

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 65892 B1

(51) Int.Cl.

C 07 D 295/20 (2006.01)  
C 07 D 295/14 (2006.01)  
A 61 P 43/00 (2006.01)  
A 61 P 31/00 (2006.01)  
A 61 P 25/00 (2006.01)  
A 61 K 31/40 (2006.01)  
C 07 D 409/12 (2006.01)  
C 07 D 413/12 (2006.01)  
C 07 D 407/12 (2006.01)  
C 07 D 407/06 (2006.01)  
C 07 D 401/12 (2006.01)  
C 07 D 401/06 (2006.01)  
C 07 D 401/04 (2006.01)  
C 07 D 403/12 (2006.01)  
C 07 D 405/06 (2006.01)  
C 07 D 417/12 (2006.01)  
C 07 D 417/06 (2006.01)  
C 07 D 295/18 (2006.01)

- (21) Заявителски № 106860  
(22) Заявено на 24.06.2002  
(24) Начало на действие  
на патента от: 28.11.2000

Приоритетни данни

(31) 09/471846 (32) 23.12.1999 (33) US

- (41) Публикувана заявка в  
бюлетин № 3 на 31.03.2003  
(45) Отпечатано на 30.04.2010  
(46) Публикувано в бюлетин № 4  
на 30.04.2010  
(56) Информационни източници:  
US 5665754

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):  
ICOS CORPORATION, 98021 BOTHELL,  
22021 20TH AVENUE S. E. WASHINGTON (US)

(72) Изобретател(и):  
Timothy J. Martines, Bothell, WA  
Kerry Fowler, Seattle, WA  
Joshua Odingo  
Edward A. Kesicki  
Amy Oliver, Bothell, WA  
Laurence E. Burgess, Boulder, CO  
John J. Gaudino, Longmont, CO  
Zachary S. Jones, Westminster, CO  
Bradley J. Newhouse, Broomfield, CO  
Stephen Schlachter, Boulder, CO (US)

(74) Представител по индустриална  
собственост:  
Юлиян Иванов Върбанов, 1000 София,  
ул. "Позитано" 3, ет. 2

(86) № и дата на РСТ заявка:  
PCT/US00/32401, 28.11.2000

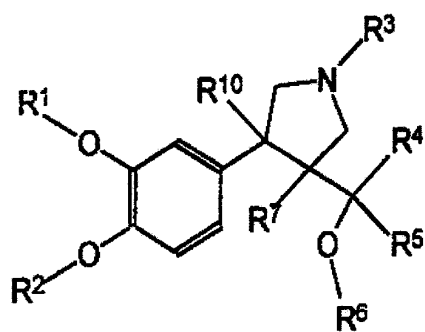
(87) № и дата на РСТ публикация:  
WO2001/047905, 05.07.2001

(54) ПИРОЛИДИНОВИ ПРОИЗВОДНИ КАТО ЦИКЛИЧНИ АМР-СПЕЦИФИЧНИ ФОСФОДИ-  
ЕСТЕРАЗНИ ИНХИБИТОРИ

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

BG 65892 B1

65892 B1



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

78 претенции

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

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

## **Област на техниката**

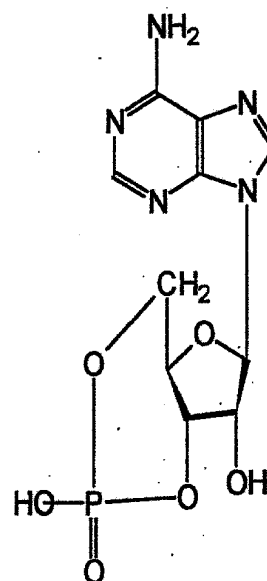
Изобретението се отнася до серия съединения, които са силни и селективни инхибитори на циклична аденозин 3',5'-монофосфат специфична фосфодиестераза (сAMP специфична PDE). По-специално, изобретението се отнася до серия нови пирролидинови съединения, които са приложими за инхибиране функцията на сAMP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

## **Предшествашо състояние на техниката**

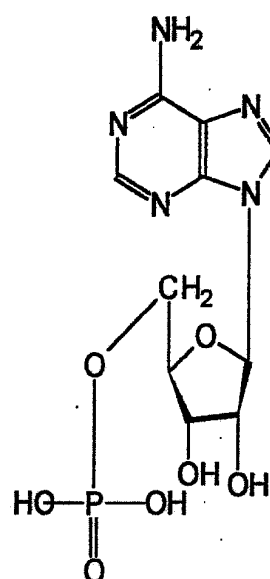
Хроничното възпаление е многофакторно болестно усложнение, характеризиращо се с активиране на множество типове възпалителни клетки, по-специално клетки от лимфоидната поредица (включваща Т лимфоцити) и миелоидната поредица (включваща гранулоцити, макрофаги и моноцити). Провъзпалителни медиатори, включващи цитокини, като тумор некротизисен фактор (TNF) и интерлевкин-1 (IL-1), се произвеждат от тези активирани клетки. Следователно, средство което потиска активацията на тези клетки, или производство им на провъзпалителни цитокини, би било полезно при лечебното третиране на възпалителни болести и при други заболявания, при които има повишени нива на цитокини.

Цикличен аденозин монофосфат (сAMP) е втори посредник на биологичните реакции на клетките спрямо широк обхват от екстрацелуларни стимули. Когато подходящ агонист се свърже към специфични клетъчни повърхостни рецептори, аденилат циклаза се активира за да превърне аденозин трифосфат (АТР) в сAMP. Теоретизира се, че агонистично индуцираните

действия на сAMP в клетката са с посредник предимно действието на сAMP-зависещите протеин кинази. Вътрешноклетъчните дейности на сAMP завършват или чрез транспортиране на нуклеотид към външността на клетката, или чрез ензимно разцепване чрез циклични нуклеотидни фосфодиестерази (PDEs), които хидролизират 3'-фосфодиестеразната връзка за да образуват 5'-аденозин монофосфат (5'-AMP). 5'-AMP е неактивен метаболит. Структурите на сAMP и 5'-AMP са дадени по-долу.



cAMP



5'-AMP

Повишени нива на сAMP в човешки миелоидни и лимфоидни произхождащи клетки са свързани с потискане на клетъчната активация.

Интрацелуларната ензимна фамилия на PDEs, поради това регулира нивото на cAMP в клетките. PDE4 е преобладаващ PDE изотип в тези клетки и това допринася главно за cAMP деградирането. Следователно, инхибирането на PDE функцията би предпазило конверсията на cAMP в неактивния метаболит 5'-AMP и следователно ще поддържа по-високи cAMP нива и съответно ще потиска клетъчната активация (виж Beavo et al., „Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases; Structure, Regulation and Drug Activation,” Wiley and Sons, Chichester, pp. 3-14 (1990)); Torphy et al., *Drug News and Perspectives*, 6, pp. 203 - 214 (1993); Giembycz et al., *Clin. Exp. Allergy*, 22, pp. 337 - 344 (1992)).

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

Възпалителното клетъчно активиране и не-обичайна или нерегулирана цитокининова (например TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ) продукция участват в алергични, автоимунни и възпалителни болести и нарушения като ревматоиден артрит, остеоартит, подагрен артрит, спондилит, тироидно свързана офталмопатия, болестта на Behcet, сепсис, септичен шок, ендотоксичен шок, грам-негативен сепсис, грам-позитивен сепсис, токсичен шоков синдром, астма, хроничен бронхит, респираторен дистресов синдром при възрастни, хронична белодробна възпалителна болест като хронична обструктивна белодробна болест, силикоза, белодробен саркоидозис, реперфузив-

но увреждане на миокарда, мозък и крайници, фиброза, цистична фиброза, келоидна формация, образуване на cicatrices, атеросклероза, нарушения в отхвърляне на трансплантат като реакция на присадка срещу приемник и алогографтно отхвърляне, хроничен гломерулонефрит, лупус, възпалително чревно заболяване като болестта на Crohn и улцеративен колит, пролиферативна лимфоцитна болест като левкемия и възпалителна дерматоза като atopичен дерматит, псориаза и уртикария.

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

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

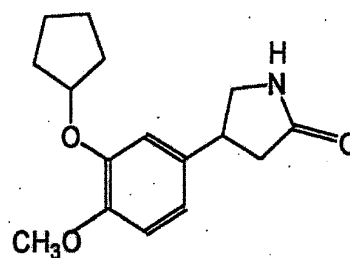
Няколко свойства на TNF $\alpha$  като стимулиране на колагеназа, стимулиране на ангиотенезата *in vivo*, стимулиране на костната резорбция и способността да увеличава адхезията на туморни клетки към ендотелиума съвпадат с ролята на TNF в развитието и разпространението на метастази на рак в домакина (приемника). Напоследък TNF $\alpha$  се свързва директно с активиране на растежа и метастазите на туморни клетки (виж Orosz et al., *J. Exp. Med.*, 177, pp. 1391-1398, (1993)).

PDE4 е широко разпространен в тъканите. Има най-малко четири гена за PDE4 от които мно-

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

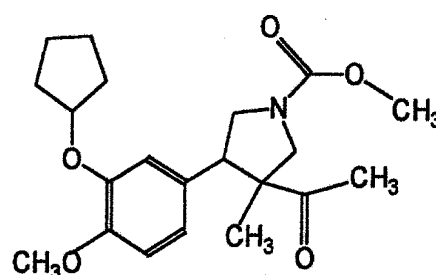
Изследователи са показали значителен интерес в използването на PDE4 инхибитори като противовъзпалителни средства. Предварителни доказателства показват, че PDE4 инхибиране има благоприятни ефекти върху различни възпалителни клетки като моноцити, макрофаги, Т-клетки от Th-1 поредицата и гранулоцити. Синтезата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

Описани са вида, синтезата и изпитанията на различни PDE4 инхибитори. Метилксантини, като кафеин и теофилин са първите открити PDE4 инхибитори. Тези съединения са обаче неселективни по отношение инхибирането на PDE4. Лекарството ролипрам, едно антидепресивно средство, е един от първите докладвани специфични PDE4 инхибитори. За ролипрам, със следната структурна формула, е докладвана 50 % инхибиторска концентрация ( $IC_{50}$ ) от около 200 nM (наномола) за инхибиране на рекомбинантен човешки PDE4.



ролипрам

Изследователите продължават да търсят PDE4 инхибитори, които да са по-селективни с оглед инхибиране на PDE4, които имат по-ниска  $IC_{50}$  от ролипрам и които избягват нежеланите странични ефекти върху централната нервна система (CNS) като гадене, повръщане и седатиране, свързани с приемането на ролипрам. Един клас съединения е описан от Feldman et al., US 5 665 754. Описаните там съединения са заместени пиролидини, със структура подобна на тази на ролипрам. Едно конкретно съединение, със структурна формула (I) има  $IC_{50}$  по отношение на човешки рекомбинантен PDE4 от около 2 nM. При тези съединения обаче не се наблюдава благоприятно разделяне на еметичния страничен ефект от ефективността, поради което тези съединения не намаляват нежеланите CNS ефекти.



(I)

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

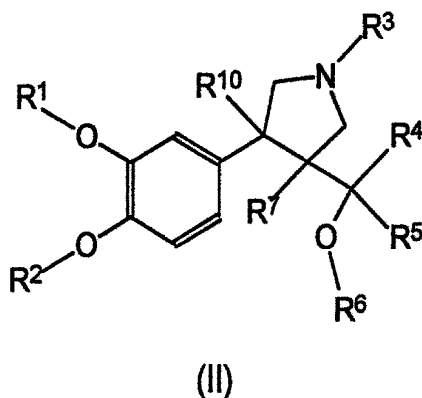
Следователно, съединения, които селективно инхибират PDE4 и намаляват или елиминират неблагоприятните странични ефекти върху централната нервна система, присъщи на пре-

дишните PDE4 инхибитори, ще са полезни при лечението на алергични и възпалителни заболявания и други болести, свързани с ненормалното или нерегулирано продуциране на цитокини като TNF. В допълнение, селективни PDE4 инхибитори ще са полезни при лечението на заболявания, които са свързани с повишени cAMP нива или PDE4 функция в конкретна целева тъкан.

### Техническа същност на изобретението

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

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



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

$R^2$  е избран от групата, състояща се от

водород, метил и халогензаместен метил, например  $CHF_2$ ;

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

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

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

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

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

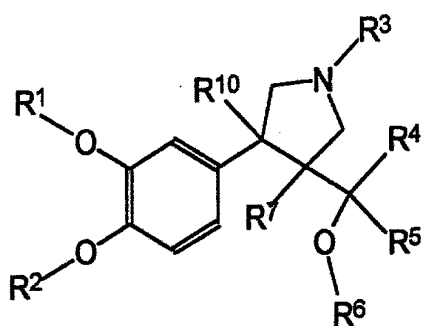
$R^8$  и  $R^9$  са еднакви или различни и са избрани от групата, състояща се от водород, нисш алкил, циклоалкил, арил, хетероарил,  $C(=O)-O$  алкил,  $C(=O)-O$  арил,  $C(=O)$  алкил, алкил $SO_2$ , халогеналкил $SO_2$ ,  $C(=O)-C_{1-3}$  алкиленарил,  $C(=O)-O$   $C_{1-4}$  алкиленарил,  $C_{1-4}$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

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

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

техни соли и солвати (например хидрати).

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



(IIa)

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

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

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

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

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

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

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

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

$R^{10}$  е избран от групата, състояща се от

водород, алкил, халогеналкил, циклоалкил, арил,  $C(=O)$ -алкил,  $C(=O)$ -циклоалкил,  $C(=O)$ -арил,  $C(=O)$ -Оалкил,  $C(=O)$ -Оциклоалкил,  $C(=O)$ -арил,  $CH_2OH$ ,  $CH_2$ Оалкил,  $CHO$ ,  $CN$ ,  $NO_2$  и  $SO_2R^{11}$ ; и

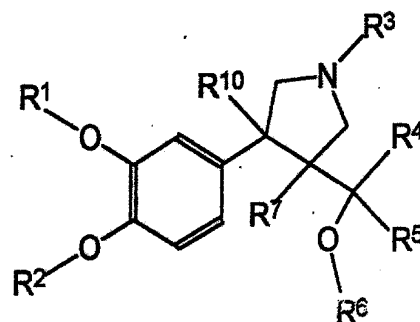
$R^{11}$  е избран от групата, състояща се от алкил, циклоалкил, трифлуорометил, арил, аралкил и  $NR^8R^9$  и

техни соли и солвати (например хидрати).

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

Изобретението е също насочено към методи за (а) лечение на бозайник със състояние, при което инхибирането на PDE4 е полезно; (b) модулиране cAMP нивата в бозайник; (c) намаляване на TNF $\alpha$  нивата в бозайник; (d) потискане възпалителното клетъчно активиране в бозайник и (e) инхибиране на PDE4 функцията в бозайник чрез прилагане към бозайника на лечебно ефективно количество от съединение със структурна формула (II) или на състав, съдържащ съединение със структурна формула (II).

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



(II)

в която  $R^1$  е избран от групата, състояща се от водород, нисш алкил, алкил с мост (например норборнил), арил, циклоалкил (например инданил), 4-, 5- или 6-членен наситен хетероцикъл (например 3-тетрахидрофуранил), хетероарил,  $C_{1-4}$  алкиленарил,  $C_{1-4}$  алкиленОарил,

$C_{1-4}$  алкиленхетероарил,  $C_{1-4}$  алкиленHet,  $C_{2-4}$  алкиленарилОарил,  $C_{1-4}$  алкилен с мост алкил,  $C_{1-4}$  алкиленциклоалкил (например циклопентилметил), заместен или незаместен пропаргил (например  $-\text{CH}_2\text{C}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$ ), заместен или незаместен алил (например  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ ), и халоциклоалкил (например флуороциклопентил);

$\text{R}^2$  е избран от групата, състояща се от водород, метил и халогензаместен метил, например  $\text{CHF}_2$ ;

$\text{R}^3$  е избран от групата, състояща се от  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ ,  $C_{1-3}$  алкилен  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$ ,  $C_{1-3}$  алкилен  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ ,  $\text{C}(=\text{NH})\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  $\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8$ ,  $C_{1-4}$  алкилен $\text{OR}^8$ , арил,  $C_{1-3}$  алкиленарил,  $C_{1-3}$  алкиленхетероарил,  $\text{SO}_2$  хетероарил Het и хетероарил;

$\text{R}^4$  е избран от групата, състояща се от водород, нисш алкил, халогеналкил, циклоалкил и арил;

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

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

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

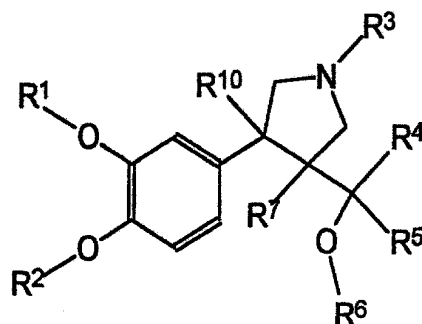
$\text{R}^8$  и  $\text{R}^9$  са еднакви или различни и са избрани от групата, състояща се от водород, нисш алкил, циклоалкил, арил, хетероарил,  $\text{C}(=\text{O})$ -Оалкил,  $\text{C}(=\text{O})$ -Оарил,  $\text{C}(=\text{O})$ алкил, алкил $\text{SO}_2$ , халогеналкил $\text{SO}_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-3}$  алкиленарил,  $\text{C}(=\text{O})-\text{OC}_{1-4}$  алкиленарил,  $C_{1-4}$  алкиленарил и Het или  $\text{R}^8$  и  $\text{R}^9$  заедно образуват 4-членен до 7-членен пръстен;

$\text{R}^{10}$  е избран от групата, състояща се от водород, алкил, халогеналкил, циклоалкил, арил,  $\text{C}(=\text{O})$ -алкил,  $\text{C}(=\text{O})$ -циклоалкил,  $\text{C}(=\text{O})$ -арил,  $\text{C}(=\text{O})$ -Оалкил,  $\text{C}(=\text{O})$ -Оциклоалкил,  $\text{C}(=\text{O})$ -арил,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Оалкил}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$  и  $\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ;

$\text{R}^{11}$  е избран от групата, състояща се от алкил, циклоалкил, трифлуорометил, арил, аралкил и  $\text{NR}^8\text{R}^9$  и техни соли и солвати (например хидрати).

Съгласно друго изпълнение, изобретението е насочено към пирролидинови съединения,

притежаващи структурна формула (IIa):



(IIa)

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

$\text{R}^2$  е избран от групата, състояща се от водород, метил и халогензаместен метил;

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

$\text{R}^4$  е избран от групата, състояща се от водород, нисш алкил, халогеналкил, циклоалкил и арил;

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

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

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

$\text{R}^8$  и  $\text{R}^9$  са еднакви или различни и са избрани от групата, състояща се от водород, нисш алкил, циклоалкил, арил, хетероарил,  $\text{C}(=\text{O})$ -Оалкил,  $\text{C}(=\text{O})$ -Оарил,  $\text{C}(=\text{O})$ алкил, алкил $\text{SO}_2$ , халогеналкил $\text{SO}_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-3}$  алкиленарил,  $\text{C}(=\text{O})-\text{OC}_{1-4}$  алкиленарил,  $C_{1-4}$  алкиленарил и Het или  $\text{R}^8$  и  $\text{R}^9$  заедно образуват 4-членен до 7-

членен пръстен;

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

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

техни соли и солвати (например хидрати).

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

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

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

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

Терминът "алкилен" се отнася до алкилова група имаща едни заместител. Например терминът " $C_{1-3}$  алкиленциклоалкил" се отнася до алкилова група съдържаща един до три въглеродни атома и заместена с циклоалкилова група. Пример на „ $C_{1-3}$  алкиленарил" е бензил.

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

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

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

Терминът "хетероцикъл" и "Het" се определят като 4-, 5- или 6-членен неароматен пръстен, притежаващ един или повече, характерно един до три, хетероатома избрани от кислород,

азот и сира присъстващи в пръстена и евентуално заместени с алкил, халоген, арил, алкокси,  $C_{1-3}$  алкиленHet,  $C_{1-3}$  алкиленамино,  $C_{1-3}$  алкиленалкиламино и халогенарил. Неограничаващи примери включват тетрахидрофуран, тетрахидро-

пиран, пиперидин, пиперазин, сулфолан, морфолин, 1,3-диоксолан, тетрахидропиран, диоксан, триметиленоксид и подобни.

Терминът „халоген” или „хало” включва флуор, хлор, бром и йод.

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

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

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

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

Терминът „хидрокси” е OH.

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

Терминът „амино” означава  $-NH_2$ .

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

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

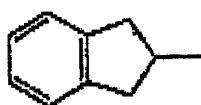
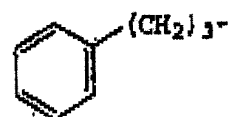
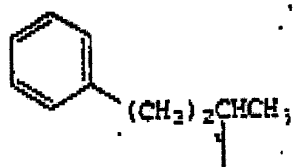
Терминът „нитро” се определя като  $-NO_2$ .

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

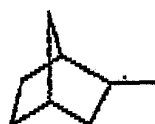
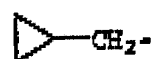
Терминът „алкилсулфинил” е  $R-S(O)_2$ , в която R означава алкил.

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

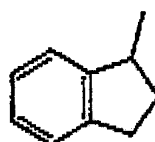
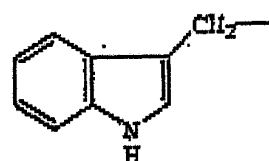
В предпочитано изпълнение  $R^5$  означава метил,  $R^7$  означава метил или бензил,  $R^2$  означава метил или трифлуорометил,  $R^4$  е избран от групата, състояща се от водород, метил, трифлуорометил, циклопропил, бензил и фенил и  $R^3$  е избран от групата, състояща се от



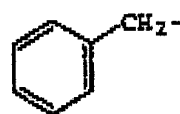
5



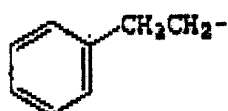
10



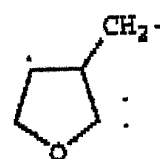
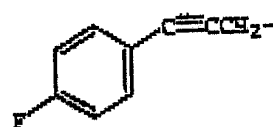
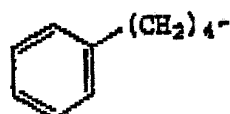
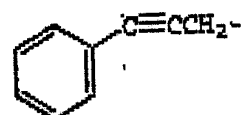
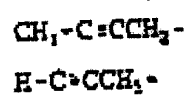
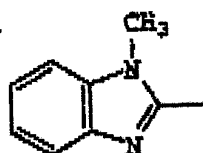
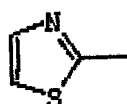
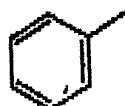
15

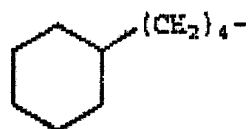
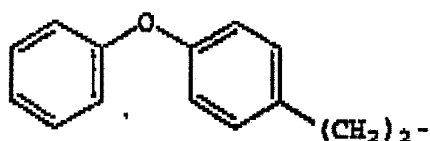
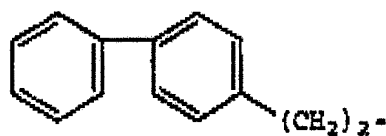
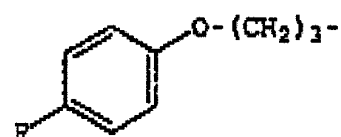
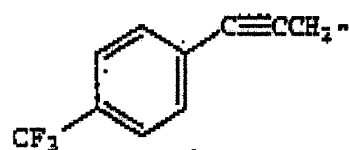
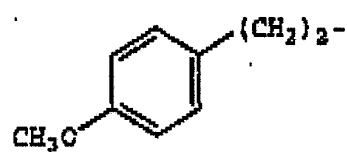
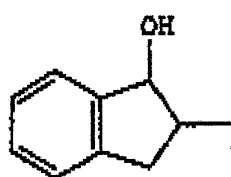
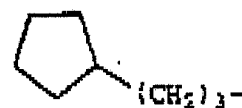
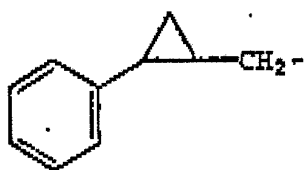


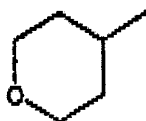
20



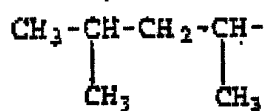
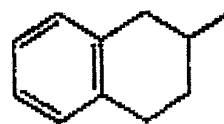
25



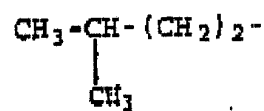




5



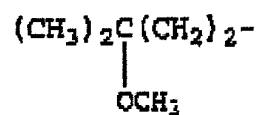
10



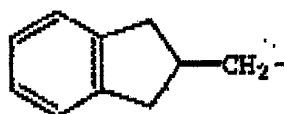
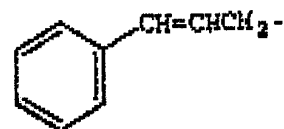
H-

 $\text{CH}_3 -$  $(\text{CH}_3)_3\text{C} -$  $(\text{CH}_3)_3\text{C}(\text{CH}_2)_2 -$ 

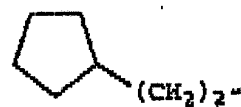
15



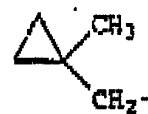
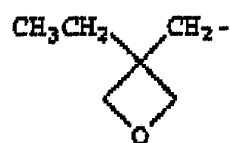
20

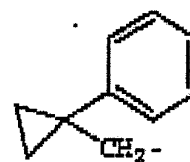
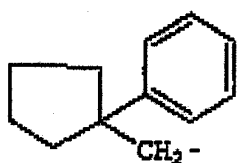
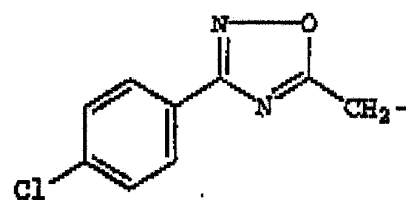
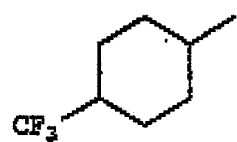
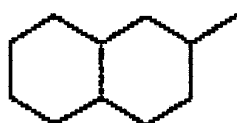
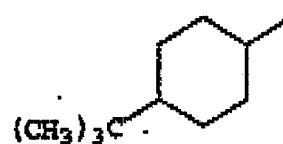
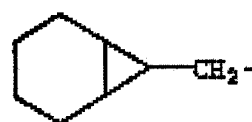
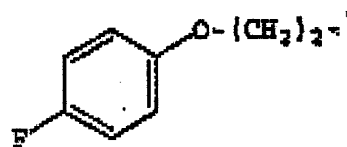


25

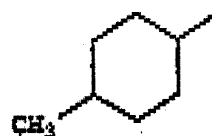
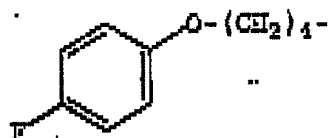
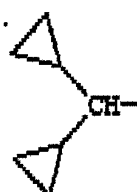
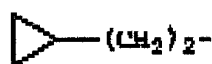


30



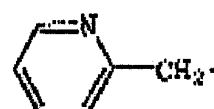
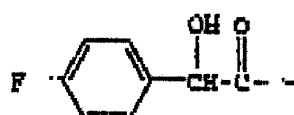
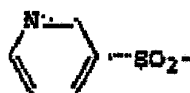
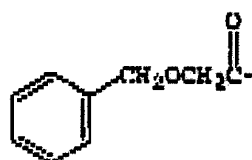
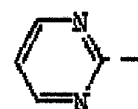
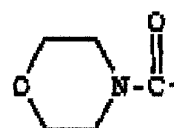
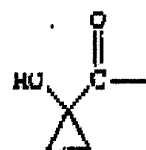
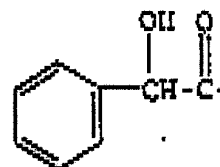


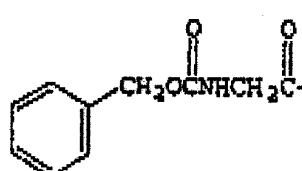
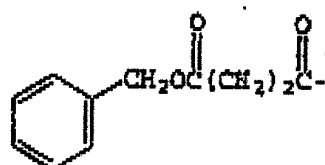
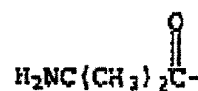
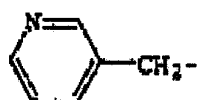
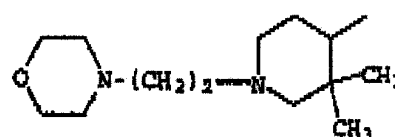
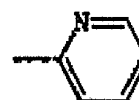
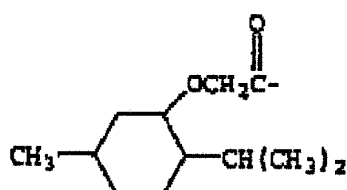
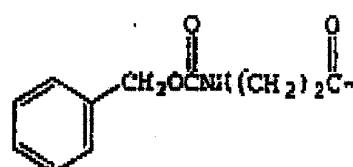
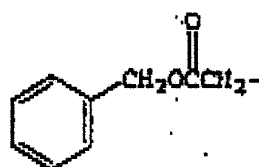
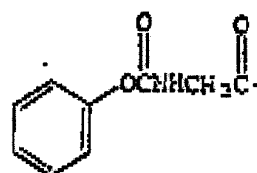
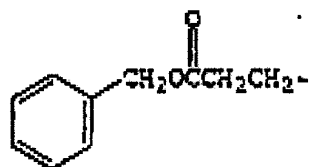
30

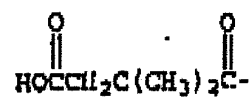
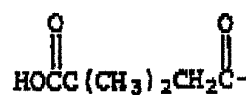
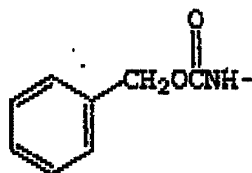
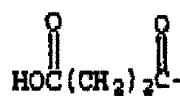
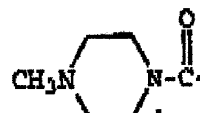
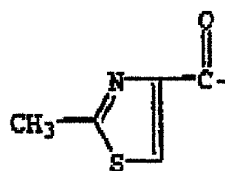
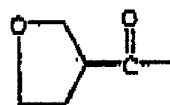
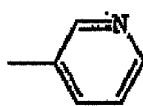
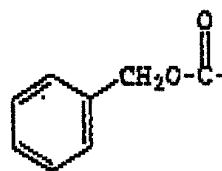
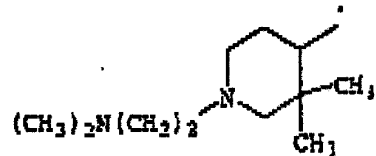


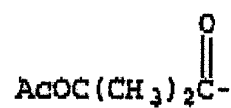
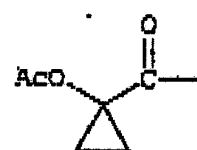
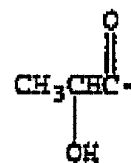
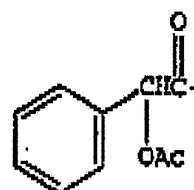
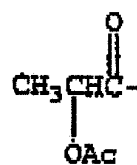
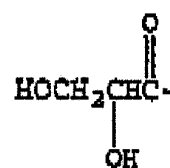
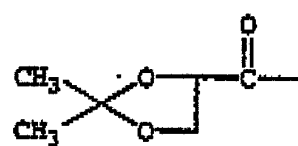
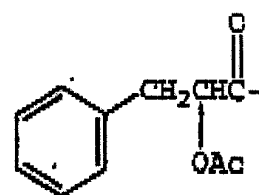
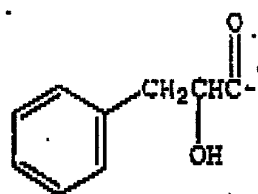
И

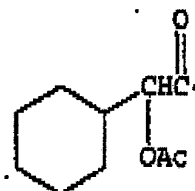
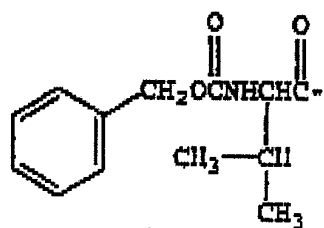
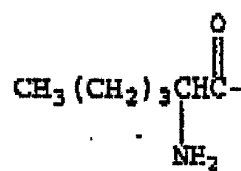
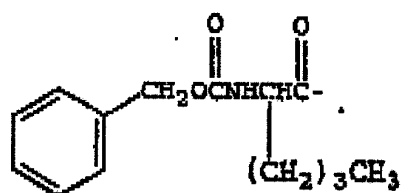
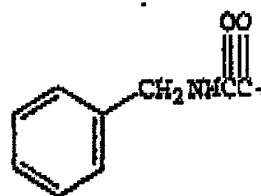
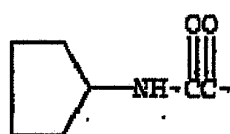
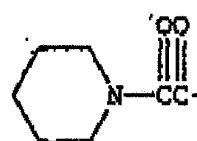
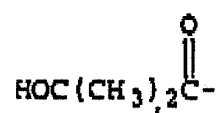
С предпочитание  $R^3$  е избран от група, състояща се от:

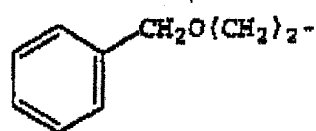
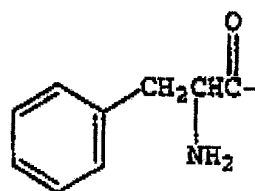
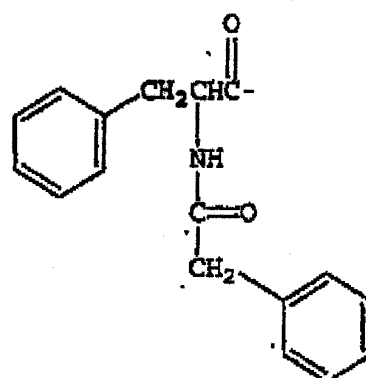
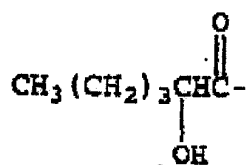
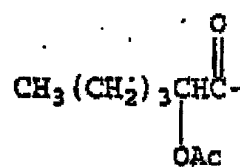
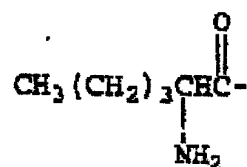
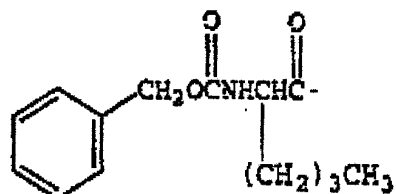
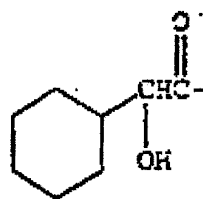


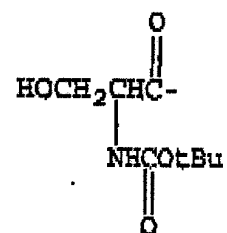
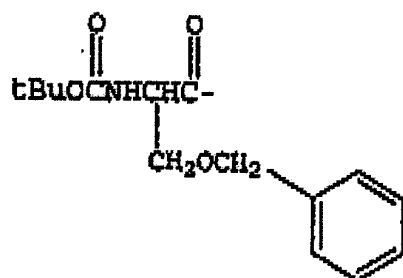
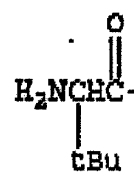
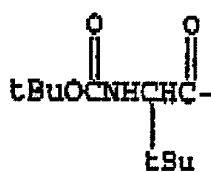
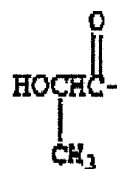
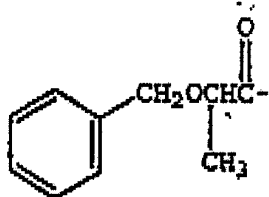
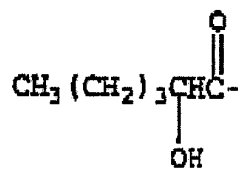
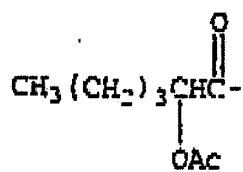


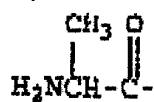
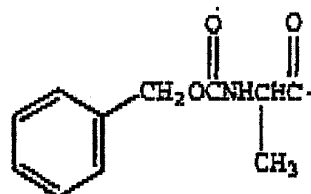
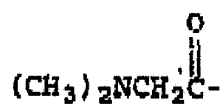
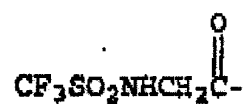
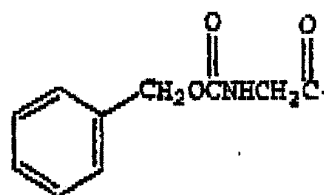
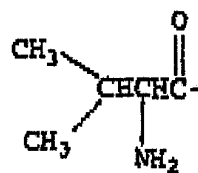
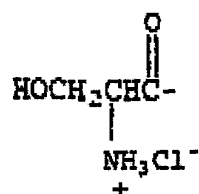


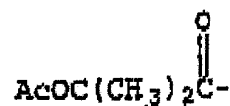
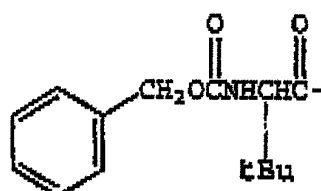
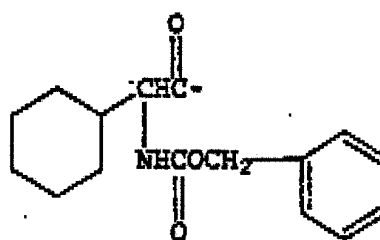
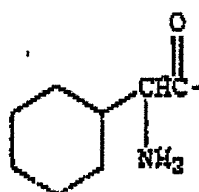
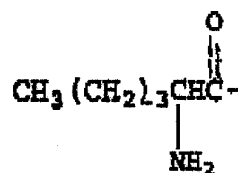
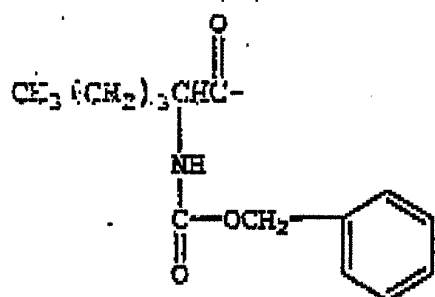
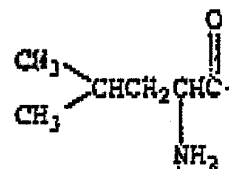
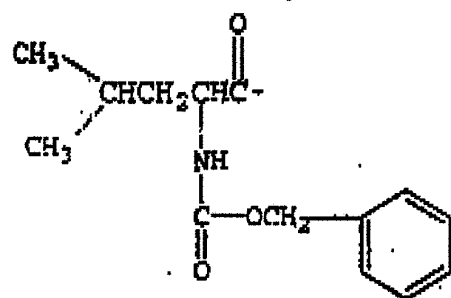


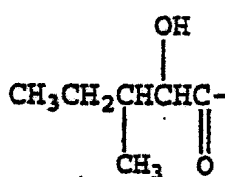
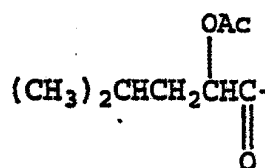
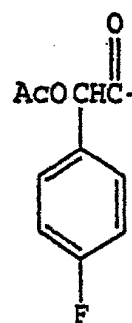
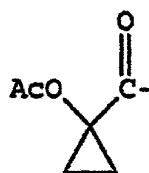
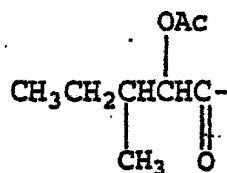
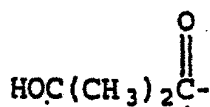




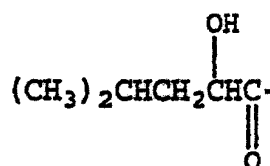








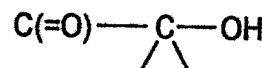
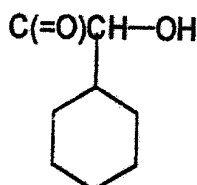
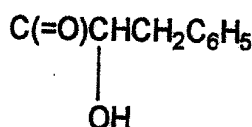
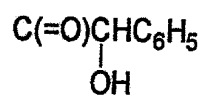
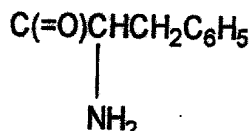
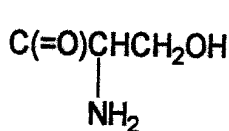
и



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

В най-предпочитано изпълнение  $\text{R}^1$  е подбран от групата, състояща се от циклопентил, бензил, тетраhydroфуранил, инданил, норборнил, фенетил, фенилбутил, метиленциклопропил, метилентетраhydroфуранил, етилентиенил,  $\text{C}_{1-4}$  алкиленциклопентил, метиленинданил,  $\text{C}_{1-4}$  алкиленфенил, фенилпропаргил, фенилалил, 3-(4-хлорофенил)-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил,  $\text{C}_{1-4}$  алкиленфенокси,  $\text{C}_{1-4}$  алкиленбифенил,  $\text{C}_{1-4}$

алкиленциклохексил, пиранил, с метиленов мост алкил, тетраhydroнафтил, декаhydroнафтил и  $\text{C}_{1-6}$  алкил, при което  $\text{R}^1$  е евентуално заместен с един или повече фенил, хидрокси, метокси, метил, етил, трифлуорометил, флуоро, фенокси, трет-бутил, метокси, циклопропил и халоген-фенил;  $\text{R}^2$  е подбран от групата, състояща се от метил и дифлуорометил;  $\text{R}^3$  е подбран от групата, състояща се от  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,



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

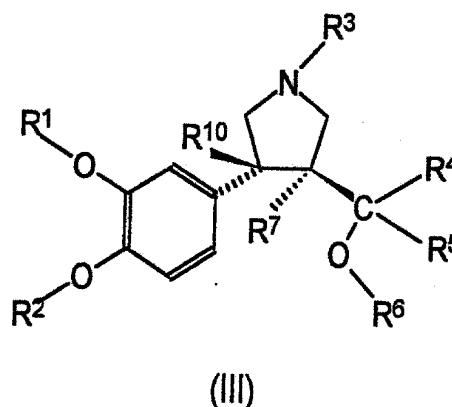
Изобретението включва всички възможни стереоизомери и геометрични изомери на съединенията със структурна формула (II) е също така обхваща не само рацемичните съединения, но също така оптично активните им изомери. Когато съединение със структурна формула (II) се желае като единичен енантиомер, то може да се получи било чрез разделяне на крайния продукт или чрез стереоспецифичен синтез или от изометрично чисти изходни съединения, или при използване на хирални спомагателни реактиви, например виж Z. Md et al., *Tetrahedron: Asymmetry*, 8(6), pp. 883 - 888 (1997). Разделянето на крайния продукт на междинно съединение или на изходен продукт може да се постигне по всеки подходящ известен на специалистите от областта метод. В допълнение, при положения при които са възможни тавтомери на съединенията със структурна формула (II), в настоящето изобретение се включват всички таутомерни форми на съединенията. Както по-долу се показва, конкретни стереоизомери проявяват изключителна способност да инхибират PDE4 без да имат нежеланите CNS странични ефекти, характерно свързани с PDE4 инхибитори.

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

Например ролипрам е стереоспецифичен PDE4 инхибитор, който съдържа един хирален център, (-)-енантиомерът на ролипрам има по-висока фармакологична активност от (+)-енантиомера, което може да е свързано с анти-депресантната му активност, Schultz et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*, 333 : 23 - 30 (1986). Нещо повече, метаболизмът на ролипрам изглежда да е стереоспецифичен като (+)-енантиомерът проявява по-голяма бързина

при освобождаването от него от (-)-енантиомера, Krause et al., *Xenobiotica*, 18: 561 - 571 (1988). Накрая, напоследък бе наблюдавано, че (-)-енантиомерът на ролипрам (R-ролипрам) действа около десет пъти по-еметично от (+)-енантиомера (S-ролипрам), A. Robichaud et al., *Neuropharmacology*, 38: 289 - 297 (1999). Това наблюдение не може лесно да се съгласува с разликите при опитни животни изложени на ролипрамови изомери и способността на ролипрам да инхибира PDE4 ензима. Съединенията от изобретението могат да имат три или повече хирални центрове. Както е показано по-долу, съединения със специфично стереохимично ориентиране проявяват подобна PDE4 инхибираща активност и фармакологична активност, но променена CNS токсичност и еметичен потенциал.

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



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

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

Фармацевтично приемливите соли на съединенията със структурна формула (II), които съдържат базисен център, са присъединителни с киселина соли, образувани с фармацевтично

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

Съединенията от изобретението могат да се прилагат лечебно като чистото химическо съединение, но се предпочита прилагането на съединенията със структурна формула (II) като фармацевтичен състав или формулировка. Следователно, изобретението осигурява също фармацевтични формулировки, включващи съединение със структурна формула (II) заедно с един или повече фармацевтично приемливи носители и евентуално други лечебни и/или профилактични съставки. Носителите са "приемливи" в смисъл, че са съвместими с другите съставки на формулировката и нямат вреден ефект върху приемника.

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

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

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

По-специално, възпалението е локализирана, защитна реакция предизвикана от нараняване или разрушаване на тъкани, която служи за

да разруши, разрежи или огради (т.е. отдели) увреждащото средство и увредената тъкан. Терминът "възпалителна болест", използван тук, означава всяка болест, при която необикновена или нерегулирана възпалителна реакция води до необикновени възпалителни симптоми, увреждане на тъкан в приемника или загуба на тъканна функция. В допълнение терминът "автоимунна болест", използван тук, означава всяка група нарушения, при които тъканното увреждане е свързано с хуморални или клетъчно медиранни реакции към съставките на самия организъм. Терминът "алергична болест", използван тук, означава всякакви симптоми, тъканно увреждане или загуба на тъканна функция в резултат на алергия. Терминът "артритична болест", използван тук, означава всяко от голямата фамилия заболявания, които се характеризират с възпалителни лезии на ставите, дължащи се на различни етиологии. Терминът "дерматит", използван тук, означава всяка от голямата фамилия болести на кожата, които се характеризират с възпаление на кожата, в резултат на различни етиологии. Терминът "отхвърляне на трансплантат", използван тук, означава имунна реакция насочена срещу присадена тъкан (включително орган и клетка (например костен мозък)), характеризиращо се със загуба на функция на присадените и заобикалящи тъкани, болка, подуване, левкоцитоза и тромбоцитопения.

Изобретението осигурява също използване на съединения и състави за производството на лекарствено средство за модулиране на cAMP нивата в бозайник, както и използването им при лечение на болести, характеризиращи се с повишени цитокининови нива.

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

тиноцити и В-лимфоцити. Лимфокини обикновено се смятат за произведени от лимфоцитни клетки. Примери на цитокини включват, без да се ограничава до тях, интерлевкин-1 (IL-1), интерлевкин-6 (IL-6), тумор некротичен фактор алфа (TNF $\alpha$ ) и тумор некротичен фактор бета (TNF $\beta$ ).

Изобретението освен това осигурява използване на съединения и състави за производството на лекарствено средство за намаляване на TNF нивата в бозайник.

Терминът „намаляване TNF нивата“, използван тук означава:

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

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

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

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

продължаването или изострянето на възпалителното състояние.

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

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

Съединенията от изобретението са също полезни при лечението на затлъстяване, самостоятелно или в комбинация с PDE3 инхибитори и при лечението и предпазване от нефропатия в тип 2 диабет (виж Mora et al., New England Journal of Medicine, 342, p. 441 (2000)). PDE3 инхибиторите са известни на специалистите от областта.

Други примери на такива болести или сродни състояния включват кардиомиопатии, като застойна сърдечна недостатъчност, пирексия, кахексия, вторична кахексия към инфекция или злокачествени образувания, вторична кахексия

към синдрома на придобита имунна недостатъчност (СПИН), ARD (сроден на СПИН комплекс), церебрална малария, остеопороза и костно резорбтивни заболявания, както и температура и миалгии, дължащи се на инфекция. В допълнение, съединенията от изобретението са полезни при лечението на еректилни дисфункция, по-специално васкулогенна импотентност (Doherty, Jr. et al., US 6 127 363), diabetes insipidus и нарушения в централната нервна система като депресия и мулти-инфарктна деменция.

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

Селективни PDE4 инхибитори могат също да са полезни в лечението на еректилна дисфункция, по-специално васкулогенна импотентност (Doherty, Jr. et al., US 6 127 363), diabetes insipidus (Kidney Int., 37, p. 362, (1990); Kidney Int., 35, p. 494, (1989)) и при нарушения в централната нервна система като мулти-инфарктна деменция (Nicholson, Psychopharmacology, 101, p. 147 (1990)), депресия (Eckman et al., Curr. Ther. Res., 43, p. 291 (1988)), реакции на страх и стрес (Neuropharmacology, 38, p. 1931 (1991)), церебрална исхемия (Eur. J. Pharmacol., 272, p. 107 (1995)), забавена дискинезия (J. Clin. Pharmacol., 30 p. 304 (1976)), Паркинсонова болест (виж. Neurology, 25, p. 722 (1975)) и пременструален синдром. С оглед на депресията, PDE4 селективни инхибитори показват ефективност в различни животински модели на депресия като „отчаяние в поведението” или Porsolt тестове (Eur. J. Pharmacol., 47, p. 379 (1978); Eur. J. Pharmacol., 57, p. 431 (1979); Antidepressants: neurochemical, behavioral and clinical prospectives, Enna, Malick, and Richelson, eds., Raven Press, p. 121 (1981)), и „тест за потискане на опашката” (Psychopharmacology, 85, p. 367 (1985)). Напоследък изследванията показват, че хронично *in vivo* лечение при различни антидепресанти увеличават експресирането в мозъка на PDE4 (J. Neuroscience, 19, p. 610 (1999)); Поради това, селективен PDE4 инхибитор може да се използва самостоятелно или в комбинация с второ лечебно средство при лечението на четирите главни класа антидепресанти: електроконвулсивни

процедури, моноамин оксидазни инхибитори и селективни повторно поемащи инхибитори на серотонин или норпинефрин. Селективни PDE4 инхибитори могат също да са полезни при приложения, които модулират бронходилататорната активност чрез директно въздействие върху бронхиалните гладки мускулни клетки за лечението на астма.

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

Съединения и фармацевтични състави, подходящи за използване в настоящето изобретение, включват такива, при които активната съставка се прилага към бозайник в ефективно количество за да постигне предвидената цел. По-конкретно, „лечебно ефективно количество” означава количеството, което е ефективно за да предпази от развитие или да облекчи съществуващите симптоми на пациента, който ще се лекува. Определяне на ефективното количество е в способностите на всеки специалист от областта, особено в светлината на подробно описание дадено тук.

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

„Терапевтично ефективна доза” се отнася до количеството от съединение, което води до постигане на желания ефект. Токсичността и лечебната ефективност на такива съединения може да се определи по стандартни фармацевтични процедури в клетъчни култури или експериментални животни, например за определяне на LD<sub>50</sub> (дозата, която е летална за 50 % от популацията) и ED<sub>50</sub> (дозата е лечебно ефектив-

на в 50 % от популацията). Съотношението между токсичност и лечебни ефекти е лечебния индекс, който се изразява като съотношение между  $LD_{50}$  и  $ED_{50}$ . Предпочитат се съединения, които проявяват висок лечебен индекс. Данните, получени от това, могат да се използват за образуване на дозировъчни граници за използване при хора. Дозирането на такива съединения лежи с предпочитание в границите на циркулиращите концентрации, които включват  $ED_{50}$  с малка токсичност или без такава. Дозировката може да варира в тези граници в зависимост от използваната дозираща форма и начина на приложение.

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

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

Формулировките от изобретението могат да се прилагат по стандартния начин за лечение на посочените болести, като се прилагат орално, парентерално, трансмукозално (например под езика или чрез устната кухина), външно,

трансдермално, ректално, чрез инхалиране (например назално или инхалиране дълбоко в белите дробове). Парентералното приложение включва, без да се ограничава до тях, венозно, артериално, интраперитонеално, подкожно, мускулно, интра-текално и интраартикуларно. Парентерално приложение може също така да се извърши чрез техника под високо налягане като Powderject™.

За приложение през устната кухина, съставът може да бъде под формата на таблетки или лозенджии, формулирани по удобен начин. Например, таблетки и капсули за орално приложение могат да съдържат обичайни пълнители като свързващи средства (например сироп, акация, желатин, сорбитол, трагаканта, клей или нишесте или поливинилпиролidon), пълнители (например лактоза, захар, микрокристална целулоза, царевично нишесте, калциев фосфат или сорбитол), смазващи вещества (например магнезиев стеарат, стеаринова киселина, талк, полиетиленгликол или силициев диоксид), дезинтегратори (например картофено нишесте или натриев нишестен гликолат) или умокрящи средства (например натриев лаурил сулфат). Таблетките могат да са покрити съгласно известни методи, използвани в областта.

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

Такива препарати могат да бъдат и като супозитории, например съдържащи обичайни су-

позиторни бази като какаово масло или други глицериди. Съставите за инхалиране обикновено могат да бъдат под формата на разтвор, суспензия или емулсия, която да се приложи като сух прах или под формата на аерозол при използване на обичаен летлив носител, например дихлородифлуорометан или трихлорфлуорометан. Типични външни и трансдермални формулировки включват обичайни водни или неводни носители, като очни капки, кремове, мазила, лосиони и пасти или са под формата на медицински пластир, лепенка или мембрана. Допълнително, съставите от изобретението могат да се формулират за парентерално приложение чрез инжектиране или непрекъснато инфузиране. формулировките за инжектиране могат да са под формата на суспензии, разтвори или емулсии в маслен или воден носител и могат да съдържат средства подпомагащи формулирането като суспендиращи, стабилизиращи и/или диспергиращи средства. Алтернативно, активната съставка може да е под формата на прах, който да се разрежда преди употреба с подходящ носител (например стерилна, свободна от пироген вода).

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

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

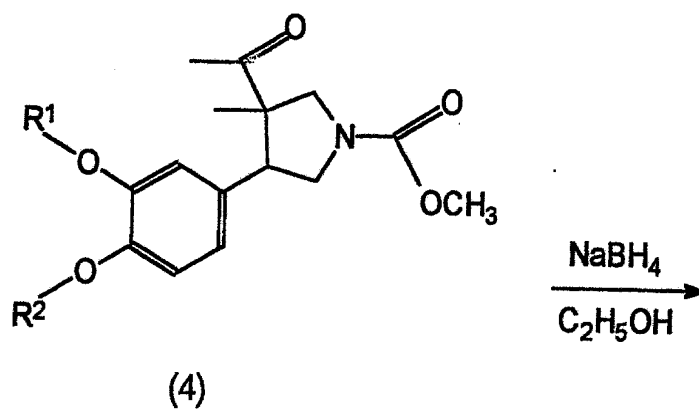
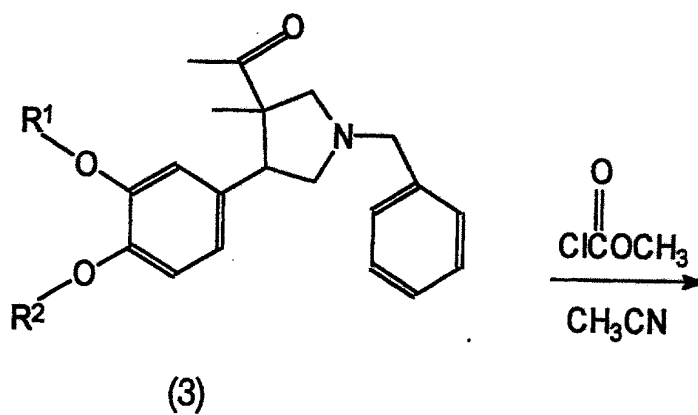
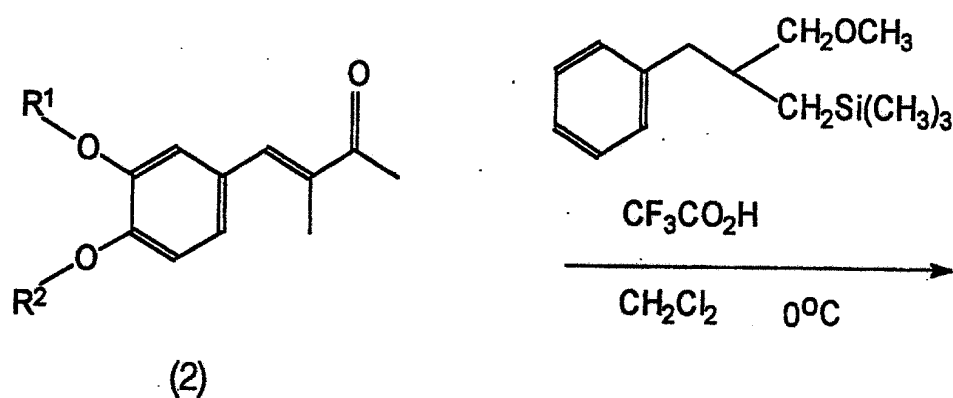
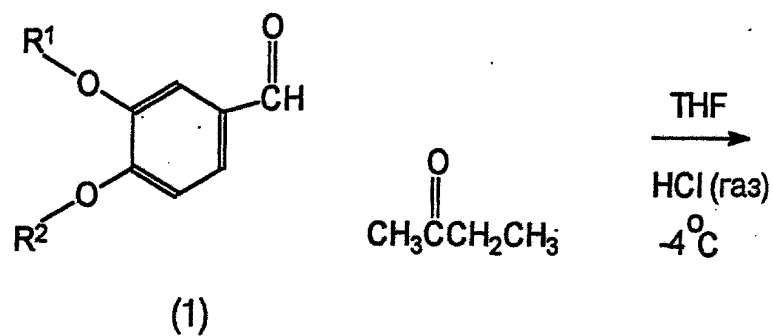
Така изобретението осигурява в по-нататъшен аспект фармацевтичен състав включващ съединение с формула (II) заедно с фармацевтично приемлив разредител или носител за него.

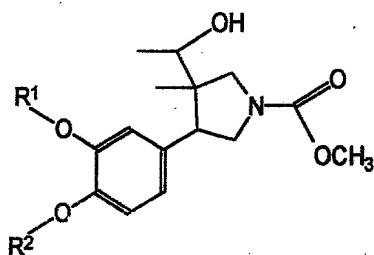
Съгласно настоящето изобретение е разработен метод за получаване на фармацевтични състави включващи съединение с формула (II) с метод включващ смесване на съединение с формула (II) заедно с фармацевтично приемлив разредител или носител.

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

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

Съединенията с обща структурна формула (II) могат да се получат например като първо дизаместен бензалдехид (1) реагира с 2-бутанон, след това се следва схемата на реакциране дадена по-долу. Други синтетични пътища са също известни и достъпни за специалистите от областта. Например виж Feldman et al., US 5 665 754, включен тук за справка, за много отделни реакции и в синтетичните методи описани при междинните съединения и примери по-нататък.



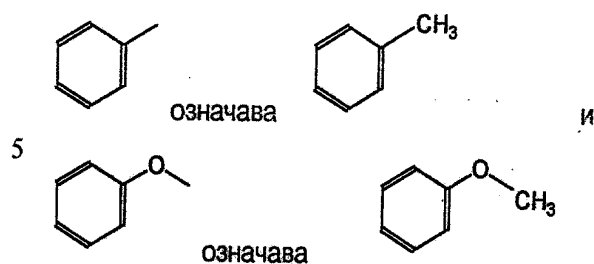


(5)

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

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

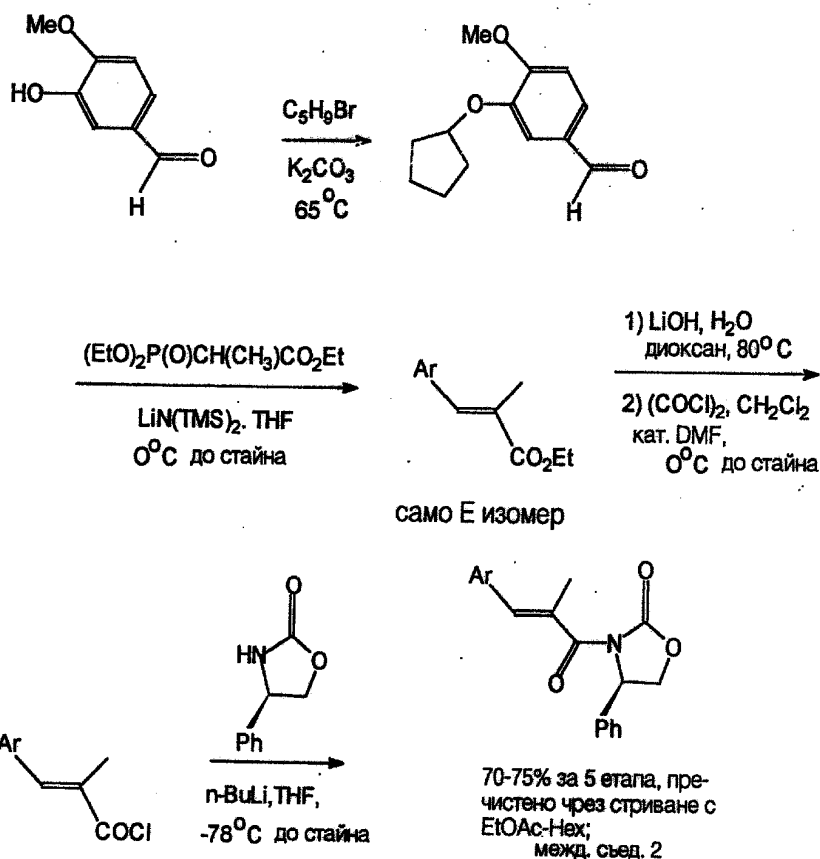
В структурите при връзка, към която няма заместител, заместителят е метил, например

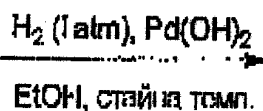
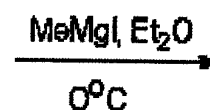
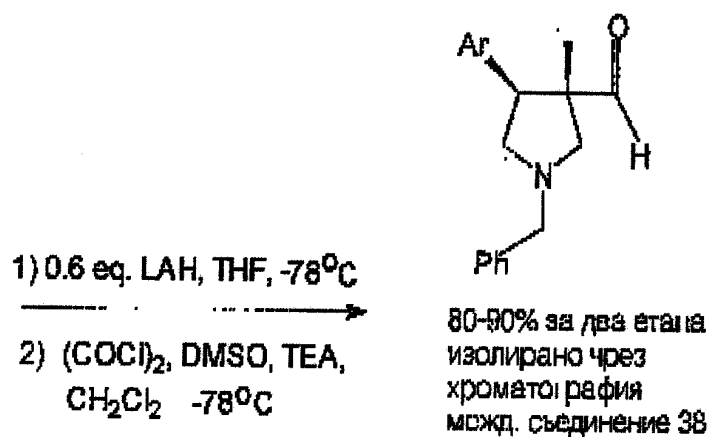
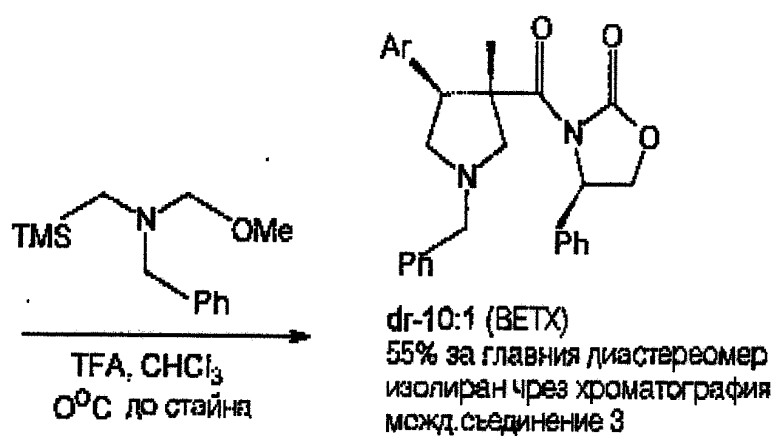


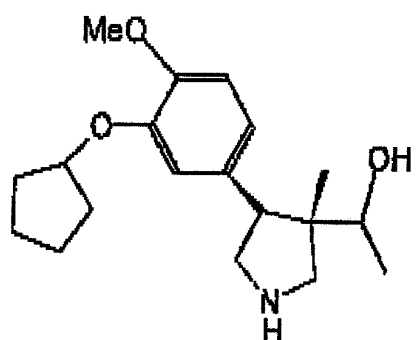
където няма дадени заместители като свързани към въглероден или азотен атом, се подразбира, че въглеродът съдържа подходящия брой водородни атоми.

