним чи більше галогеновими замісниками, флуором, хлором, бромом, йодом, або їх комбінаціями. Подібно, "галогенциклоалкіл" та "галогенарил". означають циклоалкіл або арил, що має один чи більше галогенових замісників.

45 Термін "арил," поодинокі або у комбінації, означає моноциклічну або поліциклічну ароматичну групу, переважно моноциклічну або дициклічну ароматичну групу, наприклад, феніл або нафтил, що можуть бути незаміщеними або заміщеними, наприклад, одним чи більше, а зокрема, одним-трьома замісниками, вибраними з галогену, алкілу, фенілу, заміщеного фенілу, гідроксилу, гідроксіалкілу, алкоксилу, арилоксилу, алкоксіалкілу, галогеналкілу, нітрогрупи, аміногрупи, алкіламіногрупи, ациламіногрупи, алкілтіогрупи, алкілсульфінілу та алкілсульфонілу. Приклади арилів включають феніл, нафтил, дифеніл, тетрагідронафтил, інданіл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 4-флуорфеніл, 2-метилфеніл, 4-метоксифеніл, 4-трифлуорметилфеніл, 4-нітрофеніл та подібне.

50 Термін "гетероарил" означає моноциклічну або дициклічну кільцеву систему, що містить одне чи два ароматичних кільця та щонайменше один атом нітрогену, кисню або сульфуру у ароматичному кільці і може бути незаміщеною або заміщеною, наприклад, одним чи більше, а зокрема, одним-трьома замісниками, типу галоген, алкіл, гідроксил, гідроксіалкіл, алкоксил, алкоксіалкіл, галогеналкіл, арил, галогенарил, нітрогрупа, аміногрупа, алкіламіногрупа, ациламіногрупа, алкілтіогрупа, алкілсульфініл та алкілсульфоніл.

55 Приклади гетероарилів включають тієніл, фурил, піридил, оксазоліл, 1,2,4-оксадіазол-3-іл, хіноліл, ізохіноліл, індоліл, тριαзоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, імідазоліл, бензотіазоліл, піразиніл, піримідиніл, тіазоліл, та тіадіазоліл. Терміни "гетероцикл" та " Het " означають 4-, 5-, або 6-членне неароматичне кільце, що має один чи більше, звичайно один-три гетероатоми, вибрані з кисню, нітрогену та сульфуру у кільці, та, як варіант, заміщене

60 алкілом, галогеном, арилом, алкоксилом, C_{1-3} алкілен Het , C_{1-3} алкіленаміногрупою, C_{1-3} алкіленалкіламіногрупою та галогенарилом. Необмежуючі приклади включають тетрагідрофуран, тетрагідропіран, піперидин, піперазин, сульфолан, морфолін, 1,3-діоксолан, тетрагідропіран, діоксан, триметиленоксид та подібне.

Термін "галоген" включає флуор, хлор, бром, та йод.

Терміни "алкоксил" та "арилоксил" означають $-OR$, де R - алкіл або арил, відповідно.

65 Термін "алкоксіалкіл" означає алкоксил, приєднаний до алкілу.

Термін "пропаргіл" означає $R-C=C-CH_2-$, де R - гідроген, нижчий алкіл, галогеналкіл, циклоалкіл,

заміщений або незаміщений арил, або заміщений або незаміщений гетероарил.

Термін "аліл" означає $R-CH=CHCH_2-$, де R - гідроген, нижчий алкіл, галогеналкіл, циклоалкіл, заміщений або незаміщений арил, або заміщений або незаміщений гетероарил.

Термін "гідроксил" означає $-OH$.

Термін "гідроксіалкіл" означає гідроксил, приєднаний до алкілу.

Термін "аміногрупа" означає $-NH_2$.

Термін "алкіламіногрупа" означає $-NR_2$, де щонайменше один R - алкіл, а другий R - алкіл або гідроген.

Термін "ациламіногрупа" означає $RC(=O)NH$, де R - алкіл або арил.

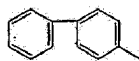
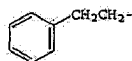
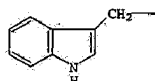
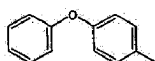
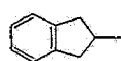
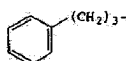
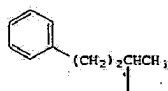
Термін "нітрогрупа" означає $-NO_2$.

Термін "алкілтіогрупа" означає $-SR$, де R - алкіл.

Термін "алкілсульфініл" означає $R-S(O)_2$, де R - алкіл.

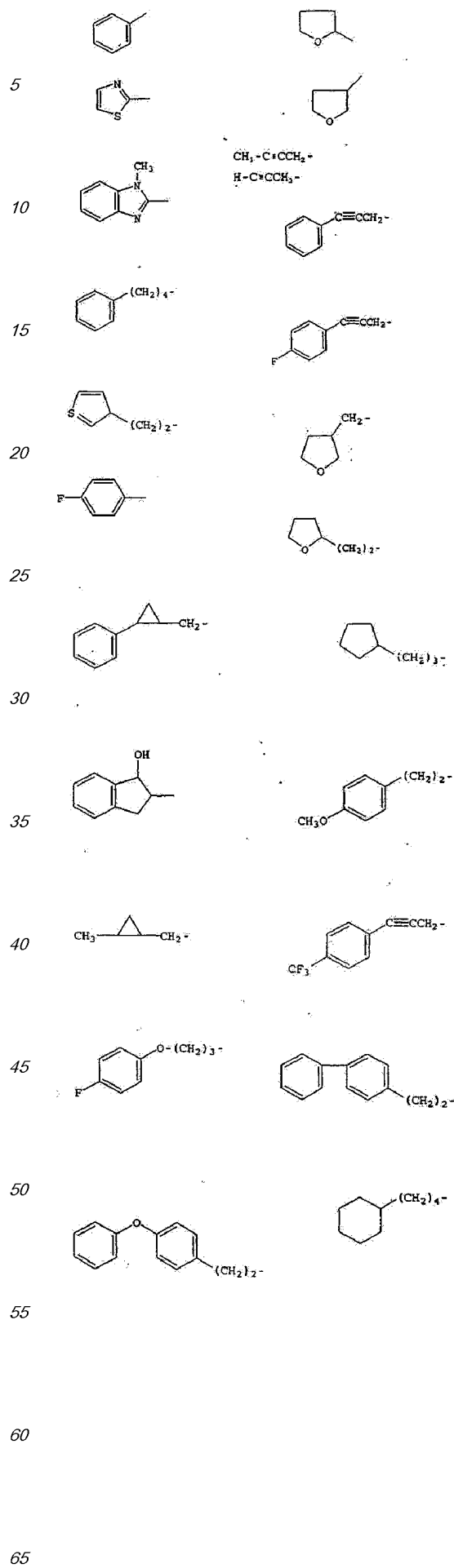
Термін "алкілсульфоніл" означає $R-S(O)_3$, де R - алкіл.

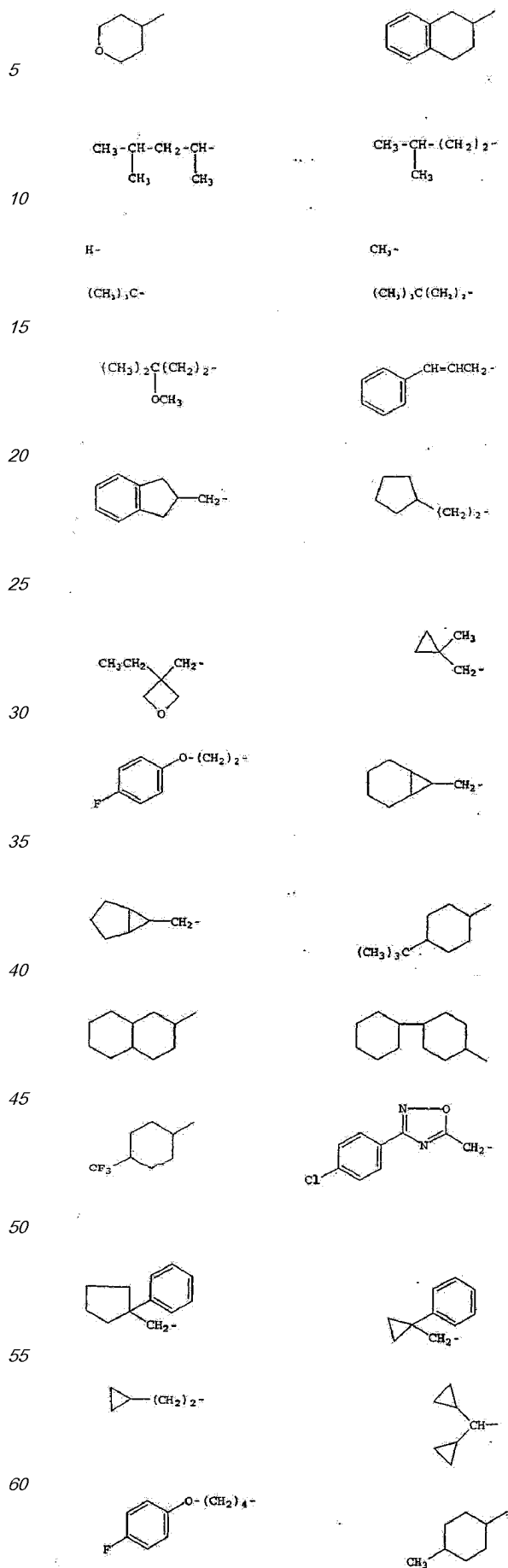
У кращому втіленні R^5 - метил, R^7 - метил або бензил. R^2 - метил або дифлуорметил, R^4 вибрано з групи, що складається з гідрогену, метилу, трифлуорметилу, циклопропілу, бензилу та фенілу, а R вибрано з групи, що складається з гідрогену, ацетилу та бензоїлу. Переважно, R^1 вибрано з групи, що складається з:



U
A

U A 7 3 9 6 4 C 2



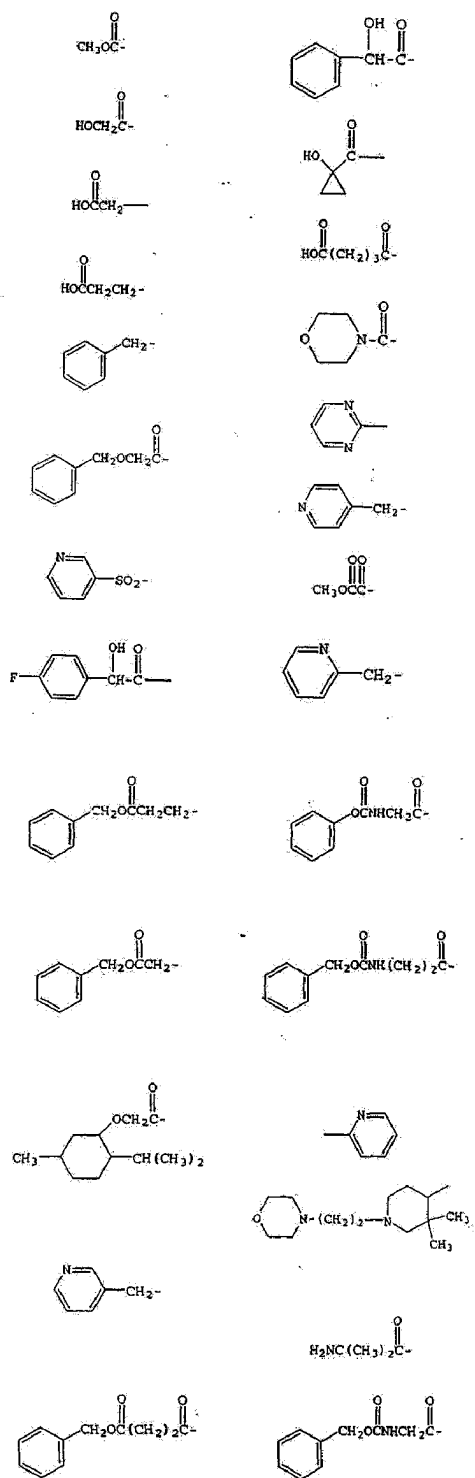


Переважно R⁹ вибрано з групи, що складається з:

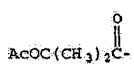
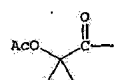
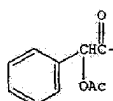
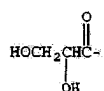
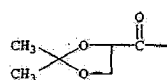
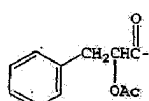
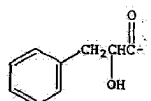
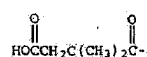
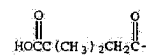
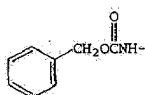
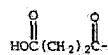
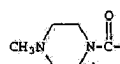
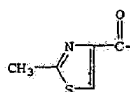
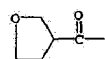
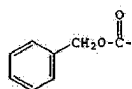
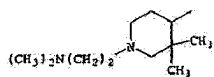
U. 73964

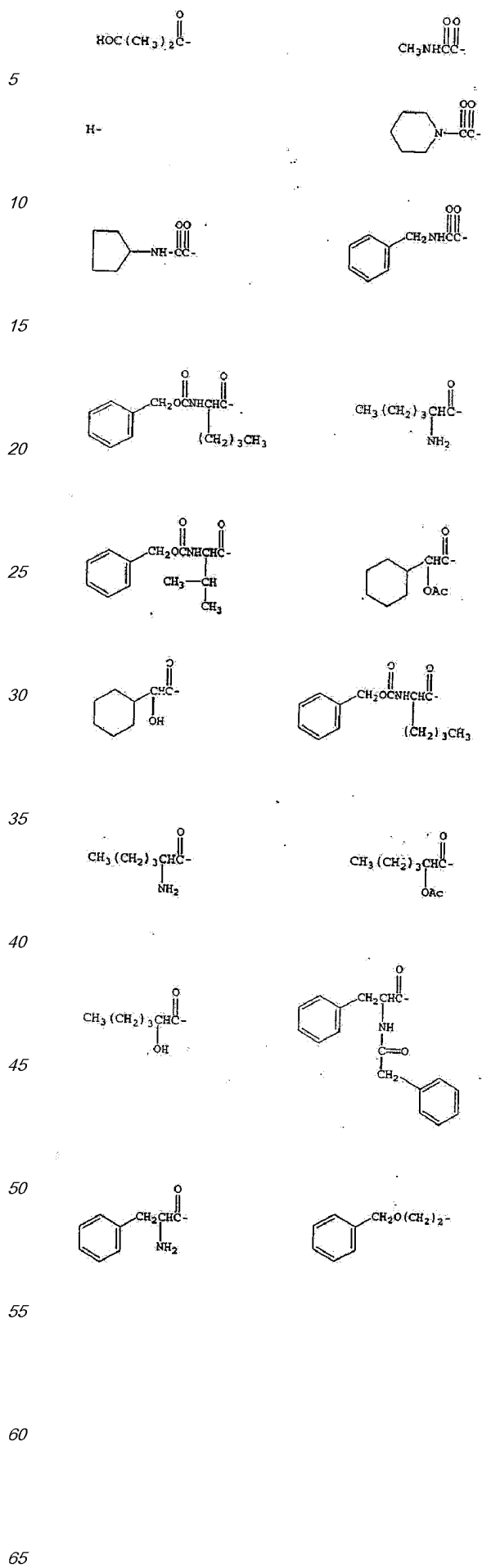
U A 7 3 9 6 4

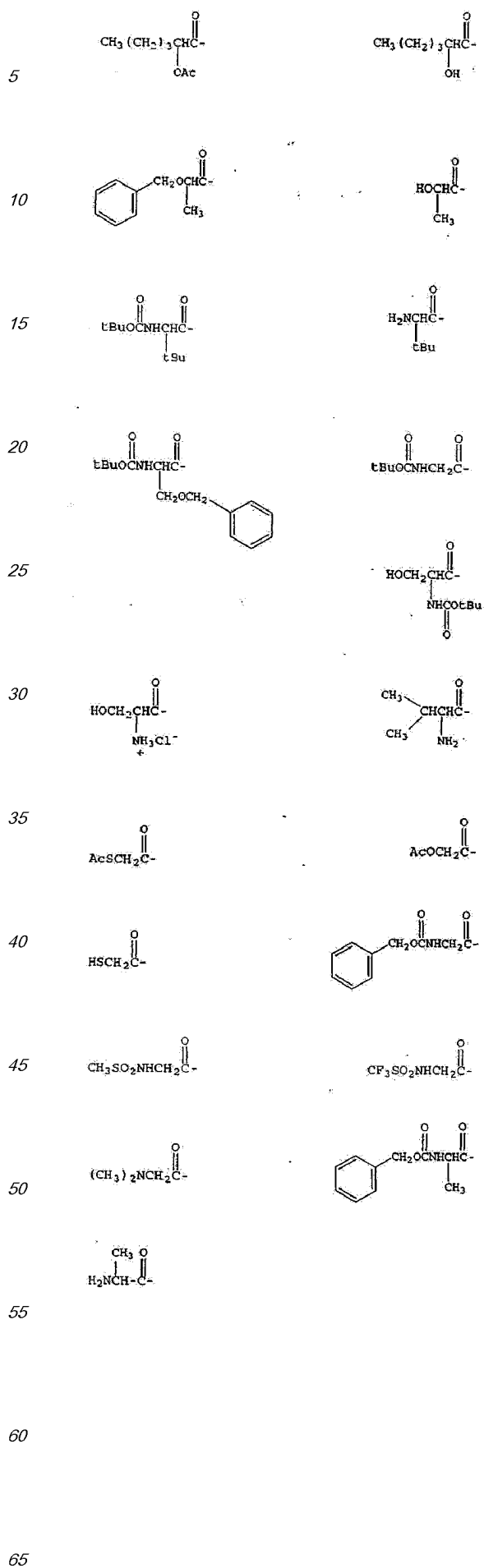
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

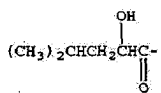
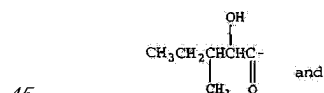
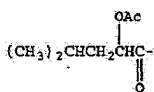
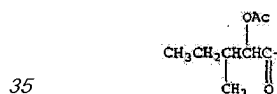
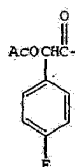
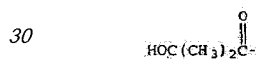
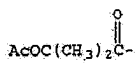
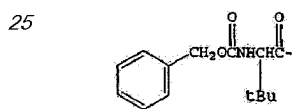
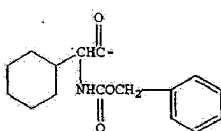
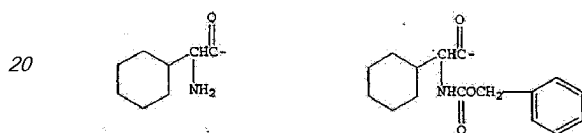
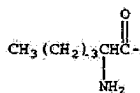
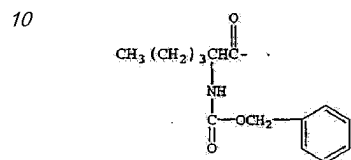
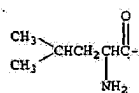
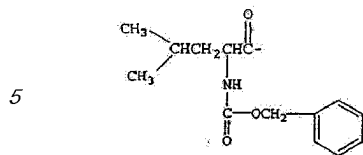


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



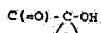
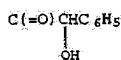
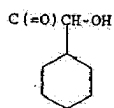
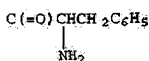
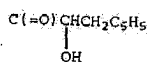
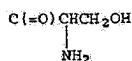






де Ac - $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})$, а трет-Bu - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

У найкращому втіленні R^1 вибрано з групи, що складається з цикlopентилу, бензилу, тетрагідрофурилу, інданілу, норборнілу, фенетилу, фенілбутилу, метиленциклопропілу, метилентетрагідрофурилу, етиленітенілу, C_{1-4} алкіленциклопентилу, метиленінданілу, C_{1-4} алкіленфенілу, фенілпропаргілу, фенілалілу, 3-(4-хлорфеніл)-(1,2,4-оксдіазол-5-іл)метилу, C_{1-4} алкіленфеноксилу, C_{1-4} алкілендифенілу, C_{1-4} алкіленциклогексилу, піранілу, шунтованого метиленом алкілу, тетрагідронафтилу, декагідронафтилу та C_{1-4} алкілу, де R^1 , як варіант, заміщено одним чи більше фенілом, гідроксилом, метоксилом, метилом, етилом, трифлуорметилом, флуором, феноксилом, трет-бутилом, метоксилом, циклопропілом та галогенфенілом; R^2 вибрано з групи, що складається з метилу та дифлуорметилу; R^3 вибрано з групи, що складається з CO_2CH_3 , $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,



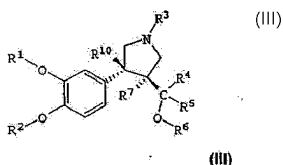
R^4 - гідроген; R^5 - метил; R^6 - гідроген; а R^8 та R^9 незалежно вибрані з групи, що складається з гідрогену та нижчого алкілу, або утворюють 5-6-членне кільце.

Представлений винахід включає усі можливі стереоізомери та геометричні ізомери сполук структурної формули (II) і включає не тільки рацемічні сполуки, але також оптично активні ізомери. Коли сполука структурної формули (II) потрібна як одиничний енантіомер, и можна отримати розділенням кінцевого продукту або стереоспецифічним синтезом з ізомерно чистого вихідного матеріалу або використанням хірального допоміжного реагенту, [наприклад, дивися Z. Ma et al., *Tetrahedron: Asymmetry*, 8(6), pp.883-888 (1997)]. Розділення кінцевого продукту, інтермедіату або вихідного матеріалу можна досягти будь-яким придатним способом, відомим в рівні техніки. Крім того, у ситуаціях, де можливі таутомери сполук структурної формули (II), представлений винахід включає усі таутомерні форми сполук. Як продемонстровано далі, специфічні стереоізомери виявляють надзвичайну здатність інгібувати ФДЕ4 без виявлення шкідливої побічної дії стосовно ЦНС, звичайно пов'язаної з інгібіторами ФДЕ4.

Зокрема, загально прийнято, що біологічні системи можуть виявляти дуже чутливі до абсолютної стереохімічної природи сполук активності, [дивися, 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); та S.C. Stinson, *Chemical and Engineering News*, 75: 38-70(1997).].

Наприклад, роліпрам є стереоспецифічним інгібітором ФДЕ4, що містить один хіральний центр, (-)-енантіомер роліпраму має вищу фармакологічну потужність, ніж (+)-енантіомер, що може бути обумовлено його потенційною антидепресивною дією. Schultz et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 333: 23-30 (1986). До того ж метаболізм роліпраму виявляється стереоспецифічним порівняно з (+)-енантіомером, який виявляє більшу швидкість очистки, ніж (-)-енантіомер. Krause et al., *Xenobiotica*, 18: 561-571 (1988). В кінцевому рахунку, сучасні спостереження показали, що (-)-енантіомер роліпраму (R-роліпрам) має приблизно у 10 разів більшу блювотну дію, ніж (+)-енантіомер (S-роліпрам). A. Robichaud et al., *Neuropharmacology*, 38: 289-297 (1999). Це спостереження нелегко примирити з відмінностями у тесті схильності тварин стосовно ізомерів роліпраму та здатності роліпраму інгібувати фермент ФДЕ4. Сполуки представленого винаходу можуть мати три чи більше хіральних центри. Як показано нижче, сполуки зі специфічною стереохімічною орієнтацією виявляють подібну активність інгібітору ФДЕ4 та фармакологічну активність, але змінену токсичність стосовно ЦНС та блювотний потенціал.

Відповідно, кращі сполуки представленого винаходу мають структурну формулу (III):



Сполуки структурної формули (III) є потужними та селективними інгібіторами ФДЕ4 і не виявляють шкідливої дії стосовно ЦНС, а блювотний потенціал продемонстровано стереоізомерами сполуки структурної формули (III).

Сполуки структурної формули (II), які містять кислотні групи, можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі з придатними катіонами. Придатні фармацевтично прийнятні катіони включають катіони лужних металів (наприклад, натрію або калію) та лужноземельних металів (наприклад, кальцію або магнію). Фармацевтично прийнятні солі сполук структурної формули (II), як містять основний центр, можуть утворювати кислотно-адитивні солі з фармацевтично прийнятними кислотами. Приклади включають гідрохлорид, гідробромід, сульфат або гідросульфат, фосфат або гідрофосфат, ацетат, бензоат, сукцинат, фумарат, малеат, лактат, цитрат, тартрат, глюконат, метансульфонат, бензолсульфонат, та п-толуолсульфонат. У світлі вищеведеного будь-які посилання на сполуки представленого винаходу, що представлені тут, включають сполуки структурної формули (II), а також їх фармацевтично прийнятні солі та сольвати.

Сполуки представленого винаходу можна вживати терапевтично як чисті сполуки, але краще вживати сполуки структурної формули (II) як фармацевтичні препарати або композиції. Відповідно, згідно з представленим винаходом запропоновано крім того фармацевтичні композиції, що включають сполуку структурної формули (II), разом з одним чи більше фармацевтично прийнятними носіями та, як варіант, іншими

терапевтичними та/або профілактичними інгредієнтами. Носії є "прийнятними" з точки зору сумісності з іншими інгредієнтами композиції та нешкідливості для їх реципієнта.

Зокрема, селективний інгібітор ФДЕ4 представленого винаходу є корисним поодиноці або у комбінації з іншим антизапальним терапевтичним засобом, наприклад, терапевтичним засобом стосовно ФНПА, як-то ENBREL® або REMICADE®, які мають корисність при лікуванні ревматоїдного артриту. Більш того, терапевтична корисність антагонізму стосовно ІЛ-1 також показана на тваринних моделях ревматоїдного артриту. Отже, можна думати, що антагонізм стосовно ІЛ-1 у комбінації з інгібуванням ФДЕ4, яке послаблює ФНПА, міг би бути ефективним.

Представлені інгібітори ФДЕ4 є корисними при лікуванні різних алергічних, автоімунних та запальних хвороб.

Термін "лікування" включає превентивне, послаблювальне, припиняльне, або реверсивне стосовно прогресування суворості лікованого стану або симптомів. Як такий, термін "лікування" включає медичне терапевтичне та/або профілактичне вживання, за прийнятністю.

Зокрема, запалення є локалізованою, захисною реакцією, викликану пораненням або руйнуванням тканин, яка слугує для знищення, послаблення або відокремлення (тобто, секвестрування) шкідливого агента та пошкодженої тканини. Термін "запальна хвороба", використаний тут, означає будь-яку хворобу, при якій надлишкова або нерегульована запальна реакція призводить до надлишкових запальних симптомів, пошкодження тканин хазяїна, або втрату тканинної функції. Крім того, термін "автоімунна хвороба", використаний тут, означає будь-яку групу розладів, при яких поранення тканин пов'язані з гуморальними або опосередкованими клітинами реакціями на власні складові тіла. Термін "алергічна хвороба", використаний тут, означає будь-які симптоми, пошкодження тканин або втрату тканинної функції внаслідок алергії. Термін "артритна хвороба", використаний тут, означає будь-яку з великої родини хвороб, що характеризуються запальними ураженнями суглобів різноманітної етіології. Термін "дерматит", використаний тут, означає будь-яку з великої родини хвороб шкіри, що характеризуються запаленням шкіри різноманітної етіології. Термін "відторгнення трансплантату", використаний тут, означає будь-яку імунну реакцію, спрямовану проти пересадженої тканини (включаючи орган та клітини (наприклад, кістковий мозок)), що характеризуються втратою функції пересадженої та оточуючих тканин, болем, пухлинами, лейкоцитозом та тромбоцитопенією.

Згідно з представленим винаходом запропоновано також спосіб модулювання рівнів цАМФ у ссавця, а також спосіб лікування хвороб, що характеризуються підвищеними рівнями цитокінів.

Термін "цитокін", використаний тут, означає будь-який секретований поліпептид, що впливає на функції інших клітин та модулює взаємодії між клітинами у імунній або запальній реакції. Цитокіни включають, але без обмеження, монокіни, лімфокіни та хемокіни незалежно від того, які клітини продукують їх. Наприклад, монокін звичайно розглядають як продукований та секретований моноцитом, однак, багато інших клітин продукують монокіни, як-то природні клітини-кілери, фібробласти, базофіли, нейтрофіли, ендотеліальні клітини, астроцити мозку, стромальні клітини кісткового мозку, епідермальні кератиноцити та В-лімфоцити. Лімфокіни звичайно розглядають як продуковані клітинами лімфоцитів. Приклади цитокінів включають, але без обмеження, інтерлейкін-1 (ІЛ-1), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлин альфа (ФНПА), та фактор некрозу пухлин бета (ФНПВ).

Згідно з представленим винаходом запропоновано крім того спосіб зменшення рівнів ФНП у ссавця, який включає застосування ефективної кількості сполуки структурної формули (II) до ссавця. Термін "зменшення рівнів ФНП", використаний тут, означає:

а) зменшення надлишкових рівнів ФНП in vivo у ссавця до нормальних рівнів або нижче нормальних рівнів інгібуванням вивільнення in vivo ФНП усіма клітинами, включаючи, але без обмеження, моноцити або макрофаги; або

б) індукування регулювання зі зниженням, на рівні трансляції або транскрипції надлишкових рівнів ФНП in vivo у ссавця до нормальних рівнів або нижче нормальних рівнів; або

с) індукування регулювання зі зниженням, інгібуванням безпосереднього синтезу ФНП як посттрансляційного результату.

Більш того, сполуки представленого винаходу корисні при пригніченні активації запальних клітин. Термін "активація запальних клітин", використаний тут, означає індукування стимулами (включаючи, але без обмеження, цитокіни, антигени або автоантитіла) проліферативної клітинної реакції, продукування розчинних посередників (включаючи, але без обмеження, цитокіни, оксигенові радикали, ферменти, простакоїди, або вазоактивні аміни), або експресію поверхнею клітин нових членів посередників або збільшеного їх числа (включаючи, але без обмеження, головні гістосумісні антигени або молекули адгезії клітин) у запальних клітинах (включаючи, але без обмеження, моноцити, макрофаги, Т-лімфоцити, В-лімфоцити, гранулоцити, поліморфонуклеарні лейкоцити, тучні клітини, базофіли, еозинофіли, дендритні клітини, та ендотеліальні клітини). Фахівцям зрозуміло, що активація одного або комбінації цих фенотипів у цих клітинах може призводити до початку, збереження або загострення запального стану.

Сполуки представленого винаходу також корисні при виклику релаксації гладеньких м'язів дихальних шляхів, бронхорозширенні та попередженні бронхоспазму.

Сполуки представленого винаходу тому корисні при лікуванні таких хвороб, як артритні хвороби (як-то ревматоїдний артрит), остеоартрит, артрит при подагрі, спондиліт, пов'язана з щитовидною залозою офтальмопатія, хвороба Бехчета, сепсис, септичний шок, ендотоксичний шок, грам-негативний сепсис, грам-позитивний сепсис, синдром токсичного шоку, астма, хронічний бронхіт, алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт, весняний кон'юнктивіт, еозинофільна гранульома, респіраторний дистрес-синдром дорослих (гострий) (РДСД), хронічна запальна хвороба легенів (як-то хронічна обструктивна хвороба легенів), силікоз, саркоїдоз легенів, проникаюче поранення міокарду, мозку або надзвичайні ситуації, поранення мозку або

спинного хребта внаслідок незначної травми, фіброз, включаючи цистичний фіброз, утворення келоїду, утворення шрамів тканин, атеросклероз, автоімунні хвороби, як-то системний червоний вовчак (СЧВ) та розлади при відторгненні трансплантату (наприклад, реакція трансплантату проти хазяїна (ТпХ), реакція та відторгнення алотрансплантату), хронічний гломерулонефрит, запальна хвороба кишківнику, як-то хвороба Крона та виразковий коліт, проліферативні лімфоцитні хвороби, як-то лейкозії (наприклад хронічна лімфоцитарна лейкозія; ХЛЛ) [дивися Mentz et al., Blood 88, pp.2172-2182 (1996)], та запальні дерматози, як-то atopічний дерматит, псоріаз, або кропивниця.

Сполуки представленого винаходу також корисні при лікуванні ожиріння, поодиноці або у комбінації з інгібітором ФДЕЗ, та при лікуванні і попередженні нефропатії при діабеті типу 2 [дивися Mora et al., New England Journal of Medicine, 342, p.441 (2000)]. Інгібітори ФДЕЗ відомі фахівцям. Інші приклади таких хвороб або споріднених станів включають кардіоміопатії, як-то закупорювальна серцева нестача, пірексія, кахексія, кахексія, вторинна стосовно інфекції та злоякісного новоутворення, кахексія, вторинна стосовно синдрому набутого імунodefіциту (СНІД), ССК (СНІД-споріднений комплекс), церебральна малярія, остеопороз та хвороби кісткової ресорбції, і лихоманка та міальгія внаслідок інфекції. На додаток, сполуки представленого винаходу корисні при лікуванні ерекційної дисфункції, особливо імпотенції судинного походження [Doherty, Jr. et al., патент США №6127363], діабетичної імлявості та розладів центральної нервової системи, як-то пригнічення та мултіінфарктна деменція. Сполуки представленого винаходу також мають корисність поза тим, що звичайно відомо як терапевтичне. Наприклад, представлені сполуки можуть функціонувати як консерванти трансплантатів органів [дивися Pinsky et al., J. Clin. Invest., 92, pp.2994-3002, 1993].

Селективні інгібітори ФДЕ4 також можуть бути корисними при лікуванні ерекційної дисфункції, особливо імпотенції судинного походження [Doherty, Jr. et al., Патент США №6127363], діабетичної імлявості [Kidney Int., 37, p.362. (1990); Kidney Int., 35, p.494, (1989)], та розладів центральної нервової системи, як-то мултіінфарктна деменція [Nicholson, Psychopharmacology, 101, p.147 (1990)], депресія [Eckman et al., Curr. Ther. Res., 43, p.291 (1988)], тривожність та стресові реакції [Neuropharmacology, 38, p.1831 (1991)], церебральна ішемія [Eur. J. Pharmacol., 272, p.107 (1995)], пізня дискінезія [J. Clin. Pharmacol., 16, p.304 (1976)], хвороба Паркінсона [дивися Neurology, 25, p.722 (1975); Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 26, p.421 (1999)], та предменструальний синдром. З огляду на депресію ФДЕ4-селективні інгібітори виявляють ефективність на різних тваринних моделях депресії як-то "поведінкова безвихідність" або тести Порсолта [Eur. J. Pharmacol., 47, p.379 (1978); Eur. J. Pharmacol., 57, p.431 (1979); Antidepressants; neurochemical, behavioral and clinical perspectives (Антидепресанти; нейрохімічні, поведінкові та клінічні очікування), Enna, Malick, та Richelson, eds., Raven Press, p.121 (1981)], та "тест звисаючого хвоста" [Psychopharmacology, 85, p.367 (1985)]. Результати останніх досліджень показали, що хронічне лікування in vivo багатьма з антидепресантів збільшує похідну від мозку експресію ФДЕ4 [J. Neuroscience, 19, p.610 (1999)]. Тому селективний інгібітор ФДЕ4 можна використовувати поодиночі чи у сполученні з другим терапевтичним засобом при лікуванні чотирма головними класами антидепресантів: електроконвульсивні процедури, інгібітори моноаміноксидази, та селективні інгібітори ресорбції серотоніну чи норепінефрину. Селективні інгібітори ФДЕ4 також можуть бути корисними при модулюванні бронхорозширювальної активності прямою дією на клітини бронхіальних гладеньких м'язів для лікування астми.

Селективні інгібітори ФДЕ4 представленого винаходу також можна використовувати при лікуванні безплідності у самиць та самців. Представлені інгібітори ФДЕ4 підвищують рівні цАМФ у гранульозних клітинах, а тим посилюють гонадотропінову індукцію овуляційного та ооцитного визрівання [Tsafiriri et al., Dev. Biol., 178, pp.393-402 (1996)]. До того ж представлені інгібітори ФДЕ4 можна використовувати при лікуванні безплідного спарювання, що має ненормальні параметри сперми посиленням рухомості сперми без виклику акросомної реакції [дивися Fosch et al., Hum. Reprod., 13, pp.1248-1254 (1998)].

Сполуки та фармацевтичні композиції, придатні для використання згідно з представленим винаходом включають ті, де активний інгредієнт застосовують до ссавця у ефективній кількості для досягнення мети його призначення. Точніше, "терапевтично ефективна кількість" означає кількість, ефективну при попередженні розвитку існуючих симптомів лікованого суб'єкту або їх полегшення. Визначення ефективної кількості добре відоме фахівцям, особливо у світлі запропонованого тут детального розкриття.

Термін "ссавець", використаний тут, включає самиць та самиць і охоплює людину, домашніх тварин (наприклад, котів, собак), худобу (наприклад, велику рогату худобу, коней, свиней), та диких тварин (наприклад, приматів, великих кішок, зоологічних видів).

Термін "терапевтично ефективна доза" стосується такої кількості сполуки, що забезпечує потрібну дію. Токсичність та терапевтичну ефективність таких сполук можна визначити стандартними фармацевтичними процедурами у культурах клітин або експериментальних тваринах, наприклад, для визначення ЛД₅₀ (летальна доза для 50% популяції) ЕД₅₀ (доза, терапевтично ефективна для 50% популяції). Співвідношення доз між токсичною та терапевтичною діями є терапевтичним індексом, який виражено як співвідношення між ЛД₅₀ та ЕД₅₀. Сполуки, які виявляють високі терапевтичні індекси, є кращими. Отримані з таких даних результати можна використовувати для визначення меж доз для використання людиною. Дозування таких сполук переважно знаходиться в межах перехідних концентрацій, що включають ЕД₅₀, з малою токсичністю чи її відсутністю. Дозування може варіювати в цих межах залежно від дозування, застосовуваної форми та використовуюваного шляху вживання.

Точна композиція, шлях вживання та дозування може вибрати конкретний лікар з точки зору стану пацієнта. Величина дози та інтервал можна підбирати індивідуально для забезпечення рівнів активної групи у плазмі, які достатні для підтримання терапевтичної дії.

Як розуміють фахівці, посилення на лікування поширюється на профілактику, а також лікування вже наявного захворювання або симптомів. Зрозуміло також, що кількість сполуки винаходу, що потрібна для використання при лікуванні, змінюється залежно від природи лікованого стану, віку та стану пацієнта, а в кінцевому рахунку визначається присутнім лікарем чи ветеринаром. Звичайно, однак, застосовувані дози для лікування дорослої людини звичайно знаходяться в межах приблизно 0,001-100мг/кг на добу. Потрібну дозу можна зручно вживати як одиничну дозу або як багатократні дози, вживані з прийнятними інтервалами, наприклад як дві, три, чотири або більше субдоз на добу. На практиці лікар визначає фактичний режим дозування, який є найпридатнішим для індивідуального пацієнта, а дозування варіює залежно від віку, маси, та чутливості певного пацієнта. Вищезазначене дозування стосується пересічних ситуацій, але можуть бути окремі випадки, у яких вищі або нижчі дози є кращими, і вони знаходяться в рамках представленого винаходу.

Композиції представленого винаходу можна вживати стандартними способами для лікування позначених хвороб, як-то перорально, парентерально, кризьслизово (наприклад, сублінгвально або букально), місцево, трансдермально, ректально, інгаляціями (наприклад, назальними або глибинними легeneвими інгаляціями). Парентеральне застосування включає, але без обмеження, внутрішньовенне, інтраартеріальне, інтраперитональне, підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньооболонкове та внутрішньосуглобове. Парентеральне застосування також можна здійснити, використовуючи техніку високого тиску, типу POWDERJECT™.

Для букального вживання композиція може бути у формі таблеток або пастилок, створених звичайними способами. Наприклад, таблетки та капсули для перорального вживання можуть містити звичайні ексципієнти, як-то зв'язувальні засоби (наприклад, сироп, камедь акації, желатин, сорбіт, трагакант, клей з крохмалю або полівінілпіролідон), наповнювачі (наприклад, лактоза, цукор, мікрокристалічна целюлоза, кукурудзяний крохмаль, фосфат кальцію або сорбіт), змащувальні засоби (наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота, тальк, поліетиленгліколь або діоксид силіцію), дезинтегранти (наприклад, картопляний крохмаль або натрій-гліколят крохмалю), або змочувальні засоби (наприклад, лаурилсульфат натрію). Таблетки можуть бути покритими способами, добре відомим в рівні техніки.

Альтернативно, сполуки представленого винаходу можуть бути у складі пероральних рідких препаратів як-то водні або масляні суспензії, розчини, емульсії, сиропи, або еліксири, наприклад. Більш того, композиції, що містять ці сполуки можуть бути представленими як сухий продукт для відтворення водним або іншим придатним носієм перед використанням. Такі рідкі препарати можуть містити звичайні добавки, як-то суспендувальні засоби, як-то сироп сорбіту, метилцелюлоза, сироп глюкози/цукру, желатин, гідроксіетилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гель стеарату алюмінію, та гідрогеновані харчові жири; емульгатори, як-то лецитин, моноолеат сорбіту або камедь акації; неводні носії (які можуть включати харчові олії), як-то мигдальна олія, фракціонована кокосова олія, масляні естери, пропіленгліколь, та етиловий спирт; і консерванти, як-то метил- або пропіл-п-гідроксibenzoат та сорбінова кислота.

Такі препарати також можна створювати як супозиторії, наприклад, що містять звичайні основи супозиторію, як-то какао масло або інші гліцериди. Композиції для інгаляцій звичайно можна забезпечувати у формі розчину, суспензії, або емульсії, що можна вживати як сухий порошок або у формі аерозолу, використовуючи звичайний пропелент, як-то дихлордифлуорметан або трихлорфлуорметан. Звичайні місцеві та трансдермальні композиції містять звичайні водні або неводні носії, як-то очні краплі, креми, мазі, лосьйони, та пасти, або мають форму медичного пластиру, пов'язки або мембрани.

Крім того, композиції представленого винаходу можна створювати для парентерального вживання ін'єкціями або постійним вливанням. Композиції для ін'єкцій можуть мати форму суспензій, розчинів або емульсій у масляному або водному носії і можуть містити формувальні засоби, як-то суспендувальні засоби, стабілізатори, та/або диспергувальні засоби. Альтернативно, активний інгредієнт може мати форму порошку для відтворення придатним, носієм (наприклад, стерильна, вільна від пірогену вода) перед використанням.

Композицію згідно з представленим винаходом також можна створювати як депо-препарат. Такі композиції тривалої дії можна вживати імплантацією (наприклад, підшкірно або внутрішньом'язово) або внутрішньом'язовими ін'єкціями. Відповідно, сполуки винаходу можна формувати з придатними полімерними або гідрофобними матеріалами (наприклад, емульсією у прийнятному маслі), іонообмінними смолами, або як помірно розчинні похідні (наприклад, помірно розчинна сіль).

Для використання у ветеринарії сполуку формули (II) або її нетоксичні солі вживають як придатно прийнятну композицію згідно з нормальною ветеринарною практикою. Ветеринар може легко визначити режим дозування та шлях вживання, що є найприйнятнішими для певної тварини.

Отже, згідно з ще одним аспектом винаходу запропоновано також фармацевтичну композицію, що включає сполуку формули (II), разом з її фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм. Далі згідно з представленим винаходом запропоновано спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, що включає сполуку формули (II), спосіб включає змішування сполуки формули (II) разом з її фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

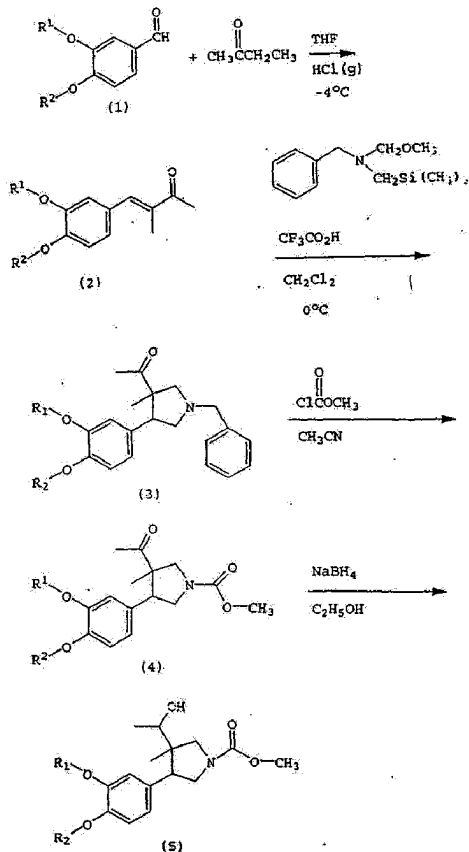
Конкретні необмежуючі приклади сполуки структурної формули (II) представлені нижче, їх синтез проводили згідно з процедурами, представленими нижче.

Звичайно, сполуки структурної формули (II) можна виготовляти за нижченаведеними схемами синтезу. У кожній описаній нижче схемі, як відомо в рівні техніки, можна, де необхідно, застосовувати протектувальні групи згідно з загальними принципами синтетичної хімії. Ці протектувальні групи видаляють на кінцевих етапах синтезу в основних, кислотних, або гідролітичних умовах, які добре відомі фахівцям. Застосуванням прийнятних обробки та протестування будь-яких хімічних функціональних груп синтез сполук структурної формули (II), не

описаний тут конкретно, можна здійснити способами, що аналогічні описаним нижче схемам.

Якщо не сказано інше, усі вихідні матеріали отримали від комерційних постачальників та використовували без наступної очистки. Усі реакційні суміші та хроматографічні фракції аналізували тонкошаровою хроматографією на 250-мм силікагелевих пластинах, з візуалізацією УФ (ультрафіолетовим) світлом з забарвленням I₂ (йод). Продукти та інтермедіати очищали флеш-хроматографією, або обернено-фазовою ВЕРХ.

Сполуки загальної структурної формули (II) можна виготовляти, наприклад, спершу реакцією дизаміщеного бензальдегіду (1) з 2-бутаном, далі притримуючися схеми реакцій, ілюстрованої нижче. Інші синтетичні шляхи також відомі та доступні фахівцям. Наприклад, [дивися Feldman et al. Патент США №5665754], наданий як посилання, для різних індивідуальних реакцій та способи синтезу, що розкриті у розділах Інтермедіати та Приклади, представлених далі.



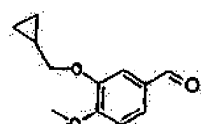
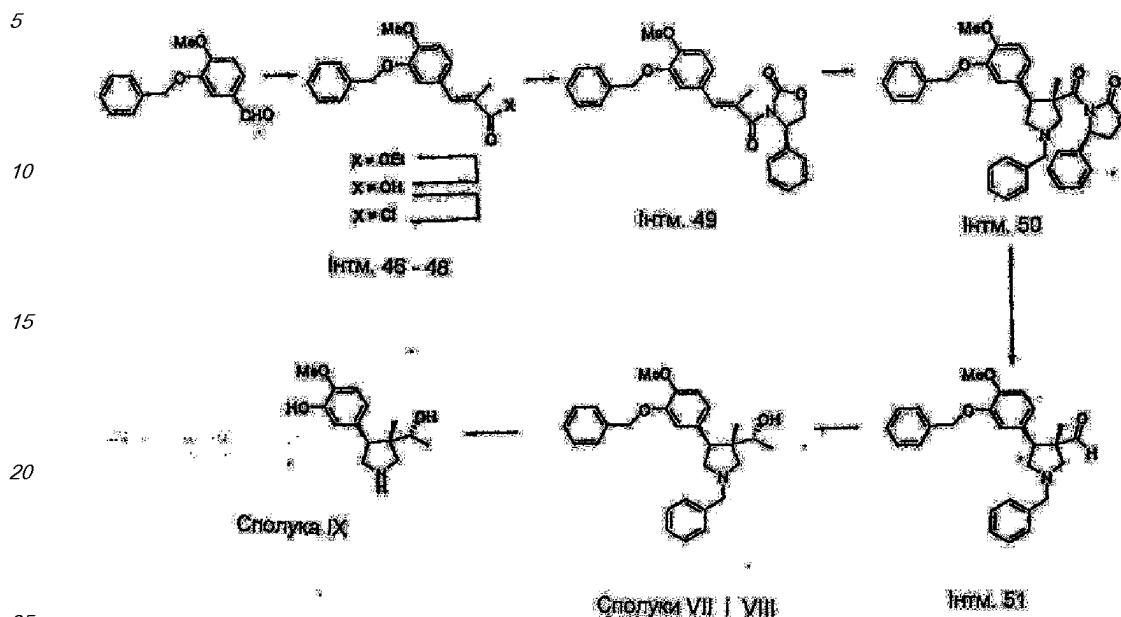
Визначена схема реакцій забезпечує сполуку (5) структурної формули (II), де R¹ та R² визначаються вихідним бензальдегідом, R¹ - c(=o)och, R⁴ - гідроген, R⁵ - метил, R⁶ - гідроген, R⁷ - метил, а R¹⁰ - гідроген. Належний відбір вихідних матеріалів або проведення реакцій конверсії на сполуці забезпечують сполуки загальної структурної формули (II), що мають інші перераховані замісники R¹-R⁷ та R¹⁰.

Наступне ілюструє синтез різних інтермедіатів та сполук структурної формули (II). Наступні приклади представлені для ілюстрації, а не як обмежувальні. У наведених структурах у випадку зв'язку без замісника, замісником є метил, наприклад:



Де замісник не визначено, як приєднаний до атому карбону або нітрогену, треба розуміти, що атом карбону містить прийнятне число атомів гідрогену.

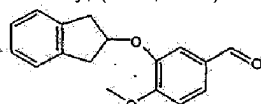
Використано також скорочення, які добре відомі фахівцям, наприклад, "Me" для метилу, "OMs" для мезилату, "Ph" для фенілу, "CH₂Cl₂" для метиленхлориду, "NaOH" для гідроксиду натрію, "EtOAc" для етилацетату, "NH₄OH" для гідроксиду амонію, "MeOH" для метанолу, "LiOH" для гідроксиду літію, "CsCO₃" для карбонату цезію, "H₂" для газуватого водню, "ТФОК" для трифлуороцтової кислоти, "OAc" для ацетату, "Ac" для ацетилу, "трет-Бу" для третинного бутілу, "нас." для насиченого, "ммоль" для мілімоля, "екв" для еквіваленту, "M" для молярності, та "N" для нормальності.



Інтермедіат 1

3-циклопропілметокси-4-метоксибензальдегід

Розчин 3-гідрокси-4-метоксибензальдегіду (400г, 2,53моль) та бромметилциклопропану (426г, 3,2моль) у 1л диметилформаміду (ДМФ) перемішували з карбонатом калію (K_2CO_3) (483г, 3,5моль) при 55°C протягом 3,5 годин. Далі додавали 1л води, суміш охолоджували на льоді та відфільтровували інтермедіат 1 як білу тверду речовину, (535г, 99%). m/z 207 (MH^+).



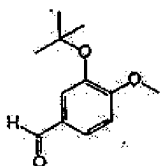
Інтермедіат 2

3-(індан-2-ілокси)-4-метоксибензальдегід

Спосіб Міцунобу

Розчин 3-гідрокси-4-метоксибензальдегіду (15,2г, 100ммоль, 1екв.), 2-інданолу (12,1г, 90ммоль, 0,9екв.), та трифенілфосфіну (26,2г, 100ммоль, 1екв.) у сухому ТГФ (300мл) обробляли краплями діізопропілазодикарбоксилатом (ДІАК) (19,6мл, 100ммоль, 1екв.). Реакційну суміш перемішували при кипінні під зворотним холодильником протягом 16 годин, далі охолоджували та розбавляли діетиловим етером (500мл). Розчин промивали водою (2× 150мл), 1M NaOH (4× 125мл), та насиченим хлоридом натрію (NaCl) (2× 100мл), сушили сульфатом натрію, та концентрували до сиропу, що тверднув при стоянні. Тверду речовину суспендували у Et_2O (350мл) та перемішували протягом ночі для забезпечення малих частинок. Тверду речовину збирали вакуумним фільтруванням та перекристалізовували з етанолу/води (21,4г). Етерний фільтрат концентрували та очищали флеш-хроматографією (силікагель, колонка Biotage KP-Sil, 5см, елюювали 25% етилацетатом у гептані), одержавши додаткові 5г інтермедіату 2.

^1H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$) δ : 9,35 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,25-7,16 (m, 4H), 6,97 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,29-5,22 (m, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,45 (dd, $J=16,7, 6,6$ Гц, 2H), 3,24 (dd, $J=16,7, 3,6$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75МГц, $CDCl_3$) δ : 190,9, 155,5, 147,9, 140,4, 0,0, 126,9, 126,8, 124,7, 112,1, 111,0, 78,9, 1, 39,7.

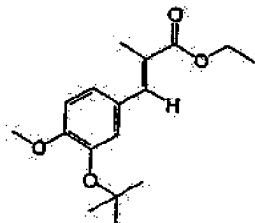


Інтермедіат 3

3-(трет-бутокси)-4-метоксибензальдегід

До перемішаного розчину ізованіліну (30,4г, 200ммоль) у CH_2Cl_2 (200мл) при кімнатній температурі під шаром азоту додавали (2-аза-1-(трет-бутокс)-3-метилбут-1-еніл)(метилетил)амін (сирий, 40мл, приблизно 200ммоль) як алкілувальний засіб. Кожні 2 години додавали наступний молярний еквівалент алкілувального засобу, доки не додали загалом 5 еквівалентів. Реакційну суміш перемішували ще 16 годин. ТШХ у 3/7 ЕЮАс/гексані показала, що реакція завершилася приблизно на 80%. Суміш розбавляли CH_2Cl_2 (500мл) та промивали 3М NaOH (4× 300мл) для видалення непрореагуваного ізованіліну. Органічні речовини сушили сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували у вакуумі до сирого коричневого масла, яке флеш-хроматографували у 3/1 гексані/ЕЮАс та сушили у вакуумі, одержавши чистий інтермедіат 3 (22,6г, 54%).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) 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).



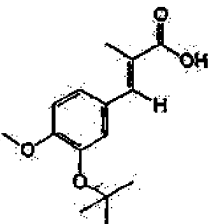
Інтермедіат 4

етиловий естер(2Е)-3-(3-трет-бутокс-4-метоксифеніл)-2-метилакрилової кислоти

Спосіб Гомера-Еммонса

До перемішаного розчину триетил 2-фосфонопропіонату (25,6мл, 119,4ммоль) у ТГФ (120мл) при 0°C під шаром азоту додавали шприцом краплями гексаметилдисиліламід літію (1М у ТГФ, 114мл, 114ммоль). Через 30 хвилин через канюлю додавали розчин інтермедіату 3 (22,6г, 108ммоль) у ТГФ (40мл). Через 2 години при 0°C ТШХ у 4/1 гексані/ЕЮАс показала завершення реакції. Реакційну суміш частково концентрували роторним випарником та розподіляли між EtOAc (500мл; та водою 500мл). Органічні речовини промивали насиченим NaCl (500мл), сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Сирий продукт флеш-хроматографували у 9/1 гексані/EtOAc, отримавши після концентрування у вакуумі. Інтермедіат 4 (34,1г, 98%).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) 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).



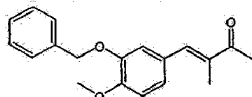
Інтермедіат 5

(2Е)-3-(3-трет-бутокс-4-метоксифеніл)-2-метилакрилова кислота

Спосіб гідролізу гідроксидом літію

До перемішаного розчину інтермедіату 4 (34,1г, 116ммоль) у діоксані (116мл) при кімнатній температурі під шаром азоту додавали розчин моногідрату LiOH (5,87г, 140ммоль) у вод (116мл). Реакційну суміш гріли при 80°C протягом 2 годин, далі давали охолонути до кімнатної температури. Реакційну суміш далі розподіляли між EtOAc (400мл) та 1М фосфатною кислот (H_3PO_4) (400мл). Органічні речовини виділяли, промивали водою (400мл) та насиченим NaCl (400мл), сушили сульфатом магнію, фільтрували, та концентрували у вакуумі, отримавши інтермедіат 5 як білу тверду речовину (28,2г, 92%).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) 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).



Інтермедіат 6

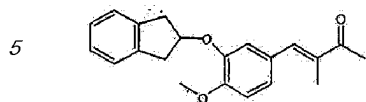
(Е)-4-(3-бензилокси-4-метоксифеніл)-3-метилбут-3-ен-2-он

Спосіб каталізованої кислотою альдольної конденсації

Розчин наявного у продажу 3-бензилокси-4-метоксибензальдегід (34г, 0,14ммоль, 1екв.) та 2-бутанону (50мл, 0,56ммоль, 4екв.) у сухому ТГФ (50мл) охолоджували до -4°C. Газуватий гідрогенхлорид попускали через добре перемішуваний розчин протягом кількох хвилин, та реакційну суміш закривали і зберігали при -4°C протягом 16 годин. Суміш виливали у добре перемішуваний льодяний розчин насиченого гідрокарбонату натрію (приблизно 2л). Якщо необхідно, pH доводили до величини менше 7 насиченим NaHCO_3 та суміш екстрагували EtOAc (3× 300мл). Шар EtOAc промивали NaHCO_3 (2× 200мл), водою (2× 200мл) та насиченим NaCl (2× 200мл), сушили сульфатом натрію, та концентрували до сиропу. Сиру суміш очищали флеш-хроматографією (силікагель,

колонка Biotage KP-Sil, 7,5× 36см, елюювали 25% EtOAc у гептані), одержавши інтермедіат 6 (29,1г, 70%).

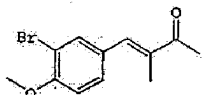
¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 7,46-7,27 (m, 6H), 7,06-6,91 (m, 3N), 3,93 (s, 3N), 2,41 (s, 3H), 1,92 (d, J=1,1Гц, 3H).



Інтермедіат 7

(E)-4-[3-(індан-2-ілокси)-4-метоксифеніл]-3-метил-бут-3-ен-2-он

10 Виготовлено з інтермедіату 2 способом каталізованої кислотою альдольної конденсації інтермедіату 6. МС-ЕР (мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 323,4 (m+1).

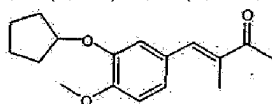


15 Інтермедіат 8

(E)-4-(3-бром-4-метоксифеніл)-3-метилбут-3-ен-2-он

Виготовлено з 3-бром-4-метоксибензальдегіду способом каталізованої кислотою альдольної конденсації інтермедіату 6.

20 ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 7,66 (d, J=2,0Гц, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 6,94 (d, J=8,6Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,06 (d, J=1,1Гц, 3H).

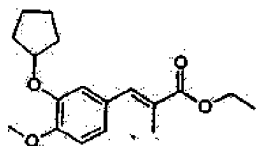


25 Інтермедіат 9

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

Виготовлено з інтермедіату 1 способом каталізованої кислотою альдольної конденсації інтермедіату 6.

30 ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 7,45 (br s, 1H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,90 (d, J=8,26Гц, 1H), 4,81-4,75, m, 1H, 3,69, s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,09 (d, J=1,1Гц, 3H), 1,98-1,79 (m, 6H), 1,56-1,50 (m, 2H).

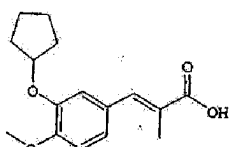


35 Інтермедіат 10

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

Виготовлено з наявного у продажу 3-циклопентил-окси-4-метоксибензальдегіду способом Гомера-Еммонса для інтермедіату 4, одержавши коричневу рідину (58,4г, 100%).

40 ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 7,64 (s, 1H), 7,01-6,96 (p, 2N), 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, 3H). МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 305,3 (m+1).

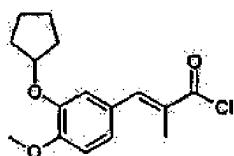


45 Інтермедіат 11

(2E)-3-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-2-метилпроп-2-енова кислота

50 Інтермедіат 10 (68,4г, 225ммоль) гідролізували способом гідролізу з використанням LiOH інтермедіату 5, отримавши інтермедіат 11 як оранжеву тверду речовину (55г, 88%).

55 ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 7,76 (s, 1H), 7,06-7,00 (p, 2N), 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). МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, негативна): Да/е 275,3 (M-1).



60 Інтермедіат 12

(2E)-3-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-2-метилпроп-2-еноїлхлорид

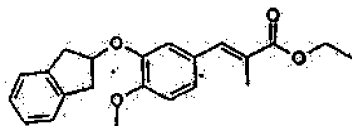
Спосіб з використанням хлорангідриду

65 До охолодженої (0°C) перемішуваної кашки інтермедіату 11 (55г, 199ммоль) у безводному CH₂Cl₂ (400мл) додавали через шприц у висушеній хлоридом кальцію атмосфері протягом 10 хвилин розчин оксалілхлориду у

CH₂Cl₂ (109мл 2,0М, 218ммоль, 1,1екв.). Спостерігали інтенсивне газовиділення. Одержаний темний розчин перемішували при 0°C протягом 15 хвилин, далі додавали через шприц каталітичну кількість ДМФ (0,3мл). Одержаний розчин перемішували при 0°C протягом 0,5 години до припинення газовиділення, далі давали

нагрітисся до кімнатної температури та перемішували протягом ночі (17 годин). Реакційну суміш розбавляли EtOAc (500мл) та обережно гасили водою (250мл). Після інтенсивного перемішування протягом 1 години, шари розділяли та органічний шар промивали водою (400мл) та розсолон (400мл), далі сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі, отримавши інтермедіат 12 як коричневу тверду речовину (57,5г, 98%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 7,96, (s, 1H), 7,11-7,02, (2H), 5,92 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,90 (s, 3N), 2,22 (s, 3N). 2,01-1,82 (c, 6H). 1,53-1,62 (c, 2H),

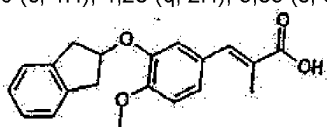


Інтермедіат 13

Етилу (2Е)-3-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-2-метилпроп-2-єноат

Виготовлено способом Гомера-Еммонса для інтермедіату 4 з інтермедіату 2.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 7,64 (d, 1H). 7,28-7,17 (m, 4H), 7,06 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,90 (d, 1N), 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).

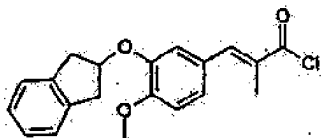


Інтермедіат 14

(2Е)-3-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-2-метил-проп-2-єнова кислота

Виготовлено з інтермедіату 13 способом гідролізу з використанням LiOH для інтермедіату 5.

¹H ЯМР (D₆-DMCO, 400МГц) δ: 7,56 (s, 1H), 7,25-7,11 (m, 5H), 7,06 (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).