Използват се също съкращения, които са добре известни на специалист от областта, например „Me“ за метил, „Oms“ за мезилат, „Ph“ за фенил, „ $CH_2Cl_2$ “ за метиленхлорид, „NaOH“ за натриев хидроксид, „EtOAc“ за етилацетат, „ $NH_4OH$ “ за амониев хидроксид, „MeOH“ за метанол, „LiOH“ за литиев хидроксид, „ $CsCO_3$ “ за цезиев карбонат, „ $H_2$ “ на газ водород, „TFA“ за трифлуороцетна киселина, „OAc“ за ацетат, „Ac“ за ацетил, „t-Bu“ за третичен бутил, „sat“ за наситен, „h“ за h, „g“ за грам, „mmola“ за милимол, „eq“ за еквивалент, „M“ за моларно и „N“ за нормална.

Обща схема за синтеза на циклопентиловите серии:

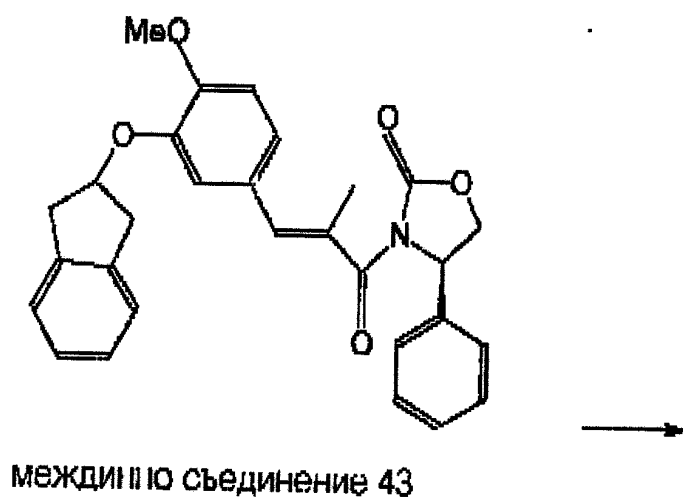
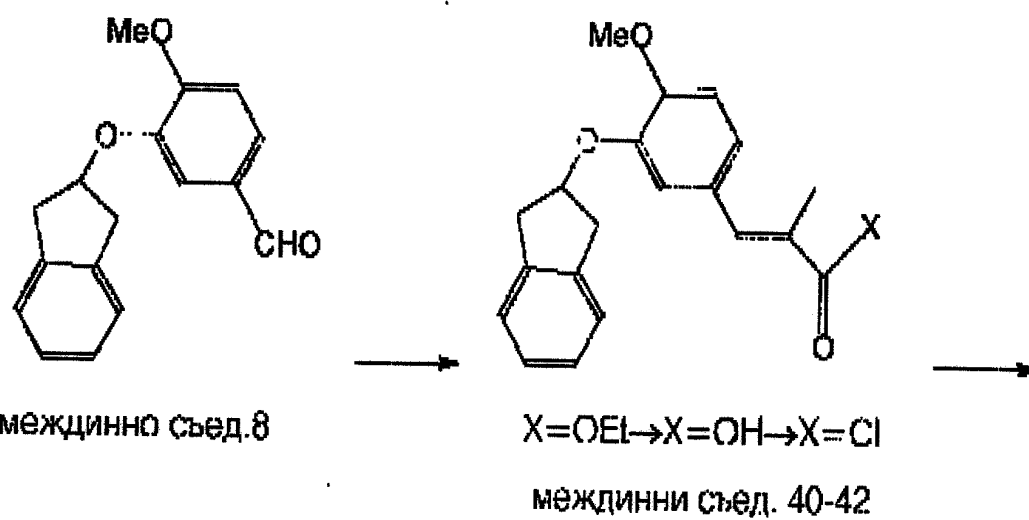


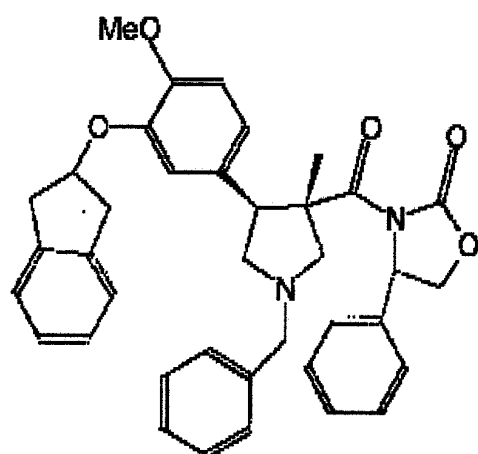




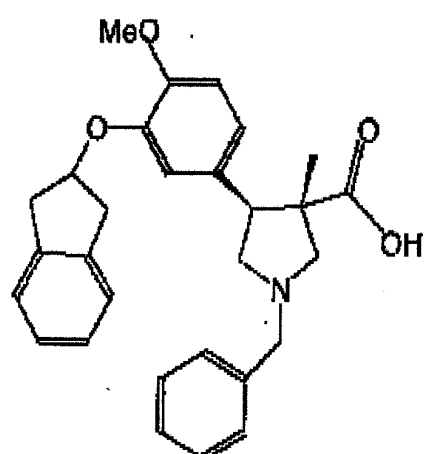
IV

Обща схема за синтеза на инданиловите серии:

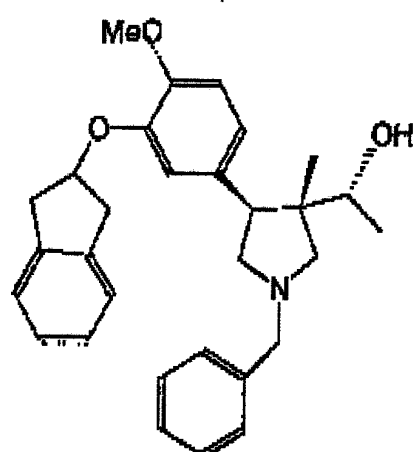




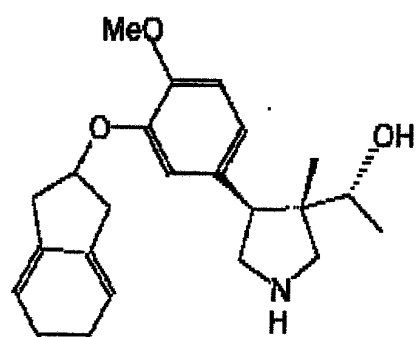
междинно съединение 44



междинно съединение 45

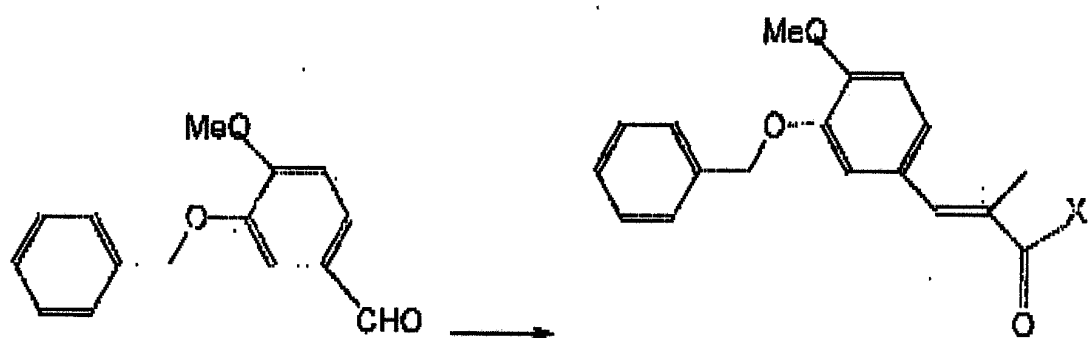


V



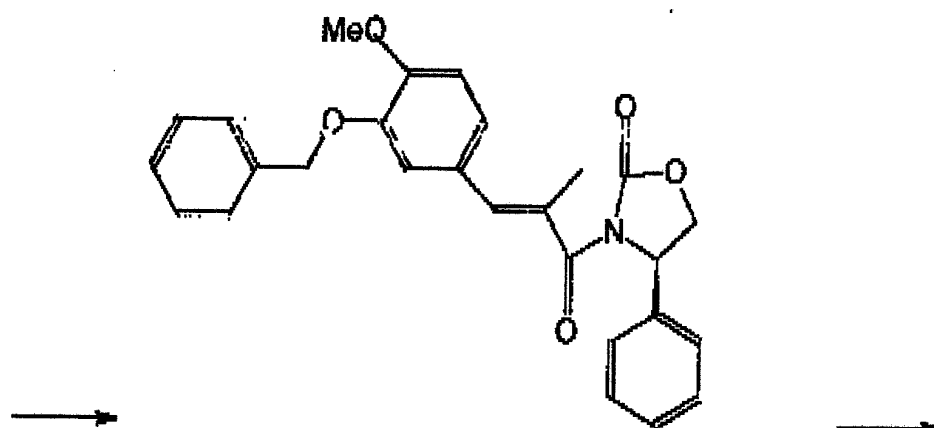
VI

Обща схема за синтеза при вариране на R<sup>1</sup> заместителите:

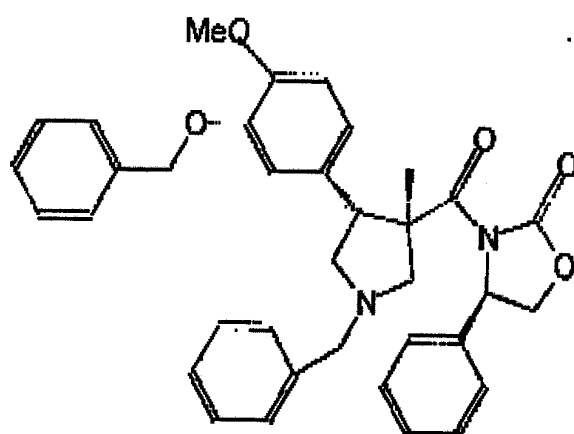


X=OEt → X=OH → X=Cl

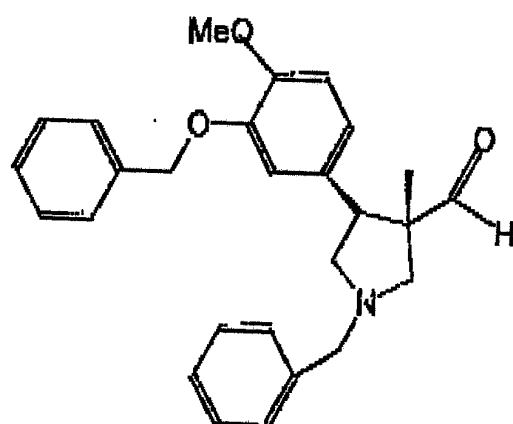
междинни съединения 46-48



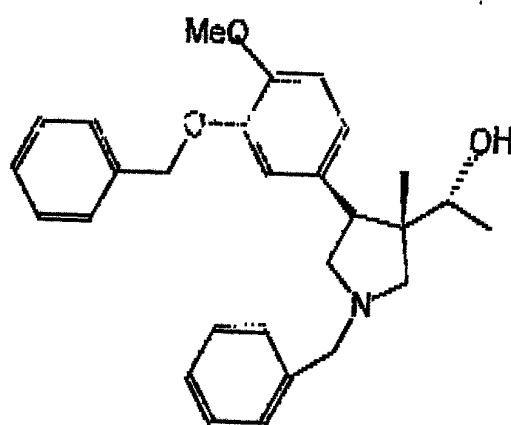
междинно съединение 49



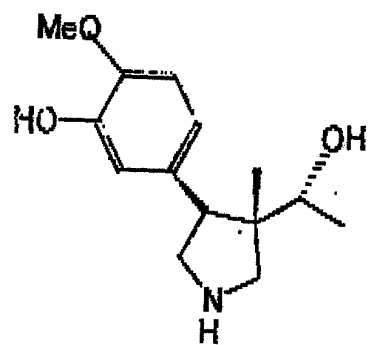
междинно съединение 50



междинно съединение 51

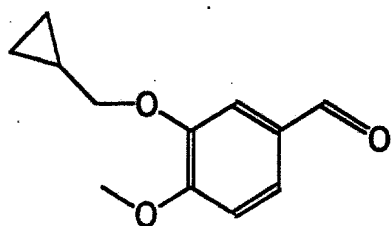


съединения VII и VIII



съединение IX

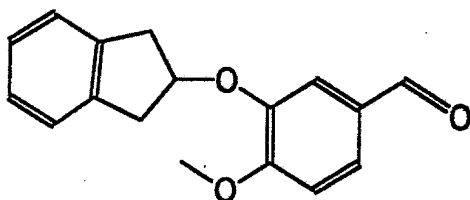
## Примери за изпълнение на изобретението



## Междинно съединение 1

3-циклопропилметокси-4-метоксибензал-  
дехид

Разтвор от 3-хидрокси-4-метоксибензал-  
дехид (400 g, 2.63 mol) и бромометилциклопро-  
пан (426 g, 3.2 mol) в 1 l диметилформамид се  
бърка с калиев карбонат (483 g, 3.5 mol) при 55°C  
3.5 h. След това се прибавя 1 l вода и сместа се  
охлажда върху лед и междинното съединение се  
отфильтрува като бяло твърдо вещество (535 g,  
99 %) m/z 207 (M<sup>+</sup>).



## Междинно съединение 2

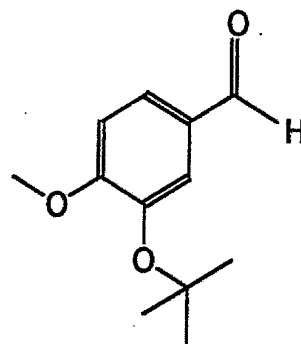
3-(индан-2-илокси)-4-метоксибензалдехид 30  
Mitsunobu метод

Разтвор на 3-хидрокси-4-метоксибензал-  
дехид (15.2 g, 100 ml, 1 eq), 2-инданол (12.1 g,  
90 mmol, 1 eq) в сух тетраhydroфуран (300 ml)  
се третира на капки с диизопропилазодикарбок-  
силат (DIAC) (19.6 ml, 100 mmol, 1 eq). Реакционната смес се бърка при кипене 16 h,  
след това се охлажда и разрежда с диетилов етер  
(500 ml). Разтворът се промива с вода (2 x 150  
ml), с 1 M NaOH (4 x 125 ml) и с наситен разтвор  
на натриев хлорид (2 x 100 ml). Суши се над нат-  
риев сулфат и се концентрира до сироп, който се  
втвърдява при престояване. Твърдото вещество  
се суспендира в диетилов етер (350 ml) и се бър-  
ка една нощ за да даде малки твърди тички.  
Твърдата фаза се отделя чрез вакуумно филтру-  
ване и се прекристализира от етанол/вода (21.4  
g). Етерният филтрат се концентрира и пречиства  
чрез мигновена хроматография върху силикагел  
7.5 x 35 cm Biotage KP-Sil колона, елуира се с с 25

% етилацетат в хептан, за да даде допълнително  
още 5 g от междинно съединение 2.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 9.85 (s,  
1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 4H),  
6.97 (d, J=8.7 Hz, 1H), 5.29 - 5.22 (m, 1H), 3.89  
(s, 1H), 3.45 (dd, J=16.7, 6.6 Hz, 2H), 3.24 (dd,  
J=16.7, 3.6 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 190.9,  
1555.5, 147.9, 149.4, 130.0, 126.9, 126.8, 124.7,  
112.1, 111.0, 78.9, 56.1, 39.7.

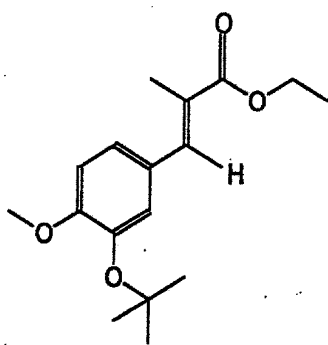


## Междинно съединение 3

3-(трет.-бутокс)-4-метоксибензалдехид

Към разтвор на изованилин. (30.4 g, 200  
mmol) в метиленхлорид (200 ml) при стайна тем-  
пература под азотна атмосфера, при бъркане се  
прибавя (2-аза-1-(трет.-бугокси)-3-метилбуг-1-  
енил) (метилетил) амин (суров 40 ml, около 200  
ml) като алкилиращо средство. На всеки 2 h се  
прибавя друг моларен еквивалент от алкилира-  
щото средство докато се прибавят общо 5  
еквивалента. Реакционната смес се оставя да се  
бърка още 16 h. ТСХ в 3/7 етилацетат/хексан  
показва, че реакцията е приключила на 80 %.  
Сместа се разрежда с метиленхлорид (500 ml)  
и се промива с 3 M NaOH (4 x 300 ml), за да се  
отстрани нереагиращия изованилин. Органичната  
фаза се суши над магнезиев сулфат, филтрува  
се и се концентрира под вакуум за да даде су-  
рово кафяво масло, което се мигновено хро-  
матографира в 3/1 хексан/етилацетат и се суши  
под вакуум за да даде чистото междинно съ-  
единение 2 (33.6 g, 54 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 9.84 (s,  
1H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.00 (d, 1 H),  
3.86 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).



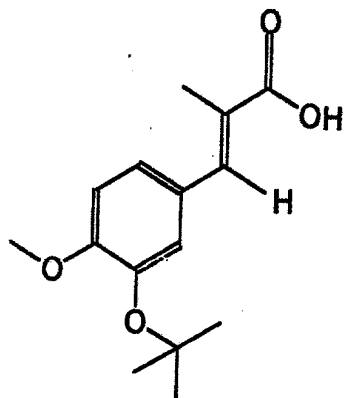
#### Междинно съединение 4

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

Метод на Horner-Emmons

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.60 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).



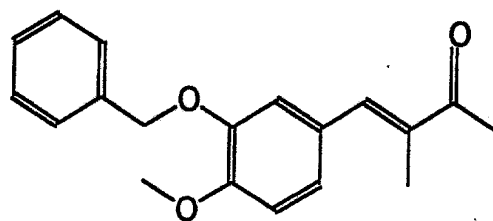
#### Междинно съединение 5

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

Метод с литиев хидроксидна хидролиза

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.66 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).



#### Междинно съединение 6

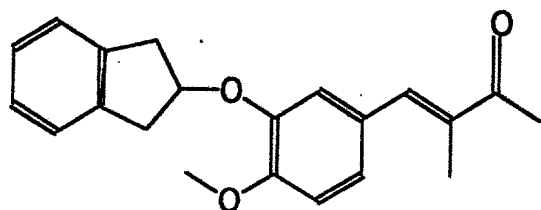
(E)-4-(3-бензилокси-4-метоксифенил)-3-метилбут-3-ен-2-он

Метод с киселинно катализирана алдолна кондензация

Разтвор на търговски достъпен 2-бензилокси-4-метокси-бензалдехид (34 g, 0.14 mol, 1 eq) и 2-бутанон (50 ml, 0.56 пдв, 4 eq) в сух тетраhydroфуран (50 ml) се охлажда до -4°C. При енергично бъркане за няколко минути през разтвора се пропуска газ хлороводород и реакционната смес затворена, се поддържа при -4°C 16 h. Сместа се излива в добре бъркан разтвор на ледено охладен, наситен разтвор на натриев бикарбонат (около 2 l). Ако е необходимо pH се нагласява на >7 с наситен разтвор на натриев бикарбонат и сместа се екстрахира с етилацетат (3 x 300 ml). Етилацетатният слой се промива с натриев бикарбонат (2 x 200 ml), с вода (2 x 200 ml) и с наситен разтвор на натриев хлорид (2 x 200 ml), суши се над натриев сулфат и се кон-

центрира до сироп. Суровата смес се пречиства чрез мигновена хроматография (силикагел, 7.5 x 36 см Biotage KP-Sil колона, елуира се с 25 % етилацетат в хептан), за да се получи междинно съединение 6 (29.1 g, 70%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.46 - 7.27 (m, 6H), 7.06 - 6.91 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.92 (d,  $J=1.1$  Hz, 3H).

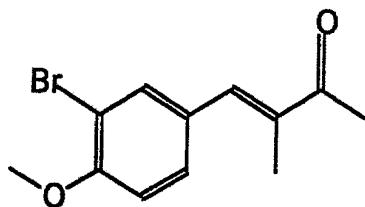


Междинно съединение 7

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

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

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

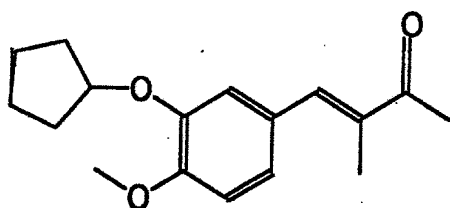


Междинно съединение 8

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

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

$^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.66 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.36 - 7.41 (m, 2H), 6.94 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.06 (d,  $J=1.1$  Hz, 3H).

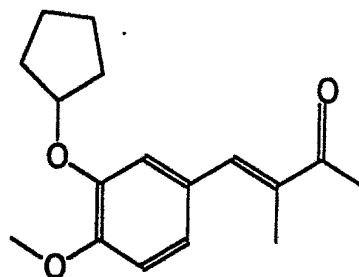


Междинно съединение 9

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

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

$^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.45 (br s, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.90 (d,  $J=8.26$  Hz, 1H), 4.81 - 4.75 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.09 (d,  $J=1.1$  Hz, 3H), 1.98 - 1.79 (m, 6H), 1.66 - 1.60 (m, 2H).



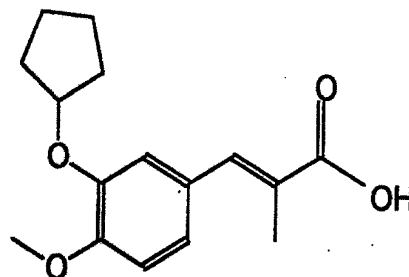
Междинно съединение 10

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

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.64 (s, 1H), 7.01 - 6.96 (c, 2H), 6.87 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.26 (q, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.81 - 1.96 (c, 6H), 1.59-1.63 (c, 2H), 1.34 (t, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно):  $\text{Da/e}$  305.3 ( $m+1$ ).



Междинно съединение 11

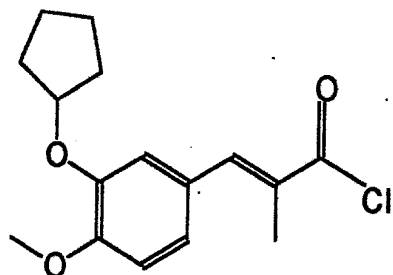
(2E)-3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-2-метил-проп-2-енова киселина

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.76 (s, 1H), 7.06 - 7.00 (c, 2H), 6.89 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.97 - 1.83 (c,

6H), 1.64 - 1.61 (с, 2H).

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



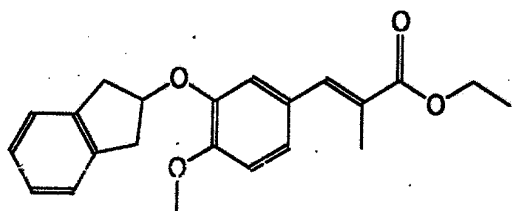
Междинно съединение 12

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

Киселинен хлориден метод

Към охладена (0°C) суспензия на междинно съединение 11 (55 g, 199 mmol) в безводен метиленхлорид (400 ml) при бъркане се прибавя в продължение на 10 min разтвор на оксалилхлорид в метиленхлорид (109 ml от 2.0 M, 218 mmol, 1.1 eq) чрез спринцовка в изсушена с калциев хлорид атмосфера. Наблюдава се енергично отделяне на мехурчета. Полученият тъмен разтвор се оставя да се бърка при 0°C 15 min. След това се прибавя през спринцовка каталитично количество диметилформамид (0.3 ml). Полученият разтвор се бърка при 0°C до преставане отделянето на мехурчета и след това се оставя да се затопли до стайна температура и се бърка една нощ (17 h). Реакционната смес се разрежда с етилацетат (500 ml) и внимателно се прибавя вода (250 ml). След енергично бъркане за 1 h, слоевете се разделят и органичният слой се промива с вода (400 ml) и солев разтвор (400 ml), суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум, за да даде междинно съединение 12 като кафяво твърдо вещество (57.5 g, 98 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.98 (s, 1H), 7.11 - 7.02 (с, 2H), 6.92 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.01 - 1.82 (с, 6H), 1.68 - 1.62 (с, 2H).

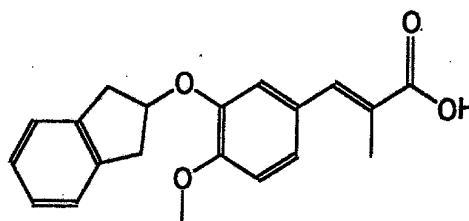


Междинно съединение 13

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.64 (d, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 4H), 7.06 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.20 (с, 1H), 4.28 (q, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.39 (dd, 2H), 3.26 (dd, 2H), 2.16 (d, 3H), 1.36 (t, 3H).

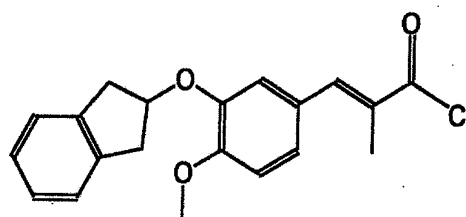


Междинно съединение 14

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O, DMSO, 400 MHz) делта: 7.56 (s, 1H), 7.25 - 7.11 (m, 5H), 7.06 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.22 (с, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.34 (dd, 2H), 3.03 (d, 2H), 2.06 (s, 3H).

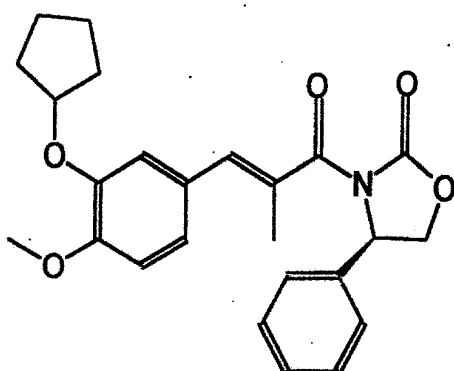


Междинно съединение 15

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 8.01 (s, 1H), 7.29 - 6.93 (m, 7H), 5.23 (с, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.42 (dd, 2H), 3.28 (dd, 2H), 2.26 (s, 3H).



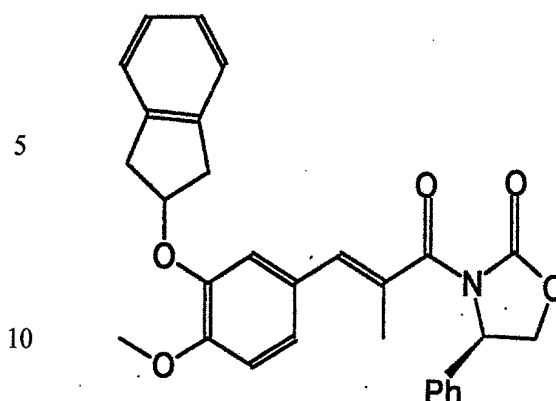
Междинно съединение 16

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

Метод за оксазолидиноново ацилиране

Към охладен (-78°C) разтвор на R-фенил оксазолидинон (10.0 g, 61.3 mmol) в сух тетра-хидрофуран (400 ml) се прибавя при бъркане раз-твор на н-бутиллитий в хексани (27 ml от 2.5 M, 1.1 eq) чрез спринцовка в азотна атмосфера. Полученият разтвор се бърка при -78°C 0.8 h, след това чрез канюла се прибавя разтвор на междинно съединение 12 (19.9 g, 67.4 mmol, 1.1 eq) в тетрахидрофуран (100 ml). След бъркане при -78°C 15 min, реакционната смес се оставя да се затопля бавно до 0°C в продължение на 40 min, през което време реакционната смес се превръща в гъста суспензия. След като се бърка при 0°C 2.5 h, към сместа се прибавя наситен воден разтвор на амониев хлорид (300 ml) и по-голямата маса от тетрахидрофурана се отстранява под вакуум. Остатъкът се екстрахира с хлороформ (3 x 700 ml) и събраните органични слоеве се промиват два пъти с вода (300 ml) и със солев разтвор (300 ml). Суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум, за да се получат около 33 g светлооранжево твърдо вещество. Веществото се суспендира в 10 % ети-лацетат в хексан (1.2 l) и се бърка енергично ед-на нощ. Получената фина утайка се филтрува вър-ху Бюхнерова фуния на вакуум, след това се су-ши под вакуум за да се получи междинно съ-единение 16 като светлокафяв прах (21.8 g, 88%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.41 - 7.37 (с, 5H), 7.06 (s, 1H), 7.01 - 6.97 (с, 2H), 6.86 (m, 1H), 5.54 (t, 1H), 4.77 - 4.73 (с, 2H), 4.29 (t, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.97 - 1.82 (с, 6H), 1.62 - 1.56 (с, 2H).

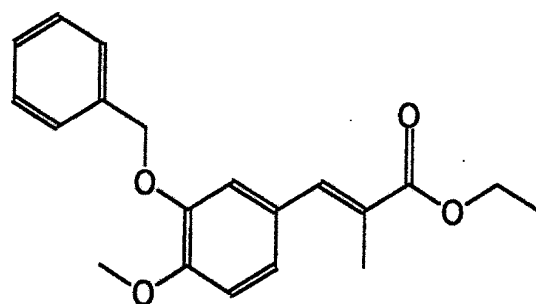


Междинно съединение 17

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.43 - 7.33 (m, 5H), 7.25 - 7.16 (m, 4H), 7.07 - 7.03 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 5.54 (dd, 1H), 5.19 (с, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.28 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.38 (dd, 2H), 3.24 (ddd, 2H), 2.19 (d, 3H).

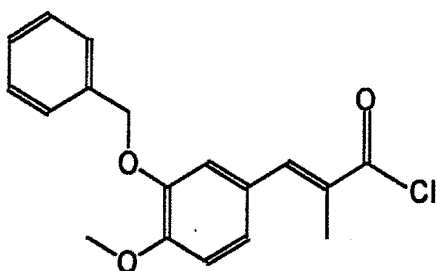


Междинно съединение 18

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.56 (s, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.36 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.24 (q, 2H), 3.92 (s, 2H), 1.98 (d, 3H), 1.33 (t, 3H).

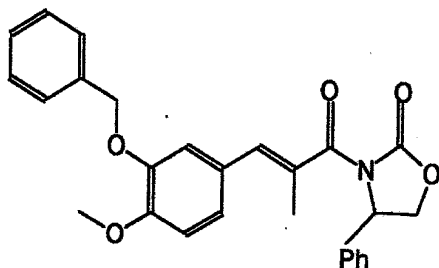


## Междинно съединение 20

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

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.91 (s, 1H), 7.47 - 7.29 (m, 5H), 7.10 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

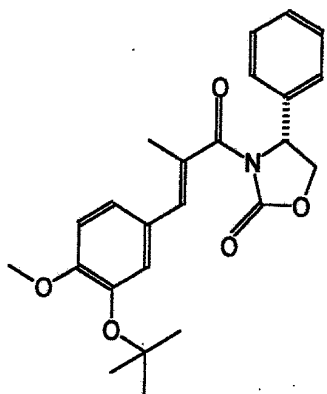


## Междинно съединение 21

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

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.44 - 7.29 (m, 11 H), 7.03 - 6.89 (m, 3H), 5.52 (dd, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.73 (dt, 1H), 4.27 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

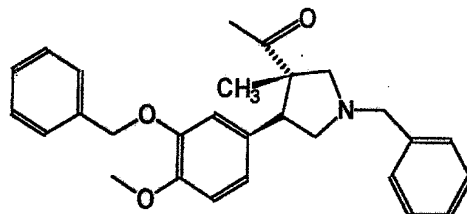


## Междинно съединение 22

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

Получава се от междинно съединение 5 (25.7 g, 97.2 mmol) по метода на оксазолидиноново ацилиране на междинно съединение 16, за да се получи междинно съединение 22 като безцветно твърдо вещество (39.8 g, количествен добив).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.42 - 7.33 (m, 5H), 7.16 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.55 (dd, 1H), 4.73 (dd, 1H), 4.26 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).



## Междинно съединение 23

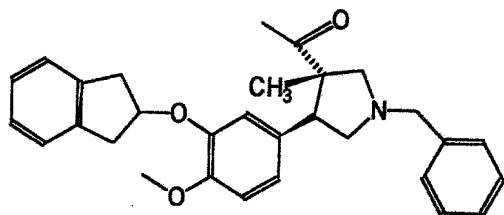
транс-(±)-1-[1-бензил-4-(3-бензилокси-4-метокси-фенил)-3-метилпирилодин-3-ил]етанон  
Азаметин илидно циклизиране

Към разтвор на междинно съединение 6 (15 g, 50.6 mmol, 1 eq) и N-(метоксиметил)-N-(триметилсилилметил)бензиламино (11.9 g, 50.6 mmol, 1 eq) в метиленхлорид (85 ml) при 0°C се прибавя на капки разтвор на TFA (1 M в метиленхлорид, 5 ml, 5.1 mmol, 0.1 eq). След бъркане на реакционната смес при 0°C 30 min, след това тя се бърка при стайна температура 16 h. Към разтвора се прибавя допълнително N-(метоксиметил)-N-(триметилсилилметил)бензиламин (6 g, 25.3 mmol, 0.5 eq), бърка се 1 h при стайна температура и се прибавя трета порция от N-(метоксиметил)-N-(триметилсилилметил)бензиламин (6 g, 25.3 mmol, 0.5 eq). Реакционната смес се концентрира и остатъкът се разтваря в етилацетат (500 ml). Разтворът се промива с 1 N HCl (2 x 60 ml с прибавен 10 ml наситен натриев хлориден разтвор), с вода (250 ml), с 1M NaOH (250 ml), с вода (250 ml), с наситен NaCl (2 x 100 ml), суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез мигновена хроматография (силикагел, 7.5 x 36 cm Biotage KP-Sil колона, елуира се с 5-10 % диетилов етер в дихлорометан), за да се получи междинно съединение 23 като бледожълт

сироп (17.4 g, 80 %).

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

<sup>13</sup>C ЯМР (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 211.3, 148.4, 147.4, 139.2, 137.2, 132.78, 128.51, 128.50, 128.3, 127.8, 127.4, 127.0, 121.6, 115.5, 111.2, 71.0, 63.8, 60.0, 59.5, 57.9, 56.0, 47.7, 25.6, 20.6.

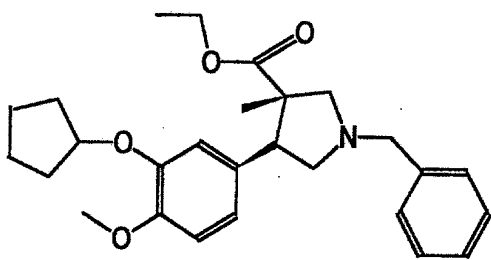


Междинно съединение 24

транс-(±)-1-(1-бензил-4-[3-(индан-2-илокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-3-ил]етанол

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

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



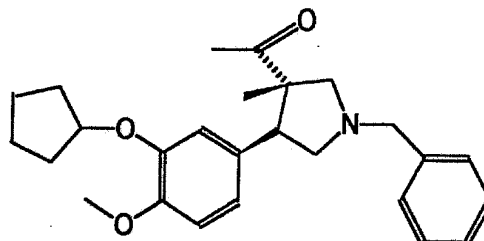
Междинно съединение 25

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.39 - 7.23 (m, 5H, aromatic), 6.91 (s, 1H, aromatic), 6.78 (m,

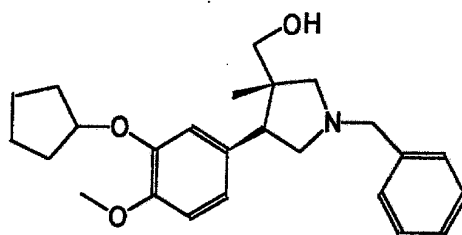
2H, aromatic), 4.75 (m, 1H), 4.18 (q, 2H, OEt), 3.86 (m, 1H), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 3.62 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 3.20 (d, 1H, J=9.5 Hz), 3.01 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.51 (d, 1H, J=9.5 Hz), 1.93 - 1.58 (m, 8H, cyclopentyl), 1.28 (t, 3H, OEt); 0.9 (s, 2H, CH<sub>3</sub>).



Междинно съединение 26

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

Получава се съгласно метода описан в US 5 665 754.



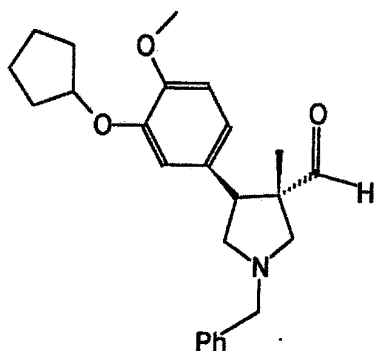
Междинно съединение 27

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

Към разтвор на междинно съединение 25 (9.32 g, 21.3 mmol) в сух толуен (10 ml) при 0°C, при бъркане се прибавя диизобутилалуминиев хидрид (64 ml, 1.0M в метиленхлорид, 63.9 mmol). Сместа се бърка 30 min при 0°C и след това при стайна температура 1 h. Накрая се прибавя метанол (20 ml). След това се прибавя 1.0 N хлороводороден разтвор (100 ml) и сместа се бърка нови 30 min. Фазите се разделят и водната фаза се екстрахира с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 ml). Органичните фази се промиват с наситен разтвор на амониев хлорид, сушат се над безводен натриев сулфат и се концентрират за да дадат бледожълт продукт (8.28 g, 98% добив).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.31 - 7.14 (m, 5H, aromatic), 6.78 - 6.71 (m, 3H, aromatic), 4.76 - 4.73 (br m, 1H), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 - 3.55 (m, 3H), 3.47 - 3.10 (m, 3H), 2.92 (d, 1H, J=9.2 Hz), 2.62 (m, 1H), 3.35 - 2.33

(m, 2H), 1.89 - 1.58 (m, 8H, cyclopentyl), 0.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

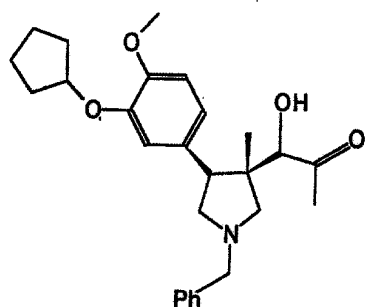


Междинно съединение 28

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 9.63 (s, 1H, CHO), 7.34 - 7.21 (m, 5H, aromatic), 6.78 - 6.68 (m, 3H, aromatic), 4.73 (br m, 1H), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.78-3.61 (m, 3H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.86 - 2.81 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 2H), 1.87 - 1.59 (m, 8H, cyclopentyl), 0.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

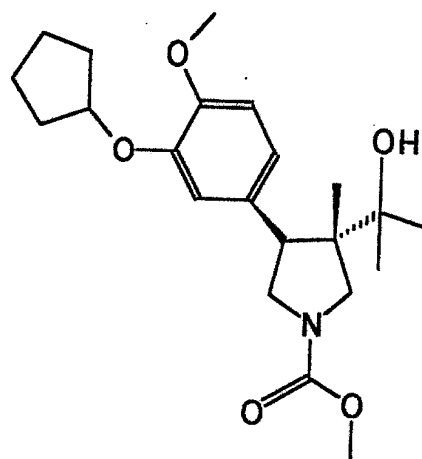


Междинно съединение 29

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.34 - 7.27 (m, 5H, aromatic), 6.77 - 6.68 (m, 3H, aromatic), 4.75 - 4.72 (br m, 1H), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 - 3.57 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 2.99 (d, 1H, J=9.2 Hz), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.39 (d, 1H, J=9.2 Hz), 2.25 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.94 - 1.59 (m, 8H, cyclopentyl), 0.69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

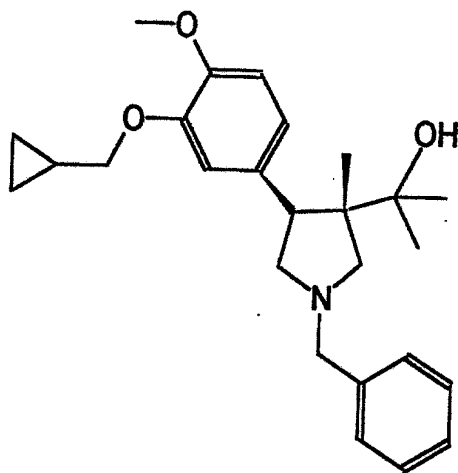


Пример 1

Метиллов естер на (±)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-(1-хидрокси-1-метил-етил)-3-метилпириролидин-1-карбоксилна киселина

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

<sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 6.83 - 6.77 (m, 3H, aromatic), 4.75 - 4.74 (br. m, 1H), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 - 3.50 (m, 4H), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.37 - 3.25 (m, 1H), 1.96 - 1.59 (m, 8H, cyclopentyl), 1.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.07 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).



Междинно съединение 30

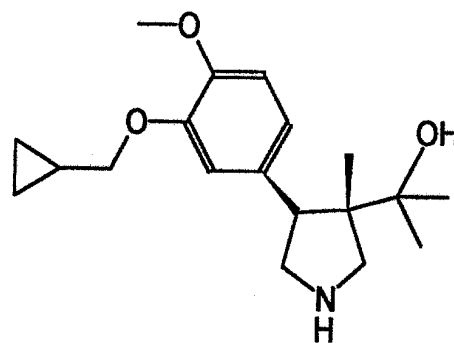
2-[1-бензил-4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метокси-фенил)-3-(S)-метоксипириролидин-3-ил] пропан-2-ол

Междинно съединение 33 (0.992 g, 2.52 mmol) се разтваря в тетраhydroфуран (7.5 ml) и разтворът се охлажда до 0°C. Прибавя се метилмагнезиев йодид (3.0 М в етер, 2.52 ml, 7.6 mmol) и реакционната смес се бърка при 0°C 1.5 h. Към реакционната смес се прибавя наситен разтвор на амониев хлорид и се концентрира под вакуум. Остатъкът се разрежда с етилацетат и органич-

ният слой се промива три пъти с наситен разтвор на натриев бикарбонат и с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум (0.96 g, 93%).

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

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



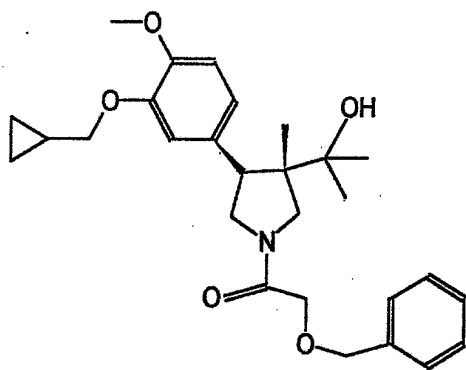
Междинно съединение 31

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 6.83 - 6.79 (m, 3H), 3.86 - 3.80 (m, 5H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.57 - 3.51 (m, 2H), 3.22 - 3.17 (m, 1H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 1.34 - 1.21 (m, 7H), 0.69 (s, 3H), 0.66 - 0.60 (m, 2H), 0.37 - 0.33 (m, 2H).

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



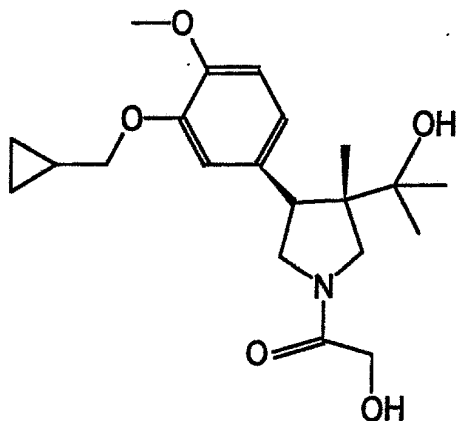
Междинно съединение 32

2-бензилокси-1-[4-(8)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(1-хидрокси-1-метилетил)-3-(S)-метилпиролидин-1-ил] етанон

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

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

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



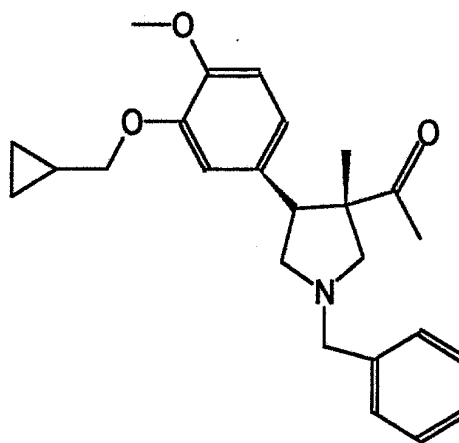
## Пример 2

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

Междинно съединение 32 (21 mg, 45 micromol) се разтваря в етанол (95 %, 2 ml) и се третира с катализатор на Pearlman (20% Pd(OH)<sub>2</sub> върху въглен, 20 mg). Разтворът се подлага на 1 ат водород за 20 h. Катализаторът се отстранява чрез филтруване и разтворът се концентрира под вакуум, за да се получи съединението от пример 2 (15 mg, 88%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 6.87 - 6.80 (m, 3H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 3.89 - 3.62 (m, 9H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 3.13 - 2.87 (m, 2H), 1.35 - 1.01 (m, 10H), 0.67 - 0.61 (m, 2H), 0.39 - 0.33 (2H).

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



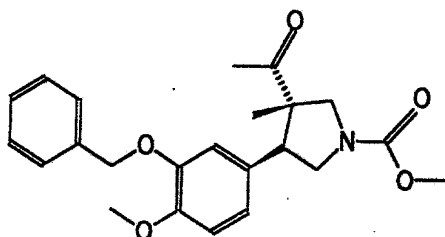
Междинно съединение 33

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

Оксалилхлорид (2.0 M в метиленхлорид, 1.35 ml, 2.7 mmol) се прибавя към метиленхлорид (4 ml) и разтворът се охлажда до -60°C. Бавно се прибавя разтвор на DMSO (0.36 ml, 5.0 mmol) в метиленхлорид (1.5 ml). Разтворът се бърка 5 min и след това към разтвора се прибавя междинно съединение 66 (1.06 g, 2.7 mmol), разтворено в метиленхлорид (7.5 ml). Реакционната смес се бърка 30 min при -60°C и се прибавя триетиламин (1.9 ml). Сместа се оставя да се затопли до стайна температура, разрежда се с вода и след като се бърка няколко минути енергично, слоевете се разделят. Органичният слой

се промива три пъти с 1 N HCl, три пъти с 6 % натриев бикарбонат, след това се суши над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Междинното съединение 33 се отделя и се използва без по-нататъшно пречистване (0.992 g, 5 93%).

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



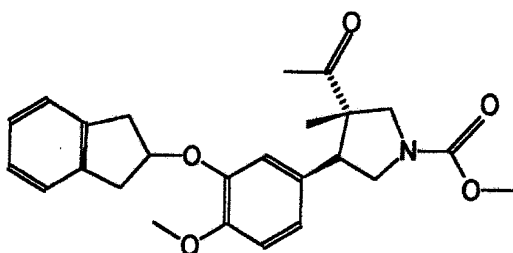
Междинно съединение 34

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

Разтвор на междинно съединение 23 (17.4 g, 20 40.5 mmol, 1 eq) в ацетонитрил (150 ml) се третира с метил хлороформиат (15.6 ml, 202.5 ml, 5 eq) и се бърка 1 h при кипене. Реакционната смес се концентрира, остатъкът се пречиства чрез мигновена хроматография (силикагел, 7.5 x 36 cm 25 Biotage KP-Sil колона, елуиране с 50-60 % етилacetat в хептан), за да се получи междинно съединение 34 като безцветен сироп (13.7 g, 85 %).

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

<sup>13</sup>C ЯМР (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 210.0/ 35 209.8, 155.2, 149.0, 147.5, 137.0, 130.0, 128.5, 127.8, 127.2/127.1, 121.2/121.0, 114.9/114.8, 111.5, 70.9, 58.1/57.2, 55.9, 54.4/54.0, 52.5, 50.0, 48.4/48.0, 26.3, 17.5.



Междинно съединение 35

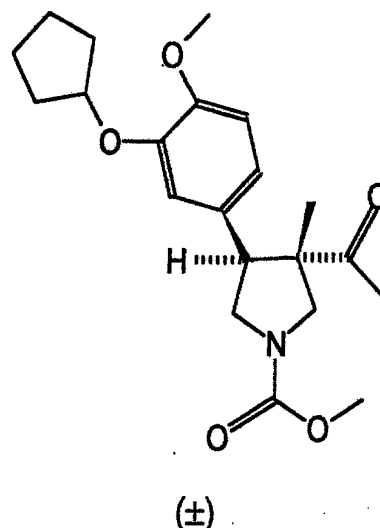
Метил естер на транс-(±)-3-ацетил-4-[3-(индан-2-илокси)-4-метокси-фенил]-3-метилпи- 50

ролидин-1-карбоксилна киселина

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

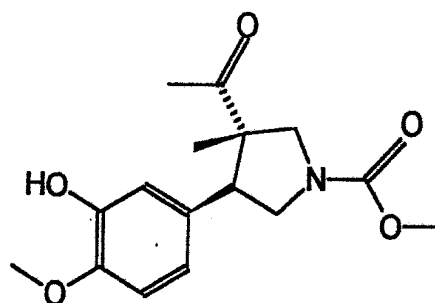
<sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.24 - 7.16 (m, 4H), 6.82 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.75 - 6.72 (m, 2H), 5.18 - 5.10 (m, 1H), 3.91 (t, J=11.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 - 3.65 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.42 - 3.16 (m, 5H), 2.17 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 210.1/ 15 209.9, 155.3, 149.4, 146.9/146.8, 140.5/140.4, 130.5/130.5, 126.7, 124.7, 121.3/121.1, 116.1/115.8, 111.9, 79.2, 58.2/57.4, 55.9, 54.7/54.2, 52.6, 50.2/50.0, 48.5/48.1, 39.7, 26.6/26.5, 17.8.



Междинно съединение 36

Метил естер на транс-(±)-3-ацетил-4-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-3-метилпиролидин-1-карбоксилна киселина. Получава се съгласно метода описан в US 5 665 754. Получава се рацемичната форма на междинно съединение 36.



Междинно съединение 37

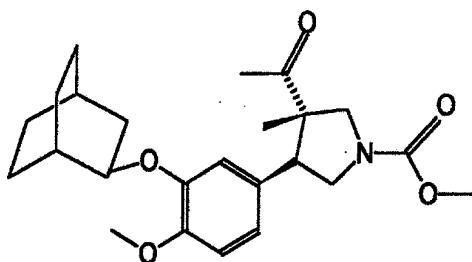
Метил естер на транс-(±)-[3-ацетил-4-

(3-хидрокси-4-метоксифенил)-3-метил]пиролидин-1-карбоксилна киселина

Разтвор на междинно съединение 34 (8.7 g, 21.9 mmol) в етанол (50 ml) се разклаща 16 h под водород (50 фунта/инч<sup>2</sup>) в присъствието на катализатор паладий върху въглен (0.5 g, 10 % PD/C). Катализаторът се отфильтрува през тампон от диатомична пръст и след това през мембранен филтър, филтратът се концентрира под вакуум, за да даде междинното съединение 37 като безцветен сироп (6.5 g, 97 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 6.79 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.63 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.04 (br s, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75/3.73 (2s, 3H), 3.74-3.59 (m, 3H), 3.36/3.26 (1d, J = 11.2/11.0 Hz, 1H), 2.17/2.15 (2s, 3H), 1.01 (s, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 210.0/209.8, 155.3, 145.9/145.8, 145.5/140.4, 131.2/130.8, 119.9, 114.5, 110.6, 58.1/57.2, 55.8, 54.4/53.9, 52.5, 50.3/50.1, 48.4/48.0, 26.3, 17.6.



#### Междинно съединение 38

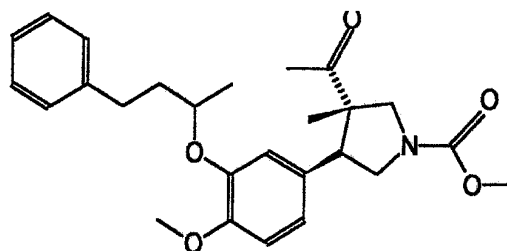
Метил естер на екзо-3-(бицикло[2.2.1]хепт-2-ил-окси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-1-карбоксилна киселина

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

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

<sup>13</sup>C ЯМР (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 210.5/210.3, 155.7, 149.6, 147.4, 130.8/130.76, 130.3, 120.9/120.7/-120.5, 115.66/115.4/115.3/115.2, 112.2, 81.5, 58.6/-57.8, 56.4, 54.9/54.6, 52.9, 50.6/50.5, 49.1/49.0/-48.7, 41.5, 40.4, 35.8/35.7,

28.8, 26.9/26.8, 24.7/-24.6, 18.2.



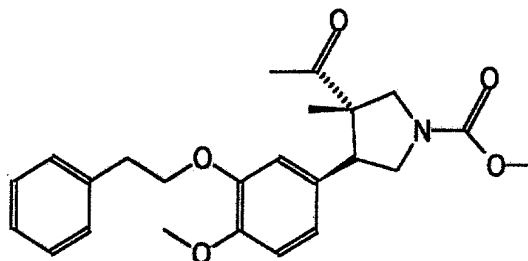
#### Междинно съединение 39

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.29 - 7.15 (m, 5H), 6.82 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.72 - 4.43 (m, 2H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 3.94 - 3.59 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (br s, 3H), 3.36/3.27 (2 dd, J = 11.2, 3.0/10.9, 3.9 Hz, 1H), 2.88 - 2.69 (m, 2H), 2.18 - 2.06 (m, 4H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.33/1.31 (26, J=2.3/2.3 Hz, 3H) 1.01/0.99 (2s, 3H),

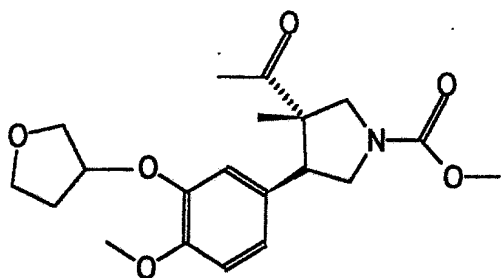
<sup>13</sup>C ЯМР (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 209.9, 155.4, 149.8, 147.1, 141.9, 130.4/129.9, 128.5, 128.4, 125.8, 121.2, 116.9, 111.9, 74.8, 58.1/57.3, 55.9, 54.6/54.3, 52.6, 50.2/50.1, 48.6/48.2, 38.1, 31.8, 26.6, 19.9, 17.7.



#### Междинно съединение 40

Метил естер на транс-(+)-3-ацетил-4-(4-метокси-3-фенетилокси-фенил)-3-метилпиролидин-1-карбоксилна киселина. Получава се по метода на Mitsunobu на междинно съединение 2 от междинно съединение 37 и 2-фенилетанол.

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



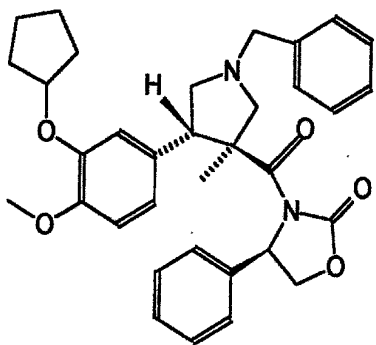
#### Междинно съединение 41

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

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

$^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.85 - 6.63 (m, 3H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.07 - 3.62 (m, 8H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.39/3.29 (2d,  $J = 11.2/10.2$  Hz, 1H), 2.19-2.14 (m, 5H), 1.02 (brs, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 210.0/209.9, 155.4, 129.5, 146.5, 130.0, 121.6/121.5, 116.5/116.4/116.3, 112.0, 111.0, 78.9, 73.0, 67.2, 58.1/57.3, 55.9, 54.7/54.3, 52.6, 50.1/50.0, 48.4/48.0, 33.0, 26.6, 17.8.



#### Междинно съединение 42

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

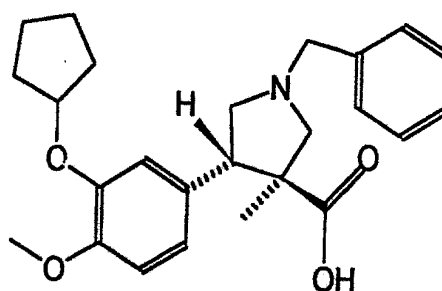
Към охладена ( $-4^\circ\text{C}$ ) суспензия на ацил оксазолидинон (9.30 g, 22.8 mmol) и N-(метоксиметил)-N-(триметилсилилметил)бензиламин (11.7 ml, 45.6 mmol, 2 eq) в хлороформ (65 ml) се прибавя разтвор на TFA в хлороформ (4.6 ml, 1.0 M, 4.6 mmol, 0.2 eq) чрез спринцовка в атмосфера на азот. Получената суспензия се бърка при около  $0^\circ\text{C}$  4 h, след това при около  $15^\circ\text{C}$  (водна баня) една нощ. Полученият мътен разтвор след това отново се охлажда до  $-4^\circ\text{C}$ ,

прибавя се допълнителна порция от N-(метоксиметил)-N-(триметилсилилметил)бензиламин (5.9 ml, 22.8 mmol, 1 eq) чрез спринцовка и се бърка още 5 h, през което време реакционната смес става хомогенна. ТСХ (5 % диетилов етер в метиленхлорид) показва, че реакцията се протекла цялостно. По-голямата lt от хлороформа се отстранява под вакуум и остатъкът се разрежда с етилацетат (250 ml) и се промива последователно с (N воден HCl (2 x 50 ml), 1 N воден NaOH (50 ml) и със солев разтвор (50 ml). Органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум, за да се получи оранжево полутвърдо вещество (13.9 g). Пречистване чрез мигновена хроматография върху силикагел (2 % етер в метиленхлорид) дава главния диастереомер като бяло шуплесто вещество (8.25 g, 65 %).

Диастереомерна селективност около 10:1 (BETX).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.42 - 7.21 (c, 10H), 6.95 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 5.55 (dd, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.10 (dd, 1H), 3.93 (t, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.56 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.64 (d, 1H), 2.48 (m, 1 H), 1.85 - 1.78 (c, 2H), 1.75 - 1.61 (c, 4H), 1.57 - 1.53 (c, 2H), 0.96 (s, 3H).

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



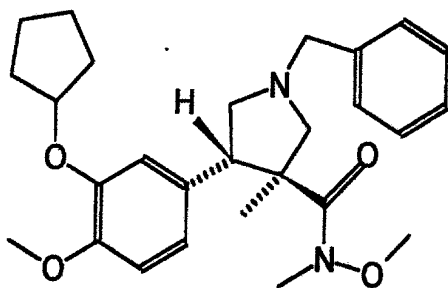
#### Междинно съединение 43

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

Суспензия от литиев пероксид (0.5 g, 10.8 mmol) във вода - тетраhydroфуран (1:1, 6 ml) се прибавя към разтвор на междинно съединение 42 (3.0 g, 5.4 mmol) във вода-тетрахидрофуран (3:1, 30 ml) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфера на азот. Суспензията се разтваря веднага. След 1 h бъркане при  $0^\circ\text{C}$  се прибавя воден разтвор на натриев сулфит (1.5 N, 12 ml) за изолиране на из-

лишъка от пероксид и тетраhydroфурана се регенерира под вакуум. Алкалният остатък се екстрахира с три порции от по 30 мл метиленхлорид. Водната фаза се подкислява до рН 1 с воден 1.0 НСl разтвор и се екстрахира три пъти по 30 мл диетилов етер. Етерните екстракти се сушат над натриев сулфат, концентрират се под вакуум и се използват без допълнително пречистване.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 10.73 (br s, 1H, COOH), 7.69 (br s, 2H, aromatic), 7.38 - 7.36 (m, 3H, aromatic), 6.78 (s, 1H, aromatic), 6.69 (m, 2H, aromatic), 4.71 (br s, 1H), 4.51 - 4.48 (m, 2H), 4.21 - 4.11 (br s, 2H), 4.08 - 3.88 (be s, 1H), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.54 (br. s, 1H), 3.1 (br. s, 1H), 1.83 - 1.52 (m, 8H, cyclopentyl), 1.05 (br. s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

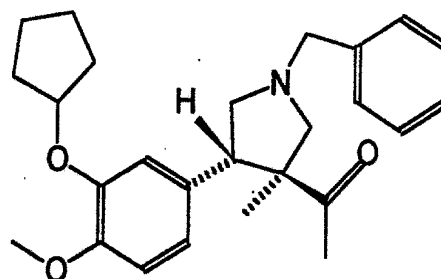


Междинно съединение 44

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

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

$^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.4 - 7.3 (m, 5H, aromatic), 7.06 (d, 1H,  $J=1.7$  Hz, aromatic), 6.89 (dd, 1H,  $J=8.3$  Hz, aromatic), 6.73 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz, aromatic), 4.77 - 4.75 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 1H), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.81 - 3.71 (m, 2H), 3.60 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.21 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.96 (d, 1H,  $J=9.6$  Hz), 2.91 (m, 1H), 2.78 (d, 1H,  $J=9.6$  Hz), 2.77 (m, 1H), 2.04 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.92 - 1.59 (m, 8H, cyclopentyl), 0.94 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

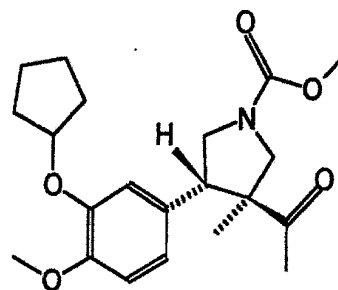


Междинно съединение 45

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

Към разтвор на междинно съединение 44 (0.17 g, 0.43 mmol) в тетраhydroфуран (8 ml) охладен до  $-78^\circ\text{C}$  и се прибавя метилитий (1.5 M в тетраhydroфуран, 0.315 ml, 0.47 mmol) в атмосфера на азот. Разтворът се бърка 40 min при  $-78^\circ\text{C}$ , след това се прибавя студен наситен воден разтвор на амониев хлорид (8 ml). Прибавя се смес от хексани/метиленхлорид (3:1, 8 ml) при енергично бъркане. След по-нататъшно разреждане с още хексани/метиленхлорид (3:1, 10 ml), се прибавя солев разтвор (10 ml) и двата слоя се разделят. Водният слой се промива с метиленхлорид (8 ml) и събраните органични екстракти се промиват със солев разтвор, сушат се над натриев сулфат, филтруват се и се концентрират под вакуум до маслен продукт (154 mg, 89 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.39 - 7.24 (m, 5H, aromatic), 6.82 - 6.70 (m, 3H, aromatic), 4.74 (brs, 1H), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.78 - 3.58 (m, 3H), 3.14 (d, 1H,  $J=9.7$  Hz), 3.05 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.40 (d, 1H,  $J=9.7$  Hz), 2.23 (s, 3H, CH), 1.92 - 1.59 (m, 8H, cyclopentyl), 0.83 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).