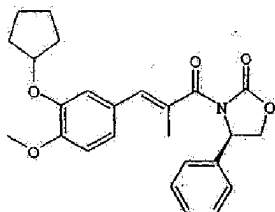


Інтермедіат 15

(2Е)-3-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-2-метилпроп-2-єноїлхлорид

Виготовлено з інтермедіату 14 способом з хлорангідридом для інтермедіату 12.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 3,01 (s, 1H), 7,29-6,93 (m, 7H), 5,23 (p, 1N), 3,39 (s, 3H), 3,42 (dd, 2H), 3,23 (dd, 2H), 2,26 (s, 3H)



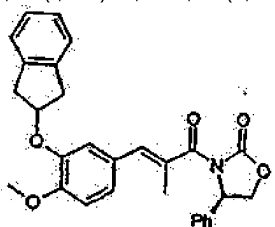
Інтермедіат 16

3-[(2Е)-3-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-2-метилпроп-2-єноїл](4R)-4-феніл-1,3-оксазолідин-2-он

Спосіб ацилювання оксазолідину

До охолодженого (-78°C) верхнього, механічно перемішуваного розчину R-фенілоксазолідину (10,0г, 61,3ммоль) у сухому тетрагідрофурани (400мл) додавали через шприц в атмосфері азоту розчин н-бутиллітію у гексанах (27мл 2,5М, 1,1екв.). Одержаний розчин перемішували при -78°C протягом 0,8 годин, далі додавали через канюлю розчин інтермедіату 12 (19,9г, 67,4ммоль, 1,1екв.) у ТГФ (100мл). Після перемішування при -78°C протягом 15 хвилин реакційній суміші давали повільно нагрітисся до 0°C протягом 40 хвилин, протягом цього часу реакційна суміш стала густою кашкою. Після перемішування при 0 °C протягом 2,5 годин, реакцію гасили насиченим водним хлоридом амонію (NH₄Cl) (300мл) та більшу частину ТГФ видаляли при зниженому тиску. Залишок далі екстрагували хлороформом (CHCl₃) (3x 700мл) та поєднані органічні шари промивали водою (300мл) та розсолон (300мл), далі сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі, отримавши приблизно 33г світло-оранжевої твердої речовини. Матеріал суспендували у 10% EtOAc у гексані (1,2л) та інтенсивно перемішували протягом ночі. Одержаний дрібний порошок збирали на лійці Бюхнера з відсмоктуванням, далі сушили у вакуумі, отримавши інтермедіат 16 як жовтувато-коричневий порошок (21,8г, 88%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,41-7,37 (р, 5Н), 7,06 (с, 1Н), 7,01-6,97 (с, 2Н), 6,86 (м, 1Н). 5,54 (т, 1Н). 4,77-4,73 (с, 2Н), ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,41-7,37 (р, 5Н), 7,06 (с, 1Н), 7,01-6,97 (с, 2Н), 6,86 (м, 1Н). 5,54 (т, 1Н). 4,77-4,73 (с, 2Н), 4,29 (т, 1Н). 3,87 (с, 3Н). 2,17 (с, 3Н), 1,97-1,82 (с, 6Н), 1,62-1,56 (с, 2Н).

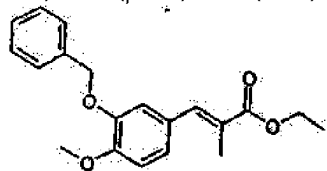


Інтермедіат 17

3-[(2E)-3-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-2-метилпроп-2-еноїл](4R)-4-феніл-1,3-оксазолідин-2-он

Виготовлено з інтермедіату 15 способом ацилювання оксазолідинону для інтермедіату 16.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,43-7,33 (м, 5Н), 7,25-7,16 (м, 4Н), 7,07-7,03 (м, 2Н), 6,89 (д, 1Н), 5,54 (дд, 1Н), 5,19 (р, 1Н), 4,74 (т, 1Н), 4,28 (дд, 1Н). 3,84 (с, 3Н), 3,38 (дд, 2Н), 3,24 (ddd, 2Н), 2,19 (д, 3Н).

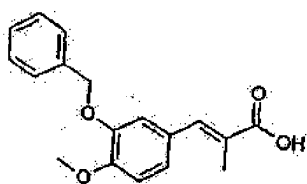


Інтермедіат 18

Етилу (2E)-3-[4-метокси-3-(фенілметокси)феніл]-2-метилпроп-2-еноат

Виготовлено з 3-бекзилокси-4-метоксибензальдегіду способом Гомера-Еммонса для інтермедіату 4.

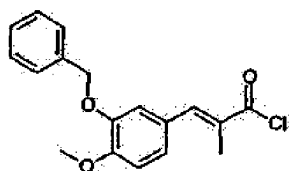
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,56 (с, 1Н), 7,44 (т, 2Н), 7,36 (т, 2Н), 7,30 (т, 1Н), 7,01 (дд, 1Н), 6,95 (д, 1Н), 6,90 (д, 1Н), 5,18 (с, 2Н), 4,24 (к, 1Н), 3,92 (с, 3Н), 1,98 (д, 3Н), 1,33 (т, 3Н).



Інтермедіат 19

(2E)-3-[4-метокси-3-(фенілметокси)феніл]-2-метилпроп-2-єнова кислота

Виготовлено з інтермедіату 18 способом гідролізу з використанням LiOH для інтермедіату 5 та використано без аналізу.

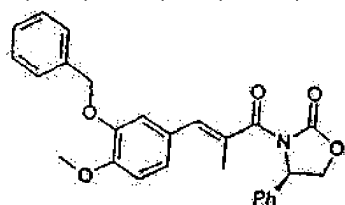


Інтермедіат 20

(2E)-3-[4-метокси-3-(фенілметокси)феніл]-2-метилпроп-2-єноїлхлорид

Виготовлено з інтермедіату 19 способом з хлорангідридом для інтермедіату 12.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,91 (с, 1Н), 7,47-7,29 (м, 5Н), 7,10 (дд, 1Н), 7,00 (д, 1Н). 6,95 (д, 1Н), 5,20 (с, 2Н), 3,95 (с, 3Н). 2,04 (с, 3Н).

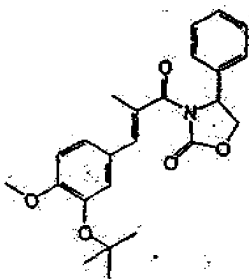


Інтермедіат 21

3-[(2E)-3-[4-метокси-3-(фенілметокси)феніл]-2-метилпроп-2-єноїл](4R)-4-феніл-1,3-оксазолідин-2-он

Виготовлено з інтермедіату 19 способом ацилювання оксазолідинону для інтермедіату 16.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,44-7,29 (м, 11Н), 7,03-6,89 (м, 3Н), 5,52 (дд, 1Н), 5,17 (с, 2Н), 4,73 (дт, 1Н), 4,27 (дд, 1Н), 3,91 (с, 3Н), 2,00 (с, 3Н).

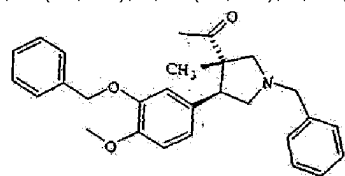


Інтермедіат 22

(2E)-3-[3-(3-трет-бутоксифеніл)-2-метилакрилоїл]-4-R-фенілоксазолідин-2-он

Виготовлено з інтермедіату 5 (25,7г, 97,2ммоль) способом ацилювання оксазолідину для інтермедіату 16, отримавши інтермедіат 22 як білувату тверду речовину (39,8г, кількісний вихід).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) 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).



Інтермедіат 23

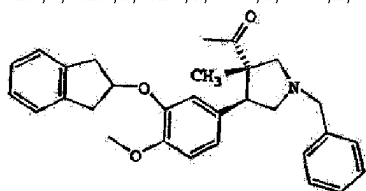
транс-(±)-1-[1-бензил-4-(3-бензилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролдин-3-іл]етанол

Циклізація азометиніліду

Розчин інтермедіату 6 (15г, 50,6ммоль, 1екв.) та N-(метоксиметил)-N-(триметилсилілметил) бензиламіну (11,9г, 50,6ммоль, 1екв.) у CH_2Cl_2 (85мл) при 0°C обробляли краплями розчином ТФОК (1М у CH_2Cl_2 , 5мл, 5,1ммоль, 0,1екв.). Після перемішування при 0 °C протягом 30 хвилин, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчин обробляли додатковим N-(метоксиметил)-N-(триметилсилілметил)бензиламіном (6г, 25,3ммоль, 0,5екв.), перемішували 1 годину при кімнатній температурі та обробляли в третій раз N-(метоксиметил)-N-(триметилсилілметил)бензиламіном (6г, 25,3ммоль, 0,5екв.). Реакційну суміш концентрували та залишок розчиняли у EtOAc (500мл). Розчин промивали 1N HCl (2x 60мл, додано 10мл насиченого NaCl), водою (250мл), 1M NaOH (250мл), водою (250мл), насиченим NaCl (2x 100мл), сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, колонка Biotage KP-Sil, 7,5x 36см, елюювали 5→ 10% діетиловим етером у дихлорметані), одержавши інтермедіат 23 як світло жовтий сироп (17,4г, 80%).

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ : 7,44-7,22 (m, 10 H), 6,81-6,72 (m, 3N), 5,14 (s, 2H), 3,86 (s, 3N), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,58 (d, J=13,0Гц, 1H), 3,08 (d, J=9,7Гц, 1H), 2,99 (dd, J=8,9, 7,8Гц, 1H), 2,74 (dd, J=9,1, 7,4Гц, 1H), 2,33 (d, J=9,7Гц, 1H), 2,15 (s, 3H), 0,68 (s, 3H).

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ : 211,3, 148,4, 147,4, 139,2, 137,2, 132,7, 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.

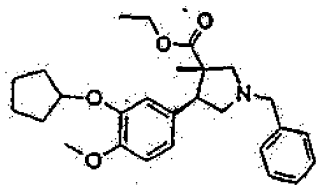


Інтермедіат 24

транс-(±)-1-[1-бензил-4-[3-(індан-2-ілокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідін-3-іл]етанол

Виготовлено з інтермедіату 7 способом циклізації азометину для інтермедіату 23.

^1H ЯМР (300МГц, 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), 3,32-3,73 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,60 (d, J=13,0Гц, 1H), 3,41-3,17 (m, 4H), 3,14 (d, J=9,7Гц, 1H), 3,05 (t, J=8,3Гц, 1H), 2,44 (t, J=8,3Гц, 1H), 2,44 (d, J=9,7Гц, 1H), 2,24 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

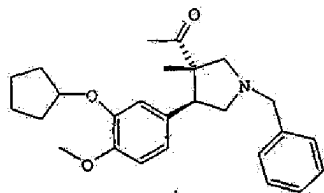


Інтермедіат 25

етиловий естер (±)-1-бензил-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-3-карбонової кислоти

Виготовлено з інтермедіату 10 реакцією циклізації азометиніліду для інтермедіату 23, одержавши янтарне масло (16,7г, 61% виходу).

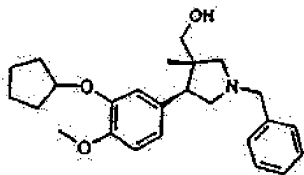
¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 7,39-7,23 (m, 5H, ароматичний), 6,91 (s, 1H, ароматичний), 6,78 (m, 2H, ароматичний), 4,75 (m, 1H), 4,18 (q, 2H, OEt), 3,86(m, 1H), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 3,75 (d, 1H, J=13,2Гц), 3,62 (d, 1H, J=13,2Гц), 3,20 (d, 1H, J=9,5Гц), 3,01 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,51 (d, 1H, J=9,5Гц), 1,9,3-1,53 (m, 8H, циклопентил), 1,28 (t, 3H, OEt), 0,9 (s, 3H, CH₃).



Інтермедіат 26

Транс-(±)-1-(1-бензил-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-3-іл)етанол

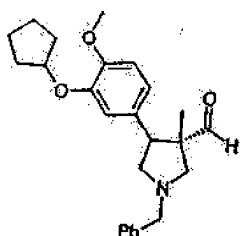
Виготовлено згідно зі способом, наведеним у Патенті США №5665754.



Інтермедіат 27 (±)-[1-бензил-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-3-іл]метанол

До перемішуваного магнітною мішалкою розчину інтермедіату 25 (9,32г, 21,3ммоль) у сухому толуолі (10мл) при 0°C додавали гідрид діізобутилалюмінію (64мл, 1,0М у CH₂Cl₂ 63,9ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0°C, далі при кімнатній температурі протягом 1 години та під кінець гасили MeOH (20мл). Розчин 1,0М гідрохлоридної кислоти (HCl) (100мл) додавали далі та суміш перемішували ще 30 хвилин. Фази розділяли та водну фазу екстрагували CH₂Cl₂ (2× 20мл). Органічні фази промивали насиченим розчином NH₄Cl, сушили безводним сульфатом натрію, далі концентрували, одержавши світло-жовте масло (8,28г, 98% виходу).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 7,31-7,14 (m, 5H, ароматичний), 6,78-6,71 (m, 3H, ароматичний), 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=9,2Гц), 2,62 (m, 1H), 3,35-2,33 (m, 2H), 1,89-1,58 (m, 8H, циклопентил), 0,52 (s, 3H, CH₃).

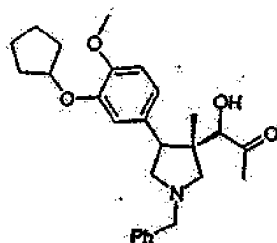


Інтермедіат 28

(±)-1-бензил-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-3-карбоксальдегід

Розчин оксалілхлориду (4,87мл, 9,73ммоль) у сухому CH₂Cl₂ (20мл) охолоджували до -78°C під шаром азоту та перемішували при обробці розчином диметилсульфоксиду (ДМСО, 1,38мл, 19,5ммоль) у CH₂Cl₂ (5мл). Спостерігали виділення газу. Після завершення додавання, розчин перемішували протягом 5 хвилин, далі додавали протягом 10 хвилин розчин інтермедіату 27 (3,5г, 8,85ммоль) у CH₂Cl₂ (10мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, обробляли триетиламіном (Et₃N) (6,7мл, 44,3ммоль) та давали нагрітися до кімнатної температури. Воду додавали до суміші та одержані фази розділяли. Водну фазу екстрагували CH₂Cl₂ (2× 50мл). Поєднані органічні фази промивали розсолон, сушили сульфатом натрію та концентрували, одержавши маслянистий продукт (3,2г, 92%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 9,63 (s, 1H, RHO), 7,34-7,21 (m, 5H, ароматичний), 6,78-6,68 (m, 3H, ароматичний), 4,73 (br. m, 1H), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 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, циклопентил), 0,74 (s, 3H, CH₃).

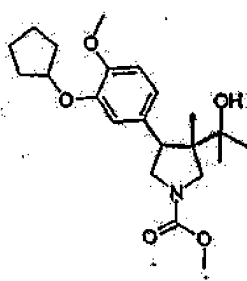


Інтермедіат 29

(±)-1-[1-бензил-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідин-3-іл]-1-гідроксипропан-2-он

До розчину етил-вінілового етеру (0,95мл, 9,91ммоль) у сухому ТГФ (4мл) при -78°C додавали 1,7М трет-бутиллітію у пентані (5,25мл, 8,93ммоль) та одержаний розчин нагрівали до 0°C. Колір розчину змінювався від жовтого до безбарвного. Одержаний вініл-аніон далі охолоджували до -78°C та додавали краплями розчин інтермедіату 28 (1,95г, 4,96ммоль) у ТГФ (10мл). Утворену суміш перемішували протягом 45 хвилин, гасили насиченим NH₄Cl (15мл) та екстрагували Et₂O (3× 30мл). Поєднані органічні екстракти сушили сульфатом натрію та концентрували. Сирий продукт розчиняли у Et₂O та обробляли концентрованою сульфатною кислотою у ділільній лійці, інтенсивно струшуючи. Розчин Et₂O промивали водою (30мл), насиченим розчином NaHCO₃ (30мл), сушили сульфатом натрію та концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, 20% EtOAc-гексани), отримавши інтермедіат 29 як оранжеве масло (1,36г, 62% виходу).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 7,34-7,27 (m, 5H, ароматичний), 6,77-6,68 (m, 3H, ароматичний), 4,75-4,72 (br, m, 1H), 4,13-4,08 (m, 1H), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 3,79-3,57 (m, 3H), 3,26 (m, 1H), 2,99 (d, 1H, J=9,2Гц), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,39 (d, 1H, J=9,2Гц) 2,25 (s, 3H, OCH₃), 1,94-1,59 (m, 8H, циклопентил), 0,69 (s, 3H, CH₃).



Приклад 1

Метилвий

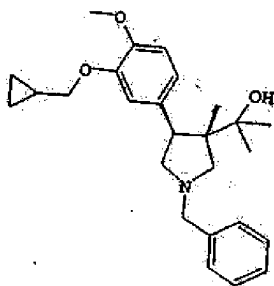
естер

(±)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-(1-гідрокси-1-

-метилетил)-3-метилпіролідин-1-карбонової кислоти

До 3,0М розчину броміду метилмагнію (0,6мл, 1,8ммоль) у Et₂O при 0°C додавали краплями шприцом розчин інтермедіату 36 (0,65г, 1,73ммоль) у сухому ТГФ (5мл). Одержану суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, далі при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш далі гасили насиченим NH₄Cl (15мл) та екстрагували Et₂O (2× 10мл). Поєднані органічні екстракти сушили сульфатом натрію та концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, 20% EtOAc-гексани, далі 50%), отримавши сполуку з прикладу 1 як оранжеве масло (0,37г, 55%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 6,83-6,77 (m, 3H, ароматичний), 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, циклопентил), 1,22 (s, 3H, CH₃), 1,07 (s, 6H, CH₃).



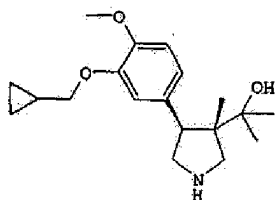
Інтермедіат 30

2-[1-бензил-4-(S)-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-(S)-метилпіролідин-3-іл]пропан-2-ол

Інтермедіат 33 (0,992г, 2,52ммоль) розчиняли у ТГФ (7,5мл) та розчин охолоджували до 0 °C. Йодид метилмагнію (3,0М у ефірі, 2,52мл, 7,6ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1,5 годин. Насичений NH₄Cl додавали та реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли EtOAc та органічний шар тричі промивали насиченим NaHCO₃, насиченим NaCl, далі сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі (0,96г, 93%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 410,5 (m+1).



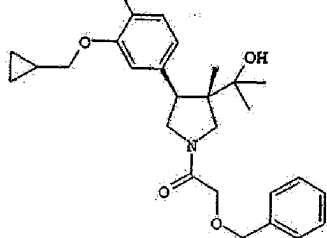
Інтермедіат 31

2-[4-(3-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-(S)-метилпіролідін-3-іл]пропан-2-ол

Інтермедіат 30 (0,96г, 2,3ммоль) розчиняли у метанолі (10мл) та розчин обробляли каталізатором Перлмана (20% Pd(OH)₂ на вугіллі, 200мг) та форміатом амонію (1,0г, 15,8ммоль). Розчин гріли до кипіння під зворотним холодильником протягом 6 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням та розчин концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у EtOAc та промивали тричі водою, насиченим NaCl, сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі, (384мг, 52%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 320,3(m+1).



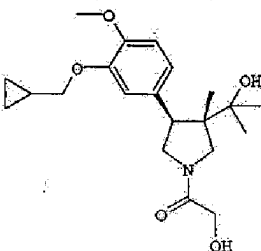
Інтермедіат 32

2-бензилокси-1-[4-(S)-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-(1-гідрокси-1-метилетил)-3-(S)-метил-піролідін-1-іл]етанол

Інтермедіат 31 (75мг, 0,23ммоль) розчиняли у CH₂Cl₂ (1мл) та розчин обробляли N,N-діізопропілетиламіном (ДІЕА) (61мкл, 0,35ммоль), далі охолоджували до 0°C. Бензилоксиацетилхлорид (55,6мкл, 0,23ммоль) додавали та розчин перемішували при 0°C протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли CH₂Cl₂ та промивали тричі 1N HCl, раз водою, тричі 6% NaHCO₃, далі сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Сирий продукт (103мг) хроматографували EtOAc/гексаном (1:1), отримавши інтермедіат 32 (21мг, 19%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 468,3 (m+1).



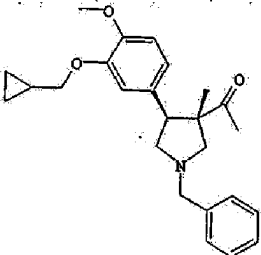
Приклад 2

1-[4-(S)-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-(1-гідрокси-1-метилетил)-3-(S)-метилпіролідін-1-іл]-2-гідроксietанол

Інтермедіат 32 (21мг, 45мкмоль) розчиняли у етанолі (95%, 2мл) та обробляли каталізатором Перлмана (20% Pd(OH)₂ на вугіллі, 20мг). Розчин піддавали дії 1 атмосфери водню протягом 20 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням та концентрували у вакуумі, одержавши сполуку з прикладу 2 (15мг, 88%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електроорозпиленням, позитивна): Да/е 378,4 (m+1).

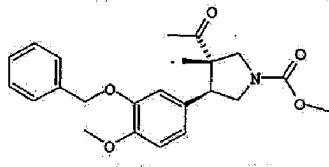


Інтермедіат 33

1-[1-бензил-4-(S)-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-(S)-метилпіролідін-3-іл]етанон

Оксалілхлорид (2,0М у CH_2Cl_2 1,35мл, 2,7ммоль) додавали до CH_2Cl_2 (4мл) та розчин охолоджували до -60°C . Розчин ДМСО (0,36мл, 5,0ммоль) у CH_2Cl_2 (1,5мл) додавали повільно. Цей розчин перемішували протягом 5 хвилин, далі додавали до розчину інтермедіат 66 (1,06 г, 2,7ммоль) у розчині CH_2Cl_2 (7,5мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при -60°C , далі гасили Et_3N (1,9мл). Суміші давали нагрітися до кімнатної температури, розбавляли водою та після інтенсивного перемішування протягом кількох хвилин шари розділяли. Органічний шар промивали тричі 1Н HCl , тричі 6% NaHCO_3 , далі сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Інтермедіат 33 збирали та використовували без очистки, (0,992г, 93%).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 392,4 (m+1).



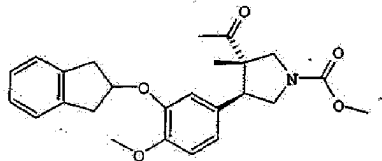
Інтермедіат 34

Метилловий естер транс-(±)-[3-ацетил-4-(3-бензилокси-4-метоксифеніл)-3-метил]піролідін-1-карбонової кислоти

Розчин інтермедіату 23 (17,4г, 40,5ммоль, 1екв.) у ацетонітрилі (150мл) обробляли метилхлорформіатом (15,6мл, 202,5ммоль, 5екв.), далі перемішували при кипінні під зворотним холодильником 1 годину. Реакційну суміш концентрували та залишок очищали флеш-хроматографією (силікагель, колонка Biotage KP-Sil, 7,5× 36 см, елюювали 50-60% EtOAc у гептані), одержавши інтермедіат 34 як безбарвний сироп (13,7г, 85%).

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ : 7,42-7,27 (m, 5H), 6,82 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 1H), 6,69 (br d, $J=8,3\text{Гц}$, 1H), 6,63 (d, $J=1,8\text{Гц}$, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (dd, $J=16,3$, 11,0Гц, 1H), 3,73 (br s, 3H), 3,24-3,12 (2 d, $J=31$, 11,0Гц, 1H), 2,09-2,01 (2 s, 3H), 0,84 (s, 3H).

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ : 210,0/209,8, 155,2, 149,0, 147,5, 137,0, 130,5/130,0, 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, 50,2/50,0, 48,4/48,0, 26,3, 17,5



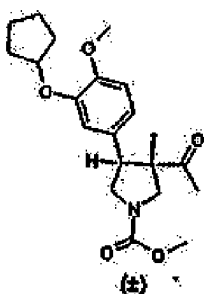
Інтермедіат 35

Метилловий естер транс-(±)-3-ацетил-4-[3-(індан-2-ілокси)-4-метоксифеніл]-3-метил піролідін-1-карбонової кислоти

Виготовлено з інтермедіату 24 способом з використанням метилхлорформіату для інтермедіату 34.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ : 7,24-7,16 (m, 4H), 6,82 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 1H), 6,75-6,72 (m, 2H), 5,18-5,10 (m, 1H), 3,91 (t, $J=11,2\text{Гц}$, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77-3,65 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,42-3,16 (m, 5H), 2,17 (d, $J=6,8\text{Гц}$, 3H), 1,04 (s, 3H).

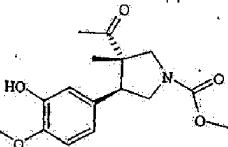
^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ : 210,1/209,9, 155,3, 149,4, 146,9/146,8, 140,5/140,4, 130,5/130,0, 126,7, 124,7, 121,3/121,1, 116,1/115,8, 111,9, 79,2, 58,2/57,4, 55,9, 54,7/54,2, 52,6, 50,2/50,0, 48,5/48,1, 39,7, 26,6/26,5, 17,8.



Інтермедіат 36

Метилловий естер транс-(±)-3-ацетил-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-1-карбонової кислоти

Виготовлено згідно зі способом, наведеним у патенті США №5665754. Рацемічна форма інтермедіату 46.



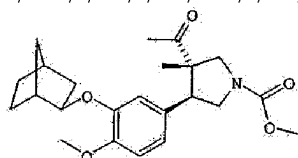
Інтермедіат 37

Метилловий естер транс-(±)-[3-ацетил-4-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-3-метил]піролідин-1-карбонової кислоти

Розчин інтермедиату 34 (8,7г, 21,9ммоль) у етанолі (50мл) струшували протягом 16 годин в атмосфері водню (50фунт/кв.дюйм) у присутності паладію на вугіллі як каталізатору (0,5г, 10% Pd/C). Каталізатор відфільтровували через шар діатомової землі, а потім через мембранний фільтр 0,22мкм. Фільтрат концентрували у вакуумі, одержавши інтермедіат 37 як прозорий сироп (6,5г, 97%).

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ : 6,79 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 1H), 6,74 (d, $J=1,8\text{Гц}$, 1H), 6,63 (br d, $J=8,3\text{Гц}$, 1H), 6,04 (br s, 1H), 3,96-3,85 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,75/3,73 (2 s, 3H), 3,74-3,59 (m, 3H), 3,36/3,26 (2 d, $J=11,2/11,0\text{Гц}$, 1H), 2,17/2,15 (2 s, 3H), 1,01 (s, 3H).

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ : 210,0/209,8, 155,3, 145,9/145,8, 145,5, 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.



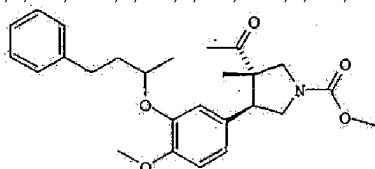
Інтермедіат 38

Метилловий естер

транс-3-ацетил-4-[екзо-3-(дицикло[2,2,1]гепт-2-ил-окси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідин-1-карбонової кислоти
Виготовлено способом Міцунобу для інтермедиату 2 з інтермедиату 37 та ендонорборнеолу (36% виходу).

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ : 6,80 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 1H), 6,66 (d, $J=9,0\text{Гц}$, 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 (2 d, $J=11,2/10,8\text{Гц}$, 1H), 2,47 (br s, 1H), 2,32 (br s, 1H), 2,17/2,15 (2 s, 3H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,63-1,45 (m, 3H), 1,28-1,08 (m, 3H), 1,02/1,01 (2 s, 3H).

^{13}C ЯМР (75МГц, 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, 115,6/115,4/115,3/115,2, 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.



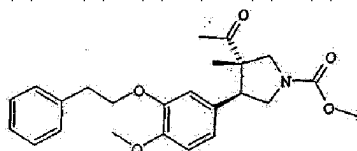
Інтермедіат 39

Метилловий естер

транс-[3-ацетил-4-[4-ацетокси-3-(1-метил-3-фенілпропокси)феніл]-3-метилпіролідин-1-карбонової кислоти
Виготовлено способом Міцунобу для інтермедиату 2 з інтермедиату 37 та 4-феніл-2-бутанолу.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ : 7,29-7,15 (m, 5H), 6,82 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 1H), 6,72-6,63 (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, $J=11,2, 3,0/10,9, 3,9\text{Гц}$, 1H), 2,88-2,69 (m, 2H), 2,18-2,06 (m, 4H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,33/1,31 (2 d, $J=2,3/2,3\text{Гц}$, 3H), 1,01/0,99 (2 s, 3H).

^{13}C ЯМР (75МГц, 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.

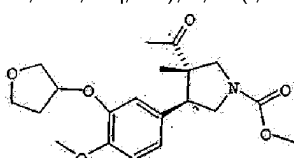


Інтермедіат 40

Метилловий естер транс-(±)-3-ацетил-4-(4-метокси-3-фенетилоксифеніл)-3-метилпіролідин-1-карбонової кислоти

Виготовлено способом Міцунобу для інтермедиату 2 з інтермедиату 37 та 2-фенілетанолу.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ : 7,36-7,23 (m, 5H), 6,82 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 1H), 6,70 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,18 (t, $J=7,5\text{Гц}$, 2H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,76-3,61 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,40/3,27 (2d, $J=11,2/10,9\text{Гц}$, 1H), 3,15 (t, $J=7,5\text{Гц}$, 2H), 2,16/2,12 (2s, 3H), 1,00 (s, 3H).



Інтермедіат 41

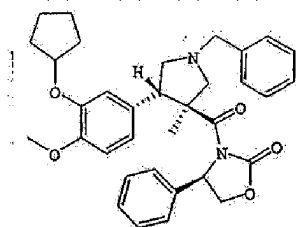
Метилловий естер

транс-3-ацетил-4-[метокси-3-(тетрагідрофуран-3-ілокси)феніл]-3-метилпіролідин-1-карбонової кислоти

Виготовлено способом Міцунобу для інтермедіату 2 з інтермедіату 37 та 3-гідрокситетрагідрофурану.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ : 6,85-6,63 (m, 3N), 4,92-4,88 (m, 1H), 4,07-3,62 (m, 8H), 3,84 (s, 3N), 3,75 (s, 3H), 3,39-3,29 J=11,2/10,2Гц, 1H), 2,19-2,14 (m, 5H), 1,02 (br s, 3H).

^{13}C ЯМР (75МГц, CDCl_3) δ : 210,0/209,9. 155,4, 149,5, 146,54, 130,0, 121,6/121,5, 116,4/116,4/116,3, 112,0, 111,0, 78,9, 73,0, 67,2, 58,1/57,3, 55,9, 54,7/54,3, 52,6, 50,1/50,9, 48,4/48,0, 33,0, 26,6, 17,8.

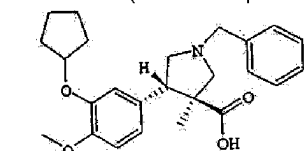


Інтермедіат 42
(4R)-3-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-ацетил-1-бензилпіролідін-3-іл]карбоніл-4-феніл-1,3-оксазолідін-2-он

До охолодженої (-4°C), перемішуваної кашки ацилоксазолідинону (9,30г, 22,8ммоль) та N-(метоксиметил)-N-(триметилсилілметил)бензиламіну (11,7мл, 45,6ммоль, 2екв.) у CHCl_3 (65мл) додавали через шприц в атмосфері азоту розчин ТФОК у CH_2Cl_2 (4,6мл 1,0М, 4,6ммоль, 0,2екв.). Одержану кашку перемішували приблизно при 0°C протягом 4 годин, далі приблизно при 15°C протягом ночі (водяна баня). Одержаний непрозорий розчин далі знов охолоджували до -4°C , обробляли через шприц додатковою порцією N-(метоксиметил)-N-(триметилсилілметил)бензиламіну (5,9мл, 22,8ммоль, 1екв.) та перемішували протягом більше 5 годин, протягом цього часу реакційна суміш стала гомогенною. ТШХ (5% Et_2O у CH_2Cl_2) показала завершеність реакції. Більшу частину CHCl_3 видаляли при зниженому тиску та залишок розбавляли EtOAc (250мл) і промивали послідовно 1Н водною HCl (2x 50мл), 1Н водним NaOH (50мл) та розсолем (50мл). Органічний шар далі сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі, одержавши оранжеву напівтверду речовину (13,9г). Очистка флеш-хроматографією на силікагелі (2% ефіру у CH_2Cl_2) дала головний діастереомер як білу піну (8,25г, 65%). Діастереомерна селективність приблизно 1,0:1 (ВЕРХ).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,42-7,21 (p, 10N), 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).

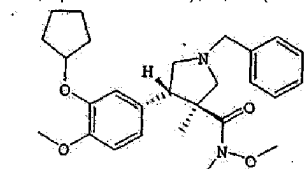
МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 555,2 (m+1).



Інтермедіат 43
(3S,4S)-1-бензил-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-3-карбонова кислота

Суспензію пероксиду літію (0,5г, 10,8ммоль) у воді-ТГФ (1:1, 6мл) додавали до розчину інтермедіату 42 (3,0г, 5,4ммоль) у воді-ТГФ (3:1, 30мл) при 0°C під шаром азоту. Суспензія солюбілізувалася негайно. Через 1 годину перемішування при 0°C для гасіння надлишку пероксиду додавали водний розчин сульфату натрію (1,5Н, 12мл) та ТГФ видаляли при зниженому тиску. Основний залишок екстрагували трьома порціями по 30 мл CH_2Cl_2 . Водну фазу підкислювали до рН1 водним 1,0Н розчином HCl та екстрагували трьома порціями по 30 мл Et_2O . Ефірні екстракти сушили сульфатом натрію, концентрували при зниженому тиску та використовували без подальшої очистки.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ : 10,73 (br. s, 1H, COOH), 7,69 (br. s, 2H, ароматичний), 7,38-7,36 (m, 3H, ароматичний), 6,78 (s, 1H, ароматичний), 6,69 (m, 2H, ароматичний), 4,71 (br. s, 1H), 4,51-4,48 (m, 2H), 4,24-4,11 (br. s, 2H), 4,08-3,88 (br. s, 1H), 3,76 (s, 3H, OCH_3), 3,54 (br. s, 1H), 3,1 (br. s, 1H), 1,83-1,52 (m, 8H, циклопентил), 1,05 (br. s, 3H, CH_3).

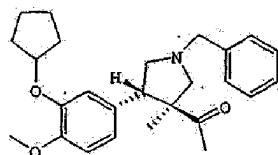


Інтермедіат 44
Метоксиметиламід (3S,4S)-1-бензил-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-3-карбонової кислоти

Інтермедіат 44 виготовляли з інтермедіату 43 (2,1г, 4,98ммоль), 1,1'-карбонілдіімідазолу (0,89г, 5,47ммоль) гідрохлориду та N,O-диметилгідроксиламіну (0,73г, 7,47ммоль), отримавши інтермедіат 44 (0,9г, 40%) як білий кристалічний порошок.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ : 7,4-7,3 (m, 5H, ароматичний), 7,06 (d, 1H, J=1,7Гц, ароматичний), 6,89 (dd, 1H,

J=8,3Гц, ароматичний). 6,73 (d, 1H, J=8,3Гц, ароматичний), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,16-4,06 (m, 1H). 3,81 (s, 3H, OCH₃), 3,81-3,71 (m, 2H), 3,60 (s, 3H, OCH₃), 3,21 (s, 3H, NCH₃), 2,96 (d, 1H, J=9,6Гц), 2,91 (m, 1H), 2,78 (d, 1H, J=9,6Гц), 2,77 (m, 1H). 2,04 (s, 3H, CH₃), 1,92-1,59 (m, 8H, циклопентил), 0,94 (s, 3H, CH₃).

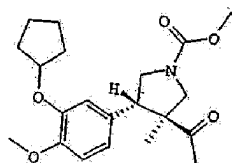


Інтермедіат 45

1-[(3S,4S)-1-бензил-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідин-3-іл]етанол.

Розчин інтермедиату 44 (0,17г, 0,43ммоль) у ТГФ (8мл) охолоджували до -78°C та обробляли метиллітієм (1,5М у ТГФ, 0,315мл, 0,47ммоль) під шаром азоту. Розчин перемішували протягом 40 хвилин при -78°C, дали гасили холодним насиченим водним розчином NH₄Cl (8мл). Суміш гексанів/CH₂Cl₂ (3:1, 8мл) додавали з інтенсивним перемішуванням. Після наступного розбавлення ще гексанами/CH₂Cl₂ (3:1, 10мл), додавали розсіл (10мл) та два шари розділяли. Водний шар промивали CH₂Cl₂ (8мл) та поєднані органічні екстракти промивали розсоллом, сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску у маслянистий продукт (154 мг, 89%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 7,39-7,24 (m, 5H, ароматичний), 6,82-6,70 (m, 3H, ароматичний), 4,74 (br. s, 1H). 3,81 (s, 3H, OCH₃), 3,78-3,58 (m, 3H), 3,14 (d, 1H, J=9,7Гц), 3,05 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,40 (d, 1H, J=9,7Гц), 2,23 (s, 3H, CH₃), 1,92-1,59 (m, 8H, циклопентил), 0,83 (s, 3H, CH₃).



Інтермедіат 46

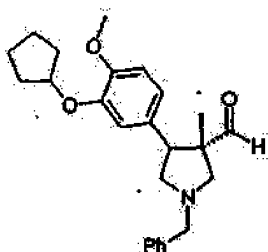
Метилловий естер (3S,4S)-3-ацетил-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідин-1-карбонової кислоти

До перемішаного розчину інтермедиату 45 (0,154г, 0,38ммоль) у безводному ацетонітрилі (10мл) додавали метилхлорформіат (0,146мл, 1,89ммоль). Розчин гріли до 80°C та кип'ятили під зворотним холодильником протягом 3 годин. Розчин далі охолоджували до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску.

Очистка обернено-фазовою ВЕРХ дала інтермедіат 46 як масло (93мг, 65%).

Питоме обертання: [A]₂₅₉²³=+2,5(c=1,0, EtOH).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 6,8 (d, 1H, J=8,0Гц, ароматичний), 6,66 (d, 1H, J=8,0Гц, ароматичний), 6,66 (s, 1H, ароматичний), 4,73 (s, 1H), 3,95-3,64 (m, 4H), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 3,74 (s, 3H, CH₃), 3,37 та 3,27 (s, 3H, CH₃), 2,17 та 2,14 (s, 3H, CH₃), 1,92-1,53 (m, 3H, циклопентил), 1,03 та 1,02 (s, 3H, CH₃).



Інтермедіат 47

(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метил-1-бензилпіролідин-3-карбальдегід

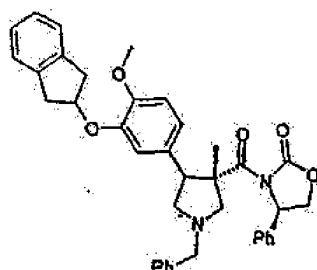
Загальний спосіб відновлення/окиснення оксазолідину

До охолодженого (-78°C), перемішаного розчину інтермедиату 42 (15,09г, 27,2ммоль) у толуолі (250мл) додавали через шприц в атмосфері азоту розчин алюмогідриду літію у тетрагідрофурані (16,3мл 1,0М, 16,3ммоль, 0,6екв.). Спостерігали інтенсивне газовиділення. Одержаний розчин перемішували при -78 °C протягом 2 годин, після чого охолоджувальну баню видаляли. Реакцію гасили послідовним додаванням води (0,62мл), 15% водного NaOH (0,62мл) та води (1,9мл). Одержаний суміші давали нагрітисся до кімнатної температури, перемішували протягом 30 хвилин, далі розбавляли Et₂O (500мл) та сушили сульфатом магнію. Фільтрування та концентрування у вакуумі дало спирт (з деякою присутністю альдегіду) як напівтверду речовину (14,8г). Цей матеріал використовували негайно без подальшої очистки. До охолодженого (-78°C), перемішаного розчину оксалілхлориду у CH₂Cl₂ (10,9мл 2,0М, 21,8ммоль, 0,8екв.) у CH₂Cl₂ (75мл) додавали через шприц в атмосфері азоту ДМСО (3,1мл, 43,5ммоль, 1,6екв.). Після перемішування при -78°C протягом 20 хвилин додавали через канюлю розчин сирого спирту у CH₂Cl₂ (75мл). Одержаний жовтий розчин перемішували при -78°C протягом 20 хвилин, далі додавали шприцом Et₃N (15,2мл, 109ммоль, 4екв.). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 20 хвилин, далі нагрівали до кімнатної температури та перемішували

протягом додаткової 1 години. Реакцію гасили додаванням розсолу (150мл), далі екстрагували CH_2Cl_2 (2×100мл). Поєднані органічні шари сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі, отримавши сирий альдегід. Очистка флеш-хроматографією на силікагелі (25% EtOAc у гексани) дала альдегід як прозоре безбарвне масло (9,8г, 92%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 9,64 (s, 1H), 7,37-7,26 (p, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 394,3 (m+1).

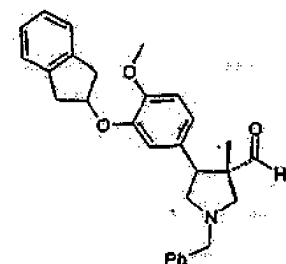


Інтермедіат 48

(4R)-3-[(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метил-1-бензилпіролідін-3-іл] карбоніл }-4-феніл-1,3-оксазолін-2-он

Виготовлено способом циклододавання азометину для інтермедіату 23 з інтермедіату 17.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,45-7,12 (m, 15H), 6,95 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,54 (dd, 1H), 5,17 (p, 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).

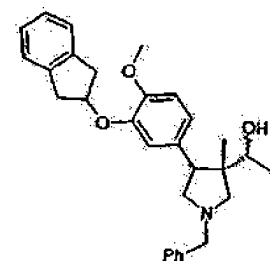


Інтермедіат 49

(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метил-1-бензилпіролідін-3-карбальдегід

Виготовлено з інтермедіату 48 способом відновлення/окиснення для інтермедіату 47.

^1H ЯМР (400МГц, 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 (p, 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).

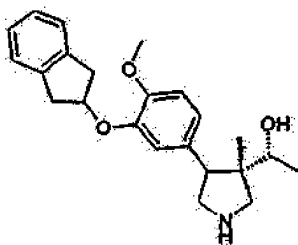


Інтермедіат 50

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метил-1-бензилпіролідін-3-іл]етан-1-ол

Потрібний, більш полярний діастереомер. Виготовлено способом додавання реактиву Грин'єра для інтермедіату 56 з інтермедіату 49.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,39-7,17 (m, 9H), 6,84-6,77 (m, 3H), 5,17 (p, 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).

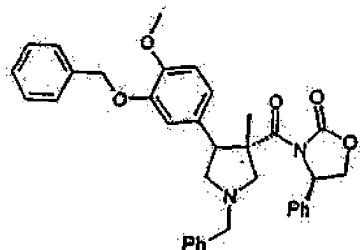


Інтермедіат 51

(1R)-1-(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідин-3-іл]етан-1-ол

Виготовлено способом дебензилювання інтермедіату 31 з інтермедіату 50.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,26-7,16 (m, 4N), 6,81 (s, 3N), 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).

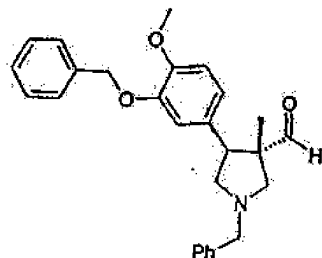


Інтермедіат 52

(4R)-3-(((3S,4S)-4-[4-метокси-3-(фенілметокси)-феніл]-3-метил-1-бензилпіролідин-3-іл)карбоніл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-2-он (Головний діастереомер)

Виготовлено способом циклододавання для інтермедіату 23 з інтермедіату 21.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,49-7,23 (m, 15N), 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).



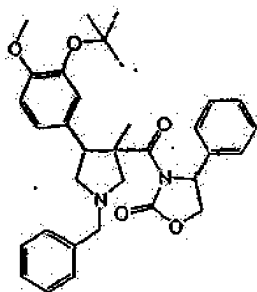
Інтермедіат 53

(3S,4S)-4-(4-метокси-3-(фенілметокси)феніл)-3-метил-1-бензилпіролідин-3-карбальдегід

Виготовлено способом відновлення/окиснення для інтермедіату 47 з інтермедіату 52.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 9,56 (s, 1H), 7,43-7,22 (m, 10N), 6,79 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 5,14 (dd, 2H), 3,86 (s, 3N), 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): m/z 416,3 ($m+1$).



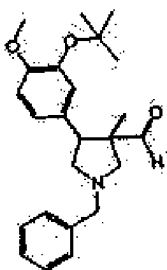
Інтермедіат 54

3-[1-бензил-4-S-(3-трет-бутоксифеніл)-3-S-метилпіролідин-3-карбоніл]-4-R-фенілоксазолідин-2-он

До перемішаного розчину інтермедіату 22 (39,8г, 97ммоль) у CHCl_3 (292мл) при 0°C під шаром азоту додавали N-(метоксиметил)-N-(триметилсилілметилбензиламін (49,5мл, 194ммоль), а потім ТФОК (1М у CHCl_3 9,7мл, 9,7ммоль). Кашці давали нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. ТШХ у 2/3 EtOAc/гексані показала часткову конверсію вихідного матеріалу до продукту з трохи вищим R_f . Утворений розчин обробляли

ще N-(метоксиметил)-N-(триметилсилілметил)-бензиламіном (25мл, 97ммоль) до витрати остаточного вихідного матеріалу. Через 3 години при кімнатній температурі ТШХ показала завершеність реакції. Розчин концентрували на роторному випарнику, далі знов розчиняли у EtOAc (500мл). Органічні речовини промивали 2Н НСІ (2 × 500мл), 1Н NaOH (2 × 500 30мл) та насиченим NaCl (1 × 500мл). Органічні речовини сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі, одержавши інтермедіат 54 з приблизним діастереомерів співвідношенням 12:1. Хроматографія на колонці 110мм × 8" 1/3 EtOAc/гексаном дала після концентрування у вакуумі об'єднаних фракцій інтермедіат 54 (40г, 76%) як жовту піну.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400МГц) 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, 2H), 3,51 (d, 1H), 2,82 (dd, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,71 (dd, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,06 (s, 3H).

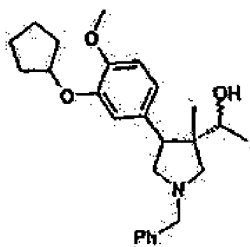


Інтермедіат 55

(3R)-4-[3-(трет-бутоксі)-4-метоксифеніл]-3-метил-1-бензилпіролідін-3-карбальдегід

До перемішаного розчину інтермедіату 54 (21,5г, 39,7ммоль) у толуолі (400мл) при -78°C під шаром азоту додавали краплями шприцом протягом 10 хвилин алюмогідрид літію (1М у ТГФ, 24мл, 24ммоль). Через 15 хвилин ТШХ у 4/1 CH₂Cl₂/Et₂O показала повну витрату вихідного матеріалу та появу матеріалу з нижчим R_f. Метанол (4мл) у толуолі (40мл) додавали обережно шприцом при -78°C з виділенням газу. Коли виділення газу припинилося, реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, далі послідовно обробляли водою (1мл), 3Н NaOH (2мл) та водою (1мл). Через 10 хвилин реакційну суміш розбавляли Et₂O (300мл) та перемішували протягом 15 хвилин. Сульфат магнію додавали та суміш фільтрували через фільтрувальний папір GP/F з Et₂O. Сирий продукт концентрували у вакуумі та за допомогою ¹H ЯМР виявили наявність 4:1 суміші потрібного альдегіду зверх відновленого спирту. Сирий продукт розчиняли у CH₂Cl₂ (40мл). Окремо, оксалілхлорид (2М у CH₂Cl₂, 11,2мл, 22,4ммоль) перемішували при -60°C під шаром азоту та обробляли ДМСО краплями шприцом (3,1мл, 44ммоль) у CH₂Cl₂ (15мл). Через 5 хвилин розчин суміші альдегід/спирт додавали до розчину оксалілхлорид/ДМСО через канюлю. Реакційну суміш перемішували при -60°C протягом 45 хвилин, далі обробляли Et₃N (13,8мл, 100ммоль) та давали нагрітися до кімнатної температури. Розчин розбавляли до 200мл CH₂Cl₂ та промивали водою (1 × 200мл), 2Н НСІ (2 × 200мл), насиченим NaHCO₃ (2 × 200мл) та насиченим NaCl (1 × 200мл). Органічні шари сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі до жовтого масла, яке розчиняли у 3/1 гексані/EtOAc. Після розчинення відщеплений фенілоксазолідинон осаджували та видаляли фільтруванням. Фільтрат хроматографували на колонці 70мм × 8" 3/1 гексан/EtOAc, отримавши (після концентрування фракцій, що містять продукт, у вакуумі) чистий інтермедіат 55 як жовте масло (13,7г, 90%).

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 9,62 (s, 1H), 7,37-7,22 (m, 5H), 6,32 (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).



Інтермедіат 56

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилоксі-4-метоксифеніл)-3-метил-1-бензилпіролідін-3-іл]етан-1-ол

Спосіб додавання реактиву Грин'яра

До охолодженого (0°C), перемішаного розчину інтермедіату 47 (0,96г, 2,45ммоль) у сухому Et₂O (10мл) додавали через шприц в атмосфері азоту розчин йодиду метилмагнію (або іншого реагенту Грин'яра) у ефірі (2,45мл 3,0М, 7,35ммоль, Зекв.). Після перемішування при 0 °C протягом 15 хвилин реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 2 годин. Реакцію далі обережно гасили насиченим водним NH₄Cl (40мл) та екстрагували EtOAc (3 × 50мл). Поєднані органічні шари промивали розсоллом, сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі, одержавши 990мг оранжевого масла. Очистка флеш-хроматографією на силікагелі (CH₂Cl₂ → 5% метанол у CH₂Cl₂) дала менш полярний

діастереомер (419мг, 421) та більш полярний діастереомер (375мг, 37%) як безбарвні густі масла.

Менш полярний діастереомер:

(1S)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метил-1-бензилпіролідін-3-іл]етан-1-ол

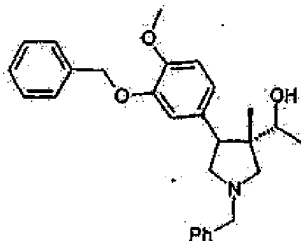
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,34-7,28 (р, 5Н), 6,79-6,73 (с, 3Н), 4,74 (т, 1Н), 3,82 (с, 3Н), 3,74 (q, 1Н), 3,65 (q, 2Н), 3,53 (т, 1Н), 3,40 (т, 1Н), 2,99 (d, 1Н), 2,50 (т, 1Н), 2,35 (d, 1Н), 1,94-1,81 (с, 6Н), 1,63-1,59 (с, 2Н), 1,10 (d, 3Н), 0,52 (с, 3Н).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 410,3 (m+1). Більш полярний діастереомер:

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метил-1-бензилпіролідін-3-іл]етан-1-ол

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,33-7,31 (р, 5Н), 6,79-6,72 (с, 3Н), 4,74 (m, 1Н), 3,82 (с, 3Н), 3,69-3,56 (с, 4Н), 3,29 (т, 1Н), 3,10 (d, 1Н), 2,56 (т, 1Н), 2,09 (d, 1Н), 2,04 (с, 3Н), 1,92-1,81 (с, 6Н), 1,62-1,59 (с, 2Н), 1,13 (d, 3Н), 0,47 (с, 3Н).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 410,3 (m+1).



Інтермедіат 57

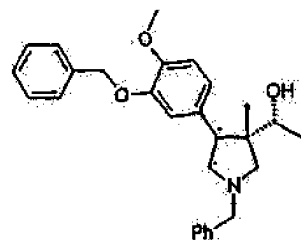
(S)-1-[(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(фенілметокси)-феніл]-3-метил-1-бензилпіролідін-3-іл]етан-1-ол

Більш полярний діастереомер.

Виготовлено способом додавання реактиву Грин'яра для інтермедіату 56 з інтермедіату 53.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,44-7,22 (m, 10Н), 6,80 (d, 1Н), 6,75 (dd, 1Н), 6,67 (d, 1Н), 5,17 (с, 2Н), 3,88 (с, 3Н), 3,66 (q, 1Н), 3,60 (d, 2Н), 3,43 (т, 1Н), 2,92 (d, 1Н), 2,38 (т, 1Н), 2,22 (d, 1Н), 0,98 (d, 3Н), 0,32 (с, 3Н).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): m/z 432,5 (m+1).



Інтермедіат 58

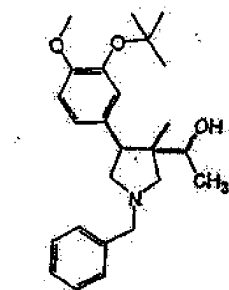
(1R)-1-[(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(фенілметокси)-феніл]-3-метил-1-бензилпіролідін-3-іл]етан-1-ол

Більш полярний, потрібний діастереомер.

Виготовлено способом додавання реактиву Грин'яра для інтермедіату 56 з інтермедіату 53.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,43-7,21 (m, 10Н), 6,79 (d, 1Н), 6,75-6,70 (m, 2Н), 5,16 (dd, 2Н), 3,87 (с, 3Н), 3,64-3,49 (m, 4Н), 3,23 (т, 1Н), 3,06 (d, 1Н), 2,46 (т, 1Н), 1,99 (d, 1Н), 1,07 (d, 3Н), 0,28 (с, 3Н).

МС-ЕР (Електророзпилення, позитивне): m/z 432,5 (m+1).



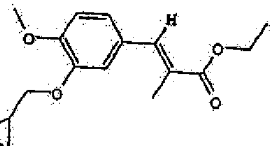
Інтермедіат 59

1-Н-[1-бензил-4-S-(3-трет-бутокси-4-метоксифеніл)-3-S-метилпіролідін-3-іл]етанол

До перемішаного розчину триметилалюмінію (2М у толуолі, 59,4мл, 119ммоль) при 0°C під шаром азоту додавали йодид метилмагнію (3М у Et_2O , 36мл, 108ммоль). Через 30 хвилин при 0°C додавали через канюлю розчин органометалу до розчину інтермедіату 55 (13,7г, 36ммоль) у CH_3Cl (360мл) при -78°C під шаром азоту. Після завершення додавання, реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 6 годин. Реакційну суміш далі нагрівали до 0°C та обережно виливали у льодяний 1М тартрат калію-натрію (1500мл) зі швидким перемішуванням та розбавляли EtOAc (1500мл). Після перемішування протягом 15 хвилин, шари розділяли та

органічні речовини промивали 1М тартратом калію-натрію (1× 1000мл) та насиченим NaCl (1× 1000мл). Органічні речовини сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі, отримавши 2,5:1 суміш діастереомерів плюс приблизно 10% остаточного вихідного альдегіду грубим ¹H ЯМР. Сирий продукт хроматографували на колонці 110мм× 8" 3/7/0,4 EtOAc/гексаном/MeOH, отримавши, після поєднання та концентрування у вакуумі фракцій, що містять потрібний діастереомер з нижчим R_f, інтермедіат 59 (8,1г, 571) як оранжеве масло.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) 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 (s, 9H), 1,12 (d, 3H), 0,45 (s, 3H).

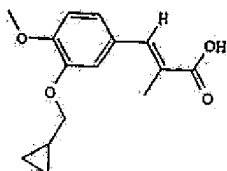


Інтермедіат 60

Етиловий естер 3-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-2-метил-Е-акрилової кислоти

Круглодонну колбу завантажували ТГФ (850мл) та триетил-2-фосфонопропіонат (97,2г, 0,408моль) та одержану суміш охолоджували до 0°C. Гексаметилдисилазид літію (1,0М у ТГФ, 489мл, 0,489моль) додавали далі краплями. Суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0 °С, далі додавали розчин інтермедіату 1 (70г, 0,34моль) у ТГФ (100мл). Після додавання краплями реакційну суміш тримали при 22 °С протягом 62 годин. Реакцію гасили насиченим NaCl та розбавляли EtOAc. Після розділення органічний шар промивали насиченим NaCl, сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Зелене масло очищали хроматографією через шар SiO₂ (650г), використовуючи EtOAc/гексани (1:10) як елюент, (40,8г).

¹H ЯМР (400МГц, 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), 0,41-0,37 (m, 2H).

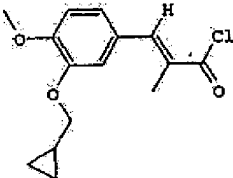


Інтермедіат 61

3-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-2-ацетил-Е-акрилова кислота

Інтермедіат 60 (26,9г, 93ммоль) розчиняли у 1,4-діоксані (95мл) та обробляли розчином моногідрату LiOH (4,6г, 111ммоль), розчиненим у воді (95мл). Одержаний розчин гріли при 80°C протягом 3 годин, далі перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали у воду (350мл) та екстрагували двічі Et₂O (500мл total). Водний шар розбавляли EtOAc (350мл) та доводили pH концентрованою H₃PO₄ (24мл). Шари розділяли, шар EtOAc промивали водою та насиченим NaCl, сушили сульфатом магнію та концентрували у вакуумі (20,4г).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 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).

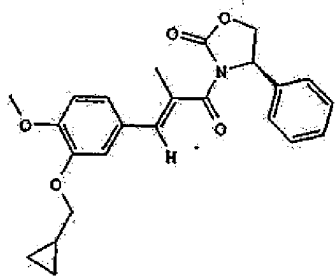


Інтермедіат 62

3-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-2-метил-Е-акрилоїлхлорид

Інтермедіат 61 (55,8г, 0,213моль) розчиняли у CH₂Cl₂ (300мл) та охолоджували до 0°C з приєднаною сушильною тубою. Оксалілхлорид (2,0М у CH₂Cl₂ 117мл, 0,234моль) додавали, супроводжуючи це додаванням ДМФ (1,0мл). Реакційну суміш тримали при 22°C протягом кількох годин. Суміш розбавляли CH₂Cl₂ та промивали водою, насиченим NaCl, далі сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі (65,1г жовтої твердої речовини).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 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).

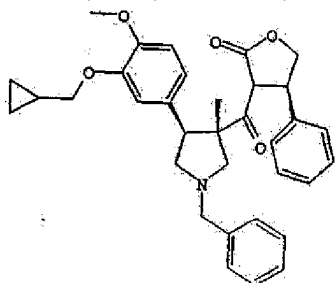


Інтермедіат 63

3-[3-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-2-метил-Е-акрилоїл]-4-(Н)-фенілоксазолідин-2-он

4-(R)-фенілоксазолідин-2-он (33,0г, 0,202моль) розчиняли у ТГФ (1л) та охолоджували до -78°C. додавали н-бутиллітій (2,5М у гексанах, 79,5мл, 0,198моль) та одержану реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Розчин інтермедіату 62 (65,19, 0,213моль) у ТГФ (200мл) додавали краплями протягом 15 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при -78°C, далі повільно нагрівали до 0°C. Реакційна суміш стала густою з бежевими твердими речовинами. Суміш нейтралізували при 0°C насиченим NH_4Cl (600мл) та водою (300мл). Розчин швидко нагрівали до 22°C та виливали у CHCl_3 (2400мл). Після струшування та розділення, органічний шар промивали водою (1л), насиченим NaCl (1л), сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі до блідо-оранжевої твердої речовини (94,4г).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,41-7,32 (m, 5H), 7,07-6,98 (m, 2H), 6,95-6,93 (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, 3N), 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).

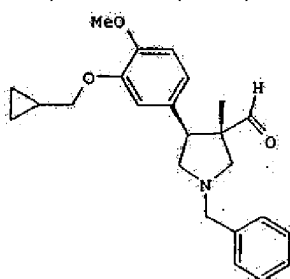


Інтермедіат 64

3-[1-бензил-4-(S)-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-(S)-метилпіролідин-3-карбоніл]-4-(R)-фенілоксазолідин-2-он

Інтермедіат 63 (94,4г, 0,21моль) розчиняли у CHCl_3 (640мл), далі охолоджували до 0°C. Бензилметоксиметилтриметилсиланілметиланілін (95г, 0,40моль) додавали та реакційну суміш обробляли краплями розчином ТФОК (3,08мл) у CHCl_3 (40мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, нагріваючи до 22°C. Додатково додавали бензилметоксиметилтриметилсиланілметиламін (71,2г, 0,3моль), далі суміш перемішували протягом додаткових 68 годин. Реакцію гасили насиченим NH_4Cl (600мл) та розділяли суміш. Органічний шар промивали двічі 1Н HCl (500мл), один раз водою, один раз 1Н NaOH (500мл), один раз водою, один раз 6% NaHCO_3 один раз насиченим NaCl , сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Сирий матеріал хроматографували на SiO_2 (1,2кг) двома порціями, використовуючи гексани/ EtOAc (2:1) як елюент (62,3г).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,44-7,20 (m, 10N), 7,07 (d, 1H), 6,94-6,91 (dd, 1H), 6,78-6,76 (d, 3N), 5,56-5,50 (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).



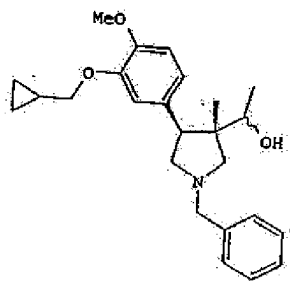
Інтермедіат 65

1-бензил-4-(S)-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-(S)-метилпіролідин-3-карбальдегід

Інтермедіат 64 (62,3г, 0,115моль) розчиняли у толуолі (1л), далі охолоджували до -78°C. Розчин обробляли повільним додаванням алюмогідриду літію (1,0М у ТГФ, 69мл, 69ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 0,5 годин, далі гасили при -78°C додаванням краплями MeOH (13мл). Реакційну суміш перемішували

протягом 5 хвилин при -78°C , нагрівали до 0°C , потім додавали воду (2,62мл), 15% NaOH (2,62мл) та воду (7,85мл). Розчин перемішували протягом 10 хвилин, далі додавали Et_2O (1,5л) та одержану суміш перемішували протягом ночі при 22°C . Сульфат магнію додавали та після перемішування протягом 15 хвилин, розчин фільтрували через MgSO_4 та концентрували у вакуумі. ЯМР виявлено, що продукти цієї реакції були сумішшю потрібного альдегіду та первинного спирту (приблизно 4:1). Цей матеріал використовували без подальшої очистки у наступному нижченаведеному окисненні Сверна. Оксалілхлорид (2,0М у CH_2Cl_2 25мл, 50ммоль) додавали до CH_2Cl_2 (75мл) та охолоджували до -60°C . Диметилсульфоксид (7,1мл, 100ммоль) додавали краплями як розчин у CH_2Cl_2 (30мл). Через 5 хвилин додавали краплями розчин суміші альдегід/спирт (4:1, 0,115моль, (приблизно 0,05моль спирту)) у розчині в CH_2Cl_2 , Суміш перемішували протягом 30 хвилин, далі додавали Et_3N (31мл, 222ммоль) та розчин нагрівали до 22°C і перемішували протягом ночі; Реакцію гасили водою та перемішували інтенсивно протягом 20 хвилин, далі суміш розділяли. Водний шар промивали CH_2Cl_2 . Поєднані органічні шари промивали насиченим NaCl, сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Інтермедіат 65 очищали фільтр-хроматографією, використовуючи гексани/ЕЮАс (4:1) як елюент (42 г)

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 9,64 (s, 1H), 7,39-7,23 (m, 5H), 6,81-6,71 (m, 3N), 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), 2,43-2,40 (m, 1H), 1,38-1,29 (m, 1H), 0,76 (s, 3H), 0,68-0,62 (m, 2H), 0,30-0,37 (m, 2H).



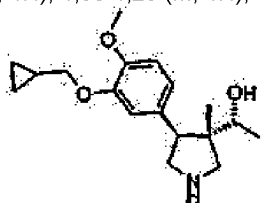
Інтермедіат 66

1-[(1R)-1-((3S,4S)-4-(3-(cyclopropylmethoxy)-4-methoxyphenyl)-3-methylpyrrolidin-3-yl)ethan-1-ol]

Триметилалюміній (2,0М у толуолі, 2,1мл, 4,2ммоль) охолоджували до 0°C та додавали краплями йодид метилмагнію (3,0М у етиловому етері, 1,3мл, 3,95ммоль). Цю сіру суспензію перемішували при 0°C протягом 30 хвилин далі її додавали через канюлю до розчину інтермедіату 65 (0,5г, 1,3ммоль) у розчині в CH_2Cl_2 (6,6мл), який охолоджували до -78°C . Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 6 годин. Суміш далі виливали безпосередньо у ділильну лійку, що містить сіль Рошелле (1М, 150мл). Залишок змивали у лійку EtOAc . Суміш розбавляли EtOAc та розділяли. Органічний шар промивали другим раз сіллю Рошелле, потім насиченим NaCl, сушили сульфатом магнію та концентрували у вакуумі. Сирий продукт був сумішшю (1:1) двох діастереомерних спиртів плюс мала кількість альдегіду. Ці матеріали придатні для розділення хроматографією на SiO_2 EtOAc /гексанами (1:1).

Потрібний більш полярний карбінол:

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,36-7,30 (m, 3N), 7,28-7,24 (m, 2H), 6,81-6,74 (m, 3N), 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).



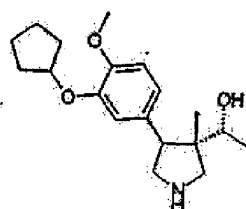
Інтермедіат 67

(1R)-1-((3S,4S)-4-(3-(cyclopropylmethoxy)-4-methoxyphenyl)-3-methylpyrrolidin-3-yl)ethan-1-ol

Виготовлено з інтермедіату 66 способом дебензилювання для інтермедіату 31.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 6,88-6,71 (m, 3N), 3,92-3,56 (p, 1H), 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 306,2 ($m+1$).



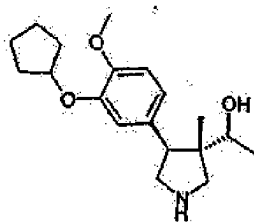
Інтермедіат 68

(1R)-1-((3S,4S)-4-(3-(cyclopentylmethoxy)-4-methoxyphenyl)-3-methylpyrrolidin-3-yl)ethan-1-ol

Виготовлено способом дебензилювання для інтермедіату 31 з ізомеру 1-(R) карбінол (більш полярний діастереомер) інтермедіату 56.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 6,81 (d, 1H), 6,75-6,73 (m, 2H), 4,80 (p, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79-3,68 (m, 5H), 3,61 (t, 1H), 3,10 (d, 1H), 1,96-1,80 (m, 6H), 1,63-1,57 (m, 2H), 1,21 (d, 3H), 0,72 (s, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 320,4 (m+1).

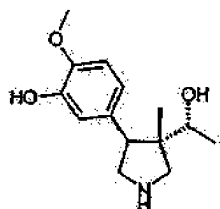


Інтермедіат 69

(1S)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-3-іл]етан-1-ол

Виготовлено способом дебензилювання для інтермедіату 31 з 1-(S)-ізомеру (менш полярний інтермедіат) інтермедіату 56.

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 320,4 (m+1).



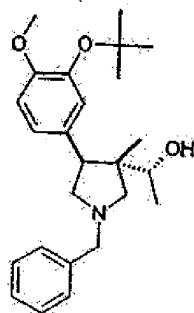
Інтермедіат 70

5-[4-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-метилпіролідін-3-іл]-2-метоксифенол

Виготовлено з інтермедіату 58 способом дебензилювання для інтермедіату 31 (10% паладію на вугіллі, використаного замість ацетату паладію).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): m/z 252,1 (m+1).



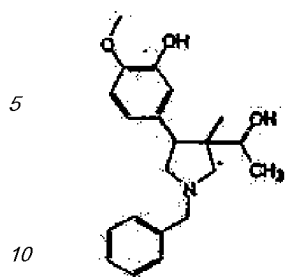
Інтермедіат 71

1-R-[1-бензил-4-S-(3-трет-бутоксифеніл)-3-13-метилпіролідін-3-іл]-етанол

До перемішаного розчину триметилалюмінію (2M у толуол, 59,4мл, 119ммоль) при 0°C під шаром азоту додавали йодид метилмагнію (3M у Et₂O, 36мл, 108ммоль). Через 30 хвилин при 0°C додавали через канюлю розчин органометалу до розчину інтермедіату 55 (13,7г, 36ммоль) у CH₂Cl₂ (360мл) при -78°C під шаром азоту.

Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 6 годин. Реакційну суміш далі нагрівали до 0°C та обережно зі швидким перемішуванням виливали у льодяний 1M тартрат калію-натрію (1500мл) та розбавляли EtOAc (1500мл). Після перемішування протягом 15 хвилин шари розділяли та органічні шари промивали 1M тартратом калію-натрію (1× 1000мл) та насиченим NaCl (1× 1000мл). Органічні шари сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі, отримавши суміш 2,5:1 діастереомерів плюс приблизно 10% остаточного вихідного альдегіду грубим ¹H ЯМР. Сирий продукт хроматографували на колонці 110мм× 8" 3/7/0,4 EtOAc/гексаном/MeOH, отримавши після поєднання та концентрування у вакуумі фракцій, що містять потрібний діастереомер з нижчим R_f, інтермедіат 71 (8,1г, 57%) як оранжеве масло.

¹H ЯМР (400МГц, 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 (s, 9H), 1,12 (d, 3H), 0,45 (s, 3H).

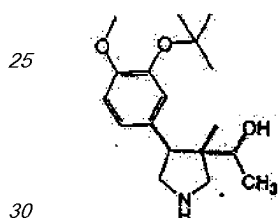


Інтермедіат 72

5-[(4R)-4-((1S)-1-гідроксіетил)-4-метил-1-бензилпіролідин-3-іл]-2-метоксифенол

До перемішаного розчину інтермедіату 71 (2,3г, 5,8ммоль) у CH_2Cl_2 (18мл) при 0°C під сушильною тубою додавали трифлуороцтову кислоту (2,7мл, 35ммоль). Охолоджувальну баню видаляли та реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, далі перемішували протягом 3,5 годин. Реакційну суміш концентрували роторним випарником для видалення надлишку трифлуороцтової кислоти, знов розчиняли у CH_2Cl_2 (50мл), далі промивали 10% Na_2CO_3 (2x 50мл) та насиченим NaCl (1x 50мл). Органічні шари сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі, отримавши інтермедіат 72 як білу піну (1,9г, 96%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 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 (d, 3H), 0,45 (s, 3H).

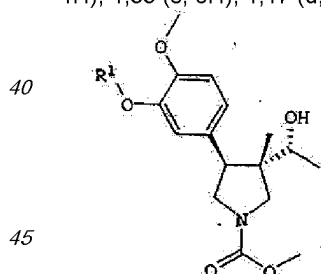


Інтермедіат 73

(1R)-1-((3R)-4-[3-(трет-бутоксі)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідин-3-ілетан-1-ол

Виготовлено з інтермедіату 71 (1г, 2,53ммоль) способом дебензилування для інтермедіату 31, одержавши 775 мг інтермедіату 73.

^1H -ЯМР (400МГц, 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).



Інтермедіат 74

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

Метилу 3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідинкарбоксилат

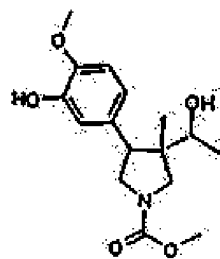
Спосіб опосередкованого основою Хьюніга ацилювання

До охолодженого (0°C), перемішаного розчину інтермедіату 70 (670мг, 2,67ммоль) та основи Хьюніга (1,4мл, 8,0ммоль) у сухому CH_2Cl_2 (10мл), 1,4-діоксану (5мл) та MeOH (1мл) додавали через шприц в атмосфері азоту метилхлорформіат (0,41мл, 5,3ммоль). Одержаний розчин перемішували при 0°C протягом 1 години, далі розбавляли CH_2Cl_2 (90мл), промивали послідовно 1Н водною HCl (2x 20мл) та розсолем (20мл) і сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок (737мг) розчиняли у ТГФ (3мл) та воді (2мл), далі обробляли розчином LiOH (112мг, 2,67ммоль у 2мл води) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 4 годин реакційну суміш розбавляли EtOAc (100мл) та промивали послідовно 1Н водною HCl (2x 50мл), насиченим водним NaHCO_3 (30мл) та розсолем (30мл), далі сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали радіальною хроматографією (4мм пластина, 3% MeOH у CH_2Cl_2), отримавши інтермедіат 74 як жовтувато-коричневу піну (250мг, 30%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ : 5,34 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 5,57 (d, 1H), 3,90-3,54 (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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, негативна): m/z 308,6 ($m-1$).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): m/z 310,5 ($m+1$).

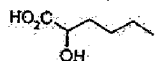


Інтермедіат 75

З інтермедіату 57 способом дебензилування для інтермедіату 31 та способом опосередкованого основою Хьюніга ацилування для інтермедіату 74.

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, негативна): m/z 308,6 ($m-1$).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): m/z 310,5 ($m+1$).



Інтермедіат 76

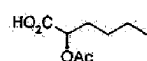
(2R)-2-гідроксигексанова кислота

До охолодженого (0°C) перемішаного розчину D-норлейцину (500мг, 3,81ммоль) у 10мл водної сульфатної кислоти додавали краплями протягом 20-хвилинного періоду нітрит натрію (421мг, 6,10ммоль) у 3мл води.

Реакційній суміші давали повільно нагрітися до кімнатної температури протягом 16-годинного періоду. Суміш далі екстрагували EtOAc (2x 25мл), сушили сульфатом натрію та концентрували, одержавши 200мг (40%) білої воскоподібної твердої речовини.

^1H ЯМР (400МГц, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, негативна): Da/e 131,1 ($m-1$).



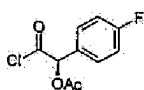
Інтермедіат 77

(1R)-1-(хлоркарбоніл)пентил ацетат

Спосіб ацилування/гідролізу/утворення хлорангідриду

До охолодженого (0°C) розчину інтермедіату 76 (200мг, 1,51ммоль) та основи Хьюніга (657мл, 3,78ммоль) у CH_2Cl_2 (6мл) додавали шприцом ацетилхлорид (215мкл, 3,03ммоль). Одержаній суміші давали повільно нагрітися до кімнатної температури протягом 16-годинного періоду. Реакційну суміш далі промивали 1N HCl (2x 20мл), сушили сульфатом натрію та концентрували до оранжево-коричневого масла, яке за показаннями ЯМР було біс-ацилованим матеріалом. До цього матеріалу додавали 5мл 4:1 ТГФ:води та суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі, екстрагували EtOAc, сушили сульфатом натрію та концентрували до 186мг (71%) оранжевого масла. ^1H ЯМР та мас-спектрометрія підтверджували ацетоксикислоту. До цього матеріалу у 5мл CH_2Cl_2 додавали оксалілхлорид (1,07мл, 2,14ммоль, 2М розчин у CH_2Cl_2) та краплями ДМФ. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, далі концентрували при зниженому тиску, одержавши Інтермедіат 77.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 5,17 (dd, 1H), 2,18 (s, 3N), 2,04-1,86 (m, 2H), 1,50-1,30, m, 4H), 0,93 (t, 3N).

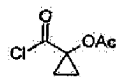


Інтермедіат 78

(Хлоркарбоніл)(4-флуорфеніл)метил ацетат

Виготовлено способом ацилування/гідролізу/утворення хлорангідриду для інтермедіату 77 з 2-(4-флуорфеніл)-2-гідроксіоцтової кислоти.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,48 (q, 2H), 7,14 (t, 2H), 6,06 (s, 1H), 2,21 (s, 3N).

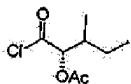


Інтермедіат 79

(Хлоркарбоніл)циклопропіл ацетат

Виготовлено способом ацилування/гідролізу/утворення хлорангідриду для інтермедіату 77 з 1-гідроксициклопропанкарбонової кислоти.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 2,13 (s, 3N), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,46-1,42 (m, 2H).



Інтермедіат 80

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

Виготовлено способом ацилування/гідролізу/утворення хлорангідриду для інтермедіату 77 з (2S)-2-гідрокси-3-метилпентанової кислоти.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 5,01 (d, 1H), 2,24-2,17, (m, 1H), 2,17 (s, 3N), 1,57-1,47 (m, 1H), 1,39-1,28 (m, 1H), 1,03 (d, 3N), 0,94 (t, 3H).

Інтермедіат 81

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

Виготовлено способом ацилування/гідролізу/утворення хлорангідриду для інтермедіату 77 з (2S)-2-гідрокси-4-метилпентанової кислоти.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 5,12 (d, 1H), 2,16 (s, 3N), 1,88-1,75 (m, 3N), 0,97 (dd, 6H).

Інтермедіат 82

(1R)-1-(хлоркарбоніл)-2-фенілетил ацетат

Виготовлено способом ацилування/гідролізу/утворення хлорангідриду для інтермедіату 77 з (2R)-2-гідрокси-3-фенілпропанової кислоти.

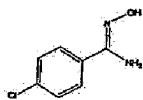
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,38-7,21 (m, 5H), 5,33 (dd, 1H), 3,33 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 2,11 (s, 3H).

Інтермедіат 83

(1R)-1-(хлоркарбоніл)-2-фенілетил ацетат

Виготовлено способом ацилування/гідролізу/утворення хлорангідриду для інтермедіату 77 з (2R)-2-гідрокси-3-фенілпропанової кислоти.

^1H ЯМР (400МГц, 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).

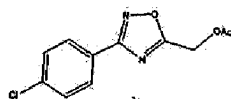


Інтермедіат 84

(4-хлорфеніл(гідроксііміно)метиламін

Розчин 4-хлорбензонітрилу (10г, 073моль), гідрохлориду гідроксиламіну та NaOH (3,5г, 087моль) у етанолі (300мл) та воді (80мл) кип'ятили під зворотним холодильником протягом 10 годин, далі концентрували при зниженому тиску. Одержану білувату тверду речовину переносили у воду/4:1 EtOAc:CH₂Cl₂. Органічні шари виділяли, промивали один раз водою, сушили сульфатом натрію та концентрували до 10,4г білої твердої речовини (84%).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400МГц) δ : 9,71 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 5,85 (br s, 2H).

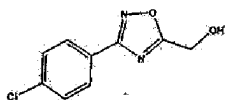


Інтермедіат 85

[3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл] метил ацетат

До охолодженого (0°C) розчину інтермедіату 84 (4,5г, 026моль) у сухому піридині (20мл) протягом періоду одна година додавали краплями ацетоксіяцетилхлорид (6мл, 056моль). Після завершення додавання суміш гріли при 90°C протягом трьох годин, далі давали охолонути до кімнатної температури. Піридин видаляли при зниженому тиску та одержаний темний маслянистий матеріал переносили у CH₂Cl₂ та фільтрували через фільтрувальний папір GP/F. Фільтрат промивали розсолон (2x 100мл), сушили сульфатом натрію та концентрували, очистка Biotage (40M патрон, 20% EtOAc/гексан) дала 1,93г інтермедіату 85 як білу тверду речовину (29%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 8,01 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 5,35 (s, 2H), 2,21 (s, 3N).

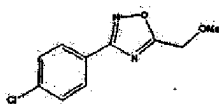


Інтермедіат 86

[3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]метан-1 -ол

До розчину інтермедіату 85 (1г, 3,96ммоль) у MeOH (50мл) додавали водний K₂CO₃ (0,56М, 7мл, 3,96ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин. Розчинники далі видаляли при зниженому тиску та залишок переносили у EtOAc (75мл), промивали водою (2x 75мл), сушили сульфатом натрію та концентрували до 820мг (98%) інтермедіату 86 як білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 8,02 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 4,97 (s, 2H), 2,52 (br s, 1H).

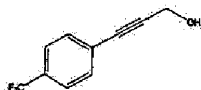


Інтермедіат 87

[3-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксдіазол-5-іл]метилметилсульфонат

Виготовлено способом мезилування інтермедіату 90.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 8,02 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 5,49 (s, 2H), 3,24 (s, 3N).



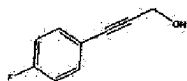
Інтермедіат 88

3-[4-(трифлуорметил)феніл]проп-2-ін-1-ол.

Каталізований паладієм спосіб сполучення

Розчин 4-йодбензотрифлуориду (5г, 018моль), пропаргілового спирту (1,07мл, 018моль), йодиду купруму(І) (17,5мг, 092ммоль) та хлориду біс-трифенілфосфінопаладію(ІІ) (129мг, 184ммоль) у 50мл діетиламіну перемішували при кімнатній температурі протягом кількох годин. Діетиламін далі видаляли при зниженому тиску та залишок переносили у CH_2Cl_2 (150мл). This промивали 1Н НСІ (3× 150мл), сушили сульфатом натрію та концентрували до 3,1г інтермедіату 88. як оранжево-коричневого масла (84%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,55 (q, 4H), 4,52 (d, 2H), 1,74 (br s, 1H).

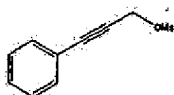


Інтермедіат 89

3-(4-флуорфеніл)проп-2-ін-1-ол

Виготовлено способом для інтермедіату 88.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,42 (q, 2H), 7,01 (t, 2H), 1,70 (t, 1H).



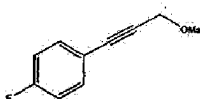
Інтермедіат 90

3-фенілпроп-2-інілметилсульфонат

Спосіб мезилування

До розчину 3-феніл-2-пропін-1-олу (100г, 757моль) та Et_3N (158мл, 1,13моль) у 3л сухого CH_2Cl_2 охолоджували до 5°C, додавали через завантажувальну лійку метансульфонілхлорид (59мл, 757моль), підтримуючи внутрішню температуру приблизно 5°C (завершення додавання через приблизно 45 хвилин). Через одну годину витримки при 5°C ТШХ показала витрату більшості вихідного матеріалу. Один мл метансульфонілхлориду додавали та реакційну суміш перемішували протягом додаткових 30 хвилин при 5°C. ТШХ показала повну витрату вихідного матеріалу. Суміш далі промивали 1Н НСІ (3× 250мл), сушили сульфатом натрію та концентрували, одержавши 113г інтермедіату 90 як жовту рідину (71%).

^1H ЯМР (400МГц, COCl_2) δ : 7,48-7,45 (m, 2N), 7,39-7,34 (m, 3N), 5,09 (s, 2H), 3,16 (s, 3N).

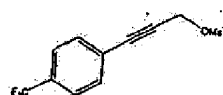


Інтермедіат 91

3-(4-флуорфеніл)проп-2-інілметилсульфонат

Виготовлено з інтермедіату 89 способом мезилування для інтермедіату 90.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,47-7,44 (q, 2H), 7,04 (t, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,15 (s, 3N).

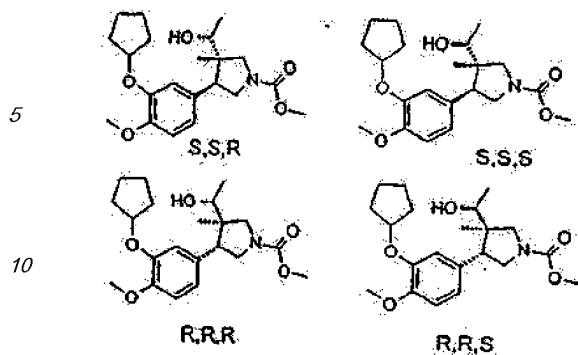


Інтермедіат 92

3-[4-(трифлуорметил)феніл]проп-2-інілметилсульфонат

Виготовлено з інтермедіату 88 способом мезилування для інтермедіату 90.

^1H ММР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,62-7,56 (m, 4H), 5,09 (s, 2H), 3,16 (s, 3N).



Приклад 3

Виготовлення чотирьох стереоізомерів відновленням інтермедіату 36.

Борогідрид натрію (2,0ммоль, 0,075г) додавали до інтермедіату 36 (1,3ммоль, 0,50г) у розчині в 10мл етанолу. Отриману реакційну суміш сушили у вакуумі через 1 годину. Одержане масло тричі екстрагували EtOAc з води, далі поєднані екстракти промивали розсолем та сушили сульфатом магнію. Суміш двох рацематів отримали як 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).

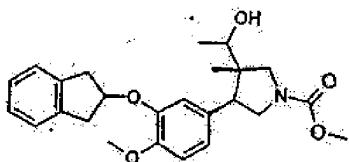
Суміш рацематів розчиняли у 50% ацетонітрилу та 50% води при концентрації 50мг/мл та очищали порціями на колонці C-18 (250x 10мм), використовуючи градієнт води/ацетонітрилу/0,5% ТФОК. Прийнятні фракції збирали, поєднували та сушили до масла.

^1H ЯМР для другорядного рацемату δ : 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 для головного рацемату δ : 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 (хін, 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).

Хіральне розділення спиртів

Для розділення чотирьох діастереомерів за допомогою ВЕРХ були потрібні дві колонки. Першу колонку на основі декстрази (8x 30см) використовували для відділення ізомеру R,R,S від інших. Десять мл (вихідний розчин 7,1мг/мл) сирі суміші у буфері для колонки вводили і далі елюювали при 1мл/хвилину ізократними гексанами (85%) та ізопропанолом (15%), збираючи прийнятні фракції. Діастереомери, що залишилися, очищали на відмінній колонці на основі декстрази (10x 50см). Знов вводили 10мл (вихідний розчин 7,1мг/мл), далі елюювали при 1мл/хвилину ізократними гексанами (95%) та ізопропанолом (5%). Прийнятні фракції збирали, поєднували та сушили до масла.



Приклад 4

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

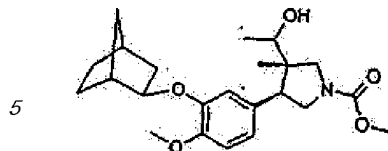
транс-(±)-3-(1-гідроксіетил)-4-[3-(індан-2-ілокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідін-1-карбонової кислоти (2 карбінольні діастереомери)

Розчин інтермедіату 35 (рацемічного) (300мг, 0,71ммоль, 1екв.) у етанолі (10мл) обробляли борогідридом натрію (54мг, 1,42ммоль, 2екв.). Суміш перемішували 10 хвилин при кімнатній температурі, обробляли 1Н НСІ (50мл) та екстрагували EtOAc (3x 25мл). Поєднані органічні екстракти промивали 1Н НСІ (25мл), водою, насиченим NaHCO_3 (25мл), водою (25мл) та розсолем (25мл), сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Порцію сирого залишку очищали за допомогою ВЕРХ (колонка Vydac 20x 250мм C18 "Protein and Peptide", 8 хвилин, градієнт 50-75% ацетонітрилу у воді з кожним розчинником, що містить 0,05% ТФОК, швидкість потоку 20мл/хвилину), одержавши виділені діастереомери у співвідношенні 2:1 як безбарвні сиропи (75 та 37мг відповідно, у порядку елюювання з колонки).

Ізомери: ^1H ЯМР (300МГц, 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=6,3Гц, 3H), 0,94 (s, 3H).

Ізомер 2: ^1H ЯМР (300МГц, 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).

Сполуки з прикладів 5 та 6 виготовляли таким способом, як у прикладі 4:



Приклад 5

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

метиловий

естер

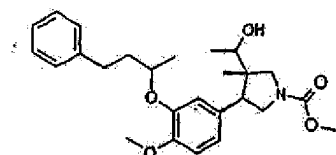
транс

4-[3-екзо-(дицикло[2,2,1]гепт-2-илокси)-4-метоксифеніл]-3-(1-гідроксіетил)-3-метилпіролідін-1-карбонової кислоти (2 карбінольні діастереомери)

Інтермедіат 38 відновлювали та відділяли як вищезазначено, одержавши два ізомери:

Ізомер 1: ^1H ЯМР (300МГц, 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), 1,21-1,12 (m, 6H), 0,92 (s, 3H).

Ізомер 2: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ : 6,82-6,72 (m, 3H), 4,19-4,15 (m, 1H), 3,85-3,54 (m, 5H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,30/3,23 (2 d, $J=10,4/10,4$ Гц, 1H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,32 (brs, 1H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,65-1,44 (m, 3H), 1,21-1,14 (m, 6H), 0,75 (s, 3H).



Приклад 6

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

метиловий естер

транс-3-(1-гідроксіетил)-4-[4-метокси-3-(1-метил-3-фенілпропокси)феніл]-3-метилпіролідін-1-карбонової кислоти (2 карбінольні діастереомери)

Інтермедіат 39 відновлювали та відділяли як вищезазначено, одержавши два ізомери:

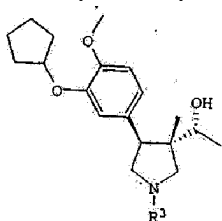
Ізомер 1: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ : 7,30-7,25 (m, 3H), 7,22-7,15 (m, 3H), 6,85-6,69 (m, 3H), 4,34-4,27 (m, 1H), 3,87-3,54 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,73/3,72 (2s, 3H), 3,31-3,20 (m, 3H), 2,83-2,75 (m, 2H), 2,18/2,08 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,34/1,31 (2s, 3H), 1,12 (d, $J=6,3$ Гц, 3H), 0,89 (br s, 3H).

^{13}C ЯМР (75МГц, 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.

Ізомер 2: ^1H ЯМР (300МГц, 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 (75МГц, CDCl_3) δ : 156,1, 149,9, 147,4, 142,3, 129,5/129,4, 128,9, 128,7, 126,2, 122,1/-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.

Наступні сполуки виготовляли з хірального піролідинового інтермедіату 68.



Приклад 7

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

1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідініл]-2-(фенілметокси)етан-1-он

Спосіб N-ацилювання

До перемішаного розчину інтермедіату 68 (42,6мг, 0,13ммоль) у 1,4-діоксані (0,4мл) додавали послідовно водний K_2CO_3 (0,8мл 0,65М, 4екв.) та розчин хлорангідриду ($\text{R}_3\text{-C1}$) (21мкг, 0,13ммоль) у 1,4-діоксані (0,4мл) при кімнатній температурі. Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (30мл), далі промивали послідовно водою (20мл) та розсолем (20мл), сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі, отримавши сполуку з прикладу 7 як блідо-жовтувато-коричневу піну (46,5мг, 99%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : ρ_5 міш ротамерів: 7,40-7,31 (m, 5H), 6,80-6,72 (m, 3H), 4,73 (s, 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 (s, 6H), 1,61-1,55 (s, 2H), 1,14

(dd, 3H), 0,73 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 468,4 (m+1).

Приклад 8

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

1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-гідроксіетан-1-ол

Приклад. 7 (35мг, 75ммоль) піддавали дебензилуванню для інтермедіату 31, одержавши сполуку з прикладу 8 (24мг, 84%).

¹H ЯМР (CD₃OD, 400МГц, суміш ротамерів) δ: 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, 6H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,11 (dd, 3H), 0,75 (br s, 3H).

МС-ЕР (Електророзпилення, позитивне): Да/е 378,4. (m+1).

Приклад 9

$$R^1 = C_5H_9; R^3 = COCH_2CH_2N(H)CO_2CH_2Ph$$

N-(3-[3-(((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-3-оксопропіл
(фенілметокси)карбоксамід

Виготовлено з інтермедіату 68 способом ацилювання з прикладу 7. Замість хлорангіриду використовували п-нітрофеніловий естер N-Cbz-бета-аланіну.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, суміш ротамерів) δ: 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).

МС-EP (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 525,3 (m+1).

Приклад 10

$$R^1 = C_5H_9; R^3 = COCH_2CH_2NH_2$$

1-[3-(((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл)-3-аміно-пропан-1-ол]

Виготовлено зі сполуки з прикладу 9 способом дебензилування для інтермедіату 31.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400МГц, суміш ротамерів) δ: 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 391,4 (m+1).

Приклад 11

$$R^1 = C_5H_9; R^3 = COCH_2CH_2CO_2CH_2Ph$$

Феніл метилу

4-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-4-оксобутаноат

Виготовлено з інтермедиату 68 способом ацилювання з прикладу 7.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃ суміш ротамерів) δ: 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).

МС-ЕР (Електророзпилення, позитивне): Да/е 510,3 (m+1).

Приклад 12

$$R^1 = C_5H_9; R^3 = COCH_2CH_2CO_2H$$

4-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-О-циклопентилоксиметоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-4-оксобутанова кислота

Виготовлено зі сполуки з прикладу 11 способом дебензилування для інтермедиату 31.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, суміш ротамерів) δ: 6,80-6,72 (m, 3H); 4,74 (c, 1H), 3,98-3,54 (m, 10H). 3,40 (d, 1H), 3,24 (d, 1H), 2,69 (c, 2H), 1,95-1,74 (m, 6H), 1,69-1,51 (m, 2H), 1,14 (dd, 3H), 0,74 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 420,3 (m+1).

Приклад 13.

$$R^1 = C_5H_9; R^3 = COCH_2N(H)CO_2CH_2Ph$$

N-{2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)
(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-оксоетил}(фенілметокси)карбоксамід

Виготовлено з інтермедиату 68 способом ацилювання з прикладу 7. Замість хлорангідриду використовували *p*-нітрофеніловий естер *N*-Cbz-гліцину.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃ суміш ротамерів) δ: δ: 7,40-7,25 (m, 5H), 6,92-6,81 (m, 3N), 5,11 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,82 (c, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 511,6 (m+1).

Приклад 14

$$R^1 = C_5H_9; R^3 = COCH_2NH_2$$

1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-аміно-етан-1-ол

Виготовлено зі сполуки з прикладу 13 способом дебензилування для інтермедіату 31.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400МГц, суміш ротамерів) δ: 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 377,2 (m+1).

Приклад 15

$R^1=C_5H_9$; $R^3=CO$ -4-метилпіперазин

3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-4-метилпіперазинілк
етон

Інтермедіат 68 (30,2мг, 94ммоль) розчиняли у 1,2-дихлоретані (400мл) та охолоджували до 0 °С, далі додавали карбонілдіімідазол (16мг, 94ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°С протягом 1,5 годин, потім додавали 1-метилпіперазин (21мл, 180ммоль). Розчин гріли до 80°С протягом 60 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 та тричі промивали 6% $NaHCO_3$, сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Залишок хроматографували на SiO_2 , EtOAc (15,5мг).

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$ суміш ротамерів) δ : 6,83-6,78 (m, 3H), 4,76 (с, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 446,4 (m+1).

Приклад 16

$R^1=C_5H_9$; $R^3=CO$ -N-морфолін

3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-4-ілкетон

Виготовлено з інтермедіату 68, використовуючи морфолін та карбонілдіімідазол як реагент сполучення способом з прикладу 15.

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$ суміш ротамерів) δ : 6,84-6,77 (m, 3H), 4,76 (с, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 433,3 (m+1).

Приклад 17

$R^1=C_5H_9$; $R^3=COCH_2O$ -ментол; (1S)-карбінольний ізомер

1-[3-((1S)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін]-2-[(2S,1R,5R)-5-метил-2-(метил етил) циклогексилокси]-етан-1-он

Виготовлено з S-карбінольного ізомеру інтермедіату 69 способом опосередкованого основою Хьюніга ацилювання для інтермедіату 69.

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) δ : 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, 1H), 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 516,3 (m+1).

Приклад 18

$R^1=C_5H_9$; $R^3=CO$ -4-(2-метилтіазол)

3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-2-метил-(1,3-тіазол-4-іл)кетон

Виготовлено з інтермедіату 68 способом сполучення ДЕКДІ з прикладу 27 з 2-метил-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400МГц, суміш ротамерів) δ : 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 445,4 (m+1).

Приклад 19

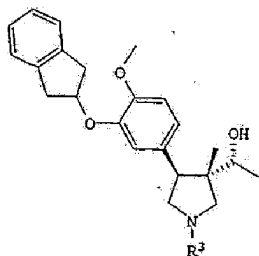
$R^1=C_5H_9$; $R^3=SO_2$ -3-піридил

3-[[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-О-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін]сульфоніл]піридин

До перемішуваного розчину інтермедіату 68 (32мг, 0,1ммоль) у діоксані (0,3мл) додавали послідовно водний K_2CO_3 (0,6мл 0,65M, 4екв.) та розчин R^3 -сульфонілхлориду (26м, 0,12ммоль) у діоксані (0,3мл) при кімнатній температурі. Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли 1:1 гексанами:EtOAc (30мл) та промивали послідовно водою (20мл) та розсолем (20мл), далі сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі, отримавши сполуку з прикладу 19 як світло-оранжеву піну (36мг, 78%).

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ : 9,11 (d, 1H, J=2,2Гц), 8,83 (dd, 1H, J=1,6, 4,8Гц), 8,17 (ddd, 1H, J=1,5, 2,4, 8,1Гц), 7,50 (ddd, 1H, J=0,8, 4,9, 8,0Гц), 6,74 (d, 1H, J=8,5Гц), 6,68 (d, 1H, J=2,1Гц), 6,62 (dd, 1H, J=2,1, 8,3Гц), 4,70 (с, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,66-3,62 (m, 2H), 3,51-3,43 (m, 3H), 3,24 (d, 1H, J=13,3Гц), 1,91-1,62 (m, 6H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,08 (d, 3H, J=6,4Гц), 0,62 (s, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 461,2 (m+1).



Приклад 20

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

1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-індан-2-іл-окси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-(фенілметокси)етан-1-он

Виготовлено з інтермедіату 51 (50мг, 0,14ммоль) способом опосередкованого основою Хьюніга ацилювання для інтермедіату 74, використовуючи бензилоксіацетилхлорид (22,5мкл, 0,14ммоль), отримавши сполуку з прикладу 20 як прозоре масло (48мг, 68%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ : 7,41-7,16 (m, 9H), 6,84-6,79 (m, 3H), 5,17 (с, 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 (brt, 1H), 1,15 (dd, 3H), 0,75 (s, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 516,8 (m+1).

Приклад 21

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

1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-гідроксіетан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 20 способом дебензилювання для інтермедіату 31.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ : 7,24-7,18 (m, 2H), 7,14-7,12 (m, 2H), 6,92-6,86 (m, 3H), 5,20 (с, 1H), 4,27-4,14 (m, 2H), 3,90-3,50 (m, 6H), 3,47 (d, 1H), 3,34-3,24 (m, 4H), 3,13-3,08 (m, 2H), 1,12 (dd, 3H), 0,77 (br s, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 426,5 (m+1).

Приклад 22

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

Метилу

2-[3-((1H)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-оксоацетат

Виготовлено з інтермедіату 51 та метилоксалілхлориду способом опосередкованого основою Хьюніга сполучення для інтермедіату 74.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ : 6,82-6,75 (m, 3H), 4,74 (с, 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 (br s, 1,5H), 0,75 (br s, 1,5H).

Приклад 23

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

N-{2-[3-((1H)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-1,1-диметил-2-оксоетил}(фенілметокси) карбоксамід

Спосіб сполучення з використанням ГБрПіФ

До перемішаного розчину гексафлуорфосфату бром-трис-піролідинофосфонію (ГБрПіФ, 70мг, 0,15ммоль), N-карбобензилокси-2-метилаланіну (35,5мг, 0,15ммоль) та основи Хьюніга (78мкл, 0,45ммоль) у сухому диметилформаміді (1мл) додавали при кімнатній температурі в атмосфері азоту інтермедіат 51 (50мг, 0,14ммоль). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, далі гріли до 70°C протягом 5 годин. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, далі концентрували у вакуумі. Залишок очищали радіальною хроматографією (1мм пластин 3% MeOH у CH_2Cl_2), отримавши сполуку з прикладу 23 як білу піну (20мг, 24%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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), 1,68 (br s, 6H), 1,13 (br d, 3H), 0,68 (br s, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 604,9 (m+18).

Приклад 24

$R^1=2\text{-інданіл}$; $R^3=\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$

1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-індан-2-іл-окси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-аміно-2-метилпропан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 23 способом дебензилювання для інтермедіату 31.

^1H ЯМР (CD_3OD , 400МГц, суміш ротамерів) δ : 7,21-7,16 (m, 2H), 7,15-7,12 (m, 2H), 6,94-6,87 (m, 3H), 5,22 (с, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,88 (с, 1H), 3,77-3,69 (m, 4H), 3,60-3,52 (с, 2H), 3,40-3,29 (с, 2H), 3,22 (q, 1H), 3,13-3,09 (с, 2H), 1,37 (d, 6H), 1,13 (br s, 3H), 0,80 (s, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектрокошія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 453,5 (m+1).

Приклад 25

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

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, суміш ротамерів) δ: 7,22-7,19 (m, 2H), 7,18-7,15 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,81 (d, 2H), 5,17 (с, 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, 3H), 0,75 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 425,5(m+1).

Приклад 31

R¹=2-інданіл; R³=2-піридил

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксибеніл)-3-метил-1-(2-піридил)піролідин-3-іл]етан-1-ол

Спосіб сполучення з арилбромідом

До перемішуваної суміші інтермедіату 51 (115мг, 0,31ммоль) та K₂CO₃ (173мг, 1,2ммоль) у сухому ДМФ (2мл) додавали через шприц при кімнатній температурі в атмосфері азоту 2-бромпіридин (0,12мл, 1,2ммоль). Одержану суміш гріли при 90°C . протягом 22 годин, далі давали охолонути до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли водою (60мл) та екстрагували EtOAc (3 × 30мл). Поєднані органічні екстракти промивали розсоллом, сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі.

Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (100% EtOAc), отримавши сполуку з прикладу 31 (73,4мг, 53%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 8,18 (ddd, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,19-7,16 (m, 2N), 6,92-6,88 (m, 2H), 6,83 (d, 1H). 6,54 (ddd, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,17 (с, 1H), 3,86-3,78 (m, 5H), 3,70 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,38-3,30 (m, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 445,4. (m+1).

Приклад 32

R¹=2-інданіл; R³=3-піридил

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксибеніл)-3-метил-1-(3-піридил)піролідин-3-іл]етан-1-ол

Спосіб каталізованого паладієм сполучення

До перемішуваного розчину інтермедіату 51 (79,3мг, 0,22ммоль) та трет-бутоксиду натрію (29мг, 0,31ммоль) у сухому толуолі (3мл) додавали, послідовно, 3-бромпіридин (22,9мл, 0,24ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (3,9мг, каталізатор) та (R)-(+)-1,1'-ди-2-нафтол (5,4мг, каталізатор) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Одержану суміш гріли при 80°C протягом 3 годин, далі давали охолонути до кімнатної температури. Реакційну суміш далі розбавляли EtOAc (40мл), промивали розсоллом, сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (40% EtOAc у гексанах), отримавши сполуку з прикладу 32 (72,1мг, 75%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 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 (p, 1N), 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 445,3 (m+1).

Приклад 33

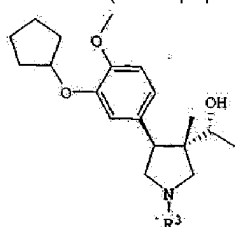
R¹=2-інданіл; R³=2-піримідил

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксибеніл)-3-метил-1-піримідин-2-ілпіролідин-3-іл]етан-1-ол

Виготовлено з інтермедіату 51 способом сполучення з арилбромідом з прикладу 31.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 8,34 (dd, 2H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,16 (dd, 2H), 6,94-6,84 (m, 2H), 6,82 (p, 1N), 6,48 (t, 1H), 5,16 (с, 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).

МС-ЕР (Електророзпилення, позитивне); Да/е 446,4 (m+1).



Приклад 34

R¹=C₅H₉; R³=2-піридил

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксибеніл)-3-метил-1-(2-піридил)піролідин-3-іл]етан-1-ол

Виготовлено з інтермедіату 68 способом сполучення з арилбромідом з прикладу 31.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 8,18 (ddd, 1H), 7,46 (ddd, 1H), 6,89-6,82 (m, 3N), 6,54 (ddd, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,75 (p, 1H), 3,92-3,65 (m, 8H), 3,36 (d, 1H), 1,94-1,80 (m, 6H), 1,66-1,55 (m, 2H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 397,4 (m+1).

Приклад 35

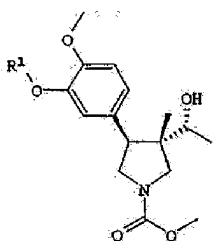
R¹=C₅H₉; R³=3-піридил

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксибеніл)-3-метил-1-(3-піридил)піролідин-3-іл]етанол

Виготовлено з інтермедіату 68 способом каталізованого паладієм сполучення з прикладу 32.

¹H ЯМР (400МГц, COCl₃) δ: 8,00 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,86-6,78 (m, 4N), 4,73 (с, 1N), 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 397,2 (m+1).



10 Приклад 36

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

Метилу

3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(4-феноксифенілокси)феніл]-3-метилпіролідінкарбоксилат
Спосіб криптандової етерифікації

15 До перемішуваної суспензії гідриду натрію (16мг 60% дисперсія у мінеральному маслі, 0,40ммоль) у сухому анізолі (2мл) протягом 5 хвилин додавали порціями при кімнатній температурі в атмосфері азоту інтермедіат 74 (100мг, 0,32ммоль) з виділенням водню. Після перемішування протягом 30 хвилин додавали трис[2-(2-метоксіетокси)етил]амін (10мл, 0,03ммоль), хлорид купруму(I) (10мг, 0,10ммоль) та 4-бромдифеніловий етер та одержану суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 20 годин. Анізол далі видаляли вакуумною перегонкою. Залишок розчиняли у EtOAc (25мл) та фільтрували через фільтрувальний папір GF/P. Фільтрат промивали 1Н водною HCl (20мл), сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали радіальною хроматографією (пластина 2мм, діоксид силіцію, 1:1 гексани:EtOAc), отримавши сполуку з прикладу 36 як жовтувато-коричнєве масло (40мг, 26%).

25 ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 ; суміш ротамерів) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 478,2 (m+1).

Приклад 37

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

Метилу 3-((1S)-1-гідроксіетил)

30 (3S,4S)-4-[4-метокси-3-(4-феноксифенокси)феніл]-3-метилпіролідінкарбоксилат

Виготовлено з (1S)-карбінольного ізомеру інтермедіату 75 способом криптандової етерифікації сполуки з прикладу 36.

35 ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 ; суміш ротамерів) δ : 7,32 (t, 2H), 7,07 (dt, 1H), 7,03-6,74 (m, 9H), 3,91-3,55 (m, 9H), 3,35-3,17 (m, 3H), 2,16 (d, 0,5H), 1,38 (br s, 0,5H), 1,12 (d, 3H), 0,85 (s, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 478,2 (m+1).

Приклад 38

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

Метилу 3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(4-фенілфенокси)феніл]-3-метилпіролідінкарбоксилат

40 Виготовлено з інтермедіату 74 способом криптандової етерифікації сполуки з прикладу 36.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 ; суміш ротамерів) 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).

МС-ЕР (Електророзпилення, позитивне): Да/е 462,2 (m+1).

45 Приклад 39

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

Метилу 3-((1S)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(4-фенілфенокси)феніл]-3-метилпіролідінкарбоксилат

Виготовлено з (1S)-карбінольного ізомеру інтермедіату 75 способом криптандової етерифікації сполуки з прикладу 36.

50 ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 ; суміш ротамерів) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 462,2 (m+1).

Приклад 40

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

Метилу 3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(4-метокси-3-феноксифеніл)-3-метилпіролідінкарбоксилат

Виготовлено з інтермедіату 74 способом криптандової етерифікації сполуки з прикладу 36.

55 ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 ; суміш ротамерів) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 386,3 (m+1).

60 Приклад 41

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

Метилу 3-((1S)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(4-метокси-3-феноксифеніл)-3-метилпіролідінкарбоксилат

Виготовлено з (1S)-карбінольного ізомеру інтермедіату 75 способом криптандової етерифікації сполуки з прикладу 36.

65 ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 ; суміш ротамерів) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 386,3 (m+1).

Приклад 42

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

Метилу 3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(4-флуорфенокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідінкарбоксилат
Виготовлено з інтермедиату-74 способом криптандової етерифікації сполуки з прикладу 36.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ : 7,05-6,84 (m, 7H), 3,89-3,45 (m, 11H), 3,28 (d, 0,5N), 3,18 (d, 0,5H), 1,13 (t, 3N), 0,71 (br s, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 404,4 (m+1).

Приклад 43

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

Метилу 3-((1R)-1-гідроксіетил)

(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідінкарбоксилат

Спосіб етерифікації з K_2CO_3

До перемішуваної суміші інтермедиату 74 (50мг, 0,16ммоль) та порошку K_2CO_3 (24,6мг, 0,18ммоль) у сухому ДМФ (1мл) додавали через шприц при кімнатній температурі в атмосфері азоту бромметилциклопропан (16,5мкл, 0,17ммоль). Одержану суміш гріли при 65°C протягом 24 годин, далі давали охолонути до кімнатної температури. Реакційну суміш далі розбавляли водою (5мл) та екстрагували Et_2O (3x 20мл). Поєднані органічні шари сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали радіальною хроматографією (пластина 1мм, діоксид силіцію, 30% EtOAc у гексанах), отримавши сполуку з прикладу 43 як прозоре масло (30мг, 51%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 364,3 (m+1).

Приклад 44

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

Метилу

3-((1S)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідінкарбоксилат

Виготовлено з (1S)-карбінольного ізомеру інтермедиату 75 способом етерифікації з K_2CO_3 з прикладу 43, використовуючи бромметилциклопропан.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ : 6,84-6,75 (m, 3H), 3,89-3,58 (m, 11H), 3,33-3,20 (m, 3H), 1,52 (br s, 1H), 1,31 (c, 1H), 1,11 (d, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,62 (m, 2H), 0,33 (m, 2H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 364,3 (m+1).

Приклад 45

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

Метил 3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(4-метокси-3-(1,3-тіазол-2-ілокси)феніл)-3-метилпіролідінкарбоксилат

Виготовлено з інтермедиату 74 способом етерифікації з K_2CO_3 з прикладу 43, використовуючи 2-бромтіазол.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 393,2 (m+1).

Приклад 46

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

Метил 3-((1S)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(4-метокси-3-(1,3-тіазол-2-ілокси)феніл)-3-метилпіролідінкарбоксилат

Виготовлено з (1S)-карбіноізомерів інтермедиату 75 способом етерифікації з K_2CO_3 з прикладу 43.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ : 7,17 25 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,11 (dd, 1N), 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 393,2 (m+1).

Приклад 47

$R^1=2\text{-(N-метил)бензimidазол}; R^3=\text{CO}_2\text{CH}_3$

Метилу

3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-бензimidазол-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідінкарбоксилат

Виготовлено з інтермедиату 74 способом етерифікації з K_2CO_3 з прикладу 43 2-хлор-N-метилбензimidазолу.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 440,2 (m+1).

Приклад 48

$R^1=2\text{-(N-метил)бензimidазол}; R^3=\text{CO}_2\text{CH}_3$; Діастереомер

Метилу

3-((1S)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-бензimidазол-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідінкарбоксилат

Виготовлено з (1S)-карбінольного ізомеру інтермедиату 75 способом етерифікації з K_2CO_3 з прикладу 43, використовуючи 2-хлор-1-метил-1H-бензimidазол.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ : 7,50 (d, 1H), δ : 7,50 (d, 1H), 7,30-7,09 (m, 5H), 6,96 (d, 1H), 3,87-3,63 (m, 12N), 3,40-3,21 (m, 3H), 1,15 (d, 3H), 0,91 (s, 3H). МС-ЕР (Мас-спектроскопія з

електророзпиленням, позитивна): Да/е 440,2 (m+1).

Приклад 49

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

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

Метилу

3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпропокси)феніл]-3-метилпіролідінкарбоксилат

Виготовлено з інтермедиату 74 способом етерифікації з K_2CO_3 з прикладу 43, використовуючи 3-фенілпропілхлорид.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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).

Приклад 50

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

Метилу 3-((1S)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпропокси)феніл]-3-метилпіролідінкарбоксилат

Виготовлено з (1S)-карбінольного ізомеру інтермедиату способом етерифікації з K_2CO_3 з прикладу 43, використовуючи (1S)-карбінольний ізомер інтермедиату 75.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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).

Приклад 51

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

Метилу 3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(4-фенілбутоксифеніл)-3-метилпіролідінкарбоксилат

Виготовлено з інтермедиату, способом етерифікації з K_2CO_3 з прикладу 43, використовуючи 1-хлор-4-фенілбутан.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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).

Приклад 52

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

Метил 3-((1S)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(4-фенілбутоксифеніл)-3-метилпіролідінкарбоксилат

Виготовлено з інтермедиату 74 способом етерифікації з K_2CO_3 з прикладу 43, використовуючи 1-хлор-5-фенілпентан.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 442,4 (m+1).

Приклад 53

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

Метилу 3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(2-фенілетоксифеніл)-3-метилпіролідінкарбоксилат

Виготовлено з інтермедиату 74 способом етерифікації з K_2CO_3 з прикладу 43, використовуючи 2-фенетилбромід.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 414,3 (m+1).

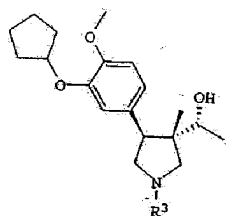
Приклад 54

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

Метилу 3-((1S)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(2-фенілетоксифеніл)-3-метилпіролідінкарбоксилат

Виготовлено з (1S)-карбінольного ізомеру інтермедиату 75 способом етерифікації з K_2CO_3 з прикладу 43.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ : 7,34-7,24 (m, 5H), 6,83 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,73 (br 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).



Приклад 55

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

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метил-1-(2-піридилметил)піролідін-3-іл]етан-1-ол

Спосіб відновного амінування

До перемішаного розчину інтермедиату 68 (32мг, 0,1ммоль) та піридин-2-карбоксальдегіду (10мл, 0,11ммоль) у сухому 1,2-дихлоретані (0,3мл) додавали в атмосфері азоту при кімнатній температурі триацетоксиборогідрид натрію (30мг, 0,14ммоль). Після перемішування протягом 3 годин реакцію гасили насиченим водним NaHCO_3 (0,1мл) та перемішували протягом 5 хвилин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (20мл), промивали насиченим водним NaHCO_3 (20мл) та розсолем (20мл), далі сушили сульфатом магнію,

фільтрували та концентрували у вакуумі, отримавши сполуку з прикладу 55 як жовте масло (40,4мг, 98%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 8,54 (ddd, 1H), 7,68 (dt, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,18(ddd, 1N), 6,79-6,73 (m, 3N), 4,75 (c, 1H). 3,89-3,77 (y, 5H), 3,69 (q, 1H). 3,59 (t, 1H), 3,33 (t, 1H), 3,16 (d, 1H), 2,70 (t, 1H), 2,21 (d, 1H), 1,92-1,80 (m, 6H), 1,64-1,57 (m, 2H), 1,14 (d, 3H), 0,50, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 411,4 (m+1).

Приклад 56

$$R^1 = C_5H_9; R^3 = CH_2\text{-}3\text{-піридил}$$

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метил-1-(3-піридилметил)піролідин-3-іл]етан-1-ол

Виготовлено з інтермедиату 68 способом відновного амінування з прикладу 55, використовуючи піридин-3-карбоксальдегід.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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 (p, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 411,4 (m+1).

Приклад 57

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

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метил-1-(4-піридилметил)піролідин-3-іл]етан-1-ол

Виготовлено з інтермедіату 68 способом відновного амінування з прикладу 55, використовуючи піридин-4-карбоксальдегід.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8,54 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 6,79-6,72 (m, 3N), 4,74 (p, 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).

МС-ЕР (Електророзпилення, позитивне): Да/е 411,4 (m+1).

Приклад 58

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

Фенілметилу

3-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]пропаноат

До перемішаного розчину бензилакрилату (19,4мг, 12ммоль) у сухому ДМФ (0,1мл) додавали інтермедіат 68 (12,8мг, 0,04ммоль) та порошок K_2CO_3 (26,5мг, 0,18ммоль) в атмосфері азоту. Одержану суміш перемішували при 80°C протягом 16 годин, далі давали охолонути до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 (20мл), промивали водою, насиченим водним $NaHCO_3$ та розсоллом, далі сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією (2:1 EtOAc: гексани на силікагелі), одержавши сполуку з прикладу 58 (11,7мг, 60%).

¹H ЯМР(400МГц, CDCl₃) δ: 7,37-7,31 (m, 5H), 6,81-6,72 (m, 3H); 5,14 (q, 2H), 4,76 (p, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 482,3 (m+1).

Приклад 59

$$R = C_5H_9; R = CH_2CH_2CO_2H$$

3-[3-(((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл)пропанова
кислота

Виготовлено зі сполуки з прикладу 58 способом дебензилування для інтермедиату 31.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 6,82-6,71 (m, 3H), 4,80 (с, 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).

Приклад 60

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

Фенілметилу

2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]ацетат

Виготовлено з інтермедіату 68 способом опосередкованого основою Хьюніга сполучення для інтермедіату 74, використовуючи бензилбромацетат.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 7,41-7,32 (m, 5H), 6,82-6,73 (m, 3H), 5,18 (q, 2H), 4,77 (p, 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, 6H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,16 (d, 3H), 0,53 (s, 3H).

МС-ЕР (Електророзпилення, позитивне): Да/е 468,3 (m+1).

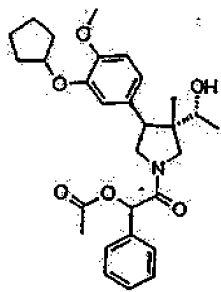
Приклад 61

$$R=C_5H_9; R=CH_2CO_2H$$

2-[3-(((1R)-1-гідроксіетил(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл)оцтова кислота
Виготовлено зі сполуки з прикладу 60 способом дебензилування для інтермедіату 31.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 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 (brs, 1H), 1,91-1,75 (m, 6H), 1,59-1,51 (m, 2H), 11,1 (d, 3H), 0,67 (s, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, негативна): Да/е 376,2 (m-1).



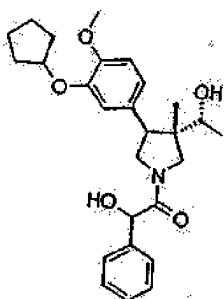
Приклад 62

$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = COCH(OAc)Ph$

2-[(3R)-3-((1H)-1-гідроксіетил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-оксо-1-фенілетил ацетат

Виготовлено з інтермедиату 68 (104мг, 0,33ммоль) та О-ацетилмигдалевого хлорангідриду (75 (А, 0,33ммоль) способом ацилювання з прикладу 7, одержавши сполуку з прикладу 62 (149мг, 100%).

^1H -ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ : 7,60-7,37 (m, 5H), 6,82-6,70 (m, 3N), 6,08 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,05-3,32 (m, 7H), 3,81 (s, 3N), 2,20 (s, 3H), 1,95-1,53 (br m, 5H), 1,13 та 0,51 (дублети, 3H, ротамери), 0,79 та 0,41 (синглети, 3H, ротамери).



Приклад 63

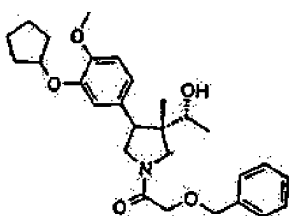
$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = COCH(OH)Ph$

1-[(3B)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-гідрокси-2-фенілетан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 62 способом гідролізу з використанням LiOH інтермедиату 5, отримавши сполуку з прикладу 63 як білу піну (99мг, 66%).

^1H -ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ : 7,41-7,26 (m, 5H), 6,80-6,41 (m, 3N), 5,16-5,07 (m, 1H), 4,75-4,54 (мультиплети, 1H, ротамери та діастереомери), 4,06-2,80 (m, 7H), 3,81 та 3,79 та 3,78 (синглети, 3H, ротамери та діастереомери), 1,95-1,55 (br m, 5H), 1,15 та 1,02 (дублети, 3H, ротамери), 0,77 та 0,75 та 0,46 та 0,38 (синглети, 3H, ротамери та діастереомери).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 454,5 (m+1).



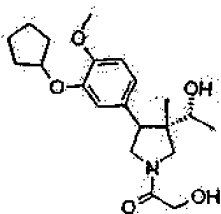
Приклад 64

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

1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-(фенілметокси)етан-1-он

Виготовлено з інтермедиату 68 (176мг, 0,574ммоль) способом з основою Хьюніга для інтермедиату 74, використовуючи бензилоксіацетилхлорид (31мл, 0,22ммоль, 2екв.), одержавши прозоре безбарвне масло (79мг, 29%).

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) 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 (с, 12H), 2,07-1,56 (m, 8H), 1,16-1,09 (dd, 3H), 0,72 (s, 3H).



Приклад 65

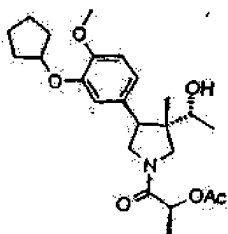
$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = COCH_2OH$

1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-гідроксіетан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 64 способом дебензилювання для інтермедіату 31, одержавши білу тверду речовину (47мг, 73%).

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 378,2 (m+1).

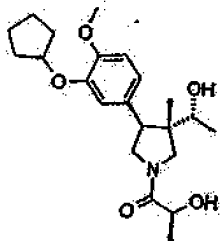


Приклад 66

$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (S)-COCH(OAc)CH_3$

2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл](1S)-1-метил-2-окоетил ацетат

Виготовлено з інтермедіату 68 (106мг, 0,330ммоль) способом ацилювання з прикладу 17, використовуючи (S)-(-)-2-ацетоксипропаніонілхлорид (8,4мл, 0,66ммоль, 2екв.), одержавши прозоре безбарвне масло, яке далі не очищали.



Приклад 67

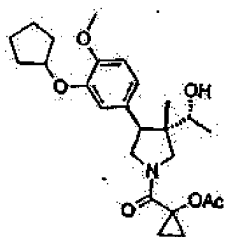
$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (S)-COCH(OH)CH_3$

1-(3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл)(2S)-2-гідрокси пропан-1-он

Сиру сполуку з прикладу 66 депротектували способом з LiOH для інтермедіату 5, одержавши сполуку з прикладу 67 як білу тверду речовину (22мг, 17% для двох етапів).

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ : 6,82-6,76 (m, 3H), 4,75-4,73 (m, 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 3,88-3,55 (p, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 392,3 (m+1).



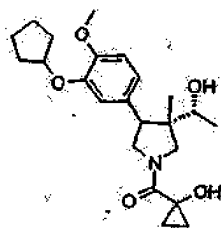
Приклад 68

$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = CO(CH_2CH_2)OAc$

{[3-((1R)-1-гідроксіетил)
(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]карбоніл}циклопропілацетат

Інтермедіат 68 (97,6мг, 0,306ммоль) ацилювали способом ацилювання з прикладу 7, використовуючи 2-ацетокси-2-циклопропанетаноїлхлорид (99мг, 0,61ммоль, 2екв.), одержавши прозоре безбарвне масло (77мг, 56%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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).



Приклад 69

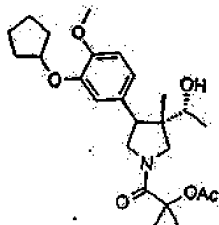
$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = \text{CO}(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{OH}$

3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідинілгідроксициклопропіл кетон

Сполуку з прикладу 68 (77мг) гідролізували способом з LiOH для інтермедіату 5, одержавши сполуку з прикладу 69 як білу тверду речовину (34мг, 44% для двох етапів).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 404,4 (m+1).



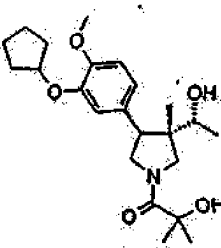
Приклад 70

$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = \text{COCH}(\text{OAc})(\text{CH}_3)\text{CH}_3$

2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)

(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-1,1-диметил-2-оксоетил ацетат

Інтермедіат 68 (124мг, 0,0389ммоль) ацилювали способом ацилювання з прикладу 7, використовуючи (+)-2-ацетокси-2-метилпропропіонілхлорид (11мкл, 0,78ммоль, 2екв.). Одержане масло далі не очищали.



Приклад 71

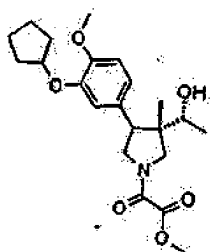
$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$; $\text{R}^3 = \text{COCH}(\text{OH})(\text{CH}_3)\text{CH}_3$

1-1:3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-гідрокси-2-метилпропан-1-он

Сирий продукт прикладу 70 конвертували способом гідролізу з LiOH інтермедіату 5, одержавши сполуку з прикладу 71 як білу тверду речовину (47мг, 30%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 406,3 (m+1).



Приклад 72

$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = COCO_2CH_3$

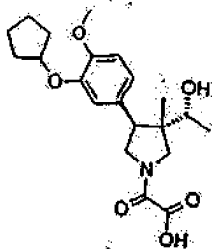
Метилу

2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-оксоацетат

Інтермедіат 68 (57,5мг, 0,180ммоль) конвертували способом з використанням ДІЕА для інтермедіату 32, використовуючи метилоксалілхлорид, одержавши сполуку з прикладу 72 як прозоре безбарвне масло (26,8мг, 36%).

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ : 6,81-6,77 (m, 3H), 4,75-4,74 (m, 1H), 4,12-3,45 (p, 13H), 1,91-1,52 (m, 8H), 1,18-1,13 (dd, 3H), 0,78-0,75 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 406,4 (m+1).



Приклад 73

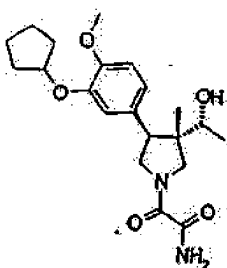
$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = COCO_2H$

2-[3-((1R)-1-гідроксіетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-оксооцтова кислота

Сполуку з прикладу 72 (46,8мг, 0,116ммоль) конвертували способом з LiOH для інтермедіату 5, одержавши сполуку з прикладу 73 як прозору безбарвну плівку (34мг, 76%).

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) 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 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, негативна): Да/е 390,2 (m-1).