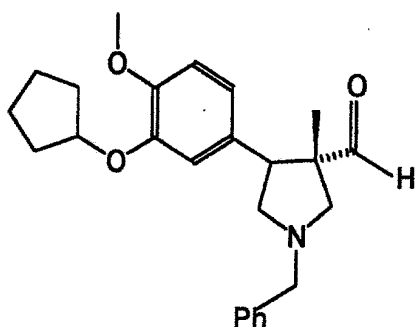
Междинно съединение 46

Метил естер на (3S,4S)-3-ацетил-4-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-3-метилпи-

ролидин-1-карбоксилна киселина

Към разтвор на междинно съединение 45 (0.154 g, 0.38 mmol) в безводен ацетонитрил (10 ml) при бъркане се прибавя метил хлороформат (0.146 ml, 1.89 mmol). Разтворът се нагрява до 80°C и се кипи 3 h. След това разтворът се охлажда до стайна температура и се концентрира под вакуум. Пречиства се чрез обратно-фазова ВЕТХ, за да се получи междинно съединение 46 като масло (93 mg, 65 %). Специфично въртене:  $[\alpha]_{25}^{23} = +2.5$  (c=1.0, EtOH).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 6.8 (d, 1H, J=8.0 Hz, aromatic), 6.66 (d, 1H, J=8.0 Hz, aromatic), 6.66 (s, 1H, aromatic), 4.73 (s, 1H), 3.95 - 3.64 (m, 4H), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.57 and 3.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.17 and 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.92 - 1.59 (m, 8H, cyclopentyl), 1.03 and 1.02 (s, 3H, CH).



Междинно съединение 47

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

Общ оксазолидинон редукционен/оксидационен метод

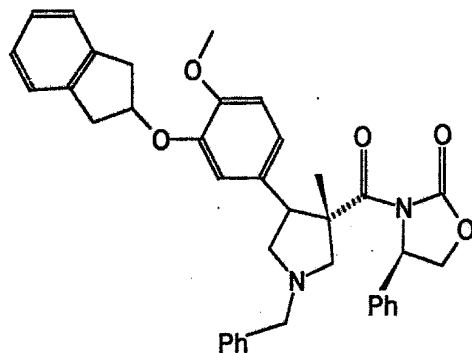
Към охладен (-78°C) разтвор на междинно съединение 42 (15.09 g, 27.2 mmol) в толуен (250 ml) при бъркане се прибавя разтвор на литиево-алуминиев хидрид в тетраhydroфуран (16.3 ml от 1.0 M, 16.3 mmol, 0.6 eq) чрез спринцовка в атмосфера на азот. Полученият разтвор се оставя да се бърка при -78°C 2 h, след което охлаждащата баня се отстранява. Към сместа се прибавя последователно вода (0.62 ml), 15 % воден NaOH (0.62 ml) и вода (1.9 ml). Получената смес се оставя да се затопли до стайна температура, бърка се 30 min, разрежда се с диетилов етер (500 ml) и се суши над магнезиев сулфат. След филтруване и концентриране под вакуум се получава алкохола (с присъствие на известно ко-

личество алдехид) като полутвърдо вещество (14.8 g). Това вещество се използва веднага без допълнително пречистване.

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

<sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 9.64 (s, 1H), 7.378 - 7.26 (c, 5H), 6.78 - 6.76 (c, 2H), 6.70 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.64 - 3.62 (c, 2H), 3.18 - 3.13 (c, 2H), 2.84 (t, 1H), 2.41 (d, 1H), 1.94 - 1.83 (c, 6H), 1.63 - 1.59 (c, 2H), 0.74 (s, 3H).

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

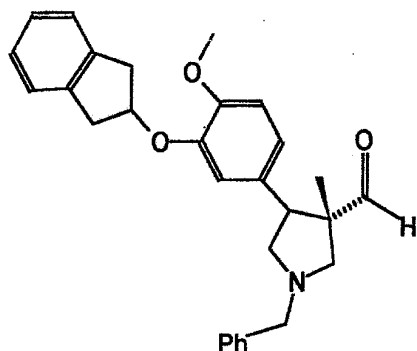


Междинно съединение 48

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

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.45 - 7.12 (m, 15H), 6.95 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.54 (dd, 1H), 5.17 (c, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.22 (dd, 1H), 4.11 (t, 1H), 3.84 - 3.60 (m, 5H), 3.51 (d, 1H), 3.37 (dt, 2H), 3.21 (dd, 2H), 2.90 (d, 1H), 2.85 (dd, 1H), 2.76 (dd, 1H), 1.12 (s, 3H).

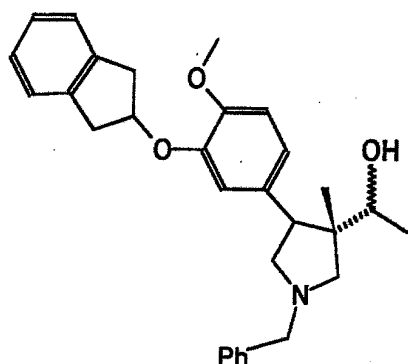


Междинно съединение 49

(3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метокси-фенил)-3-метил-1-бензилпиридин-3-карбалде-хид

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 9.65 (s, 1H), 7.36 - 7.17 (m, 9H), 6.84 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 5.16 (c, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (d, 1H), 3.68 - 3.63 (c, 1H), 3.40 - 3.31 (m, 2H), 3.24 - 3.13 (m, 2H), 2.85 (dd, 1H), 2.43 (d, 1H), 0.77 (s, 3H).

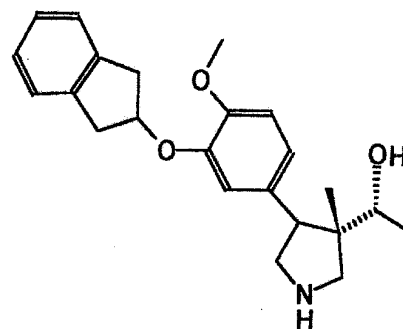


Междинно съединение 50

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

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.39 - 7.17 (m, 9H), 6.84 - 6.77 (m, 3H), 5.17 (c, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 - 3.57 (m, 4H), 3.38 - 3.19 (m, 5H), 3.11 (d, 1H), 2.57 (t, 1H), 2.12 (d, 1H), 1.15 (d, 3H), 0.51 (s, 3H).

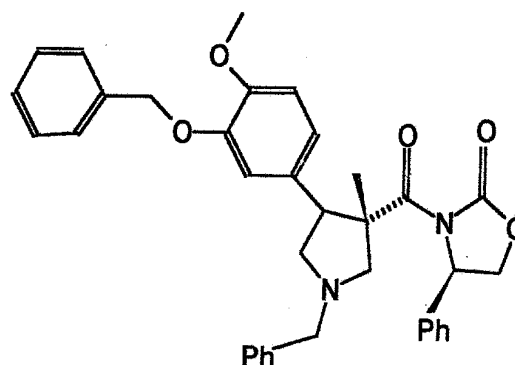


Междинно съединение 51

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

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.26 - 7.16 (m, 4H), 6.81 (s, 3H), 5.19 (c, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 3.44 - 3.17 (m, 8H), 2.66 (d, 1H), 2.51 (br s, 1H), 1.18 (d, 3H), 0.63 (s, 3H).



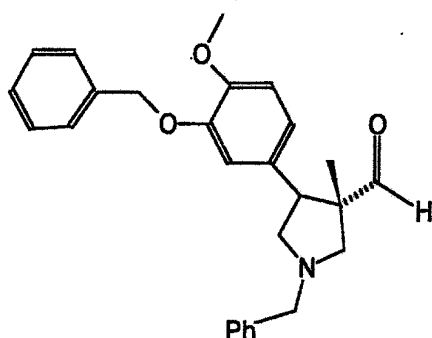
Междинно съединение 52

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

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.49 - 7.23 (m, 15H), 7.09 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.49 (dd, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.66 (t, 1H),

4.19 (dd, 1H), 4.09 (t, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (q, 2H), 3.51 (d, 1H), 2.85 - 2.79 (m, 2H), 2.69 (dd, 1H), 0.99 (s, 3H).



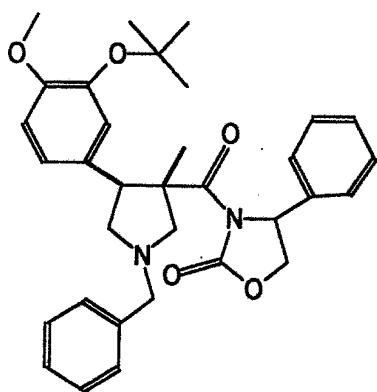
#### Междинно съединение 53

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 9.56 (s, 1H), 7.43 - 7.22 (m, 10H), 6.79 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.14 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (d, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.57 (d, 1H), 3.13 - 3.08 (m, 2H), 2.73 (dd, 1H), 2.30 (d, 1H), 0.58 (s, 3H).

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



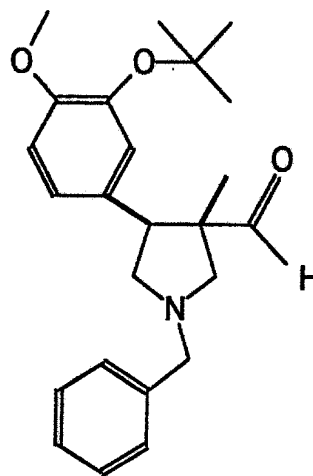
#### Междинно съединение 54

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

Към разтвор на междинно съединение 11 (39.8 g, 97 mmol) в метиленхлорид (292 ml) при 0°C и при бъркане в азотна атмосфера се прибавя N-(метоксиметил)-N-(триметил-силилметил)-

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.42 - 7.20 (m, 10H), 7.11 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.53 (dd, 1H), 4.65 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H), 3.51 (d, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.81 (d, 1H), 2.71 (dd, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.06 (s, 3H).



#### Междинно съединение 55

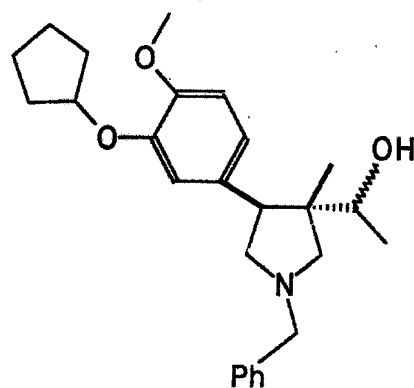
(3R)-4-[3-(трет.-бутоксифенил)-3-метил-1-бензилпиридин-3-карбалдехид

Към разтвор на междинно съединение 54

(21.5 g, 39.7 mmol) в толуен (400 ml) при  $-78^{\circ}\text{C}$  при бъркане под азот се прибавя литиево-алуминиев хидрид (1 M в тетраhydroфуран, 24 ml, 24 mmol) на капки чрез спринцовка в продължение на 10 min. ТСХ в 4/1 метиленхлорид/ диетил етер показва цялостно консумиране на изходното вещество и явяване на производно с по-нисък  $R_f$ . Прибавя се внимателно чрез спринцовка метанол (4 ml) в толуен (40 ml) при  $-78^{\circ}\text{C}$ , при което се отделя газ. Когато отделянето на газ спре, реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура и се прибавят последователно вода (1 ml), 3 N NaOH (2 ml) и вода (1 ml). След 10 min реакционната смес се разрежда с диетил етер (300 ml) и се бърка 15 min. Прибавя се магнезиев сулфат и сместа се филтрува през GF/F филтърна хартия с диетил етер. Суровият продукт се концентрира под вакуум и чрез  $^1\text{H}$  ЯМР изглежда да е приблизително 4:1 смес от желания алдехид към редуциран алкохол. Суровият продукт се разтваря в метиленхлорид (40 ml). Отделно към оксалил хлорид (2M в метиленхлорид, 11.2 ml, 22.4 mmol) и бъркане при  $-60^{\circ}\text{C}$  под азот се прибавя DMSO (3:1 ml, 44 mmol) в метиленхлорид (15 ml) на капки през спринцовка. След 5 min алдехид/алкохолната смес се прибавя към оксалил хлорида/DMSO-ния разтвор чрез канюла, след това се въздейства с триетиламин (13.8 ml, 100 mmol) и се оставя да се затопли до стайна температура. Разтворът се разрежда до 200 ml с метиленхлорид и се промива с вода (1 x 300 ml), с 2N HCl (2 x 200 ml), с наситен разтвор на натриев бикарбонат (2 x 200 ml) и с наситен разтвор на натриев хлорид (1 x 200 ml). Органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум, за да даде жълто масло, което се разтваря в 3/1 хексан/етилацетат. След като се разтвори, отцепената фенол оксазолидинонова утайка се отстранява чрез филтруване. Филтратът се хроматографира върху 70 mm x 8" колона с 3/1 хексан/етилацетат, за да се получи (след концентриране под вакуум на продукта, съдържащ фракциите) чистото междинно съединение 55 като жълто масло (13.7 g, 90 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 9.62 (s, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 5H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (dd, 2H), 3.62 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.38

(d, 1H), 1.35 (s, 9H), 0.73 (s, 3H).



#### Междинно съединение 56

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

#### Гринярдов присъединителен метод

Към охладен ( $0^{\circ}\text{C}$ ) разтвор на междинно съединение 47 (0.96 mg, 2.45 mmol) в сух диетил етер (10 ml) при бъркане се прибавя разтвор на метилмагнезиев йодид (или друг Гринярдов реактив) в етер (2.45 ml от 3.0 M, 7.35 mmol, 3 eq) чрез спринцовка под азотна атмосфера. След като се бърка при  $0^{\circ}\text{C}$  15 min реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура и се бърка 2 h. След това към сместа се прибавя наситен воден разтвор на амониен хлорид (40 ml) и се екстрахира с етилацетат (3 x 50 ml). Събраните органични екстракти се промиват със солев разтвор, сушат се над натриев сулфат, филтруват се и се концентрират под вакуум, за да се получат 990 mg оранжево масло. Пречиства се чрез мигновена силикагелна хроматография (метиленхлорид към 5 % метанол в метиленхлорид) дава по-малко полярния диастереомер (419 mg, 42 %) и по-полярния диастереомер (375 mg, 37 %) като безцветни, вискозни масла.

#### По-малко полярния диастереомер:

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.34 - 7.28 (c, 5H), 6.79 - 6.73 (c, 3H), 4.74 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (q, 1H), 3.65 (q, 2H), 3.53 (t, 1H), 3.40 (t, 1H), 2.99 (d, 1H), 2.50 (t, 1H), 2.35 (d, 1H), 1.94 - 1.81 (c, 6H), 1.63 - 1.59 (c, 2H), 1.10 (d, 3H), 0.52 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e

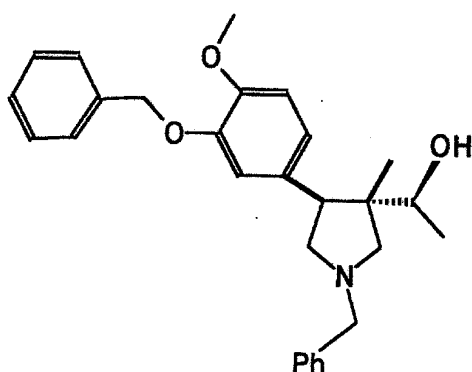
410.3 (m+1).

По-поляряния диастереомер:

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

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

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



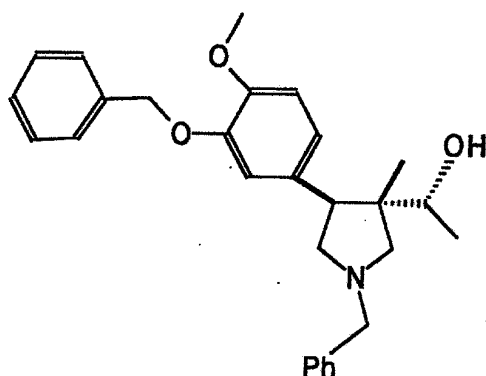
Междинно съединение 57

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

По-малко поляряния диастереомер. Получава се чрез Гринярдския метод на междинно съединение 56 от междинно съединение 53.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.44 - 7.22 (с, 10H), 6.80 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.66 (q, 1H), 3.60 (d, 2H), 3.43 (t, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.38 (t, 1H), 2.22 (d, 1H), 0.98 (d, 3H), 0.32 (s, 3H).

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



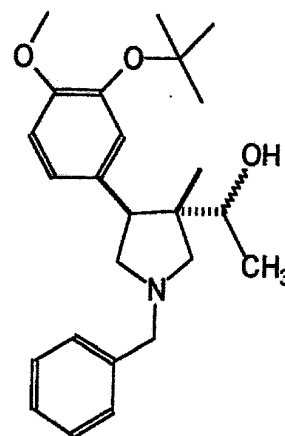
Междинно съединение 58

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

По-поляряния, желан диастереомер. Получава се чрез Гринярдския метод от междинно съединение 56 от междинно съединение 53.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.43 - 7.21 (m, 10H), 6.79 (d, 1H), 6.75 - 6.70 (m, 2H), 5.16 (dd, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.63 - 3.49 (m, 4H), 3.23 (t, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.46 (t, 1H), 1.99 (d, 1H), 1.07 (d, 3H), 0.28 (s, 3H).

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



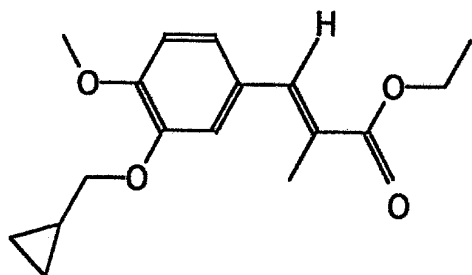
Междинно съединение 59

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

Към разтвор на триметилалуминий (2 M в толуен, 59.4 ml, 119 mmol) при 0°C под азотна атмосфера и при бъркане се прибавя метилмагнезиев йодид (3 M в диетилов етер, 36 ml, 108 mmol). След 30 min при 0°C органометалният разтвор се прибавя през канюла към разтвор на междинно съединение 55 (13.7 g, 36 mmol) в метиленхлорид (360 ml) при -78°C под азотна атмосфера. След приключване на прибавянето, сместа се бърка при -78°C 6 h. След това реакционната смес се затопля до 0°C и внимателно се излива в леденостуден 1M калиево натриев тартарат (1500 ml) при бързо бъркане и се разрежда с етилацетат (1500 ml). След като се бърка 15 min, слоевете се разделят и органичният слой се промива с 1 M калиево натриев тартарат (1 x 1000 ml) и с наситен разтвор на натриев хлорид (1 x 1000 ml). Органичната

фаза се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум, за да даде 2.5 : 1 смес от диастереомери плюс приблизително 10 % остатък от изходния алдехид чрез  $^1\text{H}$  ЯМР. Суровият продукт се хроматографира върху 110 мм x 8" колона с 3/7/0.4 етилацетат/хексан/метанол, за да даде, след събиране и концентриране на желаните съдържащи по-нисшия  $R_f$  диастереомер фракции, междинно съединение 59 (8.1 g, 57 %) като оранжево масло.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 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).



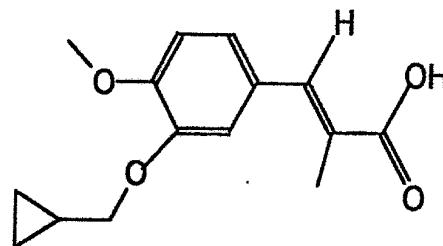
Междинно съединение 60

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

В облодънна колба се зарежда тетрахидрофуран (850 ml) и триетил 2-фосфонопропионат (97.2 g, 0.408 mol) и получената смес се охлажда до 0°C. След това на капки се прибавя литиев хексаметилдисилазид (1.0 M в тетрахидрофуран, 489 ml, 0.489 mol). Сместа се бърка при 0°C 30 min, след това се прибавя на капки разтвор на междинно съединение 1 (70 g, 0.34 mol) в тетрахидрофуран (100 ml). След прибавянето реакционната смес се поддържа при 22°C 62 h. Реакцията се прекъсва с наситен разтвор на NaCl и се разрежда с етилацетат. След разделянето на фазите, органичният слой се промива с наситен разтвор на NaCl, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Зеленото масло се пречиства чрез хроматографиране през тампон от  $\text{SiO}_2$  (650 g) като се използва за елуиране етилацетат/хексани (1:10) (40.8 g).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 6.98 - 6.95 (m, 1H), 6.92 - 6.89 (m, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.90 - 3.85 (m, 2H), 2.15 (s, 3H),

1.38 - 1.32 (m, 4H), 0.70 - 0.63 (m, 2H), 0.41 - 0.31 (m, 2H).

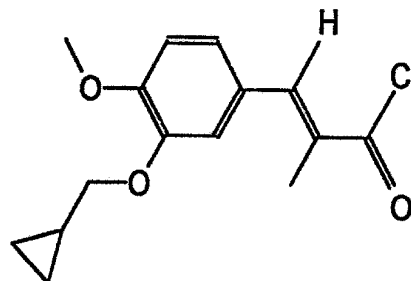


Междинно съединение 61

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

Междинно съединение 60 (26.9 g, 93 mmol) се разтваря в 1,4-диоксан (95 ml) и се третира с разтвор на LiOH монохидрат (4.6 g, 111 mol), разтворен във вода (95 ml). Полученият разтвор се нагрява при 80°C 3 h, след това се бърка една нощ при стайна температура. Реакционната смес се излива във вода (350 ml) и се екстрахира два пъти с диетилов етер (500 ml общо). Водният слой се разрежда с етилацетат (350 ml) и pH се нагласява с концентрирана фосфорна киселина (24 ml). Слоевете се разделят, етилацетатният слой се промива с вода и с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира под вакуум (20.4 g).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.77 (s, 1H), 7.11 - 7.07 (dd, 1H), 7.02 - 6.98 (d, 1H), 6.93 - 6.90 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (d, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.39 - 1.31 (m, 1H), 0.69 - 0.63 (m, 2H), 0.39 - 0.35 (m, 2H).



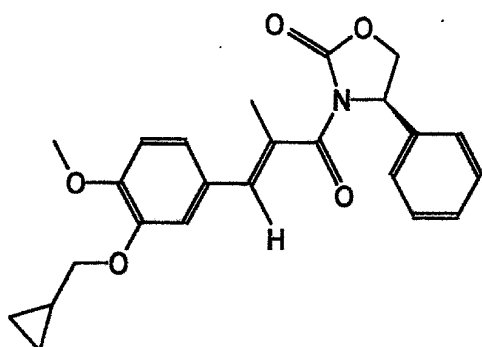
Междинно съединение 62

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

Междинно съединение 61 (55.8 g, 0.213 mol) се разтваря в метиленхлорид (300 ml) и се охлажда до 0°C със сушилна тръбичка свързана към апаратурата. Прибавя се оксалил хлорид (2.0 M в метиленхлорид, 117 ml, 0.234 mol), след

което се прибавя диметилформаид (1.0 ml). Реакционната смес се поддържа при 22°C няколко часа. Сместа се разрежда с метиленхлорид и се промива с вода, с наситен разтвор на натриев хлорид и след това се суши над натриев сулфат. Концентрира се под вакуум за да даде жълто твърдо вещество (65.1 g).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.97 (s, 1H), 7.16 - 7.11 (dd, 1H), 7.03 - 7.00 (d, 1H), 6.95 - 6.91 (dd, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (d, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.39 - 1.31 (m, 1H), 0.69 - 0.64 (m, 2H), 0.40 - 0.37 (m, 2H).



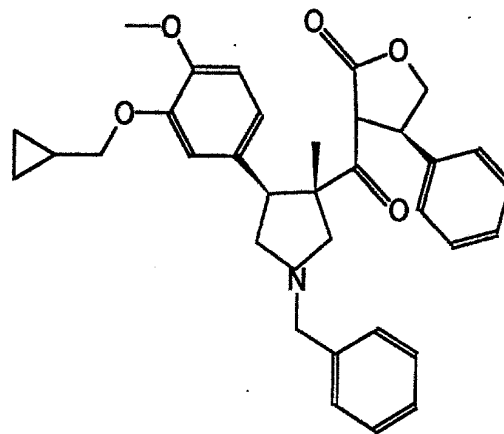
Междинно съединение 63

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.41 - 7.32 (m, 5H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.95 - 6.92 (d, 1H), 6.90 - 6.86 (d, 1H), 5.55 - 5.51 (dd, 1H), 4.77 -

4.71 (dd, 1H), 4.30 - 4.26 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (d, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.38 - 1.29 (m, 1H), 0.66 - 0.62 (m, 2H), 0.39 - 0.34 (m, 2H).



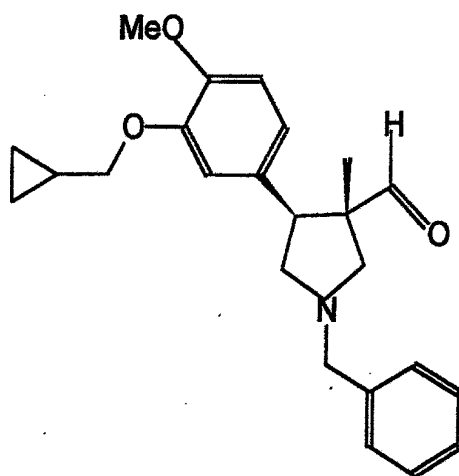
Междинно съединение 64

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.44 - 7.20 (m, 10H), 7.07 (d, 1H), 6.94 - 6.91 (dd, 1H), 6.78 - 6.76 (d, 1H), 5.55 - 5.50 (dd, 1H), 4.69 - 4.63 (dd, 1H), 4.21 - 4.16 (dd, 1H), 3.83 - 3.80 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 - 3.70 (d, 1H), 3.64 - 3.59 (d, 1H), 3.50 - 3.46 (d, 1H), 2.90 - 2.86 (d,

1H), 2.83 - 2.71 (m, 2H), 1.36 1.29 (m, 1 H), 0.64 - 0.60 (m, 2H), 0.38 - 0.32 (m, 2H).



Междинно съединение 65

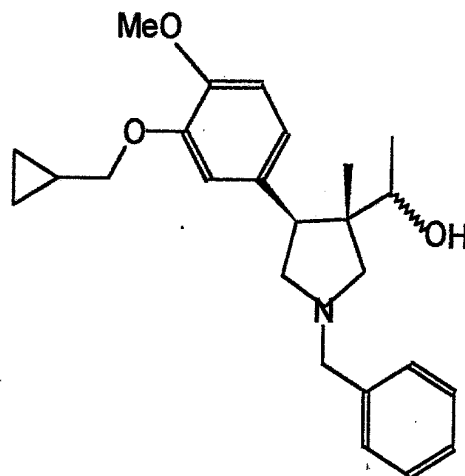
1-бензил-4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метокси-фенил)-3-(S)-метилпиридин-3-карбалдехид

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

Оксалилхлорид (2.0 M в метиленхлорид, 25 ml, 50 mmol) се прибавя към метиленхлорид (75 ml) и се охлажда до  $60^{\circ}\text{C}$ . Прибавя се на капки диметилсулфоксид (7.1 ml, 100 mmol) като разтвор в метиленхлорид (30 ml). След 5 min на капки се прибавя разтвор на алдехид/алкохолната смес (4:1, 0.115 mol, (около 0.05 mol алкохол)) в метиленхлорид. Сместа се бърка 30 min, след това се прибавя триетиламин (31 ml,

222 mmol) и разтворът се затопля до  $22^{\circ}\text{C}$  и се бърка една нощ. Реакцията се прекъсва чрез прибавяне на вода и енергично бъркане за 20 min и слоевете се разделят. Водният слой се промива с метиленхлорид. Събраните органични слоеве се промиват с наситен разтвор на натриев хлорид, сушат се над натриев сулфат и се концентрират под вакуум. Междинно съединение 65 се пречиства чрез филтърна хроматография като се използва хексани/етилацетат (4:1) за елуент (42 g).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 8.64 (s, 1H), 7.39 - 7.23 (m, 5H), 6.81 - 6.71 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.83 - 3.81 (m, 2H), 3.80 - 3.75 (d, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.86 - 2.81 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 1.38 - 1.29 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.68 - 0.62 (m, 2H), 0.30 - 0.37 (m, 2H).



Междинно съединение 66

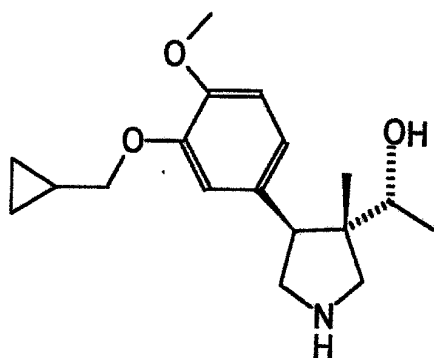
1-[1-бензил-4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метокси-фенил)-3-(S)-метилпиридин-3-ил]етанол

Триметилалуминий (2.0 M в толуен, 2.1 ml, 4.2 mmol) се охлажда до  $0^{\circ}\text{C}$  и се прибавя метилмагнезиев йодид (3.0 M в етилов етер, 1.3 ml, 3.95 mmol) на капки. Тази сива суспензия се бърка при  $0^{\circ}\text{C}$  30 минути и след това се прибавя през канюла към разтвор на междинно съединение 65 (0.5 g, 1.3 mmol), разтворено в метиленхлорид (6.6 ml) и охладено до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Реакционната смес се бърка при  $-78^{\circ}\text{C}$  6 h. След това сместа се излива директно в делител на фуния, съдържаща сол на Rochelle (1M, 150 ml). Остатъкът се промива във фунията с етилацетат. Сместа се разрежда с етилацетат и се разделя.

Органичният слой се промива втори път със сол на Rochelle, последвано от наситен разтвор на NaCl, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира под вакуум. Суровият продукт е смес (1:1) от два диастереомерни алкохола плюс малко количество от алдехид. Тези вещества могат да се разделят чрез хроматография върху  $\text{SiO}_2$  с етилацетат/хексани (171).

Желаният по-полярен карбинол:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.36 - 7.30 (m, 3H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 6.81 - 6.74 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 3.71 - 3.56 (m, 4H), 3.33 - 3.25 (dd, 1H), 3.12 - 3.09 (d, 1H), 2.59 - 2.53 (dd, 1H), 2.16 - 2.08 (d, 1H), 1.38 - 1.25 (m, 1H), 1.16 (d, 3H), 0.69 - 0.61 (m, 2H), 0.49 (s, 3H), 0.39 - 0.35 (m, 2H).



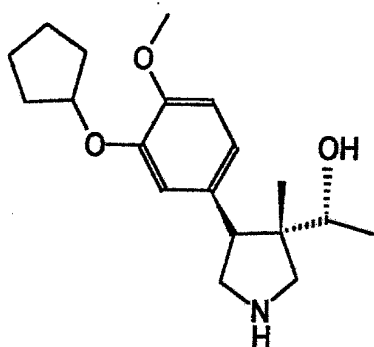
Междинно съединение 67

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

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.88 - 6.71 (m, 3H), 3.92 - 3.56 (c, 11 H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 1.37 - 1.25 (m, 1H), 1.20 (d, 2H), 0.72 (s, 3H), 0.63 (d, 2H), 0.37 (d, 2H).

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

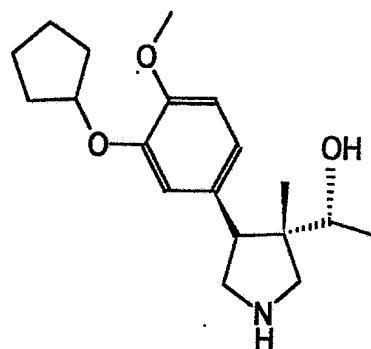


Междинно съединение 68

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

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.81 (d, 1H), 6.75 - 6.73 (m, 2H), 4.80 (c, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 - 3.68 (m, 5H), 3.61 (t, 1H), 3.10 (d, 3H), 1.96 - 1.80 (m, 6H), 1.63 - 1.57 (m, 2H), 1.21 (d, 3H), 0.72 (s, 3H).

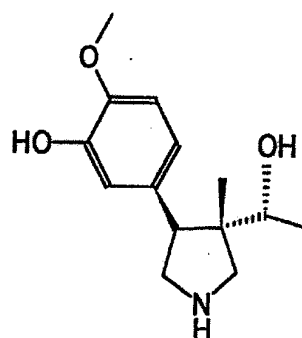


Междинно съединение 69

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

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

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



Междинно съединение 70

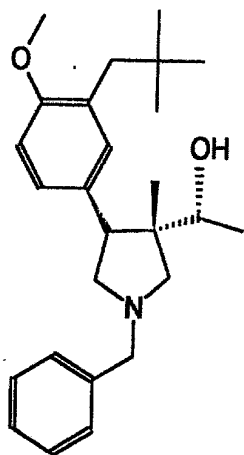
5-[4-((1R)-1-хидроксиетил)-(3S,4S)-4-метилпиридин-3-ил]-2-метоксифенол

Получава се от междинно съединение 58

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.72 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (qd, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 6H), 3.10 (t, 1H), 2.55 (d, 1H), 1.06 (d, 3H), 0.56 (s, 3H).

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



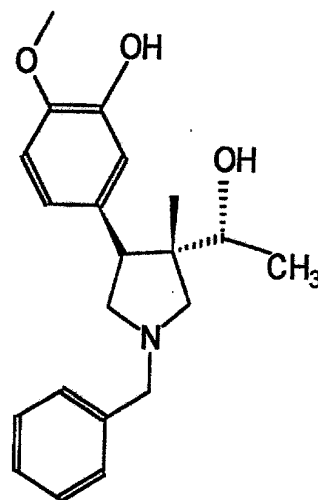
Междинно съединение 71

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

Към разтвор на триметилалуминий (2 M в толуен, 59.4 ml, 119 mmol) при 0°C в атмосфера на азот при бъркане се прибавя метилмагнезиев йодид (3M в етилов етер, 36 ml, 108 mmol). След 30 min при 0°C органометалният разтвор се прибавя чрез канюла към разтвор на междинно съединение 55 (13.7 g, 36 mmol) в метиленхлорид (360 ml) при -78°C под азот. След приключване на прибавянето, реакционната смес се бърка при -78°C 6 h. След това реакционната смес се затопля до 0°C и внимателно се излива в леденостуден 1M разтвор на калиево натриев тартарат (1500 ml) при бързо бъркане и се разрежда с етилацетат (1500 ml). След като се бърка 15 min слоевете се разделят и органичният слой се промива с 1 M разтвор на калиево натриев тартарат (100 ml) и с наситен разтвор на NaCl (1 x 1000 ml). Органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум за да даде 2.5:1 смес от диастереомери плюс приблизително 10 % остатъчен изходен алдехид, определено чрез ЯМР. Суровият продукт се хро-

матографира върху 110 mm x 8" колона с 3/7/0.4 етилацетат/хексан/метанол, за да даде след концентриране на фракциите под вакуум, съдържащи желаните диастереомери с по-нисък  $R_f$  междинно съединение 71 (8.1 g, 57 %) като оранжево масло.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.34 - 7.23 (m, 5H), 6.86 (m, 3H), 6.79 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.58 (dd, 1H), 3.29 (dd, 1H), 3.10 (d, 1H), 2.53 (d, 1H), 2.07 (d, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.12 (d, 3H), 0.45 (s, 3H).



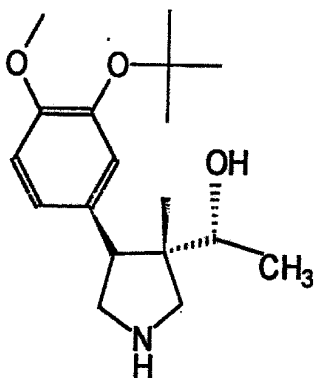
Междинно съединение 72

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

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.36 - 7.20 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70 - 3.56 (m, 4H), 3.30 (dd, 1H), 3.13 (d, 1H), 2.55 (dd, 1H),

2.04 (d, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.45 (s, 3H).

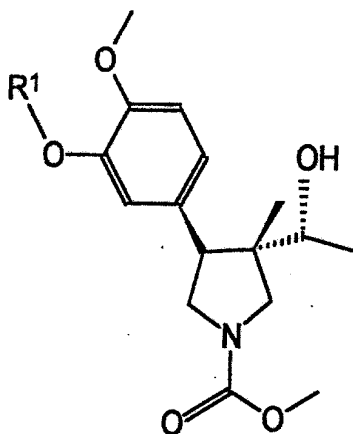


#### Междинно съединение 73

(1R)-1-((3R)-4-[3-трет.-бутокси]-4-метоксифенил)-3-метилпиридин-3-илетан-1-ол

Получава се от междинно съединение 71 (1 g, 2.53 mmol) чрез метода на дебенилиране от метод 31, за да се получи 775 mg от междинно съединение 73.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 6.92 - 6.79 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.51 - 3.42 (m, 4H), 3.29 (dd, 1H), 2.77 (d, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.17 (d, 3H), 0.62 (s, 3H).



#### Междинно съединение 74

R<sup>1</sup> = H

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

Метод за ацилиране с посредник базата на Hunig

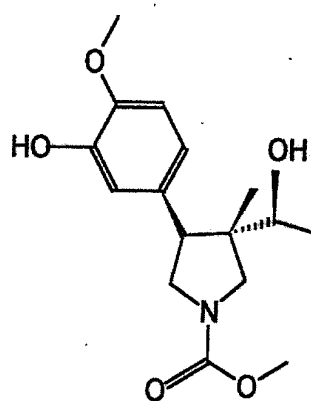
Към охладен (0°C) разтвор на междинно съединение 70 (670 mg, 2.67 mmol) и Hunig's база (1.4 ml, 8.0 mmol) в сух метиленхлорид (10 ml), 1,4-диоксан (5 ml) и метанол (1 ml) се прибавя при бъркане метил хлороформиат (0.41 ml, 5.3 mmol) чрез спринцовка в атмосфера на азот.

Полученият разтвор се оставя да се бърка при 0°C 1 h, след това се разрежда с метиленхлорид (90 ml), промива се последователно с 1N воден HCl (2 x 20 ml) и солев разтвор (20 ml) и се суши над натриев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум. Остатъкът (737 mg) се разтваря в тетраhydroфуран (3 ml) и вода (2 ml), след това се прибавя разтвор на LiOH (112 mg, 2.67 mmol в 2 ml вода) при стайна температура. След като се бърка 4 h, реакционната смес се разрежда с етилацетат (100 ml) и се промива последователно с 1N воден HCl (2 x 50 ml), с наситен воден натриев бикарбонат (30 ml) и със солев разтвор, след това се суши над натриев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез радиална хроматография (4 mm плака с 3 % метанол в метиленхлорид), за да се получи междинно съединение 74 като светлокафяво шуплесто вещество (250 mg, 30 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> смес от ротомери) делта: 6.84 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 5.57 (d, 1H), 3.90 - 3.53 (m, 1H), 3.30 (d, 0=5H), 3.20 (d, 0=5H), 1.35 (br d, 1H), 1.14 (t, 3H), 0.75 (s, 3H).

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

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

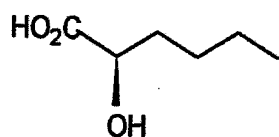


#### Междинно съединение 75

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

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

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



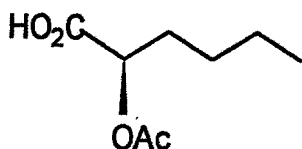
Междинно съединение 76

(2R)-2-хидроксихексанова киселина

Към охладен ( $0^{\circ}\text{C}$ ) разтвор на D-норлевцин (500 mg, 3.81 mmol) в 10 ml 1N водна сярна киселина се прибавя при бъркане натриев нитрит (421 mg, 6.10 mmol) в 3 ml вода на капки в продължение на 20 min. Реакционната смес се оставя бавно да се затопли до стайна температура в продължение на 16 h. След това сместа се екстрахира с етилацетат (2 x 25 ml), суши се над натриев сулфат и се концентрира, за да даде 200 mg (40 %) бяло восъкоподобно вещество.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 4.28 (dd, 1 H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.51-1.29 (m, 4H), 0.92 (t, 3H).

LRMS (електроспрей, негативно):  $\text{Da/e}$  131.1 ( $m-1$ ).



Междинно съединение 77

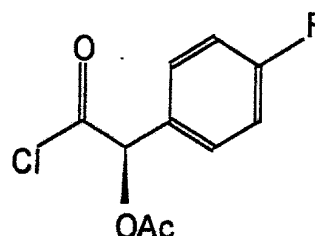
(1R)-1-(хлорокарбонил)пентил ацетат

Метод на ацилиране/хидролиза/образуване на киселинен хлорид

Към охладен ( $0^{\circ}\text{C}$ ) разтвор на междинно съединение 76 (200 mg, 1.51 mmol) и Huning's база (657 ml, 3.78 mmol) в метиленхлорид (6 ml) се прибавя ацетилхлорид (215 microl, 3.03 mmol) чрез спринцовка. Получената смес се оставя бавно да се затопли до стайна температура в продължение на 16 h. Реакционната смес след това се промива с 1N HCl (2 x 20 ml), суши се над натриев сулфат и се концентрира до оранжево-кафяво масло, което чрез ЯМР дава, че е бис-ацилиран продукт. Към този продукт се прибавя 5 ml 4:1 тетраhydroфуран : вода и сместа се бърка 16 h при стайна температура, екстрахира се с етилацетат, суши се над натриев сулфат и се концентрира до 186 mg (71 %) оранжево масло. ЯМР и масова спектрометрия потвърждават ацетоксикиселината. Към този продукт в 5 ml метиленхлорид се прибавя оксалил хлорид (1.07 ml, 2.14

mmol, 3 M разтвор в метиленхлорид) и една капка диметилформамид. Сместа се бърка при стайна температура 4 h, след това се концентрира под вакуум, за да даде междинно съединение 77.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 5.17 (dd, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.04-1.86 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 4H), 0.93 (t, 3H).

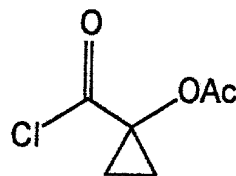


Междинно съединение 78

(Хлорокарбонил) (4-флуорофенил) метил ацетат

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.48 (q, 2H), 7.14 (t, 2H), 6.06 (s, 1H), 2.21 (s, 3H).

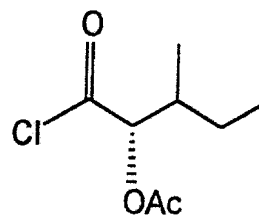


Междинно съединение 79

(Хлорокарбонил) циклопропил ацетат

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 2.13 (s, 3H), 1.89 - 1.84 (m, 2H), 1.46 - 1.42 (m, 2H).



Междинно съединение 80

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

Получава се чрез метода на ацилиране/хидролиза/образуване на киселинен хлорид от меж-

динно съединение 77 от (2S)-2-хидрокси-3-метилпентанова киселина.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 5.01 (d, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.57-1.47 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 1H), 1.03 (d, 3H), 0.94 (t, 3H).

Междинно съединение 81

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 5.12 (d, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.88-1.75 (m, 3H), 0.97 (dd, 6H).

Междинно съединение 82

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

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

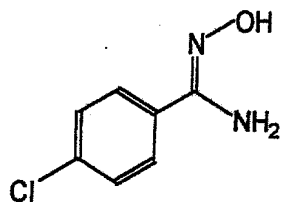
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.38-7.12 (m, 5H), 5.33 (dd, 1H), 3.33 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.11 (s, 3H).

Междинно съединение 83

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.38-7.21 (m, 5H), 5.33 (dd, 1H), 3.33 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.11 (s, 3H).



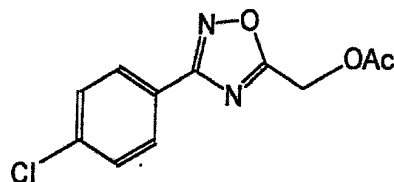
Междинно съединение 84

(4-хлорофенил)(хидроксиимино) метиламин

Разтвор на 4-хлоробензонитрил (10 g, 0.073 mol), хидроксиламин хидрохлорид и NaOH (3.5 g, 0.087 mol) в етанол (300 ml) и вода (80 ml) се кипи 10 h и след това се концентрира под

вакуум. Полученият безцветен продукт се поема във вода/4:1 етилацетат:метиленхлорид. Органичният слой се изолира, промива се веднаж с вода, суши се над натриев сулфат и се концентрира до 10.4 g бяло твърдо вещество (84 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) делта: 9.71 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 5.85 (brs, 2H).

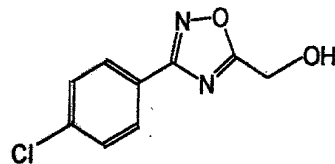


Междинно съединение 85

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

Към охладен (0°C) разтвор на междинно съединение 84 (4.5 g, 0.026 mol) в сух пиридин (20 ml) се прибавя на капки ацетоксиацетил хлорид (6 ml, 0.056 mol) в продължение на 1 h. След като приключи прибавянето сместа се нагрява до 90°C 3 h и след това се оставя да се охлади до стайна температура. Пиридинът се отстранява под вакуум и остатъчният тъмен маслообразен продукт се поема в метиленхлорид и се филтрува през GF/F филтърна хартия, филтратът се промива със солев разтвор (2x100 ml), суши се над натриев сулфат и се концентрира. Biotage пречистване (40 M патрон, 20 % етилацетат/хексан) дава 1.93 g от междинно съединение 85 като бяло твърдо вещество (29 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 8.01 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 5.35 (s, 2H), 2.21 (s, 3H).



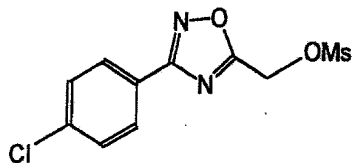
Междинно съединение 86

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

Към разтвор на междинно съединение 85 (1 g, 3.96 mmol) в метанол (50 ml) се прибавя воден калиев карбонат (0.56 M, 7 ml, 3.96 mmol) и сместа се бърка при стайна температура 2 h. Разтворителите се отстраняват под вакуум и остатъкът се поема в етилацетат (75 ml), промива се с вода (2 x 75 ml), суши се над натриев сул-

фат и се концентрира до 820 mg (98 %) от междинно съединение 86 като бяло твърдо вещество.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 8.02 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 4.97 (s, 2H), 2.52 (brs, 1H).

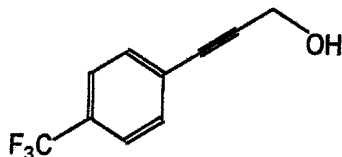


Междинно съединение 87

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

Получава се чрез метода на мезилиране на междинно съединение 90.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 8.02 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 5.49 (s, 2H), 3.24 (s, 3H).

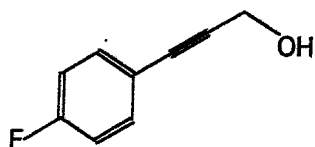


Междинно съединение 88

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

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.55 (q, 4H), 4.52 (d, 2H), 1.74 (br s, 1H).

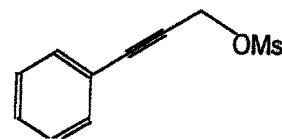


Междинно съединение 89

3-(4-флуорофенил)проп-2-ин-1-ол

Получава се по метода от междинно съединение 88.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.42 (q, 2H), 7.01 (t, 2H), 1.70 (t, 1H).



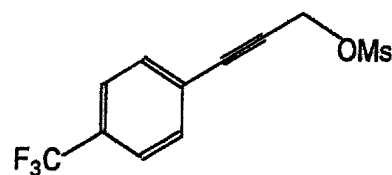
Междинно съединение 90

3-фенилпроп-2-инил метилсулфонат

Метод на мезилиране

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 3H), 5.09 (s, 2H), 3.16 (s, 3H).

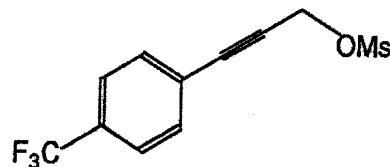


Междинно съединение 91

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

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.47 - 7.44 (q, 2H), 7.04 (t, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.15 (s, 3H).



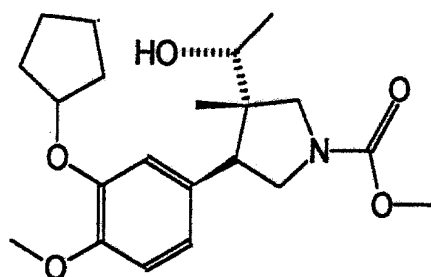
Междинно съединение 92

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

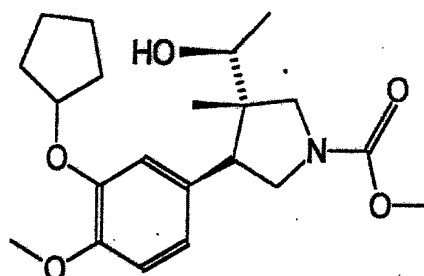
Получава се от междинно съединение 88 чрез метода на мезилиране на междинно съеди-

нение 90.

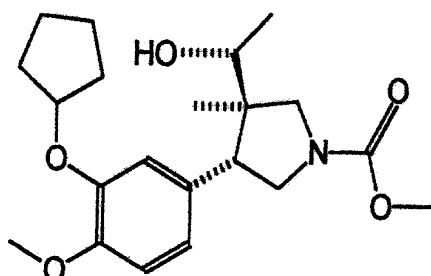
$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.62 - 7.56 (m, 4H), 5.09 (s, 2H), 3.16 (s, 3H).



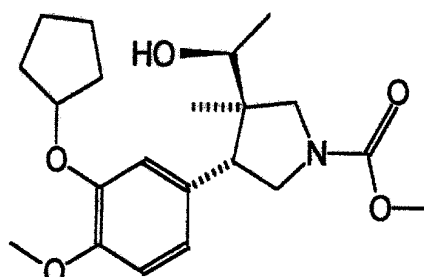
S,S,R



S,S,S



R,R,R



R,R,S

### Пример 3

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

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

Сместа от рацемати се разтваря в 50 % ацетонитрил и 50 % вода в концентрация 50 mg/ml и на части се пречиства върху C-18 колона (250 x 10 mm) като се използва вода/ацетонитрил/0.5 % трифлуороцетна киселина градиентно. Съответните фракции се събират и се сушат до масла.

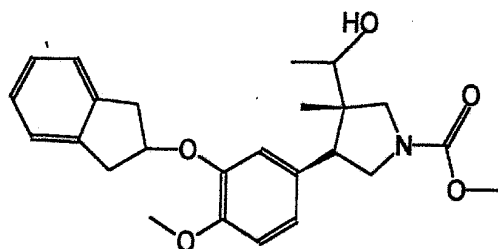
$^1\text{H}$  ЯМР делта за второстепенния компонент: 6.75 - 6.82 (bm, 3H), 4.75 (bd, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.64 - 3.81 (bm, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.54 - 3.61 (bm, 2H), 3.28 (dd, 1 H), 1.81 - 1.94 (bm, 5H), 1.58 - 1.65 (bm, 4H), 1.15 (dd, 3H), 0.75 (s, 3H).

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

Хирално разделяне на алкохолите

Необходими са две колони за разделяне на четирите диастереомери чрез ВЕТХ. Първата на база декстроza колона (8 x 30 cm) се използва за разделяне на R,R,S изомера от другите. 10 ml (7.1 mg/ml изходен разтвор) от суровата смес в колонен буфер се въвежда и след това се елуира при 1 ml/min с изократични хексани (85 %) и изопропанол (15 %), като се събират подходящите фракции. Останалите диастереомери се пречистват на различни на база декстроza колони (10 x 50 cm). Отново се инжектира 10 ml (7.1

mg/ml изходен разтвор) след това се елуира с 1 ml/min с изократични хексани (95 %) и изопропанол (5 %). Събират се подходящите фракции и се сушат до масла.



#### Пример 4

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

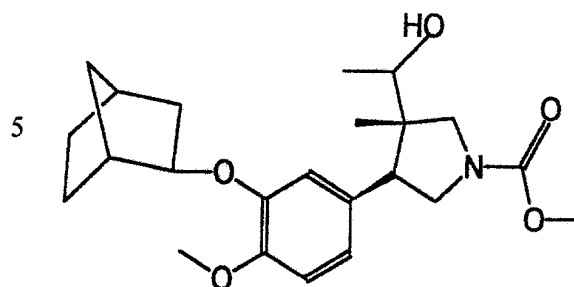
метил естер на транс-(±)-3-(1-хидроксиетил)-4-[3-(индан-2-илокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-1-карбоксилна киселина (2-карбинол диастереомери)

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

Изимер 1:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.24 - 7.15 (m, 4H), 6.83 (br s, 3H), 5.21 - 5.12 (m, 1H), 3.91 - 3.59 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.40 - 3.18 (m, 7H), 1.14 (d,  $J=6.3$  Hz, 3H), 0.94 (s, 3H).

Изимер 2:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.23 - 7.15 (m, 4H), 6.85 - 6.82 (m, 3H), 5.22 - 5.10 (m, 1H), 3.89 - 3.67 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.64 - 3.52 (m, 2H), 3.40 - 3.15 (m, 5H), 1.20 - 1.13 (m, 3H), 0.78 (s, 3H).

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



#### Пример 5

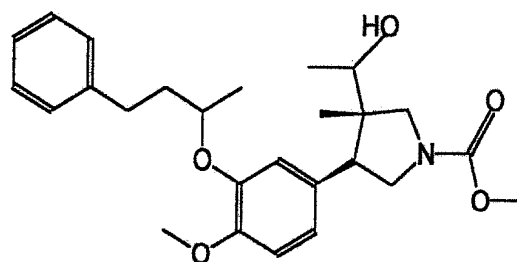
$R^1 = 2\text{-норборнил}$ ,  $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

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

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

Изимер 1:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.82-6.72 (m, 3H), 4.15 (br s, 1H), 3.88 - 3.59 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.32 - 3.24 (m, 3H), 2.50 - 2.47 (m, 1H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 1.77 - 1.50 (m, 5H), 1.22 - 1.12 (m, 6H), 0.92 (s, 3H).

Изимер 2:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.82-7.72 (m, 3H), 4.19 - 4.15 (m, 1H), 3.85 - 3.54 (m, 5H), 3.83 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.30/3.23 (2d,  $J = 10.4/10.4$  Hz, 1H), 2.49 - 2.46 (m, 1H), 2.32 (brs, 1H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.44 (m, 3H), 1.21 - 1.14 (m, 6H), 0.75 (s, 3H).



#### Пример 6

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

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

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

Изимер 1:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.30-7.25 (m, 3H), 7.22-7.15 (m, 3H), 6.85-6.69

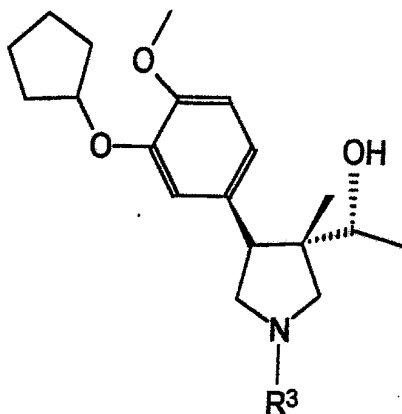
(m, 3H), 4.34-4.27 (m, 1H), 3.87-3.54 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.73/3.72 (2s, 3H), 3.31 - 3.20 (m, 3H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.18/2.08 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.34/1.31 (2s, 3H), 1.12 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.89 (br s, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 156.0, 150.3, 147.8, 142.2, 131.3/131.1, 128.9, 128.8, 126.2, 121.7, 117.1, 112.5, 77.6, 75.3/75.1, 74.1/74.0, 56.3, 56.2/55.8, 52.9, 52.0/51.5, 51.2, 49.9/49.1, 38.5/38.4, 32.2, 20.3, 19.0/18.9, 14.6/14.5.

Изомер 2:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 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).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 156.1, 149.9, 147.4, 142.3, 129.5/129.4, 128.9, 128.7, 126.2, 121.1/121.8, 117.9/117.7/117.4, 112.0, 77.6, 75.3/75.0/ - 74.9, 69.4/69.3, 56.3, 53.2, 53.1, 49.5/49.3/49.1 - 48.6, 46.5/46.0, 38.5/38.4/38.3, 32.1, 20.3, 20.0, 17.7.

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



#### Пример 7

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

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

N-ацилиращ метод

Към разтвор на междинно съединение 68 (42.6 mg, 0.13 mmol) в 1,4-диоксан (0.4 ml) се прибавя при бъркане последователно воден калиев карбонат (0.8 ml от 0.65 M разтвор, 4 eq) и разтвор на киселинния хлорид ( $\text{R}_3\text{-Cl}$ ) (21 microl,

0.13 mmol) в 1,4-диоксан (0.4 ml) при стайна температура. Полученият разтвор се оставя да се бърка при стайна температура 4 h. Реакционната смес се разрежда с етилацетат (30 ml), след това се мие последователно с вода (20 ml) и солев разтвор (20 ml), суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум, за да даде пример 7 като бледокафяво шуплесто вещество (46.5 mg, 99 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: (смес от ротомери); 7.40 - 7.31 (m, 5H), 6.80 - 6.72 (m, 3H), 4.73 (c, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 - 3.45 (m, 5H), 3.22 (d, 1H), 1.92 - 1.80 (c, 6H), 1.61 - 1.55 (c, 2H), 1.14 (dd, 3H), 0.73 (d, 3H).

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

#### Пример 8

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

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

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

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 Mz) делта: (смес от ротомери); 6.91 - 6.82 (m, 3H), 4.83 (c, 1H), 4.22 (c, 1H), 3.87 - 3.22 (m, 11 H), 1.93 - 1.73 (m, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 2H), 1.11 (dd, 3H), C.75 (br s, 3H).

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

#### Пример 9

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

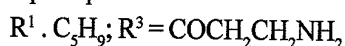
N-[3-[[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпирролидинил]-3-оксипропил]-(фенилметокси)карбоксамид

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: (смес от ротомери); 7.38 - 7.28 (m, 5H), 6.92 - 6.83 (m, 3H), 5.06 (c, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.84 (c, 1H), 3.81 - 3.27 (m, 10H), 2.59 (c, 2H), 1.98 - 1.69 (c, 6H), 1.64 - 1.57 (c, 2H), 1.09 (d, 3H), 0.73 (d, 3H).

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

## Пример 10



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

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

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

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

## Пример 11



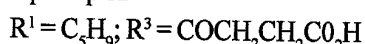
Фенилметил 4-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпи-  
ролидинил]-4-оксобутанат

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

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

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

## Пример 12



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

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

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

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

## Пример 13



N-2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-  
пи-ролидинил]-2-оксоетил-(фенилметокси)кар-

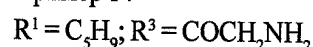
боксамид

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

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

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

## Пример 14



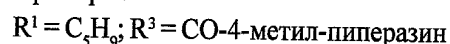
1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпи-  
ролидинил]-2-амино-етан-1-он

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

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

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

## Пример 15



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

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

$^1H$  ЯМР (400 MHz,  $CDCl_3$ ) делта: (смес от ротомери); 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).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e

446.4 (m+1).

Пример 16

 $R^1 = C_5H_9$ ;  $R^3 = CO-N$ -морфолин

3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил морфолин-4-ил кетон 5

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

 $^1H$  ЯМР (400 MHz,  $CDCl_3$ ) делта: (смес от ротомери); 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, 15 3H).

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

Пример 17

 $R^1 = C_5H_9$ ;  $R^3 = COCH_2O$ -ментол; (1S)-карбинол изомер 20

1-[3-((1S)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-[(2S,1R,5R)-5-метил-2-(метилетил)-циклохексил]-етан-1-он 25

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

 $^1H$  ЯМР (400 MHz,  $CDCl_3$ ) делта: (смес от ротомери); 6.82 - 6.75 (m, 3H), 4.74 (с, 1H), 4.19 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.92 - 3.76 (m, 5H), 3.47 - 3.19 (m, 5H), 2.26 (с, 1H), 2.13 (с, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 6H), 1.65 - 1.53 (m, 4H), 1.51 - 1.19 (m, 4H), 1.14 (d, 3H), 0.95-0.84 (m, 9H), 0.79 (d, 3H). 35

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

Пример 18

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

3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил-2-метил-(1,3-тиазол-4-ил)кетон 40

Получава се от междинно съединение 68 по EDCI купелуващия метод от пример 27 от 2-метил-1,3-тиазол-4-карбоксилна киселина. 45

 $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 Mz) делта: (смес от ротомери); 7.98 (dd, 1H), 6.92-6.82 (m, 3H), 4.84 (с, 1H), 4.27 (t, 0.5H), 4.16 (t, 0.5H), 4.08 (t, 0.5H), 3.96 (d, 0.5H), 3.85 - 3.47 (m, 7H), 2.72 (dd, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 6H), 1.68 - 1.56 (m, 2H), 1.14 (dd, 50

1.5H), 1.08 (dd, 1.5H), 0.52 (d, 1.5H), 0.73 (d, 1.5H).