Приклад 74

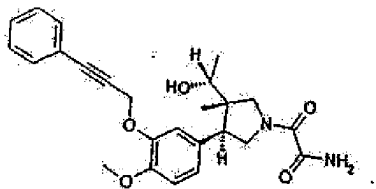
$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = COCONH_2$

2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-оксоацетамід

Сполуку з прикладу 72 (7,1мг, 0,014ммоль) розчиняли у ТГФ (0,5мл), додавали NH_4OH (0,5мл) та апарат закривали та перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. ТШХ (1:1 EtOAc:гексани) показала повну витрату вихідного матеріалу. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (20мл) та органічні шари промивали розсоллом (2x 15мл). Органічний шар сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі, одержавши прозоре безбарвне масло (6,6мг, 117%).

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) 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 (c, 10H), 1,92-1,58 (m, 8H), 1,18-1,17 (d, 3H), 0,78-0,74 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, негативна): Да/е 389,1 (m-1).



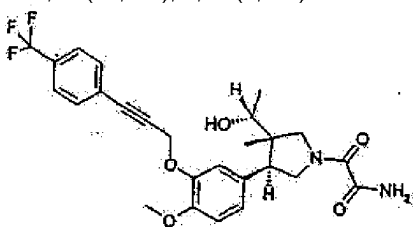
Приклад 75

$R^1 = \text{PhCsCCH}_2$; $R^3 = \text{COCONH}_2$

2-[(3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)-феніл]-3-метилпіролідин-1-іл]-2-оксоацетамід

Виготовлено ацилюванням інтермедіату 73 метилоксалілхлоридом способом з використанням ДІЕА для інтермедіату 32, видаленням трет-бутилу способом для інтермедіату 72, О-алкілюванням інтермедіатом 90 способом етерифікації з K_2CO_3 з прикладу 43 та амідуювання способом з прикладу 74.

^1H ЯМР-дані δ : 7,28-7,42 (m, 5H); 7,08 (sd, 1H); 6,83-6,87 (m, 2H); 5,45 (bs, 1H); 5,0 (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).



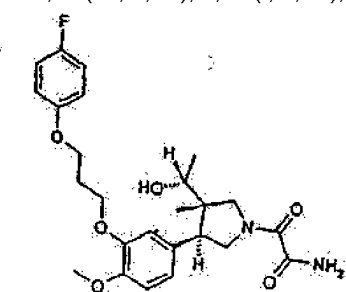
Приклад 76

$R^1 = 4\text{-CF}_3\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$; $R^3 = \text{COCONH}_2$

2-[(3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[4-метокси-3-(3-(4-трифлуорметилфеніл)проп-2-інілокси)-феніл]-3-метилпіролідин-1-іл]-2-оксоацетамід

Виготовлено як описано у прикладі 75, використовуючи інтермедіат 92 як О-алкілувальний реагент.

^1H ЯМР-дані 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).



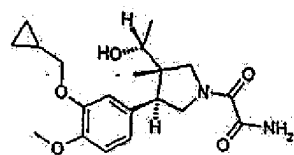
Приклад 77

$R^1 = 4\text{-FPhOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$; $R^3 = \text{COCONH}_2$

2-[(3S,4S)-4-[3-[3-(4-флуорфенокси)пропокси]-4-метоксифеніл]-3-((R)-1-гідроксіетил)-3-метилпіролідин-1-іл]-2-оксоацетамід

Виготовлено як описано у прикладі 75, використовуючи 1-(3-хлорпропокси)-4-флуорбензол як алкілувальний реагент.

^1H ЯМР-дані δ : 6,93-6,99 (m, 2H); 6,82-6,88 (m, 5); 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 (квінтет, 2H); 1,16 (dd, 3H); 0,75 (d, 3H).



Приклад 78

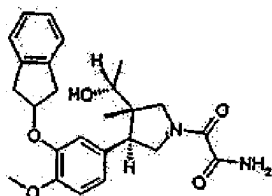
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = \text{COCONH}_2$

2-[(3S,4S)-4-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-((R)-1-гідроксіетил)-3-метилпіролідин-1-іл]-2-оксоацетамід

Виготовлено як описано у прикладі 75, використовуючи циклопропілметилбромід як алкілувальний реагент.

^1H ЯМР-дані 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).

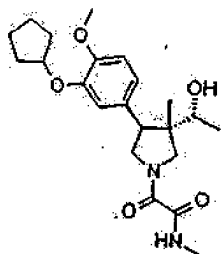


Приклад 79

$R^1=2\text{-інданіл}$; $R^3=\text{COCONH}_2$

2-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(індан-2-ілокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідин-1-іл)-2-оксо-ацетамід
Виготовлено як описано у прикладі 75, використовуючи 2-броміндан як алкілувальний реагент.

^1H ЯМР-дані 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)



Приклад 80

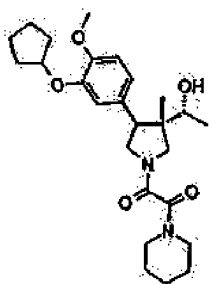
$R^1=\text{C}_5\text{H}_9$; $R^3=\text{COCONHCH}_3$

2-[3-(((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-О-циклопентил-окси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-N-метил-2-оксоацетамід

Сполуку з прикладу 72 (17,3мг, 0,0427ммоль) розчиняли у с ТГФ (0,8мл). Метиламін (40% у воді, 0,5мл) додавали та апарат закривали і перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. ТШХ (3:1 EtOAc:гексани) показала повну витрату вихідного матеріалу. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (20мл) та органічні шари промивали розсолем (2x 15мл). Органічний шар сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі, одержавши прозоре безбарвне масло (16,9мг, 97%).

^1H ЯМР (400МГц, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 405,1 (m+1).



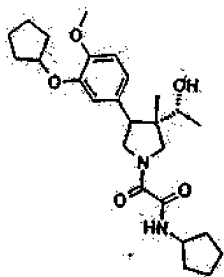
Приклад 81

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

1-[3-(((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл)-2-піперидил]етан-1,2-діон

Сполуку з прикладу 72 (25,4мг, 0,0626ммоль) розчиняли у ТГФ (0,8мл). Піперидин (213мкл, 2,15ммоль, 34екв.) додавали та апарат закривали і гріли при 53°C протягом 12 годин. ТШХ (100% EtOAc) виявила малу кількість утвореного продукту. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (20мл), органічні шари промивали 2N HCl (2x 15мл), 1N NaOH (15мл) та розсолем (2x 15мл). Органічний шар сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі, одержавши прозоре безбарвне масло (1,2мг, 4%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 6,82-6,76 (m, 3H), 4,75 (m, 1H), 4,01-3,27 (p, 14H), 1,89-1,59 (m, 14H), 1,18-1,13 (dd, 3H), 0,78-0,74 (d, 3H).



Приклад 82

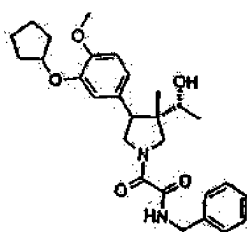
$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = COCONH-C_5H_9$

[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-О-циклопентил-окси-4-метоксифеніл)метилпіролідиніл]-N-циклопентил-2-оксоацетамід

Сполуку з прикладу 72 (20,9мг, 0,0515ммоль) розчиняли у ТГФ (0,8мл). Циклопентиламін (211мкл, 2,13ммоль, 41екв.) додавали та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 42 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (20мл) та органічні шари промивали 2Н HCl (2× 15мл), 1Н NaOH (15мл) та розсолем (2× 15мл). Органічний шар сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Одержане масло очищали хроматографією на діоксиді силіцію (100% EtOAc), одержавши прозоре безбарвне масло (14,0мг, 59%).

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) 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 (с, 9H), 2,04-1,48 (m, 18H), 1,18-1,16 (d, 3H), 0,77-0,73 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, негативна): Да/е 457,2 (m-1).



Приклад 83

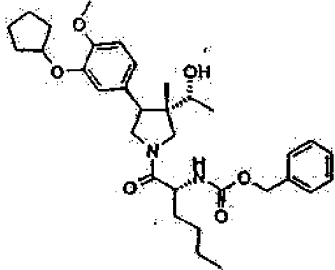
$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = COCONHCH_2Ph$

2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-О-циклопентил-окси-4-метоксифеніл)метилпіролідиніл]-2-оксо-N-бензилацетамід

Сполуку з прикладу 83 виготовляли способом з прикладу 82, використовуючи бензиламін, одержавши прозоре безбарвне масло (9,4мг, 47%).

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) 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 (с, 9H), 1,93-1,61 (m, 8H), 1,19-1,16 (dd, 3H), 0,78-0,74 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 481,4 (m+1).



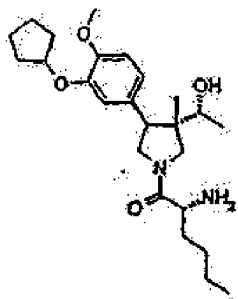
Приклад 84

$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (R)-COCH(C_4H_9)NHCO_2CH_2Ph$

N-((1R)-2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-1-бутил-2-оксоетил)(фенілметокси)карбоксамід

Інтермедіат 68 (39,5мг, 0,129ммоль) конвертували способом з використанням ДІЕА для інтермедіату 32, одержавши прозоре безбарвне масло (59,0мг, 80%).

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) 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 (с, 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).



Приклад 85

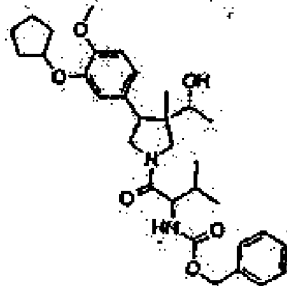
$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (R)\text{-COCH(NH}_2\text{)C}_4H_9$

(2R)-1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-О-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-аміногексан-1-он

Сполуку з прикладу 84 (59мг, 0,10ммоль) конвертували способом дебензилювання для інтермедіату 31, одержавши сполуку з прикладу 85 як білий порошок (43мг, 95%).

^1H ЯМР (CD_3OD , 400МГц, суміш ротамерів) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 433,5 (m+1).



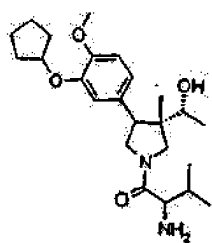
Приклад 86

$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (R)\text{-COCH(i-Pr)NHCO}_2CH_2Ph$

N-((1R)-2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-1-(метилетил)-2-оксоетил](фенілметокси)-карбоксамід

Інтермедіат 68 (43,7мг, 0,143ммоль) ацилували способом опосередкованого основою Хьюніга ацилювання для інтермедіату 74, використовуючи Z-D-Val-OSu (54,6мг, 0,15ммоль, 1,1екв.), одержавши прозоре безбарвне масло (38,9мг, 49%).

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) δ : 7,36-7,33 (m, 5H), 6,80-6,71 (m, 3H), 5,62-5,59 (d, 1H), 5,10-6,06 (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).



Приклад 87

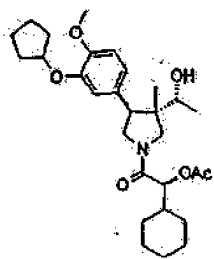
$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (R)\text{-COCH(i-Pr)NH}_2$

(2R)-1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-аміно-3-метилбутан-1-он

Сполуку з прикладу 86 (38,9мг, 0,070ммоль) конвертували способом дебензилювання для інтермедіату 31, одержавши сполуку з прикладу 87 як прозору тверду речовину (26мг, 88%).

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ : 6,42-6,33 (m, 3H), 4,36 (m, 1H), 3,62-2,80 (р, 10H), 2,81-2,68 (m, 1H), 1,42-1,08 (m, 9H), 0,78-0,65 (m, 9H), 0,24 (s, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 419,5 (m+1).



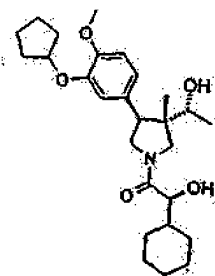
Приклад 88

$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (S)\text{-COCH(OAc)C}_6H_{11}$

2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл](1S)-1-циклогексил-2-оксоетил ацетат

Інтермедіат 68 (41,2мг, 0,129ммоль) ацилювали способом опосередкованого основою Хьюніга ацилювання для інтермедіату 74, використовуючи (S)-(+)-ацетоксигексагідромигдальний хлорангідрид (625мкл, 0,4121М у CH_2Cl_2 2екв.), одержавши сполуку з прикладу 88 як прозоре безбарвне масло (40,5мг, 63%).

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) 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).



Приклад 89

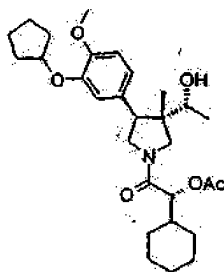
$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (S)\text{-COCH(OH)C}_6H_{11}$

1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл](2S)-2-циклогексил-2-гідроксіетан-1-он

Сполуку з прикладу 88 (40,5мг, 0,0807ммоль) конвертували способом гідролізу з використанням LiOH для інтермедіату 5, одержавши сполуку з прикладу 89 як прозоре безбарвне масло (26,9мг, 72%).

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) δ : 6,80-6,78 (m, 3H), 4,73 (m, 1H), 4,14-4,06 (m, 1H), 3,83-2,99 (с, 9H), 1,91-1,36 (m, 17H), 1,35-1,11 (m, 7H), 0,79-0,78 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 460,3 (m+1).



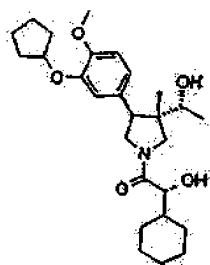
Приклад 90

$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (R)\text{-COCH(OAc)C}_6H_{11}$

1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-О-циклопентил-окси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл](2R)-2-циклогексил-2-ацетоксіетан-1-он

Інтермедіат 68 (43,1мг, 0,135ммоль) конвертували способом опосередкованого основою Хьюніга ацилювання для інтермедіату 74, використовуючи (R)-(-)-ацетоксигексагідромигдальний хлорангідрид (368мкл, 0,734М у CH_2Cl_2 2екв.), одержавши прозоре безбарвне масло (59,9мг, 88%).

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) δ : 6,84-6,64(m, 3H), 4,78-4,76 (m, 2H), 4,12-2,65 (с, 9H), 2,11 (d, 3H), 2,10-1,51 (m, 15H), 1,38-0,98 (m, 10H). 0,73-0,65 (d, 3H).



Приклад 91

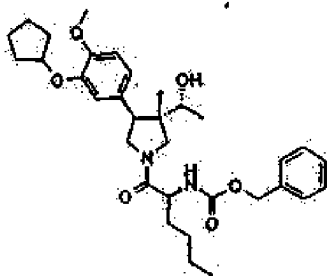
$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (R)\text{-COCH(OH)C}_6H_{11}$

(2R)-1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-циклогексил-2-гідроксіетан-1-он

Сполуку з прикладу 90 (59,9мг, 0,119ммоль) конвертували способом гідролізу з використанням LiOH для інтермедіату 5, одержавши прозору безбарвну плівку (46,6мг, 84%).

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) 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, 1 7H), 1,34-1,08 (m, 7H), 0,78-0,77 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 460,4 (m+1).



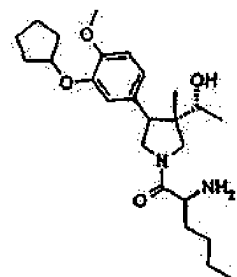
Приклад 92

$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (S)\text{-COCH(C}_4H_9\text{)NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

М-2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-(1S)-1-бутил-2-оксоетил-(фенілметокси)карбоксамід

Інтермедіат 68 (40,6мг, 0,125ммоль) конвертували способом з основою Хьюніга для інтермедіату 74, використовуючи Z-1-Nle-ONp (53мг, 0,15ммоль, 1,1екв.), одержавши сполуку з прикладу 92 як прозоре безбарвне масло (50,4мг, 71%).

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) δ : 7,36-7,25 (m, 5N), 6,80-6,75 (m, 3N), 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 (с, 8H), 1,95-1,24 (m, 16H), 1,14-1,13 (d, 3H), 0,93-0,87 (m, 3H). 0,74 (s, 3H).



Приклад 93

$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (S)\text{-COCH(C}_4H_9\text{)NH}_2$

1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл](2S)-2-аміногексан-1-он

Сполуку з прикладу 92 (50,4мг, 0,0889ммоль) піддавали дебензилуванню інтермедіату 31, одержавши сполуку з прикладу 93 як білу тверду речовину (31,7мг, 82%).

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) δ : 6,89-6,74 (m, 3H), 4,83-4,75 (m, 1H), 4,40-3,32 (с, 10H), 1,99-1,68 (m, 14H), 1,14-1,12 (m, 3H), 1,04-0,9(d, 3H), 0,91-0,88 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 433,5 (m+1).

Приклад 94

$R^1 = C_5H_9$; $R^3 = (R)\text{-COCH(OAc)(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3$

(1R)-2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-1-бутил-2-

U.À. 73964 C2

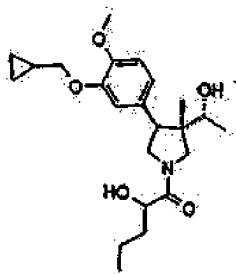
CCOC(=O)C(C)C(=O)N1[C@H](C)[C@@H](C1C2=CC=C(C=C2)OC3C=CC(=C3)OC4CC5C=CC=CC=C5O4)C(C)O

U A 7 3 9 6 4 C 2

2-((3S,4S)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл)-2-оксо-1-пропілетил ацетат

Інтермедіат 67 (46мг, 0,15ммоль) конвертували способом опосередкованого основою Хьюніга ацилювання для інтермедіату 74, використовуючи ($\pm$)-2-ацетоксипропропіонілхлорид (29мг, 0,165ммоль), одержавши сполуку з прикладу 100 (36мг, 54%).

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 6,86-6,69 (м, 3Н), 5,30-5,02 (м, 1Н), 4,17-4,00 (м, 1Н), 3,82 (с, 3Н), 3,82-3,18 (м, 5Н), 3,08 та 2,97 (синглети, 2Н, ротамери), 2,13 та 2,11 (синглети, 3Н, ротамери), 1,95-1,23 (м, 5Н), 1,20-1,14 (м, 2Н), 1,00-0,92 (м, 3Н), 0,76 та 0,72 (дублети, 3Н, ротамери), 0,62 (м, 2Н), 0,36 (м, 2Н).

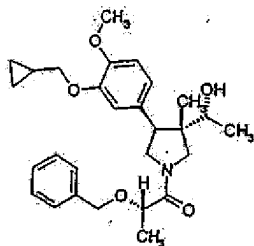

$$R^1 = CH_2C_3H_5; R^3 = COCH(OH)C_4H_9$$

1-{{3S,4S}-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-гідроксипентан-1-он

Сполуку з прикладу 100 (36мг, 80 мкмоль) піддавали гідролізу LiOH як для інтермедіату 5, отримавши сполуку з прикладу 101 як прозору плівку (30мг, 90%).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) 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).

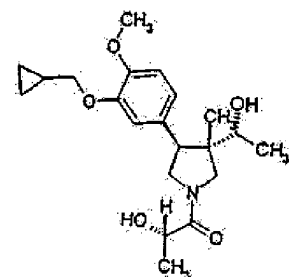
МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 406,5 (m+1).


$$R^1 = CH_2C_3H_5; R^3 = COCH(CH_3)OCH_2Ph$$

1-{{3S,4S}-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(2S)-2-(фенілметокси)пропан-1-ол

Інтермедіат 67 (46мг, 0,15ммоль) конвертували опосередкованим основою Хьюніга способом для інтермедіату 74, використовуючи (2S)-2-(фенілметокси)пропаноїлхлорид (59мг, 0,3ммоль), одержавши сполуку з прикладу 102 (54мг, 77%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 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 та 2,96 (синглети, 1H, ротамери), 1,43 (m, 3H), 1,31 (m, 1H), 1,17 та 1,10 (дублети, 3H, ротамери), 0,72 та 0,70 (синглети, 3H, ротамери), 0,62 (m, 2H), 0,37 (m, 2H).


$$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5; R^3 = (\text{S})\text{-COC}(\text{CH}_3)\text{OH}$$

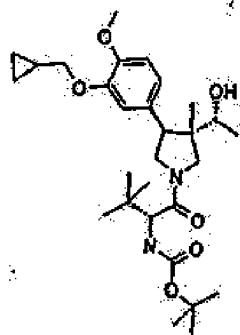
1-{{3S,4S}-3-[(1R)-1-гідроксіетил]-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(2S)-2-(гідроксипропан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 102 (54мг, 0,12ммоль) способом дебензилювання для інтермедіату 31,

одержавши сполуку з прикладу 103 як прозоре масло (45мг, 100%).

^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 6,84-6,73 (m, 3H), 4,44 (m, 1H), 4,06-3,16 (m, 8H), 3,82 (s, 3N), 2,99 (d, 1H), 1,38 (m, 3H, ротамери), 1,30 (m, 1 H), 1,18 (m, 3H, ротамери), 0,78 та 0,76 (синглети, 3H, ротамери), 0,62 (m, 2H), 0,36 (m, 2H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 378,7 (m+1).



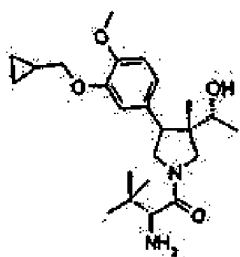
Приклад 104

$\text{R}^1=\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3=(\text{R})\text{-COCH}(\text{трет-Bu})\text{NHCO}_2\text{-трет-Bu}$

N-((1R)-2-((3S,4S)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метил-піролідиніл)-1-(трет-бутил)-2-оксоетил)(трет-бутоксикарбоксамід

Інтермедіат 67 (46мг, 0,15ммоль) конвертували способом сполучення з ДЕКДІ прикладу 27, використовуючи Вос-D-трет-бутилгліцин (35мг, 0,15ммоль), отримавши сполуку з прикладу 104 як білу піну (62мг, 80%).

^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 6,85-6,79 (m, 2H), 6,72-6,64 (m, 1H), 4,36-4,00 (m, 3H, ротамери), 3,83 (s, 3H), 3,79 (d, 2H), 3,67-3,12 (m, 4H, ротамери), 1,44 та 1,41 (синглети, 9H, ротамери), 1,32 (m, 1H), 1,22-1,16 (m, 3H), 1,06 та 1,01 (синглети, 9H, ротамери), 1,02 (m, 3H), 0,73 та 0,63 (синглети, 3H, ротамери), 0,61 (m, 2H), 0,36 (m, 2H).



Приклад 105

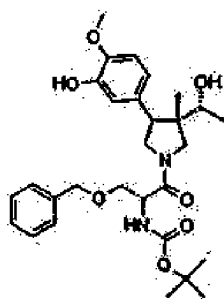
$\text{R}^1=\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3=(\text{R})\text{-COCH}(\text{трет-Bu})\text{NH}_2$

(2R)-1-((3S,4S)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метил-піролідиніл)-2-аміно-3,3-диметилбутан-1-он

До перемішаного розчину сполуки з прикладу 104 (62мг, 0,12ммоль) у CH_2Cl_2 (1,5мл) при кімнатній температурі у закритій склянці додавали трифлуороцтову кислоту (77мкл, 1ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш концентрували у вакуумі, отримавши сирий продукт, забруднений, як виявилось, трифлуорацетатним естером. Сирий продукт розчиняли у 3:2 ТГФ:воді (1,5мл) при кімнатній температурі та перемішували у закритій склянці та обробляли моногідратом LiOH (42мг, 1ммоль). Через 1 годину суміш розподіляли між EtOAc (15мл) та водою (15мл). Органічні шари виділяли, сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі, отримавши сполуку з прикладу 105 як білу піну (35мг, 70%).

^1H -ЯМР (400МГц, SOCl_3) δ : 6,85-6,82 (m, 2H), 6,73-6,73 (m, 1H), 4,01-3,30 (m, 9H), 3,83 (s, 3N), 1,13 та 1,12 дублети, 3H, ротамери). 1,06 та 1,02 (синглети, 5H, ротамери), 0,78 та 0,68 (синглети, 3H, ротамери), 0,63 (m, 2H), 0,37 (m, 2H)/

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна); Да/е 419,4 (m+1).

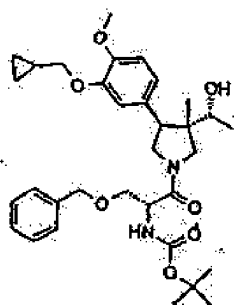


Приклад 106

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{трет-Бу})\text{NHCO}_2\text{-трет-Бу}$
 N-{2-[(38,48)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл](1R)-2-оксо-1-[(фенілметокси)метил]етил}(трет-бутоксикарбоксамід

До перемішаного розчину N-Вос-О-бензил-D-серину (2,95г, 1.0ммоль) у ТГФ (50мл) при -78°C під шаром азоту додавали N-метилморфолін (3,3мл, 30ммоль), а потім ізобутилхлорформіат (1,3мл, 10ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин, додавали через канюлю розчин/суспензію інтермедіату 70 (2,51г, 10ммоль) у ТГФ (50мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при -78°C, далі нагрівали до 0°C протягом 2 годин. Реакційну суміш далі частково концентрували роторним випарником до приблизно 25мл та розподіляли між EtOAc (250мл) та 2N HCl (250мл). Органічні шари промивали 2N HCl (2× 250мл), насиченим NaHCO_3 (3× 250мл) та насиченим NaCl (1× 250мл). Органічні шари сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі, отримавши сполуку з прикладу 106 як жовте масло (4,2г, 79%).

$^1\text{H-NMR}$ (400МГц, CDCl_3) δ : 7,36-7,21 (m, 5H), -6,81-6,63 (m, 3N), 5,81 (br s, 1H), 5,47 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,51 (m, 2H), 4,00-3,40 (m, 83,83N), 3,84 та 3,82 (синглети, 3H, ротамери), 1,43 та 1,41 (синглети, 9H, ротамери), 1,13 та 1,06 (дублети, 3H, ротамери). 0,95 (m, 1H), 0,73 та 0,45 (синглети, 3H, ротамери).

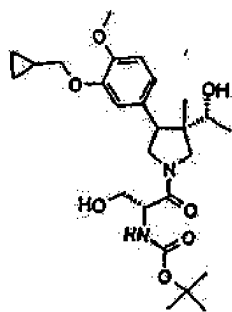


Приклад 107

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph})\text{NHCO}_2\text{-трет-Бу}$
 N-(2-[(3S,4S)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл](1S)-2-оксо-1-[(фенілметокси)метил]етил)-(трет-бутоксикарбоксамід

До перемішаного розчину сполуки з прикладу 106 (4,2г, 7,9ммоль) у ДМФ (24мл) при кімнатній температурі під шаром азоту додавали порошок K_2CO_3 (5,45г, 39,5ммоль), а потім бромметилциклопропан (1,53мл, 15,8ммоль). Суспензію нагрівали до 65°C протягом 4 годин, далі ще обробляли бромметилциклопропаном (1,53мл, 15,8ммоль). Реакційну суміш перемішували ще 16 годин при 65°C, далі охолоджували до кімнатної температури та розподіляли між EtOAc (500мл) та водою (500мл). Органічні шари промивали водою (3× 500мл) та насиченим NaCl (1× 500мл), сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Сирий продукт розділяли на дві порції та хроматографували на колонці Biotage 1/1 EtOAc/гексаном, отримавши після поєднання та концентрування у вакуумі фракцій, що містять продукт, сполуку з прикладу 107 (2,11г, 46%). діалкілований продукт з високим R_f ідентифікували як головне забруднення.

$^1\text{H-NMR}$ (400МГц, CDCl_3) δ : 7,36-7,22 (m, 5H), 6,81-6,71 (m, 3N), 5,42 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,51 (m, 2H), 4,04-3,44 (m, 10N), 3,83 та 3,81 (синглети, 3H, ротамери). 1,42 та 1,43 (синглети, 9H, ротамери), 1,32 (m, 1H), 1,16 та 1,06 (дублети, 3H, ротамери), 0,76 та 0,45 (синглети, 3H, ротамери), 0,62 (m, 2H), 0,37 (m, 2H).



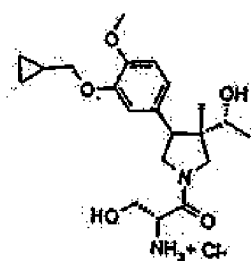
Приклад 108

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{NHCO}_2\text{-трет-Bu}$

N-(2-((3S,4S)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл)(1R)-1-гідроксіетил)-2-оксоетил)(трет-бутоксикарбоксамід

Сполуку з прикладу 107 (2,1г, 3,6ммоль) піддавали дебензилюванню для інтермедіату 31, одержавши сполуку з прикладу 108 як білу піну (1,75г, 100%).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 400мгц) 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).



Приклад 109

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{NH}_2$

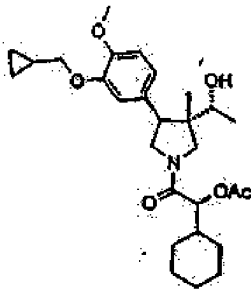
гідрохлорид

1-((3S,4S)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл)(2R)-2-аміно-3-гідроксипропан-1-он

До перемішаного розчину сполуки з прикладу 108 (1,75г, 3,6ммоль) у діоксані (16мл) при кімнатній температурі під сушильною тубою додавали 4Н НСІ у діоксані (16мл). Прозорий розчин перемішували протягом 4 годин, далі концентрували у вакуумі, отримавши сполуку з прикладу 109 як жовтувато-коричневу піну (1,5г, 97%).

$^1\text{H-NMR}$ (400МГц, 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 та 1,12 (дублети, 3H, ротамери), 1,77 та 1,75 (синглети, 3H, ротамери), 0,62 (m, 2H), 0,36 (m, 2H).

МС-ЕР (Електророзпилення, позитивне): Да/е 393,4 (m+1).



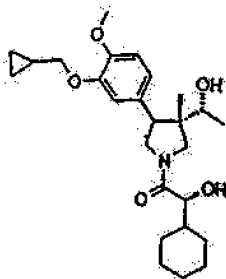
Приклад 110

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OAc})\text{C}_6\text{H}_{11}$

2-((3S,4S)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл)(1S)-1-циклогексил-2-оксоетил ацетат

Інтермедіат 67 (91мг, 0,6ммоль) сполучали опосередкованим основою Хьюніга способом для інтермедіату 74, використовуючи (S)-(+)-ацетоксигексагідромигдальний хлорангідрид (100мкл, 4,98М у CH_2Cl_2 , 1,7екв.), одержавши сполуку з прикладу 110 як прозоре безбарвне масло (89мг, 61%).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 488,6 (m+1).



Приклад 111

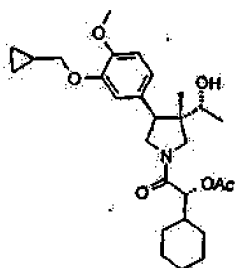
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_{11}$

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(2S)-2-циклогексил-2-гідроксіетан-1-он

Сполуку з прикладу 110 (89мг, 0,18ммоль) піддавали гідролізу LiOH як для інтермедіату 5, одержавши сполуку з прикладу 111 як прозору безбарвну плівку (44мг, 54%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 6,80-6,78 (m, 3H), 3,88-3,52 (p, 10N), 3,34-3,26 (dd, 1H), 2,98 (d, 1H), 2,12 (br s, 1H), 1,77-1,10 (c, 16H), 0,75-0,73 (d, 3H), 0,62-0,59 (m, 2H), 0,34-0,31 (m, 2H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 446,6 (m+1).



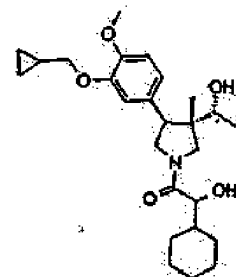
Приклад 112

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{OAc})\text{C}_6\text{H}_{11}$

(1R)-2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-1-циклогексил-2-оксоетил ацетат

Інтермедіат 67 (76мг, 0,25ммоль) сполучали опосередкованим основою Хьюніга способом для інтермедіату 74 (R)-(-)-ацетоксигексагідромигдальним хлорангідридом (100мкл, 4,16М у CH_2Cl_2 1,7екв.), одержавши сполуку з прикладу 112 як прозоре безбарвне масло (75мг, 62%).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 488,7 (m+1).



Приклад 113

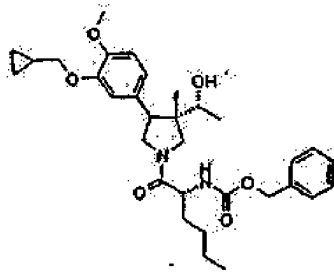
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_{11}$

(2R)-1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-циклогексил-2-гідроксіетан-1-он

Сполуку з прикладу 112 (75мг, 0,15ммоль) піддавали гідролізу LiOH як для інтермедіату 5, одержавши сполуку з прикладу 113 як прозору безбарвну плівку (35мг, 51%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 6,81-6,73 (m, 3H), 3,85-3,59 (p, 11N), 2,99-2,98 (d, 1H), 2,03-1,15 (c, 17H), 0,73 (s, 3H), 0,64-0,60 (m, 2H), 0,35-0,32 (m, 2H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 446,5 (m+1).



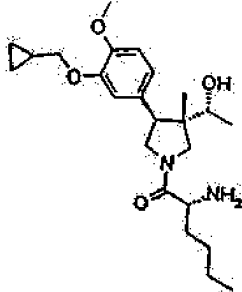
Приклад 114

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{C}_4\text{H}_9)\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

N-((1R)-2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-1-бутіл-2-оксоетил)(фенілметокси)-карбоксамід

Інтермедіат 67 (41мг, 0,013ммоль) сполучали опосередкованим основою Хьюніга способом для інтермедіату 74 з Z-D-Nle-ONp (57мг, 0,15ммоль, 1,1екв.), одержавши сполуку з прикладу 114 як прозоре безбарвне масло (29,9мг, 40%).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 553,6 (m+1).



Приклад 115

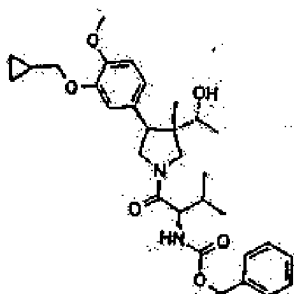
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{C}_4\text{H}_9)\text{NH}_2$

(2R)-1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-аміногексан-1-он

Сполуку з прикладу 114 (29,9мг, 0,054ммоль) піддавали дебензилюванню як для інтермедіату 31, одержавши сполуку з прикладу 115 як білий порошок (18,8мг, 83%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 6,83-6,62 (m, 3H), 4,17-4,08 (m, 2H), 3,85-3,61 (p, 9H), 3,32-3,29 (t, 1H), 3,13-3,11 (d, 1H), 2,04-1,78 (m, 3H), 1,52-1,21 (c, 10H), 0,92-0,88 (t, 3H), 0,62-0,58 (m, 5H), 0,34-0,30 (m, 2H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 419,4 (m+1).



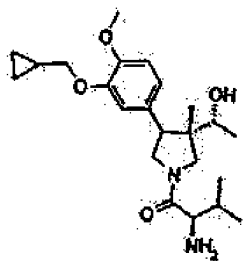
Приклад 116

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{i-Pr})\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

N-((1R)-2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-1-(метилетил)-2-оксоетил)(фенілметокси)карбоксамід

Інтермедіат 67 (41мг, 0,13ммоль) сполучали опосередкованим основою Хьюніга способом для інтермедіату 74 з Z-D-Val-OSu (52,2мг, 0,15ммоль, 1,1екв.), одержавши сполуку з прикладу 116 як прозоре безбарвне масло (6,4,8мг, 89%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ : 7,35-7,32 (m, 5H), 6,81-6,69 (m, 3H), 5,65-5,61 (t, 3H), 5,28-5,0-1 (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).



Приклад 117

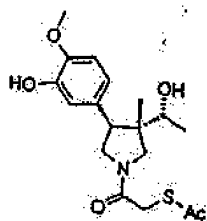
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{i-Pr})\text{NH}_2$

(2R)-1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-аміно-3-метилбутан-1-он

Сполуку з прикладу 116 (64,8мг, 0,120ммоль) піддавали дебензилюванню як для інтермедиату 31, одержавши сполуку з прикладу 117 як прозору тверду речовину (38,9мг, 80%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ : 6,77-6,59 (m, 3H), 4,41 (s, 1H), 4,23-4,12 (m, 2H), 3,85-3,60 (с, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 405,5 (m+1).



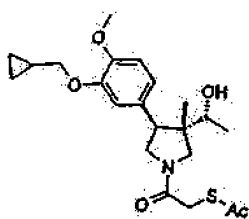
Приклад 118

$R^1 = \text{H}$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{SAc}$

1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-ацетилтіоетан-1-он

Інтермедіат 70 (173мг, 0,694ммоль) розчиняли у діоксані (2мл) та додавали краплями 1М K_2CO_3 (1мл). Ацетоксимеркаптооцтовий хлорангідрид (100мкл, 13,9М у діоксані, 2екв.) додавали та розчин інтенсивно перемішували протягом 1 години. Розчин " розбавляли EtOAc (30мл) та органічні шари промивали 1М K_2CO_3 (20мл), далі розсоллом (20мл). Органічний шар сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Одержане масло хроматографу вали на колонці з діоксидом силіцію (1:1 EtOAc :гексани), одержавши прозоре безбарвне масло (34мг, 13%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ : 6,85-6,82 (m, 3H), 3,92-2,98 (с, 12H), 2,39 (s, 3H), 1,15-1,11 (t, 3H), 0,75-0,73 (d, 3H).



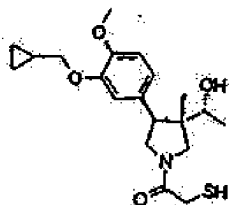
Приклад 119

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

1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл]-2-ацетилтіоетан-1-он

До колби, що містить безводний K_2CO_3 (52мг, 0,37ммоль, 4,0екв.) в атмосфері азоту додавали розчин з прикладу 118 (34мг, 0,093ммоль, 1екв.) у безводному ДМФ (1мл). Циклопропілметилбромід (40мкл, 0,37ммоль, 4,0екв.) додавали через шприц до суміші. Кашку перемішували при 65°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, далі розбавляли водою (50мл). Водний розчин екстрагували EtOAc (3x 30мл) та поєднані органічні шари промивали розсоллом (50мл), далі сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Одержане масло очищали на пластині препаративною ТШХ (100% EtOAc), одержавши прозоре безбарвне масло (13,9мг, 36%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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).



Приклад 120

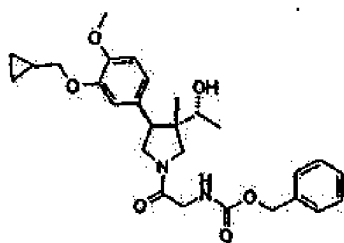
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{SH}$

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-сульфанілетан-1-он

Приклад 119 (13,9мг, 0,0329ммоль) піддавали гідролізу LiOH як для інтермедіату 5, одержавши прозоре безбарвне масло (7,2мг, 58%).

^1H ЯМР (CD_3OH , 400МГц, суміш ротамерів) δ : 6,86-6,75 (m, 3H), 3,83-3,11 (с, 13H), 2,60-2,56 (d, 2H), 1,39-0,85 (m, 4H), 0,76-0,74 (m, 3H), 0,58-0,56 (m, 2H), 0,35-0,24 (m, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 380,5 (гл+1)



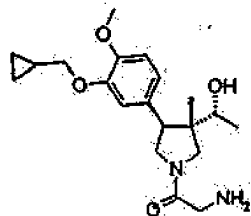
Приклад 121

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

N-(2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-оксоетил)(фенілметокси)карбоксамід

Інтермедіат 67 ацилювали способом опосередкованого основою Хьюніга ацилювання для інтермедіату 74 п-нітрофеніловим естером N-CBZ-гліцину, одержавши сполуку з прикладу 121.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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 (с, 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).



Приклад 122

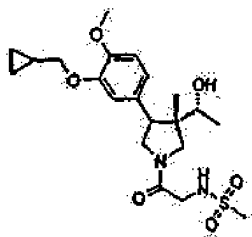
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{NH}_2$

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-аміноетан-1-он

Сполуку з прикладу 121 піддавали дебензилюванню як для інтермедіату 31, одержавши сполуку з прикладу 122.

^1H ЯМР (Метанол- d_4 , 400МГц, суміш ротамерів) 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).

МС-ЕР (Електророзпилення, позитивне): Да/е 363,2 (m+1)



Приклад 123

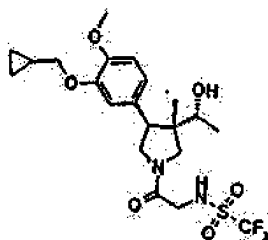
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$

1-{3-(((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл)-2-[(метилсульфоніл)аміно]етан-1-он

Ацилювання сполуки з прикладу 122 способом опосередкованого основою Хьюніга ацилювання для інтермедіату 74, використовуючи метансульфонілхлорид, дало сполуку з прикладу 123.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ : 6,86-6,75 (m, 3H), 5,48-5,42 (m, 1H), 4,00-3,57 (с, 11H), 3,46 та 3,15 (d та 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 441,3 (m+1).



Приклад 124

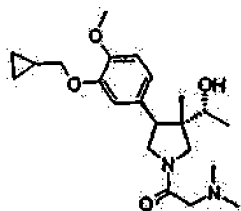
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{NHSO}_2\text{CF}_3$

1-{3-(((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл)-2-[(трифлорацетил)сульфоніл]аміно]етан-1-он

Сульфонування сполуки з прикладу 122 способом опосередкованого основою Хьюніга ацилювання для інтермедіату 74, використовуючи трифлуорметансульфонілхлорид, дало сполуку з прикладу 124.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ : 6,85-6,77 (m, 3H), 4,11-3,10 (с, 13H), 1,15 (t, 3H), 0,76 (d, 3H), 0,66-0,60 (m, 2H), 0,40-0,32 (m, 2H).

МС-ЕР (Електророзпилення, позитивне): Да/е 495,3 (m+1).



Приклад 125

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

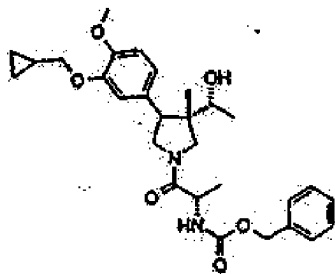
1-{3-(((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл)-2-(диметиламіно)етан-1-он

Твердофазна реакція сполучення ДЕКДІ

Реакційну колбу з лопатевою мішалкою завантажували смолою EDC (164мг, 0,082ммоль, 5ммоль/г), NMP (2мл) та N,N-диметилгліцин (20мг, 143ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Інтермедіат 67 додавали далі та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, далі фільтрували. Смолу промивали кількома порціями NMP. Усі промивки та фільтрат поєднували та піддавали зниженому тиску для видалення розчинника, очистка Biotage залишу (патрон 12S, 5% MeOH/ CH_2Cl_2 /1% NH_4OH) дала 8мг (25%) прозорої плівки.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ : 5,37-6,72 (m, 3H), 4,07-2,97 (с, 13H), 2,35 (d, 6H), 1,35-1,25 (m, 1H), 1,17 (t, 3H), 0,74 та 0,64 (s та s, 3H), 0,55-0,60 (m, 2H), 0,37-0,32 (m, 2H).

МС-ЕР (Електророзпилення, позитивне): Да/е 391,5 (m+1).



Приклад 126

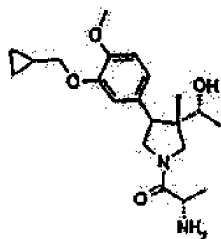
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = \text{COCH}(\text{Me})\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

N-(2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(1S)-1-метил-2-оксоетил)(фенілметокси)-карбоксамід

Ацилювання інтермедіату 67 способом твердофазної ДЕКДІ з прикладу 125, використовуючи Z-Ala-ONp дало сполуку з прикладу 126.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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 (квінтет, 1H), 3,87-3,32 (с, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 511,7 (m+1).



Приклад 127

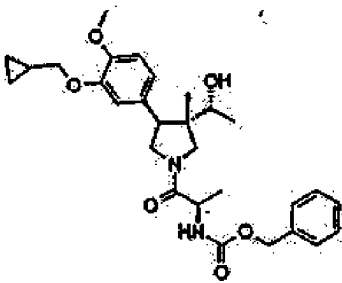
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = \text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропіл метокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(2S)-2-амінопропан-1-он

Сполуку з прикладу 126 піддавали способу для інтермедіату 31, одержавши сполуку з прикладу 127.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ : 8,44-8,16 (br s, 2H), 6,82-6,56 (m, 3H), 4,53-3,02 (с, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 377,3 (m+1).



Приклад 128

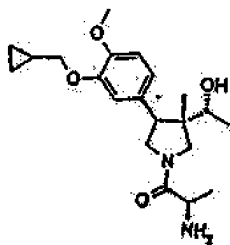
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{R})-\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

N-((1R)-2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метил-піролідиніл}-1-метил-2-оксоетил)(фенілметокси)-карбоксамід

Виготовлено з інтермедіату 67 способом ацилювання з прикладу 7, використовуючи Z-D-Ala-OSu.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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 (с, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 511,6 (m+1).



Приклад 129

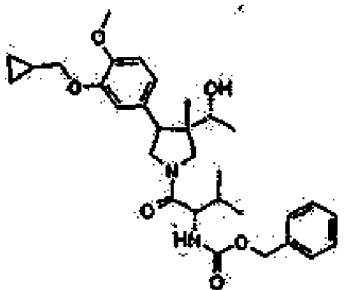
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$

(2R)-1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-амінопропан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 128 способом дебензилювання для інтермедіату 31.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ : 8,60-8,27 (br m, 3H), 6,87-6,58 (m, 3H), 4,75-3,10 (с, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 377,2 (m+1).



Приклад 130

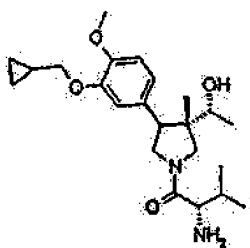
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{i-Pr})\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

N-(2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(1S)-1-(метилетил)-2-оксоетил)(фенілметокси)карбоксамід

Виготовлено з інтермедіату 67 способом ацилювання з прикладу 7, використовуючи Z-Val-ONp.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ : 7,42-7,27 (m, 5H), 6,84-6,75 (m, 3H), 5,63 (dd 1H), 5,15-5,02 (m, 2H), 4,40-4,4,07 (dm, 1H), 3,87-3,33 (с, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 539,5 (m+1).



Приклад 131

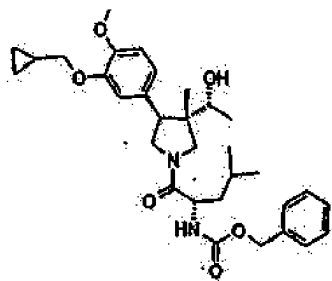
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{i-Pr})\text{NH}_2$

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(2S)-2-аміно-о-3-метилбутан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 130 способом дебензилювання для інтермедіату 31.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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, 10H), 0,64 (s, 3H), 0,63-0,56 (m, 2H), 0,36-0,29 (m, 2H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 405,4 (m+1).



Приклад 132

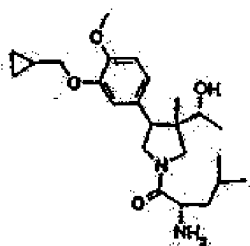
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3)\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

N-(2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(1S)-1-(2-метилпропіл)-2-оксоетил)(фенілметокси)карбоксамід

Виготовлено з інтермедіату 67 способом опосередкованого основою Хьюніга ацилювання для інтермедіату 74, використовуючи Z-Leu-ONp.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 553,7 (m+1).



Приклад 133

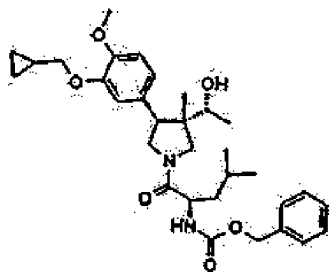
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3)\text{NH}_2$

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(2S)-2-аміно-4-метилпентан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 132 способом дебензилювання для інтермедіату 31.

^1H ЯМР (Метанол- d_4 , 400МГц, суміш ротамерів) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 419,5 (m+1).



Приклад 134

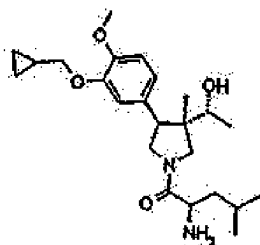
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3)\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

N-((1R)-2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-1-(2-метилпропіл)-2-оксоетил)(фенілметокси)карбоксамід

Виготовлено з інтермедіату 67 способом опосередкованого основою Хьюніга ацилювання для інтермедіату 74, використовуючи Z-D-Leu-ONp.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 553,7 (m+1).



Приклад 135

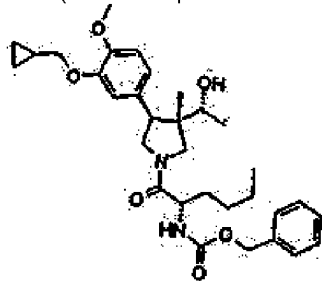
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = (R)\text{-COCH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3)\text{NH}_2$

(2R)-1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-аміно-4-метилпентан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 134 способом дебензилювання для інтермедіату 31.

^1H ЯМР (Метанол- d_4 , 400МГц, суміш ротамерів) δ : 6,9776,91 (m, 2H), 6,88-6,83 (m, 1H), 4,29-3,25 (с, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 419,5 (m+1).



Приклад 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-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(1S)-1-бутил-2-оксоетил)(фенілметокси)карбоксамід

Виготовлено з інтермедіату 67 способом ацилювання з прикладу 7, використовуючи Z-NLeu-ONp.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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 (с, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 553,8 (m+1).

Приклад 137

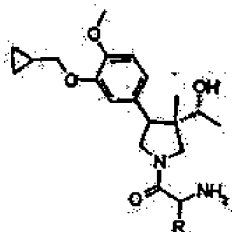
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = \text{COCH}(\text{C}_4\text{H}_9)\text{NH}_2$

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(2S)-2-аміногексан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 136 способом дебензилювання для інтермедіату 31.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ : 6,93-6,85 (m, 3H), 4,33-4,25 (m, 1H), 4,02-3,47 (с, 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).

МС-ЕР (Електророзпилення, позитивне): Да/е 419,5 (m+1).



Приклад 138

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

N-((1R)-2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-(1R)-циклогексил-2-оксоетил)(фенілметокси)карбоксамід

Спосіб сполучення з використанням ДЕҚДІ/ ГОБТ

Реакційну колбу з лопатевою мішалкою завантажували N-карбоксибензил-D-циклогексилгліцином (23,8мг, 0,819ммоль), сухим CH_2Cl_2 (350мл), ДЕКДІ (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід) (15,7мг, 0,819ммоль) та гідроксibenзотриазолом (ГОБТ) (12,5мг, 0,819ммоль). Цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та додавали одною порцією інтермедіат 67 (25мг, 0,819ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 48 годин реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 (5мл), промивали 1Н НСІ (2× 20мл), насиченим розчином NaHCO_3 (1× 20мл), сушили сульфатом натрію та концентрували до 27мг (57%) білої піни.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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 (с, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 580,2 (гл+1).

Приклад 139

$\text{R}^1=\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3=(\text{S})-\text{COCH}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{NH}_2$

(2R)-1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-аміно-2-циклогексилетан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 138 способом дебензилювання для інтермедіату 31.

^1H ЯМР (Метанол- d_4 , 400МГц, суміш ротамерів) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 445,5 (m+1).

Приклад 140

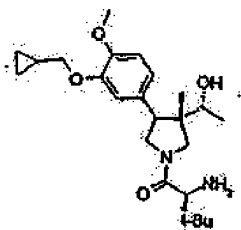
$\text{R}^1=\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3=(\text{S})-\text{COCH}(\text{трет-Bu})\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

N-((1R)-2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-(1S)-циклогексил-2-оксоетил)(фенілметокси)карбоксамід

Виготовлено з інтермедіату 67 способом сполучення з використанням ДЕКДІ/ГОБТ з прикладу 138, використовуючи N-карбоксибензил-1-трет-бутилгліцин.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ : 7,39-7,29 (m, 5H), 5,34-6,76 (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 (d, 3H), 0,66-0,59 (m, 2H), 0,39-0,31 (m, 2H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 554,2 (гл+1).

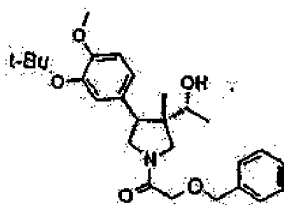


Приклад 141

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(2S)-2-аміно-3,3-диметилбутан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 140 способом дебензилювання для інтермедіату 31.

^1H ЯМР (Метанол- d_4 , 400МГц, суміш ротамерів) 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).

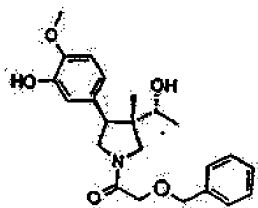


Приклад 142

1-{(3R)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(трет-бутокс)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-(фенілметокси)етан-1-он

Інтермедіат 73 (775мг, 2,53ммоль) сполучали з бензилоксиацетилхлоридом (497мл, 3,16ммоль) опосередкованим основою Хьюніга способом для інтермедіату 74, одержавши сполуку з прикладу 134 як коричневу піну (97,8мг, 85%).

^1H -ЯМР (400мгц; 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 та 1,11 (два дублети, 3H, ротамери), 0,73 (d, 3H, ротамери).



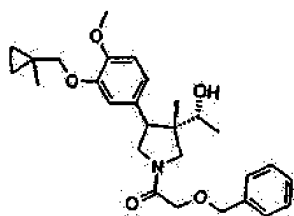
Приклад 143

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

1-[(3R)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-(фенілметокси)-етан-і-он

До перемішаного розчину сполуки з прикладу 142 (750мг, 1,65ммоль) у CH_2Cl_2 (6,6мл) при $0^\circ C$ під сушильною тубою додавали трифлуороцтову кислоту (763мкл, 9,9ммоль). Охолодження реакційної суміші припиняли та давали їй нагрітися до кімнатної температури, далі перемішували протягом 3,5 годин. Реакційну суміш концентрувала роторним випарюванням для видалення надлишку трифлуороцтової кислоти, далі розбавляли CH_2Cl_2 (30мл) та промивали 10% Na_2CO_3 (2x 30мл); Органічні шари сушили сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі, отримавши сполуку з прикладу 143. Флеш-хроматографія у EtOAc дала після поєднання та концентрування у вакуумі фракцій, що містять продукт, сполуку з прикладу 143 як білу піну (650мг, 98%).

^1H -ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ : 7,42 (m, 5H), 6,83-6,70 (m, 3N), 4,64 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,93 (dd, 1H), 3,35 (s, 3N), 3,78 (d, 1H), 3,74 (dd, 2H), 3,67-3,52 (m, 4H), 3,44 (d, 1H), 3,20 (d, 1H), 1,16 та 1,10 (дублети, 3H, ротамери), 0,73 (s, 3H).



Приклад 144

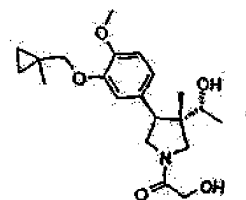
$R^1=CH_2C(CH_3)(CH_2CH_2)$; $R^3=COCH_2OCH_2Ph$

2-бензилокси-1-(3-((1R)-1-гідроксіетил)-(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(1-метилциклопропілметокси)феніл]-3-метилпіролідин-1-іл)етанон

Твердофазний спосіб Міцунобу

До перемішаного розчину сполуки з прикладу 143 (40мг, 0,1ммоль) у ТГФ (1,5мл) при кімнатній температурі у закритій конічній реакційній колбі додавали PS-трифенілфосфін (1,65ммоль/г, 182мг, 0,3ммоль). Після повільного перемішування суспензії протягом 5 хвилин до набрякання гелю додавали 1-метилциклопропанметанол (29мкл, 0,3ммоль) та реакційну суміш охолоджували до $0^\circ C$. Суспензію дали обробляти ДІАК (59мкл, 0,3ммоль) та реакційну суміш нагрівали до $65^\circ C$. Після повільного перемішування протягом ночі реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через полістирольну фритту з ТГФ (30мл). Фільтрат концентрували у вакуумі та флеш-хроматографували на колонці 15ммx 6", з EtOAc/гексаном/метанолом 1/1/0,1 і фракції, що містять продукт, поєднували та концентрували у вакуумі, отримавши сполуку з прикладу 144 як жовте масло (40мг, 86%).

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) 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, π -стамери), 3,81 (s, 3H), 1,74 (d, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,17 та 1,10 (дублети, 3H, ротамери), 0,72 (d, 3H, ротамери), 0,53 (m, 2H), 0,41 (m, 2H).



Приклад 145

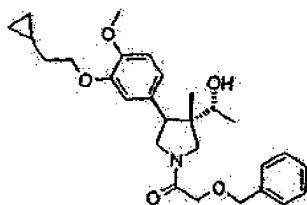
$R^1=CH_2C(CH_3)(CH_2CH_2)$; $R^3=COCH_2OH$

1-(-(3R)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-{4-метокси-3-[(метилциклопропіл)метокси]феніл}-3-метилпіролідиніл)-2-гідроксіетан-1-он

Сирий продукт з прикладу 144 (40мг, 0,086ммоль) піддавали дебензилюванню як для інтермедіату 31, одержавши сполуку з прикладу 145 як прозоре масло (32,5мг, 100%).

¹H-ЯМР (CDCl₃/CD₃OD, 400мгц) δ: 6,87-6,79 (m, 3H), 3,97-3,18 (m, 7H, ротамери), 3,83 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,14 та 1,11 (дублети, 3H, ротамери), 0,77 (s, 3H), 0,56 (m, 2H), 0,42-(m, 2H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 378,2 (m+1).



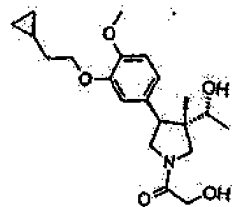
Приклад 146

R¹=CH₂CH₂C₃H₅; R³=COCH₂OCH₂Ph

2-бензилокси-1-[(3S,4S)-4-[3-(2-циклопропілетокси)-4-метоксифеніл]-3-((1R)-1-гідроксіетил)-3-метилпіролідін-1-ілетанол

Сполуку з прикладу 143 обробляли способом з прикладу 144, використовуючи 2-циклопропілетанол (26мг, 0,3ммоль), отримавши сполуку з прикладу 146 (41мг, 88%).

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 7,43-7,25 (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, ротамери), 3,81 (s, 3H), 1,82 та 1,79 (m, 1H, ротамери), 1,72 (dd, 2H), 1,40-1,20 (m, 1H), 1,18 та 1,12 (d, 3H, ротамери), 0,82 (m, 1H), 0,74 (s, 3H), 0,46 (m, 2H), 0,12 (m, 2H).



Приклад 147

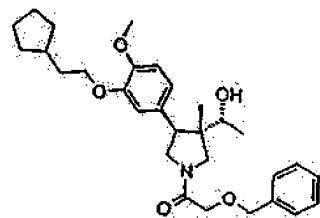
R¹=CH₂CH₂C₃H₅; R³=COCH₂OH

1-[(3R)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-(3-(2-циклопропілетокси)-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-2-гідроксіетан-1-он

Сполуку з прикладу 146 піддавали дебензилюванню як для інтермедіату 31, отримавши сполуку з прикладу 147 прозоре масло (27,4мг, 82%).

¹H-ЯМР (CDCl₃/CD₃OD, 400мгц) δ: 6,91-6,80 (m, 3H), 4,19 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,97-3,15 (m, 5H, ротамери), 3,82 (s, 3H), 1,73 (dd, 2H), 1,25 (m, 1H), 1,14 та 1,12 (дублети, 3H, ротамери), 0,85 (m, 1H), 0,78 (s, 3H), 0,46 (m, 2H), 0,14 (m, 2H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 378,5 (m+1).



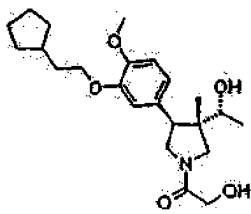
Приклад 148

R¹=CH₂CH₂C₅H₉; R³=COCH₂OH

1-[(3R)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-(3-(2-циклопентилетокси)-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-2-гідроксіетан-1-он

Виготовлено, використовуючи спосіб з прикладу 144, використовуючи сполуку з прикладу 143 та 2-циклопентилетанол (34мг, 0,3ммоль), отримавши сполуку з прикладу 148(41мг, 100%).

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) 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, ротамери), 3,8,1 (s, 3H), 2,00-1,20 (m, 11H), 1,18 та 1,12 (d, 3H, ротамери), 0,74 (s, 3H).



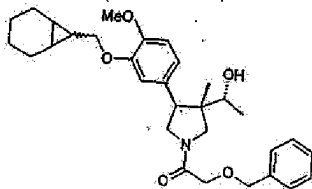
Приклад 149

1-[(3S,4S)-4-[3-(2-циклопентилетокси)-4-метоксифеніл]-3-((1R)-1-гідроксіетил)-3-метилпіролідин-1-іл]-2-гідроксіетанон

Сполуку з прикладу 148 піддавали дебензилуванню як для інтермедиату 31, одержавши продукт як прозоре масло (34,7мг, 86%).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , CD_3OD , 400мгц) δ : 6,87-6,80 (m, 3H), 4,18-(m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,99-3,11 (m, 5H, ротамери), 3,84 (s, 3H), 2,01-1,15 (m, 11H), 1,14 та 1,11 (дублети, 3H, ротамери), 0,77 (s, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 406,4 (m+1).



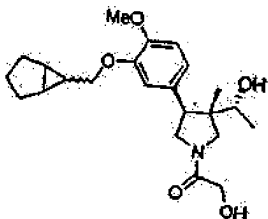
Приклад 150

2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(дицикло[4,1,0]гепт-7-илметокси)-4-метоксифеніл]-3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-3-метилпіролідин-1-ілетанон

Виготовлено зі сполуку з прикладу 143 реакцією Міцунобу з прикладу 144, використовуючи дицикло[4,1,0]гепт-7-ил-метанол, одержавши суміш 80:20 цис- та транс-ізомерів (34% виходу).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400мгц) 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, 8H), 0,73 (m, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 508,6 (m+1).



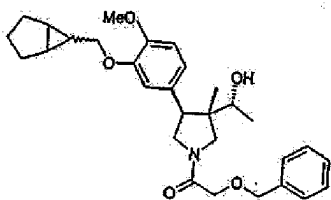
Приклад 151

1-[4-(S)-[3-(дицикло[4,1,0]гепт-7-илметокси)-4-метоксифеніл]-3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-3-метилпіролідин-1-іл]-2-гідроксіетанон

Сполуку з прикладу 150 (15мг, 30ммоль) розчиняли у 95% етанолі (1мл) та розчин обробляли каталізатором Перлмана (20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ на вугіллі, 15мг). Реакційну суміш гідрували при 1 атмосфері (або при 50фунт/кв.дюйм) водню протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували для видалення каталізатору, далі розчинник видаляли струмом азоту. Продукт очищали хроматографією на силікагелі, якщо необхідно, використовуючи EtOAc /гексани/метанол (1:1:0,2). (76% виходу).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400мгц) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 418,3 (m+1).