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

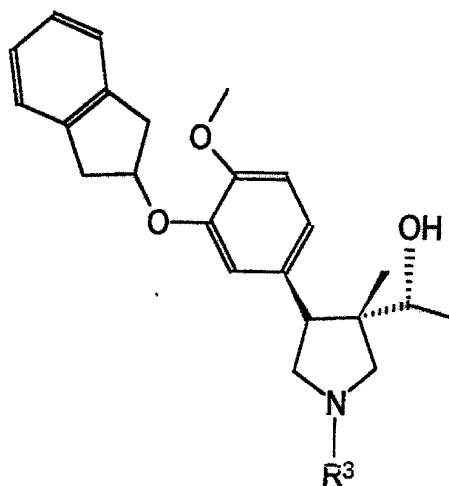
Пример 19

 $R^1 = C_5H_9$ ;  $R^3 = SO_3$ -3-пиридил

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

Към разтвор на междинно съединение 68 (32 mg, 0.1 mmol) в диоксан (0.3 ml) при бъркане се прибавя последователно воден разтвор на калиев карбонат (0.6 ml от 0.65 M, 4 eq) и разтвор на  $R^3$ -сулфонил хлорид (26 mg, 0.12 mmol) в диоксан (0.3 ml) при стайна температура. Полученият разтвор се оставя да се бърка при стайна температура 2 h. Реакционната смес се разрежда с 1:1 хексани: етилацетат (30 ml) и се промива последователно с вода (20 ml) и със солев разтвор (20 ml), суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум, за да даде пример 19 като бледооранжево шуплесто вещество (36 mg, 78 %). $^1H$  ЯМР (400 MHz,  $CDCl_3$ ) делта: 9.11 (d, 1H,  $J=2.2$  Hz), 8.83 (dd, 1H,  $J = 1.6, 4.8$  Hz), 8.17 (ddd, 1H,  $J = 1.5, 2.4, 8.1$  Hz), 7.50 (ddd, 1H,  $J=0.8, 4.9, 8.0$  Hz), 6.74 (d, 1H,  $J=8.5$  Hz), 6.68 (d, 1H,  $J=2.1$  Hz), 6.62 (dd, 1H,  $J=2.1, 8.3$  Hz), 4.70 (с, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 - 3.62 (m, 2H), 3.51 - 3.43 (m, 3H), 3.24 (d, 1H,  $J = 13.3$  Hz), 1.91 - 1.62 (m, 6H), 1.60 - 1.55 (m, 2H), 1.08 (d, 3H,  $J=6.4$  Hz), 0.62 (s, 3H).

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



## Пример 20

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

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

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.41 - 7.16 (m, 9H), 6.84 - 6.79 (m, 3H), 5.17 (c, 1H), 4.66 (d, 2H), 4.19 - 4.11 (m, 2H) 3.96 (dd, 0.5H), 3.83 - 3.54 (m, 7H), 3.47 (d, 0.5H), 3.38 - 3.29 (m, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 3H), 1.57 (br t, 1 H), 1.15 (dd, 3H), 0.75 (s, 3H).

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

## Пример 21

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

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

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , смес от ротомери) делта: 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.14 - 7.12 (m, 2H), 6.92 - 6.86 (m, 3H), 5.20 (c, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 2H), 3.90 - 3.50 (m, 6H) 3.41 (d, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 4H), 3.13 - 3.08 (m, 2H), 1.12 (dd, 3H), 0.77 (brs, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 35 426.5 (m+1).

## Пример 22

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

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

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 6.82 - 6.75 (m, 3H), 4.74 (c, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.98 - 3.56 (m, 10H), 3.50 (dd, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 6H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.45 (dd, 1H), 1.16 (dd, 3H), 0.79 (s, 1.5 H), 0.75

(s, 1.5 H).

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

## Пример 23

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

N-[2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпирролидинил]-1,1-диметил-2-оксоетил](фенилметокси)карбоксаид

PyBrOP купелуващ метод

Към разтвор на бромо-трис-пирролидино-фосфониев хексафлуорофосфат (PyBrOP, 70 mg, 0.15 mmol), N-карбобензилокси-2-метилаланин (35.5 mg, 0.15 mmol) и базата на Hunig (78 microl, 0.45 mmol) в сух диметилформамид (1 ml) се прибавя при бъркане междинно съединение 51 (50 mg, 0.14 mmol) при стайна температура в атмосфера на азот. Полученият разтвор се оставя да се бърка при стайна температура 16 h и след това се нагрява до 70°C 5 h. Реакционната смес се оставя да се охлади до стайна температура и след това се концентрира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез радиална хроматография (1 mm плака с 3 % метанол в метиленхлорид), за да даде съединението от пример 23 като бяло шуслесто вещество (20 mg, 24 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.43 - 7.15 (m, 9H), 6.82 - 6.62 (m, 3H), 5.64 (br s, 0.5H), 5.51 (br s, 0.5H), 5.15 - 5.08 (m, 3H), 3.97 - 3.15 (m, 13H), 1.58 (br s, 6H), 1.13 (br d, 3H), 0.68 (br s, 3H).

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

## Пример 24

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

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

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , смес от ротомери) делта: 7.21 - 7.16 (m, 2H), 7.15 - 7.12 (m, 2H), 6.94 - 6.87 (m, 3H), 5.22 (c, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.88 (c, 1H), 3.77-3.69 (m, 4H), 3.60 - 3.52 (c, 2H), 3.40 - 3.29 (c, 2H), 3.22 (q, 1H), 3.13 - 3.09 (c, 2H), 1.37 (d, 6H), 1.13 (br s, 3H), 0.80 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e

453.5 (m+1).

Пример 25

 $R^1 = 2\text{-инданил}$ ;  $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$ Метил 2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метил-5  
пиролидинилкарбоксилат

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

 $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.24 - 7.16 (m, 4H), 6.86 - 6.82 (m, 3H), 5.18 (с, 1H), 3.85 - 3.56 (m, 8H), 3.25 - 3.19 (m, 8H), 3.25 - 3.19 (m, 3H), 1.51 (d, 0.5H), 1.47 (d, 0.5H), 1.16 (t, 3H), 0.77 (s, 3H).

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

Пример 26

 $R^1 = 2\text{-инданил}$ ;  $R^3 = \text{COCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$ 4-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метокси-20  
фенил]-3-метилпиролидинил]-2,2-диметил-4-оксобутанова киселинаДебелостенна стъклена епруетка, снабдена с плътна запушалка се зарежда с междинно съединение 51 (20 mg, 0.05 mmol) и 2,2-диметилантърен анхидрид (25.8 mg, 0.05 mmol). Епруетката се запушва и се нагрява при 150°C 30 min. Реакционната смес се оставя да се охлади до стайна температура, за да даде съединение 30  
от пример 26 (съдържащо около 15 - 20 % от други региоизомер) като кафяво твърдо вещество (22 mg, 82 %). $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , смес от ротомери) делта: 7.22 - 7.20 (m, 2H), 7.15 - 7.12 (m, 2H), 6.96 - 6.85 (m, 3H), 5.23 (с, 1H), 3.92 - 3.49 (m, 7H), 3.37 - 3.28 (m, 4H), 3.13 - 3.09 (m, 2H), 2.73 - 2.55 (m, 2H), 1.30 (br s, 6H), 1.12 (t, 3H), 0.76 (s, 3H).

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

Пример 27

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

3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил-2-метил(1,3-тиазол-4-ил)кетон 45

EDCl купелуващ метод

Към разтвор на 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (42.3 mg, 0.214 mmol) в сух метиленхлорид (1 ml) при бър- 50

кане се прибавя 2-метил-1,3-тиазол-4-карбоксилна киселина (30.7 mg, 0.214 mmol) при стайна температура в атмосфера на азот. Получената яркочервена смес се оставя да се бърка 1 h, след това се прибавя наведнаж междинно съединение 51 (75 mg). Бърка се една нощ при стайна температура и реакционната смес се концентрира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез радиална хроматография (1 mm плоча с 3 % метанол в метиленхлорид), за да даде съединението от пример 27 като прозрачен филм (21 mg, 20 %).

 $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.91 (s, 0.5H), 7.88 (s, 0.5H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.18 - 7.16 (m, 2H), 6.90 - 6.82 (m, 3H), 5.19 (с, 1H), 4.33 (dd, 0.5H), 4.23 (t, 0.5H), 4.15 (d, 0.5H), 4.10 (dd, 0.5H), 3.99 (t, 0.5H), 3.85 (d, 0.5H), 3.81 (s, 3H), 3.77 - 3.58 (m, 3H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 3.24 - 3.20 (m, 2H), 2.74 (s, 1.5H), 2.71 (s, 1.5H), 1.93 (s, 0.5H), 1.61 (d, 0.5H), 1.22 (d, 1.5H), 1.18 (d, 1.5H), 0.86(8,1.5 H), 0.75 (s, 1.5 H).

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

Пример 28

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

3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метилциклопентил оксолан-3-ил кетон (смес от 2 диастереомера в тетраhydroфураниловата точка на свързване)

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

 $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.40 - 7.20 (m, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 2H), 6.86 - 6.83 (m, 3H), 5.18 (с, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.98 - 3.15 (m, 13H), 2.31 - 2.09 (m, 2H), 1.75 (br s, 1H), 1.26 (t, 1.5 H), 1.17 (t, 1.5H), 0.80 (d, 1.5H), 0.78 (s, 1.5 H).

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

Пример 29

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

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

Получава се от междинно съединение 51

чрез  $\text{PyBrOP}$  купелуващия метод от пример 23 като се използва  $N$ -бензилоксикарбонил глицин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , смес от ротомери) делта: 7.35 - 7.20 (m, 9H), 6.91 - 6.88 (m, 3H), 5.22 (br s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.07 - 3.09 (m, 15H), 1.13 (t, 3H), 0.78 (s, 3H).

Пример 30

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

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

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.22 - 7.19 (m, 2H), 7.18 - 7.15 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.81 (d, 2H), 5.17 (c, 1H), 3.96 (dd, 0.5H), 3.81 - 3.43 (m, 9H), 3.37 - 3.30 (m, 1.5H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 2.99 (br s, 2H), 1.15 (t, 3H), 0.75 (d, 3H).

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

Пример 31

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

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

Арил бромиден купелуващ метод

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 8.18 (ddd, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 2H), 6.92 - 6.88 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.54 (ddd, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.17 (c, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 5H), 3.70 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.38 - 3.30 (m, 3H).

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

Пример 32

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

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

Паладий катализиран купелуващ метод

Към разтвор на междинно съединение 51

(79.3 mg, 0.22 mmol) и натриев трет-бугоксид (29 mg, 0.31 mmol) в сух толуен (3 ml) се прибавя при бъркане последователно 3-бромопиридин (22.9 ml, 0.24 mmol), трис(добензилиден-ацетон)дипаладий(0) (3.9 mg, катализатор) и (R)-(+)-1,1'-би-2-нафтол (5.4 mg, катализатор) при стайна температура и в атмосфера на азот. Получената смес се нагрява при 80°C 3 h, след това се оставя да се охлади до стайна температура. След това реакционната смес се разрежда с етилацетат (40 ml), промива се със солев разтвор, суши се над натриев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез мигновена хроматография върху силикагел (40 % етилацетат в хексани), за да даде съединението от пример 32 (72.1 mg, 75 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.98 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 4H), 7.11 (dd, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 4H), 5.15 (c, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 4H), 3.70 - 3.62 (m, 4H), 3.35 - 3.11 (m, 5H), 1.24 (d, 3H), 0.84 (s, 3H).

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

Пример 33

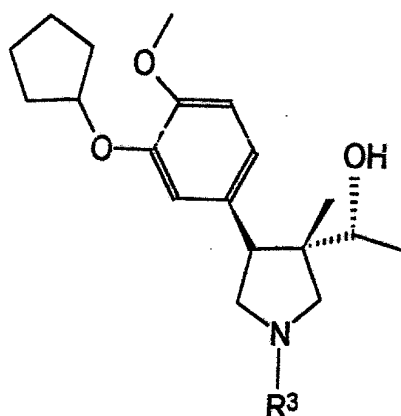
$\text{R}^1 = 2$ -инданил;  $\text{R}^3 = 2$ -пиримидил

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

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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 8.34 (dd, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.16 (dd, 2H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.82 (c, 1H), 6.48 (t, 1H), 5.16 (c, 1H), 4.12 - 3.75 (m, 7H), 3.64 (br d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.36 (d, 1H), 3.32 (d, 1H), 3.24 (t, 1H), 3.20 (t, 1H), 1.23 (d, 3H), 0.83 (s, 3H).

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



## Пример 34

 $R^1 = C_5H_9$ ;  $R^3 = 2$ -пиридил

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

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

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

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

## Пример 35

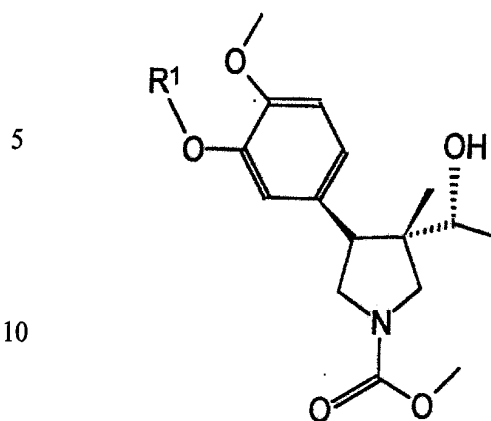
 $R^1 = C_5H_9$ ;  $R^3 = 3$ -пиридил

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

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

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

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



## Пример 36

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

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

Криптанов етерифициращ метод

Към суспензия на натриев хидрид (16 mg от 60 %-на дисперсия в минерално масло, 0.40 mmol) в сух анизол (2 ml) се прибавя при бъркане на части междинно съединение 74 (100 mg, 0.32 mmol) в продължение на 5 min при отделяне на  $H_2$ , при стайна температура и в атмосфера на азот. След като се бърка 30 min се прибавят трис[2-(2-метоксиетокси)етил]амин (10 ml, 0.03 mmol), меден (I) хлорид (10 mg, 0.10 mmol) и 4-бromo бифенилов етер и получената смес се нагрява при кипене 20 h. Анизолът след това се отстранява чрез вакуум дестилация. Остатъкът се разтваря в етилацетат (25 ml) и се филтрува през GF/F филтърна хартия. Филтратът се промива с 1N водна HCl (20 ml), суши се над натриев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез радиална хроматография (2 mm силикагелна плака с 1:1 хексани етилацетат), за да се получи съединението от пример 36 като светлокафяво масло (40 mg, 26 %).

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

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

## Пример 37

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

бинолен диастереомер

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, смес от ротомери) делта: 7.32 (t, 2H), 7.07 (dt, 2H), 7.03 - 6.74 (m, 9H), 3.91 - 3.55 (m, 9H), 3.35 - 3.17 (m, 2H), 2.16 (d, 0.5H), 1.38 (br s, 0.5H), 1.12 (d, 3H), 0.85 (s, 3H).

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

Пример 38

R<sup>1</sup> = (4-Ph)-Ph; R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, смес от ротомери) делта: 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, 0.5, 4), 1.64 (br s, 0.5H), 1.57 (br s, 0.5H), 1.14 (dd, 3H), 0.74 (s, 3H).

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

Пример 39

R<sup>1</sup> = (4-Ph)-Ph; R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; Друг карбинолен диастереомер

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, смес от ротомери) делта: 7.56 (d, 2H), 7.52 (dt, 2H), 7.42 (t, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.10 - 6.94 (m, 5H), 3.93 - 3.58 (m, 9H), 3.38 - 3.18 (m, 3H), 1.13 (d, 3H), 0.88 (s, 3H).

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

Пример 40

R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, смес от ротомери) делта: 7.32 - 7.26 (m, 3H), 7.02 (t, 2H), 6.94 - 6.88 (m, 3H), 3.85 - 3.49 (m, 11H), 3.27 (d, 0.5H), 3.18 (d, 0.5H), 1.12 (t, 3H), 0.71 (s, 3H).

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

Пример 41

R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; Друг карбинолен диастереомер

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, смес от ротомери) делта: 7.29 (t, 2H), 7.08 - 6.85 (m, 6H), 3.87 - 3.52 (m, 9H), 3.34 - 3.16 (m, 3H), 1.11 (d, 3H), 0.85 (s, 3H).

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

Пример 42

R<sup>1</sup> = 4-флуорофенил; R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, смес от ротомери) делта: 7.05 - 6.84 (m, 7H), 3.89-3.45 (m, 11 H), 3.28 (d, 0.5H), 3.18 (d, 0.5H), 1.13 (t, 3H), 0.71 (br s, 3H).

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

Пример 43

R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

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

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> етерификационен метод

Към смес от междинно съединение 74 (50 mg, 0.16 mmol) и прахообразен калиев карбонат (24.6 mg, 0.18 mmol) в сух диметилформамид (1 ml) се прибавя при бъркане чрез спринцовка бромометилциклопропан (16.5 microl, 0.17 mmol) при стайна температура в атмосфера на

азот. Получената смес се нагрява при 65°C 24 h и след това се оставя да се охлади до стайна температура. Сместа след това се разрежда с вода (5 ml) и се екстрахира с диетилов етер (3 x 20 ml). Събраните органични екстракти се сушат над магнезиев сулфат, филтруват се и се концентрират под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез радиална хроматография (1 mm силикагелна плака с 30 % етилацетат в хексани), за да даде съединението от пример 43 като бистро масло (30 mg, 51 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, смес от ротомери) делта: 6.84 - 6.75 (m, 3H), 3.94 - 3.54 (m, 13H), 3.29 (d, 0.5H), 3.21 (d, 0.5H), 1.72 (br s, 0.5H), 1.65 (br s, 0.5H), 1.30 (c, 1H), 1.13 (t, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.61 (c, 2H), 0.34 (c, 2H).

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

#### Пример 44

R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> диастереомер

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

Получава се от 1(S)-карбинол изомерното междинно съединение 75 чрез K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> етерификационен метод от пример 43 като се използва бромометилциклопропан.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, смес от ротомери) делта: 6.84 - 6.75 (m, 3H), 3.89 - 3.58 (m, 11 H), 3.33 - 3.20 (m, 3H), 1.52 (br s, 0.5H), 1.31 (c, 1H), 1.11 (d, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.62 (m, 2H), 0.33 (c, 2H).

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

#### Пример 45

R<sup>1</sup> = 2-тиазол; R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

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

Получава се от междинно съединение 74 чрез K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> етерификационен метод от пример 43 като се използва 2-бромотиазол.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, смес от ротомери) делта: 7.24 - 7.12 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.89 - 3.52 (m, 11 H), 3.29 (d, 0.5H), 3.20 (d, 0.5H), 1.74 (br s, 1 H), 1.14 (t, 3H), 0.74 (s, 3H).

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

#### Пример 46

R<sup>1</sup> = 2-тиазол; R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> диастереомер

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

Получава се от 1(S)-карбинол изомерното междинно съединение 75 чрез K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> етерификационен метод от пример 43.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, смес от ротомери) делта: 7.17 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), - 6.97 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.86 - 3.59 (m, 9H), 3.42 - 3.19 (m, 3H), 1.52 (br s, 1 H), 1.14 (d, 3H), 0.87 (s, 3H).

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

#### Пример 47

R<sup>1</sup> = 2-(N-метил)бензилидазол; R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

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

Получава се от междинно съединение 74 чрез K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> етерификационен метод от пример 43 като се използва 2-хлоро-N-метилбензилидазол.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, смес от ротомери) делта: 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, 1 H), 1.13 (t, 3H), 0.77 (s, 3H).

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

#### Пример 48

R<sup>1</sup> = 2-(N-метил)бензилидазол; R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> диастереомер

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

Получава се от 1(S)-карбинол изомерното междинно съединение 75 чрез K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> етерификационен метод от пример 43 като се използва 2-хлоро-1-метил-1H-бензимидазол.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, смес от ротомери) делта: 7.50 (d, 1H), 7.30 - 7.09 (m, 5H), 6.96 (d, 1H), 3.87 - 3.63 (m, 12H), 3.40 - 3.21 (m, 3H), 1.15 (d, 3H), 0.91 (s, 3H).

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

#### Пример 49

R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph; R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

Метил 3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-

[4-метокси-3-(3-фенилпропокси)фенил]-3-метилпиридин-карбоксилат

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

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

Пример 50

$R^1 = CH_2CH_2CH_2Ph$ ;  $R^3 = CO_2CH_3$ , Друг карбинолен диастереомер

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

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

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

Пример 51

$R^1 = CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$ ;  $R^3 = CO_2CH_3$

Метил 3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(4-фенилбутоксифенил)-3-метилпиридин-карбоксилат

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

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

Пример 52

$R^1 = CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$ ;  $R^3 = CO_2CH_3$

Друг карбинолен диастереомер

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

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

$^1H$  ЯМР (400 MHz,  $CDCl_3$ , смес от ротомери) делта: 7.32 - 7.16 (m, 5H), 6.83 - 6.70 (m, 3H), 3.99 (t, 2H), 3.90 - 3.58 (m, 9H), 3.34 -

3.21 (m, 3H), 2.69 (t, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 4H), 1.45 (br s, 1H), 1.12 (d, 3H), 0.90 (s, 3H).

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

Пример 53

$R^1 = CH_2CH_2Ph$ ;  $R^3 = CO_2CH_3$

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

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

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

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

Пример 54

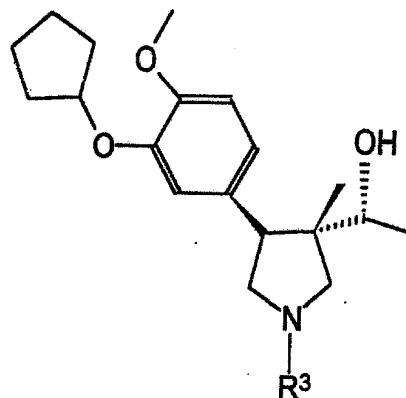
$R^1 = CH_2CH_2Ph$ ;  $R^3 = CO_2CH_3$

Друг карбинолен диастереомер

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

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

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



Пример 55

$R^1 = C_5H_9$ ;  $R^3 = CH_2$ -2-пиридил

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-1-(2-пиридилметил)пи-

ролидин-3-ил]-1-ол

Редуктивно аминиращ метод

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 8.54 (ddd, 1H), 7.68 (dt, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.18 (ddd, 1H), 6.79 - 6.73 (m, 3H), 4.75 (c, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 20 5H), 3.69 (q, 1H), 3.59 (t, 1H), 3.33 (t, 1H), 3.16 (d, 1H), 2.70 (t, 1H), 2.21 (d, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 6H), 1.64 - 1.57 (m, 2H), 1.14 (d, 3H), 0.50 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 25 411.4 (m+1).

Пример 56

R<sup>1</sup> = C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>; R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>-3-пиридил

(1R)-1-[3-(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-1-(3-пиридилметил)пи- 30 ролидин-3-ил]етан-1-ол

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 8.54 (d, 35 1H), 8.51 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 3H), 4.74 (c, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 4H), 3.68 (q, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.53 (t, 1H), 3.22 (t, 1H), 3.05 (d, 1H), 2.62 (t, 1H), 2.14 (d, 1 H), 1.92 - 1.78 (m, 6H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.12 (d, 40 3H), 0.50 (s, 3H).

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

Пример 57

R<sup>1</sup> = C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>; R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>-4-пиридил

(1R)-1-[3-(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-1-(4-пиридилметил)пи- 45 ролидин-3-ил]-1-ол

Получава се от междинно съединение 68 чрез редуктивно аминиращ метод от пример 55 50

като се използва пиридин-4-карбоксалдехид.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 8.54 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 6.79 - 6.72 (m, 3H), 4.74 (c, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 4H), 3.70 (q, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.55 (t, 1H), 3.23 (t, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.64 (t, 1H), 2.15 (d, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 6H), 1.65 - 1.58 (m, 2H), 1.14 (d, 3H), 0.52 (s, 3H).

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

Пример 58

R<sup>1</sup> = C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>; R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph

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

Към разтвор на бензил акрилат (19.4 mg, 0.12 mmol) в сух диметилформамид (0.1 ml) при бъркане се прибавя междинно съединение 68 (12.8 mg, 0.04 mmol) и прахообразен калиев карбонат (26.5 mg, 0.16 mmol) в атмосфера на азот. Получената смес се бърка при 80°C 16 h. Остава се да се охлади до стайна температура. След това се разрежда с метиленхлорид (20 ml), промива се с вода, с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и със солев разтвор, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез мигновена хроматография (2:1 етилацетат : хексани върху силикагел), за да се получи съединението от пример 58 (11.7 mg, 60 %).

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

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

Пример 59

R<sup>1</sup> = C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>; R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H

3-[3-((R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метил-пи- 50 ролидинил]пропионова киселина

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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 6.82 - 6.71 (m, 3H), 4.80 (c, 1H), 4.06 - 3.15 (m, 11H), 2.73 (br s, 2H), 1.91 - 1.74 (m, 6H), 1.63 - 1.53 (m, 2H), 1.14 (d, 3H), 0.68 (s, 3H).

## Пример 60

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

Фенилметил 3-[3-((R)-1-хидроксиетил)  
(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метокси-  
фенил)-3-метил-пиролидинил]ацетат

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

$^1H$  ЯМР (400 MHz,  $CDCl_3$ ) делта: 7.41 - 10  
7.32 (m, 5H), 6.82 - 6.73 (m, 3H), 5.18 (q, 2H),  
4.77 (с, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (q, 1H), 3.59 (t,  
1H), 3.52 (d, 1H), 3.36 - 3.30 (m, 2H), 3.24 (d,  
1H), 2.88 (t, 1H), 2.31 (d, 1H), 1.93 - 1.80 (m,  
9H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.16 (d, 3H), 0.53 (s,  
3H).

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

## Пример 61

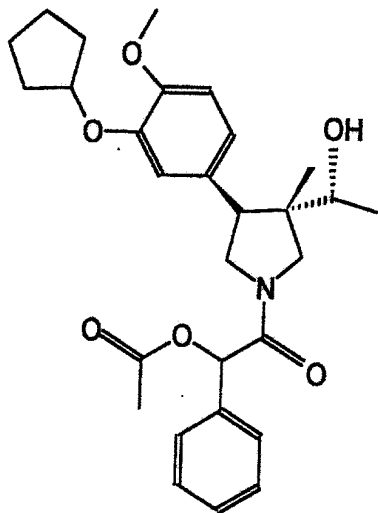
 $R^1 = C_5H_9; R^3 = CH_2CO_2H$ 

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

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

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

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



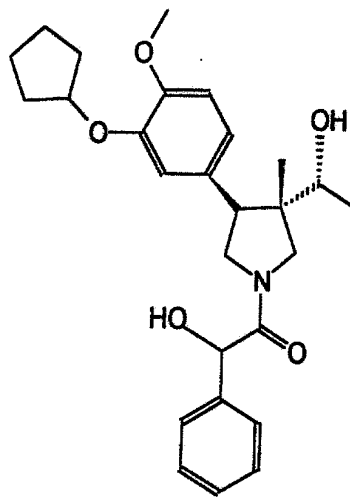
Пример 62

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

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

Получава се от междинно съединение 68  
(104 mg, 0.33 mmol) и хлорид на О-ацетилбаде-  
мена киселина (75 microl, 0.33 mmol) чрез ме-  
тода на ацелиране от пример 7, за да се получи  
съединението от пример 62 (149 mg, 100%).

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



## Пример 63

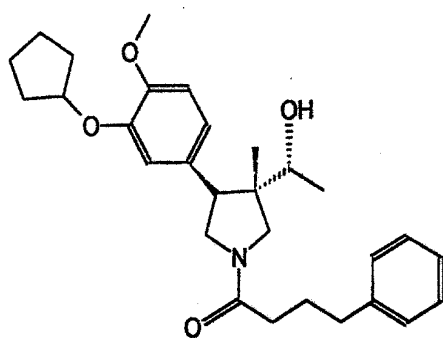
 $R^1 = C_5H_9; R^3 = COCH(OH)Ph$ 

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

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

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

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



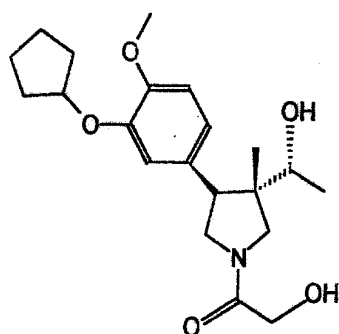
## Пример 64

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

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

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

$^1H$  ЯМР (400 MHz,  $CDCl_3$ , смес от ротомери) делта: 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).



## Пример 65

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

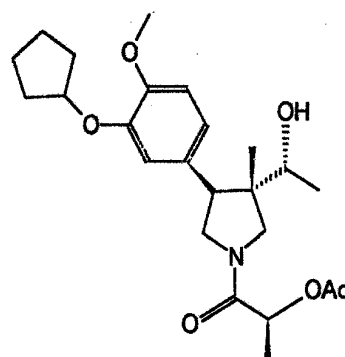
1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиридилид]-2-хидроксиетан-1-он

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

$^1H$  ЯМР (400 MHz,  $CDCl_3$ , смес от ротомери) делта: 6.82 - 6.76 (m, 3H), 4.75 - 4.73 (m, 1H), 4.15 - 3.04 (с, 12H), 1.92 - 1.61 (m, 9H),

1.27 - 1.24 (dd, 3H), 0.76 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 378.2 (m+1).

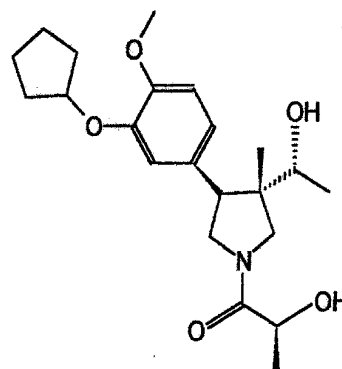


## Пример 66

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

2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиридилид]-(1S)-1-метил-3-оксоетил ацетат

Получава се от междинно съединение 68 (106 mg, 0.330 mmol) по метода на ацетилиране от пример 7 като се използва (8)-(-)-2-ацетосипропионил хлорид (84 microl, 0.66 mmol, 2 eq), за да се получи бистро, безцветно масло, което не се пречиства по-нататък.



## Пример 67

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

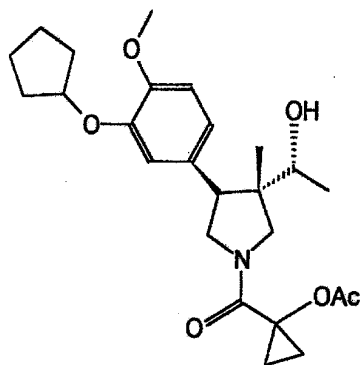
1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиридилид]-(2S)-2-хидроксипропан-1-он

На суровото съединение от пример 65 се премахва защитата чрез метода с LiOH на междинно съединение 5, за да се получи съединението от пример 67 като бяло твърдо вещество (22 mg, 17 % за двата етапа).

$^1H$  ЯМР (400 MHz,  $CDCl_3$ ) делта: 6.82 - 6.76 (m, 3H), 4.75 - 4.73 (m, 1H), 4.38 - 4.35

(m, 1H), 3.88 - 3.55 (c, 9H), 3.39 - 3.25 (dd, 1H), 1.92 - 1.58 (m, 9H), 1.41 - 1.36 (dd, 3H), 1.18 - 1.14 (dd, 3H), 0.77 - 0.76 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 392.3 (m+1).



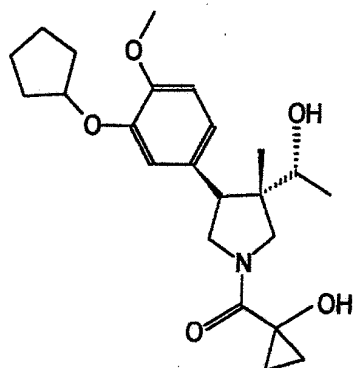
#### Пример 68

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

\[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпи-  
ролидинил]карбонил-циклопропил ацетат

Междинно съединение 68 (97.6 mg, 0.306 mmol) се ацилира по метода от пример 7 като се използва 2-ацетокси-2-циклопропанетаноил хлорид (99 mg, 0.61 mmol, 2 eq), за да се получи бистро, безцветно масло (77 mg, 56 %).

$^1H$  ЯМР (400 MHz,  $CDCl_3$ , смес от ротомери) делта: 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, 11 H), 1.16 -1.11 (d, 3H), 0.96 (br s, 1H), 1.18-1.14 (dd, 3H), 0.70 (s, 3H).



#### Пример 69

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

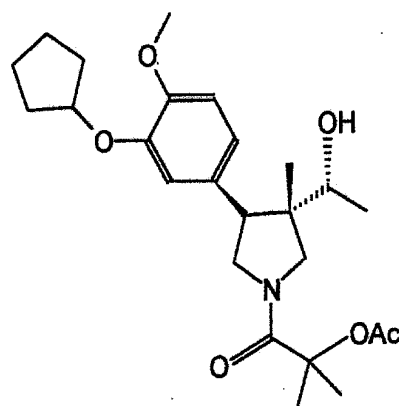
3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпи-  
ролидинил хидроциклопропил кетон

Междинно съединение 68 (77 mg) се хид-

ролизира по метода с LiOH на междинно съединение 5, за да се получи съединението от пример 69 като бяло твърдо вещество (34 mg, 44 % за двата етапа).

$^1H$  ЯМР (400 MHz,  $CDCl_3$ , смес от ротомери) делта: 6.80 - 6.75 (m, 3H), 4.74 - 3.33 (c, 10H), 2.30 (br s, 1H), 1.93 - 1.56 (m, 8H), 1.37 - 0.89 (m, 8H), 0.74 - 0.72 (s, 3H).

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

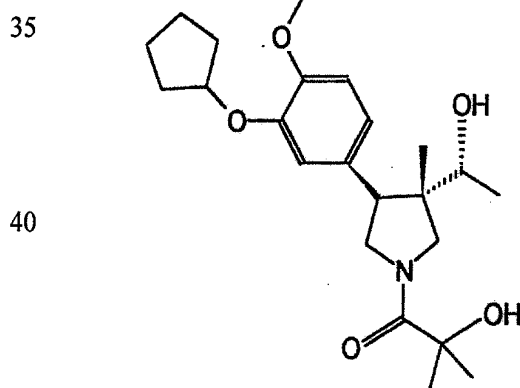


#### Пример 70

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

2-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпи-  
ролидинил]-1,1-диметил-3-оксоетил ацетат

Междинно съединение 68 (124 mg, 0.389 mmol) се ацилира по метода от пример 7 като се използва (+)-2-ацетокси-2-метилпропионил хлорид (99 microl, 0.78 mmol, 2 eq). Полученото масло не се пречиства по-нататък.



#### Пример 71

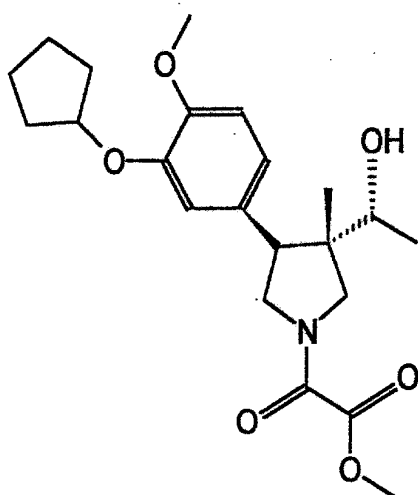
$R^1 = C_5H_9$ ;  $R^3 = COCH(OH)(CH_3)CH_3$

1-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпи-  
ролидинил]-2-хидрокси-2-метилпропан-1-он

Суровият продукт от пример 70 се превръща чрез метода на хидролизиране с LiOH на междинно съединение 5 в съединението от пример 71 като бяло твърдо вещество (47 mg, 30 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 6.79 - 6.75 (m, 3H), 4.75 (brs, 1H), 4.49 (brs, 1H), 3.91 - 3.48 (c, 10H), 1.90 - 1.46 (m, 14H), 1.18 - 1.14 (dd, 3H), 0.77 - 0.74 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 406.3 (m+1).



#### Пример 72

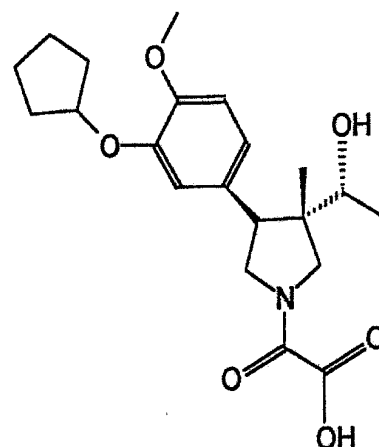
$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$ ;  $\text{R}^3 = \text{COCO}_2\text{CH}_3$

Метил 2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпи-  
ролидинил]-2-оксоацетат

Междинно съединение 68 (57.5 mg, 0.180 mmol) се превръща по DIEA метода на междинно съединение 32 като се използва метил оксалил хлорид в съединението от пример 72, което представлява бистро, безцветно масло (26.8 mg, 36 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 6.81 - 6.77 (m, 3H), 4.75 - 4.74 (m, 1H), 4.12 - 3.45 (c, 13H), 1.91 - 1.52 (m, 8H), 1.18 - 1.13 (dd, 3H), 0.78 - 0.75 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 406.4 (m+1).



#### Пример 73

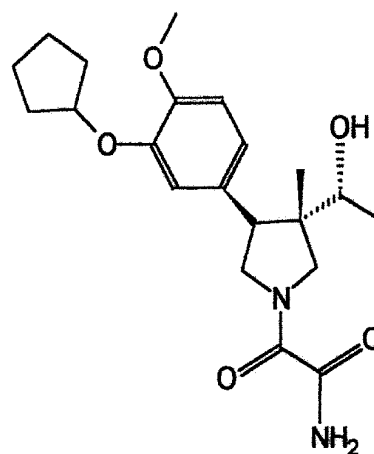
$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$ ;  $\text{R}^3 = \text{COCO}_2\text{H}$

2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпи-  
ролидинил]-2-оксооцетна киселина

Съединението от пример 72 (46.8 mg, 0.116 mmol) се превръща по метода с LiOH от междинно съединение 5, за да се получи съединението от пример 73 като безцветен, прозрачен филм (34 mg, 76 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.82 - 6.76 (m, 3H), 4.75 - 4.73 (m, 1H), 4.43 - 3.49 (c, 10H), 1.92 - 1.58 (m, 8H), 1.19 - 1.16 (dd, 3H), 0.78 - 0.76 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, негативно): Da/e 390.2 (m-1).



#### Пример 74

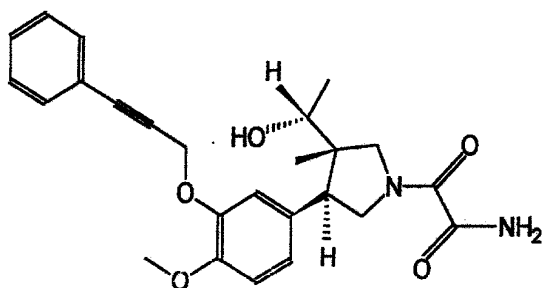
$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$ ;  $\text{R}^3 = \text{COCONH}_2$

2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпи-  
ролидинил]-2-оксо-ацетамид

Съединението от пример 72 (7.1 mg, 0.014 mmol) се разтваря в тетраhydroфуран (0.5 ml), прибавя се амоняк (0.5 ml) и апаратурата се запечатва и се бърка 2 h при стайна температура. ТСХ (1:1) етилацетат : хексани) показва цялостно изразходване на изходното вещество. Сместа се разрежда с етилацетат (20 ml) и органичните слоеве се промиват със солев разтвор (2x15 ml). Органичният слой се суши над натриев сулфат и се концентрира под вакуум, за да даде безцветно, прозрачно масло (6.6 mg, 117 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.36 (br s, 1H), 6.82 - 6.79 (m, 3H), 5.53 (brs, 1H), 4.76 - 4.75 (m, 1 H), 4.44 - 3.47 (с, 10H), 1.92 - 1.58 (m, 8H), 1.18 - 1.17 (d, 3H), 0.78 - 0.74 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, негативно): Da/e 389.1 (m-1).



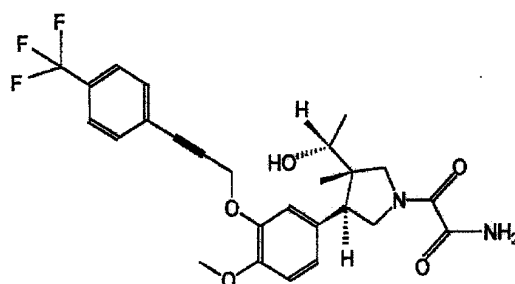
#### Пример 75

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

2-((3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)-фенил]-3-метилпиролидин-1-ил]-2-оксо-ацетамид

Получава се чрез ацилиране на междинно съединение 73 с метил оксалил хлорид по DIEA метода от междинно съединение 32, отстраняване на трет.-бутилова група по метода от междинно съединение 72, О-алкилиране с междинно съединение 90 по  $\text{K}_2\text{CO}_3$  етерификация метод на пример 43 и амидиране по метода на пример 74.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.28 - 7.42 (m, 5H), 7.08 (sd, 1H), 6.83 - 6.87 (m, 2H), 5.45 (bs, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.42 - 4.48 (2d, 0.5H), 4.26 (t, 0.5H), 3.72 - 4.01 (m, 3.5H), 3.89 (s, 3H), 3.50 - 3.70 (m, 1H), 3.44 (d, 0.5H), 0.96 - 0.99 (dd, 3H), 0.71 (d, 3H).



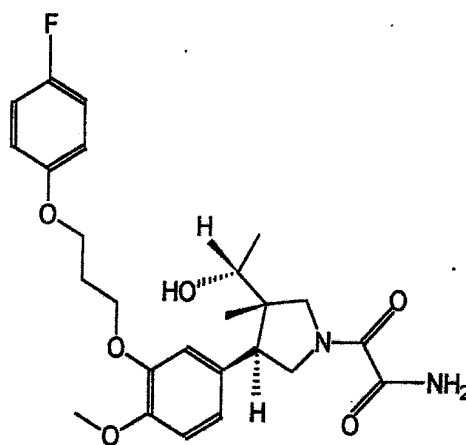
#### Пример 76

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

2-((3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метокси-3-[3-(4-трифлуорометил-фенил)проп-2-инилокси]-фенил]-3-метилпиролидин-1-ил]-2-оксо-ацетамид

Получава се както е описано в пример 75 като се използва междинно съединение 92 като О-алкилиращо средство.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.50 - 7.61 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.85 - 6.91 (m, 2H), 5.69 (bs, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.42 - 4.49 (2d, 0.5H), 4.26 (t, 0.5H), 3.69 - 4.07 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 3.45 - 3.58 (m, 1H), 1.04 - 1.07 (dd, 3H), 0.73 (d, 3H).



#### Пример 77

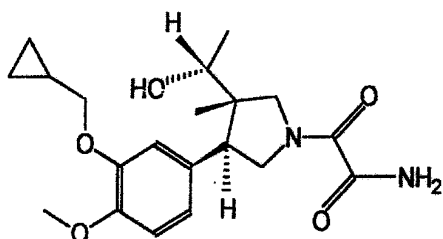
$\text{R}^1 = 4\text{-FPhOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ;  $\text{R}^3 = \text{COCONH}_2$

2-[(3S,4S)-4-[3-[3-(4-флуорофенокси)пропокси]-4-метоксифенил]-3-((R)-1-хидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-2-оксо-ацетамид

Получава се както е описано в пример 75, като се използва 1-(3-хлорофенокси)-4-флуоробензен като алкилиращо средство.

$^1\text{H}$  ЯМР данни делта: 6.93 - 6.99 (m, 2H), 6.82 - 6.88 (m, 5H), 5.44 (s, 1H), 4.40 (dd, 0.5H),

4.14 - 4.22 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 3.69 - 4.04 (m, 5H), 3.56 (d, 0.5H), 2.28 (quint, 2H), 1.16 (dd, 3H), 0.75 (d, 3H).



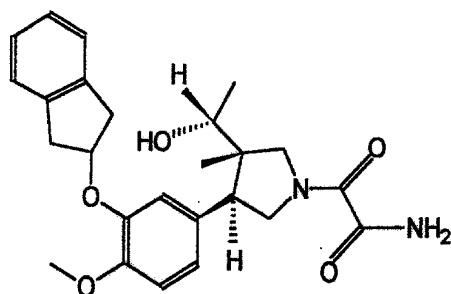
Пример 78

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

2-[(3S,4S)-4-3-циклопропилметокси-4-метоксифенил]-3-((R)-1-хидроксиетил)-3-метил-1-пиридилин-1-ил]-2-оксо-ацетамид

Получава се както е описано в пример 75 като се използва циклопропилметил бромид като алкилиращо средство.

$^1\text{H}$  ЯМР данни делта: 6.80 - 6.81 (m, 3H), 5.50 (bs, 1H), 4.40 (2d, 0.5H), 4.23 (t, 0.5H), 3.68 - 4.05 (m, 7H), 3.84 (s, 3H), 1.40 (t, 1H), 1.17 (sd, 3H), 0.76 (d, 3H), 0.61 - 0.67 (m, 2H), 0.33 - 0.38 (m, 2H).



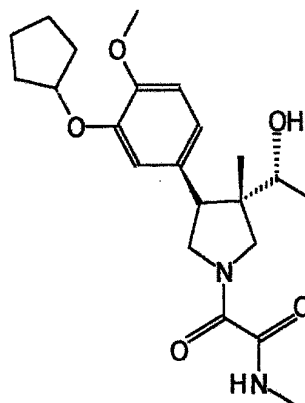
Пример 79

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

2-[(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(индан-2-илокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиридилин-1-ил]-2-оксо-ацетамид

Получава се както е описано в пример 75 при използване на 2-бромоиндан за алкилиращо средство.

$^1\text{H}$  ЯМР данни делта: 7.16 - 7.24 (m, 4H), 6.84 - 6.87 (m, 3H), 5.51 (s, 1H), 5.17 - 5.20 (m, 1H), 4.42 - 4.5 (2d, 0.5H), 4.24 (t, 0.5H), 3.60 - 4.06 (m, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.20 - 3.40 (m, 4H), 1.20 (sd, 3H), 0.78 (d, 3H).



Пример 80

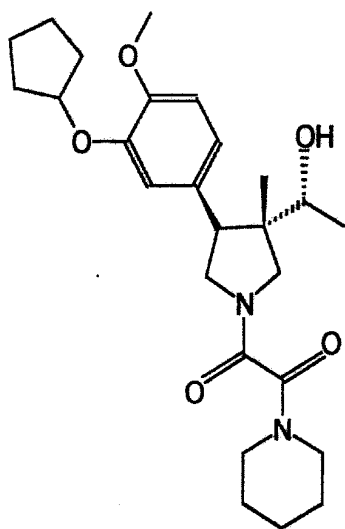
$R^1 = \text{C}_5\text{H}_5$ ;  $R^3 = \text{COCONHCH}_3$

2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиридилин-1-ил]-N-метил-2-оксоацетамид

Съединението от пример 72 (17.3 mg, 0.0427 mmol) се разтваря в тетраhydroфуран (0.8 ml). Прибавят се метиламин (40 % във вода, 0.5 ml) и апаратурата се запечатва и се бърка 1 h при стайна температура. ТСХ (3:1 етилацетат : хексани) показва цялостно изконсумирана на изходното вещество. Реакционната смес се разрежда с етилацетат (20 ml) и органичните слоеве се промиват със солев разтвор (2 x 15 ml). Органичният слой се суши над натриев сулфат и се концентрира под вакуум, за да даде безцветно, прозрачно масло (16.9 mg, 97 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.59 (br s, 1H), 6.80 - 6.79 (m, 3H), 4.75 - 4.73 (m, 1H), 4.47 - 3.46 (c, 10H), 2.89 - 2.87 (dd, 3H), 1.91 - 1.57 (m, 8H), 1.18-1.16 (dd, 3H), 0.76 - 0.73 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно):  $\text{Da/e}$  405.1 ( $m+1$ ).



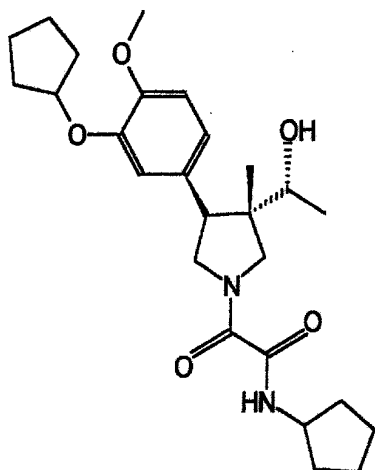
## Пример 81

 $R^1 = C_5H_9$ ;  $R^3 = COCO$ -пиперидин

1[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпи-ролидинил]-2-пиперидилетан-1,2-дион

Съединението от пример 72 (25.4 mg, 0.0626 mmol) се разтваря в тетраhydroфуран (0.8 ml). Прибавят се пиперидин (213  $\mu$ mol, 2.15 mmol, 34 eq) и апаратурата се запечатва и се бърка 12 h при 53°C. ТСХ (100 % етилацетат) показва образуването на малко количество продукт. Реакционната смес се разрежда с етилацетат (20 ml), органичният слой се промива с 2N HCl (2 x 15 ml), 1 N NaOH (15 ml) и солев разтвор (2x15 ml). Органичният слой се суши над натриев сулфат и се концентрира под вакуум, за да даде бистро, безцветно масло (1.2 mg, 4 %).

$^1H$  ЯМР (400 MHz,  $CDCl_3$ ) делта: 6.82 - 6.76 (m, 3H), 4.75-(m, 1H), - 4.01 - 3.27 (c, 14H), 1.89 - 1.59 (m, 14H), 1.18 - 1.13 (dd, 3H), 0.78 - 0.74 (d, 3H).



## Пример 82

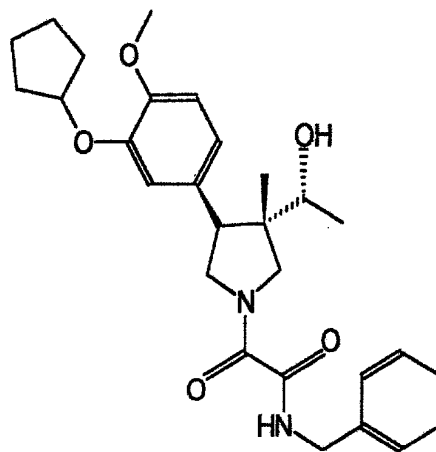
 $R^1 = C_5H_9$ ;  $R^3 = COCONHC_5H_9$ ;

2-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпи-ролидинил]-N-циклопентил-2-оксоацетамид

Съединението от пример 72 (20.9 mg, 0.0515 mmol) се разтваря в тетраhydroфуран (0.8 ml). Прибавят се циклопентиламин (211  $\mu$ mol, 2.12 mmol, 41 eq) и реакционната смес се бърка при стайна температура 42 h. Реакционната смес се разрежда с етилацетат (20 ml), органичният слой се промива с 2N HCl (2 x 15 ml), 1 N NaOH (15 ml) и със солев разтвор (2 x 15 ml). Органичният слой се суши над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Полученото масло се пречиства чрез хроматографиране върху силикагел (100 % етилацетат), за да даде бистро, безцветно масло (14.0 mg, 59 %).

$^1H$  ЯМР (400 MHz,  $CDCl_3$ ) делта: 7.57 - 7.53 (br s, 1H), 6.8 - 6.78 (m, 3H), 4.76 - 4.73 (brs, 1H), 4.48 - 3.44 (c, 9H), 2.04 - 1.48 (m, 18H), 1.18 - 1.16 (d, 3H), 0.77 - 0.73 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, негативно): Da/e 457.2 (m-1).



## Пример 83

 $R^1 = C_5H_9$ ;  $R^3 = COCONHC_2Ph$ ;

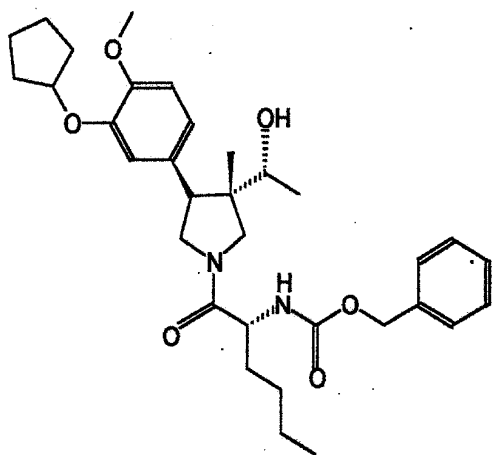
2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпи-ролидинил]-2-оксо-N-бензилацетамид

Съединението от пример 83 се получава по метода от пример 82 като се използва бензиламин, за да даде бистро, безцветно масло (9.4 mg, 47%).

$^1H$  ЯМР (400 MHz,  $CDCl_3$ ) делта: 7.96 - 7.92 (br s, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 3H), 4.75 (br s, 1H), 4.49 - 4.47 (d, 2H), 4.28 - 3.46 (c, 9H), 1.93 - 1.61 (m, 8H), 1.19 - 1.16 (dd, 3H), 0.78 - 0.74

(d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 481.4 (m+1).

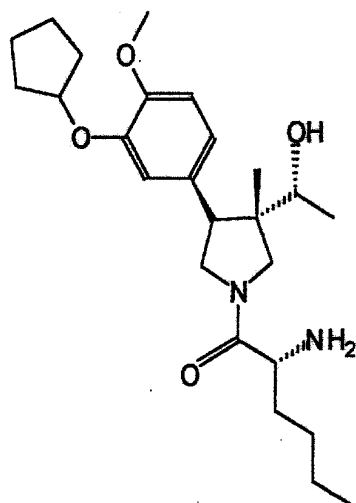


## Пример 84

$R^1 = C_5H_9$ ;  $R^3 = (R)\text{-COCH}(C_4H_9)\text{NHCO}_2CH_2Ph$ ;  
 N - \ (1R) - 2 - [ 3 - ( (1R) - 1 -  
 хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-  
 метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-1-бутил-2-  
 оксоетил\ (фенилметокси)карбоксамид

Междинно съединение 68 (39.5 mg, 0.129 mmol) се превръща по метода на DIEA от междинно съединение 32, за да даде бистро, безцветно масло (59.0 mg, 80 %).

$^1H$  ЯМР (400 MHz,  $CDCl_3$ , смес от ротомери) делта: 7.36 - 7.26 (m, 5H), 6.82-6.71 (m, 3H), 5.71-5.68 (dd, 1 H), 5.12-5.06 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.49 - 4.47 (m, 1H), 4.12 - 2.58 (c, 8H), 2.03 - 1.25 (m, 16H), 1.16 - 1.14 (dd, 3H), 0.92 - 0.84 (m, 3H), 0.73 - 0.72 (d, 3H).



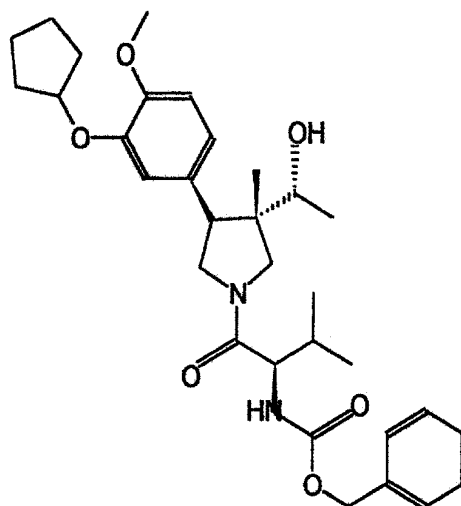
## Пример 85

$R^1 = C_5H_9$ ;  $R^3 = (R)\text{-COCH}(NH_2)C_4H_9$ ;  
 (2R)-1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-аминохексан-1-он

Съединението от пример 84 (59 mg, 0.10 mmol) се превръща по метода на дебензилиране от междинно съединение 31, за да даде съединението от пример 85 като бял прах (43 mg, 95 %).

$^1H$  ЯМР (400 MHz,  $CDCl_3$ , смес от ротомери) делта: 6.90 - 6.83 (m, 3H), 3.85-3.30 (c, 10H), 2.00-1.37 (m, 14H), 1.14-1.11 (dd, 3H), 1.10-0.92 (dt, 3H), 0.77(s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 433.5 (m+1).

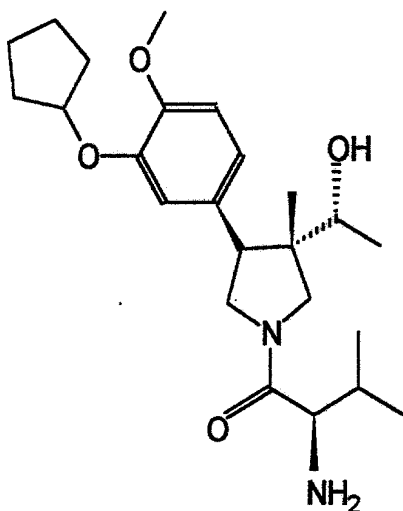


## Пример 86

$R^1 = C_5H_9$ ;  $R^3 = (R)\text{-COCH}(i\text{-Pr})\text{NHCO}_2CH_2Ph$ ;  
 N - \ (1R) - 2 - [ 3 - ( (1R) - 1 - хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-1-(метилетил)-2-оксоетил\ (фенилметокси)карбоксамид

Междинно съединение 68 (43.7 mg, 0.143 mmol) се ацилира по метода с база на Hunig от междинно съединение 74 при използване на Z-D-Val-OSu (54.6 mg, 0.15 mmol, 1.1 eq), за да даде бистро, безцветно масло (38.9 mg, 49%).

$^1H$  ЯМР (400 MHz,  $CDCl_3$ , смес от ротомери) делта: 7.36 - 7.33 (m, 5H), 6.80 - 6.71 (m, 3H), 5.62 - 5.59 (d, 1 H), 5.10 - 5.06 (m, 2H), 5.84 - 5.72 (m, 1 H), 4.12 - 2.68 (c, 10H), 2.03 - 1.52 (m, 9H), 1.18 - 1.14 (dd, 3H), 1.04 - 0.92 (m, 7H), 0.73 - 0.70 (d, 3H).



## Пример 87

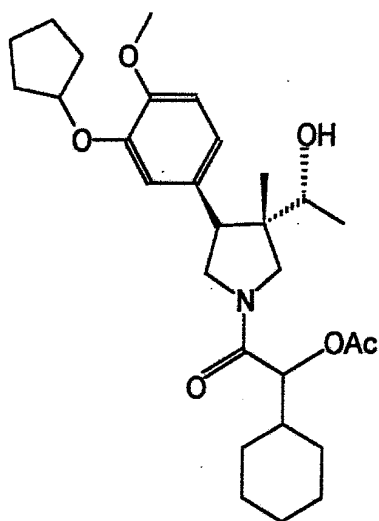
$R^1 = C_5H_9$ ;  $R^3 = (R)\text{-COCH(изо-пропил)NH}_2$ ;  
(2R)-1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-

4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-амино-3-метилбутан-1-он

Съединението от пример 86 (38.9 mg, 0.070 mmol) се превръща по метода на дебензилиране от междинно съединение 31 в съединението от пример 87 като прозрачно твърдо вещество (26 mg, 88 %).

$^1H$  ЯМР (400 MHz,  $CDCl_3$ ) делта: 6.42 - 6.33 (m, 3H), 4.36 (m, 1H), 3.62 - 2.80 (с, 10H), 2.81 - 2.68 (m, 1 H), 1.42 - 1.08 (m, 9H), 0.78 - 0.65 (m, 9H), 0.24 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 419.5 (m+1).



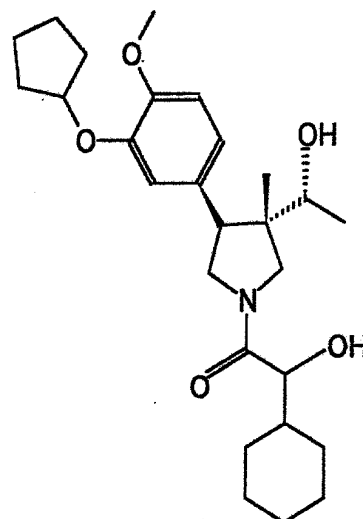
## Пример 88

$R^1 = C_5H_9$ ;  $R^3 = (S)\text{-COCH(OAc)C}_6H_{11}$ ;  
2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-

циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-(1S)-1-циклохексил-2-оксоетил ацетат

Междинно съединение 68 (41.2 mg, 0.129 mmol) се ацилира по метода с базата на Hunig от междинно съединение 74 като се използва хлорид на (S)-(+)-ацетоксихексахидробадемена киселина (625 microl, 0.4121 M в метиленхлорид, 2 eq), за да се получи съединението от пример 88 като бистро, безцветно масло (40.5 mg, 63 %).

$^1H$  ЯМР (400 MHz,  $CDCl_3$ , смес от ротомери) делта: 6.78 - 6.77 (m, 3H), 4.84 - 4.72 (m, 2H), 4.12 - 3.11 (m, 9H), 2.10 (d, 3H), 2.02 - 1.68 (m, 15H), 1.38 - 0.99 (m, 10H), 0.81 - 0.74 (d, 3H).



## Пример 89

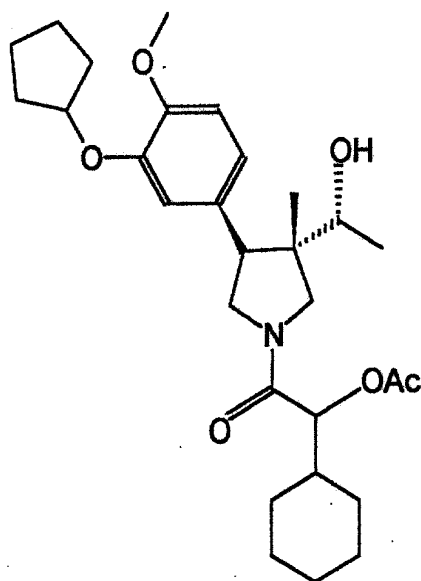
$R^1 = C_5H_9$ ;  $R^3 = (S)\text{-COCH(OH)C}_6H_{11}$ ;

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

Съединението от пример 88 (40.5 mg, 0.0807 mmol) се превръща чрез метода на хидролиза с LiOH от междинно съединение 5 в съединението от пример 89, което представлява бистро, безцветно масло (26.9 mg, 72 %)

$^1H$  ЯМР (400 MHz,  $CDCl_3$ , смес от ротомери) делта: 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).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 460.3 (m+1).



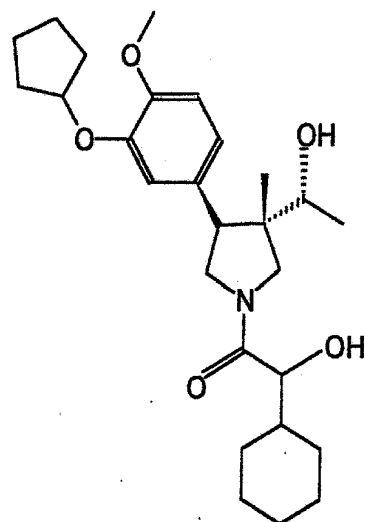
## Пример 90

 $R^1 = C_5H_9; R^3 = (R)\text{-COCH(OAc)C}_6H_{11};$ 

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

Междинно съединение 68 (43.1 mg, 0.135 mmol) се превръща по метода с базата на Hunig от междинно съединение 74 при използване на хлорида на (R)-(-)-ацетоксихексахидробадемена киселина (368 microl, 0.734 M в метиленхлорид, 2 eq), за да се получи бистро, безцветно масло (59.9 mg, 88%).

$^1H$  ЯМР (400 MHz,  $CDCl_3$ , смес от ротомери) делта: 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).