Приклад 152

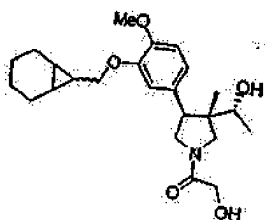
2-бензил

окси-1-[4-(S)-[3-(дицикло[3,1,0]гекс-6-илметокси)-4-метоксифеніл]-3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-3-метилпіролідин-1-іл]етанон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 143 способом Міцунобу з прикладу 144, використовуючи дицикло[3,1,0]гекс-6-илметанол. Продукт був непридатною для розділення сумішшю ізомерів на ділянці ланцюга спирту (32% виходу).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400мгц) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 494,4 (m+1).



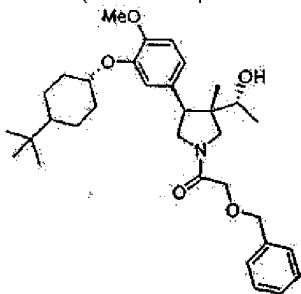
Приклад 153

1-[4-(S)-[3-(дицикло[3,1,0]гекс-6-илметокси)-4-метоксифеніл]-3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-3-метил-піролідин-1-іл]-2-гідроксіетанон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 152 способом дибензилування з прикладу 151 (90% виходу).

¹H-ЯМР (CDCl₃, CD₃OD, 400мгц) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 404,3 (m+1),



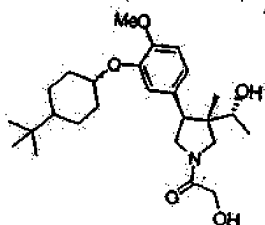
Приклад 154

2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(4-трет-бутилциклогексилокси)-4-метоксифеніл]-3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-3-метил-піролідин-1-іл]етанон

Виготовлено способом Міцунобу з прикладу 144, використовуючи сполуку з прикладу 143 та 4-трет-бутилциклогексанол (17% виходу).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400мгц) δ: 7,43-7,28 (m, 5H), 6,85- 6,73 (m, 3H), 6,37 (brd 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 538,8 (m+1).



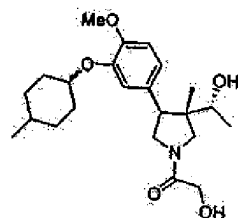
Приклад 155

1-[4-(S)-[3-(4-трет-бутилциклогексилокси)-4-метоксифеніл]-3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-3-метил-піролідин-1-іл]-2-гідроксіетанон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 154 способом дибензилування з прикладу 151 (89% виходу).

¹H ЯМР (CD₃OD, 400мгц) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 448,8 (m+1).



Приклад 156

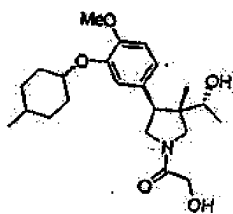
2-бензилокси-1-[3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(4-етилциклогексилокси)феніл]-3-метил-піролідин-1-іл]етанон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 143 способом Міцунобу, використовуючи 4-метилциклогексанол (суміш

ізомерів) (10% виходу).

^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3, \text{CD}_3\text{OD}$; 400МГц) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 496,7 (m+1).



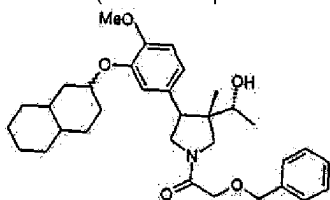
Приклад 157

2-гідрокси-1-[3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(4-метилциклогексилокси)феніл]-3-метилпіролідін-1-іл]етанон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 156 способом дебензилування для прикладу 151 (кількісний вихід).

^1H ЯМР (CD_3OD , 400мгц) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 406,6 (m+1).



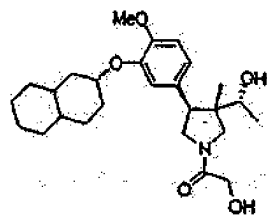
Приклад 158

2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(декагідронафталін-2-ілокси)-4-метоксифеніл]-3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-3-метилпіролідін-1-іл]етанон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 143 способом Міцунобу, використовуючи декагідронафталін-2-ол (суміш ізомерів) (10% виходу).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400мгц) 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)

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 536,7 (m+1).



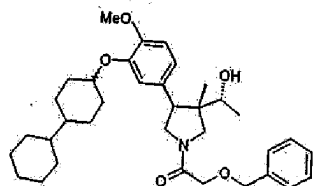
Приклад 159

1-[4-(S)-[3-(декагідронафталін-2-ілокси)-4-метоксифеніл]-3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-3-метилпіролідін-1-іл]-2-гідроксіетанон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 158 способом дебензилування для прикладу 151 (кількісний вихід).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400мгц) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 446,1 (m+1).



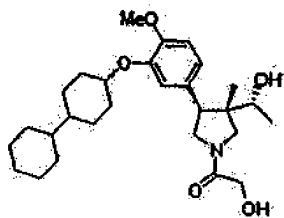
Приклад 160

2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(дициклогексил-4-ілокси)-4-метоксифеніл]-3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-3-метилпіролідін-1-іл]етанон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 143 способом Міцунобу, використовуючи дициклогексил-4-ол (суміш ізомерів) (12% виходу).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400мгц) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 564,8 (m+1).



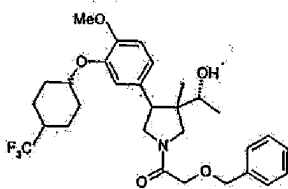
Приклад 161

1-[4-(S)-[3-(дициклогексил-4-ілокси)-4-метоксифеніл]-3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-3-метилпіролідін-1-іл]-2-гідроксіетанон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 160 способом дебензилювання для прикладу 151 (кількісний вихід).

¹H ЯМР (CDCl₃, CD₃OD, 400мгц) δ: 6,85-6,79 (m, 3H), 5,02-4,93 (m, 1H), 4,20-4,15 (m, 2H), 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 (brd s, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 474,6 (m+1).



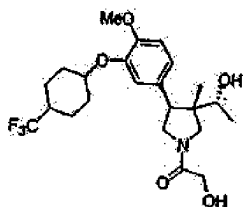
Приклад 162

2-бензилокси-1-[3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(4-трифлуорметилциклогексилокси)феніл]-3-метилпіролідін-1-іл]етанон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 143 способом Міцунобу, використовуючи 4-трифлуорметилциклогексанол (суміш ізомерів) (40% виходу).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400мгц) δ: 7,46-7,24 (m, 5H), 6,88- 6,77 (m, 3H), 4,72-4,61 (brd 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 550,7 (m+1).



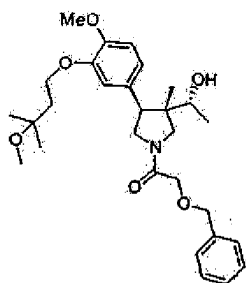
Приклад 163

2-гідрокси-1-[3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(4-трифлуорметилциклогексилокси)феніл]-3-метилпіролідін-1-іл]етанон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 162 способом дебензилювання для прикладу 151 (кількісний вихід).

¹H ЯМР (CDCl₃, CD₃OD, 400мгц) 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, 2H), 2,08-2,01 (m, 3H), 1,55-0,86 (m, 7H), 0,75 (s, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 460,3 (m+1).



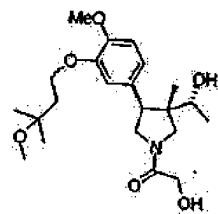
Приклад 164

2-бензилокси-1-[3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(3-метокси-3-метилбутоксифеніл)-3-метилпіролідін-1-іл]етанон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 143 способом Міцунобу, використовуючи 3- метокси-3-метилбутанол (78% виходу).

^1H ЯМР (CDCl_3 , CD_3OD , 400мгц) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 500,6 (m+1).



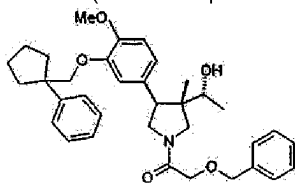
Приклад 165

2-гідрокси-1-{3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(3-метокси-3-метилбутокс)феніл]-3-метилпіролідин-1-іл}етанон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 164 способом дебензилювання для прикладу 151 (97% виходу).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400мгц) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 410,2 (m+1).



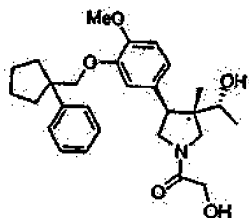
Приклад 166

2-бензилокси-1-{3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(1-фенілциклопентилметокси)феніл]-3-метилпіролідін-1-іл}етанон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 143 способом Міцунобу, використовуючи (1- фенілциклопентил)метанол (25% виходу)

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400мгц) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 558,5 (m+1).



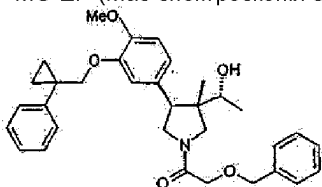
Приклад 167

2-гідрокси-і-{3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(1-фенілциклопентилметокси)феніл]-3-метилпіролідін-1-іл}етанон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 166 способом дебензилювання для прикладу 151 (26% виходу).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400мгц) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 468,7 (m+1).



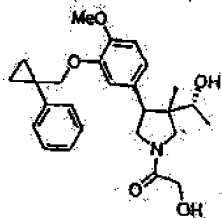
Приклад 168

2-бензилокси-1-{3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(1-фенілциклопропілметокси)феніл]-3-метилпіролідін-1-іл}етанон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 143 способом Міцунобу, використовуючи (1-фенілциклопропіл)метанол (90% виходу).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) 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 (m, 3H), 1,04-0,95 (m, 4H), 0,66 (s, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 530,7 (m+1).



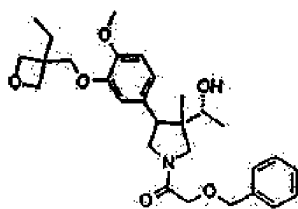
Приклад 169

2-гідрокси-і-[3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(1-фенілциклопропілметокси)феніл]-3-метилпірол ідин-1-ілетанон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 168 способом дебензилювання для прикладу 151 (44% виходу).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) 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), 1,29-0,96 (m, 4H), 0,88-0,68 (m, 4H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 440,1 (m+1).



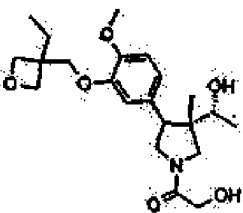
Приклад 170

R¹=CH₂C(CH₂CH₃)(CH₂OCH₂); R³=COCH₂OCH₂Ph

2-бензилокси-1-[(3S,4S)-4-3-(3-етилкетан-3-ілметокси)-4-метоксифеніл]-3-((1R)-1-гідроксіетил)-3-метилпірол ідин-1-ілетанон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 143 згідно зі способом з прикладу 144, використовуючи 3-етил-3-оксетанметанол (34мл, 0,3ммоль), одержавши сполуку з прикладу 150 (44мг, 88%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 7,41-7,25 (m, 5H), 6,84-6,30 (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, ротамери), 3,80 (s, 3H), 1,91 (dd, 2H), 1,80 (d, 1H), 1,24 (dd, 1H), 1,17 та 1,13 (дублети, 3H, ротамери), 0,94 (t, 3H), 0,73 (s, 3H).



Приклад 171

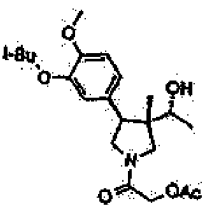
R¹=CH₂C(CH₂CH₃)(CH₂OCH₂); R³=COCH₂OH

1-((3R)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-{3-[(3-етилкетан-3-іл)метокси]-4-метоксифеніл}-3-метилпіролідиніл)-2-г ідроксіетан-1-он

Сполуку з прикладу 170 депротектували, використовуючи спосіб дебензилювання інтермедіату 31, отримавши сполуку з прикладу 171 як прозоре масло (28,6мг, 80%).

¹H ЯМР (CDCl₃, CD₃OD, 400МГц) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 408,5 (m+1).



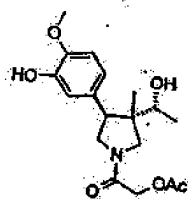
Приклад 172

$R^1 = \text{трет-Bu}$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{OAc}$

2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(трет-бутоксі)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл]-2-оксоетил ацетат

Виготовлено з інтермедіату 73 способом опосередкованого основою Хьюніга сполучення для інтермедіату 74, використовуючи ацетоксіацетилхлорид.

^1H ЯМР (400мгц; CDCl_3 , суміш ротамерів) 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, 3H), 0,76 (d, 3H).



Приклад 173

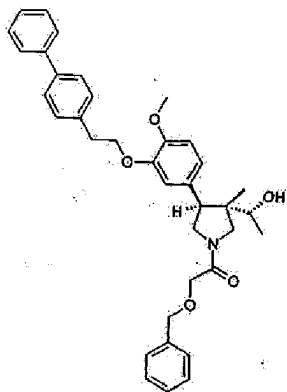
$R^1 = \text{H}$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{OAc}$

2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-оксоетил ацетат

Сполуку з прикладу 172 депротектували способом ТФОК з прикладу 143, одержавши сполуку з прикладу 173 як жовтувато-коричневу піну (173мг, 80%).

^1H ЯМР (400мгц; CDCl_3 , суміш ротамерів) 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 (с, 6H), 2,20 (d, 3H), 1,15 (t, 3H), 0,77 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 352,2 (m+1).



Приклад 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-дифеніл-4-ілетокси)-4-метоксифеніл]-3-((R)-1-гідроксіетил)-3-метил-піролідин-1-іл]етанон

Сполуку з прикладу 143 (60мг, 0,15ммоль) обробляли способом Міцунобу з прикладу 144, використовуючи 4-гідроксіетилдифеніл (90мг, 0,45ммоль) та використовували без подальшої очистки або аналізу (73мг, 84%).

Приклад 175

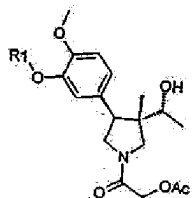
$R^1 = 4\text{-Ph-Ph-CH}_2\text{CH}_2$; $R^3 = \text{C(=O)CH}_2\text{OH}$

1-[(3S,4S)-4-(3-(2-дифеніл-4-ілетокси)-4-метоксифеніл)-3-((R)-1-гідроксіетил)-3-метилпіролідин-1-іл]-2-гідроксіетанон

Сполуку з прикладу 174 піддавали дебензилуванню як для інтермедіату 31, одержавши сполуку з прикладу 175.

^1H ЯМР (300мгц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ : 7,58 (brt, 7,4Гц, 3H), 7,47-7,27 (m, 6H), 6,86-6,77 (m, 3H), 4,24 (dt, J=3,0, 7,4Гц, 2H), 4,11 (brt, J=4,1Гц, 2 H), 4,01-3,47 (m, 5,5H, ротамери), 3,87 (s, 3H), 3,20 (t, J=7,4Гц, 2H), 3,03 (d, J=9,8Гц, 0,5H, ротамер), 1,36/1,32 (2d, J=3,6/3,7Гц, 1H), 1,16/1,13 (2D, J=6,5/6,4Гц, 3H), 0,74 (s, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): m/e 490 (m+H)⁺.



Приклад 176

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}=\text{CPh}$; $R^3 = \text{COCH}_2\text{OAc}$

2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл]-3-метилпіролідиніл]-2-оксо

етил ацетат

Круглодонну колбу зі штанговою мішалкою та холодильником завантажували сполукою з прикладу 173 (270мг, 0,769ммоль), ацетоном (5мл), CsCO_3 (376мг, 1,15ммоль) та інтермедіатом. 90 (242мг, 1,15ммоль) в атмосфері азоту. Суміш кип'ятили під зворотним холодильником протягом 4 годин, далі давали охолонути до кімнатної температури. Ацетон видаляли при зниженому тиску та залишок переносили у EtOAc /воду. Одержану суміш екстрагували EtOAc (2x 100мл), сушили сульфатом натрію та концентрували. Очистка Biotage (патрон 40М, 1:1:1 EtOAc :гексан: MeOH) дала 146мг сполуки з прикладу 176 як білу піну (41%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ : 7,41-7,26 (m, 5H), 7,05 (dd, 1 H), 6,85 (d, 2H), 5,05-4,95 (m, 2H), 4,70-4,58 (m, 2H), 3,88 (d, 3H), 3,95-3,13 (с, 6H), 2,19 (s, 3H), 0,97-0,92 (dd, 3H), 0,71 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 466,4 (m+1).

Приклад 177

$\text{R}^1=\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-4\text{-FPh}$; $\text{R}^3=\text{COCH}_2\text{OAc}$

2-(3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорфеніл)проп-2-інілокси]-4-метоксифеніл}-3-метилпіролідині)-2-оксоетил ацетат

Виготовлено зі сполуки з прикладу 173 способом прикладу 176, використовуючи інтермедіат 91 як алкілувальний засіб.

^1H ЯМР (300мгц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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 (с, 6H), 2,20-2,18 (m, 3H), 1,01 (t, 3H), 0,72 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 484,8 (m+1).

Приклад 178

$\text{R}^1=\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3=\text{COCH}_2\text{OAc}$

2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(дициклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідині}-2-оксоетил ацетат

Виготовлено зі сполуки з прикладу 173 способом Міцунобу з прикладу 144, використовуючи дициклопропіл карбінол.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 446,5 (m+1).

Приклад 179

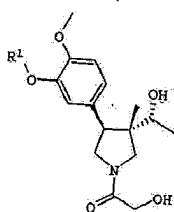
$\text{R}^1=3\text{-(4-хлорфеніл)}(1,2,4\text{-оксадіазол-5-іл)метил}$; $\text{R}^3=\text{COCH}_2\text{OAc}$

2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-{3-(4-хлорфеніл)(1,2,4-оксадіазол-5-іл)}метокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідині]-2-оксоетил ацетат

Виготовлено зі сполуки з прикладу 173 способом з використанням CsCO_3 з прикладу 176, використовуючи інтермедіат 87.

^1H ЯМР (400МГц, COCl_3 , суміш ротамерів) 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 (с, 6H), 2,19 (s, 3H), 1,04-1,00 (dd, 3H), 0,64 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 544,4 (m+1).



Приклад 180

$\text{R}^1=\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CPh}$; $\text{R}^3=\text{COCH}_2\text{OH}$

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл]-3-метилпіролідині}-2-гідроксіетан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 176 способом гідролізу з використанням LiOH для інтермедіату 5.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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 (с, 8H), 0,98-0,92 (dd, 3H), 0,71 (s, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 424,6 (m+1).

Приклад 181

$\text{R}^1=\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-4\text{-FPh}$; $\text{R}^3=\text{COCH}_2\text{OH}$

1-(3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-{3-(3-(4-флуорфеніл)проп-2-інілокси)-4-метоксифеніл}-3-метилпіролідині)-2-гідроксіетан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 177 способом гідролізу з використанням LiOH для інтермедіату 5.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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, (с, 8H), 1,04-0,99 (dd, 3H), 0,72 (s, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 442,7 (m+1).

Приклад 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-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(дициклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл)-2-гідроксіетан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 178 способом гідролізу з використанням LiOH для інтермедіату 5.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, суміш ротамерів) δ: 6,90-6,78 (m, 3H), 4,17-3,44 (с, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 404,5 (m+1).

Приклад 183

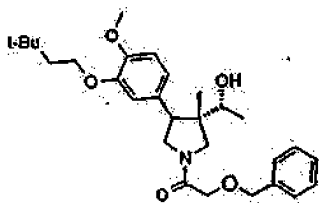
R¹=3-(4-хлорфеніл)(1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил; R³=COCH₂OH

1-{3-(((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(4-хлорфеніл)(1,2,4-оксадіазол-5-іл)]метокси)-4-метоксифеніл}-3-метилпіролідиніл-2-гідроксіетан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 179 способом гідролізу з використанням LiOH для інтермедіату 5.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, суміш ротамерів) 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 (с, 8H), 1,05-0,99 (dd, 3H), 0,64 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 502,4 (m+1).



Приклад 184

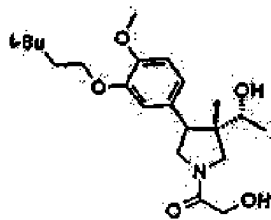
R¹=CH₂CH₂трет-Bu; R³=COCH₂OCH₂Ph

1-{3-(((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(3,3-диметилбутокс)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл)-2-(фенілметокси)етан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 143 способом Міцунобу з прикладу 144, використовуючи 3,3-диметил-1-бутанол.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, суміш ротамерів) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 484,6 (m+1).



Приклад 185

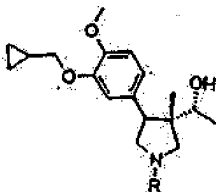
R¹=CH₂CH₂трет-Bu; R³=COCH₂OH

1-{3-(((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(3,3-диметилбутокс)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл)-2-гідроксіетан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 184 способом дебензилювання для інтермедіату 31.

¹H ЯМР (400мгц; CDCl₃; суміш ротамерів) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 394,4 (m+1).



Приклад 186

R¹=CH₂C₃H₅; R³=COCH₂OCH₂Ph

1-{3-(((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл)-2-(фенілметокси)етан-1-он

Виготовлено з інтермедіату 67 способом опосередкованого основою Хьюніга сполучення для інтермедіату 74, використовуючи бензилоксіацетилхлорид.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, суміш ротамерів) 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 (brs, 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).
МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 454,6 (m+1).

Приклад 187

$R^1=CH_2C_3H_5$; $R^3=COCH_2OH$

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл]-2-гідроксіетан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 186 способом дебензилювання для інтермедіату 31.

^1H ЯМР (Метанол- d_4 , 400МГц) δ : 6,95-6,84 (m, 3H), 4,31-4,22 (m, 2H), 3,91-3,23 (с, 11H), 1,30-1-19 (m, 1H), 0,74 (s, 3H), 0,62-56 (m, 2H), 0,35-0,28 (m, 2H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 364,2 (m+1).

Приклад 188

$R^1=CH_2C_3H_5$; $R^3=COCH_2NHCO_2CH_2Ph$

N-(2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл]-2-оксоетил)(фенілметокси)карбоксамід

Виготовлено з інтермедіату 67 способом ацилювання з прикладу 7, використовуючи Z-Gly-ONp.

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) 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).

Приклад 189

$R^1=CH_2C_3H_5$; $R^3=COCH_2NH_2$

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифент]-3-метилпіролідиніл]-2-аміноетан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 188 способом дебензилювання для інтермедіату 31.

^1H ЯМР (Метанол- d_4 , 400МГц, суміш ротамерів) 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), 0,62-54 (m, 2H), 0,35-0,28 (m, 2H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 363,2 (m+1).

Приклад 190

$R^1=CH_2C_3H_5$; $R^3=COCH(CH_3)OCOCH_3$

2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл]-1,1-диметил-2-оксоетил ацетат

Виготовлено з інтермедіату 67 способом опосередкованого основою Хьюніга сполучення для інтермедіату 74, використовуючи 2-ацетоксіізообутирилхлорид.

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) δ : 6,87-6,70 (m, 3H), 3,93-3,32 (с, 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).

Приклад 191

$R^1=CH_2C_3H_5$; $R^3=COCH(CH_3)_2OH$

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл]-2-гідрокси-2-метилпропан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 190 способом гідролізу з використанням LiOH для інтермедіату 5.

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) δ : 6,84-6,75 (m, 3H), 4,43 (br s, 1H), 4,01-3,41 (с, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 392,5 (m+1).

Приклад 192

$R^1=CH_2C_3H_5$; $R^3=(S)-COCH(CH_3)OAc$

2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(1R)-1-метил-2-оксоетил ацетат

Виготовлено з інтермедіату 67 способом опосередкованого основою Хьюніга сполучення для інтермедіату 74, використовуючи (8)-2-ацетоксипропропіонілхлорид.

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) δ : 6,83-6,76 (m, 3H), 5,25-5,17 (m, 1H), 4,08-3,35 (с, 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).

Приклад 193

$R^1=CH_2C_3H_5$; $R^3=(S)-COCH(CH_3)OH$

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(2S)-2-гідроксипропан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 192 способом гідролізу з використанням LiOH для інтермедіату 5.

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) δ : 6,84-6,73 (m, 3H), 4,39-4,28 (m, 1H), 3,88-3,48 (с, 10H), 3,29 (dd, 1H), 1,40-1,20 (m, 4H), 1,12 (t, 3H), 0,73 (d, 3H), 0,64-0,55 (m, 2H), 0,37-0,29 (m, 2H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 378,7 (m+1).

Приклад 194

$R^1=CH_2C_3H_5$; $R^3=COCH(Ph)OAc$

2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл]-2-оксо-1-ф

енілетилацетат

Виготовлено з інтермедиату 67 способом опосередкованого основою Хьюніга сполучення для інтермедиату 74, використовуючи О-ацетилмигдальний хлорангідрид.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, суміш ротамерів та діастереомерів) δ: 7,57-7,35 (m, 5H), 6,84-6,51 (m, 3H), 6,11-6,04 (m, 1H), 4,08-3,05 (с, 11H), 2,21-1,36-1,20 (m, 1H), 1,14-1,06 (dd, 3H), 0,78 та 0,48 (s та d, 3H), 0-67-0,57 (m, 2H), 0,37-0,28 (m, 2H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 482,6 (m+1).

Приклад 195

R¹=CH₂C₃H₅; R³=COCH(Ph)OH

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-гідрокси-2-фенілетан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 194 способом гідролізу з використанням LiOH для інтермедиату 5.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, суміш ротамерів та діастереомерів) δ: 7,40-7,28 (m, 5H), 6,81-6,42 (m, 3H), 5,13-4,61 (m, 1H), 4,07-1,29 (с, 10H), 3,21-2,79 (m, 1H), 1,36-1,20 (m, 1H), 1,15-0,97 (dd, 3H), 0,73 та 0,47 (d та s, 3H), 0,65-0,56 (m, 2H), 0,37-0,28 (m, 2H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 440,2 (m+1).

Приклад 196

R¹=CH₂C₃H₅; R³=COCH(4-FPh)OAc

2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-1-(4-флуорфеніл)-2-оксоетил ацетат

Виготовлено з інтермедиату 67 способом опосередкованого основою Хьюніга сполучення для інтермедиату 74, використовуючи (хлоркарбоніл) (4-флуорфеніл)метил ацетат.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, суміш ротамерів та діастереомерів) 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 та 0,52 (d та 3H), 0,65-0,57 (m, 2H), 0,38-0,27 (m, 2H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 501,0 (m+1).

Приклад 197

R¹=CH₂C₃H₅; R³=COCH(4-FPh)OH

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-(4-флуорфеніл)-2-гідроксіетан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 196 способом гідролізу з використанням LiOH для інтермедиату 5.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, суміш ротамерів та діастереомерів) 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 та 0,48 (d та s, 3H), 0,66-0,60 (m, 2H), 0,37-0,30 (m, 2H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 458,2 (m+1).

Приклад 198

R¹=CH₂C₃H₅; R³=CO(CH₂CH₂)OAc

((3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл)-карбоніл)циклопропілацетат

Виготовлено з інтермедиату 67 способом опосередкованого основою Хьюніга сполучення для інтермедиату 74, використовуючи (хлоркарбоніл) циклопропілацетат,

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 432,5 (m+1).

Приклад 199

R¹=CH₂C₃H₅; R³=CO(CH₂CH₂)OH

3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідинілгідроксициклопропілкетон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 198 способом гідролізу з використанням LiOH для інтермедиату 5.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ: 6,88-6,78 (m, 3H), 4,42-3,30 (р, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 390,5 (m+1).

Приклад 200

R¹=CH₂C₃H₅; R³=(S)-COCH(OAc)CH(CH₃)CH₂CH₃

2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(Циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(1S)-1-(метилпропіл)-2-оксоетил ацетат

Виготовлено з інтермедиату 67 способом опосередкованого основою Хьюніга сполучення для інтермедиату 74; використовуючи (1S)-1-(хлоркарбоніл)-2-метилбутил ацетат.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, суміш ротамерів та діастереомерів) δ: 6,85-6,72 (m, 3H), 4,84(dd, 1H), 3,89-3,31 (с, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 462,5 (m+1).

Приклад 201

$R^1=CH_2C_3H_5$; $R^3=(S)-COCH(OH)CH(CH_3)CH_2CH_3$
1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(2,3)-2-гідрокси-3-метилпентан-1-он

5 Виготовлено зі сполуки з прикладу 200 способом гідролізу з використанням LiOH для інтермедіату 5.

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів та діастереомерів) δ : 6,85-6,76 (m, 3H), 4,18-4,11 (m, 1H), 3,94-3,26 (с, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 420,5 (m+1).

10 Приклад 202

$R^1=CH_2C_3H_5$; $R^3=(S)-COCH(OAc)CH_2CH(CH_3)_2$

2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(1S)-1-(2-метилпропіл)-2-оксоетил ацетат

Виготовлено з інтермедіату 67 способом опосередкованого основою Хьюніга сполучення для інтермедіату

15 74, використовуючи (1S)-1-(хлоркарбоніл)-3-метилбутил ацетат.

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) δ : 6,84-6,74 (m, 3H), 5,19-5,10 (m, 1H), 4,15-2,95 (с, 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), 0,68-0,57 (m, 2H), 0,37-0,30 (m, 2H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 462,5 (m+1).

20 Приклад 203

$R^1=CH_2C_3H_5$; $R^3=(S)-COCH(OH)CH_2CH(CH_3)_2$

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(2S)-2-гідрокси-4-метилпентан-1-он

25 Виготовлено зі сполуки з прикладу 202 способом гідролізу з використанням LiOH для інтермедіату 5.

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 420,3 (m+1).

30 Приклад 204

$R^1=CH_2C_3H_5$; $R^3=(S)-COCH(OAc)CH_2Ph$

2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(1S)-2-оксо-1-бензилетил ацетат

Виготовлено з інтермедіату 67 способом опосередкованого основою Хьюніга сполучення, використовуючи

35 (1S)-1-(хлоркарбоніл)-2-фенілетил ацетат.

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) δ : 7,40-7,26 (m, 5H), 6,82-6,70 та 6,52-6,47 (m та 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 та 0,33 (s та s, 3H), 0,68-0,60 (m, 2H) 0,39-0,32 (m, 2H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 462,5 (m+1).

40 Приклад 205

$R^1=CH_2C_3H_5$; $R^3=(S)-COCH(OH)CH_2Ph$

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(2S)-2-гідрокси-3-фенілпропан-1-он.

Виготовлено зі сполуки з прикладу 204 (20мг, 040ммоль) способом гідролізу з використанням LiOH для інтермедіату 5, одержавши 14,5мг (79%) прикладу 205 як безбарвну плівку.

45 ^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) δ : 7,40-7,26 (m, 5H), 6,82-6,75 та 6,56-6,53 (m та m, 3H), 4,51-4,43 (m, 1H), 3,90-2,70 (с, 13H), 1,35-1,25 (m, 1H), 1,09 (dd, 3H), 0,69 та 0,52 (s та s, 3H), 0,68-0,60 (m, 2H), 0,39-0,32 (m, 2H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 454,3 (m+1)

50 Приклад 206

$R^1=CH_2C_3H_5$; $R^3=(R)-COCH(OAc)CH_2Ph$

(1R)-2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-оксо-1-бензилетил ацетат

Виготовлено з інтермедіату 67 способом опосередкованого основою Хьюніга сполучення для інтермедіату 74, використовуючи (1R)-1-(хлоркарбоніл)-2-фенілетил ацетат.

55 ^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) δ : 7,37-7,22 (m, 5H), 6,82-6,72, 6,64, 6,45 (m, d та dd, 3H), 5,27 та 5,18 (dd, t, 1H), 3,99-2,56 (с, 13H), 2-12 (s, 3H), 1,34-1,24 (m, 1H), 1,13-1,02 (dd, 3H), 0,68 та 0,34 (s та s, 3H), 0,65-0,58 (m, 2H), 0,37-0,30 (m, 2H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 496,6 (m+1).

60 Приклад 207

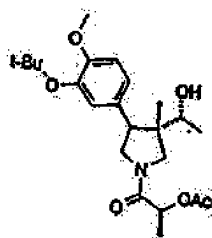
$R^1=CH_2C_3H_5$; $R^3=(R)-COCH(OH)CH_2Ph$

((2R)-1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-гідрокси-3-фенілпропан-1-он

65 Виготовлено зі сполуки з прикладу 206 способом з використанням пероксиду літію для інтермедіату 43.

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) δ : 7,35-7,18 (m, 5H); 6,84-6,67 (m, 3H), 4,48-4,40 (m, 1H),

4,04-2,70 (с, 13H), 1,34-1,24 (m, 1H), 1,08 (dd, 3H), 0,71 та 0,49 (s та s, 3H), 0,65-0,58 (m, 2H), 0,38-0,31 (m, 2H).
МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 454,5 (m+1).



Приклад 208

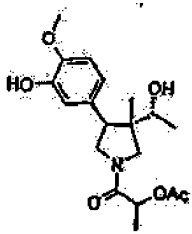
R^1 =трет-Bu; R^3 =(S)-COCH(OAc)CH₃

2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(трет-бutoкси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(1S)-1-метил-2-оксоетил ацетат

Виготовлено з інтермедиату 73 способом опосередкованого основою Хьюніга сполучення для інтермедиату 74, використовуючи (S)-2-ацетоксипропаніонілхлорид.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, суміш ротамерів) δ: 6,95-6,81 (m, 3H), 5,24-5,11 (m, 1H), 3,80 (m, 3H), 4,08-3,38 (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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 422,4 (m+1).



Приклад 209

R^1 =H; R^3 =(S)-COCH(OAc)CH₃

2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл](1S)-1-метил-2-оксоетил ацетат

Виготовлено зі сполуки з прикладу 208 способом депротектування з використанням ТФОК з прикладу 143.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, суміш ротамерів) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 366,3 (m+1).

Приклад 210

R^1 =CH₂C≡CPh; R^3 =(S)-COCH(OAc)CH₃

2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл]-3-метилпіролідиніл}(1S)-1-метил-2-оксоетил ацетат

Виготовлено зі сполуки з прикладу 209 способом з використанням CsCO₃ з прикладу 176, використовуючи інтермедиат 90.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, суміш ротамерів) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е (m+1).

Приклад 211

R^1 =CH₂C≡CPh; R^3 =(S)-COCH(OH)CH₃

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл]-3-метилпіролідиніл}(2S)-2-гідроксипропан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 210 способом О-ацетатного депротектування з прикладу 95.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, суміш ротамерів) 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 (с, 5H), 3,28 (dd, 1H), 1,37-1,32 (m, 3H), 0,99-0,92 (dd, 3H), 0,73-0,70 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 438,2 (m+1).

Приклад 212

R^1 =CH₂C≡C-4-FPh; R^3 =(S)-COCH(OAc)CH₃

2-(3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорфеніл)проп-2-інілокси]-4-метоксифеніл}-3-метилпіролідиніл)-2-оксоетил ацетат

Виготовлено зі сполуки з прикладу 209 способом з використанням CsCO₃ з прикладу 176, використовуючи інтермедиат 91.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃, суміш ротамерів) 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), (с, 6H), 3,88-3,86 (m, 3H), 2,14-2,11 (d, 3H), 1,47-1,42 (t, 3H), 1,06-1,01 (m, 3H), 0,75-0,72 (d, 3H).
МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 498,5 (m+1).

Приклад 213

$R^1=CH_2C\equiv C-4-FPh$; $R^3=(S)-COCH(OH)CH_3$

1-(3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорфеніл)проп-2-ініокси]-4-метоксифеніл}-3-метилпіролідині
л)(2S)-2-гідроксипропан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 212 способом О-ацетатного депротектування з прикладу 95.

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) 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 (с, 5H), 3,29 (dd, 1H), 1,39-1,28 (d, 3H),
1,04-1,00 (m, 3H), 0,74-0,72 (d, 3H).

Приклад 214

$R^1=CH_2C\equiv C-4-CF_3Ph$; $R^3=(S)-COCH(OAc)CH_3$

2-(3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(4-метокси-3-{3-[4-(трифлуорметил)феніл]проп-2-ініокси}феніл)-3-метил
піролідиніл)(1S)-1-метил-2-оксоетил ацетат

Виготовлено зі сполуки з прикладу 209 способом з використанням $CsCO_3$ з прикладу 176, використовуючи
інтермедіат 92.

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) 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 (с, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 548,8 (m+1).

Приклад 215

$R^1=CH_2C\equiv C-4-CF_3Ph$; $R^3=(S)-COCH(OAc)CH_3$

1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(4-метокси-3-{3-[4-(трифлуорметил)феніл]проп-2-ініокси}феніл)-3-метил
піролідиніл](2S)-2-гідроксипропан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 214 способом О-ацетатного депротектування з прикладу 95.

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) δ : (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 (с, 5H), 3,30 (dd, 1H), 1,37-1,35 (dd, 3H), 1,04-1,01 (t,
3H), 0,74-0,71 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 505,9 (m+1).

Приклад 216

$R^1=3-(4-хлорфеніл)(1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил$; $R^3=(S)-COCH(OAc)CH_3$

2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-{[3-(4-хлорфеніл)(1,2,4-оксадіазол-5-іл)]метокси}-4-метоксифеніл)-3
-метилпіролідиніл](1S)-1-метил-2-оксоетил ацетат

Виготовлено зі сполуки з прикладу 209 способом з використанням $CsCO_3$ з прикладу 176, використовуючи
інтермедіат 87.

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) 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 (с, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 558,2 (m+1).

Приклад 217

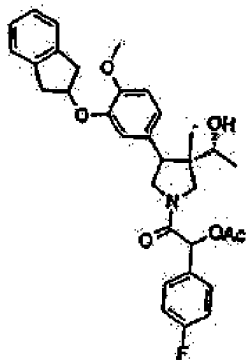
$R^1=3-(4-хлорфеніл)(1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил$; $R^3=(S)-COCH(OH)CH_3$

1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-{[3-(4-хлорфеніл)
(1,2,4-оксадіазол-5-іл)]метокси}-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл](2S)-2-гідроксипропан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 216 способом О-ацетатного депротектування з прикладу 95.

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) 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 (с, 6H), 1,3,8-1,32 (m, 3H), 1,05-1,00 (dd, 3H), 0,56-0,63 (d, 3H).

МС-ЕР (Електророзпилення, позитивне): Да/е 516,4 (m+1).



Приклад 218

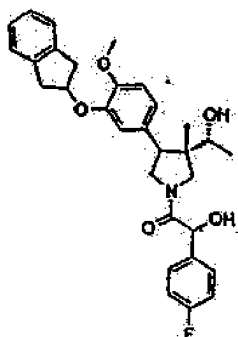
$R^1=2-інданіл$; $R^3=COCH(OAc)4-FPh$

2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-індан-2-іл-окси-4-метоксифеніл)-3-метил

піролідиніл]-1-(4-флуорфеніл)-2-оксоетил ацетат

Інтермедіат 51 (72,8мг, 0,198ммоль) ацилювали способом з використанням K_2CO_3 з прикладу 7, використовуючи 2-ацетокси-флуормигдальний хлорангідрид (120мг, 0,297ммоль, 1,5екв.), одержавши прозоре безбарвне масло (84,2мг, 75%).

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) 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 (d, 1,5H), 0,55-0,52 (d, 1,5H).



Приклад 219

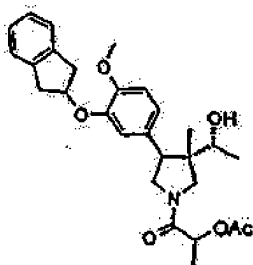
$R^1=2$ -інданіл; $R^3=COCH(OH)4-FPh$

1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-(4-флуорфеніл)-2-гідроксіетан-1-он

Сполуку з прикладу 218 (19мг, 0,034ммоль, 1екв.) обробляли способом гідролізу з використанням LiOH для інтермедіату 5, одержавши білий порошок (6,1мг, 35%).

^1H ЯМР (400мгц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) δ : 6,97-6,80 (c, 7H), 4,19 (m, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,83-3,48 (c, 4H), 3,25 (dd, 1H), 2,27 (квінтет, 2H), 1,70 (s, 1H), 1,56 (brd, 1H), 1,13 (t, 3H), 0,73 (s, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 520,4 (m+1).



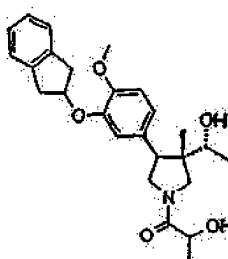
Приклад 220

$R^1=2$ -інданіл; $R^3=COCH(OAc)CH_3$

2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-1-метил-2-оксоетил ацетат

Інтермедіат 51 (27мг, 0,074ммоль) ацилювали способом з прикладу 7 з використанням K_2CO_3 , використовуючи (+)-2-ацетоксипропропіонілхлорид (12,1мкл, 0,110ммоль, 1,5екв.), одержавши прозоре безбарвне масло (16,7мг, 47%).

^1H ЯМР (400мгц, $CDCl_3$, суміш ротамерів) 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 (brs, 1H), 1,51-1,47 (m, 4H), 1,19-1,17 (d, 3H), 0,82-0,78 (d, 3H).



Приклад 221

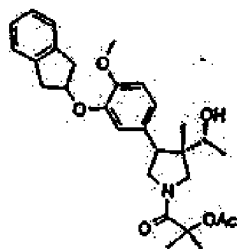
$R^1=2$ -інданіл; $R^3=COCH(OH)CH_3$

1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-гідроксипропан-1-он

Приклад 220 (16,7мг, 0,0347ммоль, 1екв.) обробляли способом гідролізу з використанням LiOH для інтермедіату 5, одержавши білу тверду речовину (4,7мг, 31%).

¹H ЯМР (400мгц, CDCl₃, суміш ротамерів) δ: 7,27-7,17 (m, 4H), 6,85-6,84 (m, 3H), 5,19-5,15 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 3,90-3,18 (с, 14H), 1,57-1,37 (m, 3H), 1,28-1,15 (m, 3H), 0,80-0,78 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 440,4 (m+1).



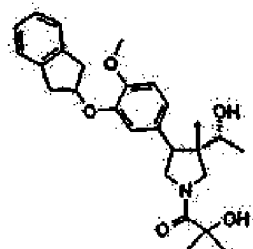
Приклад 222

R¹=2-інданіл; R³=COC(CH₃)(OAc)CH₃

2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-1,1-диіетил-2-оксоетил ацетат

Інтермедіат 51 (40мг, 0,1,1ммоль) ацилювали способом з прикладу 7 з використанням K₂CO₃, використовуючи 2-ацетокси-2-метилпропаноїлхлорид (31мкл, 0,22ммоль, 2екв.), одержавши прозоре безбарвне масло (22мг, 40%).

¹H ЯМР (400мгц, CDCl₃, суміш ротамерів) δ: 7,26-7,16 (m, 4H), 6,85-6,77 (m, 3H), 4,17 (m, 1H), 3,95-3,19 (с, 14H), 2,10 (s, 3H), 1,65-1,57 (m, 6H), 1,20-1,17 (m, 3H), 0,73 (s, 3H).



Приклад 223

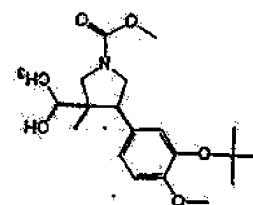
R¹=2-інданіл; R³=COC(CH₃)(OH)CH₃

1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-гідрокси-2-метилпропан-1-он

Сполуку з прикладу 222 (22мг, 0,044ммоль) обробляли способом гідролізу з використанням LiOH для інтермедіату 5, одержавши продукт як білу тверду речовину (4,3мг, 22%).

¹H ЯМР (400мгц, CDCl₃, суміш ротамерів) 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 (с, 14H), 1,53-1,48 (m, 6H), 1,19-1,17 (m, 3H), 0,79-0,78 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 454,4 (m+1).



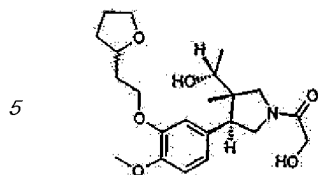
Приклад 224

R¹=трет-бутил; R³=CO₂CH₃

Метилу (3R)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-С3-(трет-бутокс)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідинкарбоксилат

Інтермедіат 73 (6,5 мкл, 0,084ммоль) ацилювали способом опосередкованого основою Хьюніга ацилювання для інтермедіату 74 метилхлорформіатом, отримавши сполуку з прикладу 224 як жовте масло (19мг, 94%).

¹H ЯМР (400мгц, CDCl₃) δ: 6,96 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,77-3,58 (m, 4H), 3,06 (d, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,16 (d, 3H), 0,76 (s, 3H).

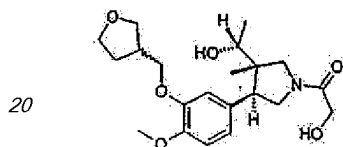


Приклад 225

10 2-гідрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-{4-метокси-3-[2-(тетрагідрофуран-2-іл)етокси] феніл }-3-метилпіролідин-1-іл)етанол

Виготовлено зі сполуки з прикладу 143 способом Міцунобу прикладу 144, використовуючи 2-тетрагідрофуран-2-ілетанол, а потім способом дебензилювання для інтермедіату 31.

¹H ЯМР-дані 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).

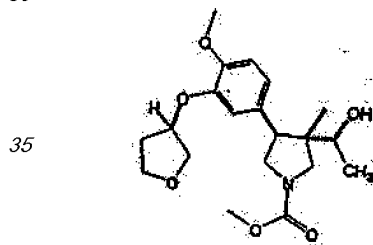


Приклад 226

25 2-гідрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-{4-метокси-3-(тетрагідрофуран-3-ілметокси)феніл}-3-метилпіролідин-1-іл)етанол

Виготовлено зі сполуки з прикладу 143 способом Міцунобу з прикладу 144, використовуючи тетрагідрофуран-3-ілметанол, а потім способом дебензилювання для інтермедіату 31.

¹H ЯМР-дані 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).



Приклад 227

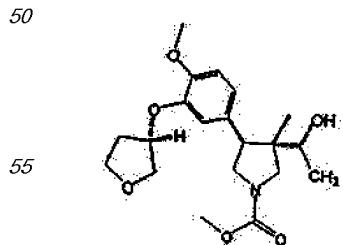
R¹=(S)-CH(CH₂OCH₂CH₂); R³=CO₂CH₃

Метил (3R)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-((3S)-оксолан-3-ілокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідинкарбоксилат

Виготовлено з інтермедіату 74 (146мг, 0,47ммоль) твердофазним способом Міцунобу з прикладу 144, використовуючи (S)-(+)-3-гідрокситетрагідрофуран (38мкл, 47ммоль), одержавши сполуку з прикладу 227 як прозоре масло (95мг, 53%).

¹H ЯМР (400мгц, CDCl₃) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 379,8 (m+1).



Приклад 228

R¹=(R)-CH(CH₂OCH₂CH₂); R³=CO₂CH₃

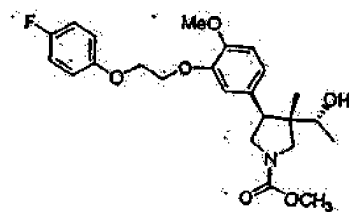
Метил (3R)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-((3R)-оксолан-3-ілокеи)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідинкарбоксилат

Виготовлено з інтермедіату 74, використовуючи твердофазну реакцію Міцунобу з прикладу 144 та (R)-(-)-3-гідрокситетрагідрофуран (46мкл, 0,57ммоль), одержавши сполуку з прикладу 228 як прозоре масло (27мг, 37%).

¹H ЯМР (400мгц, CDCl₃) δ: 6,82 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,03-3,20 (m, 10N), 3,82 (s, 3N),

3,66 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,17 (t, 3H), 0,73 (s, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 380,3 (m+1).



Приклад 229

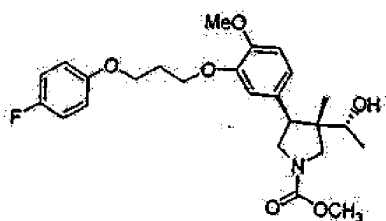
$R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-4\text{-FPh}$; $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

Метилу

3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-{3-12-(4-флуорфенокси)етокси}-4-метоксифеніл-3-метилпіролідінкарбоксилат

Виготовлено способом етерифікації з K_2CO_3 з прикладу 43, використовуючи інтермедіат 74 (21,2мг, 0,0685ммоль, 1екв.) та 4-флуорфеноксіетилбромід (60мг, 0,27ммоль, 4,0екв.), одержавши прозоре безбарвне масло (15,2мг, 49,7%).

^1H ЯМР (400мгц, CDCl_3) δ : 6,99-6,83 (р, 7Н), 4,35 (t, 2Н), 4,29 (t, 2Н), 3,83 (s, 3Н), 3,72 (s, 3Н), 3,83-3,48 (с, 4Н), 3,25 (dd, 1Н), 1,64 (s, 1Н), 1,42 (br d, 1Н), 1,13 (t, 3Н), 0,73(s, 3Н).



Приклад 230

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

Метилу

3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорфенокси)пропокси]-4-метоксифеніл}-3-метилпіролідінкарбоксилат

Виготовлено з інтермедіату 74 (25,2мг, 0,0815ммоль, 1екв.) способом етерифікації з K_2CO_3 з прикладу 43, використовуючи 1-(3-хлорпропокси)-4-флуорбензол (62мг, 0,33ммоль, 4,0екв.), одержавши сполуку з прикладу 230 як прозоре безбарвне масло (19,0мг/ 50,5%).

^1H ЯМР (400мгц, CDCl_3) δ : 6,97-6,80 (р, 7Н), 4,19 (m, 2Н), 4,13 (t, 2Н), 3,82 (s, 3Н), 3,72 (s, 3Н), 3,83-3,48 (с, 4Н), 3,25 (dd, 1Н), 2,27 (квінтет, 2Н), 1,70 (s, 1Н), 1,56 (br d, 1Н), 1,13 (t, 3Н), 0,73(s, 3Н).

Приклад 231

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

Метилу 3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(4-метокси-3-проп-2-інілоксифеніл)-3-метилпіролідінкарбоксилат

Виготовлено з інтермедіату 74 способом етерифікації з K_2CO_3 з прикладу 43, використовуючи пропаргілбромід.

^1H ЯМР (400мгц, CDCl_3) δ : 6,97 (s, 1Н), 6,87-6,82 (m, 2Н), 4,76 (s, 2Н), 3,86 (s, 3Н), 3,73 (s, 3Н), 3,90-3,55 (m, 5Н), 3,27 (dd, 1Н), 2,48 (s, 1Н), 1,49-1,46 (m, 1Н), 1,14 (t, 3Н), 0,75 (s, 3Н).

МС-ЕР (Електророзпилення, позитивне): Да/е 348,1 (m+1).

Приклад 232

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

Метилу 3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-бут-2-інілокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідінкарбоксилат

Виготовлено з інтермедіату 74 способом етерифікації з K_2CO_3 з прикладу 43, використовуючи 1-бром-2-бутин.

^1H ЯМР (400мгц, CDCl_3) δ : 6,96 (s, 1Н), 6,85-6,82 (m, 2Н), 4,72-4,71 (m, 2Н), 3,86 (s, 3Н), 3,72 (s, 3Н), 3,90-3,55 (m, 5Н), 3,27 (dd, 1Н), 2,48 (s, 1Н), 1,81 (s, 3Н), 1,52-1,48 (m, 1Н), 1,14 (t, 3Н), 0,77 (s, 3Н).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 362,2 (m+1).

Приклад 233

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

Метилу

3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл]-3-метилпіролідінкарбоксилат

Виготовлено з інтермедіату 74 реакцією Міцунобу з прикладу 144, використовуючи 3-феніл-2-пропін-1-ол.

^1H ЯМР (400мгц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ : 7,41-7,38 (m, 2Н), 7,32-7,27 (m, 3Н), 7,07 (d, 1Н), 6,84 (s, 2Н), 5,00-4,94 (m, 2Н), 3,88 (s, 3Н), 3,72 (s, 3Н), 3,80-3,69 (m, 3Н), 3,57-3,50 (m, 2Н), 3,23 (dd, 1Н), 1,35-1,32 (m, 1Н), 0,98-0,94 (dd, 3Н), 0,70 (d, 3Н).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 424,2 (m+1).

Приклад 234

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

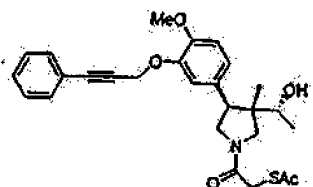
Метилу

3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорфеніл)проп-2-інілокси]-4-метоксифеніл}-3-метилпіролідінкарбоксилат

Виготовлено з інтермедиату 74 твердофазним способом Міцунобу з прикладу 144, використовуючи інтермедиат 89.

^1H ЯМР (400мгц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 442,5 (m+1).



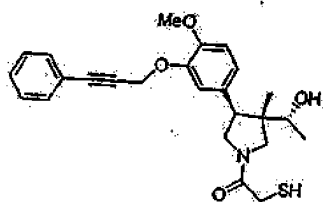
Приклад 235

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CPh}$; $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{SAc}$

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл]-3-метилпіролідініл}-2-ацетилтіоетан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 118 (30мг, 0,082ммоль, 1,0екв.) способом з використанням CsCO_3 з прикладу 176, використовуючи фенілпропаргілмезилат (17,4мг, 0,082ммоль, 1,0екв.), одержавши прозоре безбарвне масло (13,2мг, 33%).

^1H ЯМР (400мгц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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).



Приклад 236

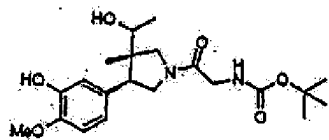
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CPh}$; $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{SH}$

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл]-3-метилпіролідініл}-2-сульфанілетан-1-он

Виготовлено зі сполуки з прикладу 235 (13,2мг, 0,0274ммоль) способом гідролізу з використанням LiOH для інтермедиату 5, одержавши прозоре безбарвне масло (10,5мг, 87%).

^1H ЯМР (400мгц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ : 7,41-7,20 (m, 5N), 6,91-6,75(m, 3N), 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 440,4 (m+1).



Інтермедиат 93

трет-бутиловий естер

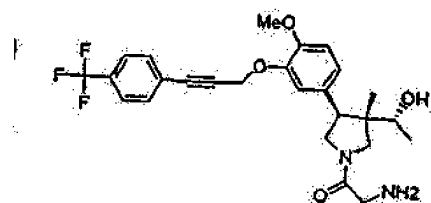
{2-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-1-іл]-2-оксоетил}карбамової кислоти

До колби, що містить розчин інтермедиату 70 (67,2мг, 0,27ммоль) у діоксані (2,0мл) додавали 1,0М водний розчин K_2CO_3 (1,0мл, 1,0ммоль). Розчин п-нітрофенолового естеру N-Вос-гліцину (236мг, 0,79ммоль) у діоксані (100мл) додавали через шприц до суміші. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (100мл), далі промивали водним NaHCO_3 (3x 50мл) та розсоллом (50мл), сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі, одержавши жовтий порошок (43мг, 84% виходу).

^1H ЯМР (400мгц, CDCl_3 , суміш ротамерів) δ : 6,88-6,77 (m, 2H, ароматичний), 6,75-6,65 (m, 1H,

ароматичний), 5,56 (br, s, 1H, NH), 4,07-3,83 (m, 3H), 3,69 (s, 3H, OMe), 3,82-3,68 (m, 2H), 3,67-3,52 (m, 2H), 3,46 (d, 1H, J=11,5Гц), 3,19 (d, 1H, J=11,5Гц), 1,46 (s, 9H), 1,16-1,05 (m, 3H), 0,74 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 353,151 (m+1)



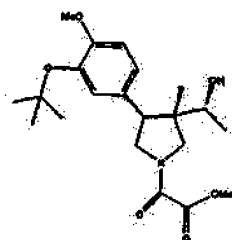
Приклад 237

2-аміно-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-{4-метокси-3-[3-(4-трифлуорметилфеніл)-проп-2-інілокси] феніл}-3-метилпіролідін-1-іл)етанон

Виготовлено з інтермедіату 93 способом з прикладу 176 з використанням CsCO₃ з процедури прикладу 109, отримавши продукт як янтарне масло (12,7мг, 4,1% виходу).

¹H ЯМР (400мгц, CDCl₃ суміш ротамерів) δ: 7,55-7,4 (m, 4H, ароматичний), 7,93 (s, 1H, ароматичний), 6,85-6,7 (m, 2H, ароматичний), 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 491,20 (m+1).



Приклад 238

R¹=трет-бутил; R³=COCO₂CH₃

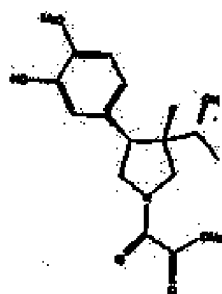
Метилу

2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(трет-бутоксі)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідініл}-2-оксоацетат

Виготовлено з інтермедіату 73 опосередкованим основою Хьюніга способом сполучення для інтермедіату 74, використовуючи метилоксалілхлорид.

¹H ЯМР (400мгц, CDCl₃ суміш ротамерів) δ: 6,93-6,81 (m, 3H), 4,01-3,44 (с, 12H), 1,32 (s, 9H), 1,16-1,12 (dd, 3H), 0,77-0,74 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 394,0(m+1).



Приклад 239

R¹=H; R³=COCO₂CH₃

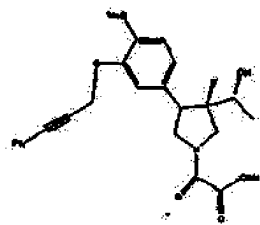
Метилу 2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідініл}-2-оксоацетат

Виготовлено зі сполуки з прикладу 238 способом депротектування з використанням ТФОК з прикладу 143.

¹H ЯМР (400мгц, CDCl₃ суміш ротамерів) δ: 6,85-6,70 (m, 3H), 5,60-5,56 (br m, 1H), 4,00-3,46 (с, 12H), 1,17-1,13 (dd, 3H), 0,79-0,76 (d та d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 338,1 (m+1).

5



10

Приклад 240

 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CPh}$; $R^3 = \text{COCO}_2\text{CH}_3$

Метилу

2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл]-3-метилпіролідиніл}-2-оксоацетат

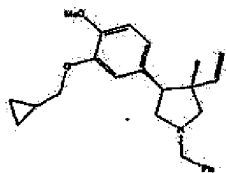
15

Виготовлено з прикладу 239 способом Міцунобу з прикладу 144, використовуючи 3-феніл-2-пропін-1-ол.

 ^1H ЯМР (400мгц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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 (с, 2H), 0,98-0,91 (dd, 3H), 0,74-0,71 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 452,7 (m+1).

20



25

Інтермедіат 94

1-бензил-4-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-метил-3-вінілпіролідін

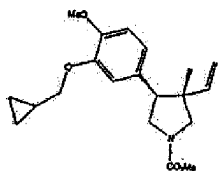
30

Круглодонну колбу зі штанговою мішалкою та гумовою мембраною завантажували сухим діетиловим етером (10мл) та бромідом метилтрифенілфосфонію (1,38г, 5,27ммоль) в атмосфері азоту. Бутиллітій (2,32мл, 5,80ммоль, 2,5M у гексанах) додавали далі шприцом, одержавши оранжево-жовту суспензію, яку перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчин в Et_2O інтермедіату 65 (2,0г, 5,27ммоль у 10мл етеру) додавали далі з негайною зміною кольору. Після перемішування при кімнатній температурі протягом двох годин реакційну суміш гасили насиченим розчином NH_4Cl , екстрагували EtOAc (2x 50мл), сушили сульфатом натрію та концентрували. Хроматографія на колонці (система Biotage, патрон 40M, 25% EtOAc /гексан) дала 850мг (43%) оранжевого масла.

35

 ^1H ЯМР (400мгц, 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), 4,87 (dd, 1H), 3,85-3,79 (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).

40



45

Інтермедіат 95

метильовий естер 4-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-метил-3-вініл піролідін-1-карбонової кислоти

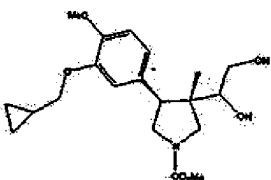
50

Розчин інтермедіату 94 (480мг, 1,27ммоль) у 10мл ацетонітрилу обробляли метилхлорформіатом (491мкл, 6,36ммоль) та суміш кип'ятили під зворотним холодильником протягом 6 годин. Реакційну суміш далі концентрували при зниженому тиску та залишок очищали хроматографією (система Biotage, патрон 40s, 10% EtOAc /гексан → 20% EtOAc /гексан), одержавши 237мг жовтого масла (54%).

55

 ^1H ЯМР (400мгц, 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, 3N), 3,84-3,68 (m, 7H), 3,52-3,32 (m, 2H), 3,14 (t, 1H), 1,35-1,25 (m, 1H), 0,35 (s, 3N), 0,66- 0,60 (m, 2H), 0,37-0,32 (m, 2H).

60



Приклад 241

65

 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$; $R^4 = \text{H}$; $R^5 = \text{CH}_2\text{OH}$; $R^6 = \text{H}$

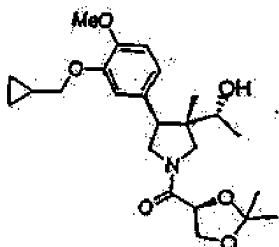
метилловий естер

4-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-(1,2-дигідроксіетил)-3-метилпіролідин-1-карбонової кислоти

Реакційну колбу з лопатевою мішалкою завантажували інтермедіатом 95 (46мг, 0,133ммоль), ацетоном (250мкл), водою (500мкл) та N-оксидом N-метилморфоліну (17,1мг, 146ммоль). До цієї суміші додавали тетраоксид осмію у трет-бутанолі (50мкл, 0,04ммоль, 2,5мас% розчин). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш далі розбавляли 10% водним розчином тіосульфату натрію (5мл), фільтрували через фільтрувальний папір GF/F. Фільтрат екстрагували EtOAc (2x 10мл), сушили сульфатом натрію та концентрували. Очистка за допомогою Biotage (патрон 12S, 1:1:1 ЕЮАс/гексан/MeOH) дала 18мг сполуки з прикладу 241 (36%).

^1H ЯМР (400мгц, CDCl_3) δ : 6,81 (d, 1H), 3,86 (s, 3N), 3,85-3,36 (p, 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 380,2 (m+1).



Приклад 242

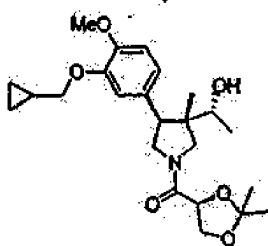
$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{O})$

4-(S)-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-3-метилпіролідин-1-іл]-(2,2-диметил-1,3]діоксолан-4-(S)-іл)метанон

Інтермедіат 67 ацилювали опосередкованим основою Хьюніга способом для інтермедіату 74, використовуючи 2,2-диметил-(1,3]діоксолан-4-(S)-карбонілхлорид, одержавши сполуку з прикладу 242 (22%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400мгц) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 434,4 (m+1).



Приклад 243

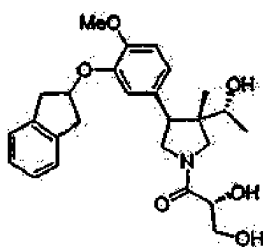
$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$; $\text{R}^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$

1-[4-(S)-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-3-метил піролідин-1-іл]-2-(S)-3-дигідроксипропан-1-он

Сполуку з прикладу 242 (9мг, 20мкмоль) розчиняли у розчині оцтової кислоти/води (3:1, 0,9мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Розчин нейтралізували виливанням у розчин NaHCO_3 . Розчин концентрували досуха, далі тверді речовини екстрагували п'ять разів CH_2Cl_2 . Поєднані органічні речовини сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі (5,1мг, 62%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400мгц) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 394,0 (m+1).



Приклад 244

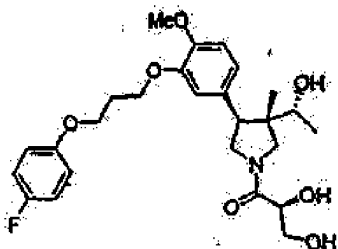
R¹=2-інданіл; R³=(S)-COCH(OH)CH₂OH

(R)-2,3-дигідрокси-1-[(3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(індан-2-ілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метил-піролідин-1-іл]пропан-1-он

Виготовляли з інтермедиату 96 способом, описаним у прикладі 75, та депротектували, як у прикладі 243.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300мгц, суміш ротамерів) δ: 7,26-7,16 (m, 4H, ароматичний), 6,83-6,82 (br. s, 3H, ароматичний), 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 470,58 (m+1).



Приклад 245

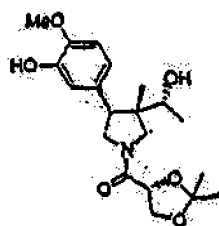
R¹=OCH₂CH₂CH₂; R³=(R)-COCH(OH)CH₂OH

(S)-1-[(3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорфенокси)пропокси]-4-метоксифеніл}-3-((R)-1-гідроксіетил)-3-метил-піролідин-1-іл]-2,3-дигідроксипропан-1-он

Виготовлено способом з прикладу 243

¹H ЯМР (CDCl₃, 300мгц, суміш ротамерів) δ: 6,99-6,92 (m, 2H, ароматичний), 6,87-6,79 (m, 5H, ароматичний), 4,39 (s, 1H), 4,22-4,12 (m, 4H), 4,0 (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).

МС-ЕР (Електророзпилення/позитивне): Да/е 492,25 (m+1).



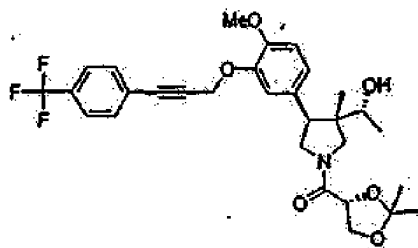
Інтермедиат 96

1-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідин-1-іл)метанон

Круглодонну колбу зі штанговою мішалкою та гумовою мембраною завантажували 5-[4-(1-гідроксіетил)-4-метилпіролідин-3-іл]-2-метоксифенолом (2,4г, 9,55ммоль), сухим CH₂Cl₂ (50мл) та DIEA (3,49 мл, 20,1ммоль) в атмосфері азоту. Суміш охолоджували до 0°C та додавали краплями шприцом (S)-2,2-диметил-[1,3]діоксолан-4-карбонілхлорид (3,14г, 19,1ммоль) у 15мл CH₂Cl₂. Реакційній суміші давали поступово нагрітися до кімнатної температури протягом 16-годинного періоду. Суміш далі розбавляли 50мл CH₂Cl₂ промивали 1Н НСІ (2× 50мл), насиченим водним NaHCO₃ (1× 50мл), сушили сульфатом натрію та концентрували до 3,9г жовтувато-коричневої піни. Матеріал переносили у 100мл CH₃OH та охолоджували до 0°C. Три еквіваленти водного 1Н LiOH далі додавали (29мл, 29,0ммоль), суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин, далі нагрівали до кімнатної температури протягом 2 годин. Реакційну суміш далі концентрували при зниженому тиску з температурою бані 30°C для видалення CH₃OH. Залишковий водний матеріал нейтралізували насиченим NH₄Cl до pH7 та екстрагували EtOAc (2× 100мл). Екстракти сушили сульфатом натрію та концентрували до 2,74г жовтувато-коричневої піни (76%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 300мгц, суміш ротамерів) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 378,3 (m-1).



Приклад 246

$R^1 = F_3C-CPh-C \equiv CCH_2$; $R^3 = CO-2,2\text{-диметил-1,3-діоксолан-4-іл}$

1-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-{4-метокси-3-[3-(4-трифлуор-5-метилфеніл)проп-2-інілокси]феніл}-3-метил-піролідин-1-іл)метанол

До колби, що містить безводний Cs_2CO_3 , (67мг, 0,206ммоль, 1,1екв.) під шаром азоту додавали розчин інтермедіату 96 (71мг, 0,187ммоль, 1,0екв.) у безводному ацетоні (1мл). Інтермедіат 92 (52,1мг, 0,187ммоль, 1,0екв.) додавали до суміші через шприц. Реакційну суміш далі гріли та перемішували при 65°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли водою (50мл). Водний розчин екстрагували $EtOAc$ (3x 30мл) та поєднані органічні речовини промивали розсоллом (50мл), далі сушили сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі, одержавши продукт як білу піну (104мг).

^1H ЯМР ($CDCl_3$, 300мгц, суміш ротамерів) δ : 7,5-7,35 (m, 4H, ароматичний), 6,96 (d, 1H, ароматичний), 6,85-6,76 (m, 2H, ароматичний), 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).

МС-ЕР (Електророзпилення, позитивне); Да/е 562,25 (m+1).

Приклад 247

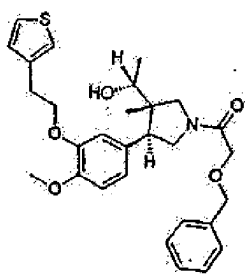
$R^1 = F_3C-Ph-C \equiv CCH_2$; $R^3 = (R)-COCH(OH)CH_2OH$

(R)-2,3-дигідрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-{4-метокси-3-[3-(4-трифлуорметилфеніл)проп-2-інілокси]феніл}-3-метилпіролідин-1-іл)пропан-1-он

До реакційної колби, що містить сполуку з прикладу 246 (104мг, 0,185ммоль) додавали оцтову кислоту (3,0мл) та воду (1,0мл). Колбу далі закривали, гріли до 50°C та перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та очищали обернено-фазовою ВЕРХ на колонці C18 (Luna 10M; C18,250x 10мм). Градієнт елюювання 50 → 100% ацетонітрил-вода (0,05% ТФОК), одержали продукт як янтарне масло (27,8мг, 28,5% виходу).

^1H ЯМР ($CDCl_3$, 300мгц, суміш ротамерів) δ : 7,6-7,45 (m, 4H, ароматичний), 7,69 (d, 1H, ароматичний), 6,9-6,82 (m, 2H, ароматичний), 5,0 (m, 2H), 4,4-4,32 (m, 1H), 4,1-3,2 (m, 7H), 3,89 (d, 3H, OMe), 1,05 (s, 3H), 0,72 (m, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 522,15 (m+1).



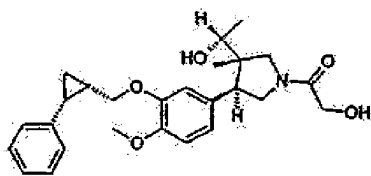
Приклад 248

$R^1 = 3\text{-тієніл-}CH_2CH_2$; $R^3 = COCH_2OCH_2Ph$

2-бензилокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[4-метокси-3-(2-тіофен-3-іл-етокси)феніл]-3-метилпіролідин-1-іл)етанол

Виготовлено способом алкілювання з K_2CO_3 з прикладу 7 сполуки з прикладу 143, використовуючи 2-(3-тієніл)етилбромід.

^1H ЯМР-дані 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, 6,5H); 3,86 (s, 3H); 3,14-3,24 (m, 2,5H); 1,13 (dd, 3H); 0,72 (s, 3H).



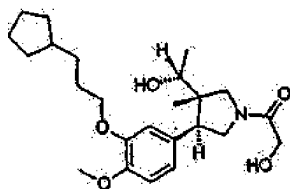
Приклад 249

$R^1 = \text{Ph(цикло-}C_3H_4)CH_2$; $R^3 = COCH_2$

2-гідрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[4-метокси-3-((R)-2-фенілциклопропілметокси)феніл]-3-метилпіролідин-1-іл)етанон

Виготовлено алкілюванням сполуки з прикладу 143 способом Міцунобу з прикладу 144, використовуючи 2-феніл-циклопропанол, та видаленням бензильної групи способом дебензилювання для інтермедіату 31.

^1H ЯМР-дані δ : 7,17-7,30 (m, 5H), 6,72-6,85 (m, 3H), 4,00-4,14 (m, 2H), 3,49-3,98 (m, 8,5H), 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).



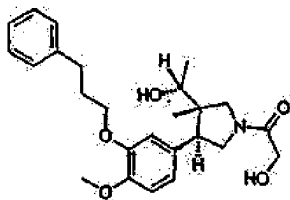
Приклад 250

$R^1 = C_5H_9CH_2CH_2CH_2$; $R^3 = COCH_2OH$

1-[(3S,4S)-4-[3-(3-циклопентилпропокси)-4-метоксифеніл]-3-((R)-1-гідроксіетил)-3-метилпіролідин-1-іл]-2-гідроксіетанон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 143 способом Міцунобу з прикладу 144, використовуючи 3-циклопентилпропан-1-ол, та видаленням бензильної групи способом дебензилювання для інтермедіату 31.

^1H ЯМР-дані δ : 6,75-6,83 (m, 3H), 4,12-4,15 (m, 2H), 3,96-4,01 (m, 2,5H), 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).



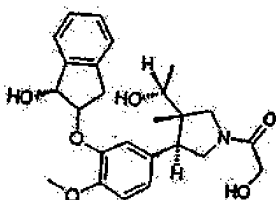
Приклад 251

$R^1 = \text{PhCH}_2CH_2CH_2$; $R^3 = COCH_2OH$

2-гідрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-(4-метокси-3-(3-фенілпропокси)феніл)-3-метилпіролідин-1-іл)етанон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 143 способом з прикладу 7 з використанням K_2CO_3 , використовуючи 3-фенілпропілхлорид, та видаленням бензильної групи способом дебензилювання для інтермедіату 31.

^1H ЯМР-дані 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 (квінтет, 2H), 1,14 (t, 3H), 0,74 (s, 3H).



Приклад 252

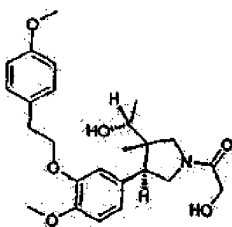
$R^1 = 1\text{-гідроксиіндан-2-іл}$; $R^3 = COCH_2OH$

2-гідрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(1-5-гідроксиіндан-2-ілокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідин-1-іл)етанон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 143 способом з прикладу 7 з використанням K_2CO_3 , використовуючи

інденосид, та видаленням бензильної групи способом дебензилювання для інтермедіату 31.

^1H ЯМР-дані 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).



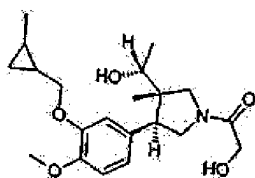
Приклад 253

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{OPhCH}_2\text{CH}_2$; $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$

2-гідрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-{4-метокси-3-[2-(4-метоксифеніл)етокси]феніл}-3-метилпіролідин-1-іл)етанон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 143 способом з прикладу 7 з використанням K_2CO_3 , використовуючи 1-(2-хлоретил)-4-метоксибензол, та видаленням бензильної групи способом дебензилювання для інтермедіату 31.

^1H ЯМР-дані 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).



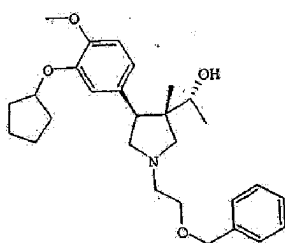
Приклад 254

$\text{R}^1 = \text{CH}_3(\text{цикло-C}_3\text{H}_4)\text{CH}_2$; $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$

2-гідрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[4-метокси-3-((R)-2-метилциклопропілметокси)феніл]-3-метилпіролідін-1-іл)етанон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 143 способом з прикладу 7 з використанням K_2CO_3 , використовуючи 1-(2-хлоретил)-4-метоксибензол, та видаленням бензильної групи способом дебензилювання для інтермедіату 31.

^1H ЯМР-дані 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).



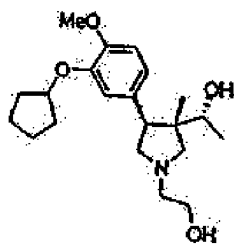
Приклад 255

1-(R)-[1-(2-бензилоксіетил)-4-(S)-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-(S)-метилпіролідін-3-іл]-етанол

Інтермедіат 68 (86,4мг, 0,27ммоль) розчиняли у 1,2-дихлоретані (1мл) та розчин обробляли бензилоксіацетальдегідом (38мкл, 0,27ммоль), а потім триацетоксиборогідридом натрію (81мг, 0,38ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Ще додавали триацетоксиборогідрид натрію (40мг, 0,19ммоль) та перемішування продовжували протягом 8 годин. Реакційну суміш розбавляли 1,0М NaOH (0,5мл) та перемішували інтенсивно протягом 15 хвилин. Шари розділяли, водну фазу промивали CH_2Cl_2 та органічні шари поєднували. Після промивки 6% NaHCO_3 , органічні речовини сушили сульфатом натрію, далі концентрували у вакуумі. Сирий матеріал (129мг) хроматографували на силікагелі $\text{CHCl}_3/95\%$ етанол/конц. NH_4OH (170:15:1, одержавши сполуку з прикладу 255 (27мг, 22%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400мгц) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): 454,5 Да/е (m+1).



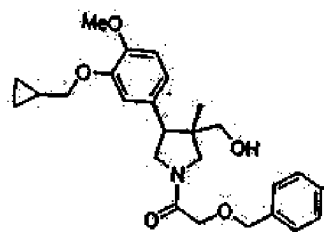
Приклад 256

1-(R)-[4-(S)-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-1-(2-гідроксіетил)-3-(S)-метилпіролідин-3-іл]етанол

Сполуку з прикладу 255 (25мг, 55ммооль) піддавали дебензилюванню як для інтермедіату 31, одержавши сполуку з прикладу 256 (7,4мг, 28%) як сіль з ТФОК після очистки ВЕРХ.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400мгц) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): 364,4 Да/е ($m+1$).



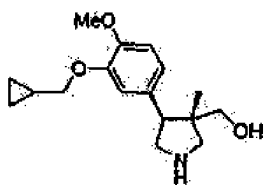
Приклад 257

2-бензилокси-1-[4-(S)-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-(S)-гідроксипетил-3-метилпіролідин-1-іл]етанол

[4-(S)-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-(S)-метилпіролідин-3-іл]метанол (100мг, 0,34ммооль) розчиняли у CH_2Cl_2 (1,7мл) та розчин охолоджували до 0°C . Додавали ДІЕА (144мкл, 0,82ммооль), а потім бензилоксиацетилхлорид (114мкл, 0,72ммооль). Реакційній суміші давали повільно нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 18 годин. Додавали воду (0,25мл) та реакційну суміш перемішували протягом 1,5 годин. Додавали CH_2Cl_2 та суміш промивали один раз водою, двічі 1N HCl, один раз водою, двічі 6% NaHCO_3 , далі сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у ТГФ (1мл) та охолоджували до 0°C . Додавали розчин LiOH у воді (1,36M, 1мл, 1,36ммооль) та проводили гідроліз при 0°C протягом 4 годин. Реакційну суміш гасили насиченим NH_4Cl та ТГФ видаляли концентруванням у вакуумі. Залишок ресуспендували у CH_2Cl_2 та промивали двічі 6% NaHCO_3 , сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400мгц) 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 440,3 ($m+1$).



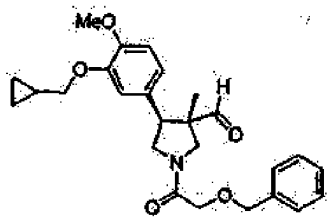
Інтермедіат 97

[4-(S)-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-(S)-метилпіролідин-3-іл]метанол

Інтермедіат 65 (0,99г, 2,6ммооль) розчиняли у етанолі (9,5%, 10мл) та розчин обробляли каталізатором Перлмана (20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ на вугіллі, 250мг). Суміш гідрували при 1 атмосфері водню протягом 16 годин. Додатковий каталізатор (250мг) додавали та реакцію продовжували протягом додаткових 24 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням та реакційну суміш концентрували у вакуумі (0,68г, 89%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400мгц) δ : 6,84-6,73 (m, 3H), 3,37-3,83 (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).

МС-ЕР (Електророзпилення, позитивне): Да/е 377,3 ($m+1$).

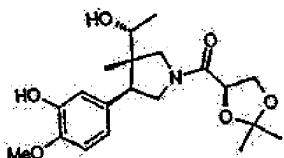


Приклад 258

1-(2-бензилоксіацетил)-4-(S)-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-(S)-метилпіролідин-3-карбальдегід.

Оксалілхлорид (2,0М у CH_2Cl_2 (0,175мл, 0,35ммоль) додавали до CH_2Cl_2 (0,52мл). Одержаний розчин охолоджували до -60°C . Розчин ДМСО (47мл, 0,66ммоль) у CH_2Cl_2 (0,18мл) далі додавали краплями. Розчин перемішували протягом 5 хвилин та сполуку з прикладу 257 (розчин у 1,0мл CH_2Cl_2) додавали до окиснювальної суміші Сверна. Після перемішування реакційної суміші протягом 30 хвилин при -60°C , додавали Et_3N (0,25мл) та реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Через 30 хвилин додавали воду та інтенсивно перемішували розчин протягом 15 хвилин. Шари розділяли, водну фазу промивали один раз CH_2Cl_2 . Поєднані органічні шари промивали насиченим NaCl , сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Сирий матеріал хроматографували на SiO_2 , використовуючи EtOAc /гексани (2:1), (76мг, 50%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400мгц) 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).

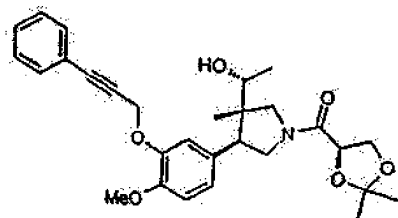


Приклад 259

1-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-1-[(3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідин-1-іл]метанон

До перемішаного розчину інтермедиату 70 (73,5мг, 0,293ммоль, 1,0екв.) у CH_2Cl_2 (3мл) при кімнатній температурі під шаром азоту додавали Et_3N (65,2мг, 0,645ммоль), а потім 2,2-диметил-1,3-діоксолан-(4R)-карбонілхлорид (53,2мг, 0,322ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш далі виливали у 50мл EtOAc , промивали розсолон, сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі, одержавши продукт як піну (94мг, 85% виходу). Сирий продукт гідролізували способом гідролізу з використанням LiOH шляхом інтермедиату 5, одержавши сполуку з прикладу 259.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300мгц) δ : 6,97-6,58 (m, 3H, ароматичний), 4,68 (t, 1H, $J=6,4\text{Гц}$), 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, $J=12,4\text{Гц}$), 3,35 (d, 1H, $J=12,4\text{Гц}$), 1,4 (m, 6H), 1,15 (m, 3H), 0,75 (m, 3H).



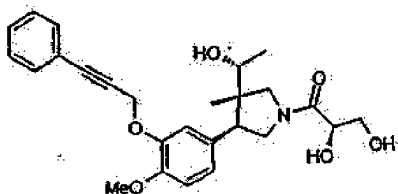
Приклад 260

1-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-1-[(3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл]-3-метилпіролідин-1-іл]метанон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 259 (126мг, 0,332ммоль, 1,0екв.) та інтермедиату 90 (69,8мг, 0,332ммоль, 1,0екв.) способом прикладу 176, одержавши продукт як білу піну (160мг).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300мгц, суміш ротамерів) δ : 7,42-7,25 (m, 5H, ароматичний), 7,08 (d, 1H, ароматичний), 6,86 (d, 2H, ароматичний), 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 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 494,55 (m+1).



Приклад 261

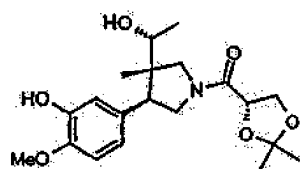
(R)-2,3-дигідрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)

4-(4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл]-3-метилпіролідін-1-іл]пропан-1-он

У реакційну колбу, що містить сполуку з прикладу 260 (160мг, 0,323ммоль) додавали оцтову кислоту (3,0мл) та воду (1,0мл). Колбу закривали, гріли до 50°C та перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та очищали обернено-фазовою ВЕРХ на колонці С18 (Luna 10М, С18, 250× 10мм). Градієнт елювання 50→ 100% ацетонітрилом-водою (0,05% ТФОК), отримано сполуку з прикладу 261 як білу спінену тверду речовину (52,2мг, 35,6% виходу).

¹H ЯМР (CDCl₃, 300мгц, суміш ротамерів) δ: 7,5-7,21 (m, 5H, ароматичний), 7,05 (m, 1H, ароматичний), 6,9-6,75 (m, 2H, ароматичний), 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 454,20 (m+1).

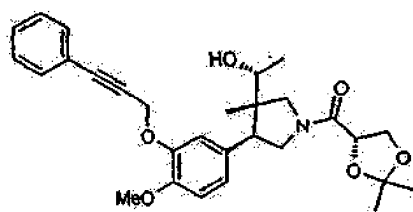


Приклад 262

1-((S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-1-іл)метанон

До перемішаного розчину інтермедіату 70 (73,5мг, 0,293ммоль, 1,0екв.) у CH₂Cl₂ (3мл) при кімнатній температурі під шаром азоту додавали Et₃N (65,2мг, 0,645ммоль), а потім 2,2-диметил-1,3-діоксолан-(4S)-карбонілхлорид (53,2мг, 0,322ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, далі виливали у 50мл EtoAc, промивали розсолон, сушили сульфатом натрію та концентрували у вакуумі, одержавши продукт як піну (94мг, 85% виходу). Сирий продукт гідролізували способом гідролізу з використанням LiOH шляхом інтермедіату 5, одержавши сполуку з прикладу 262.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300мгц) δ: 6,93-6,65 (m, 3H, ароматичний), 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).



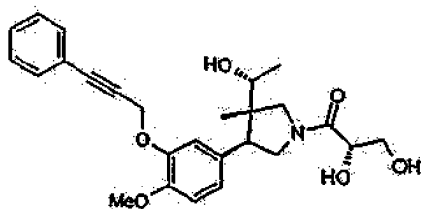
Приклад 263

1-((S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-(4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл)-3-метилпіролідін-1-іл)метанон

Виготовлено зі сполуки з прикладу 262 (126мг, 0,332ммоль, 1,0екв.) та інтермедіату 90 (69,8мг, 0,332ммоль, 1,0екв.) способом прикладу 176, одержавши продукт як білу піну (160мг).

¹H ЯМР (CDCl₃, 300мгц, суміш ротамерів) δ: 7,52-7,15 (m, 5H, ароматичний), 7,08 (d, 1H, ароматичний), 6,86 (d, 2H, ароматичний), 5,98 (m, 2H, CH₂), 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).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 494,55 (m+1).



Приклад 264

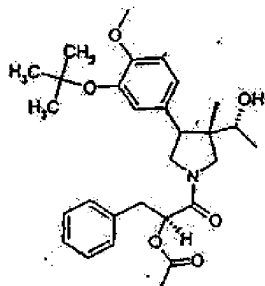
(S)-2,3-дигідрокси-1-((3S,4s)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-(4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл]-3-метил піролідин-1-іл)пропан-1-он

У реакційну колбу, що містить сполуку з прикладу 263 (160мг, 0,323ммоль) додавали оцтову кислоту (3,0мл) та воду (1,0мл). Колбу закривали, гріли до 50°C та перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та очищали обернено-фазовою ВЕРХ на колонці C18 (Luna 10M, C18, 250× 10мм). Градієнт елюювання 50→ 100% ацетонітрилом-водою (0,05% ТФОК), отримано продукт як білу спінену тверду речовину (52,2мг, 35,6% виходу).

¹H ЯМР (CDCl₃, 300мгц, суміш ротамерів) δ: 7,44-7,18 (m, 5H, ароматичний), 7,08 (s, 1H, ароматичний), 6,86 (s, 2H, ароматичний), 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 (d, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): Да/е 454,20 (m+1).

[α]_D²⁰=14,6° (c=1,00, EtOH).

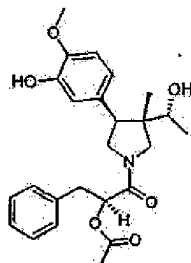


Приклад 265

R¹=трет-Bu; R²=(S)-COCH(OAc)CH₂Ph

Виготовлено з інтермедіату 73 ацилуванням оцтовою кислотою (S)-1-хлоркарбоніл-2-фенілетилового естеру згідно зі способом [F.Babudri et al., Tetrahedron, 8, 2431-2440 (1999)].

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): m/z 498 (m+1).

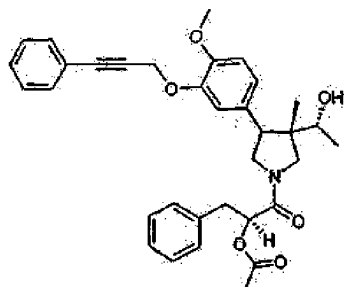


Приклад 266

R¹=H; R²=(S)-COCH(OAc)CH₂Ph

Виготовлено зі сполуки з прикладу 265 способом з використанням ТФОК з прикладу 143, одержавши сполуку з прикладу 266.

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): m/z 442 (m+1)



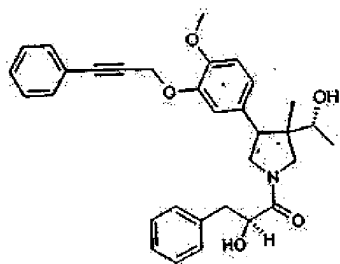
Приклад 267

(S)-1-бензил-2-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл]-3-метилпіролі

дин-1-іл}-2-оксоетиловий естер оцтової кислоти

$R^1 = \text{PhC} \equiv \text{CcH}_2$; $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OAc})\text{CH}_2\text{Ph}$

Сполуку з прикладу 266 (88мг, 0,2ммоль) та інтермедіат 90 (50мг, 0,24ммоль) обробляли способом з використанням CsCO_3 з прикладу 176 та сирий залишок (110мг) використовували без подальшої очистки.



Приклад 268

(S)-2-гідрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл]-3-метилпіролідин-1-іл)-3-фенілпропан-1-он

$R^1 = \text{PhC} \equiv \text{CcH}_2$; $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{Ph}$

Сполуку з прикладу 267 (110мг сирової, 0,2ммоль теоретично) обробляли способом О-ацетатного депротектування та очищали за допомогою ВЕРХ (колонка $20 \times 50\text{мм}$ YMC CombiPrep C18, 20мл/хвилину, $10 \rightarrow 95\%$ ацетонітрил/вода, 7 хвилин), одержавши сполуку з прикладу 268 (38мг, 75%).

^1H ЯМР (300мгц, CDCl_3 , суміш ротамерів) 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), 3,87-2,72 (m, 9H), 1,48/1,29 (2d, $J=4,3/4,6\text{Гц}$, 1H), 0,93/0,88 (2d, $J=6,4\text{Гц}$, 3H), 0,66/0,51 (2s, 3H).

МС-ЕР (Мас-спектроскопія з електророзпиленням, позитивна): m/e 514 ($m+H$) $^+$.

Сполуки структурної формули (II) досліджували на здатність інгібувати ФДЕ4. Здатність сполуки інгібувати активність ФДЕ4 споріднена з величиною IK_{50} сполуки, тобто, концентрацією інгібітору, що потрібна для інгібування 50% ферментної активності. Величину IK_{50} для сполук структурної формули (II) визначали, використовуючи рекомбінантну ФДЕ4 людини.

Величини IK_{50} in vitro інгібітору активності фосфодієстерази та одержані розраховані величини K_i сполук, представлених у прикладах, визначали виміром інгібування гідролізу цАМФ як функції концентрації тест-сполуки в межах від 0 до 1мМ. Величини K_i досліджених у вищезазначеному дослідженні сполук знаходилися в межах приблизно від 0,0003мкМ до 100мкМ.

Сполуки представленого винаходу звичайно виявляють величину IK_{50} проти рекомбінантної ФДЕ4 людини менше приблизно 50мкМ, переважно менше приблизно 25мкМ, а більш переважно менше приблизно 15мкМ. Сполуки представленого винаходу звичайно виявляють величину IK_{50} проти рекомбінантної ФДЕ4 людини менше приблизно 1мкМ та часто менше приблизно 0,05мкМ. Для досягнення повної переваги представленого винаходу, представлений інгібітор ФДЕ4 має IK_{50} приблизно від 700пМ (пікомолярну) до приблизно 15мкМ.

Величини IK_{50} для сполук звичайно визначали за кривими концентрація-реакція, використовуючи межі концентрації від 0,1пМ до 500мкМ. Тести проти інших ферментів ФДЕ, з використанням стандартної методології, [яку описано Loughney et al., J. Biol. Chem., 271, pp.796-806 (1996)] також виявили, що сполуки представленого винаходу є високоселективними стосовно цАМФ-специфічного ферменту ФДЕ4.

Зокрема, сполука згідно з представленим винаходом, тобто, сполука прикладу 66, має IK_{50} проти рекомбінантної ФДЕ4 людини 0,015мкМ, але має IK_{50} проти ФДЕ1А 80мкМ, проти ФДЕ1В 100мкМ, проти ФДЕ1С 12мкМ, проти ФДЕ2 450мкМ, проти ФДЕ3А 40мкМ, проти ФДЕ5 270мкМ та проти ФДЕ7 3 мкМ. Це ілюструє селективність представленої сполуки з огляду на інгібування ФДЕ4.

Сполуки структурної формули (II) також досліджували на здатність зменшувати секрецію ФНПА у лімфоцитах периферійної крові людини. Здатність зменшувати секрецію ФНПА споріднена з величиною ЕК_{50} (тобто, ефективною концентрацією сполуки, що здатна до інгібування 50% від загальної ФНПА).

Інгібування вивільнення ФНПА in situ, похідного з оброблених ендотоксином виділених лімфоцитів периферійної крові людини, що призводила до величин ЕК_{50} сполук, представлених у прикладах, визначали як функцію концентрації тест-сполуки в межах 0-100мкМ. величини ЕК_{50} сполук, досліджених у вищезазначеному дослідженні, знаходилися в межах приблизно від 0,0002мкМ до 20мкМ.

Сполуки представленого винаходу звичайно виявляють величину ЕК_{50} менше приблизно 50мкМ, переважно менше приблизно 25мкМ, а більш переважно, менше приблизно 15мкМ. Сполуки представленого винаходу звичайно виявляють величину ЕК_{50} ЛПК/ФНПА менше приблизно 1мкМ, а часто менше приблизно 0,05мкМ. Для досягнення повної переваги представленого винаходу представлений інгібітор ФДЕ4 має величину ЕК_{50} приблизно 1000пМ (пікомолярну) до 20мкМ.

Продуктування рекомбінантних ФДЕ людини та визначення IK_{50} та ЕК_{50} можна здійснити добре відомими в рівні техніки способами. Приклади способів описано далі:

ЕКСПРЕСІЯ ФДЕ ЛЮДИНИ

Експресія у інфікованих бакуловірусом клітинах Spodootera fuaiperda (SJ9)

Плазмід, що переносить бакуловірус, створювали, використовуючи pBlueBacIII (Invitrogen) або pFastBac (BRL-Gibco). Структуру усіх плазмід перевіряли секвенсуванням векторного зчленування та повним секвенсуванням усіх регіонів, створених полімеразно-ланцюговою реакцією. Плазмід рВВ-РДЕ1А3/6 містила

повну відкриту рамку зчитування PDE1A3 [Loughney et al., J. B-L02. Chem., 271, pp.796-806 (1996)] у рBlue-BacIII. Плазмідна Hcam3aBB містила повну відкриту рамку зчитування PDE1C3 (Loughney et al. (1996)] у рBlueBacIII. Плазмідна рBB-PDE3A містила повну відкриту рамку зчитування PDE3A [Meacci et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 89, pp.3721-3725 (1992)] у рBlueBacIII.

Рекомбінантний вірусний матеріал продукували, використовуючи систему MaxBac (Invitrogen) або систему FastBac (Gibco-BRL) згідно з протоколами виробника. В обох випадках експресія рекомбінантної ФДЕ людини в утворених вірусах стримувала промотор вірусного багатогранника. При використанні системи MaxBac® вірус в зоні гемолізу очищали двічі для гарантування, що вірус дикого типу (осс+) не забруднюватиме препарат.

Експресію білку проводили так. Клітини Sf9 вирощували при 27°C у культивацийному середовищі Грейса для клітин комах (Gibco-BRL), доповненому 10% сироватки зародка теляти, 0,33% ТС-дріжджолату (yeastolate), 0,33% гідролізату лактальбуміну, 4,2мМ NaHCO₃, 10мкг/мл гентаміцину, 100одиниць/мл пеніциліну та 100мкг/мл стрептомицину. Експоненціально вирощувані клітини інфікували при чисельності приблизно 2-3 вірусні частинки на клітину та інкубували протягом 48 годин. Клітини збирали центрифугуванням, промивали недоповненим середовищем Грейса та швидко заморожували для зберігання.

Експресія у *Saccharomyces cerevisiae* (дріжджі)

Продуктування рекомбінантних ФДЕ1В, ФДЕ2, ФДЕ4А, ФДЕ4В, ФДЕ4С, ФДЕ4D, ФДЕ5 та ФДЕ7 людини проводили подібно тому, що описано у прикладі 7 патенту США №5702936, наданому тут як посилання, за винятком того, що застосовуваний вектор трансформації дріжджів, який є похідним з основної плазмідної ADH2, [описаний Price et al., Methods in Enzymology, 185, pp.308-318 (1990)], включав послідовності промотору та термінатору дріжджів ADH2, а хазяїн *Saccharomyces cerevisiae* був протеазо-дефіцитним штамом BJ2-54, розміщеним 31 серпня 1998р. у Американській колекції типових культур, Manassas, Virginia, під номером доступу ATCC 74465. Трансформовані клітини хазяїна вирощували у 2X SC-leu середовищі з рН6,2, зі слідами металів та вітамінів. Через 24 години УЕР-середовище з вмістом гліцерину додавали до кінцевої концентрації 2X УЕТ/3% гліцерину. Приблизно через 24 години, клітини збирали, промивали та зберігали при -70°C.

калмодулінова ОЧИСТКА

Калмодулін, використовуваний для активації ферментів ФДЕ1 очищали з бичачих яєчок по суті так, як описано Dedman et al., Methods in Enzymology, 102, pp.1-8 (1983), використовуючи спосіб Pharmacia Phenyl-Sepharose®.

ІММОБІЛІЗАЦІЯ КАЛМОДУЛІНУ НА АГАРОЗИ

Калмодулін іммобілізували на гелі BioRad Affi® 15 згідно з інструкціями виробника.

виготовлення ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ ЛЮДИНИ

Визначення активності фосфодіестерази

Активність фосфодіестерази препаратів визначали як так. У дослідженнях ФДЕ використаний спосіб розділення на вугіллі проводили по суті так, [як описано Loughney et al. (1996)]. У цьому дослідженні ФДЕ-активність конвертує [32Р]цАМФ або [32Р]цГМФ до відповідних [32Р]5'-АМФ або [32Р]5'-ГМФ пропорційно наявній величині активності ФДЕ. [32Р]5'-аМФ або [32Р]5'-ГМФ далі кількісно конвертували до вільного [32Р]фосфату та неміченого аденозину або гуанозину дією 5'-нуклеотидази зміїної отрути, відповідно, кількість вивільненого [32Р]фосфату пропорційна ферментній активності. Дослідження проводили при 30 °C у 100мкл реакційної суміші, що містила (кінцеві концентрації) 40мМ Трис HCl (рН8,0), 1мкМ ZnSO₄, 5мМ MgCl₂ та 0,1мг/мл альбуміну коров'ячої сироватки (АКС).

Альтернативно, у дослідженнях визначення ФДЕ1-специфічної активності, інкубаційні суміші крім того включали використання 0,1мМ CaCl₂ та 10мкг/мл калмодуліну. Фермент ФДЕ був представлений у кількості, що викликала менше 30% загального гідролізу субстрату (лінійні умови дослідження). Дослідження починали додаванням субстрату (1мМ [32Р]цАМФ або цГМФ) та суміш інкубували протягом 12 хвилин. Сімдесят п'ять (75)мкг отрути кроталотоксин додавали далі та інкубацію продовжували протягом 3 хвилин (15 хвилин усього). Реакцію зупиняли додаванням 200мкл активованого вугілля (25мг/мл суспензії у 0,1М NaH₂PO₄, рН4). Після центрифугування (750 × g протягом 3 хвилин) для осадження вугілля, зразок надосадкової рідини брали для визначення радіоактивності у сцинтиляційному лічильнику та розраховували активність ФДЕ.

Інгібіторні аналізи проводили подібно способу, [описаному Loughney et al., J. Biol. Chem., 271, pp.796-806 (1996)], за винятком того, що використовували обидва цГМФ та цАМФ, а концентрації субстрату були нижче 32нМ, які є значно нижче величини K_m досліджуваної ФДЕ.

Очистка ФДЕ1A3 від клітин SF9

Гранули клітин (5г) змішували з 10мл лізисного буферу (50мМ MOPS, рН7,5, 2мМ дитіотреїтол (DTT), 2мМ бензамідин-HCl, 5мкМ ZnSO₄, 0,1мМ CaCl₂, 20мкг/мл калпаїнових інгібіторів I та II та по 5мкг/мл кожного з лейпептину, пепстатину та апротиніну) при кімнатній температурі. Клітини лізували пропусканням через апарат French® pressure cell (SLM-Aminco®, Spectronic Instruments, Inc., Rochester NY). Утворений лізат центрифугували на ультрацентрифузі Beckman, використовуючи ротор типу T180 при 45000об/хвил протягом 1 години. Надосадкову рідину збирали та фільтрували через фільтр на 0,2мкм. Цей фільтрат наносили у колонку 2,6× 90см з SEPHACRYL® S-300, урівноважену у буфері для колонок А (Лізисний буфер, що містить 100мМ NaCl та 2мМ MgCl₂). Швидкість потоку у колонці доводили до 1мл/хвилину та збирали фракції по 7мл. Активні фракції поєднували та доповнювали 0,16мг калмодуліну. Фермент наносили протягом ночі при швидкості потоку 0,2мл/хвилину на імуноафінну колонку ACC-1 з агарозою, [як описано Hansen et al., Methods in Enzymology 159, pp.453-557 (1988)]. Колонку промивали 5 об'ємами буферу для колонок В (Буфер для колонок А без NaCl), а потім 5 об'ємами буферу для колонок С (Буфер для колонок А, що містить 250мМ NaCl). Колонку елюювали

буфером для колонок D (50mM MOPS, pH7,5, 1mM EDTA, 1mM EGTA, 1mM DTT, 1mM бензамідин- HCl, 100mM NaCl, 20мкг/мл калпаїнових інгібіторів I та II та по 5мкг/мл кожного з лейпептину, пепстатину та апротиніну) нанесенням одного об'єму колонки при швидкості 0,1мл/хвилину, зупинкою потоку протягом 1 години та далі продовженням елюювання при тій же швидкості потоку. Фракції по 0,5мл збирали. Фракції, що виявили активність, поєднували та спершу діалізували проти буферу для діалізу, що містить 25mM MOPS, pH7,5, 100mM NaCl, 10мкМ ZnSO₄, 1mM CaCl₂, 1mM DTT та 1mM бензамідин- HCl. наступний діаліз проти буферу для діалізу, що містить 50% гліцерину, проводили до швидкого заморожування зразку сухим льодом та зберігання при -70°C. Утворені препарати мали 10-15% чистоти за SDS-PAGE. Ці препарати мали специфічну активність стосовно гідролізу цАМФ приблизно 5-20мкмоль за хвилину на міліграм білку.

Очистка ФДЕ1В від *S. cerevisiae*

Клітини дріжджів (50г) розтоплювали змішуванням 100мл скляних кульок (промитих 0,5mM, кислотою) та 200мл буферу А при кімнатній температурі. Буфер А складався з 50mM MOPS, pH7,5, 1mM DTT, 2mM бензамідин-HCl, 0,01mM ZnSO₄, 5mM MgCl₂, 20мкг/мл калпаїнових інгібіторів I та II та по 5мкг/мл кожного з лейпептину, пепстатину та апротиніну. Суміш охолоджували до 4°C, переносили у Bead-Beater® та клітини лізували швидким змішуванням протягом 6 циклів по 30 с кожний. Гомогенат центрифугували протягом 15 хвилин у центрифугу Beckman J2-21 M, використовуючи ротор JA-10, при 9000об/хвил та 4°C. Надосадкову рідину збирали та центрифугували у ультрацентрифугу Beckman XL-80, використовуючи ротор типу Tl45, при 36000об/хвил протягом 45 хвилин при 4°C. Надосадкову рідину збирали та ФДЕ1В осаджували додаванням твердого сульфату амонію (0,33г/мл надосадкової рідини), перемішуючи на льодяній бані та підтримуючи pH між 7,0 та 7,5. Цю суміш далі центрифугували протягом 22 хвилин в ультрацентрифугу Beckman J2, використовуючи ротор типу JA-10 при 9000об/хвил (12000x g). Надосадкову рідину відкидали та гранулу розчиняли у 100мл буферу В (50mM MOPS, pH7,5, 1mM DTT, 1mM бензамідин- HCl, 0,01мкМ ZnSO₄, 2mM MgCl₂, 2mM CaCl₂ та по 5мкг/мл кожного з лейпептину, пепстатину та апротиніну). pH та електропровідність коректували до 7,5 та 15-20 мілі-Сименс (мС). відповідно. Цей розчин завантажували у калмодуліново-агарозну колонку на 20мл, що була урівноважена 10 об'ємами колонки буферу В при швидкості 1мл/хвилину. Протікання через колонку знов проводили щонайменше 5 разів. Колонку промивали 5 об'ємами буферу В, 5 об'ємами буферу В, що містить 250mM NaCl та 2 об'ємами буферу В знов без NaCl. Елюювання супроводжували нанесенням одного об'єму буферу С (50mM MOPS, pH7,5, 1mM EDTA, 1mM EGTA, 1mM DTT, 1mM бензамідин-HCl) при 0,33мл/хвилину, далі зупинкою потоку протягом 1 години перед продовженням елюювання. Фракції приблизно по 4мл збирали та досліджували на активність ФДЕ. Активні фракції поєднували та концентрували до об'єму 5мл, використовуючи систему ультрафільтрування Amicon. Концентрат далі наносили на колонку на 320мл Sephacryl® S-300 (1,6 x 150см), що була урівноважена щонайменше 2 об'ємами буферу D (25mM MOPS, pH7,5, 1mM DTT, 1mM бензамідин-HCl, 0,01mM ZnSO₄, 2mM CaCl₂ та 100mM NaCl). Колонку розробляли при швидкості потоку 1мл/хвилину (11см/годину) та збирали фракції по 5мл. Пік активності поєднували та діалізували протягом ночі проти буферу D, що містить 50% гліцерину. Очищений фермент . заморожували на сухому льоді та зберігали при -70°C. Утворені препарати мали чистоту більше приблизно 90% за SDS-PAGE. Ці препарати мали специфічну активність стосовно гідролізу цГМФ приблизно 10-30мкмоль за хвилину на міліграм білку.

Очистка PDE1C3 від клітин Sf9

Гранули клітин (5г) розтоплювали на льоді з 20мл лізисного буферу (50mM MOPS, pH7,4, 10мкМ ZnSO₄, 0,1mM CaCl₂, 1mM DTT, 2mM бензамідин- HCl, по 5мкг/мл кожного з лейпептину, пепстатину та апротиніну). Клітини лізували пропусканням через апарат French® pressure cell (SLM-Aminco®, Spectronic Instruments), при цьому температуру тримали нижче 10°C. Утворений гомогенат клітин центрифугували при 36000об/хвил при 4°C протягом 45 хвилин на ультрацентрифугу Beckman, використовуючи ротор типу Tl45. Надосадкову рідину відкидали та утворену гранулу ресуспендували 40мл солюбілізаційного буферу (Лізисний буфер, що містить 1M NaCl, 0,1M MgCl₂, 1mM CaCl₂, 20мкг/мл, калмодуліну та 1% сульфобетаїну SB12 (Z3-12) обробкою ультразвуком, використовуючи тюнер VibraCell з мікрокінчиком протягом 3 x 30с. Це проводили у суміші . солі з подрібненим льодом для охолодження. Після обробки ультразвуком суміш повільно перемішували протягом 30 хвилин при 4°C для солюбілізації зв'язаних з мембраною білків. Цю суміш центрифугували на ультрацентрифугу Beckman, використовуючи ротор типу Tl45 при 36000об/хвил протягом 45 хвилин. Надосадкову рідину розбавляли лізисним буфером, що містить 10мкг/мл калпаїнових інгібіторів I та II. Осаджений білок центрифугували протягом 20 хвилин при 9000об/хвил на роторі Beckman JA-10. Зібрану надосадкову рідину далі піддавали хроматографії на агарозі Mimetic Blue® AP.

Для робота колонки з агарозою Mimetic Blue® AP смола спочатку екранували нанесенням 10 основних об'євів 1% полівінілпіролідону (тобто MW 40000) для блокування неспецифічних зв'язувальних ділянок, вільно зв'язаний PVP-40 видаляли промивкою 10 основних об'євів 2M NaCl та 10mM цитрату натрію з pH3,4. Безпосередньо перед додаванням солюбілізованого зразку PDE1C3, колонку урівноважували 5 основними об'євами буферу для колонки А (50mM MOPS, pH7,4, 10мкМ ZnSO₄, 5mM MgCl₂, 0,1mM CaCl₂, 1mM DTT, 2mM бензамідин HCl).

Солюбілізований зразок наносили у колонку при швидкості потоку 2мл/хвилину з рециркуванням, так щоб загальний зразок нанести за 4-5 разів протягом 12 годин. Після завершення завантаження, колонку промивали 10 об'євами колонки буферу для колонок А, потім 5 об'євами колонки буферу для колонок В (Буфер для колонок А, що містить 20mM 5'-АМФ), а потім 5 об'євами колонки буферу для колонок С (50mM MOPS, pH7,4, 10мкМ ZnSO₄, 0,1mM CaCl₂, 1mM DTT та 2mM бензамідин HCl). Фермент елювали трьома послідовними порціями. Перша порція складалася з ферменту з промивки 5 основними об'євами буфером для колонок С, що містить

1мМ цАМФ. Друга порція складалася з ферменту з промивки 10 основними об'ємами буфером для колонок С, що містить 1М NaCl. Кінцева порція ферменту складалася з промивки 5 основними об'ємами буфером для колонок С, що містить 1М NaCl та 20мМ цАМФ.

Активні порції ферменту збирали та циклічний нуклеотид видаляли звичайною гель-фільтрувальною хроматографією або хроматографією на гідроксіапатитних смолах. Після видалення циклічних нуклеотидів, ферментні порції діалізували проти буферу для діалізу, що містить 25мМ MOPS, pH7,4, 10мкМ ZnSO₄, 500мМ NaCl, 1мМ CaCl₂, 1мМ DTT, 1мМ бензамідин HCl, а потім діалізували проти буферу для діалізу, що містить 50% гліцерину. Фермент швидко заморожували за допомогою сухого льоду та зберігали при -70°C.

Утворені препарати мали чистоту більше приблизно 90% за SDS-PAGE. Ці препарати мали специфічну активність стосовно гідролізу цАМФ приблизно 0,1-1,0мкмоль за хвилину на міліграм білку.

Очистка ФДЕ2 від *S. cerevisiae*

Заморожені гранули клітин дріжджів з штаму Y134 (10г, зберігали при -70°C), давали їм розтанути на льоді у 25мл лізисного буферу (50мМ MOPS, pH7,2, 1мМ EDTA, 1мМ EGTA, 0,1мМ DTT, 0,1мМ 4-(2-аміноетил)бензолсульфонілфлуорид (АЕБСФ), по 1мкг/мл кожного з лейпептину, пепстатину, апротиніну, калпаїнових інгібіторів I та II та 2мМ бензамідину). Клітини лізували трьома пропусканнями через апарат French® pressure cell (SLM-Aminco®, Spectronic Instruments). Лізат центрифугували при 36000об/хвил на ультрацентрифузі Beckman з ротором типу 45Ti протягом 60 хвилин при 4°C. Надосадкову рідину відділяли від осаду та пускали через 15мл смоли Eроху-cGMP Sepharos® при 4°C двічі приблизно при швидкості 0,5мл/хвилину. Колонку послідовно промивали 45мл промивочного буферу 1 (50мМ MOPS, pH7,2, 0,1мМ EDTA, 0,1мМ DTT). Після цієї промивки колонку промивали 45мл промивочного буферу 2 (Промивочний буфер 1, що містить 0,5М NaCl). Після цієї сольової промивки колонку промивали 15мл промивочного буферу 3 (Промивочний буфер 1, що містить 0,25М NaCl). Колонку переносили до кімнатної температури та давали нагрітися. Приблизно 25мл елюювального буферу (Промивочний буфер 3, що містить 10мМ цГМФ, тримали при кімнатній температурі) наносили у колонку та елюент збирали фракціями по 2мл. Малі аліквоти з кожної фракції розбавляли у 20 разів у PBS (фосфатно-сольовий буфер), що містить 5мМ MgCl₂, для можливості гідролізу конкуруючого ліганду та для допомоги визначенню активності ФДЕ2. Активні фракції пускали через гель-фільтрувальну колонку Pharmacia PD-10® для обміну у промивочному буфері 3. Цю обмінену порцію розбавляли 50% за об'ємом стерильним 80% гліцерином та зберігали при -20°C. Утворені препарати мали чистоту більше приблизно 85% за SDS-PAGE з наступним фарбуванням білку Coomassie R-250. Ці препарати мали специфічну активність стосовно гідролізу цГМФ приблизно 150-250мкмоль за хвилину на міліграм білку.

Виготовлення PDE3A з клітин Sf9

Клітини (2× 10¹⁰) суспендували у лізисному буфері, що містить 50мМ MOPS, pH7,5, 2мМ DTT, 2мМ бензамідин HCl, 5мкМ ZnSO₄, 0,1мМ CaCl₂, 20мкг/мл калпаїнових інгібіторів I та II та по 5мкг/мл кожного з лейпептину, пепстатину та апротиніну. Суміш обробляли ультразвуком двічі протягом 30с та клітини лізували у апараті French® pressure cell (SLM-Aminco®, Spectronic Instruments) при 4°C. Лізат центрифугували при 100000× g протягом 45 хвилин. Гранулу промивали один раз у лізисному буфері та суспендували у 46мл лізисного буферу гомогенізатором Dounce. Аліквоти зберігали при -70°C. Ці препарати мали специфічну активність стосовно гідролізу цАМФ приблизно 1-2мкмоль за хвилину на міліграм білку.

Виготовлення ФДЕ4А, 4В, 4С, 4D людини

Виготовлення ФДЕ4А з *S. cerevisiae*

Клітини дріжджів (50г штамів дріжджів Y126, що укривають HDUN1, 46) розтоплювали при кімнатній температурі змішуванням 50мл лізисного буферу (50мМ MOPS, pH7,5, 10мкМ ZnSO₄, 2мМ MgCl₂, 14,2мМ 2-меркаптоетанол, по 5мкг/мл кожного з лейпептину, пепстатину та апротиніну, 20мкг/мл кожного з калпаїнових інгібіторів I та II та 2мМ бензамідин.HCl). Клітини лізували у апараті French® pressure cell (SLM-Aminco®, Spectronic Instruments) при 10°C. Екстракт центрифугували у роторі Beckman JA-10 при 9000об/хвил протягом 22 хвилин при 4°C. Надосадкову рідину видаляли та центрифугували у роторі Beckman TI45 при 36000об/хвил протягом 45 хвилин при 4°C.

ФДЕ4А осаджували з високооборотної надосадкової рідини додаванням твердого сульфату амонію (0,26г/мл надосадкової рідини) при перемішуванні на льодяній бані та підтримуючи pH між 7,0 та 7,5. Осаджені білки, що містили ФДЕ4А, збирали центрифугуванням у роторі Beckman JA-10 при 9000об/хвил протягом 22 хвилин. Осад ресуспендували у 50мл буферу G (50мМ MOPS, pH7,5, 10мкМ ZnSO₄, 5мМ MgCl₂, 100мМ NaCl, 14,2мМ 2-меркаптоетанолу, 2мМ бензамідин HCl, по 5мкг/мл кожного з лейпептину, пепстатину та апротиніну та 20мкг/мл кожного з калпаїнових інгібіторів I та II) та пропускали через фільтр 0,45мкМ.

Ресуспендований зразок (50-100мл) завантажували у колонку 5× 100см Pharmacia SEPHACRYL® S-300, урівноважену у буфері G. Ферментну активність елюювали при швидкості потоку 2мл/хвилину та поєднували для наступного фракціонування.

ФДЕ4А, що виділяли гель-фільтрувальною хроматографією, наносили у колонку 1,6× 20см Sigma Cibacron Blue Agarose-type 300 (10мл), урівноважену у буфері А (50мМ MOPS, pH7,5, 10мкМ ZnSO₄, 5мМ MgCl₂, 14,2мМ 2-меркаптоетанол та 100мМ бензамідин.HCl). Колонку промивали послідовно 50-100мл буферу А, 20-30мл 0 буферу А, що містить 20мМ 5'-АМФ, 50-100мл буферу А, що містить 1,5М NaCl та 10-20мл буферу С (50мМ Трис HCl, pH8, 10мкМ ZnSO₄, 14,2мМ 2-меркаптоетанол та 2мМ бензамідин.HCl). Фермент елюювали 20-30мл буферу С, що містив 20мМ цАМФ.

ФДЕ-активний пік поєднували та осаджували сульфатом амонію (0,33г/мл порції ферменту) для видалення надлишку циклічного нуклеотиду. Осаджені білки ресуспендували у буфері Х (25мМ MOPS, pH7,5, 5мкМ ZnSO₄,

50мМ NaCl, 1мМ DTT та 1мМ бензамідин HCl) та обезсолювали гель-фільтруванням на колонці Pharmacia PD-10® згідно з інструкціями виробника. Фермент швидко заморожували у бані сухий лід/етанол та зберігали при -70°C.

Утворені препарати мали чистоту більше приблизно 80% за SDS-PAGE. Ці препарати мали специфічну активність стосовно гідролізу цАМФ приблизно 10-40мкмоль за хвилину на міліграм білку.

Виготовлення ФДЕ4В з *S. cerevisiae*

Клітини дріжджів (150г штамів дріжджів Y123, що укривають HDUN2, 32) розтоплювали змішуванням 100мл скляних бусинок (0,5мМ, кислот промивали) та 150мл лізисного буферу (50мМ MOPS, pH7,2, 2мМ EDTA, 2мМ EGTA, 1мМ DTT, 2мМ бензамідин.HCl, по 5мкг/мл кожного з лейпептину, пепстатину, апротиніну, калпаїнових інгібіторів I та II) при кімнатній температурі. Суміш охолоджували до 4°C, переносили у Bead-Beater® та клітини лізували швидким змішуванням протягом 6 циклів по 30с кожний. Гомогенат центрифугували протягом 22 хвилин у центрифугу Beckman J2-21 M, використовуючи ротор типу JA-10 при 9000об/хвил та 4°C. Надосадкову рідину збирали та центрифугували в ультрацентрифугу Beckman XL-80, використовуючи ротор типу T145 при 36000об/хвил протягом 45 хвилин при 4°C. Надосадкову рідину збирали та ФДЕ4В осаджували додаванням твердого сульфату амонію (0,26г/мл надосадкової рідини) при перемішуванні на льодяній бані та підтримуючи pH між 7,0 та 7,5. Цю суміш далі центрифугували протягом 22 хвилин у ультрацентрифугу Beckman J2, використовуючи ротор типу JA-10 при 9000об/хвил (12000x g). Надосадкову рідину відкидали та гранулу розчиняли у 200мл буферу А (50мМ MOPS, pH7,5, 5мМ MgCl₂, 1мМ DTT, 1мМ бензамідин HCl та по 5мкг/мл кожного з лейпептину, пепстатину та апротиніну). pH та електропровідність коректували до 7,5 та 15-20мС, відповідно.

Ресуспендований зразок завантажували у колонку 1,6x 200см (25мл) Sigma Cibacron Blue Agarose-type 300, урівноважену у буфері А. Зразок циклували через колонку 4-6 разів протягом 12 годин. Колонку промивали послідовно 125-250мл буферу А, 125-250мл буферу А, що містить 1,5М NaCl та 25-50мл буферу А. Фермент елюювали 50-75мл буферу Е (50мМ Трис HCl pH8, 2мМ EDTA, 2мМ EGTA, 1мМ DTT, 2мМ бензамідин.HCl та 20мМ цАМФ) та 50-75мл буферу Е, що містить 1М NaCl. ФДЕ-активний пік поєднували та осаджували сульфатом амонію (0,4г/мл порції ферменту) для видалення надлишку циклічного нуклеотиду. Осаджені білки ресуспендували у буфері Х (25мМ MOPS, pH7,5, 5мМ ZnSO₄, 50мМ NaCl, 1мМ DTT та 1мМ бензамідин.HCl) та обезсолювали гель-фільтруванням на колонці Pharmacia PD-10® згідно з інструкціями виробника. Порцію ферменту діалізували протягом ночі проти буферу Х, що містить 50% гліцерину.

Цей фермент швидко заморожували у бані сухий лід/етанол та зберігали при -70°C.

Утворені препарати мали чистоту більше приблизно 90% за SDS-PAGE. Ці препарати мали специфічну активність стосовно гідролізу цАМФ приблизно 10-50мкмоль за хвилину на міліграм білку.

Виготовлення ФДЕ4С з *S. cerevisiae*

Клітини дріжджів (150г штамів дріжджів Y130, що укривають HDUN3.48) розтоплювали змішуванням 100мл скляних бусинок (0,5мМ, промивали кислотою) та 150мл лізисного буферу (50мМ MOPS, pH7,2, 2мМ EDTA, 2мМ EGTA, 1мМ DTT, 2мМ бензамідин.HCl, по 5мкг/мл кожного з лейпептину, пепстатину, апротиніну, калпаїнових інгібіторів I та II) при кімнатній температурі. Суміш охолоджували до 4°C, переносили у BEAD-BEATER® та клітини лізували швидким змішуванням протягом 6 циклів по 30с кожний. Гомогенат центрифугували протягом 22 хвилин у центрифугу Beckman J2-21M, використовуючи ротор типу JA-10 при 9000об/хвил та 4°C. Надосадкову рідину збирали та центрифугували у ультрацентрифугу Beckman XL-80, використовуючи ротор типу T145 при 36000об/хвил протягом 45 хвилин при 4°C.

Надосадкову рідину збирали та ФДЕ4С осаджували додаванням твердого сульфату амонію (0,26г/мл надосадкової рідини) при перемішуванні на льодяній бані та підтримуючи pH між 7,0 та 7,5. Через 30 хвилин цю суміш центрифугували протягом 22 хвилин у ультрацентрифугу Beckman J2, використовуючи ротор типу JA-10 при 9000об/хвил (12,000x g). Надосадкову рідину відкидали та гранулу розчиняли у 200мл буферу А (50мМ MOPS, pH7,5, 5мМ MgCl₂ 1мМ DTT, 2мМ бензамідин.HCl та по 5мкг/мл кожного з лейпептину, пепстатину та апротиніну). pH та електропровідність коректували до 7,5 та 15-20мС, відповідно.

Ресуспендований зразок завантажували у колонку 1,6x 20см (25мл) Sigma Cibacron Blue Agarose-type 300, урівноважену у буфері А. Зразок циклували через колонку 4-6 разів протягом 12 годин. Колонку промивали послідовно 125-250мл буферу А, 125-250мл буферу А, що містить 1,5М NaCl, а далі 25-50мл буферу А. Фермент елюювали 50-75мл буферу Е (50мМ Трис HCl pH8, 2мМ EDTA, 2мМ EGTA, 1мМ DTT, 2мМ бензамідин.HCl. та 20мМ цАМФ) і 50-75мл буферу Е, що містить 1М NaCl. ФДЕ4С-активний пік поєднували та осаджували сульфатом амонію (0,4г/мл порції ферменту) для видалення надлишку циклічного нуклеотиду. Осаджені білки ресуспендували у буфері Х (25мМ MOPS, pH7,2, 5мМ ZnSO₄, 50мМ NaCl, 1мМ DTT. та 1мМ бензамідин.HCl) і обезсолювали гель-фільтруванням на колонці Pharmacia PD-10® згідно з інструкціями виробника. Порцію ферменту діалізували протягом ночі проти буферу Х, що містить 50% гліцерину. Цей фермент швидко заморожували у бані сухий лід/етанол та зберігали при -70°C.

Утворені препарати мали чистоту більше приблизно 80% за SDS-PAGE. Ці препарати мали специфічну активність стосовно гідролізу цАМФ приблизно 10-20мкмоль за хвилину на міліграм білку.

Виготовлення ФДЕ4Р з *S. cerevisiae*

Клітини дріжджів (100г штамів дріжджів Y129, що укривають HDUN4.11) розтоплювали змішуванням 150мл скляних бусинок (0,5мМ, промивали кислотою) та 150мл лізисного буферу (50мМ MOPS, pH7,2, 10мМ ZnSO₄, 2мМ MgCl₂, 14,2мМ 2-меркаптоетанолу, 2мМ бензамідин.HCl, по 5мкг/мл кожного з лейпептину, пепстатину,

апротиніну, калпаїнових інгібіторів I та II) при кімнатній температурі. Суміш охолоджували до 4°C, переносили у Bead-Beater® та клітини лізували швидким змішуванням протягом 6 циклів по 30с кожний. Гомогенат центрифугували протягом 22 хвилин у центрифугу Beckman J2-21 M, використовуючи ротор типу JA-10 при 9000об/хвил та 4°C. Надосадкову рідину збирали та центрифугували у ультрацентрифугу Beckman XL-80, використовуючи ротор типу T145 при 36000об/хвил протягом 45 хвилин при 4°C. Надосадкову рідину збирали та ФДЕ4D осаджували додаванням твердого сульфату амонію (0,33г/мл надосадкової рідини) при перемішуванні на льодяній бані та підтримуючи pH між 7,0 та 7,5. через 30 хвилин цю суміш центрифугували протягом 22 хвилин в ультрацентрифугу Beckman J2, використовуючи ротор типу JA-10 при 9000об/хвил (12000× g). Надосадкову рідину відкидали та гранулу розчиняли у 100мл буферу А (50мМ MOPS, pH7,5, 10мкМ ZnSO₄, 5мМ MgCl₂, 14,2мМ 2-меркаптоетанолу, 100мМ бензамідин.HCl та по 5мкг/мл кожного з лейпептину, пепстатину та апротиніну, калпаїнового інгібітору I та II). pH та електропровідність коректували до 7,5 та 15-20мС, відповідно.