## Пример 91

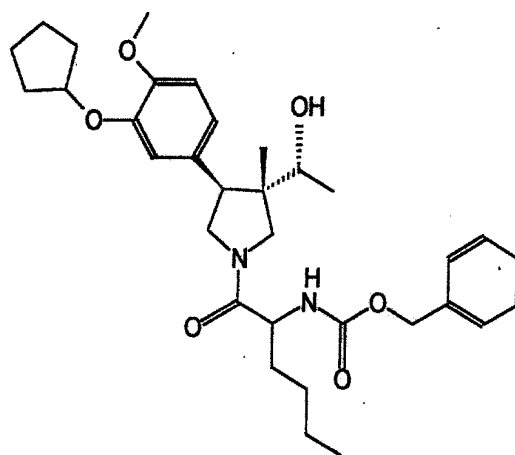
 $R^1 = C_5H_9; R^3 = (R)\text{-COCH(OH)C}_6H_{11};$ 

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

Съединението от пример 90 (59.9 mg, 0.119 mmol) се превръща чрез метода на хидролиза с LiOH на междинно съединение 5, за да даде бистър, безцветен филм (46.6 mg, 84 %).

$^1H$  ЯМР (400 MHz,  $CDCl_3$ , смес от ротомери) делта: 6.85 - 6.74 (m, 3H), 4.79 - 4.72 (m, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 3.87 - 3.01 (с, 9H), 1.96 - 1.34 (m, 17H), 1.34 - 1.08 (m, 7H), 0.78 - 0.77 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 460.4 (m+1).



## Пример 92

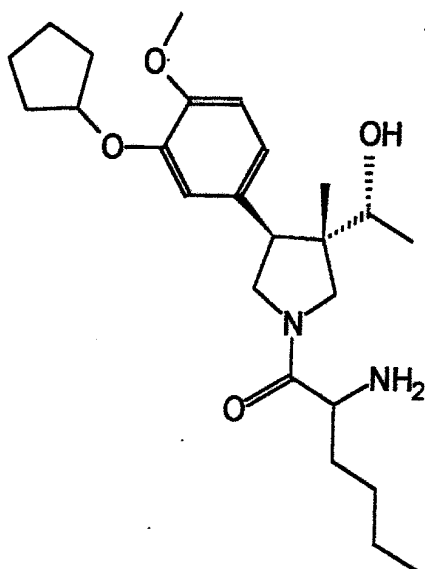
 $R^1 = C_5H_9; R^3 = (S)\text{-COCH(C}_4H_9\text{)NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph};$ 

N-2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-

пиридинил]-(1S)-1-бутил-2-оксоетил(фенил-метокси)карбоксамид

Междинно съединение 68 (40.6 mg, 0.125 mmol) се превръща чрез базата на Hunig по метода от междинно съединение 74 при използване на Z-L-Nle-ONp (53 mg, 0.15 mmol, 1.1 eq) в съединението от пример 92, представляващо бистро, безцветно масло (50.4 mg, 71 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, смес от ротомери) делта: 7.36 - 7.25 (m, 5H), 6.80 - 6.75 (m, 3H), 5.74 - 5.72 (dd, 1H), 5.10 - 5.06 (m, 2H), 4.74 - 4.53 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.13 - 3.35 (c, 8H), 1.95 - 1.24 (m, 16H), 1.14 - 1.13 (d, 3H), 0.93 - 0.87 (m, 3H), 0.74 (s, 3H).



#### Пример 93

$R^1 = C_5H_9$ ;  $R^3 = (S)\text{-COCH}(C_4H_9)NH_2$ ;

1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиридинил]-(2S)-2-аминохексан-1-он

Съединението от пример 92 (50.4 mg, 0.0889 mmol) се подлага на метод на дебензилиране от междинно съединение 31, за да се получи съединението от пример 93 като бяло твърдо вещество (31.7 mg, 82 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, смес от ротомери) делта: 6.89 - 6.74 (m, 3H), 4.83 - 4.75 (m, 1H), 4.40 - 3.32 (c, 10H), 1.99 - 1.68 (m, 14H), 1.14 - 1.12 (m, 3H), 1.04 - 0.95 (d, 3H), 0.91 - 0.88 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 433.5 (m+1).

#### Пример 94

$R^1 = C_5H_9$ ;  $R^3 = (R)\text{-COCH}(\text{OAc})(CH_2)_3CH_3$ ;

(1R)-2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиридинил]-1-бутил-2-оксоетил ацетат

Получава се от междинно съединение 68 чрез купелуващия метод с базата на Hunig от междинно съединение 74 при използване на (1R)-1-(хлорокарбонил)пентил ацетат.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, смес от ротомери) делта: 6.81 (m, 2H), 6.79 - 6.69 (m, 3H), 5.10 - 5.02 (m, 1H), 4.79 - 4.73 (m, 1H), 4.14 - 3.18 (c, 9H), 2.14 (d, 3H), 1.94 - 1.76 (m, 8H), 1.53 - 1.34 (m, 4H), 1.20 (dd, 2H), 0.96 - 0.86 (m, 3H), 0.74 (d, 3H).

#### Пример 95

$R^1 = C_5H_9$ ;  $R^3 = (R)\text{-COCH}(\text{OH})(CH_2)_3CH_3$ ;

(2R)-2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиридинил]-2-хидроксигексан-1-он

Съединението от пример 94 (5 mg, 0.011 mmol) се хидролизира с LiOH, за да се получи съединението от пример 95 (2.5 mg, 55 %) като прозрачен филм.

<sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 MHz) делта: 6.91 - 6.80 (m, 3H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 4.04 - 3.35 (c, 9H), 1.90 - 1.77 (m, 8H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.55 - 1.23 (m, 4H), 1.12 (d, 3H), 0.97 - 0.87 (m, 3H), 0.74 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e

434.2 (m+1).

#### Пример 96

$R^1 = C_5H_9$ ;  $R^3 = (S)\text{-COCH}(\text{NHCBZ})CH_2Ph$ ;

N-12-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиридинил]-(1S)-2-оксо-1-бензилетил(фенилметокси)карбоксамид

Получава се от междинно съединение 68 чрез метода на ацилиране с базата на Hunig от междинно съединение 74 при използване на р-нитрофенилестер на N-CBZ-(S)-фенилаланин,

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, смес от ротомери) делта: 7.41 - 7.26 (m, 10H), 6.78 - 6.42 (m, 3H), 5.78 - 5.74 (m, 1H), 5.14 - 5.05 (m, 2H), 4.76 - 4.70 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 - 2.66 (c, 10H), 1.94 - 1.80 (m, 6H), 1.65 - 1.57 (m, 2H), 1.08 - 0.99 (dd, 3H), 0.64 and 0.33 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 601.2 (m+1).

#### Пример 97

$R^1 = C_5H_9$ ;  $R^3 = (S)\text{-COCH}(\text{NH}_2)CH_2Ph$ ;

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

Получава се от съединението от пример 96 чрез метода на дебензилиране от междинно съединение 31. 5

$^1\text{H}$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 MHz) делта: 7.47 - 7.31 (m, 5H), 6.88 - 6.47 (m, 3H), 4.78 - 4.76 (m, 1H), 4.48 - 4.44 (m, 1H), 3.80 - 3.06 (с, 13H), 1.88 - 1.80 (m, 6H), 1.67 - 1.64 (m, 2H), 1.02 (d, 10 3H), 0.75 and 0.34 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 467.5 (m+1).

Пример 98

$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$ ;  $\text{R}^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{NHCbz})\text{CH}_2\text{Ph}$ ; 15

N-[(1R)-2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпириролидинил]-2-оксо-1-бензилетил](фенилметокси)карбоксамида

Получава се от междинно съединение 68 чрез метода на ацилиране с базата на Hunig от междинно съединение 74 при използване на р-нитрофенилов естер на N-Cbz-(S)-фенилаланин. 20

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.41 - 7.19 (m, 10H), 6.77 - 6.46 (m, 3H), 5.70 (d, 1H), 5.14 - 5.04 (m, 2H), 4.76 - 4.69 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.93 - 2.99 (с, 6H), 2.53 (d, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 6H), 1.62 - 1.56 (m, 2H), 1.06 (dd, 3H), 0.67 and 0.28 (s, 3H). 25

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 602.3 (m+1). 30

Пример 99

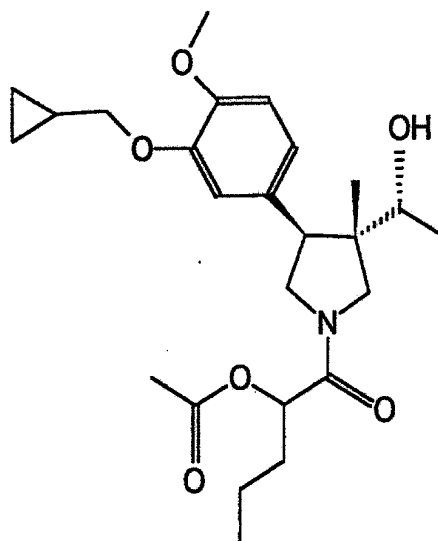
$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_9$ ;  $\text{R}^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{Ph}$ ; 35

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

Получава се от съединението от пример 98 чрез метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

$^1\text{H}$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 MHz, смес от ротомери) делта: 7.42 - 7.26 (m, 5H), 6.88 - 6.65 (m, 3H), 4.80 - 4.78 (m, 1H), 4.42 - 4.39 (m, 1H), 3.89 - 2.42 (с, 13H), 1.89 - 1.79 (m, 6H), 1.64 - 1.62 (m, 2H), 0.99 (dd, 3H), 0.69 and 0.21 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 467.0 (m+1).



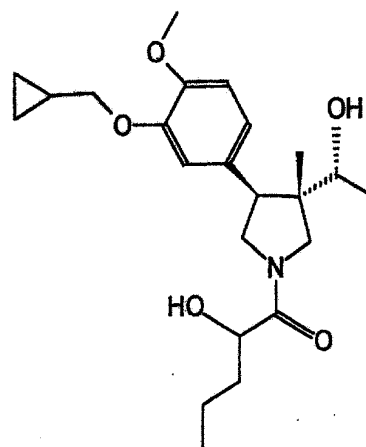
Пример 100

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_7$ ;  $\text{R}^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OAc})\text{C}_4\text{H}_9$ , 2-[(3S,4S)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[3-

(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпириролидинил]-2-оксо-1-пропилетил ацетат

Междинно съединение 67 (46 mg, 0.15 mmol) се превръща по метода с базата на Hunig съгласно междинно съединение 74 и при използване на ( $\pm$ )-2-ацетоксипропионил хлорид (29 mg, 0.165 mmol) в съединението от пример 100 (36 mg, 54 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.86 - 6.69 (m, 3H), 5.30 - 5.02 (m, 1H), 4.17 - 4.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.82 - 3.18 (m, 5H), 3.08 and 2.97 (singlets, 2H, rotomers), 2.13 and 2.11 (singlets, 2H, rotomers), 1.95-1.23 (m, 5H), 1.20 - 1.14 (m, 2H), 1.00 - 0.92 (m, 3H), 0.76 and 0.72 (doublets, 2H, rotomers), 0.62 (m, 2H), 0.36 (m, 2H).



## Пример 101

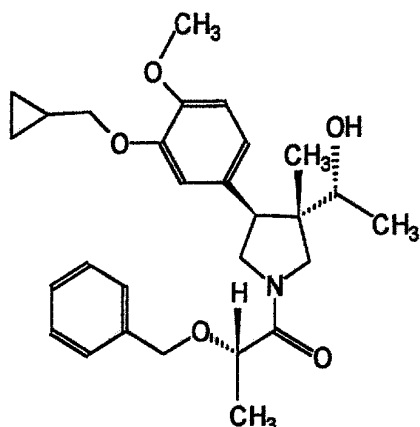
 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OH})\text{C}_4\text{H}_9$ 

1- $\lambda$ [(3S,4S)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпириролидинил]-2-хидроксипентан-1-он

Съединението от пример 100 (36 mg, 80  $\mu\text{mol}$ ) се подлага на LiOH хидролизния метод от междинно съединение 5, за да се получи съединението от пример 101 като прозрачен филм (30 mg, 90 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.85 - 6.73 (m, 3H), 4.23 (m, 1H), 4.07 - 2.98 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 1.71 - 1.23 (m, 5H), 1.16 (m, 3H), 0.96 (m, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.62 (m, 2H), 0.37 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 406.5 (m+1).



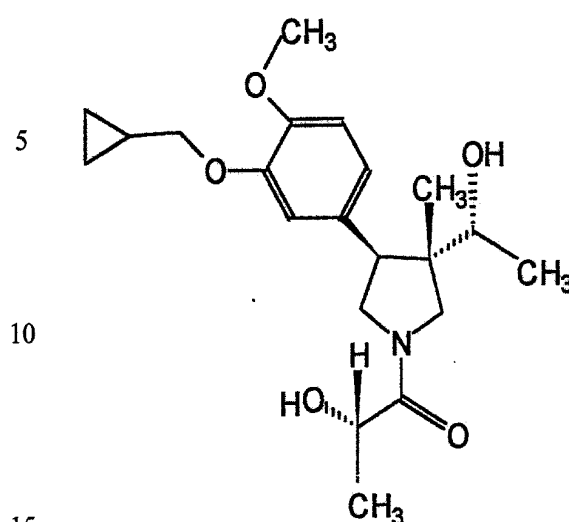
## Пример 102

 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $R^3 = (\text{S})\text{-COC}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2\text{Ph}$ 

1- $\lambda$ [(3S,4S)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпириролидинил]-2-(фенилметокси)пропан-1-он

Междинно съединение 67 (46 mg, 0.15 mmol) се превръща чрез метода с базата на Hunig на междинно съединение 74 и при използване на (2S)-2-(фенилметокси)пропаноил хлорид (59 mg, 0.3 mmol) в съединението от пример 102 (54 mg, 77 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.40 - 7.25 (m, 5H), 6.82 - 6.77 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.63 (dd, 1H), 4.49 (dd, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.98 - 3.38 (m, 8H), 3.82 (s, 3H), 3.07 and 2.96 (singlets, 1H, rotomers), 1.43 (m, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.17 and 1.10 (doublets, 3H, rotomers), 0.72 and 0.70 (singlets, 3H, rotomers), 0.62 (m, 2H), 0.37 (m, 2H).



## Пример 103

 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $R^3 = (\text{S})\text{-COC}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 

1- $\lambda$ [(3S,4S)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпириролидинил]-2-(хидрокси)пропан-1-он

Получава се от съединението от пример 102 (54 mg, 0.12 mmol) чрез дебензилиращия метод от междинно съединение 31, за да се получи съединението от пример 103 като прозрачно масло (45 mg, 100 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.84 - 6.73 (m, 3H), 4.44 (m, 1H), 4.06 - 3.16 (m, 8H), 3.82 (s, 3H), 2.99 (d, 1H), 1.38 (m, 3H, rotomers), 1.30 (m, 1H), 1.18 (m, 3H, rotomers), 0.78 and 0.76 (singlets, 2H, rotomers), 0.62 (m, 2H), 0.36 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 378.7 (m+1).

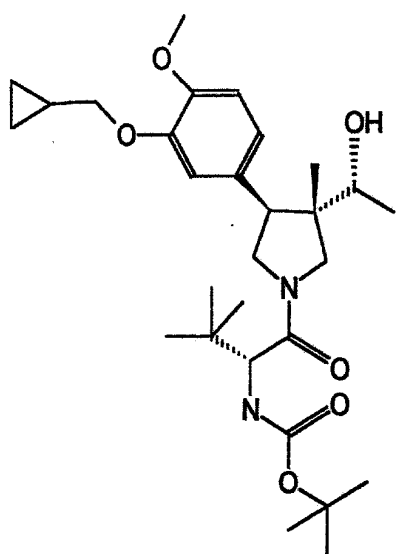
35

40

45

50

92



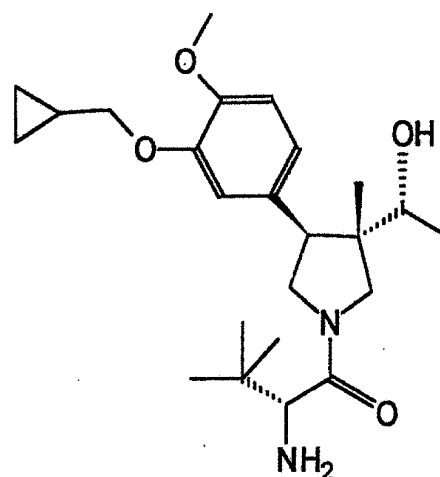
## Пример 104

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{t-Bu})\text{NHCO}_2\text{t-Bu}$

N-((1R)-2-((3S,4S)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(циклопропил-метокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил)-1-(трет-бутил)-2-оксоетил)(трет-бутоксикарбоксамид

Междинно съединение 67 (46 mg, 0.15 mmol) се превръща чрез метода на EDCI купелуване от пример 27 при използване на Boc-D-т-бутилглицин (35 mg, 0.15 mmol), за да се получи съединението от пример 104 като бяло шуплесто вещество (62 mg, 80 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.85 - 6.79 (m, 2H), 6.72 - 6.64 (m, 1H), 4.36 - 4.00 (m, 3H, rotomers), 3.83 (s, 3H), 3.79 (d, 2H), 3.67 - 3.12 (m, 4H, rotomers), 1.44 and 1.41 (singlets, 9H, rotomers), 1.32 (m, 1H), 1.22 - 1.16 (m, 3H), 1.06 and 1.01 (singlets, 9H, rotomers), 1.02 (m, 3H), 0.73 and 0.63 (singlets, 3H, rotomers), 0.61 (m, 2H), 0.36 (m, 2H).



## Пример 105

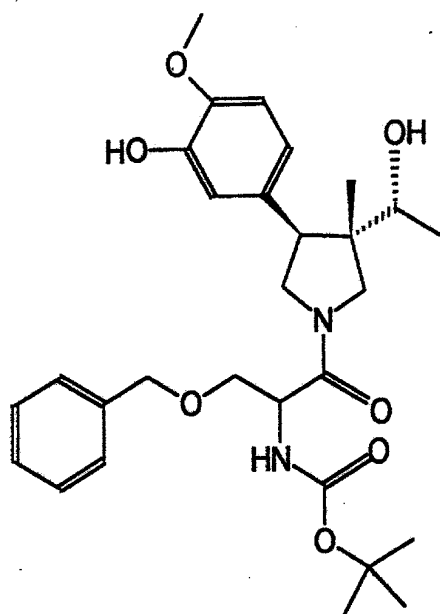
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{t-Bu})\text{NH}_2$

(2R)-1-((3S,4S)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(циклопропил-метокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил)-2-амино-3,3-диметилбутан-1-он

Към разтвор на съединението от пример 104 (62 mg, 0.12 mmol) в метиленхлорид (1.5 ml) при стайна температура и бъркане в колба със запушалка се прибавя трифлуороцетна киселина (77 microl, 1 mmol). След като се бърка една нощ, реакционната смес се концентрира под вакуум, за да даде суровия продукт, който изглежда да съдържа трифлуорацетатен естер като онечистване. Суровият продукт се разтвора в 3:2 тетраhydroфуран : вода (1.5 ml) при стайна температура в запушена колба при бъркане се прибавя LiOH монохидрат (42 mg, 1 mmol). След 1 h сместа се разпределя между етилацетат (15 ml) и вода (15 ml). Органичният слой се изолира, суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум, за да даде съединението от пример 105 като бяло шуплесто вещество (35 mg, 70 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.85 - 6.82 (m, 2H), 6.78 - 6.73 (m, 1H), 4.01 - 3.30 (m, 9H), 3.83 (s, 3H), 1.18 and 1.12 (doublets, 3H, rotomers), 1.06 and 1.02 (singlets, 3H, rotomers), 0.78 and 0.68 (singlets, 3H, rotomers), 0.63 (m, 2H), 0.37 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 419.4 (m+1).



Пример 106

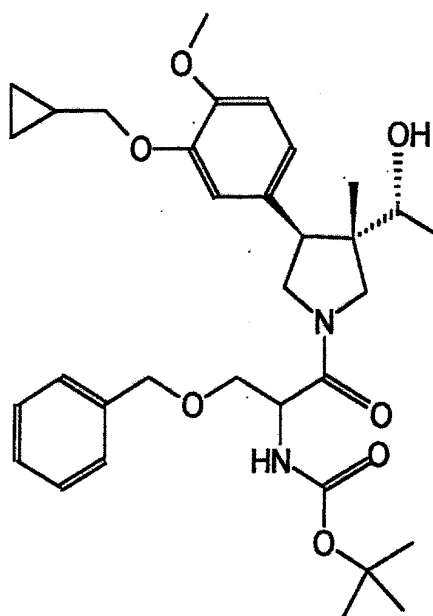
$$R^1 = H; \quad R^3 =$$
(R)-COCH(CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph)NHCO<sub>2</sub>t-Bu

N-2-[(3S,4S)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-(3-хидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил] (1R)-2-оксо-1-[(фенилметокси)метил]етил(трет.-бутокси)карбоксамид

Към разтвор на N-Вос-О-бензил-D-серин (2.95 g, 10 mmol) в тетраhydroфуран (50 ml) при -78°C в атмосфера на азот се прибавя при бъркане N-метил морфолин (3.3 ml, 30 mmol) последвано от изобутил хлороформиат (1.3 ml, 10 mmol). След като се бърка 30 min чрез канюла се прибавя разтвор/суспензия на междинно съединение 70 (2.51 g, 10 mmol) в тетраhydroфуран (50 ml). Реакционната смес се бърка 2 h при -78°C след това се затопля до 0°C за 2 h. Реакционната смес се частично концентрира чрез ротационно изпаряване до приблизително 25 ml и се разпределя между етилацетат (250 ml) и 2 N HCl (250 ml). Органичният слой се промива с 2N HCl (2 x 250 ml), с наситен разтвор на натриев бикарбонат (3 x 250 ml) и с наситен разтвор на натриев хлорид (1 x 250 ml). Органичният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум за да даде съединението от пример 106 като жълто масло (4.2 g, 79 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.36 - 7.21 (m, 5H), 6.81 - 6.63 (m, 2H), 5.81 (br s, 1H), 5.47 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.00 -

3.40 (m, 83.83H), 3.84 and 3.82 (singlets, 3H, rotomers), 1.43 and 1.41 (singlets, 9H, rotomers), 1.13 and 1.06 (doublets, 3H, rotomers), 0.95 (m, 1H), 0.73 and 0.045 (singlets, 3H, rotomers).



Пример 107

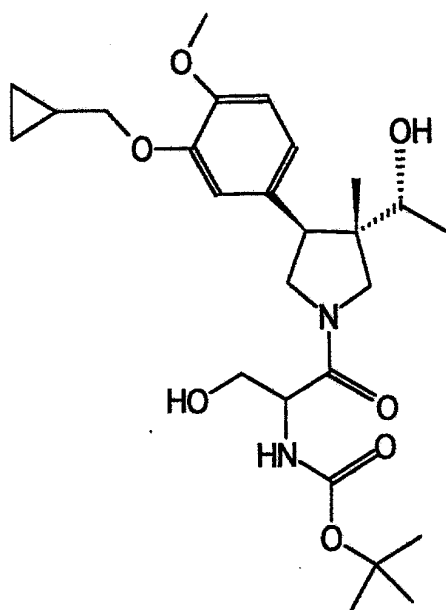
$$R^1 = CH_2C_3H_5; \quad R^3 = (R)-COCH(CH_2OCH_2Ph)NHCO_2t-Bu$$

N-(2-[(3S,4S)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил](1S)-2-оксо-1-[(фенилметокси)метил]етил(трет.-бутокси)карбоксамид

Към разтвор на съединението от пример 106 (4.2 g, 7.9 mmol) в диметилформаид (24 ml) при стайна температура и бъркане, под атмосфера на азот се прибавя прахообразен калиев карбонат (5.45 g, 39.5 mmol) последвано от бромометилциклопропан (1.53 ml, 15.8 mmol). Суспензията се затопля до 65°C за 4 h, след това се прибавя още бромометилциклопропан (1.53 ml, 15.8 mmol). Реакционната смес се бърка още 16 h при 65°C, след това се охлажда до стайна температура и се разпределя между етилацетат (500 ml) и вода (500 ml). Органичният слой се промива с вода (3 x 500 ml) и с наситен разтвор на натриев хлорид (1 x 500 ml), суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум. Суровият продукт се разпределя на две партии и се хроматографира върху Biotage 40M колона с 1/1 етилацетат/хексан, за да даде след събиране на фракциите и концентриране под вакуум съединението от пример 107

(2.11 g, 46 %). Идентифицира се с висок  $R_f$  ди-алкилиран продукт като главно онечистване.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.36 - 7.22 (m, 5H), 6.81 - 6.71 (m, 2H), 5.42 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.04 - 3.44 (m, 10H), 3.83 and 3.81 (singlets, 3H, rotomers), 1.42 and 1.43 (singlets, 9H, rotomers), 1.32 (m, 1H), 1.16 and 1.06 (doublets, 3H, rotomers), 0.76 and 0.45 (singlets, 3H, rotomers), 0.62 (m, 2H), 0.37 (m, 2H).



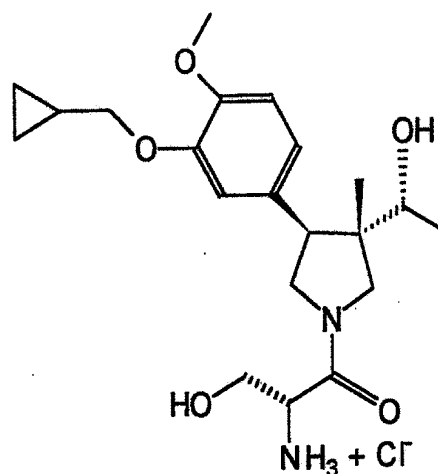
#### Пример 108

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{NHCO}_2\text{t-Bu}$

N-(2-(3S,4S)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиридинил)-(1R)-1-(хидроксиметил)-2-оксоетил) (трет.-бутоксикарбоксамид

Съединението от пример 107 се подлага на метода на дебензилиране от междинно съединение 31, за да се получи съединението от пример 108 като бяло шуплесто вещество (1.75 g, 100 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{COCl}_2/\text{CD}_3\text{OD}$ ) делта: 6.83 - 6.71 (m, 3H), 5.70 (br d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.09-3.38 (m, 10H), 3.83 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.33 (m, 1H), 1.18 (m, 3H), 0.73 (d, 3H), 0.62 (m, 2H), 0.37 (m, 2H).



#### Пример 109

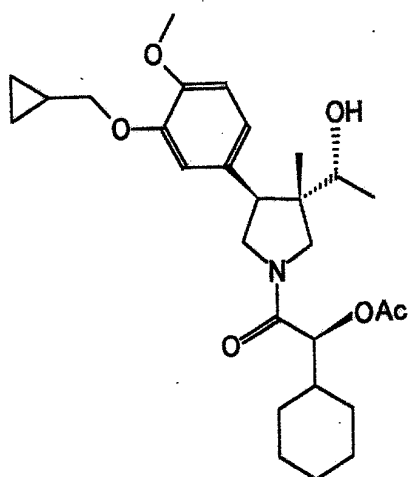
$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{NH}_2$

1-(3S,4S)-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиридинил-(2R)-2-амино-3-хидроксипропан-1-он хидрохлорид

Към разтвор на съединението от пример 108 (1.75 g, 3.6 mmol) в диоксан (16 ml) при бъркане и стайна температура под сушилна тръбичка се прибавя 4N HCl в диоксан (16 ml). Бистрият разтвор се бърка 4 h след това се концентрира под вакуум, за да даде съединението от пример 109 като светлокафяво шуплесто вещество (1.5 g, 97%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.85 - 6.76 (m, 3H), 4.36 (m, 1H), 4.13 - 3.31 (m, 10H), 3.84 (s, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.17 and 1.12 (doublets, 3H, rotomers), 1.77 and 1.75 (singlets, 3H, rotomers), 0.62 (m, 2H), 0.36 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 393.4 (m+1).

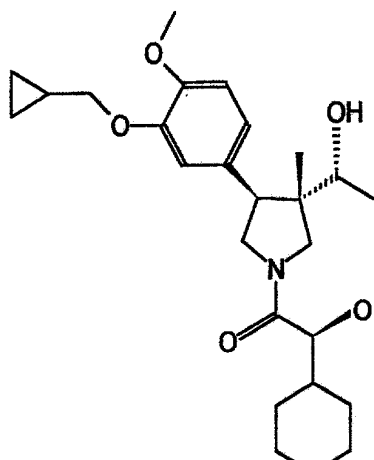


Пример 110

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OAc})\text{C}_6\text{H}_{11}$   
 2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпириролидинил-(1S)-1-циклохексил-2-оксоетил ацетат

Междинно съединение 67 (91 mg, 0.6 mmol) се купелува с базата на Hunig по метода на междинно съединение 74 като се използва (S)-(+)-хлорид на ацетоксихексахидробадемената киселина (100 microl, 4.98 M в метиленхлорид, 1.7 eq), за да даде съединението от пример 110 като безцветно, прозрачно масло (89 mg, 61 %).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 488.6 (m+1).



Пример 111

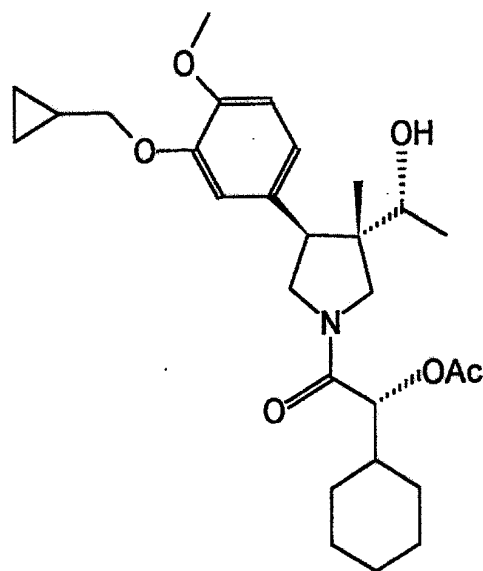
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_{11}$   
 1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-ме-

тилпириролидинил-(2S)-2-циклохексил-2-хидроксиетан-1-он

Съединението от пример 110 се подлага на метода на хидролиза с LiOH от междинно съединение 5, за да даде съединението от пример 111 като бистър, безцветен филм (44 mg, 54 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.80 - 6.78 (m, 3H), 3.88 - 3.52 (c, 10H), 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).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 446.6 (m+1).

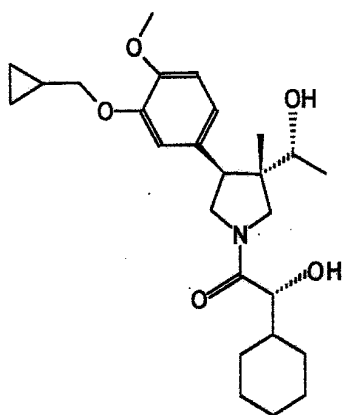


Пример 112

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{OAc})\text{C}_6\text{H}_{11}$   
 (1R)-2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпириролидинил-1-циклохексил-2-оксоетил ацетат

Междинно съединение 67 (76 mg, 0.25 mmol) се купелува с базата на Hunig по метода на междинно съединение 74 като се използва (R)-(-)-хлорид на ацетоксихексахидробадемената киселина (100 microl, 4.16 M в метиленхлорид, 1.7 eq), за да даде съединението от пример 112 като безцветно, прозрачно масло (75 mg, 62 %).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 488.7 (m+1).



## Пример 113

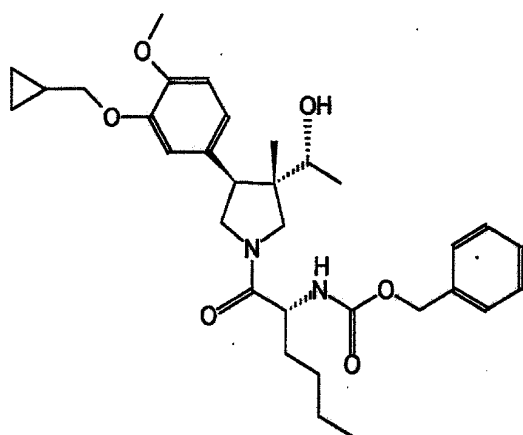
 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5; R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_{11}$ 

(2R)-1- $\lambda^3$ -((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропил-метокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-2-циклохексил-2-хидрокси-етан-1-он

Съединението от пример 112 се подлага на метода на хидролиза с LiOH от междинно съединение 5, за да даде съединението от пример 113 като прозрачен, безцветен филм (35 mg, 51 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.81 - 6.73 (m, 3H), 3.85 - 3.59 (с, 11H), 2.99-2.98 (d, 1H), 2.03 - 1.15 (с, 17H), 0.73 (s, 3H), 0.64-0.60 (m, 2H), 0.35-0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 446.5 (m+1).



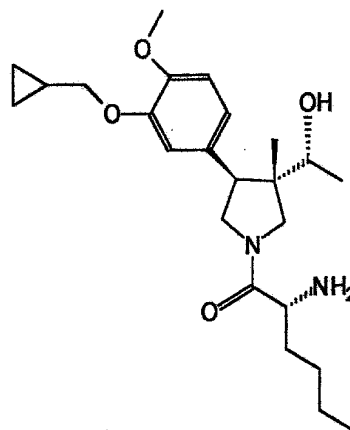
## Пример 114

 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5; R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{C}_4\text{H}_9)\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph};$ 

N-((1R)-2- $\lambda^3$ -((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-1-бутил-2-оксоетил)-(фенилметокси)карбоксамид

Междинно съединение 67 (41 mg, 0.013 mmol) се превръща чрез базата на Hunig по метода от междинно съединение 74 при използване на Z-D-Nle-ONp (57 mg, 0.15 mmol, 1.1 eq) в съединението от пример 114, представляващо бистро, безцветно масло (29.9 mg, 40 %).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 553.6 (m+1).



## Пример 115

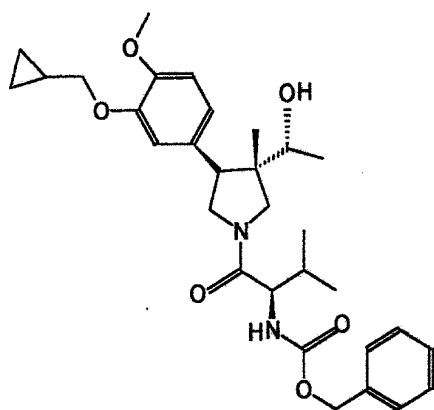
 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5; R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{C}_4\text{H}_9)\text{NH}_2;$ 

(2R)-1- $\lambda^3$ -((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропил-метокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-2-аминохексан-1-он

Съединението от пример 114 (29.9 mg, 0.054 mmol) се подлага на метод на дебензилиране от междинно съединение 31, за да се получи съединението от пример 115 като бял прах (18.8 mg, 83 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.83 - 6.62 (m, 3H), 4.17 - 4.08 (m, 2H), 3.85 - 3.61 (с, 9H), 3.32 - 3.29 (t, 1H), 3.13 - 3.11 (d, 1H), 2.04 - 1.78 (m, 3H), 1.52 - 1.21 (с, 10H), 0.92 - 0.88 (t, 3H), 0.62 - 0.58 (m, 5H), 0.34 - 0.30 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 419.4 (m+1).



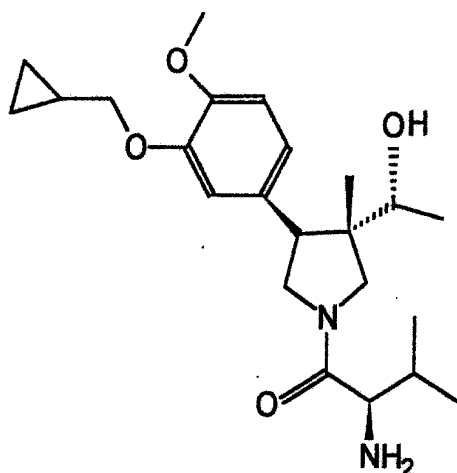
## Пример 116

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{i-Pr})\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ;

N-((1R)-2-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метокси-фенил]-3-метилпиролидинил)-1-(метилетил)-2-оксоетил)(фенилметокси)карбоксамид

Междинно съединение 67 (41 mg, 0.013 mmol) се превръща чрез базата на Hunig по метода от междинно съединение 74 при използване на Z-D-Val-OSu (52.2 mg, 0.15 mmol, 1.1 eq) в съединението от пример 116, представляващо бистро, безцветно масло (64.8 mg, 89 %)

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.35 - 7.32 (m, 5H), 6.81 - 6.69 (m, 3H), 5.65 - 5.61 (t, 3H), 5.28 - 5.01 (m, 2H), 4.34 - 2.78 (m, 10H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.31 - 0.91 (c, 8H), 0.71 - 0.68 (d, 3H), 0.64 - 0.59 (m, 2H), 0.38 - 0.31 (m, 2H).



## Пример 117

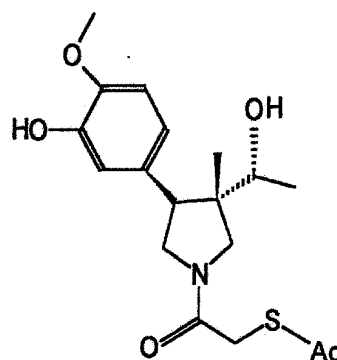
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{i-Pr})\text{NH}_2$ ;  
(2R)-1-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропил-метокси)-4-метоксифенил]-

3-метилпиролидинил)-2-амино-3-метилбутан-1-он

Съединението от пример 116 (64.8 mg, 0.120 mmol) се подлага на метод на дебензилиране от междинно съединение 31, за да се получи съединението от пример 117 като прозрачно твърдо вещество (38.9 mg, 80 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 6.77 - 6.59 (m, 3H), 4.41 (s, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 2H), 3.85 - 3.60 (c, 9H), 3.24 (s, 1H), 3.15 - 3.13 (d, 1H), 2.40 (br s, 1H), 1.29 - 1.14 (m, 11H), 0.62 - 0.58 (m, 5H), 0.33 - 0.29 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 405.5 (m+1).



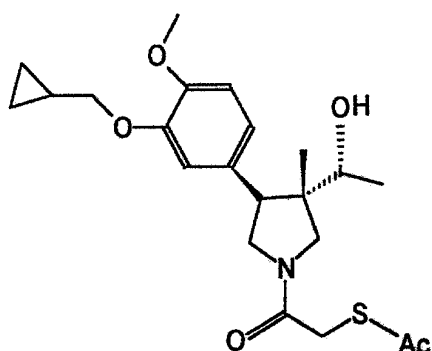
## Пример 118

$R^1 = \text{H}$ ;  $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}_2\text{SAc}$

1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-хидрокси-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил]-2-ацетилтиоетан-1-он

Междинно съединение 70 (173 mg, 0.694 mmol) се разтваря в диоксан (2 ml) и се прибавя 1 M разтвор на калиев карбонат на капки. Прибавя се киселинния хлорид на ацетоксимеркаптооцетната киселина (100 microl, 13.9 M в диоксан, 2 eq) и разтворът се бърка енергично 1 h. Разтворът се разрежда с етилацетат (30 ml), органичният слой се промива с 1 M разтвор на калиев карбонат (20 ml) и след това със солев разтвор (20 ml). Органичният слой се суши над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Полученото масло се хроматографира върху колони със силикагел (1:1 етилацетат : хексани), за да даде безцветно, бистро масло (34 mg, 13 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 6.85 - 6.82 (m, 3H), 3.92 - 3.98 (c, 12H), 2.39 (s, 3H), 1.15 - 1.11 (t, 3H), 0.75 - 0.73 (d, 3H).



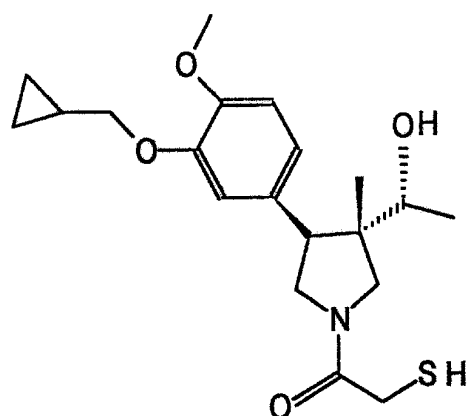
Пример 119

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

1-(3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил)-2-ацетилтиоетан-1-он

Към колба, съдържаща безводен калиев карбонат (52 mg, 9.37 mmol, 4.0 eq) в атмосфера на азот се прибавя разтвор на съединението от пример 118 (34 mg, 0.093 mmol, 1 eq) в безводен диметилформамид (1 ml). Чрез спринцовка към сместа се прибавя циклопропилметил бромид (40 microl, 0.37 mmol, 4.0 eq). Суспензията се бърка при 65°C една нощ. Реакционната смес се охлажда до стайна температура и се разрежда с вода (50 ml). Водният разтвор се екстрахира с етилацетат (3 x 30 ml) и събраните органични слоеве се промиват със солев разтвор (50 ml) след което се сушат над натриев сулфат, филтурват се и се концентрират под вакуум. Полученото масло се пречиства чрез препаративна ТСХ (100 % етилацетат), за да се получи бистро, безцветно масло (13.9 mg, 36 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.10 - 6.75 (m, 3H), 3.91 - 3.32 (с, 11 H), 2.64 - 2.61 (m, 2H), 2.38 - 2.30 (d, 3H), 1.82 - 1.50 (br s, 2H), 1.38 - 1.04 (m, 2H), 0.75 (s, 3H), 0.58 - 0.55 (m, 2H), 0.27 - 0.23 (m, 2H).



Пример 120

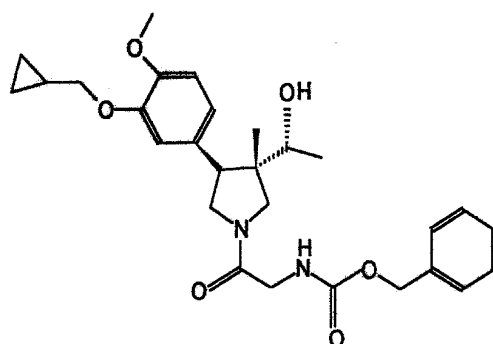
 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5; R^3 = \text{COCH}_2\text{SH}$ 

1-(3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил)-2-сулфанилетан-1-он

Съединението от пример 119 (13.9 mg, 0.0329 mmol) се подлага на метода на хидролизирание с LiOH от междинно съединение 5, за да се получи бистро, безцветно масло (7.2 mg, 58 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 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 - 0.565 (m, 2H), 0.35 - 0.24 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 380.5 (m+1).



Пример 121

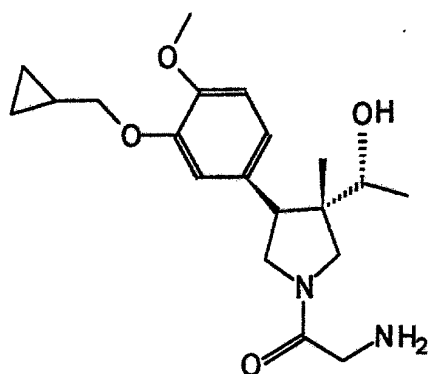
 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5; R^3 = \text{COCH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph};$ 

N-(2-(3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил)-2-оксоетил)-(фенилметокси)карбоксамид

Междинно съединение 67 се превръща чрез базата на Hunig по метода от междинно съединение 74 при използване на N-CBZ-глицин p-нитрофенилов естер, за да даде съединението

от пример 121.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 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).



Пример 122

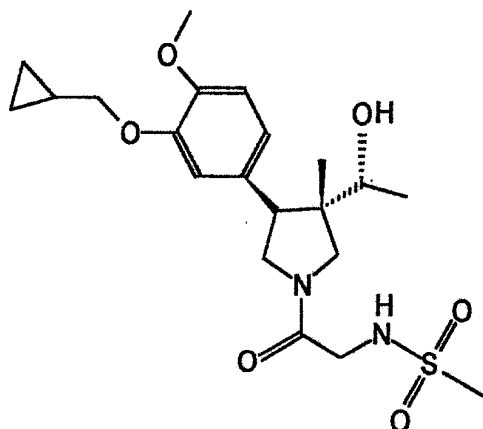
$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{NH}_2$

1-3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-2-аминоетан-1-он

Съединението от пример 121 се подлага на метода на дебензилиране от междинно съединение 31, за да се получи съединението от пример 122.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, метанол- $\text{d}_4$ , смес от ротомери) делта: 6.94 - 6.84 (m, 3H), 4.01 - 3.27 (с, 13H), 1.29 - 1.18 (m, 3H), 0.79 - 0.73 (m, 3H), 0.62 - 0.55 (m, 2H), 0.35-0.29 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 363.2 (m+1).



Пример 123

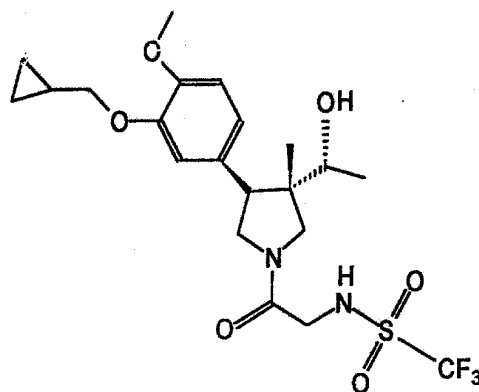
$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$

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

При ацилиране на съединението от пример 122 чрез базата на Hunig по купелуващия метод от междинно съединение 74 и при използване на метан-сулфонил хлорид се получава съединението от пример 123.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 6.86 - 6.75 (m, 3H), 5.48 - 5.42 (m, 1H), 4.00 - 3.57 (с, 11H), 3.46 and 3.15 (d and d, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.67 (dd, 1 H), 1.36 - 1.24 (m, 1 H), 1.16 (t, 3H), 0.76 (d, 3H), 0.66 - 0.60 (m, 2H), 0.39 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 441.3 (m+1).



Пример 124

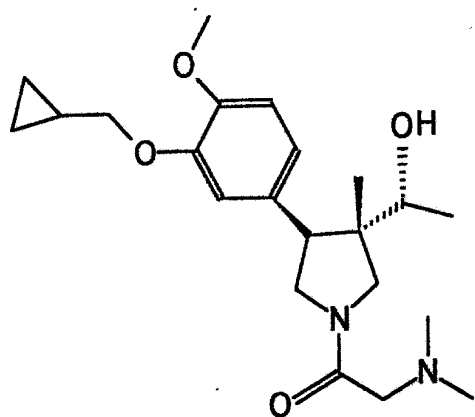
$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{NHSO}_2\text{CF}_3$

1-3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-2-[(трифлуорометил)сулфонил]аминоетан-1-он

Съединението от пример 124 се получава от съединението от пример 122 чрез купелуващия метод с базата на Hunig съгласно междинно съединение 74 при използване на трифлуорометансулфонил хлорид.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 6.86 - 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).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 495.3 (m+1).



## Пример 125

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

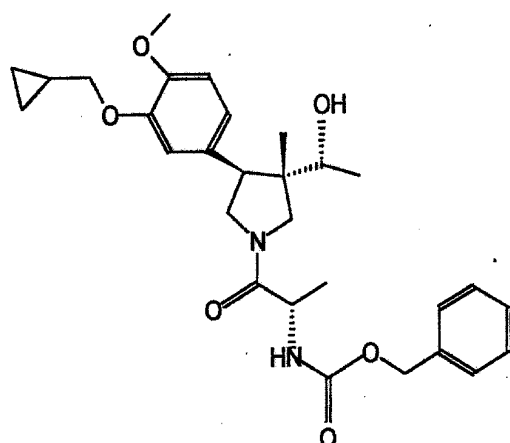
1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил]-2-диметиламино)-етан-1-он

Купелуваща реакция с EDCI в твърда фаза

Реакционен съд, снабден с пропелерна бъркалка, се зарежда с EDC смола (164 mg, 0.082 mmol, 0.5 mmol/g), NMP (2 ml) и N,N-диметилглицин (20 mg, 0.143 mmol). Получената смес се оставя да се бърка при стайна температура 1 h. След това се прибавя междинно съединение 67 и сместа се бърка при стайна температура 20 h и след това се филтрува. Смолата се промива няколкократно с NMP. Промивките и филтратата се събират и се подлагат на отделиране на разтворителя под намалено налягане. Остатъкът се пречиства чрез Biotage (12S патрон, 5 % метанол/метиленхлорид/0.1 % амоняк), за да се получат 8 mg (25 %) прозрачен филм.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 6.87 - 6.72 (m, 3H), 4.07 - 2.97 (с, 13H), 2.35 (d, 6H), 1.35 - 1.25 (m, 1H), 1.17 (t, 3H), 0.74 and 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 391.5 (m+1).



## Пример 126

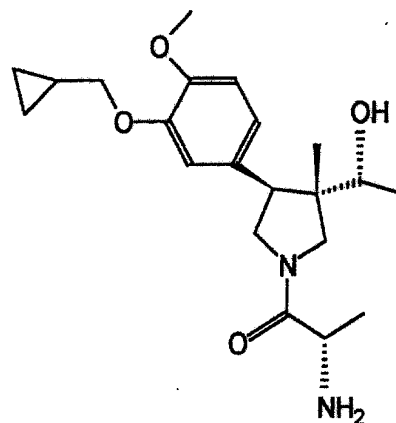
 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5; R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{Me})\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 

N-(2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил]-(1S)-1-метил-2-оксоетил)(фенилметокси)-карбоксамид

При ацилиране на междинно съединение 67 по метода на купелуваща реакция с EDCI в твърда фаза съгласно пример 125 с Z-Ala-ONp се получава съединението от пример 126.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.38 - 7.26 (m, 5H), 6.84 - 6.74 (m, 3H), 5.86 (dd, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 2H), 4.56 (quintet, 1H), 3.87 - 3.32 (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).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 511.7 (m+1).



## Пример 127

 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5; R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{Me})\text{NH}_2$ 

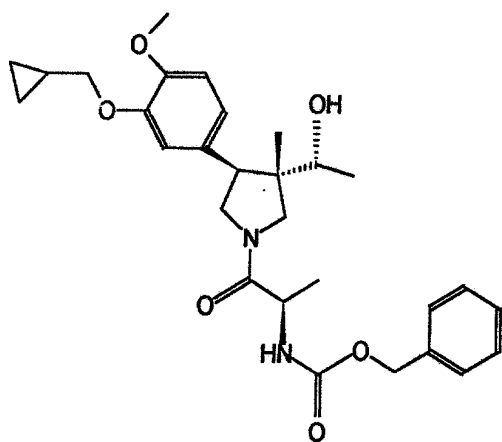
1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-

(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\-(2S)-2-аминопропан-1-он

Съединението от пример 126 се подлага на метода от междинно съединение 31, за да се получи съединението от пример 127.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 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, 1 H), 1.13 (d, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.66 - 0.59 (m, 2H), 0.37 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 377.3 (m+1).



Пример 128

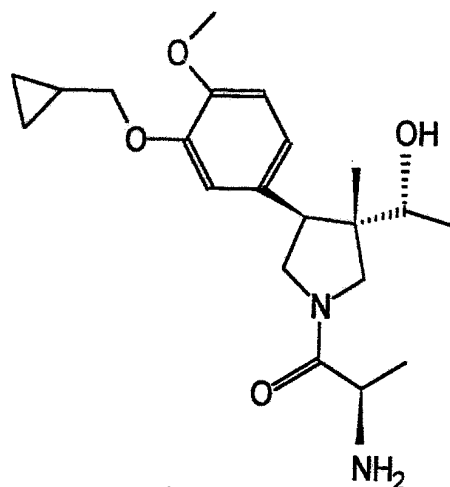
$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{Me})\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

N-((R)-2-3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\)-1-метил-2-оксоетил)(фенилметокси)-карбоксами

Получава се при ацилиране на междинно съединение 67 с Z-Ala-OSu по метода съгласно пример 7

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 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, 11 H), 1.40 - 1.24 (m, 4H), 1.14 (d, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.66 - 0.59 (m, 2H), 0.38 - 0.31 (m, 2H).

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



Пример 129

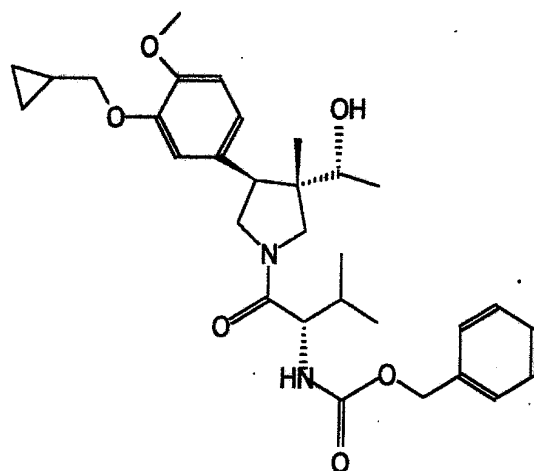
$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{Me})\text{NH}_2$

(2R)-1-3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\)-2-аминопропан-1-он

Съединението от пример 128 се подлага на дебензилиране по метода от междинно съединение 31.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 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).

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



Пример 130

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{i-Pr})\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

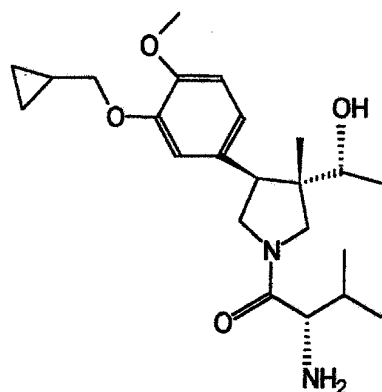
N-(2-3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-

[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\-(1S)-1-(метилетил)-2-оксоетил\-(фенилметокси)карбоксамид

Получава се от междинно съединение 67 чрез метода на ацилиране от пример 7 като се използва Z-Val-ONp.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.42 - 7.27 (m, 5H), 6.84 - 6.75 (m, 3H), 5.63 (dd, 1H), 5.15 - 5.02 (m, 2H), 4.40 - 4.07 (dm, 1H), 3.87 - 3.33 (c, 12H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.34 - 1.25 (m, 1H), 1.14 (t, 3H), 1.04 - 0.90 (m, 6H), 0.73 (s, 3H), 0.66 - 0.59 (m, 2H), 0.38 - 0.31 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 539.5 (m+1).



#### Пример 131

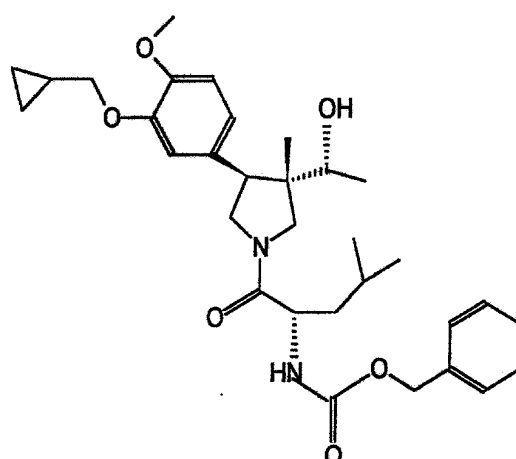
$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{i-Pr})\text{NH}_2$

1-\3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\-(2S)-2-амино-3-метилбутан-1-он

Получава се от съединението от пример 130 чрез метода на дебензилиран от междинно съединение 31.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 8.37 (br s, 3H), 6.82 - 6.63 (m, 3H), 4.24 - 3.53 (c, 11H), 3.19 (d, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 2H), 1.34 - 1.04 (m, 10), 0.64 (s, 3H), 0.63 - 0.56 (m, 2H), 0.36 - 0.29 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 405.4 (m+1).



#### Пример 132

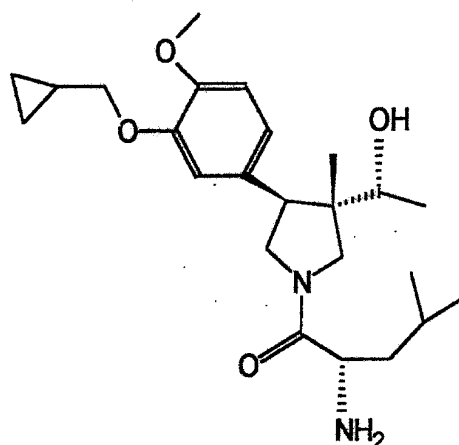
$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3)\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

N-(2-\3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\-(2-оксоетил)(фенилметокси)карбоксамид

Получава се от междинно съединение 67 чрез метода за ацилиране с базата на Hunig от междинно съединение 74 при използване на Z-Leu-ONp.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 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 (c, 12H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.64 - 1.40 (m, 2H), 1.36 - 1.24 (m, 1H), 1.14 (d, 3H), 1.05 - 0.92 (m, 6H), 0.74 (d, 3H), 0.65 - 0.59 (m, 2H), 0.37 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 553.7 (m+1).



#### Пример 133

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3)\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

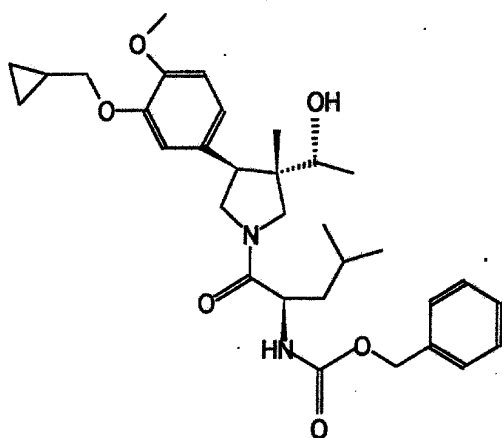


1-3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпириролидинил-(2S)-2-амино-4-метилпентан-1-он

Получава се от съединението от пример 132 чрез метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, метанол- $d_4$ , смес от ротомери) делта: 6.96 - 6.86 (m, 3H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 4.03 - 3.28 (с, 11 H), 1.87 - 1.65 (m, 3H), 1.29 - 1.18 (m, 1H), 1.14 - 0.96 (m, 9H), 0.76 (d, 3H), 0.61 - 0.55 (m, 2H), 0.36 - 0.29 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 419.5 (m+1).



#### Пример 134

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3)\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

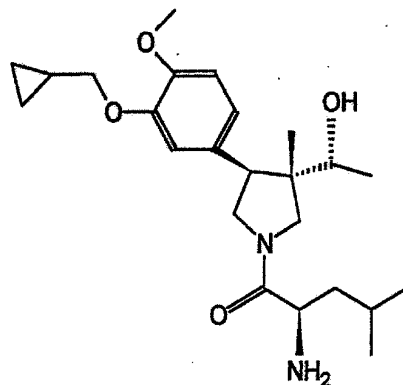
N-((1R)-2-3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропил-метокси)-4-метоксифенил]-3-метилпириролидинил-1-(2-метилпропил)-2-оксоетил) (фенилметокси) карбоксамид

Получава се от междинно съединение 67 чрез метода за ацилиране с базата на Hunig от междинно съединение 74 при използване на Z-D-Leu-ONp.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.40 - 7.28 (m, 5H), 6.85 - 6.70 (m, 3H), 5.57 (dd, 1H), 5.14 - 5.04 (m, 2H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.11 - 3.19 (с, 11H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.60 - 1.22 (m, 3H), 1.15 (dd, 3H), 1.03 - 0.85 (m, 6H), 0.72 (d, 3H), 0.65 - 0.57 (m, 2H), 0.38 - 0.30 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 50

553.7 (m+1).



#### Пример 135

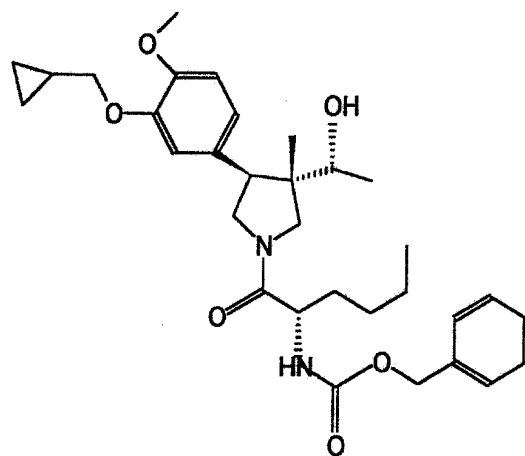
$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3)\text{NH}_2$

(2R)-1-3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпириролидинил-2-амино-4-метилпентан-1-он

Съединението от пример 134 се подлага на дебензилиране по метода от междинно съединение 31.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 6.97 - 6.91 (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).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 419.5 (m+1).



#### Пример 136

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = \text{COCH}(\text{C}_4\text{H}_9)\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

N-(2-3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-ме-

тилпиролидинил\-(1S)-1-бутил-2-оксоетил\-(фенилметокси)карбоксамид

Получава се от междинно съединение 67 чрез ацилиране по метода от пример 7 при използване на Z-NLeu-ONp.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, смес от ротомери) делта: 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, 11 H), 1.80 - 1.54 (m, 2H), 1.43 - 1.24 (m, 5H), 1.14 (m, 3H), 0.96 - 0.85 (m, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.65 - 0.61 (m, 2H), 0.37 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 553.8 (m+1).

Пример 137

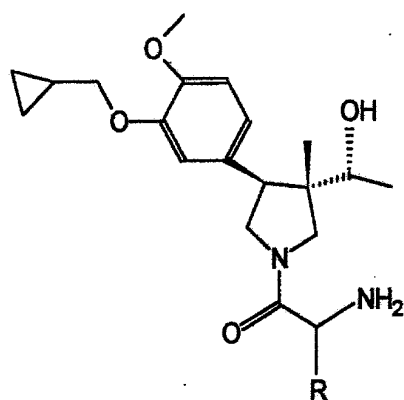
R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = COCH(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)NH<sub>2</sub>

1-\3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\-(2S)-2-аминохексан-1-он

Получава се от съединението от пример 20 136 чрез метода за дебензилиране от междинно съединение 31.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, смес от ротомери) делта: 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).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 419.5 (m+1).



Пример 138

R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = COCH(C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)NH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph;

N-((1R)-2-\3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропил-метокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\-(1R)-циклохексил-2-оксоетил) (фенилметокси) карбоксамид

EDCI/HOBT купелуващ метод

Реакционен съд, снабден с пропелерна бъркалка, се зарежда с N-карбоксибензил-D-циклохексилглицин (23.8 mg, 0.0819 mmol), сух метиленхлорид (350 microl), EDCI (15.7 mg, 0.0819 mmol) и хидроксибензотриазол (HOBT) (12.5 mg, 0.019 mmol). Тази смес се оставя да се бърка при стайна температура 1 h и наведнаж се прибавя междинно съединение 67 (25 mg, 0.019 mmol). След като се бърка при стайна температура 48 h, реакционната смес се разрежда с метиленхлорид (5 ml), промива се с 1 N HCl (2 x 20 ml), с наситен разтвор на натриев бикарбонат (1 x 20 ml), суши се над натриев сулфат и се концентрира до 27 mg (57 %), за да се получи бяло шуплесто вещество.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, смес от ротомери) делта: 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).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 580.2 (m+1).

Пример 139

R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = (S)-COCH(C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)NH<sub>2</sub> (2R)-1-\3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-

4-[3-(циклопропил-метокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\2-амино-2-циклохексилетан-1-он

Получава се от съединението от пример 138 чрез метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, метанол-d<sub>4</sub>, смес от ротомери) делта: 6.95 - 6.78 (m, 3H), 4.10 - 3.20 (с, 12H), 1.96 - 1.62 (m, 5H), 1.39 - 1.02 (m, 10H), 0.75 (d, 3H), 0.62 - 0.51 (m, 2H), 0.35 - 0.23 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 445.5 (m+1).

Пример 140

R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = (S)-COCH(t-Bu)NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph;

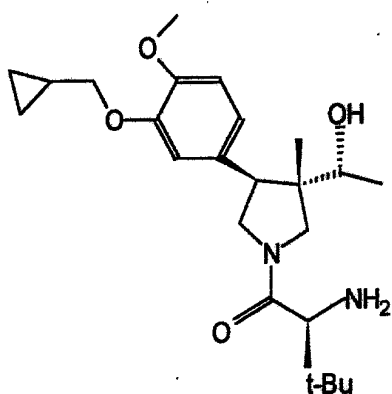
N-((1R)-2-\3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропил-метокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\-(1S)-циклохексил-2-оксоетил) (фенилметокси) карбоксамид

Получава се от междинно съединение 67 чрез метода на EDCI/HOBT купелуване от пример 138 като се използва N-карбоксибензил-L-

трет-бутилглицин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.39 - 7.29 (m, 5H), 6.84 - 6.76 (m, 3H), 5.59 - 5.53 (m, 1H), 5.14 - 5.02 (m, 2H), 4.34 (dd, 1H), 3.87 - 3.33 (с, 10H), 1.34 - 1.24 (m, 1H), 1.14 (dd, 3H), 0.74 (dd, 3H), 0.66 - 0.59 (m, 2H), 0.39 - 0.31 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 554.2 (m+1).



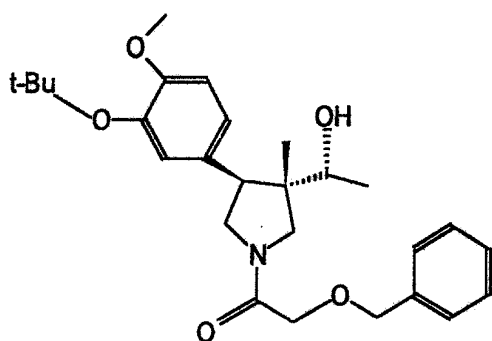
#### Пример 141

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

Получава се от съединението от пример 140 чрез метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, метанол- $d_4$ , смес от ротомери) делта: 6.98 - 6.86 (m, 3H), 4.16 - 3.33 (с, 12H), 2.29 - 1.20 (m, 1H), 1.15 - 0.97 (m, 12H), 0.75 (d, 3H), 0.62 - 0.56 (m, 2H), 0.36 - 0.30 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 419.5 (m+1).



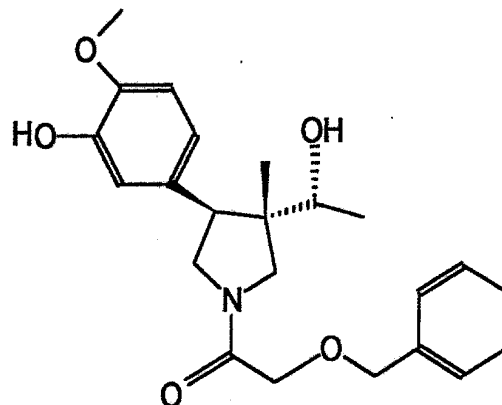
#### Пример 142

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

4-[3-(трет-бутоксипиридинил)-2-(фенилметокси)етан-1-он

Междинно съединение 73 (775 mg, 2.53 mmol) се купелува с бензилоксиацетил хлорид (497 microl, 3.16 mmol) по метода с базата на Hunig от междинно съединение 74, за да даде съединението от пример 142 като кафяво шуплесто вещество (978 mg, 85 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.41 - 7.30 (m, 5H), 6.90 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 4.64 (dd, 2H), 4.15 (dd, 2H), 3.95 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (dd, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.44 (d, 1H), 3.21 (d, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.16 and 1.11 (two doublets, 3H, rotomers), 0.73 (d, 3H, rotomers).



#### Пример 143

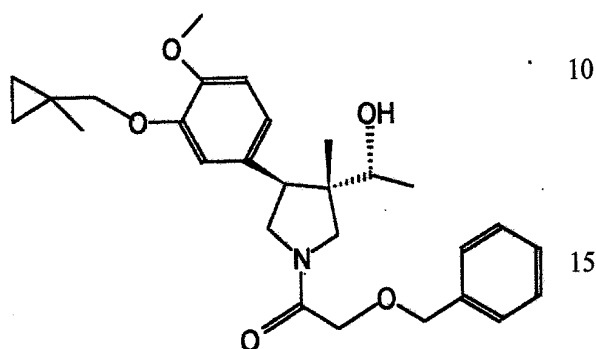
$\text{R}^1 = \text{H}$ ;  $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$ ;

1-((3R)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-(3-хидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпиридинил)-2-(фенилметокси)етан-1-он

Към разтвор на съединението от пример 142 (750 mg, 1.65 mmol) в метиленхлорид (6.8 ml) при  $0^\circ\text{C}$  и бъркане и под сушилна тръбичка, се прибавя трифлуороцетна киселина (763 microl, 9.9 mmol). Охлаждането се отстранява и реакционната смес се оставя да се затопи до стайна температура, след което се бърка 3.5 h. Сместа се концентрира чрез ротационно изпаряване, за да се отстрани излишъкът от трифлуороцетна киселина, след това се разрежда с метиленхлорид (30 ml) и се промива с 10 % натриев бикарбонат (2 x 30 ml). Органичните слоеве се сушат над магнезиев сулфат, филтруват се и се концентрират под вакуум, за да дадат съединението от пример 143. Мигновена хроматография с етилацетат дава след събиране на фракциите и концентрирането им под вакуум съединението от пример 143 като бяло шуплесто

вещество (650 mg, 98%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.42 (m, 5H), 6.83 - 6.70 (m, 3H), 4.64 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.93 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (d, 1H), 3.74 (dd, 2H), 3.67 - 3.52 (m, 4H), 3.44 (d, 1H), 3.20 (d, 1H), 1.16 and 1.11 (two doublets, 3H, rotomers), 0.73 (s, 3H).



Пример 144

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2); \text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{Ph};$

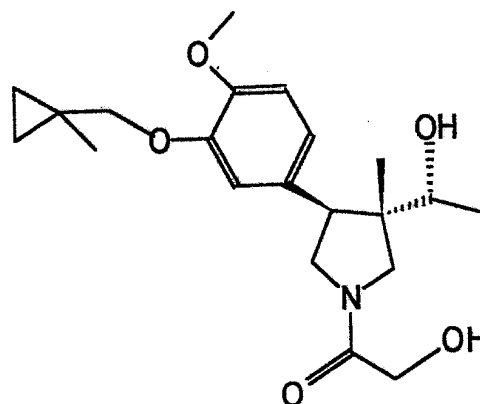
2-бензилокси-1-((1R)-1-хидроксиетил)-(3S,4S)-4-[4-метоксифенил]-3-(1-метилциклопропилметокси)фенил-3-метилпирилодин-1-ил-етанон

Метод на Mitsunobu в твърда фаза

Към разтвор на съединението от пример 143 (40 mg, 0.1 mmol) в тетраhydroфуран (1.5 ml) при бъркане и стайна температура в коничен реакционен съд със запушалка се прибавя PS-трифенилфосфин (1.65 mmol/g, 182 mg, 0.3 mmol). След като реакционната смес се бърка бавно 5 min, за да се позволи на гела да набъбне, се прибавя 1-метилциклопропанметанол (29 microl, 0.3 mmol) и реакционната смес се охлажда до  $0^\circ\text{C}$ . След това към суспензията се прибавя DIAC (59 microl, 0.3 mmol) и реакционната смес се загрява до  $65^\circ\text{C}$ . След като се бърка бавно една нощ, сместа се охлажда до стайна температура и се филтрува през полистиренова фрита с тетраhydroфуран (30 ml). Филтратът се концентрира под вакуум. След мигновено хроматографиране на колона 15 mm x 6" с 1/1/0.1 етилацетат/хексан/метанол и съдържащите продукта фракции се събират и концентрират под вакуум, се получава съединението от пример 144 като жълто масло (40 mg, 86%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.42-7.25 (m, 5H), 6.83 - 6.77 (m, 3H), 4.63 (s, 2H), 4.15 (dd, 2H), 3.96 - 3.20 (m, 6H rotomers), 3.81 (s,

3H), 1.74 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.17 and 1.10 (doublets, 3H, rotomers), 0.72 (d, 3H, rotomers), 0.53 (m, 2H), 0.41 (m, 2H).



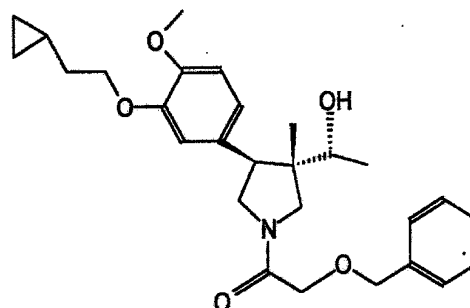
Пример 145

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2); \text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OH};$   
1-((3R)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метоксифенил]-3-метилпирилодин-1-ил)-2-хидроксиетан-1-он

Суровият продукт от пример 144 (40 mg, 0.086 mmol) се подлага на дебензилиране съгласно метода от междинно съединение 31, за да се получи съединението от пример 145 като бистро масло (32.5 mg, 100 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ) делта: 6.87 - 6.79 (m, 3H), 3.97 - 3.18 (m, 7H rotomers), 3.83 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.14 and 1.11 (doublets, 3H, rotomers), 0.77 (s, 3H), 0.56 (m, 2H), 0.42 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно):  $\text{Da/e}$  378.2 (m+1).



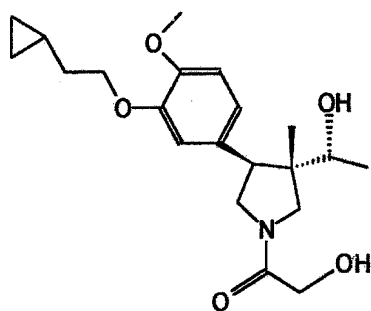
Пример 146

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5; \text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{Ph};$   
2-бензилокси-1-[(3S,4S)-4-[3-(2-циклопропилетокси)-4-метоксифенил]-3-((1R)-1-хидроксиетил)-3-метилпирилодин-1-ил]-етанон

Съединението от пример 143 се подлага

на метода от пример 144 като се използва 2-циклопропилетанол (26 mg, 0.3 mmol), за да се получи съединението от пример 146 (41 mg, 88 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.41 - 7.25 (m, 5H), 6.82 - 6.74 (m, 3H), 4.63 (s, 2H), 4.15 (dd, 2H), 4.04 (dd, 2H), 3.98 - 3.20 (m, 5H rotomers), 3.81 (s, 3H), 1.82 and 1.79 (m, 1H, rotomers), 1.72 (dd, 2H), 1.40-1.20 (m, 1H), 1.18 and 1.12 (d, 3H, rotomers), 0.82 (m, 1H), 0.74 (s, 3H), 0.46 (m, 2H), 0.12 (m, 2H).



Пример 147

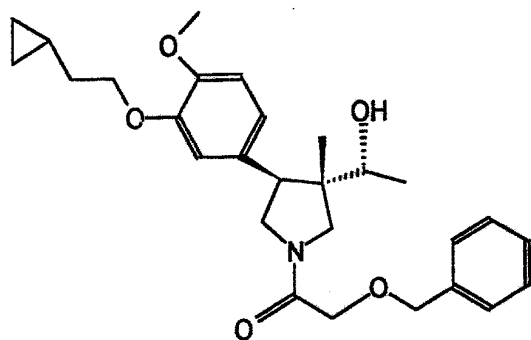
$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$ ;

1-[(3R)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(2-циклопропилетоксифенил)-3-метилпиридин-1-ил]-2-хидроксиетан-1-он

Съединението от пример 146 се подлага на дебензилиране съгласно метода от междинно съединение 31, за да даде съединението от пример 147 като бистро масло (27.4 mg, 82 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ) делта: 6.91 - 6.80 (m, 3H), 4.19 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.97 - 3.15 (m, 5H rotomers), 3.82 (s, 3H), 1.73 (dd, 2H), 1.25 (m, 1H), 1.14 and 1.12 (doublets, 3H, rotomers), 0.85 (m, 1H), 0.78 (s, 3H), 0.46 (m, 2H), 0.14 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 378.5 (m+1).



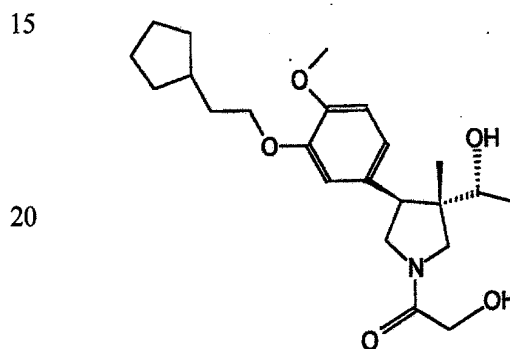
Пример 148

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

1-[(3R)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(2-циклопентилетоксифенил)-3-метилпиридин-1-ил]-2-хидроксиетан-1-он

Получава се като се използва метода от пример 144 и съединението от пример 143 и 2-циклопентилетанол (34 mg, 0.3 mmol), за да се получи съединението от пример 148 (41 mg, 100 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.41 - 7.25 (m, 5H), 6.82 - 6.74 (m, 3H), 4.63 (s, 2H), 4.15 (dd, 2H), 3.99 (dd, 2H), 3.98 - 3.20 (m, 5H rotomers), 3.81 (s, 3H), 2.00-1.20 (m, 11H), 1.18 and 1.12 (d, 3H, rotomers), 0.74 (s, 3H).



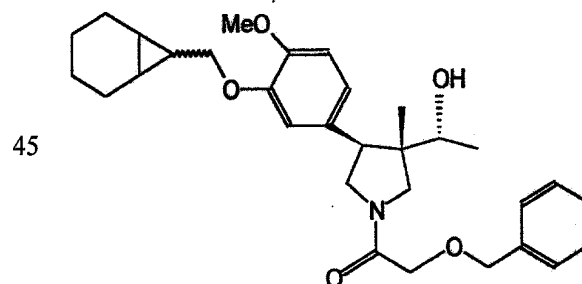
Пример 149

1-[(3S,4S)-4-[3-(2-циклопентилетоксифенил)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-3-метилпиридин-1-ил]-2-хидроксиетанон

Съединението от пример 148 се подлага на дебензилиране по метода от междинно съединение 31, за да даде продукта като бистро масло (34.7 mg, 86%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ) делта: 6.87 - 6.80 (m, 3H), 4.18 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.99 - 3.11 (m, 5H rotomers), 3.84 (s, 3H), 2.01 - 1.15 (m, 11H), 1.14 and 1.11 (doublets, 3H, rotomers), 0.77 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 406.4 (m+1).



Пример 150

50

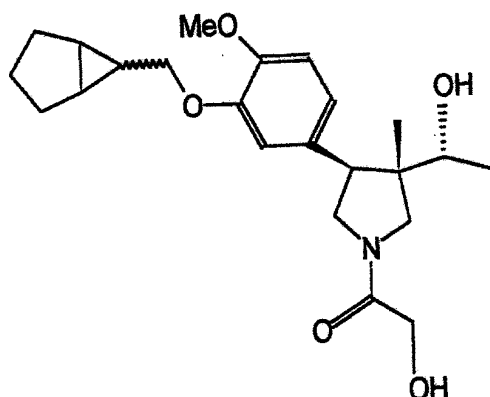
108

2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(бицикло[4.1.0]хепт-7-ил-метокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-1-(R)-хидроксиетил]-3-метилпиролидин-1-ил]-етанон

Получава се от съединението на пример 143 по реакцията на Mitsunobu от пример 144 като се използва бицикло[4.1.0]хепт-7-ил-метанол, за да се добие 80 : 20 смес от цис и транс изомерите (34 % добив).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 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 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 508.6 (m+1).



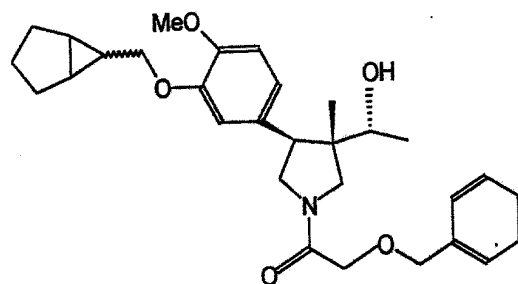
#### Пример 151

1-[4-(S)-[3-(бицикло[4.1.0]хепт-7-ил-метокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-1-(R)-хидроксиетил]-3-метилпиролидин-1-ил]-2-хидроксиетанон

Съединението от пример 150 (15 mg, 30  $\mu\text{mol}$ ) се разтваря в 95 % етанол (1 ml) и към разтвора се прибавя катализатор на Pearman (20 %  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  върху въглен, 15 mg). Реакционната смес се хидрира при 1 ат водород 16 h. Сместа се филтрува, за да се отстрани катализатора, след това се отстранява разтворителя с поток от азот. Продуктът се пречиства чрез хроматографиране върху силикагел, ако е необходимо, като се използва етилацетат/хексани/метанол (1:1:0.2)). (добив 76%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.73 - 6.66 (m, 3H), 4.04 - 3.99 (m, 2H), 3.94 - 3.87 (m, 4H), 3.83 - 3.20 (m, 7H), 3.15 - 2.73 (m, 1H), 1.78 - 1.47 (m, 5H), 1.14 - 0.69 (10H), 0.63 - 0.60 (3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 418.3 (m+1).



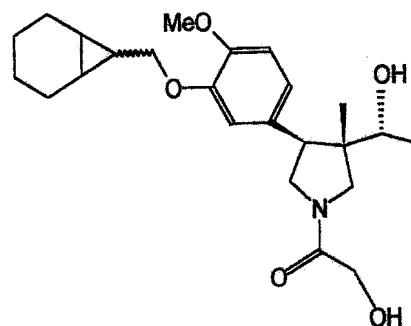
#### Пример 152

2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(бицикло[3.1.0]хекс-6-ил-метокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-1-(R)-хидроксиетил]-3-метилпиролидин-1-ил]-етанон

Получава се от съединението на пример 143 по реакцията на Mitsunobu от метода на пример 144 като се използва бицикло[3.1.0]хекс-6-ил-метанол. Продуктът е смес от изомери при алкохолната странична верига, която не може да се раздели (32 % добив).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 7.45 - 7.29 (m, 5H), 6.84 - 6.72 (m, 3H), 5.02 - 4.94 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.08 - 3.44 (m, 8H), 1.96 - 1.51 (m, 4H), 1.26 (d, 6H), 1.18 - 1.08 (dd, 5H), 0.72 (m, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 494.4 (m+1).



#### Пример 153

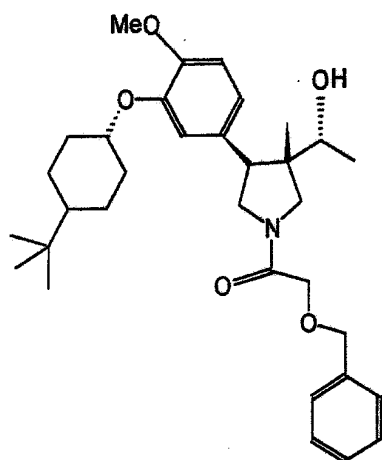
1-[4-(S)-[3-(бицикло[3.1.0]хекс-6-ил-метокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-1-(R)-хидроксиетил]-3-метилпиролидин-1-ил]-2-хидроксиетанон

Получава се от съединението от пример 152 по метода на дебензилиране от пример 151 (90 % добив).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.87 - 6.79 (m, 3H), 4.97 - 4.90 (m, 1H), 4.19 - 4.14 (m, 2H), 3.99 - 3.36 (m, 7H), 3.30 - 2.89 (m, 1H), 1.92 - 1.52 (m, 4H), 1.28 (d, 6H), 1.16 -

1.06 (m, 6H), 0.77 (m, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 404.3 (m+1).



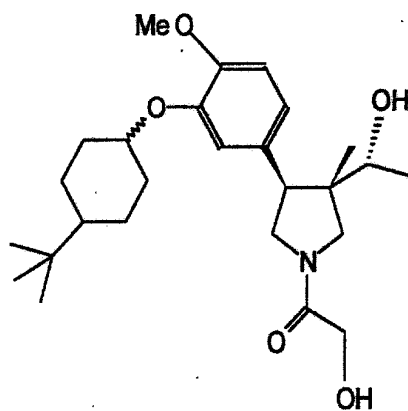
Пример 154

2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(4-трет.-бутил-циклохексилокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-1-(R)-хидроксиетил]-3-метилпиролидин-1-ил]-етанон

Получава се от съединението на пример 143 по метода Mitsunobu от пример 144 като се използва 4-трет.-бутил-циклохексанол (17 % добив).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.43 - 7.28 (m, 5H), 6.85 - 6.73 (m, 3H), 6.37 (br s, 1H), 5.02 - 4.93 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.89 - 3.43 (m, 7H), 2.19-1.36 (m, 8H), 1.26 (d, 9H), 1.18 - 1.08 (dd, 1H), 0.92 - 0.81 (m, 6H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 538.8 (m+1).



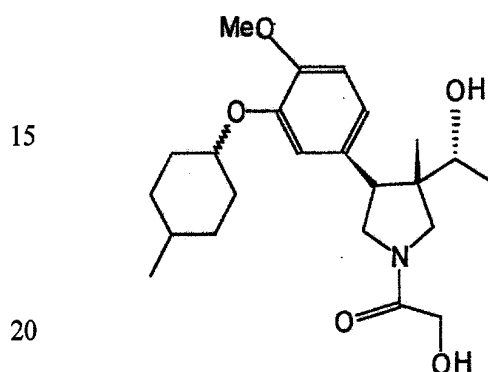
Пример 155

1-[4-(S)-[3-(4-трет.-бутилциклохексилокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-1-(R)-хидроксиетил]-3-метилпиролидин-1-ил]-2-хидроксиетанон

Получава се от съединението на пример 154 чрез дебензилиране по метода от пример 151 (89 % добив).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 6.82 - 6.74 (m, 3H), 4.91 - 4.85 (m, 3H), 3.82 - 3.78 (m, 4H), 3.76 - 3.30 (m, 4H), 2.14 - 1.34 (m, 2H), 1.22 - 1.18 (m, 10H), 1.08 - 0.99 (m, 3H), 0.86 - 0.78 (m, 9H), 0.79 - 0.75 (m, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 448.8 (m+1).



Пример 156

2-бензилокси-1-[3-(S)-1-(R)-хидрокси-етил]-4-(S)-[4-метокси-3-(4-метилциклохексилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил]-етанон

Получава се от съединението на пример 143 по метода на Mitsunobu от пример 144 като се използва 4-метилциклохексанол (смес от изомери) (10 % добив).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.42 - 7.28 (m, 5H), 6.83 - 6.74 (m, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.40 - 4.36 (m, 1 H), 4.15 - 4.12 (m, 2H), 3.97 - 3.44 (m, 8H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.60 - 0.85 (m, 15H), 0.74 - 0.71 (d, 3H).

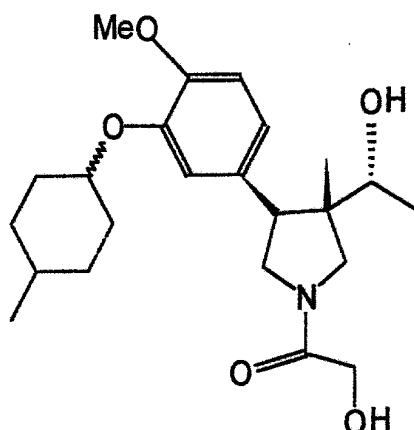
LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 496.7 (m+1).

40

45

50

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

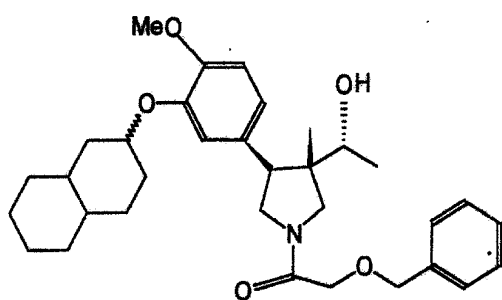


Пример 157  
2-хидрокси-1-[(S)-1-(R)-хидрокси-  
етил)-4-(S)-[4-метокси-3-(4-метилциклохекс-  
илокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил]-етанон

Получава се от съединението на пример  
156 чрез дебензилиране по метода на пример 151 (количествен добив).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 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, 25  
2H), 1.14 - 1.10 (m, 3H), 0.97 - 0.86 (m, 3H), 0.78  
- 0.76 (m, 3H).

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



Пример 158  
2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(декахидронаф-  
тален-2-илокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-1-(R)-  
хидроксиетил]-3-метилпиролидин-1-ил]-етанон

Получава се от съединението на пример  
143 по метода на Mitsunobu от пример 144 като  
се използва декахидронафтален-2-ол (смес от  
изомери) (10 % добив).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 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, 50  
22H), 0.75 - 0.72 (m, 3H).

5

10

15

20

25

30

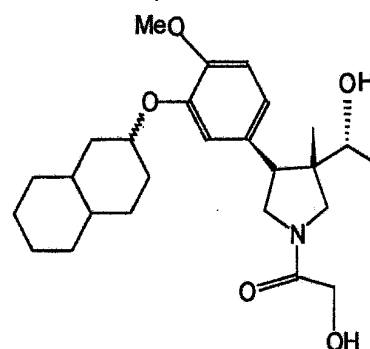
35

40

45

50

111



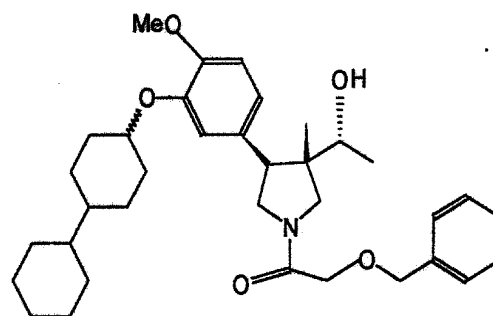
Пример 159

1-[4-(S)-[3-(декахидронафтален-2-илок-  
си)-4-метоксифенил]-3-(S)-1-(R)-хидрокси-  
етил]-3-метилпиролидин-1-ил]-2-хидроксиета-  
нон

Получава се от съединението на пример  
158 чрез дебензилиране съгласно метода от при-  
мер 151 (количествен добив).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 6.85 -  
6.79 (m, 3H), 5.02 - 4.94 (m, 1H), 4.23 - 4.12  
(m, 2H), 4.03 - 3.48 (m, 10H), 3.08 - 2.89 (m,  
1H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.78 - 1.13 (m, 17H),  
0.77 - 0.75 (m, 3H).

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



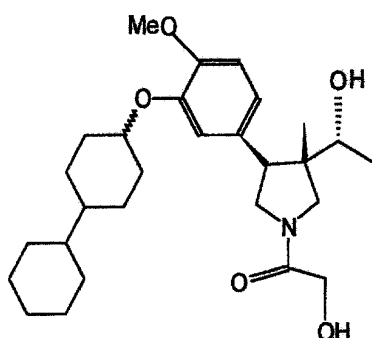
Пример 160

2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(бициклохек-  
сил-4-илокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-1-(R)-  
хидроксиетил]-3-метилпиролидин-1-ил]-етанон

Получава се от съединението на пример  
143 по метода на Mitsunobu от пример 144 като  
се използва бициклохексил-4-ол (смес от  
изомери) (12 % добив).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.42 -  
7.29 (m, 5H), 6.84 - 6.74 (m, 3H), 5.03 - 4.95  
(m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 2H), 3.98 -  
3.45 (m, 7H), 1.90 - 1.10 (m, 26H), 0.75 - 0.72  
(m, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 550.7 (m+1).  
564.8 (m+1).



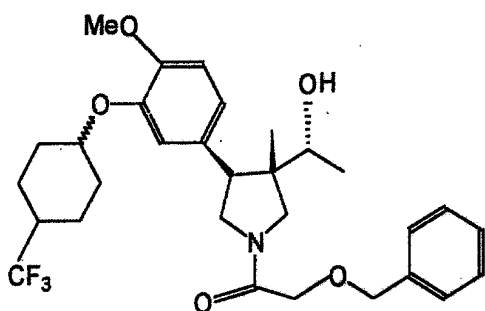
#### Пример 161

1-[4-(S)-[3-(бициклохексил-4-илокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-(1-(R)-хидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-2-хидроксиетанон

Получава се от съединението от пример 160 чрез дебензилиране съгласно метода от пример 151 (количествен добив).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 6.85 - 6.79 (m, 3H), 5.02 - 4.93 (m, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 4.07 - 3.47 (m, 8H), 3.07 - 2.88 (m, 1H), 2.17 - 1.94 (m, 2H), 1.82 - 0.82 (m, 23H), 0.77 - 0.74 (br s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 474.6 (m+1).



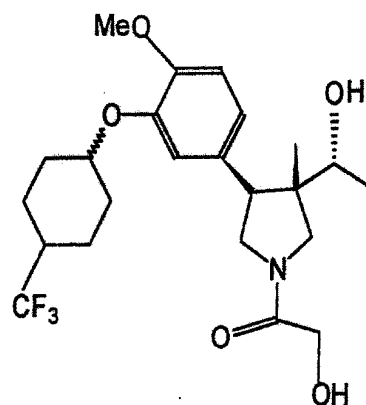
#### Пример 162

2-бензилокси-1-β-(S)-(1-(R)-хидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(4-трифлуорометил-циклохексилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-илетанон

Получава се от съединението на пример 143 по метода на Mitsunobu от пример 144 като се използва 4-трифлуорометил-циклохексанол (смес от изомери) (40 % добив).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.46 - 7.24 (m, 5H), 6.88 - 6.77 (m, 3H), 4.72 - 4.61 (br s, 2H), 5.03 - 4.89 (brd m, 1H), 4.19 - 3.18 (m, 10H), 2.26 - 0.80 (m, 14H), 0.75 - 0.68 (brd, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e



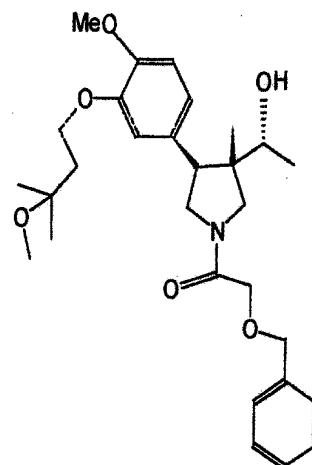
#### Пример 163

2-хидрокси-1-β-(S)-(1-(R)-хидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(4-трифлуорометил-циклохексилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-илетанон

Получава се от съединението на пример 162 чрез дебензилиране по метода от пример 151 (количествен добив).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 6.85 - 6.83 (m, 3H), 5.03 - 4.90 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 2H), 4.13 - 3.95 (m, 2H), 3.89 - 3.37 (m, 7H), 3.10 - 2.90 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 3H), 1.55 - 0.86 (m, 7H), 0.75 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 460.3 (m+1).



#### Пример 164

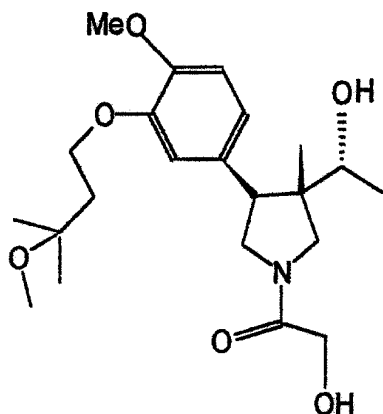
2-бензилокси-1-β-(S)-(1-(R)-хидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(3-метокси-3-метилбутокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-илетанон

Получава се от съединението на пример 143 по метода на Mitsunobu като се използва 3-метокси-3-метилбутанол (78 % добив).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.42 - 7.29 (m, 5H), 6.85 - 6.72 (m, 3H), 4.67 (s, 2H),

4.17 - 4.13 (m, 3H), 3.97 - 3.45 (m, 9H), 3.23 (d, 4H), 2.07 - 2.01 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.16 - 1.09 (dd, 4H), 0.72 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 500.6 (m+1).



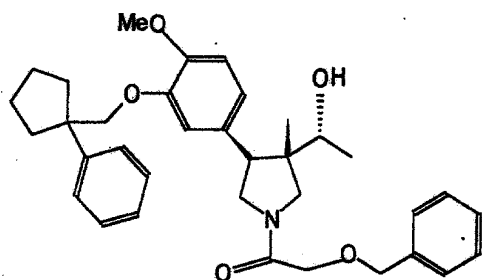
Пример 165

2-хидрокси-1-\3-(S)-(1-(R)-хидрокси-етил)-4-(S)-[4-метокси-3-(3-метокси-3-(3-метокси-3-метилбutoкси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил\етанон

Получава се от съединението на пример 164 чрез дебензилиране по метода от пример 151 (97 % добив).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 6.83 - 6.72 (m, 3H), 4.19 - 4.11 (m, 4H), 4.01 - 3.79 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 - 3.46 (m, 7H), 3.22 (s, 3H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.22 (brd s, 7H), 1.16 - 1.11 (m, 3H), 0.73 (brd s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 410.2 (m+1).



Пример 166

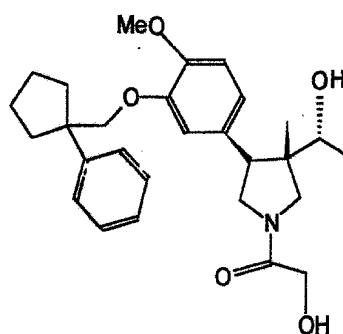
2-бензилокси-1-\3-(S)-(1-(R)-хидрокси-етил)-4-(S)-[4-метокси-3-(1-фенилциклопентил-метокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил\етанон

Получава се от съединението на пример 143 по метода на Mitsunobu като се използва (1-фенилциклопентил)-метанол (25 % добив).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.46 - 7.13

(m, 10H), 6.78 - 6.37 (m, 3H), 5.01 - 4.93 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.15 - 4.10 (m, 2H), 3.92 - 3.41 (m, 7H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 4H), 1.26 (d, 6H), 1.13 - 1.05 (dd, 3H), 0.87 - 0.85 (m, 1H), 0.65 (2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 558.5 (m+1).



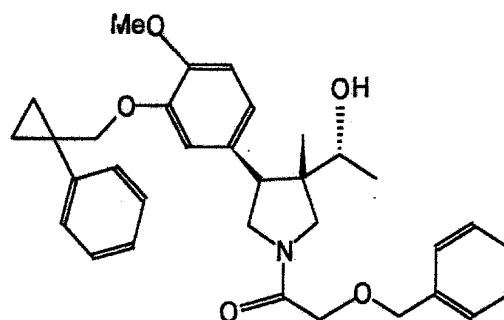
Пример 167

2-хидрокси-1-\3-(S)-(1-(R)-хидрокси-етил)-4-(S)-[4-метокси-3-(1-фенилциклопентил-метокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил\етанон

Получава се от съединението на пример 166 чрез дебензилиране по метода от пример 151 (26 % добив).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.46 - 7.43 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 6.81 - 6.71 (m, 3H), 6.53 - 6.48 (m, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 2H), 3.93 - 3.88 (m, 2H), 3.78 - 3.46 (m, 7H), 2.25 - 0.68 (m, 17H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 468.7 (m+1).



Пример 168

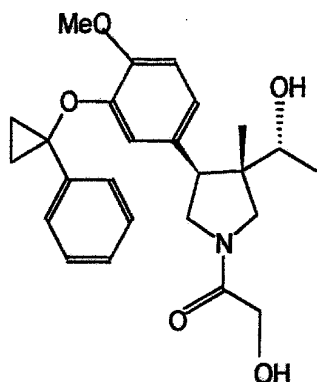
2-бензилокси-1-\3-(S)-(1-(R)-хидрокси-етил)-4-(S)-[4-метокси-3-(1-фенилциклопропил-метокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил\етанон

Получава се от съединението на пример 143 по реакцията на Mitsunobu като се използва (1-фенилциклопропил)-метанол (90 % добив).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.46 -

7.16 (m, 10H), 6.79 - 6.72 (m, 2H), 6.64 - 6.59 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.14 - 4.12 (m, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 2H), 3.91 - 3.42 (m, 9H), 1.28 - 1.25 (m, 1H), 1.14 - 1.06 (dd, 3H), 1.04 - 0.95 (m, 4H), 0.66 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 530.7 (m+1).



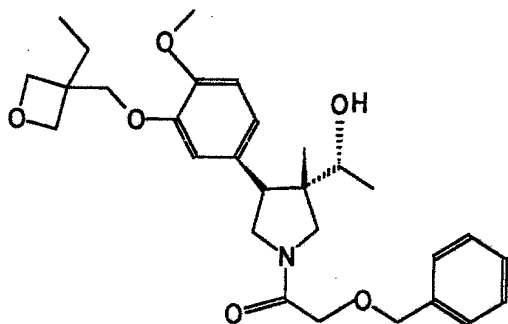
#### Пример 169

2-хидрокси-1-(3-(S)-(1-(R)-хидрокси-етил)-4-(S)-[4-метокси-3-(1-фенилциклопропил-метокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил)етанон

Получава се от съединението на пример 168 чрез дебензилиране по метода от пример 151 (44 % добив).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.47 - 7.21 (m, 5H), 6.84 - 6.60 (m, 3H), 4.15 - 4.04 (m, 4H), 3.99 - 3.46 (m, 8H), 3.05 - 2.99 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.74 - 1.59 (m, 2H), 1.29 - 0.95 (m, 4H), 0.88 - 0.68 (m, 4H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 440.1 (m+1).



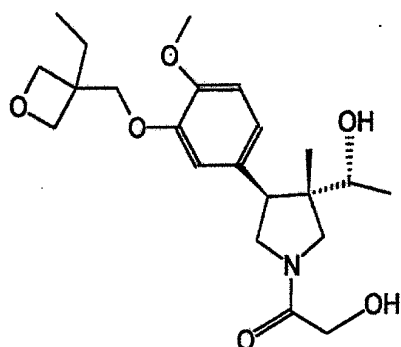
#### Пример 170

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OCH}_2)$ ;  $R^3 = \text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$ ;

2-бензилокси-1-[(3S,4S)-4-[3-(3-етилок-сиетан-3-илметокси)-4-метоксифенил]-3-((1R)-1-хидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-етанон

Съединението от пример 143 се подлага на метода от пример 144 като се използва 3-етил-3-оксоетанметанол (34 ml, 0.3 mmol), за да се получи съединението от пример 170 (44 mg, 88 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.41 - 7.25 (m, 5H), 6.84 - 6.80 (m, 3H), 4.64 (s, 2H), 4.58 (dd, 2H), 4.49 (d, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 3H), 3.99 (dd, 2H), 3.98 - 3.20 (m, 5H, rotomers), 3.80 (s, 3H), 1.91 (dd, 2H), 1.80 (d, 1H), 1.24 (dd, 1H), 1.17 and 1.13 (doublets, 3H, rotomers), 0.94 (t, 3H), 0.73 (s, 3H).



#### Пример 171

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OCH}_2)$ ;  $R^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$

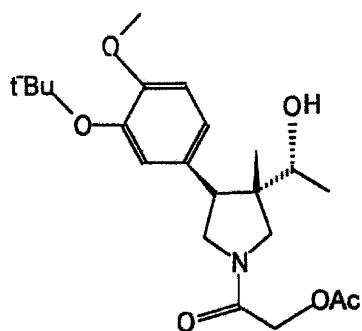
1-((3R)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-(3-етилоксетан-3-ил)метокси)-4-метоксифенил-3-метилпиролидинил)-2-хидроксиетан-1-он

На съединението от пример 170 се отстранява защитата като се използва дебензилиране от междинно съединение 31, за да се получи съединението от пример 171 като бистро масло (28.6 mg, 80 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) делта: 6.91 - 6.83 (m, 3H), 4.64 (d, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.00 - 3.14 (m, 12H), 3.83 (s, 3H), 1.15 (m, 3H), 0.96 (m, 3H), 0.78 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 408.5 (m+1).

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



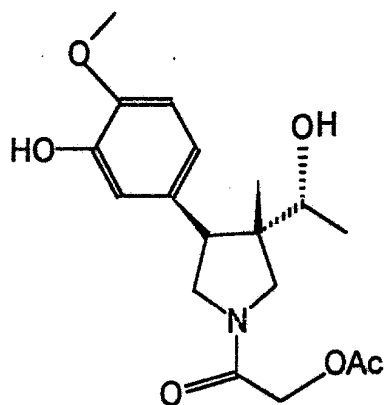
Пример 172

$R^1 = t\text{-Bu}$ ;  $R^3 = \text{COCH}_2\text{OAc}$

(2-[3-(S)-((1R)-1-хидроксиетил)] (3S,4S)-4-[3-(трет-бутоксифенил)-3-метилпи-  
ролидинил]-2-оксоетил ацетат

Получава се от междинно съединение 73  
чрез базата на Hunig по купелуващия метод на  
междинно съединение 74 като се използва аце-  
токсияцетил хлорид.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от  
ротомери) делта: 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).



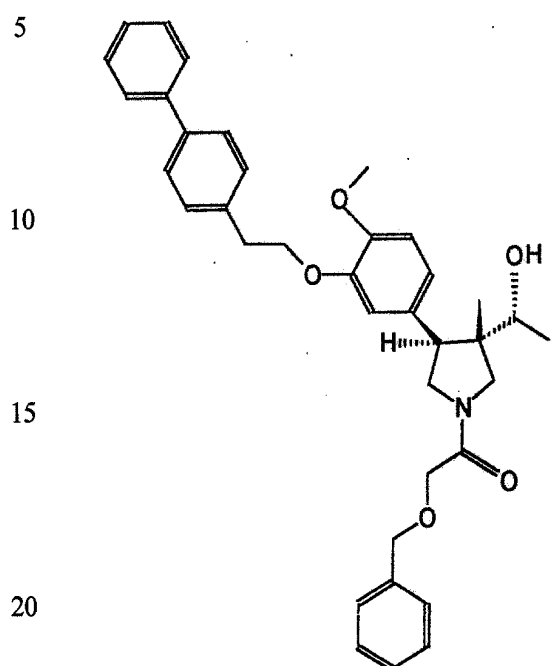
Пример 173

$R^1 = \text{H}$ ;  $R^3 = \text{COCH}_2\text{OAc}$

(2-[3-(S)-((1R)-1-хидроксиетил)] (3S,4S)-  
4-(3-хидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпи-  
ролидинил]-2-оксоетил ацетат

Получава се като на съединението от при-  
мер 172 се отстранява защитата по TFA метода  
от пример 143 и съединението от пример 173  
представлява светлокафяво шуплесто вещество  
(173 mg, 80 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от  
ротомери) делта: 6.86 - 6.70 (m, 3H), 5.64 (br s,  
1H), 4.72 - 4.62 (m, 2H), 3.88 (m, 3H), 3.95 - 3.18  
(c, 6H), 2.20 (d, 3H), 1.15 (t, 3H), 0.77 (d, 3H).



Пример 174

$R^1 = 4\text{-Ph-Ph-CH}_2\text{CH}_2$ ;  $R^3 =$   
 $\text{C(=O)CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$

2-бензилокси-1-[(3S,4S)-4-[3-(2-бифе-  
нил-4-илетокси)-4-метоксифенил]-3-((1R)-1-  
хидроксиетил)-3-метилпи-  
ролидин-1-ил]-етанон

Съединението от пример 143 (60 mg, 0.15  
mmol) се подлага на метода на Mitsunobu от при-  
мер 144 като се използва 4-хидрокси-етилби-  
фенил (90 mg, 0.45 mmol) и полученият про-  
дукт се използва без допълнително пречиства-  
не или охарактеризиране (73 mg, 84 %).

Пример 175

$R^1 = 4\text{-Ph-Ph-CH}_2\text{CH}_2$ ;  $R^3 = \text{C(=O)CH}_2\text{OH}$

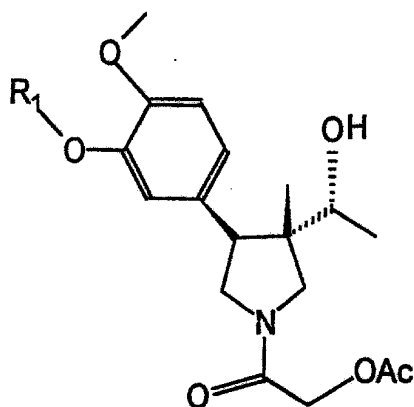
1-[(3S,4S)-4-[3-(2-бифеиил-4-илетокси)-  
4-метоксифенил]-3-((1R)-1-хидроксиетил)-3-  
метилпи-  
ролидин-1-ил]-2-хидроксиетанон

Съединението от пример 174 се подлага  
на метода на дебензилизиране от пример 31, за  
да се получи съединението от пример 175.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от  
ротомери) делта: 7.58 (br t, 7.4 Hz, 3H), 7.47 -  
7.27 (m, 6H), 6.86 - 6.77 (m, 3H), 4.24 (dt,  $J=3.0$ ,  
7.4 Hz, 2H), 4.11 (br t,  $J=4.1$  Hz, 2H), 4.01 -  
3.47 (m, 5.5H, rotomers), 3.87 (s, 3H), 3.20 (t,  $J$   
 $=7.4$  Hz, 2H), 3.03 (d,  $J=9.8$  Hz, 0.5H rotomer),  
1.36/1.32 (2dm  $J=3.6/3.7$  Hz, 1H), 1.16/1.13 (2D,

$J = 6.5/6.4 \text{ Hz}$ , 3H), 0.74 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно):  $m/e$  490 ( $m+1$ ).



#### Пример 176

$R^1 = \text{CH}_2\text{C} = \text{CPh}$ ;  $R^3 = \text{COCH}_2\text{OAc}$ ;

2-[3-((1-R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидинил]-2-оксоетил ацетат

Облодънна колба, снабдена с бъркалка и обратен хладник, се зарежда със съединението от пример 173 (270 mg, 0.769 mmol), ацетон (5 ml),  $\text{CsCO}_3$  (376 mg, 1.15 mmol) и междинно съединение 90 (242 mg, 1.15 mmol) в атмосфера на азот. Сместа се кипи 4 h и след това се оставя да се охлади до стайна температура. Ацетонът се отстранява под вакуум и остатъкът се поема в етилацетат/вода. Получената смес се екстрахира с етилацетат (2 x 100 ml), суши се над натриев сулфат и се концентрира. Biotege пречистване (40 M патрон, 1:1:0.1 етилацетат : хексан : метанол) дава 146 mg от пример 176 като бяло шуплесто вещество (41 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.41 - 7.26 (m, 5H), 7.05 (dd, 1H), 6.85 (d, 2H), 5.05 - 4.95 (m, 2H), 4.70 - 4.58 (m, 2H), 3.88 (d, 3H), 3.95 - 3.13 (c, 6H), 2.19 (s, 3H), 0.97 - 0.92 (dd, 3H), 0.71 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно):  $\text{Da/e}$  466.4 ( $m+1$ ).

#### Пример 177

$R^1 = \text{CH}_2\text{C} = \text{C-4-FPh}$ ;  $R^3 = \text{COCH}_2\text{OAc}$ ;

2-[3-((1-R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(4-флуорофенил)-проп-2-инилокси]-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил]-3-оксоетил ацетат

Получава се от съединението от пример 173 по метода от пример 176 като се използва

междинно съединение 91 за алкилиращо средство.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.04 - 6.97 (m, 3H), 6.86 - 6.85 (m, 2H), 4.98 - 4.97 (m, 2H), 4.71 - 4.59 (m, 2H), 3.88 (d, 3H), 3.96 - 3.16 (c, 6H), 2.20 - 2.18 (m, 3H), 1.01 (t, 3H), 0.72 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно):  $\text{Da/e}$  484.8 ( $m+1$ ).

#### Пример 178

$R^1 = \text{CH}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $R^3 = \text{COCH}_2\text{OAc}$ ;

2-[3-((1-R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(дициклопропил-метокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил]-3-оксоетил ацетат

Получава се от съединението от пример 173 по метода на Mitsunobu от пример 144 като се използва дициклопропилкарбонил.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.26 - 6.78 (m, 3H), 4.74 - 4.60 (m, 2H), 3.96 - 3.46 (m, 9H), 3.21 - 3.10 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.26 (d, 1H), 1.19 - 1.11 (m, 4H), 0.75 (d, 3H), 0.55 - 0.41 (m, 4H), 0.33 - 0.24 (m, 4H).

LRMS (електроспрей, позитивно):  $\text{Da/e}$  446.5 ( $m+1$ ).

#### Пример 179

$R^1 = 3-(4\text{-хлорофенил})(1,2,4\text{-оксадиазол-5-ил})\text{метил}$ ;

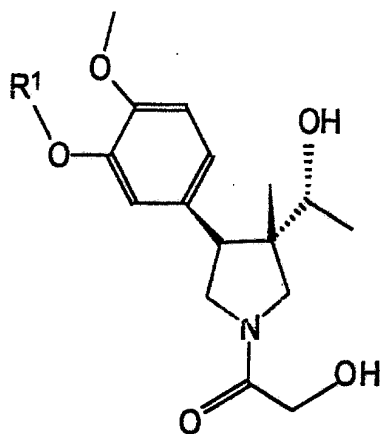
$R^3 = \text{COCH}_2\text{OAc}$

2-[3-((1-R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-[3-(4-хлорофенил)(1,2,4-оксадиазол-5-ил)]метокси]-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил]-2-оксоетил ацетат

Получава се от съединението от пример 173 чрез  $\text{CsCO}_3$  метод от пример 176 при използване на междинно съединение 87.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 8.02 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 6.95 - 6.85 (m, 3H), 5.40 (d, 2H), 4.70 - 4.58 (m, 2H), 3.94 (d, 3H), 3.95 - 3.12 (c, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.04 - 1.00 (dd, 3H), 0.64 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно):  $\text{Da/e}$  544.4 ( $m+1$ ).



## Пример 180

 $R^1 = \text{CH}_2\text{C} = \text{CPh}; R^3 = \text{COCH}_2\text{OH};$ 

1-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидинил]-2-хидроксиетан-1-он

Получава се от съединението от пример 176 чрез метода на хидролиза с LiOH съгласно междинно съединение 5.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 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, 2H), 0.71 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 424.6 (m+1).

## Пример 181

 $R^1 = \text{CH}_2\text{C} = \text{C-4-FPh}; R^3 = \text{COCH}_2\text{OH};$ 

1-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(4-флуорофенил)-проп-2-инилокси]-4-метоксифенил]-3-метил-пиролидинил]-2-хидроксиетан-1-он

Получава се от съединението от пример 177 чрез хидролиза с LiOH съгласно междинно съединение 5.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 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).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 442.7 (m+1).

## Пример 182

 $R^1 = \text{C}_3\text{H}_5\text{CHC}_3\text{H}_5; R^3 = \text{COCH}_2\text{OH};$ 

1-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(дициклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил]-2-хидроксиетан-1-он

Получава се от съединението от пример 178 чрез хидролиза с LiOH съгласно междинно съединение 5.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 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).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 404.5 (m+1).

## Пример 183

$R^1 = 3-(4\text{-хлорофенил})(1,2,4\text{-оксадиазол-5-ил})\text{метил};$

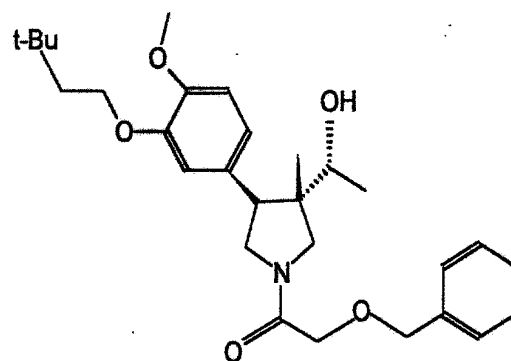
 $R^3 = \text{COCH}_2\text{OH};$ 

1-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-[3-(4-хлорофенил)(1,2,4-оксадиазол-5-ил)]метокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-хидроксиетан-1-он

Получава се от съединението от пример 179 чрез хидролиза с LiOH съгласно междинно съединение 5.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 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).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 502.4 (m+1).



## Пример 184

 $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{t-Bu}; R^3 = \text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{Ph};$ 

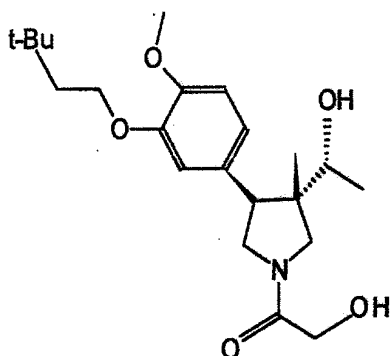
1-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(3,3-диметилбутоксид)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил]-2-фенилметоксиетан-1-он

Получава се от съединението от пример 143 по метода на Mitsunobu от пример 144 като се използва 3,3-диметил-1-бутанол.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.41 - 7.31 (m, 5H), 6.80 - 6.75 (m, 3H), 4.70 - 4.63 (m, 2H), 4.15 - 3.21 (с, 13H),

1.80 - 1.73 (m, 2H), 1.17 - 1.10 (m, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.74 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 484.6 (m+1).



#### Пример 185

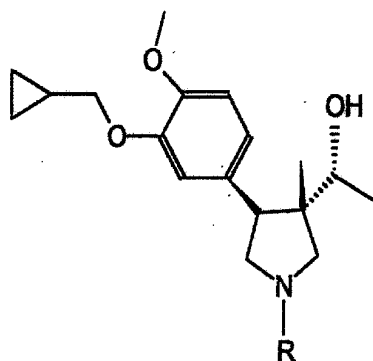
$R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{t-Bu}$ ;  $R^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$ ;

1- $\lambda$ 3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(3,3-диметилбутокси)-4-метоксифенил]-3-метилпириролидинил-2-хидроксиетан-1-он

Получава се от съединението от пример 184 по метода на дебенилиране от междинно съединение 31.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 6.88 - 6.71 (m, 3H), 4.38 - 2.99 (с, 13H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.19 - 1.08 (m, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.80 - 0.69 (m, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 394.4 (m+1).



#### Пример 186

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

1- $\lambda$ 3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпириролидинил-2-(фенилметокси)етан-1-он

Получава се от междинно съединение 67 по метода на купелуване с базата на Hunig от междинно съединение 74 като се използва бензилоксацил хлорид.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.40 - 7.29 (m, 5H), 6.82 - 6.74 (m, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.15 - 3.20 (с, 11H), 1.71 - 1.57 (br s, 1H), 1.35 - 1.23 (m, 1H), 1.16 - 1.07 (dd, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.62 (d, 2H), 0.34 (d, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 454.6 (m+1).

#### Пример 187

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

1- $\lambda$ 3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпириролидинил-2-хидроксиетан-1-он

Получава се от съединението от пример 186 по метода на дебенилиране от междинно съединение 31.

$^1\text{H}$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 MHz) делта: 6.95 - 6.84 (m, 3H), 4.31 - 4.32 (m, 2H), 3.91 - 3.23 (с, 11H), 1.30 - 1.19 (m, 1H), 0.74 (s, 3H), 0.62 - 0.56 (m, 2H), 0.35 - 0.28 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 364.2 (m+1).

#### Пример 188

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

N-(2- $\lambda$ 3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропил-метокси)-4-метоксифенил]-3-метилпириролидинил-2-оксоетил)(фенилметокси)карбоксамид

Получава се от междинно съединение 67 чрез метода на ацилиране съгласно пример 7 като се използва Z-Gly-ONp.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 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 (brs, 1H), 1.36 - 1.26 (m, 1H), 1.14 (t, 3H), 0.73 (d, 3H), 0.66 - 0.60 (m, 2H), 0.38 - 0.31 (m, 2H).

#### Пример 189

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

1- $\lambda$ 3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпириролидинил-2-аминоетан-1-он

Получава се от съединението от пример 188 по метода на дебенилиране съгласно междинно съединение 31.

$^1\text{H}$  ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 MHz, смес от ротомери) делта: 6.96 - 6.81 (m, 3H), 4.00 - 3.27 (с, 13H), 1.29 - 1.18 (m, 1H), 1.13 - 1.07 (m, 3H), 0.75 (m, 3H), 0.62 - 0.54 (m, 2H), 0.35 - 0.28 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e

363.2 (m+1).

Пример 190

 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $R^3 = \text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{OCOCH}_3$ 2- $\lambda$ 3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-1,1-диметил-2-оксоетил ацетат

Получава се от междинно съединение 67 по метода на купелуване с базата на Hunig от междинно съединение 74 като се използва 2-ацетоксизобутил хлорид.

 $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 6.87 - 6.70 (m, 3H), 3.93 - 3.32 (с, 11H), 2.03 (d, 3H), 1.81 - 1.65 (br m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 6H), 1.35 - 1.23 (m, 1H), 1.19 - 1.11 (t, 3H), 0.68 (d, 3H), 0.65 - 0.57 (m, 2H), 0.37 - 0.30 (m, 2H).

Пример 191

 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $R^3 = \text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 1- $\lambda$ 3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-2-хидрокси-2-метилпропан-1-он

Получава се от съединението от пример 190 чрез хидролиза с LiOH съгласно междинно съединение 5.

 $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 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).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 392.5 (m+1).

Пример 192

 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{CH}_3)\text{OCOCH}_3$ 2- $\lambda$ 3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-(1S)-1-метил-2-оксоетил ацетат

Получава се от междинно съединение 67 по метода на купелуване с базата на Hunig от междинно съединение 74 като се използва 2-ацетоксипропионил хлорид.

 $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 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).

Пример 193

 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 1- $\lambda$ 3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-(2S)-2-хидроксипропан-1-он

Получава се от съединението от пример 192 чрез хидролиза с LiOH съгласно междинно съединение 5.

 $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 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 - 0.58 (m, 2H), 0.37 - 0.29 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 378.7 (m+1).

Пример 194

 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $R^3 = \text{COCH}(\text{Ph})\text{OCOCH}_3$ 2- $\lambda$ 3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-2-оксо-1-фенилетил ацетат

Получава се от междинно съединение 67 по метода на купелуване с базата на Hunig от междинно съединение 74 като се използва хлорида на О-ацетилбадемената киселина.

 $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 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 - 2.14 (m, 3H), 1.36 - 1.20 (m, 1H), 1.14 - 1.06 (dd, 3H), 0.78 and 0.48 (s and d, 3H), 0.67 - 0.57 (m, 2H), 0.37 - 0.28 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 482.6 (m+1).

Пример 195

 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $R^3 = \text{COCH}(\text{Ph})\text{OH}$ 12- $\lambda$ 3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-2-хидрокси-1-фенилетан-1-он

Получава се от съединението от пример 194 чрез хидролиза с LiOH съгласно междинно съединение 5.

 $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери и диастереомери) делта: 7.40 - 7.28 (m, 5H), 6.81 - 6.42 (m, 3H), 5.13 - 4.61 (m, 1H), 4.07 - 3.29 (с, 10H), 3.21 - 2.79 (m, 1H), 1.36 - 1.20 (m, 1H), 1.15 - 0.97 (dd, 3H), 0.73 and 0.47 (d and s, 3H), 0.65 - 0.56 (m, 2H), 0.37 - 0.28 (m, 2H).

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

Пример 196

 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $R^3 = \text{COCH}(4\text{-FPh})\text{OCOCH}_3$

2- $\lambda$ 3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\-(4-флуорофенил)-2-оксоетил ацетат

Получава се от междинно съединение 67 по метода на купелуване с базата на Hunig от междинно съединение 74 като се използва (хлорокарбонил)(4-флуорофенил)метил ацетат.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери и диастереомери) делта: 7.60 - 7.46 (m, 2H), 7.15 - 7.03 (m, 2H), 6.85 - 6.54 (m, 3H), 6.09 - 5.99 (m, 1H), 4.07 - 2.87 (с, 11H), 2.19 - 2.12 (m, 3H), 1.33 - 1.20 (m, 1H), 1.15 - 1.03 (dd, 3H), 0.78 and 0.52 (d and d, 3H), 0.65 - 0.57 (m, 2H), 0.38 - 0.27 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 501.0 (m+1).

Пример 197

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = \text{COCH}(\text{4-FPh})\text{OH}$

1- $\lambda$ 3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\-(2-(4-флуорофенил)-2-хидроксиетан-1-он

Получава се от съединението от пример 196 чрез хидролиза с LiOH съгласно междинно съединение 5.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери и диастереомери) делта: 7.60 - 7.25 (m, 2H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 6.84 - 6.48 (m, 3H), 5.11 - 4.59 (m, 1H), 4.04 - 2.79 (с, 11H), 1.35 - 1.23 (m, 1H), 1.15 - 1.00 (dd, 3H), 0.75 and 0.48 (d and s, 3H), 0.66 - 0.60 (m, 2H), 0.37 - 0.30 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 458.2 (m+1).

Пример 198

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = \text{COC}(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{OCOCH}_3$

( $\lambda$ 3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\-(карбонил)циклопропил ацетат

Получава се от междинно съединение 67 по метода на купелуване с базата на Hunig от междинно съединение 74 като се използва (хлорокарбонил)циклопропил ацетат.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.85 - 6.72 (m, 3H), 4.06 - 3.31 (с, 11H), 2.10 (s, 3H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 1H), 1.35 - 1.19 (m, 2H), 1.14 (d, 3H), 1.02 - 0.93 (m, 1H), 0.71 (s, 3H), 0.65 - 0.59 (m, 2H), 0.37 - 0.30 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e

432.5 (m+1).

Пример 199

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = \text{COC}(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{OH}$

3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-

(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-хидроксициклопропил кетон

Получава се от съединението от пример 198 чрез хидролиза с LiOH съгласно междинно съединение 5.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.88 - 6.78 (m, 3H), 4.42 - 3.30 (с, 11H), 1.42 - 1.22 (m, 3H), 1.16 (d, 3H), 1.11 - 0.88 (m, 3H), 0.74 (d, 3H), 0.66 - 0.59 (m, 2H), 0.39 - 0.31 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 390.5 (m+1).

Пример 200

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = (\text{S})-\text{COCH}(\text{OAc})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$

2- $\lambda$ 3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\-(1S)-1-(метилпропил)-2-оксоетил ацетат

Получава се от междинно съединение 67 по метода на купелуване с базата на Hunig от междинно съединение 74 като се използва (1S)-1-(хлорокарбонил)-2-метилбутил ацетат.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери и диастереомери) делта: 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).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 462.5 (m+1).

Пример 201

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = (\text{S})-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$

1- $\lambda$ 3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\-(2S)-2-хидрокси-3-метилпентан-1-он

Получава се от съединението от пример 200 чрез хидролиза с LiOH съгласно метода от междинно съединение 5.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери и диастереомери) делта: 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).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 420.5 (m+1).