При швидкості потоку 0,67мл/хвилину, ресуспендований зразок завантажували у колонку 1,6× 20см (10мл) Sigma Cibacron Blue Agarose-type 300, урівноважену у буфері А. Колонку промивали послідовно 50-100мл буферу А, 20-30мл буферу А, що містить 20мМ 5'-AMФ, 50-100мл буферу А, що містить 1,5М NaCl та далі 10-20мл буферу С (50мМ Трис HCl, pH8, 10мкМ ZnSO₄, 14,2мМ 2-меркаптоетанолу, 2мМ бензамідин.HCl). Фермент елюювали 20-30мл буферу С, що містить 20мМ цАМФ.

ФДЕ4D-активний пік поєднували та осаджували сульфатом амонію (0,4г/мл порції ферменту) для видалення надлишку циклічного нуклеотиду. Осаджені білки ресуспендували у буфері Х (25мМ MOPS, pH7,2, 5мкМ ZnSO₄, 50мМ NaCl, 1мМ DTT та 1мМ бензамідин.HCl) та обезсолювали гель-фільтруванням на колонці Pharmacia PD-10® згідно з інструкціями виробника. Порцію ферменту діалізували протягом ночі проти буферу Х, що містить 50% гліцерину. Цей препарат фермент швидко заморожували у бані сухий лід/етанол та зберігали при -70°C.

Утворені препарати мали чистоту більше приблизно 80% за SDS-PAGE. Ці препарати мали специфічну активність стосовно гідролізу цАМФ приблизно 20-50мкмоль за хвилину на міліграм білку.

Очистка ФДЕ5 від *S. cerevisiae*

Гранули клітин (29г) розтоплювали на льоді з рівним об'ємом лізисного буферу (25мМ Трис- HCl, pH8, 5мМ MgCl₂, 0,25мМ DTT, 1мМ бензамідину та 10мкМ ZnSO₄. Клітини лізували у Micro-fluidizer® (Microfluidics Corp.), використовуючи азот при 20000фунт/кв.дюйм. Лізат центрифугували та фільтрували через одноразові фільтри 0,45мкм. Фільтрат наносили у колонку на 150мл Q SEPHAROSE® Fast-Flow (Pharmacia). Колонку промивали 1,5 об'ємами буферу А (20мМ Bis-Трис Propane, pH6,8, 1мМ MgCl₂, 0,25мМ DTT, 10мкМ ZnSO₄) та елюювали з поетапним градієнтом 125мМ NaCl у буфері А, а потім лінійним градієнтом 125→ 1000мМ NaCl у буфері А. Активні фракції з лінійного градієнту наносили у гідроксіапатитну колонку на 180мл у буфері В (20мМ Bis-Трис Propane (pH6,8), 1мМ MgCl₂, 0,25мМ DTT, 10мкМ ZnSO₄ та 250мМ KCl), Після завантаження колонку промивали 2 об'ємами буферу В та елюювали з лінійним градієнтом 0→ 125мМ фосфату калію у буфері В. Активні фракції поєднували, осаджували 60% сульфатом амонію та ресуспендували у буфері С (20мМ Bis-Трис Propane, pH6,8, 125мМ NaCl, 0,5мМ DTT та 10мкМ ZnSO₄). Порцію наносили у 140мл колонку SEPHACHRYL® S-300 HR та елюювали буфером С.

Активні фракції розбавляли до 50% гліцерином та зберігали при -20°C.

Утворені препарати мали чистоту більше приблизно 85% за SDS-PAGE. Ці препарати мали специфічну активність стосовно гідролізу цГМФ приблизно 3мкмоль за хвилину на міліграм білку.

Виготовлення ФДЕ7 з *S. cerevisiae*

Гранули клітин (126г) розтоплювали та ресуспендували при кімнатній температурі протягом приблизно 30 хвилин з рівним об'ємом лізисного буферу (50мМ Трис HCl, pH8, 1мМ EDTA, 1мМ DTT, 50мМ NaCl, 2мМ бензамідин.HCl та по 5мкг/мл кожного з лейпептину, пепстатину та апротиніну). Клітини лізували при 0-4°C за допомогою скляних бусинок (125мл) у Bead-Beater® протягом циклів по 6 × 30с Лізат центрифугували та фільтрували через одноразові фільтри 0,45мкм. Відфільтрований екстракт (178мл) ділили на 4мл аліквоти, швидко заморожували сухим льодом та зберігали у морозильнику при -70°C. Ці препарати були стійкими до кількох циклів заморожування та розморожування і мали специфічну активність стосовно гідролізу цАМФ приблизно 50-100мкмоль за хвилину на міліграм білку.

Стимульоване ліпополісахаридом вивільнення ФНПА з лімфоцитів периферійної крові людини

Для оцінки здатності сполуки зменшувати секрецію ФНПА у лімфоцитах периферійної крові людини (ЛПК), проводили наступні тести. Попередні дослідження продемонстрували, що інкубація ЛПК людини засобами збільшення цАМФ, як-то простагландин E21, форсколін, 8-бром-цАМФ, чи дибутил-цАМФ, інгібує секрецію ФНПА клітинами при стимуляції ліпополісахаридом (ЛПС; ендотоксин). Відповідно, попередні експерименти проведено для демонстрації, що селективні інгібітори ФДЕ4, як-то роліпрам, інгібують ЛПС-індуковану секрецію ФНПА з лімфоцитів людини у залежно від дози. Відповідно, секрецію ФНПА з ЛПК людини використовували як стандарт на здатність сполуки підвищувати інтрацелюлярні концентрації цАМФ та/або інгібувати активність ФДЕ4 у клітині.

Гепаризовану кров (приблизно 30мл) зібрану у волонтерів, змішували 1:1 з модифікованим буферованим фосфатом сольовим розчином Дульбекко. Цю суміш змішували 1:1 HISTOPAQUE® та центрифугували при 1500об/хвил при кімнатній температурі без гальмування у центрифугу моделі Beckman TJ6 з шарнірним ківшиком. Еритроцити центрифугувалися до дна туби, а сироватка залишалася на поверхні туби. Шар, що містить лімфоцити, осаджені між шарами сироватки та HISTOPAQUE®, видаляли відсмоктуванням у свіжу тубу. Клітини підраховували та доводили до 3× 10⁶клітин/мл і аліквоти по 100мкл поміщали у комірки 96-коміркового планшету. Тест-сполуки та середовища RPMI (Gibco/BRL Life Sciences) додають до кожної з комірок за 15 хвилин до додавання бактеріального ЛПС (25мг/мл). Суміш інкубували протягом 20 годин при 37 °C у зволоженій

камері. Клітини далі розділяли центрифугуванням при 800об/хвил протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Аліквоту на 180мкл надосадкової рідини переносили до нового планшету для визначення концентрації ФНПА. Білок ФНПА у клітинних надосадкових рідких середовищах вимірювали, використовуючи комерційний комплект (CYTOSCREEN® Immunoassay від Biosource International) для аналізу з ферментом на імуносорбенті (ELISA).

Дослідження на базі клітин дало наступні результати для різних піролідінових сполук представленого винаходу. Величини EC_{50} (тобто, ефективні концентрації сполук, здатних до інгібування 50% загального ФНПА) ілюструють здатність представлених сполук інгібувати стимульоване ЛПС вивільнення ФНПА з ЛПК людини.

Нижченаведена таблиця ілюструє здатність сполук формули (II) інгібувати активність ФДЕ4 та вивільнення ФНПА in vitro. У наступній таблиці величини IC_{50} визначено проти рекомбінантної ФДЕ4 людини.

Номер зразку ¹⁾	Стереохімічна будова	ФДЕ4 $IC_{50}(M \times 10^{-9})$	ЛПК/ФНПА $EC_{50}(M \times 10^{-9})$
1	Абсолютна, як показано	87,0	1205,8
2	Абсолютна, як показано	260,0	1900,0
3	Відносна стереохімічна будова, як показано; рацемічна	180,0	3261,7
4	Відносна стереохімічна будова, як показано; рацемічна	190,0	3611,5
5	Відносна стереохімічна будова, як показано; рацемічна	75,0	1551,3
6	Відносна стереохімічна будова, як показано; рацемічна	75,0	3657,5
7	Абсолютна, як показано	5800,0	
8	Абсолютна, як показано	784,0	909,6
9	Абсолютна, як показано	13000,	
10	Абсолютна, як показано	7900,0	
11	Абсолютна, як показано	3700,0	
12	Абсолютна, як показано	2600,0	
13	Абсолютна, як показано	1000,0	2339,5
14	Абсолютна, як показано	900,0	2981,5
15	Відносна стереохімічна будова, як показано; рацемічна, суміш ізомерів етеру	4,3	108,8
16	Відносна стереохімічна будова, як показано; рацемічна, суміш ізомерів етеру	7,3	46,4
17	Абсолютна, як показано	2211,6	3447,3
18	Абсолютна, як показано	1027,3	5101,6
19	Абсолютна, як показано	1974,0	1,951,1
20	Абсолютна, як показано	536,0	170,0
21	Абсолютна, як показано	16,2	278,0
22	Абсолютна, як показано	520,4	164,0
23	Абсолютна, як показано	1592,2	
24	Абсолютна, як показано; суміш ізомерів етеру	1,6	40,0
25	Абсолютна, як показано; суміш ізомерів етеру	2,8	12,2
26	Абсолютна, як показано; суміш ізомерів етеру	35,0	106,0
27	Абсолютна, як показано; суміш ізомерів етеру	1,8	36,0
28	Абсолютна, як показано	23,0	241,0
29	Абсолютна, як показано	4,9	78,0
30	Абсолютна, як показано	100,0	440,0
31	Абсолютна, як показано	3,6	35,0
32	Абсолютна, як показано	1000,0	801,0
33	Абсолютна, як показано	2100,0	
34	Абсолютна, як показано	402,6	250,0
35	Абсолютна, як показано	35,6	20,3
36	Абсолютна, як показано	187,2	1600,0
37	Абсолютна, як показано	,768	72,0
38	Абсолютна, як показано	5,9	36,0
39	Абсолютна, як показано	2,7	48,1
40	Абсолютна, як показано	98,4	139,1
41	Абсолютна, як показано	27,0	266,9
42	Абсолютна, як показано	7,5	171,7
43	Абсолютна, як показано	12,5	145,8
44	Абсолютна, як показано	41,2	238,0
45	Абсолютна, як показано	247,6	694,0
46	Абсолютна, як показано	1805,9	13317,0
47	Абсолютна, як показано	2727,4	20000,0
48	Абсолютна, як показано	89,7	446,0
49	Абсолютна, як показано	14,3	26,2
50	Абсолютна, як показано	44,8	151,2
51	Абсолютна, як показано	44,7	72,6

5

10

15

20

25

30

35

40

45

52	Абсолютна, як показано	26,7	
53	Абсолютна, як показано; суміш тетрагідрофурилових ізомерів	116,3	112,6
54	Абсолютна, як показано; суміш амідів 2,2-диметил-4-оксо-4-піролідін-1-іл-масляної кислоти та 3,3-диметил-4-оксо-4-піролідін-1-іл-масляної кислоти	464,7	
55	Абсолютна, як показано	1842,1	
56	Абсолютна, як показано	4,0	
57	Абсолютна, як показано	95,6	
58	Абсолютна, як показано		
59	Рацемічна; відносна стереохімічна будова, як показано	58,0	170,0
60	Рацемічна; відносна стереохімічна будова, як показано	74,0	44,0
61	Рацемічна; відносна стереохімічна будова, як показано	18,3	57,8
62	Рацемічна; відносна стереохімічна будова, як показано	6,8	10,2
63	Рацемічна; відносна стереохімічна будова, як показано, рацемічний залишок нонборнілу	51,4	267,4
64	Рацемічна; відносна стереохімічна будова, як показано, рацемічний залишок нонборнілу	8,5	36,2
65	Рацемічна; відносна стереохімічна будова, як показано	220,0	181,0
66	Абсолютна стереохімічна будова, як показано	14,0	71,6
67	Абсолютна стереохімічна будова, як показано	514,7	603,3"
68	Абсолютна стереохімічна будова, як показано	61,1	169,9
69	Абсолютна стереохімічна будова, як показано	13,3	57,0
70	Абсолютна стереохімічна будова, як показано; одиничний невизначений спиртовий ізомер 1	498,5	547,2
71	Абсолютна стереохімічна будова, як показано; одиничний невизначений спиртовий ізомер 2	1707,2	
72	Абсолютна, як показано	2452,6	
73	Абсолютна, як показано	9131,0	
74	Абсолютна, як показано	352,3	557,3
75	Абсолютна, як показано	45,1	121,0
76	Абсолютна, як показано	36,6	173,0
77	Абсолютна, як показано	188,7	580,0
78	Абсолютна, як показано	760,1	1288,6
79	Абсолютна, як показано	1639,0	2366,6
80	Абсолютна, як показано	300,0	272,4
81	Абсолютна, як показано	700,0	624,8
82	Абсолютна, як показано	389,8	490,0
83	Абсолютна, як показано	172,0	51,0
84	Абсолютна, як показано	21,7	40,0
85	Абсолютна, як показано	3576,8	
86	Абсолютна, як показано	6077,6	
87	Абсолютна, як показано	896,6	934,4
88	Абсолютна, як показано	953,4	629,5
89	Абсолютна, як показано	699,0	860,0
90	Абсолютна, як показано	69,4	61,0
91	Абсолютна, як показано	150,0	44,0
92	Абсолютна, як показано	439,4	
93	Абсолютна, як показано	33,1	7,8
94	Абсолютна стереохімічна будова, як показано	238,2	1800,0
1) Дивися доповнення А для структури кожного зразку			

50

55

60

65

Представлені вище дані свідчать, що представлені сполуки є потужними інгібіторами ФДЕ4, наприклад, сполуки мають IK_{50} стосовно рекомбінантної ФДЕ4 людини приблизно 700пМ-15мкМ. Кращі сполуки мають IK_{50} приблизно 100нМ або менше, а особливо кращі сполуки мають IK_{50} приблизно 50нМ або менше.

Подібно, кращі сполуки мають EK_{50} ЛПК/ФНПА приблизно 500нМ або менше, переважно приблизно 200нМ або менше. Ще кращі сполуки мають EK_{50} ЛПК/ФНПА приблизно 100нМ або менше.

Для досягнення повної переваги представленого винаходу, сполуки мають IK_{50} стосовно рекомбінантної ФДЕ4 людини приблизно 100нМ або менше, а EK_{50} ЛПК/ФНПА приблизно 500нМ або менше. Ще краще, сполуки мають IK_{50} приблизно 50нМ або менше, а EK_{50} ЛПК/ФНПА приблизно 100нМ або менше.

Тваринні моделі

Дослідження інгібування рівнів ФНПА у сироватці ссавців
(Миші/ФНПА ED_{50} (мг/кг))

Для оцінки здатності сполуки зменшувати рівні ФНПА у сироватці ссавців застосовували наступний протокол. Фахівцям ясно, що попередні дослідження продемонстрували те, що інкубація ЛПС-активованих моноцитів людини засобами, що можуть підвищувати цАМФ, типу PGE2, форсколіну та сльцАМФ, інгібувала секрецію ФНПА. Інгібітори ФДЕ4 типу роліпраму, які також підвищують цАМФ, виявлені як такі, що інгібують сироваточний ФНПА також. Роліпрам також виявлений як такий, що інгібує секрецію ФНПА ЛПС-активованих макрофагів миші. Відповідно, ефективність *in vivo* зменшення ФДЕ4 сполукою показана дозуванням зі сполукою та виміром зменшення рівнів ФНПА у сироватці мишей, ін'єктованих ЛПС. Самиць мишей С3Н, масою тіла 20-25г тримали

без їжі протягом ночі та інтраперитонально дозували тест-сполукою у прийнятному носії за 60 хвилин до ін'єкції ЛПС. далі інтраперитонально ін'єктували мишей 5мкг ЛПС. Через 90 хвилин після ін'єкції ЛПС, у мишей відбирали з серця кров. Крові давали згорнутися протягом ночі при 4 °С. Зразки центрифугували протягом 10 хвилин у мікроцентрифузі та сироватку видаляли та зберігали при -20°С до проведення аналізу, рівні ФНПА у сироватці вимірювали послідовно, використовуючи комерційний комплект ELISA (Genzyme), притримуючися забезпеченого комплектом протоколу. Процент інгібування рівнів ФНПА у сироватці, обумовлений сполукою, визначали відносно рівнів ФНПА у сироватці у контрольних мишей, що отримували тільки носій.

Поєднане дослідження стимульованого ендотоксином вивільнення ФНПА у мишей та локомоторної активності (ЕД₅₀(мг/кг))

Метою цього дослідження є визначення ефективності інгібіторів ФДЕ4 in vivo у моделі ЛПС миші разом з визначенням з огляду на центральну нервову систему (ЦНС) побічної дії, виявленої як зменшення спонтанної рухомості.

Тест-тваринами були самиці мишей Balb/c, що мали середню масу приблизно 20г. Інгібітори ФДЕ4, сформовані у 30% Cremophor® EL, застосовували інтраперитональними ін'єкціями у дозах 0,1, 1,0, 10,0 та 100мг/кг. Індивідуальні об'єми доз (приблизно 150мкл) доводили на базі вимірної маси тіла. Через одну годину 5мг/кг ЛПС у кінцевому об'ємі 200мкл ін'єктували через хвостову вену кожній тварині. Через 90 хвилин після обробки ЛПС у тварин брали кров та збирали зразки сироватки перед зберіганням при -70°С до виконання досліджування.

Для ефективності визначення, зразки сироватки розбавляли двократно та визначали рівні ФНПА, використовуючи комплект CYTOSCREEN® Immunoassay (Biosource International). Результати були середніми між потроєними випробуваними суб'єктами для кожної з досліджених сполук.

Рух в плані Х-У або вставання на задні лапи оцінювали підрахунком числа переходів "світло-промінь" за одиницю часу. Зменшення числа випадків активності прямо пропорційне рухомості або іммобілізації тварини.

Кількісна оцінка добре корелює з вищенаведеними суб'єктивними вимірами.

Наступна таблиця сумує результати миші/ФНПА ЕД₅₀(мг/кг), що отримали вищеописаним способом:

Номер зразку ¹⁾	Миші/ФНПА ЕД ₅₀ (мг/кг)	ЕД ₅₀ (мг/кг) ³⁾
29	-	9,8
31	3	83
61	0,2	більше 50
62	0,08	більше 50
66	5	більше 50
67	-	більше 50
68	12	20
69	7	менше 0,5

³⁾ ефективна доза у мг/кг, що зменшує спонтанну рухомість на 50% від контролю

Позначення	Структура	ФДЕ4 КС ₅₀ мМ	Миші/ФНПА ЕД ₅₀ мкг/кг	Побічна дія на ЦНС ²⁾
(A)		11,3	7	Супора
(B)		14,0	5	Ді немає

Примітка	Структура	ТДЕ4 мг/кг	Міст./тис. мг/кг	Побічн. дія на ЦНС
(B)		51.1	1.2	Дії немає
(D)		51.7	1.2	Дії немає

Примітка	Структура	ТДЕ4 мг/кг	Міст./тис. мг/кг	Побічн. дія на ЦНС
Примітка 60		51.9	0.38	Дії відсутні на миші при дозі 100 мг/кг
Примітка 61		10.3	0.4	Дії відсутні на миші при дозі 100 мг/кг

1) Побічну дію стосовно ЦНС визначали суб'єктивним дослідженням мишачої нерухомості після ін'єкції сполуки при дозах 1, 10 та 100мг/кг інтраперитонеально. Дослідження рухомості (чи її втрати) здійснювали спостереженням наступного: зменшення дослідницької поведінки, стану товстінання, лежачого положення, скуповленої шерсті, тощо. Помітної дії не помічено протягом 60 хвилин дослідження у випадку сполук прикладів 8 (C), 8 (D) та 8 (B). Однак, на мишей діяли усі дози при дії сполуки прикладу 8 (A) Більш того, при вищій дозі сполуки прикладу 8 (A) миші вмирали протягом 10 хвилин обробки.

Вищенаведені результати свідчать, що сполуки формули (II) є потужними та селективними інгібіторами ФДЕ4. Як важлива додаткова перевага, сполуки формули (II) також зменшували або послаблювали шкідливу побічну дію стосовно ЦНС, пов'язану з попередніми інгібіторами ФДЕ4. Сполуки формули (II) крім того досліджували стосовно властивості впливати на блювоту на тваринних моделях для подальшої ілюстрації ефективності сполук. Спосіб та результати тесту впливу на блювоту наведено нижче.

Моделювання блювоти у тхорів після перорального та внутрішньовенного дозування ' ФДЕ4-селективними інгібіторами

Це дослідження проводили для дослідження властивості інгібіторів ФДЕ4 впливати на блювоту in vivo. Тхір попередньо виявлений як корисний інструмент для оцінювання блювоти після піддаванні дії тест-сполуки. Попередні дослідження показали, що блювотна реакція тхора на багато інгібіторів ФДЕ4 є прогнозовальною стосовно схильності людини відносно такої ж тест-сполуки. Тому втрата та/або зменшення блювотного потенціалу тест-сполуки у тхорів прогнозує сприятливу неблювотну дію стосовно людини. Блювота є комплексом фізіологічних реакцій на шкідливі агенти, що може бути ініційовано периферійно або центрально. Відповідно, ФДЕ4-селективні засоби досліджували при вживанні внутрішньовенно або перорально:

Тест-тваринами були дорослі, кастровані та позбавлені нюху самці тхорів (Вид=Mustela putorius furo, різновид=Sable) масою приблизно від 1 до 1,5кг. Тести проводили з чотирма повторами на тваринах, що не були піддані дії інгібіторів ФДЕ4. Інгібітори ФДЕ4 сформували у 10% Поліоксилі-35 у рициновій олії (CREMOPHOR® EL, отримано від BASF Corporation, Parsippany, NJ) у буферованому фосфатом сольовому розчині та вводили внутрішньовенно ін'єкціями у постійний катетер, хірургічно уведений у праву зовнішню шийну вену, при швидкості 0,66мл на кг маси тіла. Інгібітори ФДЕ4 для перорального вживання сформували у 30% CREMOPHOR® EL у буферованому фосфатом сольовому розчині та застосовували інтубацією тварини живильною голкою калібру 16 у шлунок. Тварини отримували інгібітори ФДЕ4 у об'ємі 1,33мл на кг маси тіла.

Усі тварини голодували протягом 8-12 годин до введення інгібіторів ФДЕ4. Після введення інгібітору ФДЕ4, блювотну та поведінкову реакції кількісно оцінювали протягом трьох годин після дозування. Загальне число блювотних реакцій та епізодів нудоти кількісно оцінювали протягом інтервалу спостереження. На додаток,

латентний період до першого епізоду блювоти, тривалості епізодів блювоти та явних змін поведінки реєстрували, включаючи атаксію, надлишкову та густу слинотечу, дряпання рота, гіпервентиляцію, уповільнену ходу, мляву статуру тіла, гіперактивність, лизання губів та загальний зовнішній вид.

Для порівняння вплив досліджували на блювоту зразки 66 та 69, уведені внутрішньовенно при 1,0, 2,5, 5,0 та 10мг/кг та перорально при 2,5, 10, 17 та 25мг/кг. Результати наведено у наступній таблиці:

Порівняльні результати

Сполука (а) (Зразок 69). Число випадків блювоти				
Перорально (мг/кг)	блювота	блювання	загалом	реагуючі
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
Внутрішньовенно (мг/кг)	блювота	блювання	загалом	реагуючі
1.0	0	0	0	0/4
2.5	0	3	3	1/4
5.0 ¹⁾	0	300	300	2/2
10.0	--	--	--	--
Сполука (С) (Зразок 66). Число випадків блювоти				
Перорально (мг/кг)	блювота	блювання	загалом	реагуючі
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
Внутрішньовенно (мг/кг)	блювота	блювання	загалом	реагуючі
1.0	0	0	0	0/4
2.5	0	0	0	0/4
5.0 ¹⁾	0	10	10	2/4
10.0	4	27	31	4/4

1) Тільки два тхори отримали внутрішньовенно по 5мг/кг сполуки (а) внаслідок суворості реакції. Тому 10мг/кг сполуки прикладу 8 (А) внутрішньовенно не застосовували.

Звичайно, обидві сполуки (С) та (А), уведені перорально або внутрішньовенними ін'єкціями, продукували чітку реакцію на дозу з огляду на блювотну поведінку. Сполука (А) продукувала набагато сильнішу блювотну реакцію, ніж сполука (С). Це легко бачити при порівнянні з реакціями на пероральне дозування. Наприклад, при дозі 25мг/кг маси тіла, сполука (А) продукувала сильніші епізоди нудоти та блювоти, ніж така ж пероральна доза сполуки (С). На додаток, число випадків нудоти та блювоти на епізод було значно більшим для сполуки (А), ніж сполуки (С) у цій групі доз. Подібну тенденцію спостерігали при пероральних дозах 17 та 11мг/кг маси тіла зі сполукою (А), що виявляє сильнішу реакцію, ніж сполука (С). Не спостерігали чітких відмінностей між нижчими групами доз для обох молекул. У цих випадках деякі другорядні випадки, як-то лизання губів/дряпання рота, спостерігали для обох сполук, але не спостерігали блювотних реакцій.

Результати перорального дозування помітно контрастують з результатами внутрішньовенного дозування. При внутрішньовенній дозі 5мг/кг маси тіла сполуки (А), одна з досліджених тварин померла майже негайно після дозування (в межах 5 хвилин), тоді як друга тварина явно була в стані дистресу, але прийшла у себе через 3 години. Дистрес можна приписати випадку гострої токсичності чи перебільшеній фармакологічній реакції стосовно центрально опосередкованої блювоти. Слід також зауважити, що дистресове та утруднене дихання у цих дозованих тварин було важко відрізнити від поведінки при екстремальному потягу на блювоту. Дія не була близька до такої суворості при внутрішньовенному вживанні сполуки (С) як показано у вищезазначеній таблиці. Хоча усі тварини виявляли блювотну поведінку при дозі 10мг/кг маси тіла зі сполукою (С), не виявлено дистресу, пов'язаного з 5 дозою сполуки (А)мг/кг. За винятком дози сполуки (А) 5мг/кг маси тіла, усі тварин виводили після їх обробки та виявляли себе як нормальні.

Аналіз	Приклад 101	Приклад 264	Приклад 109	Приклад 268	Приклад 195
ПДЕ4В IC ₅₀ (мкМ)	0.011	0.003	0.02	0.015	0.007
ЕК ₅₀ на базі клітин (мкМ)	0.03	0.010	0.03	0.006	0.03
Виклик ЛПС у мишей ЕД ₅₀ (мг/кг)	3	1	5	5	9
Інгібування спонтанної рухомості мишей ЕД ₅₀ (мг/кг)	100	<100	100	100	100

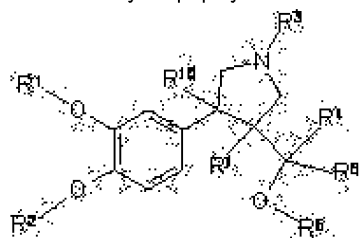
Результати, наведені у представлених вище таблицях свідчать, що сполуки представленого винаходу корисні для селективного інгібування активності ФДЕ4 у савця без виявлення шкідливої дії стосовно ЦНС та блювотної дії, пов'язаної з попередніми інгібіторами ФДЕ4.

Ясно, що багато модифікацій та варіацій та винаходу який описано вище, можна зробити не виходячи за межі його духу та рамок, а тому слід накладати тільки такі обмеження, які показані доданою формулою винаходу.

Додаток А

Формула винаходу

1. Сполука формули:



де R^1 вибрано з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, шунтованого алкілу, арилу, циклоалкілу, 4-, 5, або 6-членного насиченого гетероциклу, гетероарилу, C_{1-4} алкіленарилу, C_{1-4} алкіленОарилу, C_{1-4} алкіленгетероарилу, C_{1-4} алкіленHet, C_{2-4} алкіленарилОарилу, C_{1-4} алкілен-шунтованого алкілу, C_{1-4} алкіленциклоалкілу, заміщеного або незаміщеного пропаргілу, заміщеного або незаміщеного алілу та галогенциклоалкілу;

R^2 вибрано з групи, що складається з гідрогену, метилу та галогензаміщеного метилу, наприклад CHF_2 ;

R^3 вибрано з групи, що складається з $C(=O)OR^7$, $C(=O)R^7$, $NHC(=O)OR^7$, C_{1-3} алкілен $C(=O)OR^8$, C_{1-3} алкілен $C(=O)R^8$, $C(=NH)NR^8R^9$, $C(=O)NR^8R^9$, $C(=O)-C(=O)-NR^8R^9$, $C(=O)C(=O)OR^9$, C_{1-4} алкілен OR^8 , арилу, C_{1-3} алкіленарилу, C_{1-3} алкіленгетероарилу, SO_2 гетероарилу, Het та гетероарилу;

R^4 вибрано з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу та арилу;

R^5 вибрано з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, алкінілу, галогеналкілу, гідроксіалкілу, циклоалкілу та арилу;

R^6 вибрано з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу та $C(=O)R^7$;

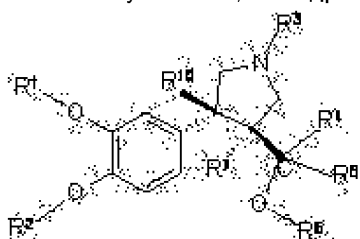
R^7 вибрано з групи, що складається з нижчого алкілу, розгалуженого або нерозгалуженого, C_{1-4} алкіленарилу, циклоалкілу, Het, C_{1-4} алкіленциклоалкілу, гетероарилу та арилу, кожний з яких, як варіант, заміщено одним чи більше з $OC(=O)R^8$, $C(=O)OR^8$, OR^8 , NR^8R^9 або SR^8 ;

R^8 та R^9 , однакові або різні, вибрані з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, $C(=O)O$ алкілу, $C(=O)-O$ арилу, $C(=O)$ алкілу, алкіл SO_2 , галогеналкіл SO_2 , $C(=O)-C_{1-3}$ алкіленарилу, $C(=O)OC_{1-4}$ алкіленарилу, C_{1-4} алкіленарилу та Het, або R^8 та R^9 разом утворюють 4-7-членне кільце;

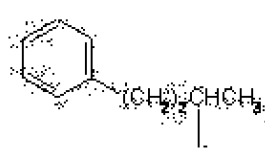
R^{10} вибрано з групи, що складається з гідрогену, алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу, арилу, $C(=O)$ алкілу, $C(=O)$ циклоалкілу, $C(=O)$ арилу, $C(=O)O$ алкілу, $C(=O)O$ циклоалкілу, $C(=O)$ арилу, CH_2OH , CH_2O алкілу, CHO , CN , NO_2 та SO_2R^{11} ;

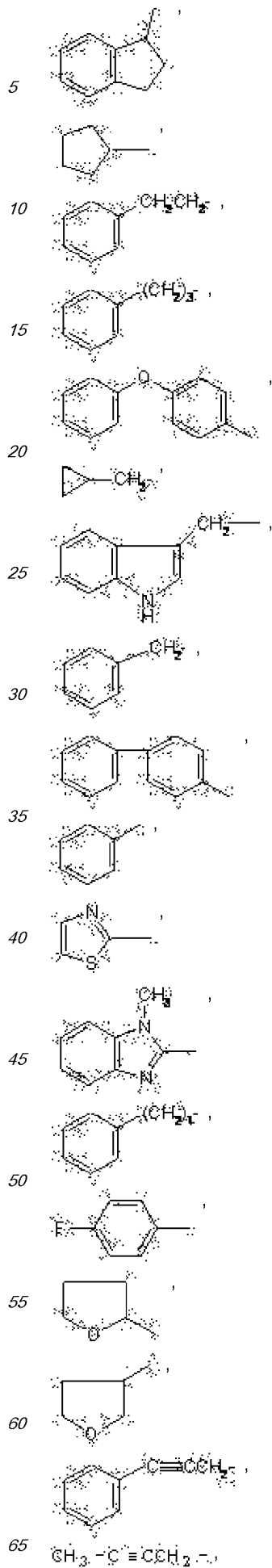
R^{11} вибрано з групи, що складається з алкілу, циклоалкілу, трифлуорметилу, арилу, аралкілу і NR^8R^9 ; та її солі та сольвати.

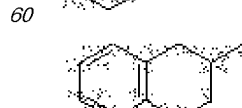
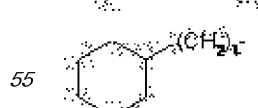
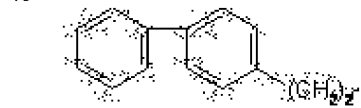
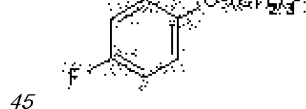
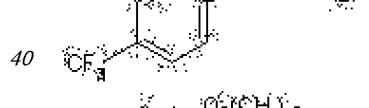
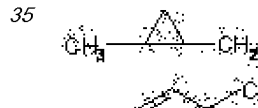
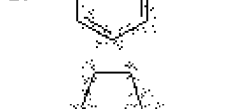
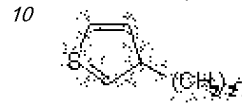
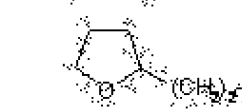
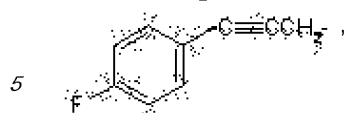
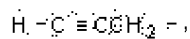
2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що має структуру:

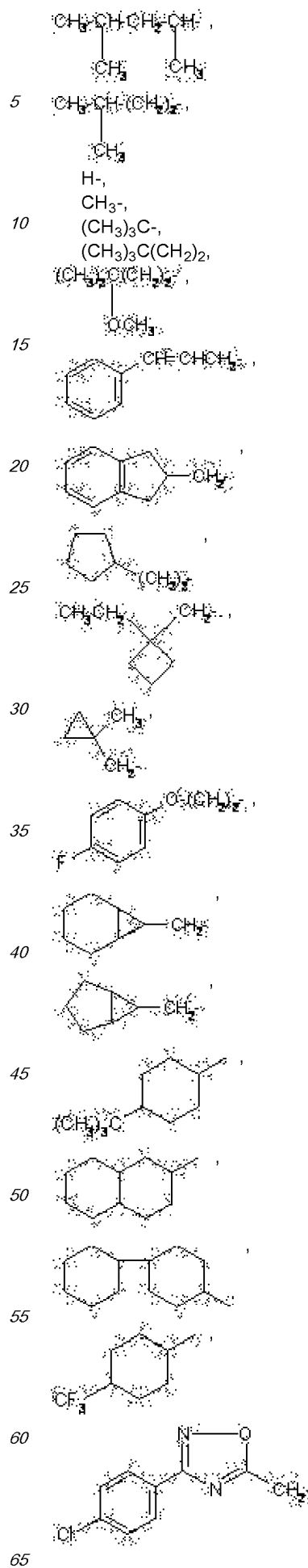


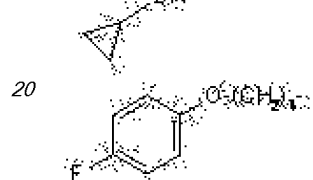
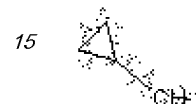
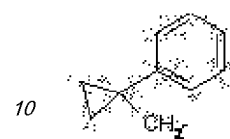
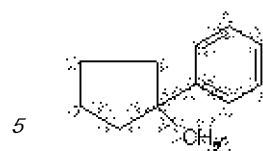
3. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^1 вибрано з групи, яка складається з:



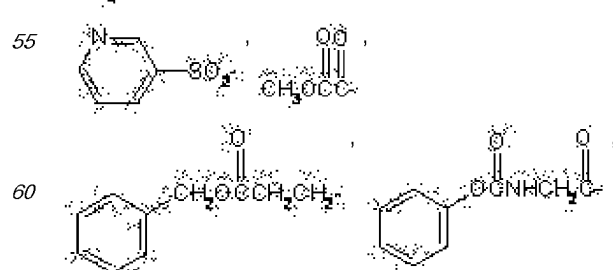
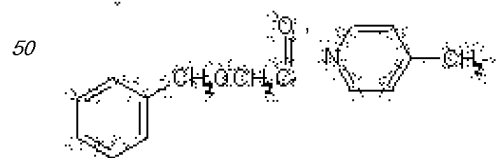
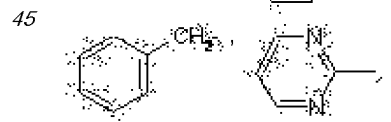
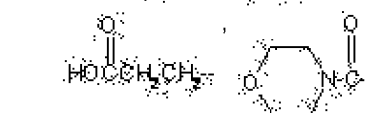
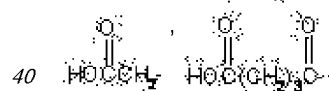
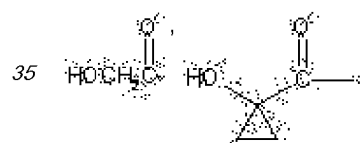
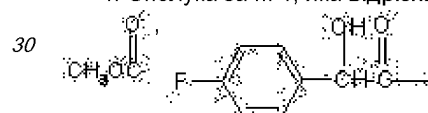




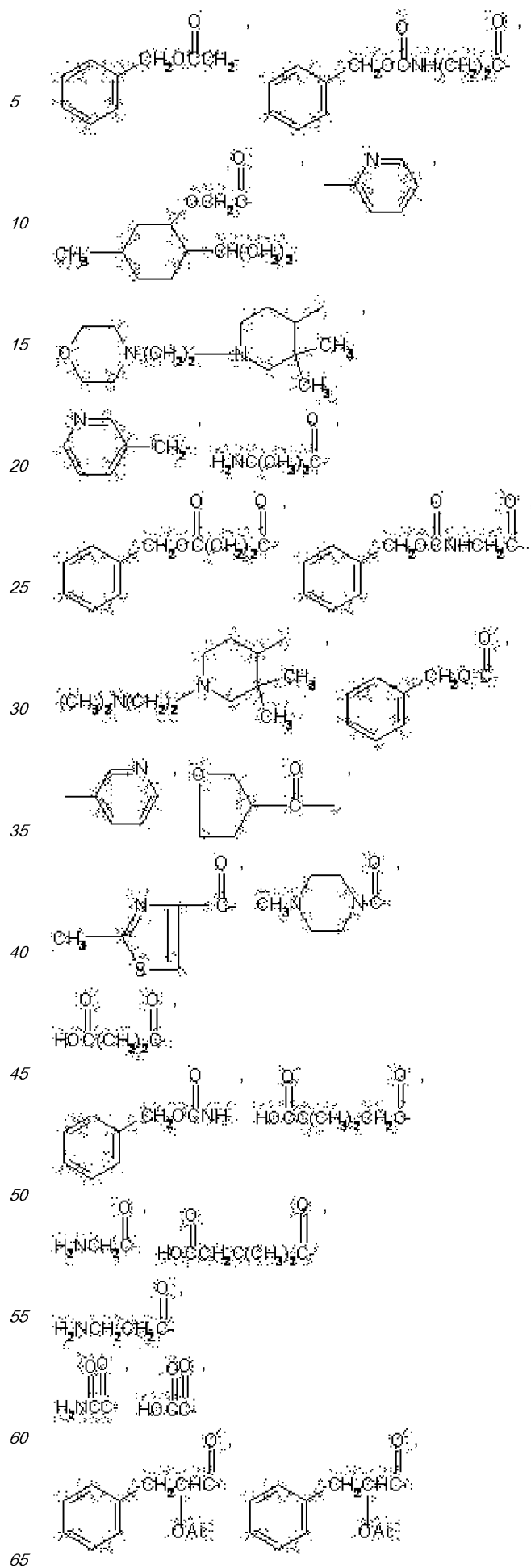


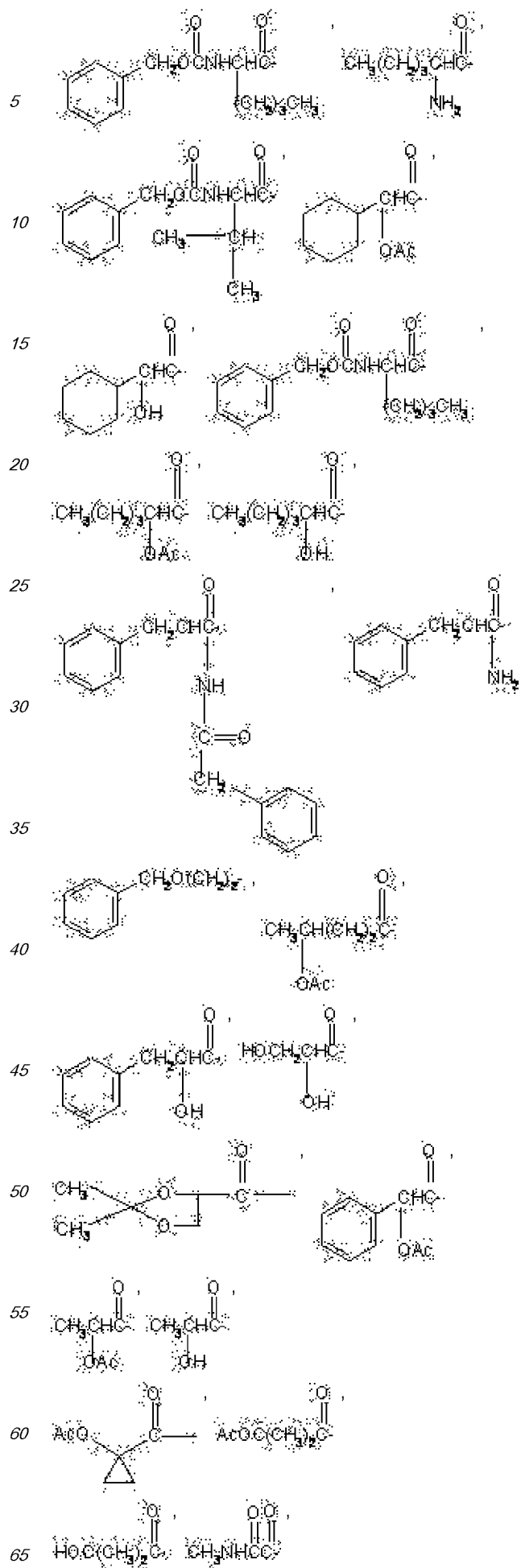


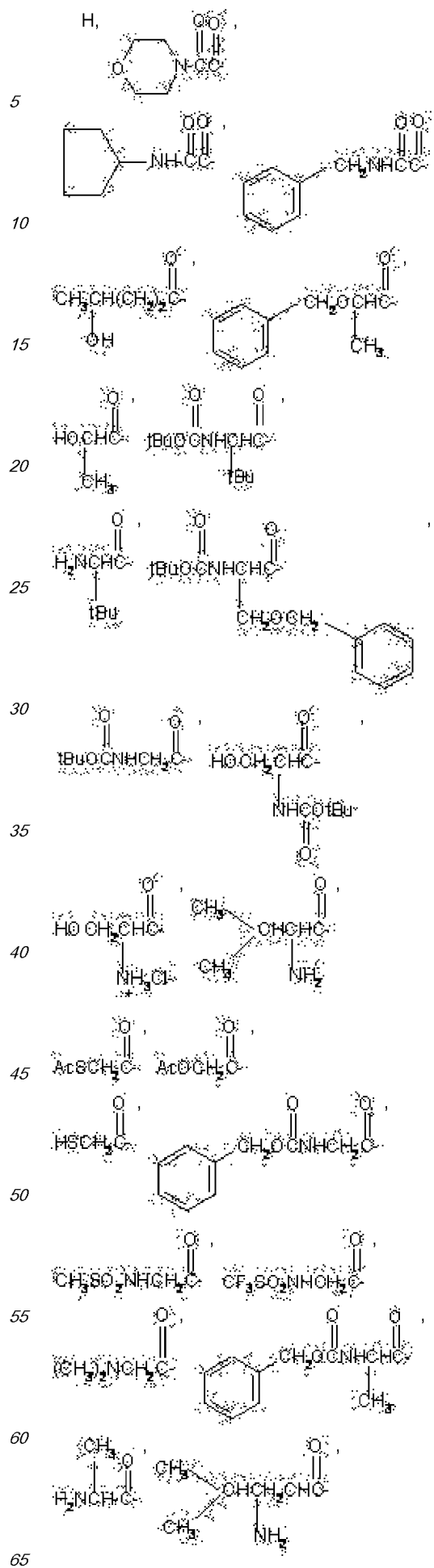
4. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R³ вибрано з групи, яка складається з:

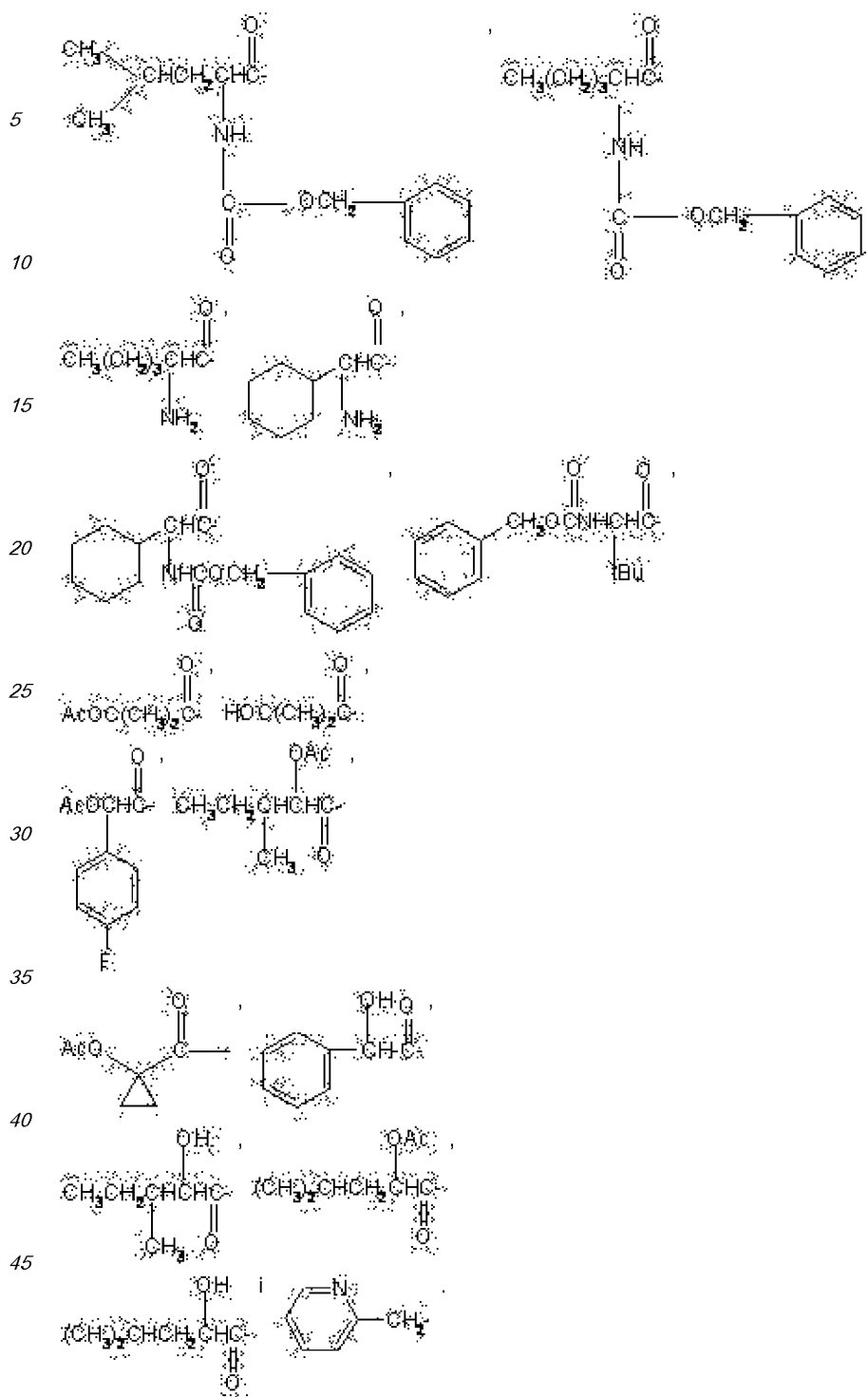


65









5. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^4 вибрано з групи, яка складається з гідрогену, метилу, трифлуорметилу, циклопропілу, бензилу та фенілу.

6. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^5 - нижчий алкіл.

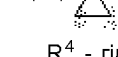
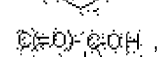
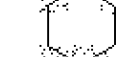
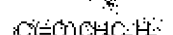
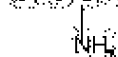
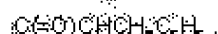
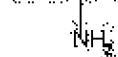
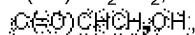
7. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^6 вибрано з групи, що складається з гідрогену, ацетилу та бензоїлу.

8. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^7 - нижчий алкіл.

9. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^8 та R^9 незалежно являють собою гідроген, нижчий алкіл, $C(=O)C_{1-3}$ алкіленарил, $C(=O)O$ арил, арил, гетероарил, Нет або циклоалкіл, або разом утворюють 5-членне або 6-членне кільце.

10. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^1 вибрано з групи, що складається з циклопентилу, бензилу, тетрагідрофурилу, інданілу, норборнілу, фенетилу, фенілбутилу, метиленициклопропілу, метилентетрагідрофурилу, етилентієнілу, C_{1-4} алкіленциклопентилу, метиленинданілу, C_{1-4} алкіленфенілу, фенілпропаргілу, фенілалілу, 3-(4-хлорфеніл)-(1,2,4-оксдіазол-5-іл)метилу, C_{1-4} алкіленфеноксилу, C_{1-4} алкілендифенілу, C_{1-4} алкіленциклогексилу, піранілу, метилен-шунтованого алкілу, тетрагідронафтилу, дека-гідронафтилу та C_{1-6} алкілу, що як варіант, заміщено одним чи більше фенілом, гідроксилем, метоксилем,

метилом, етилом, трифлуорметилом, флуором, феноксилом, трет-бутилом, метоксилом, циклопропілом та галогенфенілом; R^2 вибрано з групи, що складається з метилу та дифлуорметилу; R^3 вибрано з групи, що складається з CO_2CH_3 , $C(=O)CH_2OH$, $C(=O)CH(CH_3)-OH$, $C(=O)C(CH_3)_2OH$, $C(=O)C(=O)NH_2$, $C(=O)C(=O)OH$, $C(=O)CH_2NH_2$, $C(=O)CH(OH)CH_2OH$, $C(=O)CH(OH)CH_2CH_2CH_3$,



R^4 - гідроген; R^5 - метил; R^6 - гідроген; R^7 - метил; R^8 та R^9 незалежно вибрані з групи, що складається з гідрогену та нижчого алкілу, або утворюють 5-членне або 6-членне кільце, а R^{10} - гідроген.

11. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^1 вибрано з групи, що складається з:

метилового естеру

4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-(1-гідрокси-1-метилетил)-3-метилпіролідін-1-карбонової кислоти, 1-[4-(S)-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-(1-гідрокси-1-метилетил)-3-(8)-метилпіролідін-1-іл]-2-гідроксіетанону,

метилового естеру

транс-(±)-3-(1-гідроксіетил)-4-(3-(індан-2-ілокси)-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-1-карбонової кислоти,

метилового естеру 4-[3-екзо-(дидікло[2,2.1]гепт-2-илокси)-4-метоксифеніл]-3-(1-гідроксіетил)-3-метилпіролідін-1-карбонової кислоти, метилового естеру

транс-3-(1-гідроксіетил)-4-[4-метокси-3-(1-метил-3-фенілпропокси)феніл]-3-метилпіролідін-1-карбонової кислоти, 1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-2-(фенілметокси)етан-1-ону,

1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-2-гідроксіетан-1-ону,

N-{3-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-2-гідроксіетан-1-ону]}(фенілметокси)карбоксаміду,

1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-2-амінопропан-1-ону,

фенілметилу

4-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-2-оксопропіл]-(фенілметокси)карбоксаміду,

4-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-2-оксопропіл]-(фенілметокси)карбоксаміду,

1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-2-аміноетан-1-ону,

3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-2-аміноетан-1-ону, 3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-2-аміноетан-1-ону, 3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-2-аміноетан-1-ону,

морфолін-4-ілкетону, 1-[3-((1S)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-2-((2S,1R,5R)-5-метил-2-(метилетил)циклогексилокси)етан-1-ону,

3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-2-метил-2-(метилетил)циклогексилокси]етан-1-ону,

3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-2-метил-2-(метилетил)циклогексилокси]етан-1-ону,

3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-2-метил-2-(метилетил)циклогексилокси]етан-1-ону, 3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-2-метил-2-(метилетил)циклогексилокси]етан-1-ону,

1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-2-(фенілметокси)етан-1-ону,

[illegible]

U A 7 3 9 6 4 C 2

- 1-ону,
2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл](1S)-1-метил-2-о
ксоетилацетату,
5 1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл](2S)-2-гідроксип
ропан-1-ону,
{[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]карбоніл}циклопро
пілацетату,
3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідинілгідроксициклопропілк
10 етону,
2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-1,1-диметил-2-о
ксоетилацетату,
1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-гідрокси-2-ме
тилпропан-1-ону,
15 метилу
2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-оксоацетату,
2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-оксооцтової
кислоти,
2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-оксоацетаміду,
20 2-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-(4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл)-3-метилпіролідин-1-іл)-2-о
ксоацетаміду,
2-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[4-метокси-3-(3-(4-трифлуорметилфеніл)проп-2-інілокси)феніл]-3-метилпі
ролідин-1-іл)-2-оксоацетаміду,
2-[(3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорфенокси)пропокси]-4-метоксифеніл}-3-((R)-1-гідроксіетил)-3-метилпіролідин-1-іл]
25 -2-оксоацетаміду,
2-[(3S,4S)-4-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-((R)-1-гідроксіетил)-3-метилпіролідин-1-іл]-2-оксоаце
таміду,
2-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(індан-2-ілокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідин-1-іл)-2-оксоацетаміду,
2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-N-метил-2-оксоа
30 цетаміду,
1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-піперидилетан
-1,2-діону,
2-(3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл)-N-циклопентил-2
-оксоацетаміду,
35 2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-оксо-N-бензил
ацетаміду,
N-{(1R)-2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-1-бутил
-2-оксоетил}(фенілметокси)карбоксаміду,
(2R)-1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-аміногек
40 сан-1-ону,
N-{(1R)-2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-1-(мети
летил)-2-оксоетил}(фенілметокси)-карбоксаміду,
(2R)-1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-аміно-3-
метилбутан-1-ону,
45 2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл](1S)-1-циклогекс
ил-2-оксоетилацетату,
1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл](2S)-2-циклогекс
ил-2-гідроксіетан-1-ону,
1-(3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл)(2R)-2-циклогекс
50 ил-2-ацетоксіетан-1-ону,
(2R)-1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-циклогек
сил-2-гідроксіетан-1-он,
N-{2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-1-бутил
-2-оксоетил}(фенілметокси)карбоксамід,
1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл](2S)-2-аміногекс
55 ан-1-он,
(1R)-2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-1-бутил-2-
оксоетилацетату,
(2R)-1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-гідрокси
60 гексан-1-ону,
N-{2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-1-бутил-2-оксо-
1-бензилетил}(фенілметокси)карбоксаміду,
1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл](2S)-2-аміно-3-ф
енілпропан-1-ону,
65 N-{(1R)-2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-оксо-
1-бензилетил}(фенілметокси)карбоксаміду,

(2R)-1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-аміно-3-фенілпропан-1-олу.

2-{{3S,4S}-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-оксо-1-пропілетилацетату.

1-{{(3S,4S)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-(3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл}-2-гідроксипентан-1-он}.

1-((3S,4S)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл)(2S)-2-(фенілметокси)пропан-1-олу.

1-{3(3S,4S)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(2S)-2-(гідроксі)пропан-1-ону.

N-((1R)-2-((3S,4S)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл)-1-(трет-бутил)-2-оксоетил)трет-бутоксикарбоксамід,

(2R)-1-((3S,4S)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл)-2-аміно-3,3-диметилбутан-1-олу.

N-{2-[(3S,4S)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл](1R)-2-оксо-1-[(фенілметокси)метил]етил}(трет-бутоксикарбоксаміду,

N-(2-((3S,4S)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл)(1S)-2-оксо-1-[(фенілметокси)метил]етил)-(трет-бутоксикарбоксаміду.

N-2-((3S,4S)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-(3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл)(1R)-1-гідроксіетил)-2-оксоетил(трет-бутоксикарбоксамід),

гідрохлориду
1-((3S,4S)-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл)(2R)2-аміно-3-гідроксипропан-1-ону.

2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(1S)-1-циклогексил-2-оксоетилацетату,

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(2S)-2-циклопексил-2-гідроксіетан-1-ону.