Пример 202

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OAc})$  5  
 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

2- $\lambda^3$ -((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-(1S)-1-(2-метилпропил)-2-оксоетил ацетат 10

Получава се от междинно съединение 67 по метода на купелуване с базата на Hunig от междинно съединение 74 като се използва (1S)-1-(хлорокарбонил)-2-метилбутил ацетат.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от 15 ротомери) делта: 6.84 - 6.74 (m, 3H), 5.19-5.10 (m, 1 H), 4.15-2.95 (с, 11 H), 2.13 (d, 3H), 1.95 - 1.72 (m, 2H), 1.58-1.39 (m, 2H), 1.34-1.23 (m, 1H), 1.18-1.12 (m, 3H), 1.00 - 0.88 (m, 6H), 0.75 (d, 3H), 0.75 (d, 3H), 0.68 - 0.57 (m, 2H), 0.37 - 20 0.30 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 462.5 (m+1).

Пример 203

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OH})$  25  
 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

1- $\lambda^3$ -((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-(2S)-2-хидрокси-4-метилпентан-1-он 30

Получава се от съединението от пример 200 чрез хидролиза с LiOH съгласно метода от междинно съединение 5.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от 35 ротомери) делта: 6.86 - 6.77 (m, 3H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 3.88 - 2.97 (с, 11 H), 2.05 - 1.93 (т 1H), 1.73 - 1.21 (m, 5H), 1.14 (dd, 3H), 1.02 - 0.93 (m, 6H), 0.76 (d, 3H), 0.66 - 0.60 (m, 2H), 0.38 - 0.32 (m, 2H).

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

Пример 204

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OAc})\text{CH}_2\text{Ph}$   
2- $\lambda^3$ -((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-

(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-(1S)-2-оксо-1-бензилетил ацетат 45

Получава се от междинно съединение 67 по метода на купелуване с базата на Hunig от междинно съединение 74 като се използва (1S)-1- 50

(хлорокарбонил)-2-фенилетил ацетат.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.40 - 7.26 (m, 5H), 6.82 - 6.70 and 6.52 - 6.47 (m, and m, 3H), 5.30 - 5.18 (m, 1H), 3.90 - 2.79 (с, 13H), 2.11 (d, 3H), 1.35-1.25 (m, 1H), 1.05 (dd, 3H), 0.66 and 0.33 (s and s, 3H), 0.68 - 0.60 (m, 2H), 0.39 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 497.0 (m+1).

Пример 205

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $R^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{Ph}$   
1- $\lambda^3$ -((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-(2S)-2-хидрокси-3-фенилпропан-1-он

Получава се от съединението от пример 204 чрез хидролиза с LiOH съгласно метода от междинно съединение 5, за да се получат 14.5 mg (79 %) от съединението от пример 205 като безцветен филм.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.40 - 7.26 (m, 5H), 6.82 - 6.75 and 6.56 - 6.53 (m, and m, 3H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 3.90 - 2.70 (с, 13H), 1.35 - 1.25 (m, 1H), 1.09 (dd, 3H), 0.69 and 0.52 (s and s, 3H), 0.68 - 0.60 (m, 2H), 0.39 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 454.3 (m+1).

Пример 206

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{OAc})\text{CH}_2\text{Ph}$   
((1R)-2- $\lambda^3$ -((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-(2-оксо-1-бензилетил ацетат

Получава се от междинно съединение 67 по метода на купелуване с базата на Hunig от междинно съединение 74 като се използва (1R)-1-(хлорокарбонил)-2-фенилетил ацетат.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.37 - 7.22 (m, 5H), 6.82 - 6.72, 6.64, 6.45 (m, d, and dd, 3H), 5.27 and 5.18 (dd, t, 1H), 3.99 - 2.56 (с, 13 H), 2.12 (d, 3H), 1.34-1.24 (m, 1H), 1.13-1.02 (dd, 3H), 0.68 and 0.34 (s and s, 3H), 0.65 - 0.58 (m, 2H), 0.37 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 496.6 (m+1).

Пример 207

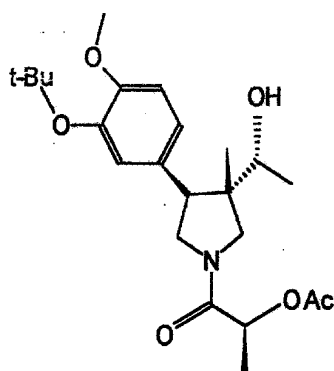
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $R^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{Ph}$   
((2R)-1- $\lambda^3$ -((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-

метилпиролидинил\2-хидрокси-3-фенилпропан-1-он

Получава се от съединението от пример 206 чрез метода с литиев пероксид съгласно метода от междинно съединение 43.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 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 and 0.49 (s and s, 3H), 0.65 - 0.58 (m, 2H), 0.38 - 0.31 (m, 2H).

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



#### Пример 208

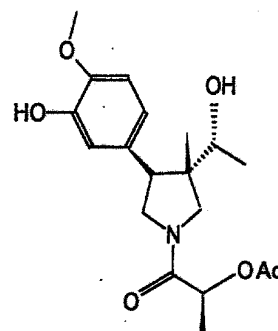
$\text{R}^1 = \text{t-Bu}$ ;  $\text{R}^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OAc})\text{CH}_3$

2-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(трет-бутокс)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил]-(1S)-1-метил-2-оксоетил ацетат

Получава се от междинно съединение 73 по метода на купелуване с базата на Hunig от междинно съединение 74 като се използва (S)-2-ацетоксипропионил хлорид.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 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).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 422.4 (m+1).



#### Пример 209

$\text{R}^1 = \text{H}$ ;  $\text{R}^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OAc})\text{CH}_3$

2-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-хидрокси-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил]-(1S)-1-метил-2-оксоетил ацетат

Получава се от съединението от пример 208 чрез метода на отстраняване на защитата съгласно пример 143.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 6.88 - 6.70 (m, 3H), 5.73 - 5.69 (br d, 1H), 5.25 - 5.19 (m, 1H), 3.88 (d, 3H), 4.06 - 3.38 (m, 6H), 2.12 (d, 3H), 1.49 - 1.46 (d, 3H), 1.16 - 1.14 (dd, 3H), 0.75 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 366.3 (m+1).

#### Пример 210

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}=\text{CPh}$ ;  $\text{R}^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OAc})\text{CH}_3$

2-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидинил]-(1S)-1-метил-2-оксоетил ацетат

Получава се от съединението от пример 209 чрез метода с  $\text{CsCO}_3$  от пример 176 като се използва междинно съединение 90.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.39 - 7.26 (m, 5H), 7.05 (d, 1H), 6.85 (s, 2H), 5.23 - 5.17 (m, 1H), 5.05 - 4.95 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.07 - 3.36 (d, 6H), 2.15 - 2.12 (d, 3H), 1.47 - 1.40 (t, 3H), 1.36 - 1.33 (m, 1H), 0.99 - 0.95 (m, 3H), 0.75 - 0.71 (d, 3H).

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

#### Пример 211

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}=\text{CPh}$ ;  $\text{R}^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$

1-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидинил]-(2S)-2-хидроксипропан-1-он

Получава се от съединението от пример 210 чрез О-ацетатния метод за отстраняване на защитата от пример 95.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.41 - 7.26 (m, 5H), 7.07 (d, 1H), 6.86 (s, 2H), 5.05 - 4.94 (m, 1H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.91 - 3.48 (c, 5H), 3.28 (dd, 1H), 1.37 - 1.32 (m, 3H), 0.99 - 0.92 (dd, 3H), 0.73 - 0.70 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 438.2 (m+1).

Пример 212

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C} = \text{C-4-FPh}$ ;  $\text{R}^3 = (\text{S})$ - $\text{COCH}(\text{OAc})\text{CH}_3$

2-(3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-[4-флуорофенил]-проп-2-инилокси]-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил)-2-оксоетил ацетат

Получава се от съединението от пример 209 чрез метода с  $\text{CsCO}_3$  от пример 176 като се използва междинно съединение 91.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.03 - 6.96 (m, 3H), 5.22 - 5.20 (q, 1H), 4.98 - 4.96 (m, 2H), 4.07 - 3.53 (c, 6H), 3.88-3.86 (m, 3H), 2.14 - 2.11 (d, 4H), 1.47 - 1.42 (t, 3H), 1.06 - 1.01 (m, 3H), 0.75 - 0.72 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 498.5 (m+1).

Пример 213

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C} = \text{C-4-FPh}$ ;  $\text{R}^3 = (\text{S})$ - $\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$

1-(3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-[4-флуорофенил]-проп-2-инилокси]-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил)-(2S)-2-хидроксипропан-1-он

Получава се от съединението от пример 212 чрез О-ацетатния метод за отстраняване на защитата от пример 95.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.40 - 7.26 (m, 2H), 7.04 - 6.98 (m, 3H), 6.86 (s, 2H), 5.03 - 4.97 (m, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.94 - 3.52 (c, 5H), 3.29 (dd, 1H), 1.39 - 1.28 (m, 3H), 1.04 - 1.00 (m, 3H), 0.74 - 0.72 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 456.5 (m+1).

Пример 214

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C} = \text{C-4-CF}_3\text{Ph}$ ;  $\text{R}^3 = (\text{S})$ - $\text{COCH}(\text{OAc})\text{CH}_3$

2-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(4-метокси-3-[4-(трифлуорометил)фенил]-проп-2-инилокси)-фенил)-3-метилпиролидинил)-(1S)-1-метил-2-оксоетил ацетат

Получава се от съединението от пример 209 чрез метода с  $\text{CsCO}_3$  от пример 176 като се използва междинно съединение 92.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.57 - 7.45 (m, 4H), 7.01 (d, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 2H), 5.22 - 5.17 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.07 - 3.35 (c, 6H), 3.88 (d, 3H), 2.13 - 2.11 (d, 3H), 1.47 - 1.42 (dd, 3H), 1.12 (d, 3H), 0.75 - 0.71 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 548.8 (m+1).

Пример 215

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C} = \text{C-4-CF}_3\text{Ph}$ ;  $\text{R}^3 = (\text{S})$ - $\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$

1-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(4-метокси-3-[4-(трифлуорометил)фенил]-проп-2-инилокси)-фенил)-3-метилпиролидинил)-(2S)-2-хидроксипропан-1-он

Получава се от съединението от пример 214 чрез О-ацетатния метод за отстраняване на защитата от пример 95.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.56 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.36 - 4.33 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.91 - 3.49 (c, 5H), 3.30 (dd, 1H), 1.37 - 1.35 (dd, 3H), 1.04 - 1.01 (t, 3H), 0.74 - 0.71 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 505.9 (m+1).

Пример 216

$\text{R}^1 = 3$ -(4-хлорофенил)(1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил;

$\text{R}^3 = (\text{S})$ - $\text{COCH}(\text{OAc})\text{CH}_3$

2-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-[3-(4-хлорофенил)(1,2,4-оксадиазол-5-ил)]метокси)-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил)-(1S)-1-метил-2-оксоетил ацетат

Получава се от съединението от пример 209 чрез метода с  $\text{CsCO}_3$  от пример 176 като се използва междинно съединение 87.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 8.01 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 6.96 - 6.85 (m, 3H), 5.45 - 5.36 (m, 2H), 5.21 - 5.14 (m, 1H), 4.02 - 3.36 (c, 6H), 3.84 (m, 3H), 2.11 (d, 3H), 1.47 - 1.42 (m, 3H), 1.04 - 1.02 (d, 3H), 0.67 - 0.65 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 558.2 (m+1).

Пример 217

$\text{R}^1 = 3$ -(4-хлорофенил)(1,2,4-оксадиазол-

5-ил)метил;

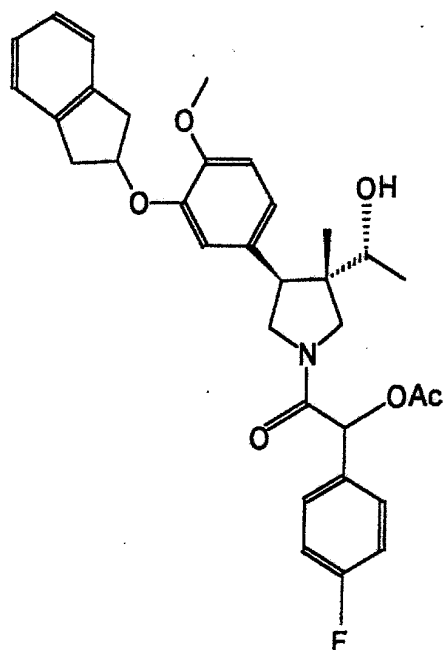


1-[3-((1-R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-  
[3-(4-хлорофенил)(1,2,4-оксадиазол-5-ил)]ме-  
токси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-  
(2S)-2-хидроксипропан-1-он

Получава се от съединението от пример  
216 чрез О-ацетатния метод за отстраняване на  
защитата от пример 95.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от  
ротомери) делта: 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.49 - 7.45  
(m, 2H), 6.97 - 6.86 (m, 3H), 5.41 (m, 2H), 4.35 -  
4.32 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 - 3.19 (c, 6H),  
1.38 - 1.32 (m, 3H), 1.05 - 1.00 (dd, 3H), 0.66 -  
0.63 (d, 3H).

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



#### Пример 218

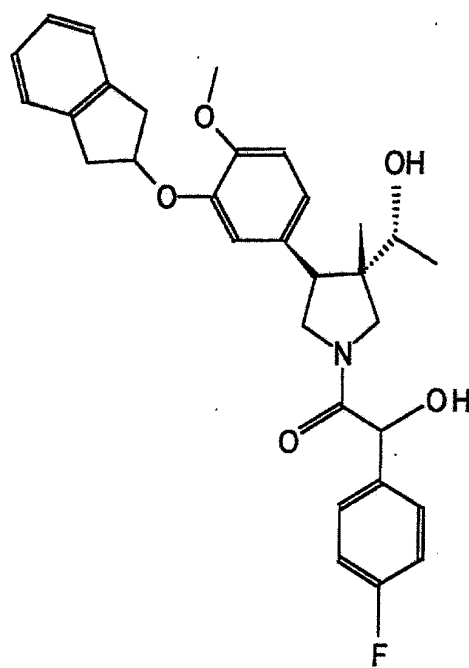
$R^1 = 2\text{-инданил}$ ;  $R^3 = \text{COCH(OAc) 4-FPh}$

2-[3-((1-R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-  
индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиро-  
лидинил]-1-(4-флуорофенил)-2-оксоетил ацетат

Междинно съединение 51 (72.8 mg, 0.198  
mmol) се ацилира по метода с калиев карбонат  
от пример 7 с хлорид на 2-ацетокси-флуороба-  
демена киселина (120 mg, 0.297 mmol, 1.5 eq),  
за да се получи бистро, безцветно масло (84.2  
mg, 75 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от

ротомери) делта: 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.26 - 7.03  
(m, 6H), 6.87 - 6.59 (m, 3H), 6.09 - 6.04 (m, 1H),  
5.28 - 5.01 (m, 1H), 4.14-3.03 (c, 13H), 2.16 (s,  
3H), 1.27-1.06 (m, 3H), 0.82-0.80 (d, 1.5H), 0.55-  
0.52 (d, 1.5H).



#### Пример 219

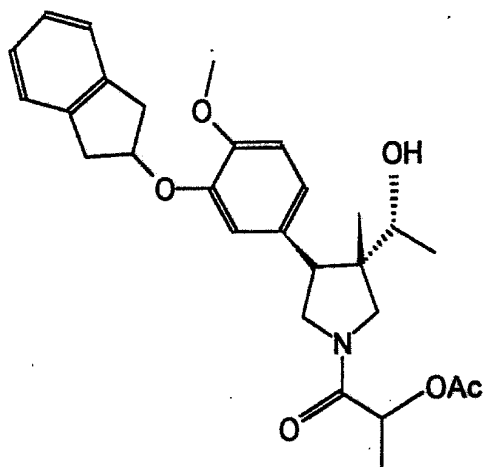
$R^1 = 2\text{-инданил}$ ;  $R^3 = \text{COCH(OH) 4-FPh}$

1-[3-((1-R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-  
индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиро-  
лидинил]-2-(4-флуорофенил)-2-хидроксиетан-1-  
он

Получава се от съединението от пример  
218 (19 mg, 0.034 mmol, 1 eq) чрез хидролиза с  
 $\text{LiOH}$  съгласно метода от междинно съединение  
5, за да се получи бял прах (6.1 mg, 35 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от  
ротомери) делта: 6.97 - 6.80 (c, 7H), 4.19 (m,  
3H), 4.13 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.83  
- 3.48 (c, 4H), 3.25 (dd, 1H), 2.27 (quintet, 2H),  
1.70 (s, 1H), 1.56 (br d, 1H), 1.13 (t, 3H), 0.73 (s,  
3H).

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

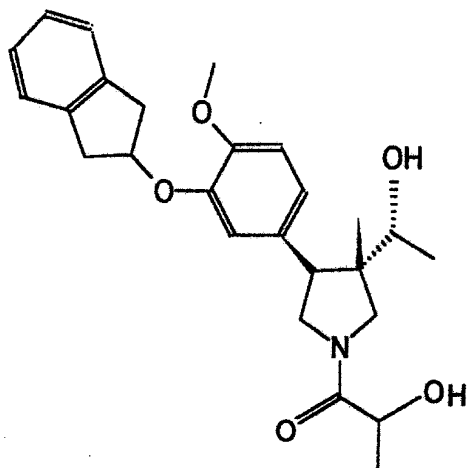


## Пример 220

$R^1 = 2\text{-инданил}$ ;  $R^3 = \text{COCH}(\text{OAc})\text{CH}_3$   
 2-[3-((1- $R$ )-1-хидроксиетил) (3 $S$ ,4 $S$ )-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпи-  
 ролидинил]-1-метил-2-оксоетил ацетат

Междинно съединение 51 (27 mg, 0.074 mmol) се ацилира по метода с калиев карбонат от пример 7 като се използва (+)-2-ацетоксипропионил хлорид (12.1 microl, 0.110 mmol, 1.5 eq), за да се получи бистро, безцветно масло (16.7 mg, 47 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.27 - 7.17 (m, 4H), 6.85 - 6.83 (m, 3H), 5.30 - 5.17 (m, 2H), 4.13 - 3.19 (c, 9H), 2.14 (s, 3H), 1.72 (br s, 1H), 1.51 - 1.47 (m, 4H), 1.19 - 1.17 (d, 3H), 0.82 - 0.78 (d, 3H).



## Пример 221

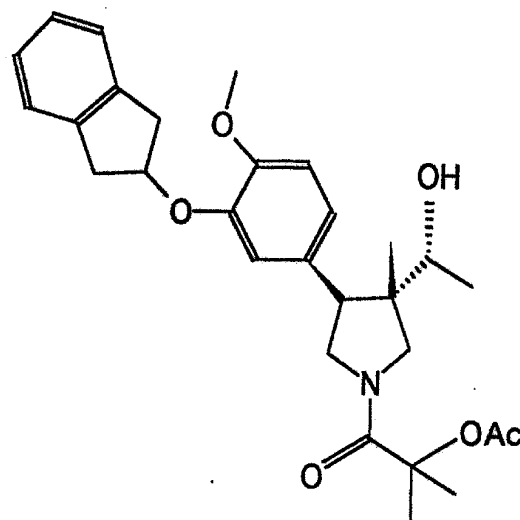
$R^1 = 2\text{-инданил}$ ;  $R^3 = \text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$   
 1-[3-((1- $R$ )-1-хидроксиетил) (3 $S$ ,4 $S$ )-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпи-  
 ролидинил]-1-метил-2-хидроксиетан-1-он

индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпи-  
 ролидинил]-1-метил-2-хидроксиетан-1-он

Съединението от пример 220 (16.7 mg, 0.0347 mmol, 1 eq), се подлага на хидролиза с LiOH съгласно метода от междинно съединение 5, за да се получи бяло твърдо вещество (4.7 mg, 31 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.27 - 7.17 (m, 4H), 6.85 - 6.84 (m, 3H), 5.19 - 5.15 (m, 2H), 4.39 - 4.35 (m, 1H), 3.90 - 3.18 (c, 14 H), 1.57 - 1.37 (m, 3H), 1.28 - 1.15 (m, 3H), 0.80 - 0.78 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 440.4 (m+1).

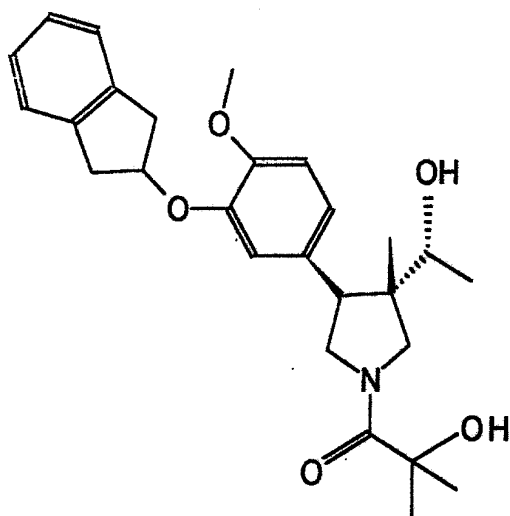


## Пример 222

$R^1 = 2\text{-инданил}$ ;  $R^3 = \text{COCH}(\text{CH}_3)(\text{OAc})\text{CH}_3$   
 2-[3-((1- $R$ )-1-хидроксиетил) (3 $S$ ,4 $S$ )-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпи-  
 ролидинил]-1,1-диметил-2-оксоетил ацетат

Междинно съединение 51 (27 mg, 0.074 mmol) се ацилира по метода с калиев карбонат от пример 7 като се използва 2-ацетоксипропионил хлорид (31 microl, 0.22 mmol, 2 eq), за да се получи бистро, безцветно масло (22 mg, 40 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.26 - 7.16 (m, 4H), 6.85 - 6.77 (m, 3H), 4.17 (m, 1 H), 3.95 - 3.19 (c, 14H), 2.10 (s, 3H), 1.65 - 1.57 (m, 6H), 1.20 - 1.17 (m, 3H), 0.73 (s, 3H).



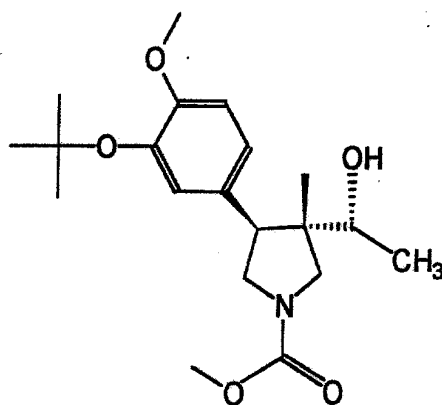
Пример 223

$R^1 = 2\text{-инданил}$ ;  $R^3 = \text{COCH}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_3$   
 1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)-(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпи-  
 ролидинил]-2-хидрокси-2-метилпропан-1-он

Съединението от пример 222 (22 mg, 0.044 mmol), се подлага на хидролиза с LiOH съгласно метода от междинно съединение 5, за да се получи бяло твърдо вещество (4.3 mg, 22 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 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).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 454.4 (m+1).



Пример 224

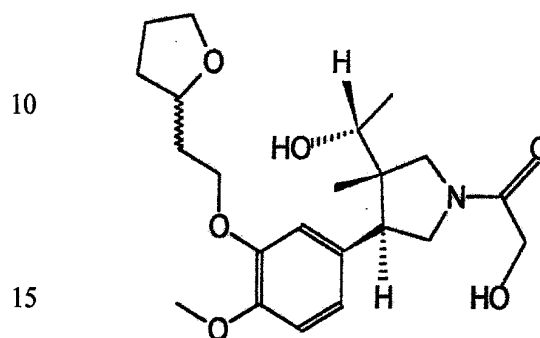
$R^1 = t\text{-Bu}$ ;  $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

Метил-(3R)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(трет.-бутоксифенил)-4-метоксифенил]-3-метилпи-  
 ролидин-карбоксилат

Междинно съединение 73 (6.5 microl, 0.084 mmol) се ацилира с базата на Hunig съгласно метода от междинно съединение 74 с ме-

тил хлороформиат, за да даде съединението от пример 224 като жълто масло (19 mg, 94%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.96 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 - 3.58 (m, 4H), 3.06 (d, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.16 (d, 3H), 0.76 (s, 3H).

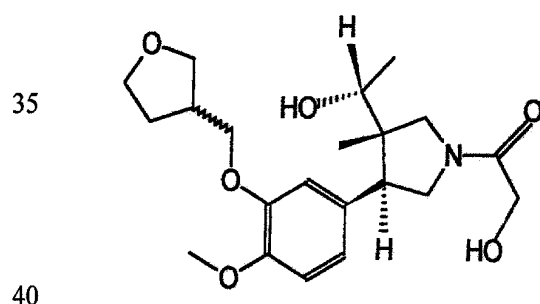


Пример 225

2-хидрокси-1-(3S,4S)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метокси-3-[2-(тетрахидрофуран-2-ил)етокси]-фенил]-3-метилпи-  
 ролидин-1-ил)етанон

Получава се от съединението от пример 143 по метода на Mitsunobu от пример 144 като се използва 2-тетрахидрофуран-1-илетанол последвано от дебензилиране по метода от междинно съединение 31.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.75 - 6.87 (m, 3H), 4.16 - 4.20 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.49 - 4.13 (m, 11H), 3.05 (d, 1H), 1.97 - 2.10 (m, 2H), 1.88-1.96 (t, 2H), 1.56-1.63 (m, 2H), 1.3-1.17 (t, 3H), 0.75 (s, 3H).



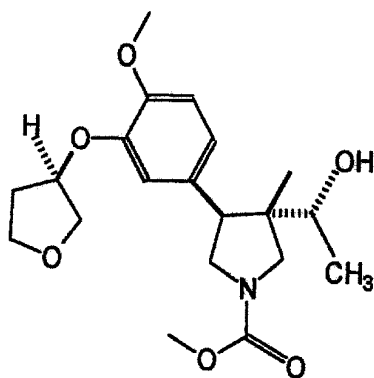
Пример 226

2-хидрокси-1-(3S,4S)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(тетрахидрофуран-3-илметокси)фенил]-3-метилпи-  
 ролидин-1-ил)етанон

Получава се от съединението от пример 143 по метода на Mitsunobu от пример 144 като се използва тетраhydroфуран-1-илметанол последвано от дебензилиране по метода от междин-

но съединение 31.

$^1\text{H}$  ЯМР данни делта: 6.79 - 6.82 (m, 3H),  
4.13 - 4.16 (m, 2H), 3.48 - 3.98 (m, 11H), 3.84 (s,  
3H), 3.05 (d, 1H), 2.80 (bt, 1H), 2.07 - 2.15 (m,  
2H), 1.72 - 1.79 (m, 1H), 1.16 (t, 3H), 0.76 (s,  
3H).



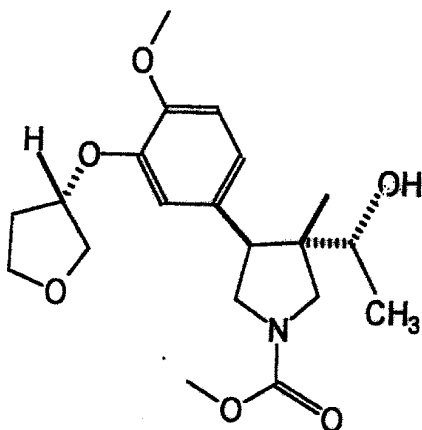
Пример 227

$\text{R}^1 = (\text{S})\text{-CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2)$ ;  $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$   
Метил-(3R)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[3-  
(3S)-оксолан-3-илокси]-4-метоксифенил]-3-ме-  
тилпиролидин-карбоксилат

Получава се от междинно съединение 74  
(146 mg, 0.47 mmol) по метода на Mitsunobu в  
твърда фаза от пример 144 като се използва (S)-  
(+)-3-хидрокситетрахидрофуран (38 microl, 0.47  
mmol), за да се получи съединението от пример  
227 като бистро масло (95 mg, 53 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.82 (m,  
2H), 6.78 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.03 - 3.20 (m,  
10H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.17 (m, 2H),  
1.17 (t, 3H), 0.73 (s, 3H).

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



Пример 228

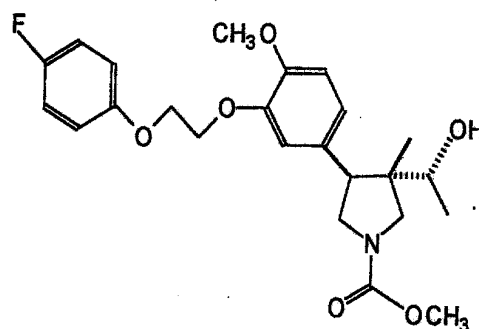
$\text{R}^1 = (\text{R})\text{-CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2)$ ;  $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$

Метил-(3R)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-  
[3-((3R)-оксолан-3-илокси)-4-метоксифенил]-  
3-метилпиролидин-карбоксилат

Получава се от междинно съединение 74  
по метода на Mitsunobu в твърда фаза от при-  
мер 144 като се използва (R)-(-)-3-хидрокси-  
тетрахидрофуран (46 microl, 0.57 mmol), за да  
се получи съединението от пример 228 като бис-  
тро масло (27 mg, 37 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.82 (m,  
2H), 6.78 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.03 - 3.20 (m,  
10H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.17 (m, 2H),  
1.17 (t, 3H), 0.73 (s, 3H).

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

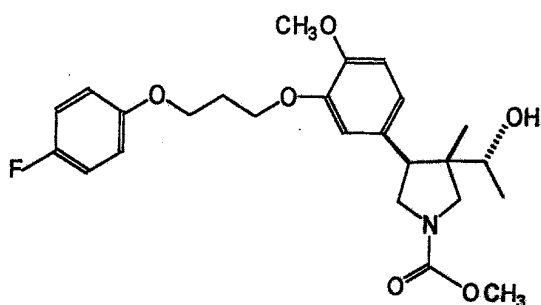


Пример 229

$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-4\text{-FPh}$ ;  $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$   
Метил-3-((1R)-1-хидроксиетил)-(3S,4S)-  
4-[3-[2-(4-флуорофенокси)-етокси]-4-метокси-  
фенил]-3-метилпиролидин карбоксилат

Получава се по метода на етерифициране  
с калиев карбонат от пример 43 като се използ-  
ва междинно съединение 74 (21.2 mg, 0.0685  
mmol, 1 eq) и 4-флуорофеноксиетил бромид (60  
mg, 0.27 mmol, 4.0 eq), за да се получи бистро,  
безцветно масло (15.2 mg, 49.7 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.99 -  
6.83 (c, 7H), 4.35 (t, 2H), 4.29 (t, 2H), 3.83 (s,  
3H), 3.72 (s, 3H), 3.83 - 3.48 (c, 4H), 3.25 (dd,  
1H), 1.64 (s, 1H), 1.42 (br s, d, 1H), 1.13 (t, 3H),  
0.73 (s, 3H).



## Пример 230

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

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

Получава се по метода за етерифициране с калиев карбонат от пример 43 като се използва междинно съединение 74 (25.2 mg, 0.0815 mmol, 1 eq) и 1-(3-хлоропропокси)-4-флуоробензен (62 mg, 0.33 mmol, 4.0 eq), за да се получи бистро, безцветно масло (19.0 mg, 50.5 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.97 - 6.80 (с, 7H), 4.19 (m, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.83 - 3.48 (с, 4H), 3.25 (dd, 1H), 2.27 (quintet, 2H), 1.70 (s, 1 H), 1.56 (br d, 1 H), 1.13 (t, 3H), 0.73 (s, 3H).

## Пример 231

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

Метил-3-((1R)-1-хидроксиетил)-(3S,4S)-4-(4-метокси-3-проп-2-инилоксифенил)-3-метоксипиридинкарбоксилат

Получава се по метода за етерифициране с калиев карбонат от пример 43 като се използва пропаргил бромид.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.97 (s, 7H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.90 - 3.55 (m, 5H), 3.27 (dd, 1H), 2.48 (s, 1H), 1.49 - 1.46 (m, 1H), 1.14 (t, 3H), 0.75 (s, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 384.1 (m+1).

## Пример 232

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

Метил-3-((1R)-1-хидроксиетил)-(3S,4S)-4-(3-бут-2-инилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиридинкарбоксилат

Получава се от междинно съединение 74 по метода на етерифициране с калиев карбонат от пример 43 като се използва 1-бromo-2-бутин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.96 (s, 1H), 6.85 - 6.82 (m, 2H), 4.72 - 4.71 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.90 - 3.55 (m, 5H), 3.27 (dd, 1H), 2.48 (s, 1 H), 1.81 (s, 3H), 1.52 - 1.48 (m, 1H), 1.14 (t, 3H), 0.77 (s, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 362.2 (m+1).

## Пример 233

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

Метил-3-((1R)-1-хидроксиетил)-(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиридин карбоксилат

Получава се от междинно съединение 74 по метода на Mitsunobu от пример 144 като се използва 3-фенил-2-пропин-1-ол.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.41 - 7.38 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 6.84 (s, 2H), 5.00 - 4.94 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.80 - 3.69 (m, 3H), 3.57 - 3.50 (m, 2H), 3.23 (dd, 1H), 1.35 - 1.32 (m, 1H), 0.98 - 0.94 (dd, 2H), 0.70 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 424.2 (m+1).

## Пример 234

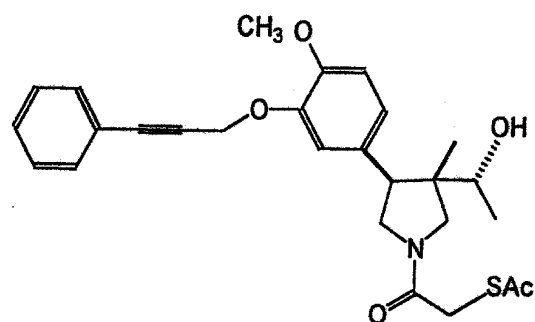
 $R^1 = \text{CH}_2\text{C}=\text{C}-4\text{-FPh}; R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3$ 

Метил 3-((1R)-1-хидроксиетил)-(3S,4S)-4-[3-(4-флуорофенил)проп-2-инилокси]-4-метоксифенил-3-метилпиридин карбоксилат

Получава се от междинно съединение 74 по метода на Mitsunobu в твърда фаза от пример 144 като се използва междинно съединение 89.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.04 - 6.97 (m, 3H), 6.85 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.86 - 3.65 (m, 3H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 3.24 (dd, 1H), 1.013 (t, 3H), 1.14 (t, 3H), 0.71 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 442.5 (m+1).



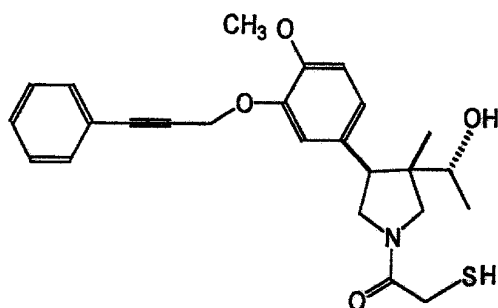
## Пример 235

$R^1 = \text{CH}_2\text{C}=\text{CPh}$ ;  $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{SAC}$

1-3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил)-3-метилпиролидинил-2-ацетилтиоетан-1-он

Получава се от съединението от пример 118 (30 mg, 0.082 mmol, 1.0 eq) по метода с цезиев карбонат от пример 176 и при използване на фенилпропаргил мезилат (17.4 mg, 0.082 mmol, 1.0 eq), за да се получи бистро, безцветно масло (13.2 mg, 33 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.45 - 6.86 (m, 8H), 4.13 - 3.49 (с, 12H), 2.31 (s, 3H), 1.60 (s, 1H), 1.28 - 1.24 (dd, 1H), 1.15 - 1.08 (dd, 3H), 0.73 (s, 3H).



#### Пример 236

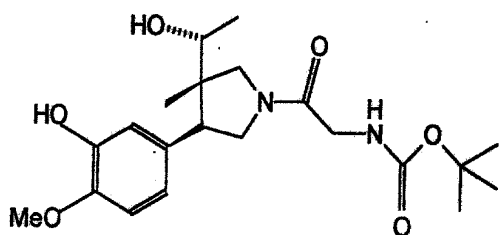
$R^1 = \text{CH}_2\text{C}=\text{CPh}$ ;  $R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{SH}$

1-3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил)-3-метилпиролидинил-2-сулфанилетан-1-он

Получава се от съединението от пример 235 (13.2 mg, 0.0274 mmol) по хидролизния метод с литиев хидроксид от междинно съединение 5, за да се получи бистро, безцветно масло (10.5 mg, 87 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OH}$ , смес от ротомери) делта: 7.41 - 7.20 (m, 5H), 6.91 - 6.75 (m, 3H), 4.01 - 3.29 (с, 12H), 3.21 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.38 1.21 (m, 1 H), 1.07 - 1.03 (m, 3H), 0.73 - 0.72 (m, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 440.4 (m+1).



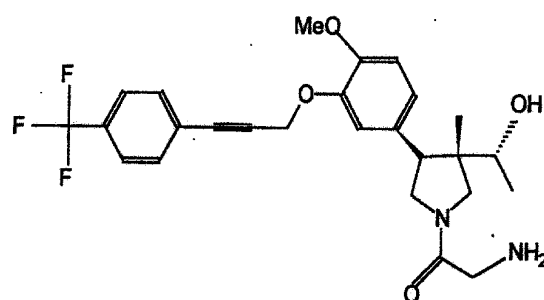
Междинно съединение 93

трет-бутилов естер на 2-[(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-(3-хидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидин-1-ил]-2-оксо-етил)карбамина киселина

Към колба, съдържаща разтвор на междинно съединение 70 (67.2 mg, 0.27 mmol) в диоксан (2.0 ml) се прибавя 1.0 M разтвор на воден калиев карбонат (1.0 ml, 1.0 mmol). Към сместа чрез спринцовка се прибавя разтвор на N-Вос-глицин p-нитрофенил естер (236 mg, 0.79 mmol) в диоксан (100 ml). Сместа се бърка при стайна температура 30 min. Реакционната смес се разрежда с етилацетат (100 ml), след това се промива с натриев бикарбонатен воден разтвор (3 x 50 ml) и със солев разтвор (50 ml), суши се над натриев сулфат, филтрува се и се концентрира под вакуум, за да даде жълт прах (43 mg, 84 % добив).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 6.88 - 6.77 (m, 2H, aromatic), 6.75 - 6.65 (m, 1H, aromatic), 5.56 (br, s, 1H, NH), 4.07 - 3.83 (m, 3H), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.82 - 3.68 (m, 2H), 3.67 - 3.52 (m, 2H), 3.46 (d, 1H, J = 11.5Hz), 3.19 (d, 1H, J = 11.5 Hz), 1.46 (s, 9H), 1.16- 1.05 (m, 3H), 0.74 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 353.151 (m+1).



#### Пример 237

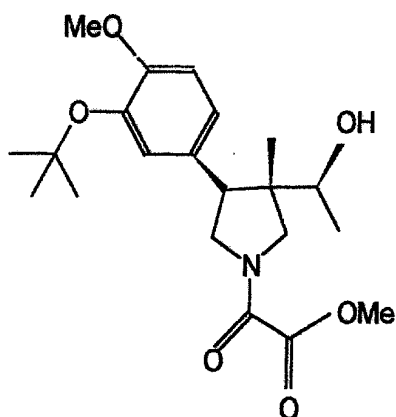
2-амино-1-((3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-(4-метокси-3-[3-(4-трифлуорометилфенил)проп-2-инилокси]-фенил)-3-метилпиролидин-1-етанон

Получава се от междинно съединение 93 по метода с цезиев карбонат на пример 176 от пример 109, за да се получи продукта като кехлибарено масло (12.7 mg, 4.1 % добив).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.55 - 7.4 (m, 4H, aromatic), 7.93 (s, 1H, aromatic), 6.85 - 6.7 (m, 2H, aromatic), 4.96 (s, 2H), 4.38 (br s, 2H), 4.0 - 3.4

(m, 7H), 3.83 (d, 3H, OMe), 3.2 (dd, 1H), 1.0 - 0.88 (m, 3H), 0.65 (m, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 491.20 (m+1).



Пример 238

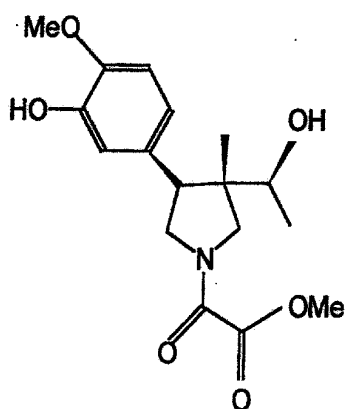
$R^1 = t\text{-Bu}$ ;  $R^3 = \text{COCO}_2\text{CH}_3$

Метил-2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)-((3S,4S)-4-[3-(трет.-бутокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-2-оксоацетат

Междинно съединение 73 се ацилира по метода с базата на Hunig съгласно метода от междинно съединение 74 като се използва метил оксалил хлорид.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 6.93 - 6.81 (m, 3H), 4.01 - 3.44 (c, 12H), 1.32 (s, 9H), 1.16 - 1.12 (dd, 3H), 0.77 - 0.74 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 394.0 (m+1).



Пример 239

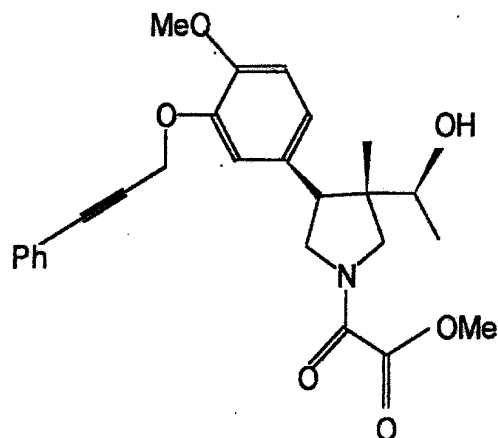
$R^1 = \text{H}$ ;  $R^3 = \text{COCO}_2\text{CH}_3$

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

Получава се от съединението от пример 238 чрез метода за отстраняване на TFA защита от пример 143.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 6.85 - 6.70 (m, 3H), 5.60 - 5.56 (br m, 1H), 4.00 - 3.46 (c, 12H), 1.17 - 1.13 (dd, 3H), 0.79 - 0.76 (d and d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 338.1 (m+1).



Пример 240

$R^1 = \text{CH}_2\text{OCPh}$ ;  $R^3 = \text{COCO}_2\text{CH}_3$

Метил-2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)-((3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидинил]-2-оксоацетат

Получава се от съединението от пример 239 по метода на Mitsunobu от пример 144 като се използва 3-фенил-2-пропин-1-ол.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.41 - 7.26 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 6.86 - 6.85 (m, 2H), 5.05 - 4.95 (m, 2H), 4.06 - 3.43 (c, 12H), 0.98 - 0.91 (dd, 3H), 0.74 - 0.71 (d, 3H).

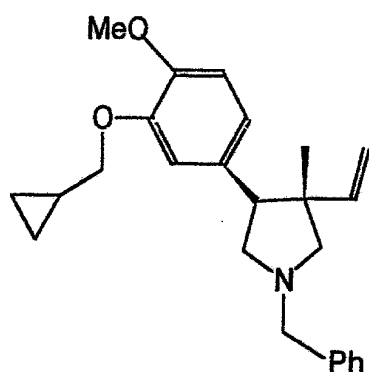
LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 452.7 (m+1).

40

45

50

130

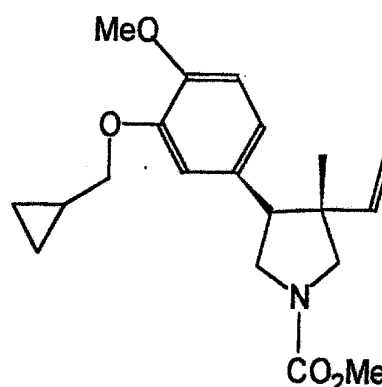


Междинно съединение 94

1-бензил-4-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-метил-3-винилпиролидин

Облодънна колба, снабдена с бъркалка и гумена преграда се зарежда със сух диетилов етер (10 ml) и метилтрифенилфосфониев бромид (1.88 g, 5.27 mmol) в атмосфера на азот. След това се прибавя бутиллитий (2.32 ml, 5.80 mmol, 2.5 M в хексани) чрез спринцовка в резултат на което се получава оранжево-жълта суспензия, която се бърка при стайна температура 3 h. Прибавя се диетилетерен разтвор на междинно съединение 65 (2.0 g, 5.27 mmol в 10 ml етер) при което се получава незабавно обезцветяване. След като се бърка при стайна температура 2 h, към реакционната смес се прибавя наситен разтвор на амониев хлорид, екстрахира се с етилацетат (2 x 50 ml), суши се над натриев сулфат и се концентрира. Колонна хроматография (Biotage system, 40M патрон, 25 % етилацетат/хексан) дава 850 mg (43 %) оранжево масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 7.42 - 7.23 (m, 5H), 6.80 - 6.68 (m, 3H), 6.05 (dd, 1H), 4.95 (dd, 1H), 4.87 (dd, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 6H), 3.71 (dd, 2H), 3.22 (t, 1H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.81 (d, 1H), 2.52 (d, 1H), 1.37-1.26 (m, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.66 - 0.60 (m, 2H), 0.37 - 0.32 (m, 2H).

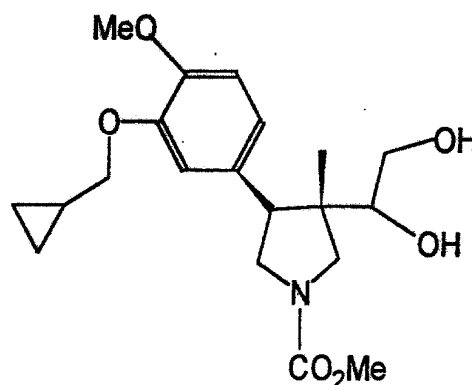


Междинно съединение 95

Метил естер на 4-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-метил-3-винилпиролидин-1-карбоксилна киселина

Към разтвор на междинно съединение 94 (480 mg, 1.27 mmol) в 10 ml ацетонитрил се прибавя метил хлороформиат (491 microl, 6.36 mmol) и сместа се кипи 6 h. Реакционната смес след това се концентрира под вакуум и остатъкът се пречиства чрез хроматографиране (Biotage system, 40s патрон, 10 % етилацетат/хексан до 20 % етилацетат/хексан), за да се получат 237 mg жълто масло (54 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 6.81 (d, 1H), 6.72 - 6.67 (m, 2H), 5.87 (dd, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.95 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 - 3.68 (m, 7H), 3.52 - 3.32 (m, 2H), 3.14 (t, 1H), 1.35 - 1.25 (m, 1H), 0.85 (s, 3H), 0.66 - 0.60 (m, 2H), 0.37 - 0.32 (m, 2H).



Пример 241

R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = H; R<sup>5</sup> = CH<sub>2</sub>OH; R<sup>6</sup> = H;

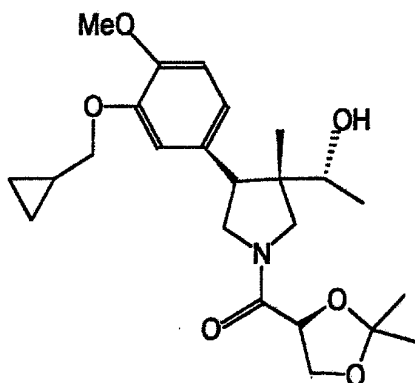
Метил естер на 4-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(1,2-дихидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-карбоксилна киселина

Реакционен флакон, снабден с бъркалка,

се зарежда с междинно съединение 95 (46 mg, 0.133 mmol), ацетон (250 microl), вода (500 microl) и N-метил-морфолин N-оксид (17.1 mg, 0.146 mmol). Към тази смес се прибавя осмиев тетраоксид в трет.-бутанол (50 microl, 0.004 mmol, 2.5 тегл. %-ен разтвор). Получената смес се бърка при стайна температура 24 h, след това се разрежда с 10 % воден разтвор на натриев тиосульфат (5 ml), филтрува се през GF/F филтърна хартия, филтратът се екстрахира с етилацетат (2 x 10 ml), суши се над натриев сулфат и се концентрира. Biotage-но пречистване (12S патрон, 171:0.1 етилацетат/хексан/метанол) дава 18 mg от съединението от пример 241 (36 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.81 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 - 3.36 (c, 15H), 3.23 (dd, 1H), 1.35 - 1.27 (m, 1H), 0.75 (s, 3H), 0.66 - 0.59 (m, 2H), 0.38 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 380.2 (m+1).



#### Пример 242

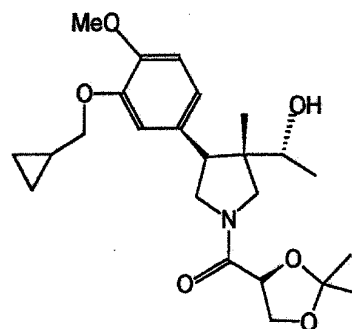
$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{O}))$

[4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(S)-(1-(R)-хидроксиетил)-3-метилпиридин-1-ил]-(2,2-диметил-[1,3]-диоксолан-4-(S)-ил)метанон

Междинно съединение 67 се ацилира с базата на Hunig по метода от междинно съединение 74 като се използва 2,2-диметил-[1,3]-диоксолан-4-(S)-карбонил хлорид, за да се получи съединението от пример 242 (22%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.83 - 6.78 (m, 4H), 4.71 - 4.65 (m, 1H), 4.37 - 4.32 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 3.95 - 3.44 (m, 10H), 1.72 - 1.15 (m, 10H), 0.76 (s, 3H), 0.67 - 0.62 (m, 2H), 0.38 - 0.33 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 434.4 (m+1).



#### Пример 243

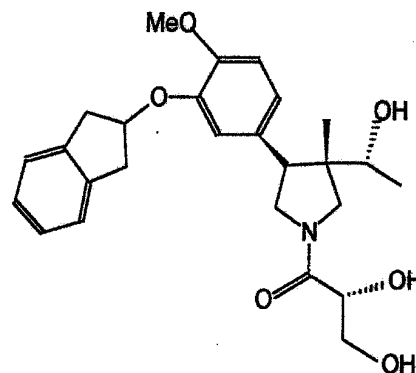
$\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$

1-[4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(S)-(1-(R)-хидроксиетил)-3-метилпиридин-1-ил]-2-(S)-3-дихидроксипропан-1-он

Съединението от пример 242 (9 mg, 20 micromol) се разтваря в разтвор на оцетна киселина/вода (3:1, 0.9 ml). Реакционната смес се бърка при стайна температура 72 h. Разтворът се неутрализира чрез изливане в разтвор на натриев бикарбонат. Разтворът се концентрира до сухо, след това твърдите вещества се екстрахират пет пъти с метиленхлорид. Събраните органични екстракти се сушат над натриев сулфат и се концентрират под вакуум (5.1 mg, 62 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.84 - 6.76 (m, 3H), 4.40 - 4.37 (m, 1H), 3.89 - 3.32 (m, 11 H), 2.33 - 1.95 (m, 1H), 1.34 - 1.12 (m, 7H), 0.89 - 0.81 (m, 1H), 0.78 - 0.73 (m, 3H), 0.66 - 0.61 (m, 2H), 0.37 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 394.0 (m+1).



#### Пример 244

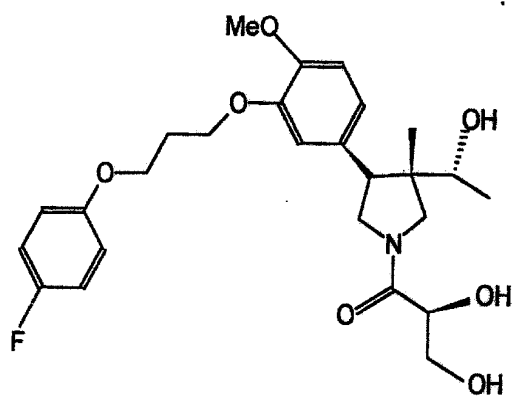
$\text{R}^1 = 2\text{-инданил}$ ;  $\text{R}^3 = (\text{R})\text{-COCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$

(R)-2,3-дихидрокси-1-[(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(индан-2-илметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-1-ил]пропан-1-он

Получава се от междинно съединение 96 по метода описан в пример 75 и защитата се отстранява съгласно пример 243.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.26 - 7.16 (m, 4H, aromatic), 6.83 - 6.82 (br s, 3H, aromatic), 5.19 - 5.15 (m, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 4.10 - 3.50 (m, 8H), 3.80 (d, 3H, OMe), 3.45 - 3.12 (m, 5H), 1.27 - 1.25 (m, 1H), 1.20 - 1.15 (m, 3H), 0.79 - 0.77 (m, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 470.58 (m+1).



#### Пример 245

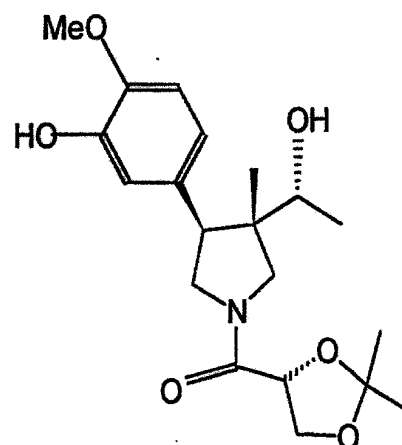
$\text{R}^1 = 4\text{-F-Ph-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ;  $\text{R}^3 = (\text{R})\text{-COCH(OH)CH}_2\text{OH}$

(S)-1-[(3S,4S)-3-{3-[3-(4-флуорофенокси)пропокси]-4-метоксифенил}-3-((R)-1-хидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-2,3-дихидроксипропан-1-он

Получава се по метода описан в пример 243.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 6.99 - 6.92 (m, 2H, aromatic), делта: 6.87 - 6.79 (m, 5H, aromatic), 4.39 (s, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 4H), 4.00 (d, 1H), 3.89 - 3.56 (m, 7H), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.4 - 3.3 (dd, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 1.17 - 1.12 (m, 3H), 0.7 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 492.25 (m+1).



#### Междинно съединение 96

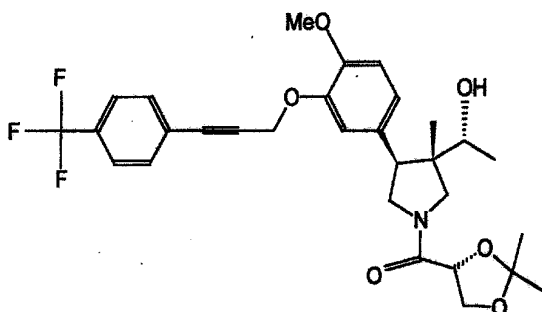
1-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-1-[(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-(3-хидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидин-1-ил]-метанон

Облодънна колба, снабдена с бъркалка и гумена преграда се зарежда с 5-[4-(1-хидрокси-етил)-4-метилпиролидин-3-ил]-2-метоксифенол (2.4 g, 9.55 mmol), сух метиленхлорид (50 ml) и DIEA (3.49 ml, 20.1 mmol) в атмосфера на азот. Сместа се охлажда до  $0^\circ\text{C}$  и на капки се прибавя чрез спринцовка (S)-2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-карбонил хлорид (3.14 g, 19.1 mmol) в 15 ml метиленхлорид. Реакционната смес се оставя да се затопля бавно до стайна температура за период от 16 h. След това се разрежда с 50 ml метиленхлорид, промива се с 1 N HCl (2 x 50 ml), с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (1 x 50 ml), суши се над натриев сулфат и се концентрира до 3.9 g светлокафяво шуплесто вещество. Това вещество се поема в 100 ml метанол и се охлажда до  $0^\circ\text{C}$ . Прибавят се три еквивалента воден 1N литиев хидроксид (29 ml, 29.0 mmol), сместа се бърка при  $0^\circ\text{C}$  2 h, затопля се до стайна температура в продължение на 2 h. Сместа се концентрира под вакуум при температура на банята  $30^\circ\text{C}$ , за да се отстрани метанола. Останалият воден продукт се неутрализира с наситен разтвор на амониев хлорид до pH 2 и се екстрахира с етилацетат (2 x 100 ml). Екстрактите се сушат над натриев сулфат и се концентрират до 2.74 g светлокафяво вещество (76 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 6.90 - 6.70 (m, 3H), 5.66 (br s,

1H), 4.68 (t, 1H), 4.34 (t, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.94 - 3.42 (m, 5H), 1.49 - 1.37 (m, 6H), 1.17 (d, 3H), 0.76 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 378.3 (m-1).



#### Пример 246

$R^1 = F_3C-Ph-C \equiv CCH_2$ ;  $R^3 = CO-2,2$ -диметил-1,3-диоксолан-4-ил

1-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-1-[(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-(4-метокси-3-[3-(4-трифлуорометилфенил)проп-2-инилокси]фенил)-3-метилпиридин-1-ил)метанон

Към колба, съдържаща безводен цезиев карбонат (67 mg, 0.206 mmol, 1.1 eq) в азотна атмосфера се прибавя разтвор на междинно съединение 96 (71 mg, 0.187 mmol, 1.0 eq) в безводен ацетон (1 ml). Междинно съединение 92 (52.1 mg, 0.187 mmol, 1.0 eq) се прибавя към сместа чрез спринцовка. Реакционната смес след това се нагрява и бърка при 65°C в продължение на 4 h. Сместа се охлажда до стайна температура и се разрежда с вода (50 ml). Водният разтвор се екстрахира с етилацетат (3 x 30 ml) и събраните органични фази се промиват със солев разтвор (50 ml), след това се сушат над натриев сулфат, филтруват се и се концентрират под вакуум, за да дадат бял шуплест продукт (104 mg).

$^1H$  ЯМР (300 MHz,  $CDCl_3$ , смес от ротомери) делта: 7.5 - 7.35 (m, 4H, aromatic), 6.96 (d, 1H, aromatic), 6.85 - 6.75 (m, 2H, aromatic), 4.92 (d, 2H,  $CH_2$ ), 4.65 - 4.50 (m, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 1H), 4.15 - 4.00 (m, 1H), 3.85 - 3.40 (m, 5H), 3.8 (d, 3H, Ome), 3.35 - 3.30 (dd, 1H), 1.45 - 1.25 (2d, 6H, Me), 1.0 - 0.9 (m, 3H), 0.63 (d, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 562.25 (m+1).

#### Пример 247

$R^1 = F_3C-Ph-D \equiv CCH_2$ ;  $R^3 = COCH(OH)CH_2OH$

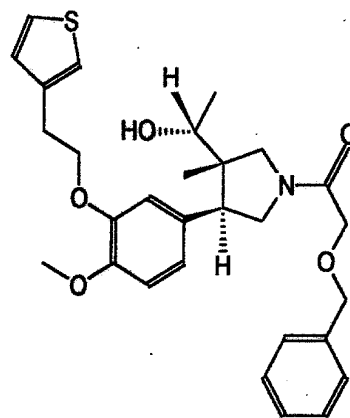
((R)-2,3-дихидрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-

хидроксиетил)-4-(4-метокси-3-[3-(4-трифлуорометилфенил)проп-2-инилокси]фенил)-3-етилпиридин-1-ил)пропан-1-он

Към реакционен съд, съдържащ съединението от пример 246 (104 mg, 0.185 mmol), се прибавя оцетна киселина (3.0 ml) и вода (1.0 ml). След това съдът се запечатва, нагрява се до 50°C и се бърка 2 h. Реакционната смес се концентрира под вакуум и се пречиства чрез обратнотазова BETX върху C18 колона (Luna 10; C18, 250 x 10 mm). Градиентно елуиране с 50-100 % ацетонитрил - вода (0.05 % TFA) дава веществото като кехлибарено масло (27.8 mg, 28.5 % добив).

$^1H$  ЯМР (300 MHz,  $CDCl_3$ , смес от ротомери) делта: 7.6 - 7.45 (m, 4H, aromatic), 7.69 (d, 1H, aromatic), 6.9 - 6.82 (m, 2H, aromatic), 5.0 (m, 2H), 4.4 - 4.32 (m, 1H), 4.1 - 3.2 (m, 7H), 3.89 (d, 3H, OMe), 1.05 (m, 3H), 0.72 (m, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 522.15 (m+1).



#### Пример 248

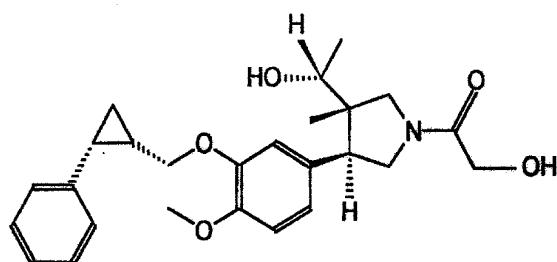
$R^1 = 3$ -тиенил- $CH_2CH_2$ ;  $R^3 = COCH_2OCH_2Ph$

2-бензилокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(2-тиофен-3-ил-етокси)фенил]-3-метилпиридин-1-ил)етанон

Получава се при алкилиране на съединението от пример 143 по метода с калиев карбонат от пример 7 като се използва 2-(3-тиенил)-етил бромид.

$^1H$  ЯМР данни делта: 7.27 - 7.38 (m, 6H), 7.05 - 7.07 (m, 1H), 7.12 - 7.13 (m, 1H), 6.74 - 6.84 (m, 3H), 6.05 (s, 2H), 4.15 - 4.22 (m, 4H), 3.44 - 3.93 (m, 6.5 H), 3.86 (s, 3H), 3.14 - 3.24

(m, 2.5H), 1.13 (dd, 3H), 0.72 (s, 3H).

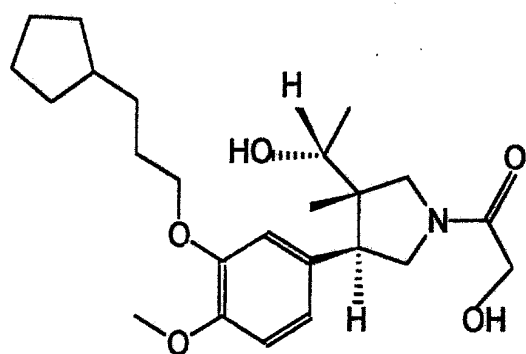


Пример 249

$R^1 = \text{Ph}$  (цикло- $\text{C}_3\text{H}_5$ ) $\text{CH}_2$ ;  $R^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$   
2-хидрокси-1- $\lambda$ -(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метокси-3-((R)-2-фенилциклопропилметокси)фенил]-3-метилпиридин-1-илетанон

Получава се при алкилиране на съединението от пример 143 по метода на Mitsunobu от пример 144 като се използва 2-фенил-циклопропанол и отстраняване на бензиловата група по метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

$^1\text{H}$  ЯМР данни делта: 7.17 - 7.30 (m, 5H), 6.72 - 6.85 (m, 3H), 4.00 - 4.14 (m, 2), 3.49 - 3.98 (m, 8.5 H), 3.86 (s, 3H), 3.05 (d, 0.5H), 2.86 - 2.93 (m, 1H), 2.51 - 2.60 (m, 1 H), 2.27 - 2.34 (m, 1 H), 1.02 - 1.05 (dd, 3H), 0.74 (sd, 3H).