(1R)-2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл]-1-циклогексил-2-оксоетилацетату,

(2R)-1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл]-2-циклогексил-2-гідроксіетан-1-ону,

N-((1R)-2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл)-1-бутил-2-оксоетил)(фенілметокси)карбоксаміду,

(2R)-1-{3-[(1R)-1-гідроксіетил](3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-аміногексан-1-ону,

N-[(1R)-2-{3-[(1R)-1-гідроксіетил](3S,4S)-4-{3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл}-3-метилпіролідиніл}-1-(метилетил)-2-оксоетил](фенілметокси)карбоксаміду,

(2R)-1-{3-[(1R)-1-гідроксіетил](3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-аміно-3-метилбутан-1-олу,

1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-ацетилтіоетан-1-ону,
1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл]-2-ацетил

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-сульфані

летан-1-ону,
N-(2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-оксо-

тил)(фенілметокси)карбоксаміду,
1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-аміноета

Н-1-ону,
1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-[(метилс

ульфоніл)аміно]етан-1-ону,
1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-[[трифл

уорметил) сульфоніл]аміно}етан-1-ону,
1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-(диметил

аміно)етан-1-ону,
N-(2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(1S)-1-м

етил-2-оксоетил}(фенілметокси)карбоксаміду,
1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(2S)-2-амін

опропан-1-ону,
N-((1R)-2-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл]-1-

метил-2-оксоетил)(фенілметокси)карбоксаміду,
(2R)-1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл)-2-амі-

нопропан-1-ону,
N-(2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}{1S)-1-(

метилетил)-2-оксоетил)(фенілметокси)карбоксаміду,
1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл](2S)-2-амін

- о-3-метилбутан-1-ону,
N-2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(1S)-1-(2-метилпропіл)-2-оксоетил(фенілметокси)карбоксаміду,
1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(2S)-2-амін
о-4-метилпентан-1-ону,
N-((1R)-2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-1-(2-метилпропіл)-2-оксоетил(фенілметокси)карбоксаміду,
(2R)-1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-амі
но-4-метилпентан-1-ону,
N-2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(1S)-1-6
утил-2-оксоетил(фенілметокси)карбоксаміду,
1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(2S)-2-амін
огексан-1-ону,
N-((1R)-2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-1
R)-циклогексил-2-оксоетил(фенілметокси)карбоксаміду,
(2R)-1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-амі
но-2-циклогексилетан-1-ону,
N-((1R)-2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-1
S)-циклогексил-2-оксоетил(фенілметокси)карбоксаміду,
1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(2S)-2-амін
о-3,3-диметилбутан-1-ону,
1-{(3R)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(трет-бутокс)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-(фенілметокс)ет
ан-1-ону,
1-{(3R)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл}-2-(фенілметокс)етан-1-ону,
2-бензилокси-1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)-(3S,4S)-4-(4-метокси-3-(1-метилциклопропілметокси)феніл)-3-метилпі
ролідин-1-іл}етанону,
1-{(3R)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[4-метокси-3-(метилциклопропіл)метокси]феніл}-3-метилпіролідиніл}-2-гід
роксіетан-1-ону,
2-бензилокси-1-{(3S,4S)-4-[3-(2-циклопропілетокси)-4-метоксифеніл]-3-((1R)-1-гідроксіетил)-3-метилпіроліди
н-1-іл}етанону,
1-{(3R)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(2-циклопропілетокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-гідроксіе
тан-1-ону,
1-{(3R)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(2-циклопентилетокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-гідроксіе
тан-1-ону,
1-{(3S,4S)-4-[3-(2-циклопентилетокси)-4-метоксифеніл]-3-((1R)-1-гідроксіетил)-3-метилпіролідин-1-іл}-2-гід
роксіетанону,
2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(дицикло[4,1,0]гепт-7-илметокси)-4-метоксифеніл]-3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-3-мет
илпіролідин-1-іл}етанону,
1-[4-(S)-[3-(дицикло[4,1,0]гепт-7-илметокси)-4-метоксифеніл]-3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-3-метилпіролідин-1
-іл]-2-гідроксіетанону,
2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(дицикло[3,1,0]гекс-6-илметокси)-4-метоксифеніл]-3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-3-мет
илпіролідин-1-іл}етанону,
1-[4-(S)-[3-(дицикло[3,1,0]гекс-6-илметокси)-4-метоксифеніл]-3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-3-метилпіролідин-1
-іл]-2-гідроксіетанону,
2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(4-трет-бутилциклогексилокси)-4-метоксифеніл]-3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-3-метилпі
ролідин-1-іл}етанону,
1-[4-(S)-[3-(4-трет-бутилциклогексилокси)-4-метоксифеніл]-3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-3-метилпіролідин-1-іл
]-2-гідроксіетанону,
2-бензилокси-1-{3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(4-метилциклогексилокси)феніл]-3-метилпіролі
дин-1-іл}етанону,
2-гідрокси-1-{3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(4-метилциклогексилокси)феніл]-3-метилпіроліди
н-1-іл}етанону,
2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(декагідронафталін-2-ілокси)-4-метоксифеніл]-3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-3-метилпі
ролідин-1-іл}етанону,
1-[4-(S)-[3-(декагідронафталін-2-ілокси)-4-метоксифеніл]-3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-3-метилпіролідин-1-іл
]-2-гідроксіетанону,
2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(дициклогексил-4-ілокси)-4-метоксифеніл]-3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-3-метилпіролі
дин-1-іл}етанону,
1-[4-(S)-[3-(дициклогексил-4-ілокси)-4-метоксифеніл]-3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-3-метилпіролідин-1-іл]-2-г
ідроксіетанону,
2-бензилокси-1-{3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(4-трифлуорметилциклогексилокси)феніл]-3-мет
илпіролідин-1-іл}етанону,
2-гідрокси-1-{3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(4-трифлуорметилциклогексилокси)феніл]-3-метил
піролідин-1-іл}етанону,
2-бензилокси-1-{3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(3-метокси-3-метилбутокс)феніл]-3-метилпіро

- лiдин-1-iл}етанону,
2-гiдрокси-1-{3-(S)-(1-(R)-гiдроксiетил)-4-(S)-(4-метокси-3-(3-метокси-3-метилбутоксi)фенiл)-3-метилпiролi
дин-1-и}етанону,
5 2-бензилокси-1-{3-(S)-(1-(R)-гiдроксiетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(1-фенiлциклопентилметокси)фенiл]-3-метилпiр
олiдин-1-и}етанону,
2-гiдрокси-1-{3-(S)-(1-(R)-гiдроксiетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(1-фенiлциклопентилметокси)фенiл]-3-метилпiрол
iдин-1-и}етанону,
2-бензилокси-1-{3-(S)-(1-(R)-гiдроксiетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(1-фенiлциклопропiлметокси)фенiл]-3-метилпiр
10 олiдин-1-и}етанону,
2-гiдрокси-1-{3-(S)-(1-(R)-гiдроксiетил)-4-(S)-(4-метокси-3-(1-фенiлциклопропiлметокси)фенiл)-3-метилпiрол
iдин-1-и}етанону,
2-бензилокси-1-{(3S,4S)-4-[3-(3-етил оксетан-3-iлметокси)-4-метоксифенiл]-3-((1R)-1-гiдроксiетил)-3-метилпi
ролiдин-1-и}етанону,
15 1-((3R)-3-((1R)-1-гiдроксiетил)-4-{3-[(3-етил оксетан-3-и}метокси]-4-метоксифенiл)-3-метилпiролiдинiл)-2-г
iдроксiетан-1-ону,
(2-{3-((1R)-1-гiдроксiетил)(3S,4S)-4-[3-(трет-бутоксi)-4-метоксифенiл]-3-метилпiролiдинiл)-2-оксоетилацетату,
2-{3-((1R)-1-гiдроксiетил)(3S,4S)-4-(3-гiдрокси-4-метоксифенiл)-3-метилпiролiдинiл)-2-оксоетилацетату,
2-бензилокси-1-{(3S,4S)-4-[3-(2-дифенiл-4-iлетокси)-4-метоксифенiл]-3-((R)-1-гiдроксiетил)-3-метилпiролiди
20 н-1-и}етанону,
1-{(3S,4S)-4-[3-(2-дифенiл-4-iлетокси)-4-метоксифенiл]-3-((R)-1-гiдроксiетил)-3-метилпiролiдин-1-и}-2-гiд
роксiетанону,
2-{3-((1R)-1-гiдроксiетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенiлпроп-2-и}нілокси)фенiл]-3-метилпiролiдинiл)-2-оксо
етилацетату,
25 2-{3-((1R)-1-гiдроксiетил)(3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорфенiл)проп-2-и}нілокси]-4-метоксифенiл}-3-метилпiролiдинi
л)-2-оксоетилацетату,
2-{3-((1R)-1-гiдроксiетил)(3S,4S)-4-[3-(дициклопропiлметокси)-4-метоксифенiл]-3-метилпiролiдинiл)-2-оксоет
илацетату,
2-{3-((1R)-1-гiдроксiетил)(3S,4S)-4-(3-{3-(4-хлорфенiл)(1,2,4-оксдiазол-5-и}л)метокси)-4-метоксифенiл)-3-
30 метилпiролiдинiл)-2-оксоетилацетату,
1-{3-((1R)-1-гiдроксiетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенiлпроп-2-и}нілокси)фенiл]-3-метилпiролiдинiл)-2-гiдр
оксiетан-1-ону,
1-{3-((1R)-1-гiдроксiетил)(3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорфенiл)проп-2-и}нілокси]-4-метоксифенiл}-3-метилпiролiдинi
л)-2-гiдроксiетан-1-ону,
35 1-{3-((1R)-1-гiдроксiетил)(3S,4S)-4-[3-(дициклопропiлметокси)-4-метоксифенiл]-3-метилпiролiдинiл)-2-гiдрок
сiетан-1-ону,
1-{3-((1R)-1-гiдроксiетил)(3S,4S)-4-(3-{3-(4-хлорфенiл)(1,2,4-оксдiазол-5-и}л)метокси)-4-метоксифенiл)-3-ме
тилпiролiдинiл)-2-гiдроксiетан-1-ону,
1-{3-((1R)-1-гiдроксiетил)(3S,4S)-4-[3-(3,3-диметилбутоксi)-4-метоксифенiл]-3-метилпiролiдинiл)-2-(фенiлме
40 токсi)етан-1-ону,
1-{3-((1R)-1-гiдроксiетил)(3S,4S)-4-[3-(3,3-диметилбутоксi)-4-метоксифенiл]-3-метилпiролiдинiл)-2-гiдроксi
етан-1-ону,
1-{3-((1R)-1-гiдроксiетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропiлметокси)-4-метоксифенiл]-3-метилпiролiдинiл)-2-(фенiлме
токсi)етан-1-ону,
45 1-{3-((1R)-1-гiдроксiетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропiлметокси)-4-метоксифенiл]-3-метилпiролiдинiл)-2-гiдроксi
етан-1-ону,
N-(2-{3-((1R)-1-гiдроксiетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропiлметокси)-4-метоксифенiл]-3-метилпiролiдинiл)-2-оксоет
ил)(фенiлметокси)карбоксамiду,
1-{3-((1R)-1-гiдроксiетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропiлметокси)-4-метоксифенiл]-3-метилпiролiдинiл)-2-амiноета
50 н-1-ону,
2-{3-((1R)-1-гiдроксiетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропiлметокси)-4-метоксифенiл]-3-метилпiролiдинiл)-1,1-димети
л-2-оксоетилацетату,
1-{3-((1R)-1-гiдроксiетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропiлметокси)-4-метоксифенiл]-3-метилпiролiдинiл)-2-гiдрокси
-2-метилпропан-1-ону,
55 2-{3-((1R)-1-гiдроксiетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропiлметокси)-4-метоксифенiл]-3-метилпiролiдинiл)(1S)-1-мети
л-2-оксоетилацетату,
1-{3-((1R)-1-гiдроксiетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропiлметокси)-4-метоксифенiл]-3-метилпiролiдинiл)(2S)-2-гiдр
оксипропан-1-ону,
2-{3-((1R)-1-гiдроксiетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропiлметокси)-4-метоксифенiл]-3-метилпiролiдинiл)-2-оксо-1-ф
60 енілетилацетату,
1-{3-((1R)-1-гiдроксiетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропiлметокси)-4-метоксифенiл]-3-метилпiролiдинiл)-2-гiдрокси
-2-фенiлетан-1-ону,
2-{3-((1R)-1-гiдроксiетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропiлметокси)-4-метоксифенiл]-3-метилпiролiдинiл)-1-(4-флуор
фенiл)-2-оксоетилацетату,
65 1-{3-((1R)-1-гiдроксiетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропiлметокси)-4-метоксифенiл]-3-метилпiролiдинiл)-2-(4-флуор
фенiл)-2-гiдроксiетан-1-ону,

{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-карбоніл)циклопропілацетату,

3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідинілгідроксициклопропілкетону,

2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл}{1S)-1-(метилпропіл)-2-оксоетилацетату,

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(2S)-2-гідрокси-3-метилпентан-1-ону,

2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(1S)-1-(2-метилпропіл)-2-оксоетилацетату,

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(2S)-2-гідрокси-4-метилпентан-1-ону,

2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(1S)-2-оксо-1-бензилетилацетату,

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(2S)-2-гідрокси-3-фенілпропан-1-ону,

(1R)-2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-оксо-1-бензилетилацетату,

((2R)-1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}-2-гідрокси-3-фенілпропан-1-ону,

2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(трет-бутокс)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл}(1S)-1-метил-2-оксоетилацетату,

2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл}(1S)-1-метил-2-оксоетилацетату,

2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл]-3-метилпіролідиніл}(1S)-1-метил-2-оксоетилацетату,

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл]-3-метилпіролідиніл}(2S)-2-гідроксипропан-1-ону,

2-(3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорфеніл)проп-2-інілокси]-4-метоксифеніл}-3-метилпіролідиніл)-2-оксоетилацетату,

1-(3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорфеніл)проп-2-інілокси]-4-метоксифеніл}-3-метилпіролідиніл)(2S)-2-гідроксипропан-1-ону,

2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(4-метокси-3-{3-[4-(трифлуорметил)феніл]проп-2-інілокси}феніл)-3-метилпіролідиніл}(1S)-1-метил-2-оксоетилацетату,

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(4-метокси-3-{3-[4-(трифлуорметил)феніл]проп-2-інілокси}феніл)-3-метилпіролідиніл}(2S)-2-гідроксипропан-1-ону,

2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-{[3-(4-хлорфеніл)(1,2,4-оксадіазол-5-іл)]метокси}-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл}(1S)-1-метил-2-оксоетилацетату,

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-{[3-(4-хлорфеніл)(1,2,4-оксадіазол-5-іл)]метокси}-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл}(2S)-2-гідроксипропан-1-ону,

2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл}-1-(4-флуорфеніл)-2-оксоетилацетату,

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл}-2-(4-флуорфеніл)-2-гідроксіетан-1-ону,

2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл}-1-метил-2-оксоетилацетату,

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл}-2-гідроксипропан-1-ону,

2-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл}-1,1-диметил-2-оксоетилацетату,

1-{3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл}-2-гідрокси-2-метилпропан-1-ону,

метилу (3R)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(трет-бутокс)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідинкарбоксилату,

2-гідрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[4-метокси-3-[2-(тетрагідрофуран-2-іл)етокси]феніл]-3-метилпіролідин-1-іл)етанону,

2-гідрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[4-метокси-3-(тетрагідрофуран-3-ілметокси)феніл]-3-метилпіролідин-1-іл)етанону,

метилу (3R)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-((3S)-оксолан-3-ілокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідинкарбоксилату,

метилу (3R)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-((3R)-оксолан-3-ілокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідинкарбоксилату,

метилу 3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-{3-[2-(4-флуорфенокс)етокси]-4-метоксифеніл}-3-метилпіролідинкарбоксилату,

метилу 3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорфенокс)пропокси]-4-метоксифеніл}-3-метилпіролідинкарбоксилат

- у,
метилу 3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(4-метокси-3-проп-2-інілоксифеніл)-3-метилпіролідінкарбоксилату,
метилу 3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-бут-2-інілокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідінкарбоксилату,
метилу
3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл)-3-метилпіролідінкарбоксилату,
метилу
3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорфеніл)проп-2-інілокси]-4-метоксифеніл}-3-метилпіролідінкарбокси
лату,
1-3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл]-3-метилпіролідініл]-2-ацет
илтіоетан-1-ону,
1-3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл]-3-метилпіролідініл]-2-суль
фанілетан-1-ону,
трет-бутилового естеру
{2-[(3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-1-іл]-2-оксоетил}карбамової
кислоти,
2-аміно-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-{4-метокси-3-[3-(4-трифлуорметилфеніл)-проп-2-інілокси]феніл}-
3-метилпіролідін-1-іл)етанону,
метилу
2-3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(трет-бутокс)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідініл]-2-оксоацетату,
метилу 2-3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідініл]-2-оксоацетату,
метилу
2-3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл]-3-метилпіролідініл]-2-оксоацет
ату,
метилового естеру
4-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-(1,2-дигідроксіетил)-3-метилпіролідін-1-карбонової кислоти,
(4-(S)-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-(3)-(1-(R)-гідроксіетил)-3-метилпіролідін-1-іл)-(2,2-димети
л-[1,3]діоксолан-4-(S)-іл)метанону,
1-[4-(S)-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-(S)-(1-(R)-гідроксіетил)-3-метилпіролідін-1-іл]-2-(S)-3-д
игідроксипропан-1-ону,
(R)-2,3-дигідрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(індан-2-ілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпірол
ідін-1-іл)пропан-1-ону,
(R)-1-[(3S,4S)-4-{3-[3-(4-флуорфенокси)пропокси]-4-метоксифеніл}-3-((R)-1-гідроксіетил)-3-метилпіролідін-1
-іл]-2,3-дигідроксипропан-1-ону,
1-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-{4-метокси-3-[3-(4-трифлуормети
лфеніл)проп-2-інілокси]феніл}-3-метилпіролідін-1-іл)метанону,
(R)-2,3-дигідрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-{4-метокси-3-[3-(4-трифлуорметилфеніл)-проп-2-ініло
кси]феніл}-3-метилпіролідін-1-іл)-пропан-1-ону,
2-бензилокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-(4-метокси-3-(2-тіофен-3-іл-етокси)феніл)-3-метилпіроліди
н-1-іл)етанону,
2-гідрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[4-метокси-3-((R)-2-фенілциклопропілметокси)феніл]-3-метилп
іролідін-1-іл)етанону,
1-[(3S,4S)-4-(3-(3-циклопентилпропокси)-4-метоксифеніл)-3-((R)-1-гідроксіетил)-3-метилпіролідін-1-іл]-2-гі
дроксіетанону,
2-гідрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпропокси)феніл]-3-метилпіролідін-1-іл}
етанону,
2-гідрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(1-гідроксііндан-2-ілокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролі
дин-1-іл)етанону,
2-гідрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-{4-метокси-3-[2-(4-метоксифеніл)етокси]феніл}-3-метилпіролі
дин-1-іл)етанону,
2-гідрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[4-метокси-3-((R)-2-метилциклопропілметокси)феніл]-3-метилп
іролідін-1-іл)етанону,
1-(R)-(1-(2-бензилоксиетил)-4-(S)-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-(S)-метилпіролідін-3-іл]-етанолу,
1-(R)-[4-(S)-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-1-(2-гідроксіетил)-3-(S)-метилпіролідін-3-іл]етанолу,
2-бензилокси-1-[4-(S)-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-(S)-гідроксиметил-
3-метилпіролідін-1-іл]етанону,
1-(2-бензилоксиацетил)-4-(S)-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-(S)-метилпіролідін-3-карбальдегіду,
1-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-1-[(3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-(3-гідрокси-
4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-1-іл]метанону,
1-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-іні
локси)феніл]-3-метилпіролідін-1-іл)метанону,
(R)-2,3-дигідрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл]-3-метил
піролідін-1-іл)пропан-1-ону,
1-((S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-1-[(3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-(3-гідрокси-4-(метоксифеніл)-3-
метилпіролідін-1-іл)метанону,
1-((S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-(4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-іні

локси)феніл]-3-метилпіролідин-1-іл}метанону,

(S)-2,3-дигідрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-(4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл]-3-метил
піролідин-1-іл)пропан-1-ону,

Оцтової кислоти

(S)-1-бензил-2-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл]-3-метилпіролідин-
1-іл]-2-оксоетилового естеру,

(S)-2-гідрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл]-3-метилпіро
лідин-1-іл)-3-фенілпропан-1-ону,

метилу 3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідинкарбоксилату
та

трет-бутилового естеру

{2-[(3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідин-1-іл]-2-оксоетил}карбамової
кислоти.

12. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що її вибрано з групи, яка складається з:

1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-2-(фенілметокси)
етан-1-ону,
фенілметилу

4-(3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл)-4-оксобутаноату,

N-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл]-3-оксопропіл
{фенілметокси}карбоксаміду,

N-[2-(3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл)-2-оксоетил]{
фенілметокси}карбоксаміду,

1-(3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідиніл)-2-гідроксіетан-1-ону,

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метил-1-(3-піридил)піролідин-3-іл]етан-1-олу,

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метил-1-піримідин-2-ілпіролідин-3-іл]етан-1-олу,

метилу 3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідинкарбоксилату,

метилу 3-((1R)-1-гідроксіетил)(3R,4R)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідинкарбоксилату,

метилу 3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпропокси)феніл]-3-метилпіролідинкарбоксилату,

3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідинілморфолін-4-ілкетону,

1-((3S,4S)-3-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл)-2-гідрокс
ипентан-1-ону,

гідрохлориду

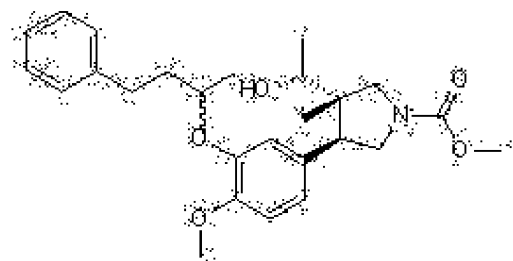
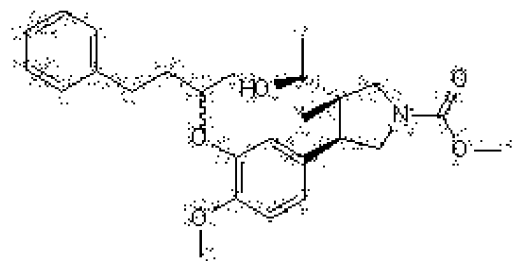
1-((3S,4S)-((1R)-1-гідроксіетил)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл){2R)-2-аміно-3-г
ідроксипропан-1-ону,

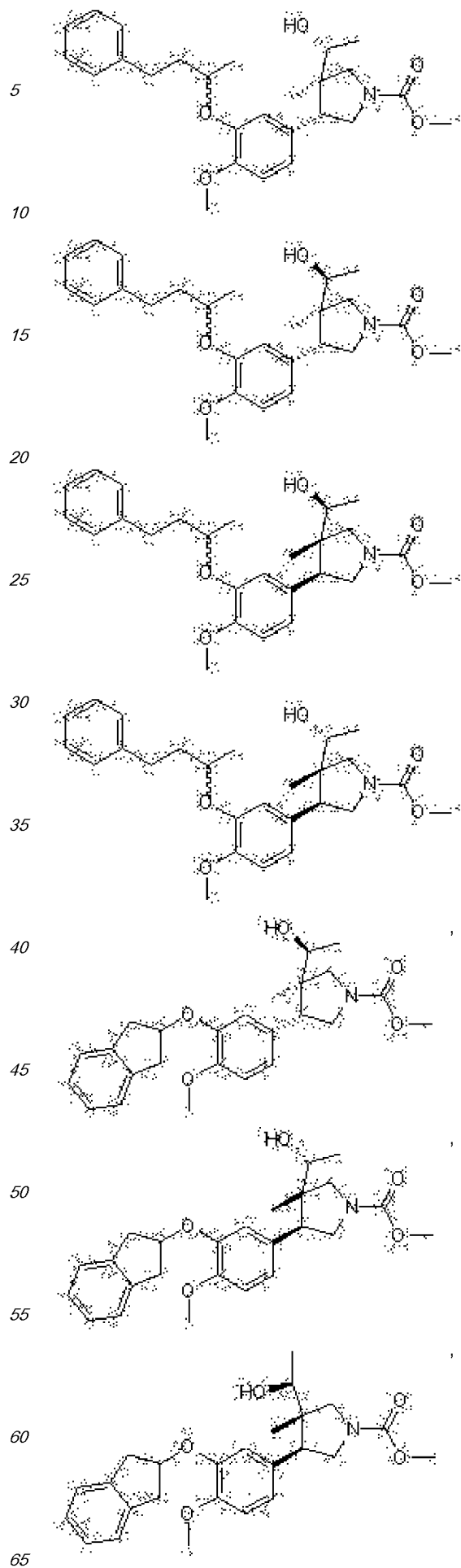
1-[3-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідиніл]-2-гідрокси
-2-фенілетан-1-ону,

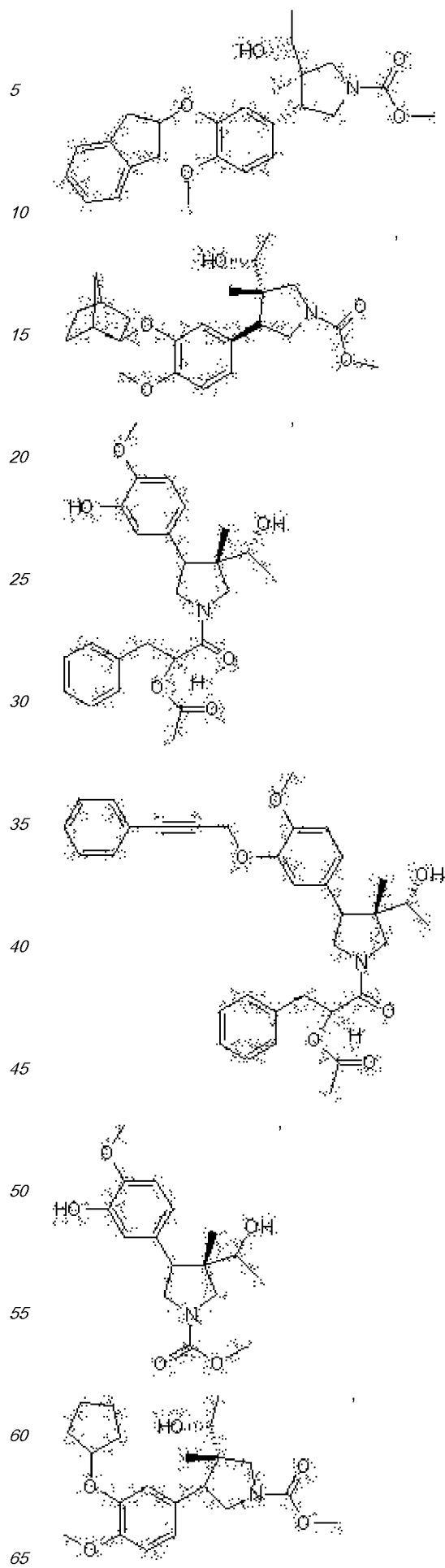
(S)-2,3-дигідрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл]-3-метил
піролідин-1-іл)пропан-1-ону та

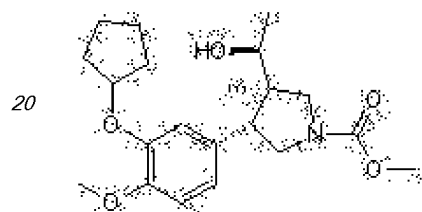
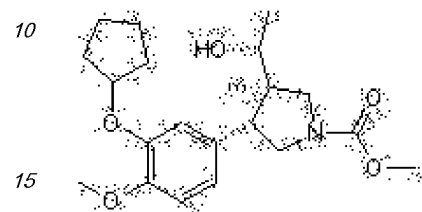
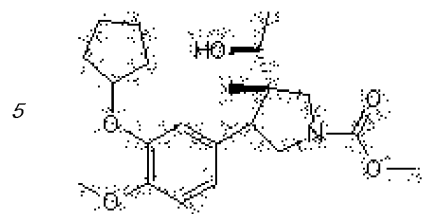
(S)-2-гідрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гідроксіетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенілпроп-2-інілокси)феніл]-3-метилпіро
лідин-1-іл)-3-фенілпропан-1-ону.

13. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що її вибрано з групи, що складається з:



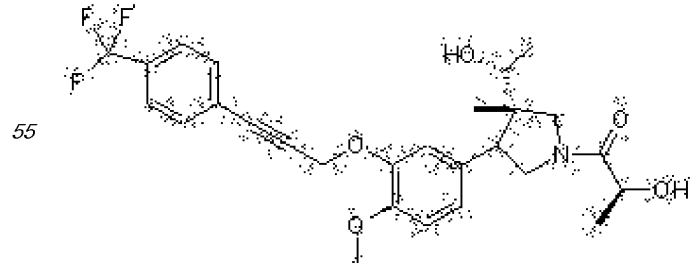
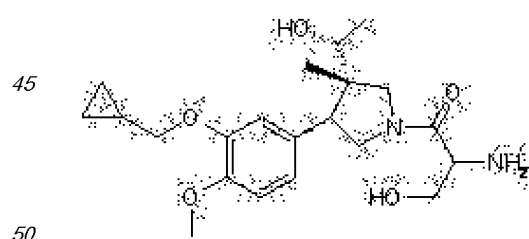
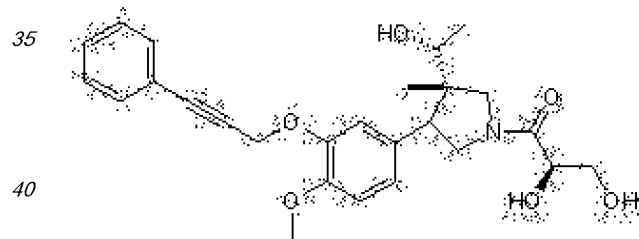
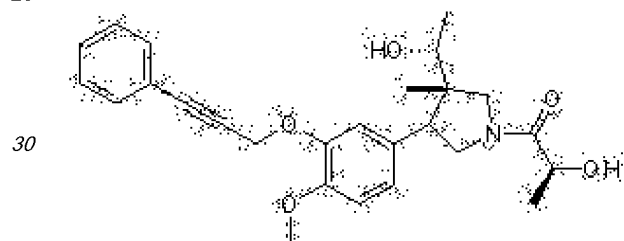






20

25 14. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що її вибирають з групи, що складається з:

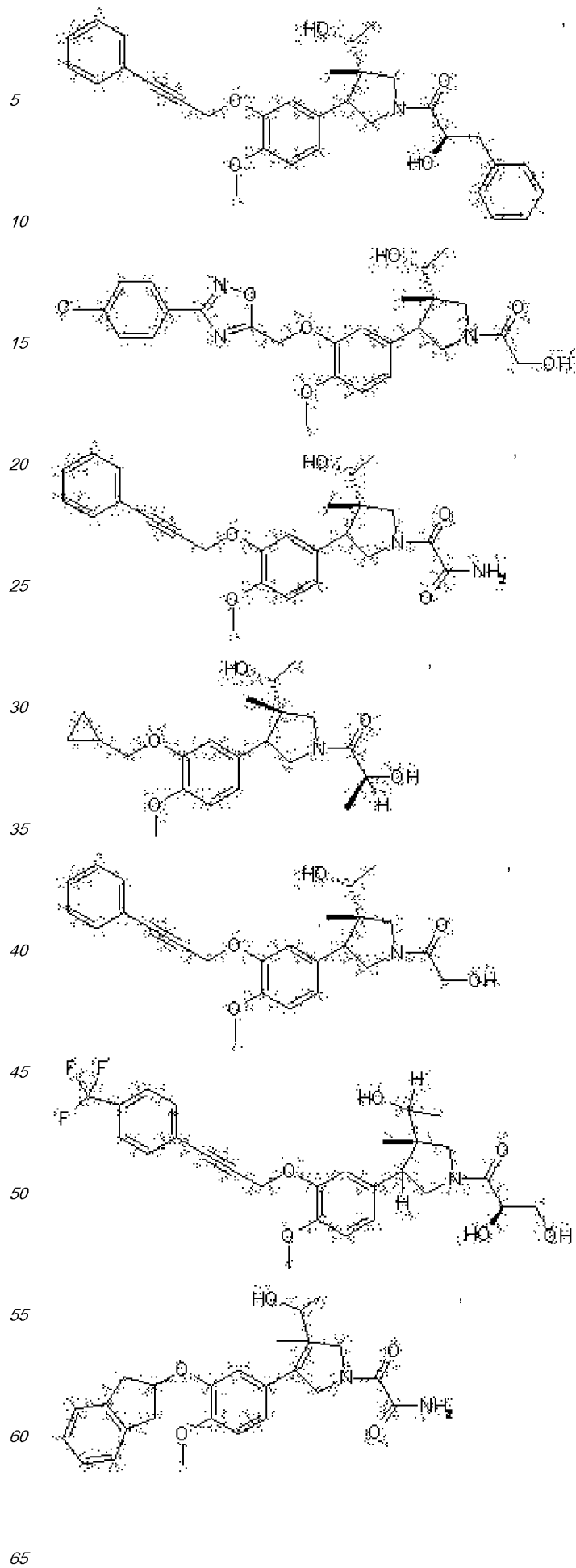


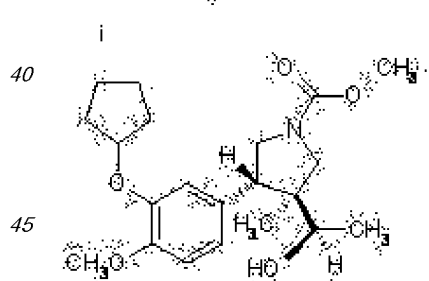
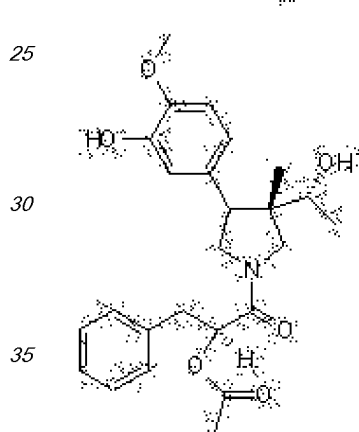
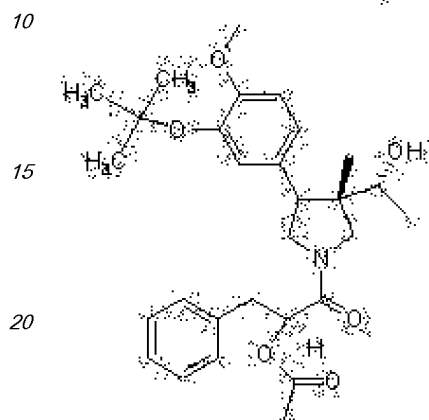
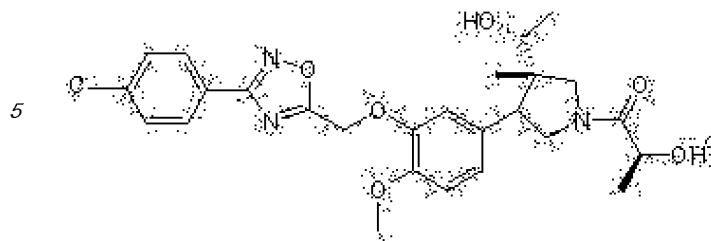
50

55

60

65





15. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що має IK_{50} стосовно рекомбінантної ФДЕ4 людини приблизно 700 пМ-15 мкМ.

16. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що має EK_{50} стосовно ЛПК/ФНПА приблизно 1 нМ-20 мкМ.

17. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що має IK_{50} стосовно рекомбінантної ФДЕ4 людини приблизно 700 пМ-15 мкМ та EK_{50} стосовно ЛПК/ФНПА приблизно 1 нМ-20 мкМ.

18. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що має IK_{50} стосовно рекомбінантної ФДЕ4 людини приблизно 100×10^{-9} М або менше.

19. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що має IK_{50} стосовно рекомбінантної ФДЕ4 людини приблизно 50×10^{-9} М або менше.

20. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що має EK_{50} стосовно ЛПК/ФНПА приблизно 500×10^{-9} М або менше.

21. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що має EK_{50} стосовно ЛПК/ФНПА приблизно 100×10^{-9} М або менше.

22. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що має IK_{50} стосовно рекомбінантної ФДЕ4 людини приблизно 100×10^{-9} або менше та EK_{50} стосовно ЛПК/ФНПА приблизно 500×10^{-9} М або менше.

23. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що має IK_{50} стосовно рекомбінантної ФДЕ4 людини приблизно 50×10^{-9} або менше та EK_{50} стосовно ЛПК/ФНПА приблизно 100×10^{-9} М або менше.

24. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 1, фармацевтично прийнятний носій та, як варіант,

другий антизапальний терапевтичний засіб.

25. Композиція за п. 24, яка відрізняється тим, що другий антизапальний терапевтичний засіб здатний до націлювання на ФНПА.

26. Спосіб лікування ссавця, що знаходиться у стані, при якому інгібування цАМФ-специфічної ФДЕ приносить терапевтичну користь, вказаний спосіб включає введення вказаному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.

27. Спосіб модулювання рівнів цАМФ у ссавця, який включає введення вказаному ссавцю ефективної кількості сполуки за п. 1.

28. Спосіб лікування ссавця, що знаходиться у стані, при якому інгібування цАМФ-специфічної ФДЕ приносить терапевтичну користь, вказаний спосіб включає введення вказаному ссавцю ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить сполуку за п. 1 та фармацевтично прийнятний носій.

29. Спосіб за п. 28, який відрізняється тим, що станом є алергічна хвороба, автоімунна хвороба, запальна хвороба, артритна хвороба або дерматит.

30. Спосіб за п. 28, який відрізняється тим, що станом є ревматоїдний артрит, остеоартрит, артрит при подагрі або спондиліт.

31. Спосіб за п. 28, який відрізняється тим, що станом є пов'язана з щитовидною залозою офтальмопатія, хвороба Бехчета, сепсис, септичний шок, ендотоксичний шок, грамнегативний сепсис, грампозитивний сепсис, синдром токсичного шоку, алергічний кон'юнктивіт, весняний кон'юнктивіт або еозинофільна гранульома.

32. Спосіб за п. 28, який відрізняється тим, що станом є астма, хронічний бронхіт, алергічний риніт, респіраторний дистрес-синдром дорослих, хронічна хвороба запалення легенів, хронічна обструктивна хвороба легенів, силікоз або саркоїдоз легенів.

33. Спосіб за п. 28, який відрізняється тим, що станом є проникаюче поранення міокарду, мозку або надзвичайні ситуації, як-то поранення мозку або спинного хребта внаслідок травми.

34. Спосіб за п. 28, який відрізняється тим, що станом є фіброз, утворення келоїду або утворення шраму тканин.

35. Спосіб за п. 28, який відрізняється тим, що станом є системний червоний вовчак, розлад, пов'язаний з відторгненням трансплантату, реакція трансплантату проти хазяїна або відторгнення алотрансплантату.

36. Спосіб за п. 28, який відрізняється тим, що станом є хронічний гломерулонефрит, нефропатія, що стосується діабету типу 2, запальна хвороба кишечника, хвороба Крона або виразковий коліт.

37. Спосіб за п. 28, який відрізняється тим, що станом є проліферативна лімфоцитна хвороба або лейкемія.

38. Спосіб за п. 28, який відрізняється тим, що станом є запальний дерматоз, atopічний дерматит, псоріаз або кропивниця.

39. Спосіб за п. 28, який відрізняється тим, що станом є кардіоміопатія, закупорювальна серцева недостатність, атеросклероз, пірексія, кахексія, кахексія, вторинна стосовно інфекції та злоякісного новоутворення, кахексія, вторинна стосовно синдрому набутого імунodefіциту, ССК, церебральна малярія, остеопороз, хвороба кісткової ресорбції, лихоманка та міальгія внаслідок інфекції, ерекційна дисфункція, безплідність самців або самиць, млявість при діабеті, розлад центральної нервової системи, тривожність або стресова реакція, церебральна ішемія, пізня дискінезія, хвороба Паркінсона або предменструальний синдром.

40. Спосіб за п. 28, який відрізняється тим, що станом є депресія або мультиінфарктна деменція.

41. Спосіб за п. 40, який відрізняється тим, що включає лікування другою антидепресійною терапією.

42. Спосіб за п. 41, який відрізняється тим, що другу антидепресійну терапію вибрано з групи, що складається з електроконвульсивних процедур, інгібітора моноаміноксидази, інгібітора селективної ресорбції серотоніну та інгібітора вибіркової ресорбції норепінефрину.

43. Спосіб за п. 28, який відрізняється тим, що станом є ожиріння.

44. Спосіб за п. 43, який відрізняється тим, що включає застосування інгібітора ФДЕ3.

45. Спосіб за п. 28, який відрізняється тим, що ссавець зазнає мінімальної шкідливої побічної дії на центральну нервову систему.

46. Спосіб за п. 28, який відрізняється тим, що ссавець позбавлений шкідливої побічної дії на центральну нервову систему.

47. Спосіб за п. 28, який відрізняється тим, що ссавець виявляє мінімальну блювотну реакцію.

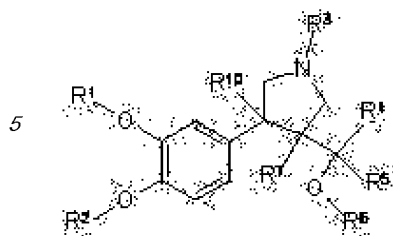
48. Спосіб за п. 28, який відрізняється тим, що ссавець позбавлений блювотної реакції.

49. Спосіб зменшення рівнів ФНП у ссавця, який включає вживання вказаним ссавцем терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.

50. Спосіб пригнічення активації запальних клітин у ссавця, що включає вживання вказаним ссавцем терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.

51. Спосіб інгібування функції ФДЕ4 у ссавця, що включає вживання вказаним ссавцем терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.

52. Сполука, що має формулу:



10 де R¹ вибрано з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, шунтованого алкілу, арилу, циклоалкілу, 4-, 5- або 6-членного насиченого гетероциклу, гетероарилу, C₁₋₄алкіленарилу, C₁₋₄алкіленОарилу, C₁₋₄алкіленгетероарилу, C₁₋₄алкіленHet, C₂₋₄алкіленарилОарилу, C₁₋₄алкілен-шунтованого алкілу, C₁₋₄алкіленциклоалкілу, заміщеного або незаміщеного пропаргілу, заміщеного або незаміщеного алілу та галогенциклоалкілу;

15 R² вибрано з групи, що складається з гідрогену, метилу та галогензаміщеного метилу;

R³ вибрано з групи, що складається з гідрогену, C₁₋₄алкіленарилу та C(=O)C₁₋₃алкіленOC₁₋₃алкіленарилу;

R⁴ вибрано з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу та арилу;

R⁵ вибрано з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, алкінілу, галогеналкілу, гідроксіалкілу, циклоалкілу та арилу;

20 R⁶ вибрано з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу та C(=O)R⁷;

R⁷ вибрано з групи, що складається з нижчого алкілу, розгалуженого або нерозгалуженого, C₁₋₄алкіленарилу, циклоалкілу, Het, C₁₋₄алкіленциклоалкілу, гетероарилу та арилу, кожний з яких, як варіант, заміщено одним чи більше з OC(=O)R⁸, C(=O)OR⁸, OR⁸, NR⁸R⁹ або SR⁸;

25 R⁸ та R⁹, однакові або різні, вибрані з групи, що складається з гідрогену, нижчого алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероарилу, C(=O)Оалкілу, C(=O)алкілу, C(=O)-Оарилу, алкілSO₂, галогеналкілSO₂, C(=O)-C₁₋₃алкіленарилу, C(=O)OC₁₋₄алкіленарилу, C₁₋₄алкіленарилу та Het, або R⁸ та R⁹ разом утворюють 4-7-членне кільце;

30 R¹⁰ вибрано з групи, що складається з гідрогену, алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу, арилу, C(=O)алкілу, C(=O)циклоалкілу, C(=O)арилу, C(=O)Оалкілу, C(=O)Оциклоалкілу, C(=O)арилу, CH₂OH, CH₂Оалкілу, CHO, CN, NO₂ та SO₂R¹¹; а

R¹¹ вибрано з групи, що складається з алкілу, циклоалкілу, трифлуорметилу, арилу, аралкілу і NR⁸R⁹; та її солі та сольвати.

35 53. Сполука за п. 52, яка відрізняється тим, що її вибрано з групи, яка складається з:

(±)-[1-бензил-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-(метилпіролідін-3-іл)]метанолу,

2-[1-бензил-4-(S)-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-(S)-метилпіролідін-3-іл]пропан-2-олу,

2-[4-(S)-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-(S)-метилпіролідін-3-іл]пропан-2-олу,

2-бензилокси-1-(4-(S)-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-(1-гідрокси-1-метилетил)-3-(S)-метилпіролідін-н-1-іл]етанолу,

40 (1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метил-1-бензилпіролідін-3-іл]етан-1-олу,

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-індан-2-ілокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-3-іл]етан-1-олу,

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метил-1-бензилпіролідін-3-іл]етан-1-олу,

(1S)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метил-1-бензилпіролідін-3-іл]етан-1-олу,

45 (1R)-1-[(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(фенілметокси)феніл]-3-метил-1-бензилпіролідін-3-іл]етан-1-олу,

1-R-[1-бензил-4-S-(3-трет-бутокси-4-метоксифеніл)-3-S-метилпіролідін-3-іл]етанолу,

3-[1-бензил-4-(S)-(3-циклопропіл(метокси-4-метоксифеніл)-3-(S)-метилпіролідін-3-карбоніл)-4-(R)-фенілоксаз

олідін-2-олу,

1-(1-бензил-4-(S)-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-(S)-метилпіролідін-3-іл]етанолу,

50 (1R)-1-[(3S,4S)-4-[3-(циклопропілметокси)-4-метоксифеніл]-3-метилпіролідін-3-іл]етан-1-олу,

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-метилпіролідін-3-іл]етан-1-олу,

(1S)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-3-(метилпіролідін-3-іл]етан-1-олу,

5-[4-((1R)-1-гідроксіетил)(3S,4S)-4-метилпіролідін-3-іл]-2-метоксифенолу,

(1R)-1-[(3R)-4-[3-(трет-бутокси)-4-метоксифеніл]-3-метил-1-бензилпіролідін-3-іл]етан-1-олу,

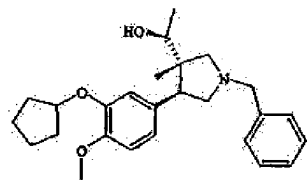
55 5-((4R)-4-((1S)-1-гідроксіетил)-4-метил-1-бензилпіролідін-3-іл)-2-метоксифенолу,

(4-(S)-(3-циклопропілметокси-4-метоксифеніл)-3-(S)-метилпіролідін-3-іл]метанолу.

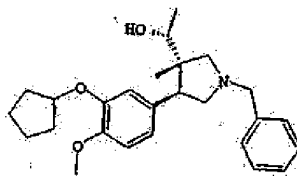
60

65

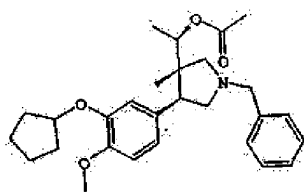
Зразок № 1



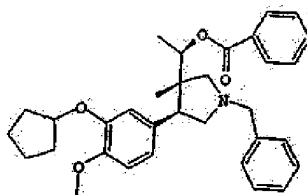
Зразок № 2



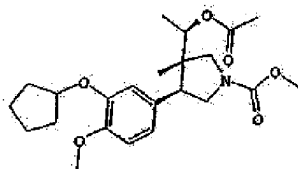
Зразок № 3



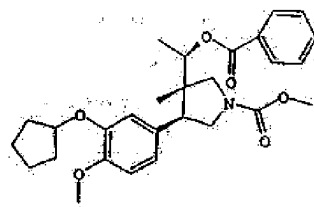
Зразок № 4



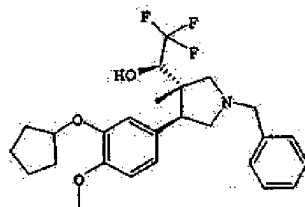
Зразок № 5



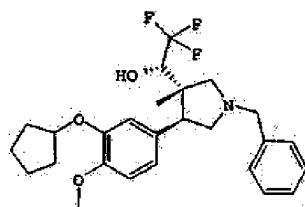
Зразок № 6



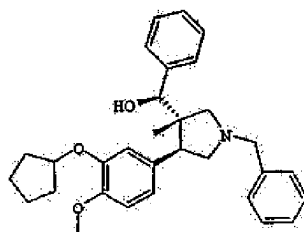
Зразок № 7



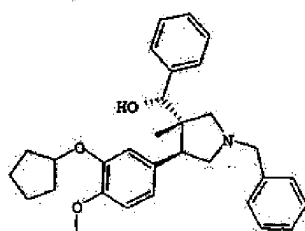
Зразок № 8



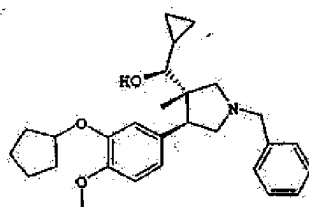
Зразок № 9



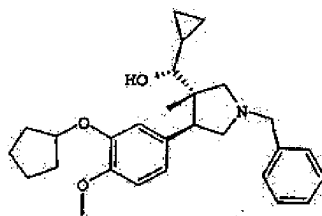
Зразок № 10



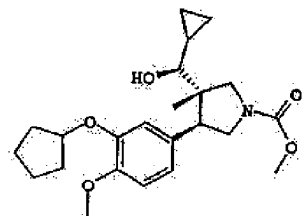
Зразок № 11



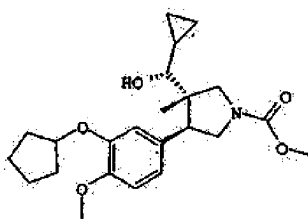
Зразок № 12



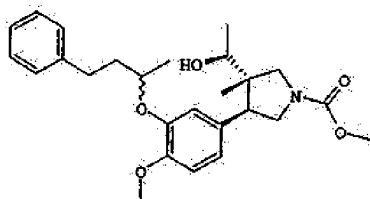
Зразок № 13



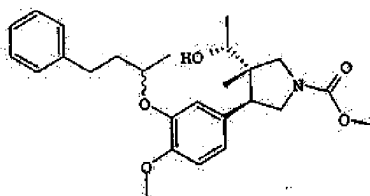
Зразок № 14



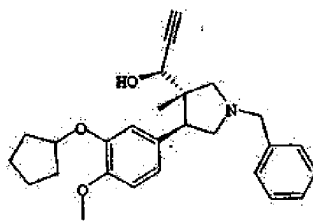
Зразок № 15



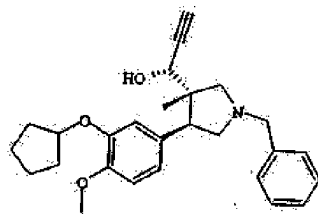
Зразок № 16



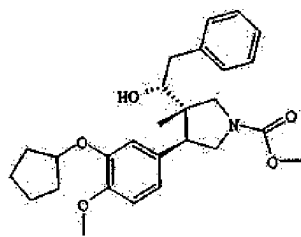
Зразок № 17



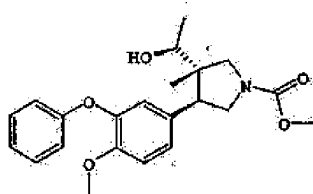
Зразок № 18



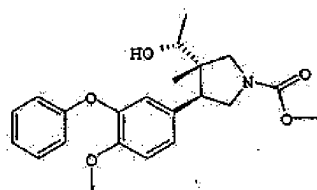
Зразок № 19



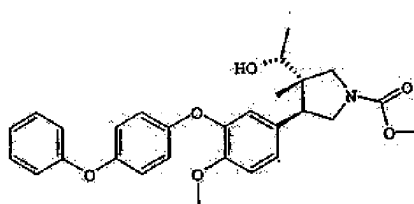
Зразок № 20



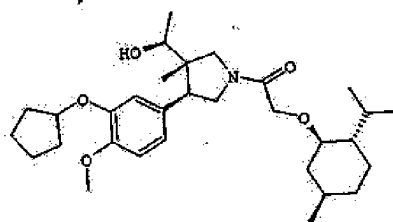
Зразок № 21



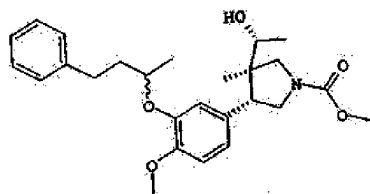
Зразок № 22



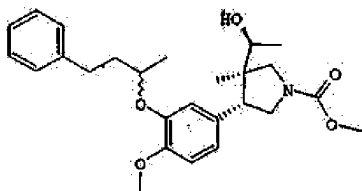
Зразок № 23



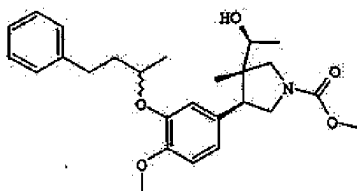
Зразок № 24



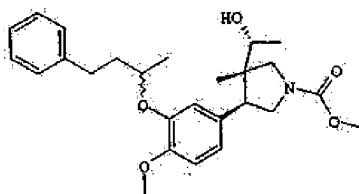
Зразок № 25



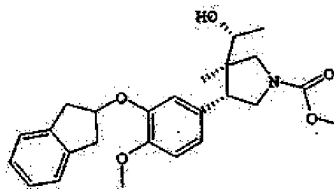
Зразок № 26



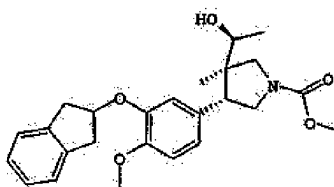
Зразок № 27



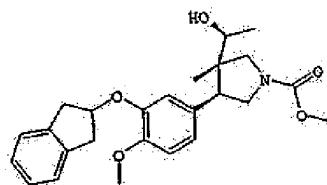
Зразок № 28



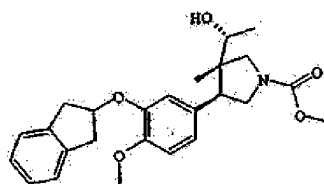
Зразок № 29



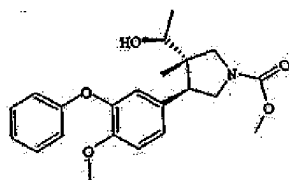
Зразок № 30



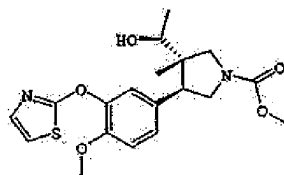
Зразок № 31



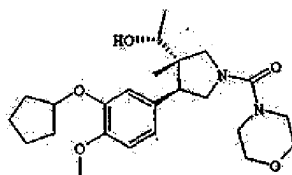
Зразок № 32



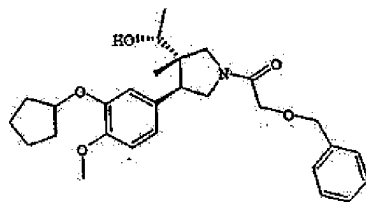
Зразок № 33



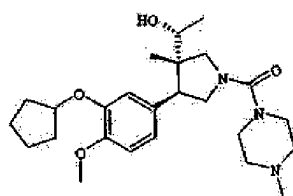
Зразок № 34



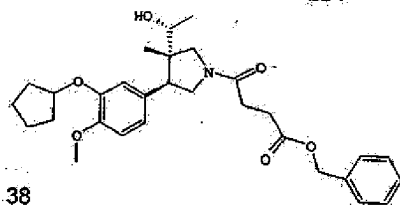
Зразок № 35



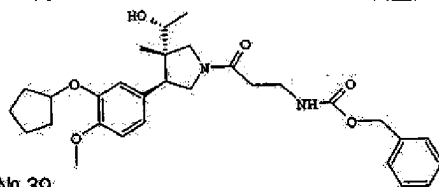
Зразок № 36



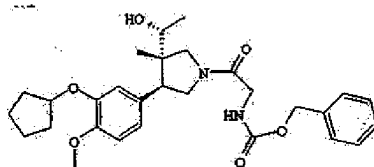
Зразок № 37



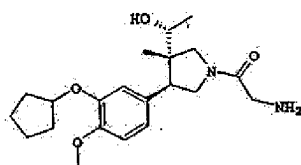
Зразок № 38



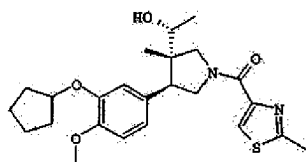
Зразок № 39



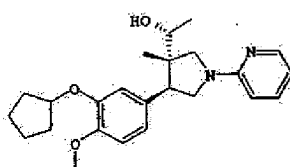
Зразок № 40



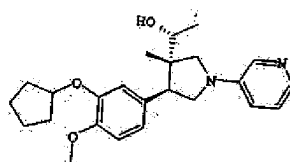
Зразок № 41



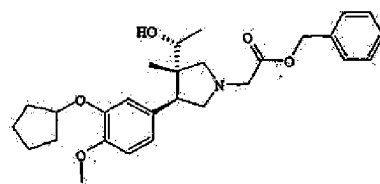
Зразок № 42



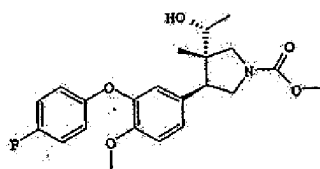
Зразок № 43



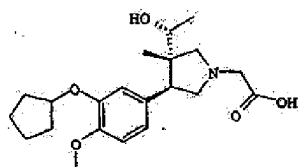
Зразок № 44



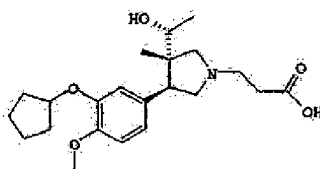
Зразок № 45



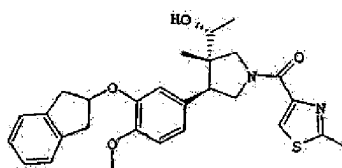
Зразок № 46



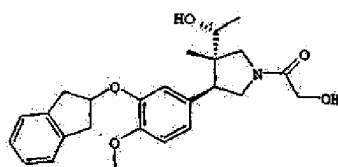
Зразок № 47



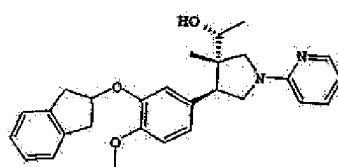
Зразок № 48



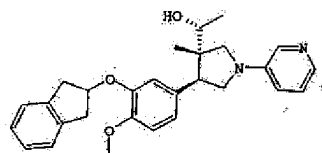
Зразок № 49



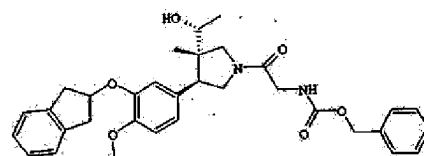
Зразок № 50



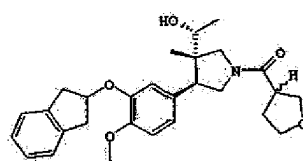
Зразок № 51



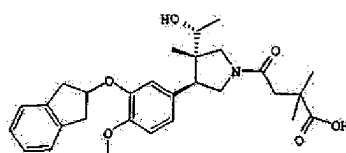
Зразок № 52



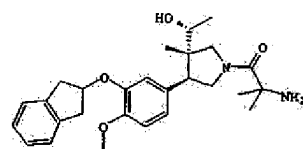
Зразок № 53



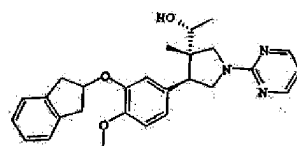
Зразок № 54



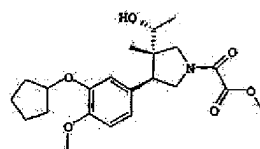
Зразок № 55



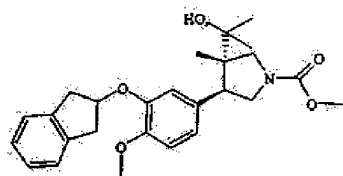
Зразок № 56



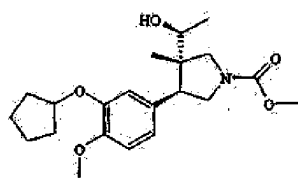
Зразок № 57



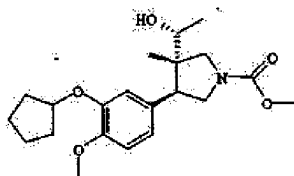
Зразок № 58



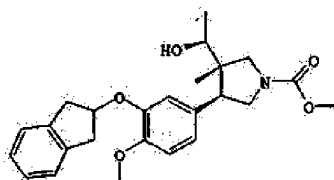
Зразок № 59



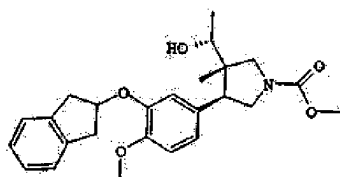
Зразок № 60



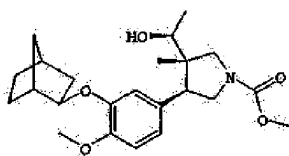
Зразок № 61



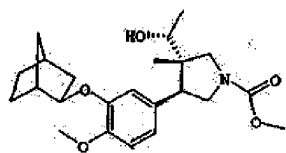
Зразок № 62



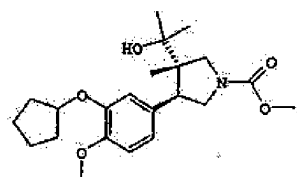
Зразок № 63



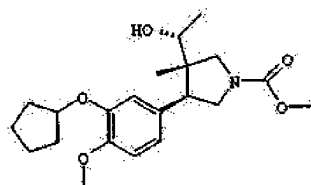
Зразок № 64



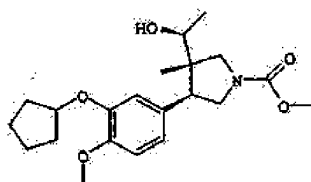
Зразок № 65



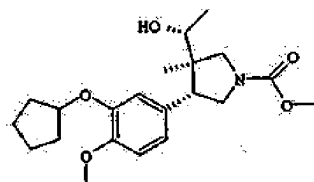
Зразок № 66



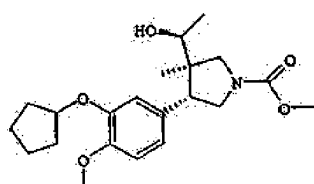
Зразок № 67



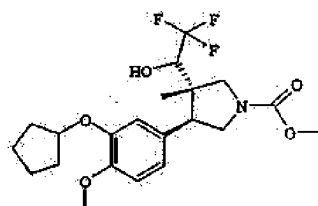
Зразок № 68



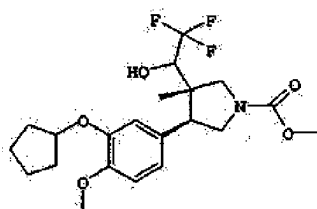
Зразок № 69



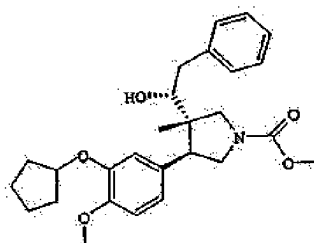
Зразок № 70



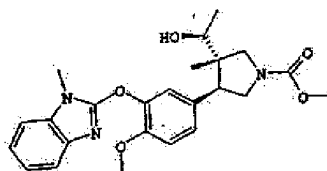
Зразок № 71



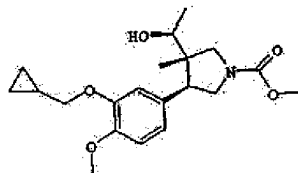
Зразок № 72



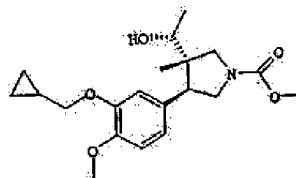
Зразок № 73



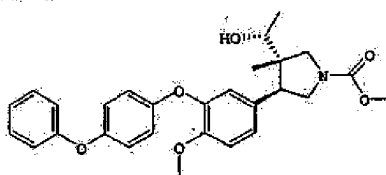
Зразок № 74



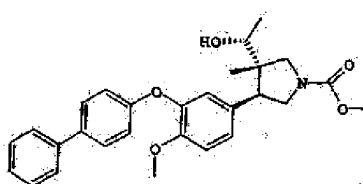
Зразок № 75



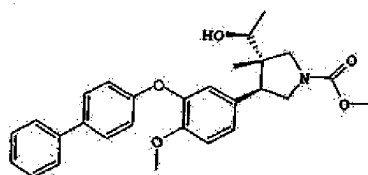
Зразок № 76



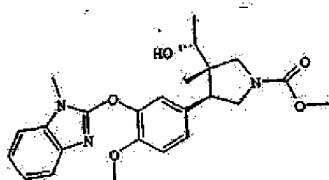
Зразок № 77



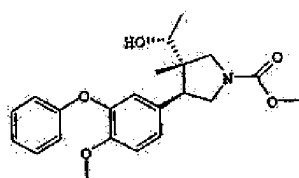
Зразок № 78



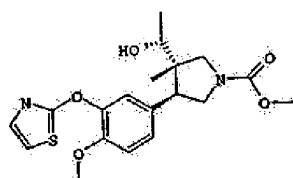
Зразок № 79



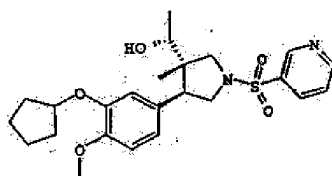
Зразок № 80



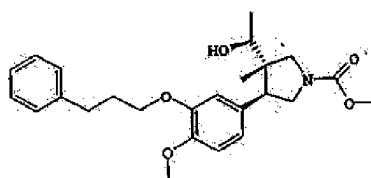
Зразок № 81



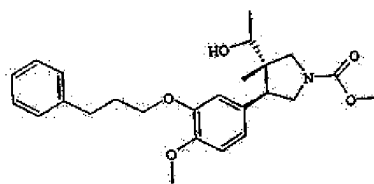
Зразок № 82



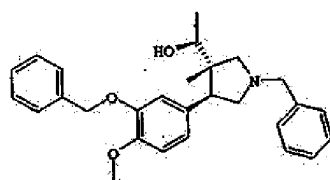
Зразок № 83



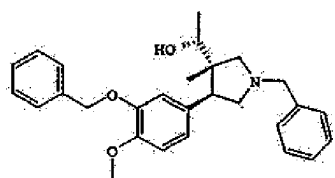
Зразок № 84



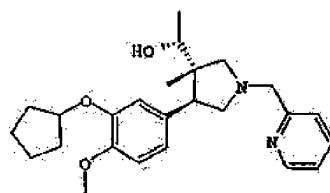
Зразок № 85



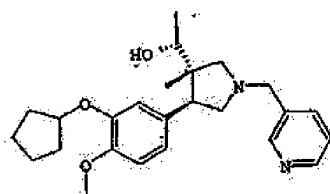
Зразок № 86



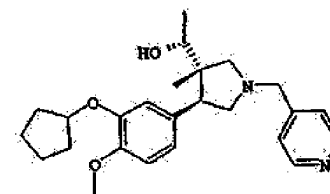
Зразок № 87



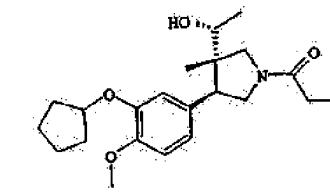
Зразок № 88



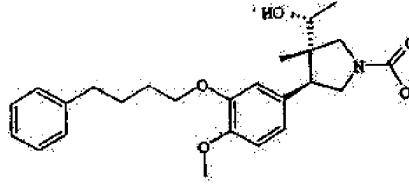
Зразок № 89



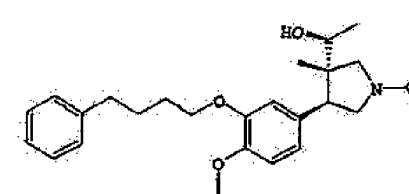
Зразок № 90



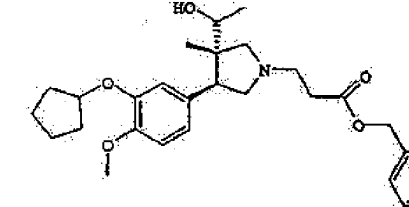
Зразок № 91



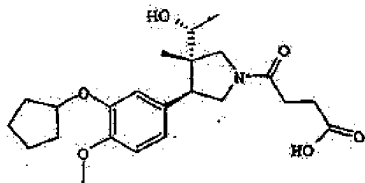
Зразок № 92



Зразок № 93



Зразок № 94



Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2005, N 10, 15.10.2005. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

UA 73964 C2

UA 73964 C2