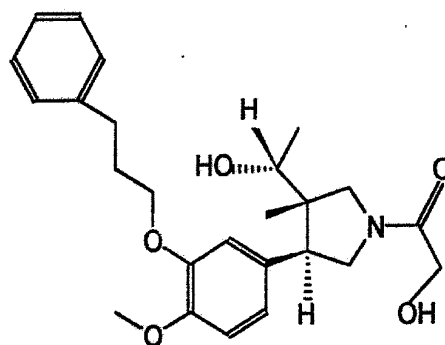
Пример 250

$R^1 = \text{C}_5\text{H}_9\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ;  $R^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$   
1 - [ ( 3 S , 4 S ) - 4 - [ 3 - ( 3 - циклопентилпропокси)-4-метоксифенил]-3-((R)-1-хидроксиетил)-3-метилпиридин-1-ил]-2-хидроксиетанон

Получава се от съединението от пример 143 по метода на Mitsunobu от пример 144 като се използва 3-циклопентилпропан-1-ол и отстраняване на бензиловата група по метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

$^1\text{H}$  ЯМР данни делта: 6.75 - 6.83 (m, 3H),

4.12 - 4.15 (m, 2), 3.96 - 4.01 (m, 2.5 H), 3.86 (s, 3H), 3.79 - 3.86 (m, 1 H), 3.59 - 3.70 (m, 4H), 3.06 (d, 0.5H), 1.75 - 1.88 (m, 5H), 1.44 - 1.61 (m, 6H), 1.16 (t, 5H), 0.77 (sd, 3H).

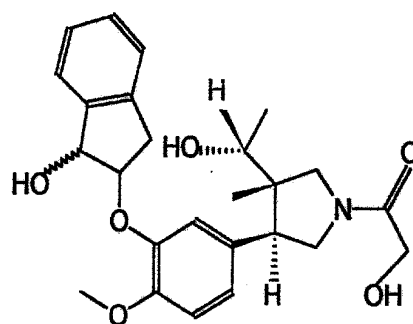


Пример 251

$R^1 = \text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ;  $R^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$   
2-хидрокси-1- $\lambda$ -(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпропокси)фенил]-3-метил-пиридин-1-ил-етанон

Получава се от съединението от пример 143 по метода с калиев карбонат на пример 7 като се използва 3-фенилпропил хлорид и отстраняване на бензиловата група чрез метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

$^1\text{H}$  ЯМР данни делта: 7.16 - 7.31 (m, 5H), 6.74 - 6.85 (m, 3H), 4.13 - 4.15 (m, 2H), 3.94 - 4.04 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 - 3.83 (m, 1H), 3.47 - 3.70 (m, 4H), 3.04 - 3.07 (m, 3H), 2.80 - 2.85 (t, 2H), 2.10 - 2.20 (quint, 2H), 1.14 (t, 3H), 0.74 (s, 3H).



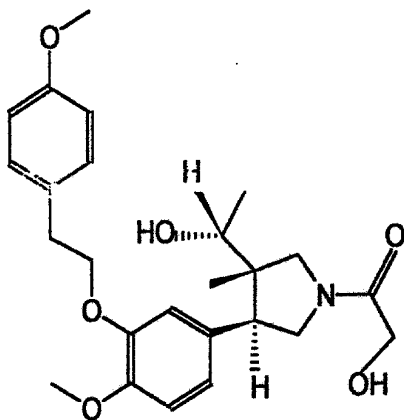
Пример 252

$R^1 = 1\text{-хидроксииндан-2-ил}$ ;  $R^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$   
2-хидрокси-1- $\lambda$ -(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(1-хидроксииндан-2-илокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиридин-1-ил-етанон

Получава се от съединението от пример 143 по метода с калиев карбонат на пример 7 като се използва инден оксид и отстраняване на

бензиловата група чрез метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

$^1\text{H}$  ЯМР данни делта: 7.48 - 7.51 (m, 1H), 7.24 - 7.32 (m, 3H), 6.85 - 6.96 (m, 3H), 5.11 - 5.14 (m, 1H), 4.84 - 4.89 (m, 1H), 3.98 - 4.15 (m, 3H), 3.84 - 3.86 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.50 - 3.78 (m, 4.5H), 3.16 - 3.32 (m, 2H), 3.06 (d, 0.5H), 1.15-1.20 (m, 3H), 0.77 (s, 3H).



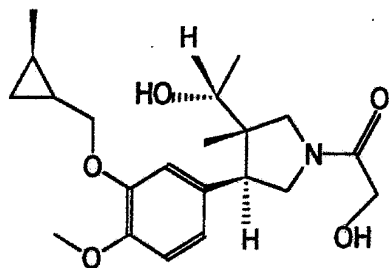
Пример 253

$\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{OPhCH}_2\text{CH}_2$ ;  $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$

2-хидрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-(4-метокси-3-[2-(4-метоксифенил)етокси]фенил)-3-метилпиридин-1-ил)-етанол

Получава се от съединението от пример 143 по метода с калиев карбонат на пример 7 като се използва 1-(2-хлороетил)-4-метоксибензен и отстраняване на бензиловата група чрез метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

$^1\text{H}$  ЯМР данни делта: 7.20 - 7.23 (d, 2H), 6.74 - 6.88 (m, 5H), 4.10 - 4.18 (m, 4H), 3.72 - 3.91 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.48 - 3.64 (m, 4H), 3.02 - 3.11 (m, 2H), 1.12 - 1.17 (m, 3H), 0.74 (s, 3H).



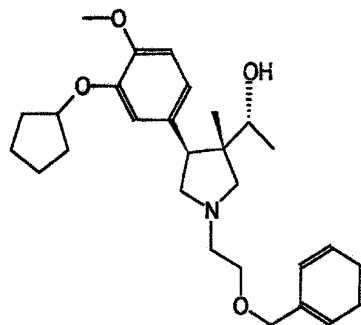
Пример 254

$\text{R}^1 = \text{CH}_3$  (цикло- $\text{C}_3\text{H}_4$ ) $\text{CH}_2$ ;  $\text{R}^3 = \text{COCH}_2\text{OH}$   
2-хидрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-хидрокси-

етил)-4-[4-метокси-3-((R)-2-метилциклопропил-метокси)фенил]-3-метилпиридин-1-ил)-етанол

Получава се от съединението от пример 143 по метода с калиев карбонат на пример 7 като се използва 1-(2-хлороетил)-4-метоксибензен и отстраняване на бензиловата група чрез метода на дебензилиране от междинно съединение 31.

$^1\text{H}$  ЯМР данни делта: 6.77 - 6.84 (m, 3H), 4.15 - 4.18 (m, 2H), 3.78 - 3.99 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.49 - 3.71 (m, 3.5H), 3.08 (d, 0.5H), 1.14 - 1.19 (m, 3H), 1.07 (sd, 3H), 0.92 - 1.03 (m, 1H), 0.76 - 0.77 (m, 4H), 0.50 - 0.52 (m, 1H), 0.37 - 0.41 (m, 1H).



Пример 255

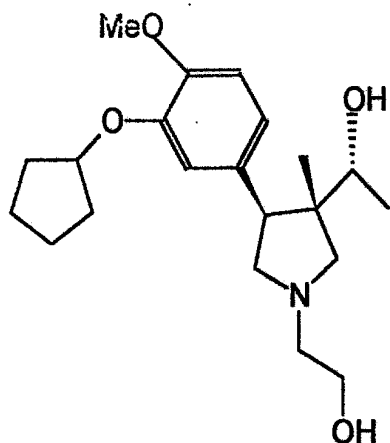
1-(R)-[1-(2-бензилоксиетил)-4-(S)-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-(S)-метилпиридин-3-ил]-етанол

Междинно съединение 68 (86.4 mg, 0.27 mmol) се разтваря в 1,2-дихлороетан (1 ml) и разтворът се третира с бензилоксиацеталдехид (38 microl, 0.27 mmol), последвано от натриев триацетоксиборохидрид (81 mg, 0.38 mmol). Реакционната смес се бърка 18 h при стайна температура. Прибавя се допълнително количество (40 mg, 0.19 mmol) триацетоксиборохидрид и бъркането продължава още 8 h. Реакционната смес се разрежда с 1.0 M NaOH (0.5 ml) и се бърка енергично 15 min. Слойките се отделят и водната фаза се промива с метиленхлорид. Органичните слоеве се събират. След като се промива с 6 % натриев бикарбонат, органичната фаза се суши над натриев сулфат и след това се концентрира под вакуум. Суровият продукт (129 mg) се хроматографира върху силикагел с хлороформ (95 % етанол/конц. амоняк (170 : 15 : 1), за да се получи съединението от заглавието на пример 255 (27 mg, 22%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 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, 1 H), 3.24 - 3.21 (m, 1 H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 1 H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 8H), 1.65 - 1.57 (m, 2H), 1.22 - 1.10 (m, 3H), 0.49 (m, 3H).

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



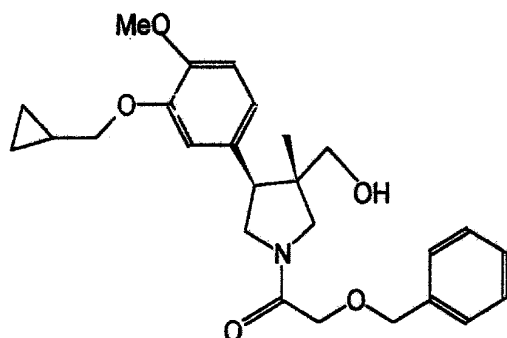
#### Пример 256

1-(R)-[4-(S)-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-1-(2-хидроксиетил)-3-(S)-метилпиридин-3-ил]-етанол

Съединението от пример 255 (25 mg, 55 μmol) се подлага на дебензилиране съгласно метода от междинно съединение 31, за да се получи съединението от пример 256 (7.4 mg, 28 %) като TFA сол след пречистване чрез BETX.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) делта: 6.84 - 6.65 (m, 3H), 5.40 - 4.90 (brd, 2H), 4.74 (brd s, 1 H), 4.26 - 3.21 (m, 11H), 1.97 - 1.73 (m, 6H), 1.66 - 1.56 (m, 3H), 1.33 - 0.77 (m, 4H), 0.69 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 364.4 (m+1).



#### Пример 257

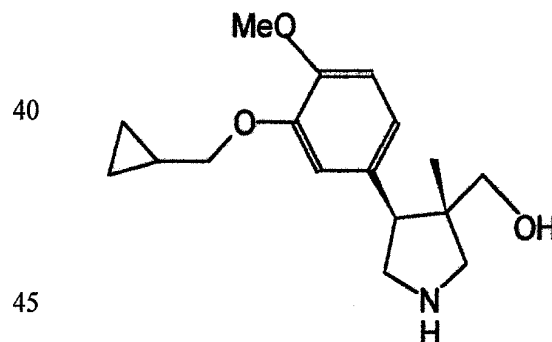
2-бензилокси-1-[4-(S)-(3-циклопропилме-

токсифенил)-3-(S)-хидроксиметил-3-метилпиридин-1-ил]етанол

[4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(S)-метил-пиридин-3-ил]метанол (100 mg, 0.34 mmol) се разтварят в метиленхлорид (1.7 ml) и разтворът се охлажда до 0°C. Прибавя се DIEA (144 microl, 0.82 mmol) последвано от бензилоксиацетил хлорид (114 microl, 0.72 mmol). Реакционната смес се остава бавно да се затопли до стайна температура и се бърка 18 h. Прибавя се вода (0.25 ml) и сместа се бърка 1.5 h. Прибавя се метиленхлорид и сместа се промива веднаж с вода, два пъти с 1N HCl, веднаж с вода, два пъти с 6 % разтвор на натриев бикарбонат, суши се след това върху натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът се разтваря в тетраhydroфуран (1 ml) и се охлажда до 0°C. Прибавя се разтвор на литиев хидроксид във вода (1.36 M, 1 ml, 1.36 mmol) и се оставя хидролизата да протече при 0°C за 4 h. Към реакционната смес се прибавя наситен воден разтвор на амониев хлорид и тетраhydroфуранът се отстранява чрез концентриране под вакуум. Остатъкът се суспендира отново в метиленхлорид, промива се два пъти с 6 % натриев бикарбонат, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) делта: 7.40 - 7.28 (m, 5H), 6.83 - 6.79 (m, 1H), 6.73 - 6.66 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.16 - 4.13 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83 - 3.78 (m, 3H), 3.63 - 3.26 (brd m, 4H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.50 - 2.45 (brd m, 1H), 1.34 - 1.12 (m, 1H), 1.03 - 0.99 (m, 2H), 0.73 (s, 3H), 0.66 - 0.61 (m, 2H), 0.36 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 440.3 (m+1).



#### Междинно съединение 97

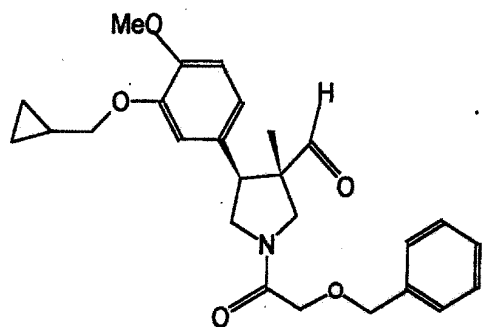
[4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(S)-метилпиридин-3-ил]ме-

танол

Междинно съединение 65 (0.99 g, 2.6 mmol) се разтваря в етанол (95 %, 10 ml) и към разтвора се прибавя катализатор на Pearlman (20 % Pd(OH)<sub>2</sub> върху въглен, 250 mg). Сместа се хидрира при 1 ат водород в продължение на 16 h. Допълнителен катализатор (250 mg) се прибавя и реакцията продължава още 24 h. Катализаторът се отстранява чрез филтруване и реакционната смес се концентрира под вакуум (0.68 g, 89%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) делта: 6.84 - 6.73 (m, 3H), 3.87 - 3.83 (m, 4H), 3.59 - 3.47 (m, 3H), 3.30 - 3.20 (m, 3H), 2.85 (d, J = 10.6, 1H), 2.35 - 2.12 (brd m, 1H), 1.35 - 1.27 (m, 1H), 0.64 - 0.60 (m, 4H), 0.37 - 0.31 (m, 2H), 0.36 - 0.32 (m, 2H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 377.3 (m+1).



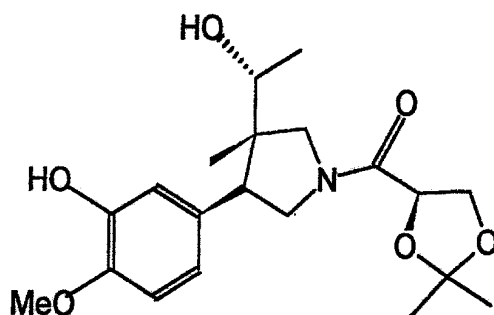
#### Пример 258

1-(2-бензилоксиацетил)-4-(S)-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-(S)-метилпиридин-3-карбалдехид

Оксалилхлорид (2.0 M в метиленхлорид, 0.175 ml, 0.3 mmol) се прибавя към метиленхлорид (0.52 ml). Полученият разтвор се охлажда до -60°C. След това се прибавя на капки разтвор на DMSO (47 ml, 0.66 mmol) разтворен в метиленхлорид (0.18 ml). Разтворът се бърка 5 min и към Swern оксидационната смес се прибавя съединението от пример 257 (разтворено в 1.0 ml метиленхлорид). След като реакционната смес се бърка 30 min при -60°C, се прибавя триетиламин (0.25 ml) и реакционната смес се затопля до стайна температура. След 30 min се прибавя вода и разтворът се бърка енергично 15 min. Слоевете се разделят, водната фаза се промива веднаж с метиленхлорид. Събраните органични слоеве се промиват с наситен разтвор на натриев хлорид,

сушат се над натриев сулфат и се концентрират под вакуум. Суровият продукт се хроматографира върху силикагел като се използва етилацетат/хексани (2:1), (76 mg, 50 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) делта: 9.62 - 9.57 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 5H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 6.68 - 6.56 (m, 2H), 4.68 - 4.63 (m, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 4.05 - 3.32 (m, 5H), 3.87 (s, 3H), 1.57 - 1.55 (m, 2H), 1.33 - 1.24 (m, 1H), 0.92 - 0.88 (m, 3H), 0.67 - 0.60 (m, 2H), 0.37 - 0.31 (m, 2H).

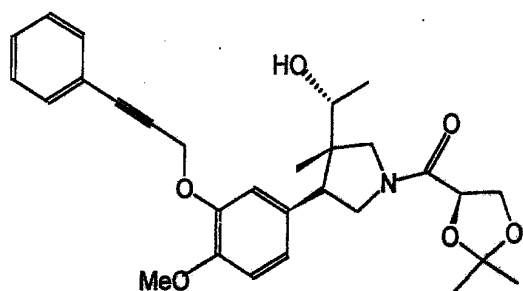


#### Пример 259

1-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-1-[(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-(3-хидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпиридин-1-ил]-метанол

Към разтвор на междинно съединение 70 (73.5 mg, 0.293 mmol, 1.0 eq) в метиленхлорид (3 ml) при стайна температура и бъркане, в атмосфера на азот, се прибавя триетиламин (65.2 mg, 0.645 mmol) последвано от 2,2-диметил-1,3-диоксолан-(4R)-карбонил хлорид (53.2 mg, 0.322 mmol). Реакционната смес се бърка при стайна температура една нощ. След това сместа се излива в 50 ml етилацетат, промива се със солев разтвор, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум, за да даде шуплест продукт (94 mg, 85 % добив). Суровият продукт се хидролизира чрез литиев хидроксид съгласно метода от междинно съединение 5, за да даде съединението от пример 259.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) делта: 6.97 - 6.58 (m, 3H, aromatic), 4.68 (t, 1H, J=6.4 Hz), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.24 - 3.95 (m, 1H), 3.94 - 3.50 (m, 5H), 3.87 (d, 3H, OMe), 3.42 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 3.35 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 1.4 (m, 6H), 1.15 (m, 3H), 0.75 (m, 3H).



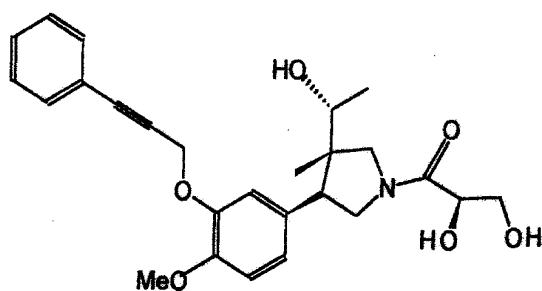
## Пример 260

1-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-1-((3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил)метанон

Получава се от съединението от пример 259 (126 mg, 0.332 mmol, 1.0 eq) и междинно съединение 90 (69.8 mg, 0.332 mmol, 1.0 eq) по метода от пример 176, за да се добие бял шуплест продукт (160 mg).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.42 - 7.25 (m, 5H, aromatic), 7.08 (d, 1H, aromatic), 6.86 (d, 2H, aromatic), 5.0 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.72 - 4.60 (m, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 3.95 - 3.70 (m, 3H), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.70 - 3.45 (m, 2H), 3.44 - 3.29 (m, 1H), 1.5 - 1.38 (2d, 6H, Me), 1.02 - 0.75 - 0.65 (m, 3H), 0.63 (m, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 494.55 (m+1).



## Пример 261

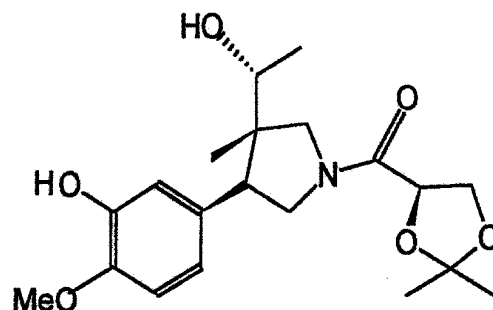
(R)-2,3-дихидрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил)пропан-1-он

Към реакционен съд, съдържащ съединението от пример 260 (160 mg, 0.323 mmol), се прибавя оцетна киселина (3.0 ml) и вода (1.0 ml). Съдът се затваря, нагрява се до 50°C и се бърка 2 h. Реакционната смес се концентрира под ва-

куум и се пречиства чрез обратнофазова ВЕИХ върху C18 колона (Luna 10 мк, C18, 250 x 10 mm). Елуира се градиентно с 50 - 100 % ацетонитрил вода (0.05 % TFA), при което се получава съединението от пример 261 като бяло шуплесто вещество (52.2 mg, 35.6 % добив).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.5 - 7.21 (m, 5H, aromatic), 7.05 (m, 1H, aromatic), 6.9 - 6.75 (m, 2H, aromatic), 5.0 (d, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.01 - 3.2 (m, 9H), 3.88 (s, 3H, OMe), 1.01 - 0.9 (m, 3H), 0.7 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 454.20 (m+1).

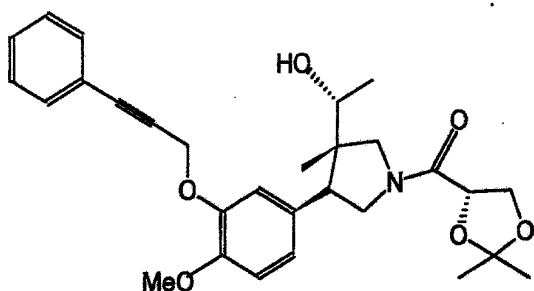


## Пример 262

1-((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-1-((3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-[3-хидрокси-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-1-ил)метанон

Към разтвор на междинно съединение 70 (73.5 mg, 0.293 mmol, 1.0 eq) в метиленхлорид, при бъркане и в атмосфера на азот се прибавя триетиламин (65.2 mg, 0.645 mmol) последвано от 2,2-диметил-1,3-диоксолан-(4S)-карбонил хлорид (53.2 mg, 0.322 mmol). Реакционната смес се бърка при стайна температура една нощ, след това се излива в 50 ml етилацетат, промива се със солев разтвор, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум, за да се получи шуплест продукт (94 mg, 85 % добив). Суровият продукт се хидролизира чрез литиев хидроксид съгласно метода от междинно съединение 5, за да се получи съединението от пример 262.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) делта: 6.93 - 6.65 (m, 3H, aromatic), 5.68 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.94 - 3.40 (m, 5H), 3.89 (s, 3H, OMe), 1.4 (m, 6H), 1.16 (m, 3H), 0.76 (m, 3H).



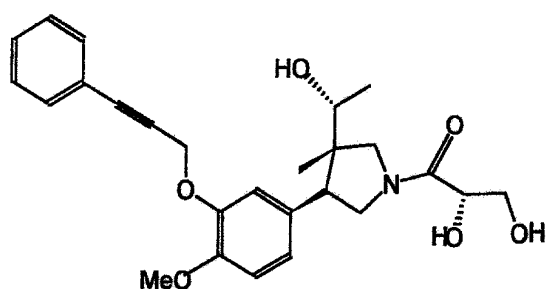
## Пример 263

1-((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-1-((3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпирилодин-1-ил)метанон

Получава се от съединението от пример 262 (126 mg, 0.332 mmol, 1.0 eq) и междинно съединение 90 (69.8 mg, 0.332 mmol, 1.0 eq) по метода от пример 176, за да се добие бял шуплест продукт (160 mg).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.52 - 7.15 (m, 5H, aromatic), 7.08 (d, 1H, aromatic), 6.86 (d, 2H, aromatic), 5.98 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.64 (m, 1H), 4.35 - 4.32 (m, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 3.97 - 3.36 (m, 5H), 3.89 (s, 3H, OMe), 1.5 - 1.38 (2d, 6H, Me), 1.02 - 0.75 (m, 3H), 0.74 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 494.55 (m+1).



## Пример 264

(S)-2,3-дихидрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпирилодин-1-ил)пропан-1-он

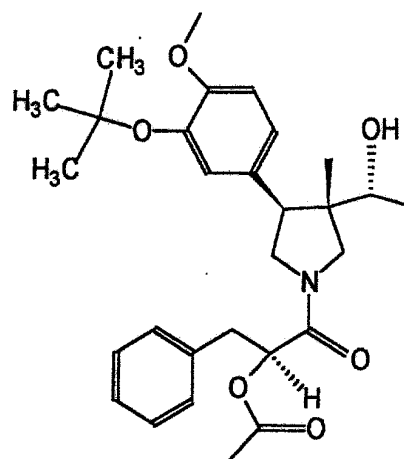
Към реакционен съд, съдържащ съединението от пример 263 (160 mg, 0.323 mmol) се прибавя оцетна киселина (3.0 ml) и вода (1.0 ml). Съдът се затваря, нагрява се до  $50^\circ\text{C}$  и се бърка 2 h. Реакционната смес се концентрира под вакуум и се пречиства чрез обратнофазова ВЕТХ върху C18 колона (Luna 10 мк, C18, 250 x 10

mm). Елуира се градиентно с 50 - 100 % ацетонитрил вода (0.05 % TFA), при което се получава бяло шуплесто вещество (52.2 mg, 35.6 % добив).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.44 - 7.18 (m, 5H, aromatic), 7.08 (s, 1H, aromatic), 6.86 (s, 2H, aromatic), 4.6 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.4 - 4.3 (m, 1H), 4.01 - 4.62 (m, 7H), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.59 - 3.46 (m, 1H), 3.32 - 3.29 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 0.95 (m, 3H), 0.72 (s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 454.20 (m+1).

$[\alpha]_D^{25} = 14.6^\circ$  (c = 1.00, EtOH).

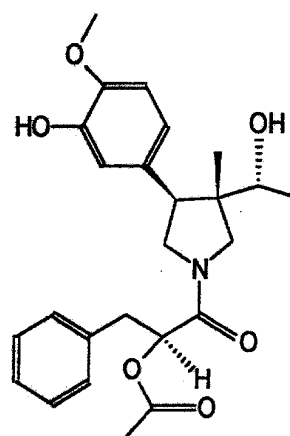


## Пример 265

$\text{R}^1 = t\text{-Bu}$ ;  $\text{R}^3 = (\text{S})\text{-COCH}(\text{OAc})\text{CH}_2\text{Ph}$

Получава се от междинно съединение 73 чрез ацилиране с (S)-1-хлорокарбонил-2-фенилетилов естер на оцетна киселина съгласно метода на F. Babudri et al., Tetrahedron, 8, 2431 - 2440 (1999).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 498 (m+1).

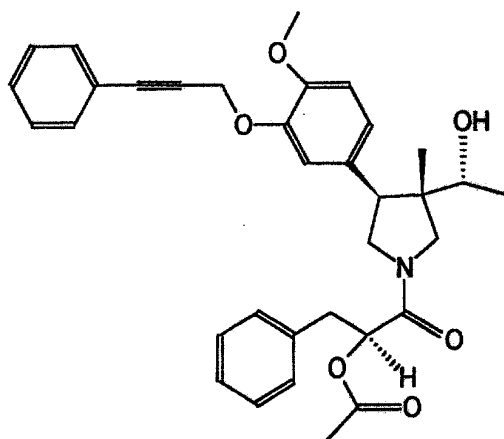


## Пример 266

 $R^1 = H; R^3 = (S)\text{-COCH(OAc)CH}_2\text{Ph}$ 

Получава се от съединението от пример 265 по TFA метода от пример 143, за да се добие съединението от пример 266.

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 442 (m+1).

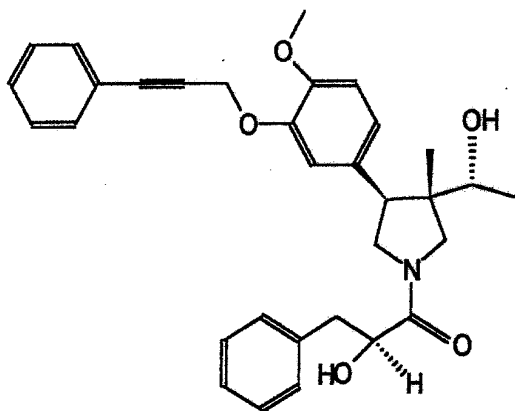


## Пример 267

 $R^1 = \text{PhC}\equiv\text{CCH}_2; R^3 = (S)\text{-COCH(OAc)CH}_2\text{Ph}$ 

(S)-1-бензил-2-((3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпилолидин-1-ил)-2-оксо-етил естер на оцетната киселина

Съединението от пример 266 (88 mg, 0.2 mmol) и междинно съединение 90 (50 mg, 0.24 mmol) се подлагат на метода с цезиев карбонат от пример 176 и полученият суров остатък (110 mg) се използва, без допълнително пречистване.



## Пример 268

 $R^1 = \text{PhC}\equiv\text{CCH}_2; R^3 = (S)\text{-COCH(OH)CH}_2\text{Ph}$ 

(S)-2-хидрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-

хидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпилолидин-1-ил)-3-фенилпропан-1-он

Съединението от пример 267 (110 mg суров продукт, 0.2 mmol теоретично) се подлага на О-ацетатно отстраняване на защитата и пречистване чрез BETX (20 x 50 mm YMC CombiPrep C18 колона, 20 ml/min, 10-95 % ацетонитрил/вода в 7 min), за да се получи съединението от пример 268 (38 mg, 75 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , смес от ротомери) делта: 7.50 - 7.16 (m, 10H), 7.10 - 6.52 (m, 3H), 5.05 - 4.92 (m, 2H), 4.52 - 4.36 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 - 3.72 (m, 9H), 1.48/1.29 (2d, J=4.3/4.6 Hz, 1H), 0.93/0.88 (2d, J=6.4 Hz, 3H), 0.66/0.51 (2s, 3H).

LRMS (електроспрей, позитивно): Da/e 514 (m+H)<sup>+</sup>.

Съединенията със структурна формула (II) се изпитват за способността им да инхибират PDE4. Способността на дадено съединение да инхибира PDE4 активността е свързана с  $\text{IC}_{50}$  стойността на съединението, т.е. с концентрацията, която е необходима за 50 % инхибиране на ензимната активност.  $\text{IC}_{50}$  стойността за съединенията със структурна формула (II) се определя като се използва рекомбинантен човешки PDE4.

In vitro  $\text{IC}_{50}$  стойностите за инхибиране на фосфодиестеразната активност и въз основа на това изчислените  $K_i$  стойности на съединенията дадени в примерите се определят чрез измерване на инхибирането на cAMP хидролизата като функция от концентрацията на изпитваното съединение в границите от 0 до 1 mM.  $K_i$  стойностите на изпитваните съединения в по-горе споменатото изпитание са в порядък на около 0.0003 microM до около 100 microM.

Съединенията от изобретението проявяват  $\text{IC}_{50}$  стойност срещу рекомбинантен човешки PDE4 по-малко от около 50 microM и с предпочитание по-малко от около 25 microM и по-добре по-малко от около 15 microM. Съединенията от изобретението обикновено проявяват  $\text{IC}_{50}$  стойност срещу рекомбинантен човешки PDE4 по-малко от около 1 microM и често по-малко от около 0.05 microM. За да се добие пълна представа за предимствата на настоящето изобретение, сегашен PDE4 инхибитор има  $\text{IC}_{50}$  от около 700 pM (пикомола) до около 15 microM.

$\text{IC}_{50}$  стойностите на съединенията се опре-

делят от кривите концентрация - реакция като обикновено се използват концентрации в границите от 0.1 pM до 500 microM. Изпитания срещу други PDE ензими, при използване на стандартна методология, каквато е описана от Loughney et al., J. Biol. Chem., 271, pp. 796 - 806 (1996) също показват, че съединенията от настоящето изобретение са много селективни към cAMP-специфичен PDE4 ензим.

По-специално, съединение от настоящето изобретение, т.е. това от пример 66, има IC<sub>50</sub> по отношение на човешки рекомбинантен PDE4B 0.015 microM, но има IC<sub>50</sub> по отношение на PDE1A 80 microM, по отношение на PDE1B 100 microM, по отношение на PDE1C 12 microM, по отношение на PDE2 450 microM, по отношение на PDE3A 40 microM, по отношение на PDE5 270 microM и по отношение на PDE7 36 microM. Това показва селективността на настоящето съединение към инхибирането на PDE4.

Съединенията със структурна формула (II) също се изпитват за способността им да редуцират TNF $\alpha$  секретирането в човешки периферни кръвни лимфоцити. Способността им да намаляват TNF $\alpha$  секрецията е свързана с EC<sub>50</sub> стойностите (т.е. ефективната концентрация на съединението, която е способна да инхибира 50 % от общото TNF $\alpha$ ).

In situ инхибиране на освобождаването на TNF $\alpha$ , получено от ендотоксин третиран изоларирани човешки периферни кръвни лимфоцити, дава EC<sub>50</sub> стойностите на съединенията от примерите и те се определят като функция на концентрацията на изпитваното съединение в границите от 0 до 100 microM. EC<sub>50</sub> стойностите на проведените в по-гореспоменатото изпитание съединения са в границите от около 0.0002 microM до около 20 microM.

Съединенията от настоящето изобретение проявяват EC<sub>50</sub> стойност по-малка от около 50 microM и с предпочитание по-малка от около 25 microM и още по-добре по-малка от 15 microM. Съединенията от настоящето изобретение характерно проявяват PBL/TNF $\alpha$  EC<sub>50</sub> стойност по-малка от около 0.05 microM, за да се добие цялостна представа за предимството на настоящето изобретение, сегашните PDE4 инхибитори имат EC<sub>50</sub> стойност от около 1000 pM (пикомола) до около 20 microM.

Производството на рекомбинантни човеш-

ки PDE и определянето на IC<sub>50</sub> и EC<sub>50</sub> може да се осъществи по добре известни на специалистите методи. Примери на такива методи са описани както следва:

Експресиране на човешки PDE

Експресиране на Baculovirus - инфектирани Spodoptera Fugiperda (Sf9) клетки

Baculovirus трансферни плаزمиди се конструират при използване или на pBlueBacIII (Invitrogen) или на pFastBac (BRL-Gibco). Структурата на всички плазмиди се потвърждава чрез секвениране през векторните връзки и чрез пълно секвениране на всички региони, генерирани от PCR. Плазмиден pBB-PDE1A3/6 съдържа цялостната отворена четяща рамка на PDE1A3 (Loughney et al., J. Biol. Chem., 271, pp. 796 - 806 (1996)) в pBlueBacIII. Плазмиден Hcam3aBB съдържа цялостната отворена четяща рамка на PDE1C3 (Loughney et al., (1996)) в pBlueBacIII. Плазмиден pBB-PDE3A съдържа цялостната отворена четяща рамка на PDE3A (Meacci et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 89, pp. 3721 - 3725 (1992)) в pBlueBacIII.

Рекомбинантни вирусни щамове се получават като се използва или MaxBac система (Invitrogen) или FastBac системата (Gibco - BRL) в съответствие с методите за работа на производителя. И в двата случая, експресирането на рекомбинантни човешки PDE в получаваните вируси се определя от вирусния полихедронов промотор. Когато се използва MaxBac® система, вирусът се пречиства върху плаката два пъти с оглед да се осигури отсъствието на див тип (осс+) вирус, който за замърси препарата. Протеиновото експресиране се провежда както следва. Sf9 клетки се култивират при 27°C в Grace-ова инсектна културална среда (Gibco - BRL), допълнена с 10 % говежди зародишен серум, 0.33 % ТС дрождолат, 0.33 % млечен албуминов хидролизат, 4.2 mM натриев бикарбонат, 10 microg/ml гентамицин, 100 единици/ml пеницилин и 100 microg/ml стрептомицин. Експоненциално растящи клетки се инфектират при мултипликатност приблизително 2 до 3 вирусни частички на клетка и се инкубират в продължение на 48 h. Клетките се събират чрез центрофугиране, промиват се с недопълнена Grace-ова среда и бързо се замразяват за съхранение.

Експресирание на *Saccharomyces cerevisiae* (дрожди)

Рекомбинантно производство на човешки PDE1B, PDE2, PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D, PDE5 и PDE7 се провежда по подобен начин на описания в пример 7 на US 5 702 936, включен тук реферативно, с изключение на това, че използваният дрожден трансформационен вектор се получава от базичен ADH2 плазмид, описан от Price et al., *Methods in Enzymology*, 185, pp. 308 - 318 (1990), включващ дрожден ADH2 промоторни и терминаторни секвенции и *Saccharomyces cerevisiae* гостоприемника е протеазно-дефицитен щам BJ2-54, депозиран на 31 август 1998 г. с American Type Culture Collection, Manassas, Virginia, под входящ номер ATCC 74465. Трансформирани гостоприемникови клетки се отглеждат в 2X SC-leu среда, pH 6.2, с микрометали и витамини. След 24 h се прибавя YEP съдържаща глицерол среда до крайна концентрация от 2X YET/3 % глицерол. Приблизително 24 h по-късно се събират клетките, промиват се и се съхраняват при -70°C.

Пречистване на калмодулин

Използваният за активирането на PDE1 ензими калмодулин се пречиства от говежди тестове, по същество както е описано от Dedman et al., *Methods in Enzymology*, 102, pp. 1-8 (1983) като се използва метода на Pharmacia Phenyl-Sepharose®.

Имобилизиране на калмодулин върху агароза

Калмодулин се имобилизира върху BioRad Affi-Gel® 15 съгласно инструкциите на производителя.

Човешки фосфодиестеразни препарати

Определяне на фосфодиестеразната активност

Определянето на фосфодиестеразната активност на препаратите се извършва както следва. PDE изпитанията, използващи техника с разделяне върху въглен, се провеждат по същество както е описано от (Loughney et al., (1996)). При това изпитание PDE активностни покрития [32P] cAMP или [32P] cGMP на съответния [32P] 5'-AMP или [32P] 5'-GMP са пропорционални на наличната PDE активност. [32P] 5'-AMP или [32P] 5'-GMP след това се превръща количествено в свободен [32P]фосфат и небелязан аденозин или гуанозин чрез действието на 5'-нук-

леотидаза на змийска отрова. От тук, количеството на освободения [32P]фосфат е пропорционално на ензимната активност. Изпитанието се провежда при 30°C в 100 µl реакционна смес, съдържаща (крайни концентрации) 40 mM трие HCl (pH 8.0), 1 µM ZnSO<sub>4</sub>, 5 mM MgCl<sub>2</sub> и 0.1 mg/ml говежди серумен албумин (BSA). Алтернативно, в изпитания, при които се оценява PDE1 - специфичната активност, инкубационните смеси съдържат също 0.1 mM CaCl<sub>2</sub> и 10 µg/ml калмодулин. PDE ензима присъства в количества, които дават <30% обща хидролиза на субстрата (линейни изпитателни условия). Изпитанието се иницира чрез прибавяне на субстрат (1 mM [32P] cAMP или [32P] cGMP) и сместа се инкубира 12 min. След това се прибавя 75 µg отрова от *Crotalus atrox* и инкубирането продължава още 3 min (общо 15 min). Реакцията се прекъсва чрез прибавянето на 200 µl активен въглен (25 mg/ml суспензия в 0.1 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 4). След центрофугиране (750 x g в продължение на 3 min), за да се утаи въглена, се взима проба от супернатантата (горната течност) за определяне на радиоактивността с помощта на сцинтилационен брояч и се изчислява PDE активността. Анализите за инхибиране се провеждат по подобен на метода описан от Loughney et al., *J. Biol. Chem.*, 271, pp. 796 - 806 (1996) начин с изключение на това, че се използват и двата cAMP и cGMP и субстратната концентрация се поддържа под 32 nM, което е далеч под K<sub>m</sub> на изпитваните PDE.

Пречистване на PDE1A3 от SF9 клетки

Клетъчни пелети (5 g) се смесват с 10 ml

лизисен буфер (50 mM MOPS pH 7.5, 2 mM дитиотреитол (DTT), 2 mM бензамидин HCl, 5 µM цинков сулфат, 0.1 mM калциев двухлорид, 20 µg/ml калпаинови инхибитори I и II и по 5 µg/ml от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин) при стайна температура. Клетките се лизират чрез правене на пасаж през French® pressure cell (SLM-Aminco®, Spectronic Instruments, Inc., Rochester NY). Полученият лизат се центрофугира в Бекманова ултрацентрофуга като се използва тип T180 ротор при 45 000 об/мин в продължение на 1 h. Супернатантата се филтрува през 0.2 µm филтър, филтратът се прилага към 2.6 x 90 cm колона на SEPACRYL® S-300 еквилибрирана с колонен буфер А (лизисен буфер, съдържащ 100 mM натриев хлорид и

2 mM магнезиев двухлорид). Протичането през колоната се нагласява на 1 ml/min и се събират фракции от по 7 ml. Активните фракции се събират и допълват с 0.16 mg калмодулин. Ензимът се прилага за една нощ при скорост на протичане 0.2 ml/min към ACC-1 агарозна имуноафинитетна колона, както е описано от Hansen et al., Methods in Enzymology 159, pp. 453 - 557 (1988). Колоната се промива с 5 обема колонен буфер В (колонен буфер А без натриев хлорид) и последвано от 5 обема колонен буфер С (колонен буфер А, съдържащ 250 mM натриев хлорид). Колоната се елуира с колонен буфер D (50 mM MOPS, pH 7.5, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 mM DTT, 1 mM бензамидин HCl, 100 mM натриев хлорид, 20 microg/ml калпаинови инхибитори I и II и 5 microg/ml от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин) чрез прилагане на един колонен обем при 0.1 ml/min, спиране на протичането за 1 h и след това продължаване на елуирането при същата скорост на протичане. Събират се фракции от по 0.5 ml. Показващите активност фракции се обединяват и първо се диализират срещу диализисен буфер, съдържащ 25 mM MOPS, pH 7.5, 100 mM натриев хлорид, 10 microM цинков сулфат, 1 mM калциев двухлорид, 1 mM DTT и 1 mM бензамидин HCl. Последваща диализа срещу диализисен буфер, съдържащ 50 % глицерол, се провежда преди пробата да се подложи на бързо замразяване със сух лед и съхраняване при -70°C. Получените препарати са около 10 до 15 % чисти чрез SDS-PAGE. Тези препарати имат специфична активност от около 5 до 20 micromol cAMP хидролизиран за min за mg протеин.

#### Пречистване на PDE1B от *S. cerevisiae*

Дрождени клетки (50 g) се разтапят чрез смесването им с 100 ml стъклени перли (0.5 mM, киселинно промити) и 200 ml буфер А при стайна температура. Буфер А се състои от 50 mM MOPS, pH 7.5, 1 mM DTT, 2 mM бензамидин HCl, 0.01 mM ZnSO<sub>4</sub>, 5 mM MgCl<sub>2</sub> и 20 microg/ml каппаинови инхибитори I и II и по 5 microg/ml от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин. Сместа се охлажда до 4°C, пренася се в Bead-Beater® и клетките се лизират чрез бързо смесване за 6 цикъла от по 30 s всеки. Хомогенатът се центрофугира 15 min в Бекманова J2-21M центрофуга като се използва JA-10 ротор при 9 000 об/мин при 4°C. Събира се супернатантата и се центрофугира в Бекманова ултрацентрифуга XL-

80 като се използва тип TI45 ротор при 36 000 об/мин в продължение на 45 min при 4°C. Супернатантата се събира и се утаява PDE1B чрез прибавяне на твърд аминев сулфат (0.33 g/ml супернатанта) при бъркане в ледена баня и поддържане на pH между 7.0 и 7.5. След това тази смес се центрофугира 22 min в Бекманова J2 центрофуга като се използва JA-10 ротор при 9 000 об/мин (12 000 x g). Супернатантата се изхвърля и пелета се разтваря в 100 ml буфер В (50 mM MOPS, pH 7.5, 1 mM DTT, 1 mM бензамидин HCl, 0.01 mM ZnSO<sub>4</sub>, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM CaCl<sub>2</sub> и по 5 microg/ml от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин). pH и проводимостта се коригират на 7.5 и съответно на 15-20 милиSiemens (mS). Този разтвор се зарежда върху 20 ml колона от калмодулин-агароза, която е предварително еквилибрирана с 10 колонни обема буфер В със скорост 1 ml/min. Протичането през колоната се прилага най-малко 5 пъти. Колоната се промива с 5 обема буфер В, 5 обема буфер В съдържащ 250 mM NaCl и 2 обема буфер В отново без натриев хлорид. Елуирането се извършва чрез прилагане на един обем буфер С (50 mM MOPS, pH 7.5, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 mM DTT, 1 mM бензамидин HCl) при 0.33 ml/min, след това протичането се спира за 1 h преди да продължи елуирането. Събират се фракции от по 4 ml и се изпитват за PDE активност. Активните фракции се обединяват и концентрират до обем 5 ml като се използва Amicon ултрафилтруваща система. След това концентратът се прилага към 320 Sephacryl® S-300 колона (1.6 x 150 cm), която е предварително еквилибрирана с най-малко 2 обема буфер D (25 mM MOPS, pH 7.5, 1 mM DTT, 1 mM бензамидин HCl, 0.01 mM ZnSO<sub>4</sub>, 2 mM CaCl<sub>2</sub> и 100 mM NaCl). Колоната се проявява със скорост на протичане 1 ml/min (11 cm/h) и се събират фракции от по 5 ml. Активните фракции се обединяват и се диализират една нощ срещу буфер D, съдържащ 50 % глицерол. Пречистеният ензим се замразява върху сух лед и се съхранява при -70°C. Получените препарати са около >90 % чисти чрез SDS-PAGE. Тези препарати имат специфична активност от около 10 до 30 micromol cGMP хидролизирани за min за mg протеин.

#### Пречистване на PDE1C3 от SF9 клетки

Клетъчни пелети (5 g) се размразяват вър-

ху лед с 20 ml лизисен буфер (50 mM MOPS, pH 7.4, 10  $\mu$ M ZnSO<sub>4</sub>, 0.1 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 1 mM бензамидин HCl и по 5  $\mu$ g/ml от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин). Клетките се лизират чрез правене на пасаж през French® pressure cell (SLM-Aminco®, Spectronic Instruments) като при това температурата се поддържа под 10°C. Полученият клетъчен хомогенат се центрофугира при 36 000 об/мин при 4°C в продължение на 45 min на Бекманова ултрацентрифуга като се използва тип TI45 ротор. Супернатантата се изхвърля и полученият пелет се суспендира наново в 40 ml солубилизиращ буфер (лизисен буфер, съдържащ 1 M NaCl, 0.1 M MgCl<sub>2</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 20  $\mu$ g/ml калмодулин и 1 % сулфобетаин SB12 (Z3-12) чрез сонифициране като се използва VibraCell tuner с микро-тип за 3 x 30 s. Това се извършва в баня от натрошен лед/сол, за да се охлажда. След сонифицирането сместа бавно се смесва в продължение на 30 min при 4°C, за да се приключи със солубилизирането на мембранно свързаните протеини. Така получената смес се центрофугира на Бекманова ултрацентрифуга като се използва тип TI45 ротор при 36 000 об/мин за 45 min. Супернатантата се разрежда с лизисен буфер, съдържащ 10  $\mu$ g/ml калпаинови инхибитори I и II. Утаеният протеин се центрофугира за 20 min при 9 000 об/мин на Бекманов JA-10 ротор. Така получената супернатанта се подлага на Mimetic Blue® AP Agarose хроматография.

За пускане на Mimetic Blue® AP Agarose колоната, смолата първоначално се защитава чрез прилагане на 10 обема 1 % поливинилпиролidon (т.е. MT 40 000), за да се блокират местата на неспецифично свързване. Хлабаво свързания PVP-40 се отстранява чрез промиване с 10 обема 2 M NaCl и 10 mM натриев цитрат pH 3.4. Точно преди прибавянето на солубилизираната PCE1C3 проба, колоната се еквилибрира с 5 обема колонен буфер А (50 mM MOPS, pH 7.4, 10  $\mu$ M ZnSO<sub>4</sub>, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.1 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 2 mM бензамидин HCl).

Солубилизираната проба се прилага към колоната със скорост на протичане 2 ml/min с рециклиране така, че цялата проба се прилага 4 до 5 пъти за 12 h. След като приключи зареждането, колоната се промива с 10 колонни обема колонен буфер А последвано от 5 колонни обема от колонен буфер В (колонен буфер А,

който съдържа 20 mM 5'-AMP) и след това 5 колонни обема колонен буфер С (50 mM MOPS, pH 7.4, 10  $\mu$ M ZnSO<sub>4</sub>, 0.1 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT и 2 mM бензамидин HCl). Ензимът се елуира в три последователни сборни места. На първото място е елуентът, съдържащ ензим от 5-обемни промивки с колонен буфер С, съдържащ 1 mM cAMP. На второто място е ензима от 10-тата обемна промивка с колонен буфер С, съдържащ 1M NaCl. Крайното място съдържа 5 промивни обема с колонен буфер С, съдържащ 1 M NaCl и 20 mM cAMP.

Активните сборове от ензим се събират и цикличният нуклеотид се отстранява чрез обичайна гел филтрираща хроматография или хроматография върху хидроксипатитни смоли. След като се отстранят цикличните нуклеотиди, ензимните сборове се диализират срещу диализисен буфер, който съдържа 25 mM MOPS, pH 7.4, 10  $\mu$ M ZnSO<sub>4</sub>, 500 mM NaCl, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT и 1 mM бензамидин HCl, последвано от диализа срещу диализисен буфер съдържащ 50 % глицерол. Ензимът бързо се замразява с помощта на сух лед и се съхранява при -70°C.

Получените препарати са с около > 90 % чистота по SDS-PAGE. Тези препарати имат специфични активности от около 0.1 до 1.0  $\mu$ mol cAMP хидролизирани за min за mg протеин.

Пречистване на PDE от *S. cerevisiae*

Замразени дрождени клетъчни пелети от щама Y134 (10 g, съхранявани при -70°C) се оставят да се размразят върху лед в 25 ml лизисен буфер (50 mM MOPS, pH 7.2, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 0.1 mM DTT, 1 mM 4-(2-аминоетил)бензенсулфонил флуорид (AEBSF), 1  $\mu$ g/ml леупептин, пепстатин и апротинин, калпаинови инхибитори I и II и 2 mM бензамидин). Клетките се лизират чрез трикратен пасаж през French® pressure cell (SLM-Aminco®, Spectronic Instruments). Лизатът се центрофугира при 36 000 об/мин на Бекманова ултрацентрифуга като се използва тип TI45 ротор в продължение на 60 min при 4°C. Супернатантата се отделя от утайката и се пропуска през 15 ml Ероху-сGMP Sepheros® смола при 4°C два пъти при около 0.5 ml/min. След това колоната се промива с 45 ml промивен буфер 1 (50 mM MOPS, pH 7.2, 0.1 mM EDTA, 0.1 mM DTT). След това промиване, колоната се промива с 45 ml промивен буфер 2 (промивен буфер 1, който съдържа 0.5 M NaCl).

След това солево промиване, колоната се промива с 15 ml промивен буфер 3 (промивен буфер 1, съдържащ 0.25 M NaCl). Колоната се пренася при стайна температура и се оставя да се затопли. Приблизително 25 ml елуиращ буфер (промивен буфер 3, съдържащ 10 mM cGMP, при стайна температура) се прилага към колоната и елуентът се събира на фракции от по 2 ml. Малки аликвотни части от всяка фракция се разреждат 20-кратно в PBS съдържащ 5 mM MgCl<sub>2</sub>, за да се хидролизират конкурентния лиганд и да се подпомогне проследяването на PDE2 активността. Активни фракции се пропускат през Pharmacia PD-10® гел филтрираща колона, за да се обменят в промивен буфер 3. Това обменено събрано количество се разрежда 50 % о/о със стерилен 80 % глицерол и се съхранява при -20°C. Получените препарати са повече от 85 % чисти, съгласно преценката чрез SDS-PAGE с последващо оцветяване на протеина с Coomassie R-250. Тези прелати имат специфична активност от около 150 до 250 micromol cGMP хидролизиран за min на mg протеин.

#### Получаване на PDE3A от Sf9 клетки

Клетки (2 x 10<sup>10</sup>) се суспендират в лизисен буфер, съдържащ 50 mM MOPS, pH 7.5, 2 mM DTT, 2 mM бензамидин HCl, 5 microM ZnSO<sub>4</sub>, 0.1 mM CaCl<sub>2</sub>, 20 microg/ml калпаинови инхибитори I и II и по 5 microg/ml от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин. Сместа се сонифицира два пъти за 30 s и клетките се лизират в French® pressure cell (SLM-Aminco®, Spectronic Instruments) при 4°C. Лизатът се центрофугира при 100 000 об/мин в продължение на 45 min. Пелетът се промива веднаж в лизисен буфер и се суспендира в 46 ml лизисен буфер с Dounce хомогенизатор. Аликвотни части се съхраняват при -70°C. Тези препарати имат специфична активност от около 1 до 2 nmol cAMP хидролизиран за min за mg протеин.

#### Човешки PDE4A, 4B, 4C, 4D препарати

#### Получаване на PDE4A от *S. cerevisiae*

Дрождени клетки (50 g дрожди от щама Y126 harboring HDUN1.46) се размразяват при стайна температура чрез смесване с 50 ml лизисен буфер (50 mM MOPS, pH 7.5, 10 microM ZnSO<sub>4</sub>, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 14.2 mM 2-меркаптоетанол, 5 microg/ml от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин, 20 microg/ml от всеки калпаинов инхибитор I и II и 2 mM бензамидин HCl. Клетките

се лизират в French® pressure cell (SLM-Aminco®, Spectronic Instruments) при 10°C. Екстрактът се центрофугира в Бекманов JA-10 ротор при 9 000 об/мин за 22 min при 4°C. Супернатантата се отстранява и се центрофугира в Бекманов ротор T145 при 36 000 об/мин в продължение на 45 min.

PDE4A се утайва от високоскоростната супернатанта чрез прибавяне на твърд амониев сулфат (0.26 g/ml супернатанта) при бъркане в ледена баня и поддържане на pH между 7.0 и 7.5. Утаените протеини, съдържащи PDE4A, се събират чрез центрофугиране в Бекманов JA-10 ротор при 9 000 об/мин за 22 min. Утайката се суспендира отново в 50 ml буфер G (50 mM MOPS, pH 7.5, 10 microM ZnSO<sub>4</sub>, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 mM NaCl, 14.2 mM 2-меркаптоетанол, 2 mM бензамидин HCl, 5 microg/ml от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин, 20 microg/ml от всеки калпаинов инхибитор I и II) и се пропуска през 0.45 microm филтър.

Отново суспендираната проба (50 до 100 ml) се зарежда върху 5 x 100 cm колона с Pharmacia Sephacryl® S-300 еквилибрирана в буфер G. Ензимната активност се елуира със скорост на протичане 2 ml/min и се събира за по-късно фракциониране.

PDE4A, изолиран от гел филтруващата хроматография, се прилага върху 1.6 x 20 cm колона на Sigma Cibacron Blue Agarose-type 300 (10 ml), еквилибрирана в буфер A (50 mM MOPS, pH 7.5, 10 microM ZnSO<sub>4</sub>, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 14.2 mM 2-меркаптоетанол и 100 mM бензамидин HCl). Колоната се промива последователно с 50 до 100 ml буфер A, 20 до 30 ml буфер A, съдържащ 20 mM 5'-AMP, 50 до 100 ml буфер A, съдържащ 1.5 M NaCl и 10 до 20 ml буфер C (50 mM трис HCl, pH 8, 10 microM ZnSO<sub>4</sub>, 14.2 mM 2-меркаптоетанол и 2 mM бензамидин HCl). Ензимът се елуира с 20 до 30 ml буфер C, съдържащ 20 mM cAMP.

PDE активностният пик се събира и се утаява с амониев сулфат (0.33 g/ml ензим от събраното количество), за да се отстрани излишният цикличен нуклеотид. Утаените протеини се суспендират наново в буфер X (25 mM MOPS, pH 7.5, 5 microM ZnSO<sub>4</sub>, 50 mM NaCl, 1 mM DTT и 1 mM бензамидин HCl) и се обезсолява чрез гелно филтруване върху Pharmacia PD-10® колона, съгласно инструкцията на

производителя. Събраният ензим се диализира една нощ срещу буфер X, съдържащ 50 % глицерол. Ензимът се замразява бързо в сух лед/етанолна баня и се съхранява при  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Получените препарати са с около  $> 80\%$  чистота по SDS-PAGE. Тези препарати имат специфични активности от около 10 до 40  $\mu\text{mol}$  cAMP хидролизиран за min за mg протеин.

Получаване на PDE4B от *S. cerevisiae*

Дрождени клетки (150 g дрожди от щама Y123 harboring HDUN2.32) се размразяват като се смесят със 100 ml стъклени перли (0.5 mM, киселинно промити) и 150 ml лизисен буфер (50 mM MOPS, pH 7.2, 2 mM EDTA, 2 mM EGTA, 1 mM DTT, 2 mM бензамидин HCl, 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин, 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  от всеки калпаинов инхибитор I и II) при стайна температура. Сместа се охлажда до  $4^{\circ}\text{C}$ , пренася се в Bead-Beater® и клетките се лизират чрез бързо смесване в 6 цикъла от 30 s всеки. Хомогенатът се центрофугира 22 min в Бекманова J2 центрофуга при използване на JA-10 ротор при 9 000 об/min и  $4^{\circ}\text{C}$ . Супернатантата се събира и се центрофугира на Бекманова ултрацентрофуга като се използва тип T145 ротор при 36 000 об/min за 45 min и при  $4^{\circ}\text{C}$ . Събира се супернатантата и PDE4C се утаява чрез прибавяне на твърд амониен сулфат (0.26 g/ml супернатанта) при бъркане в ледена баня и поддържане на pH между 7.0 и 7.5. След това тази смес се центрофугира 22 min на Бекманова J2 центрофуга като се използва JA-10 ротор при 9 000 об/min (12 000 x g). Супернатантата се изхвърля и пелетата се разтваря в 200 ml буфер A (50 mM MOPS, pH 7.5, 5 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM DTT, 1 mM бензамидин HCl и по 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин). pH и проводимостта се коригират на 7.5 и съответно 15-20 mS.

Отново суспендираната проба се зарежда върху 1.6 x 200 cm колона (25 ml) Sigma Cibacron Blue Agarose-тип 300 (еквилибрирана с буфер A. Пробата се пропуска през колоната 4 до 6 пъти в продължение на курс от 12 h. Колоната се промива последователно със 125 до 250 ml буфер A, 125 до 250 ml буфер A съдържащ 1.5 M NaCl и след това 25 до 50 ml буфер A. Ензимът се елуира с 50 до 75 ml буфер E (50 mM трис HCl, pH 8, 2 mM EDTA, 2 mM EGTA, 1 mM DTT, 2 mM бензамидин HCl и 20 mM cAMP) и 50 до 75

ml от буфер E, съдържащ 1 M NaCl. PDE активностният пик се събира и се утаява с амониен сулфат (0.4 g/ml ензим от събраното количество), за да се отстрани излишния цикличен нуклеотид.

5 Утаените протеини се суспендират наново в буфер X (25 mM MOPS, pH 7.5, 5  $\mu\text{M}$   $\text{ZnSO}_4$ , 50 mM NaCl, 1 mM DTT и 1 mM бензамидин HCl) и се обезсолява чрез гелно филтруване върху Pharmacia PD-10I® колона, съгласно инструкцията на производителя. Ензимът се замразява бързо в сух лед/етанолна баня и се съхранява при  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Получените препарати са с около  $> 90\%$  чистота по SDS-PAGE. Тези препарати имат специфични активности от около 10 до 50  $\mu\text{mol}$  cAMP хидролизиран за min за mg протеин.

Получаване на PDE4C от *S. cerevisiae*

Дрождени клетки (150 g дрожди от щама Y130 harboring HDUN3.48) се размразяват като се смесят със 100 ml стъклени перли (0.5 mM, киселинно промити) и 150 ml лизисен буфер (50 mM MOPS, pH 7.2, 2 mM EDTA, 2 mM EGTA, 1 mM DTT, 2 mM бензамидин HCl, 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин, калпаинови инхибитори I и II) при стайна температура. Сместа се охлажда до  $4^{\circ}\text{C}$ , пренася се в Bead-Beater® и клетките се лизират чрез бързо смесване в 6 цикъла от 30 s всеки. Хомогенатът се центрофугира 22 min в Бекманова J2-21M центрофуга при използване на JA-10 ротор при 9 000 об/min и  $4^{\circ}\text{C}$ . Супернатантата се събира и се центрофугира на Бекманова ултрацентрофуга като се използва тип T145 ротор при 36 000 об/min за 45 min и при  $4^{\circ}\text{C}$ .

Събира се супернатантата и PDE4C се утаява чрез прибавяне на твърд амониен сулфат (0.26 g/ml супернатанта) при бъркане в ледена баня и поддържане на pH между 7.0 и 7.5. След 30 min тази смес се центрофугира 22 min на Бекманова J2 центрофуга като се използва JA-10 ротор при 9 000 об/min (12 000 x g). Супернатантата се изхвърля и пелетата се разтваря в 200 ml буфер A (50 mM MOPS, pH 7.5, 5 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM DTT, 2 mM бензамидин HCl и по 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин). pH и проводимостта се коригират на 7.5 и съответно 15-20 mS.

Отново суспендираната проба се зарежда върху 1.6 x 20 cm колона (25 ml) Sigma Cibacron

Blue Agarose-тип 300, еквилибрирана с буфер А. Пробата се пропуска през колоната 4 до 6 пъти в продължение на курс от 12 h. Колоната се промива последователно с 125 до 250 ml буфер А, 125 до 250 ml буфер А съдържащ 1.5 M NaCl и след това с 25 до 50 ml буфер А. Ензимът се елуира с 50 до 75 ml буфер Е (50 mM трис HCl, pH 8, 2 mM EDTA, 2 mM EGTA, 1 mM DTT, 2 mM бензамидин HCl и 20 mM cAMPN) и 50 до 75 ml от буфер Е, съдържащ 1 M NaCl. PDE активността на пика се събира и се утаява с амониев сулфат (0.4 g/ml ензим от събраното количество), за да се отстрани излишния цикличен нуклеотид. Утаените протеини се суспендират наново в буфер Х (25 mM MOPS, pH 7.2, 5 microM ZnSO<sub>4</sub>, 50 mM NaCl, 1 mM DTT и 1 mM бензамидин HCl) и се обезсолява чрез гелно филтруване върху Pharmacia PD-10® колона, съгласно инструкцията на производителя. Събраният ензим се диализира една нощ срещу буфер Х, съдържащ 50 % глицерол. Ензимът се замразява бързо в сух лед/етанолна баня и се съхранява при -70°C.

Получените препарати са с около > 80 % чистота по SDS-PAGE. Тези препарати имат специфични активности от около 10 до 20 micromol cAMP хидролизиран за min за mg протеин.

Получаване на PDE4D от *S. cerevisiae*

Дрождени клетки (100 g дрожди от щама Y129 harboring HDUN4.11) се размразяват като се смесят със 150 ml стъклени перли (0.5 mM, киселинно промити) и 150 ml лизисен буфер (50 mM MOPS, pH 7.2, 10 microM ZnSO<sub>4</sub>, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 14.2 mM 2-меркаптоетанол, 2 mM бензамидин HCl, 5 microg/ml от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин, калпаинови инхибитори I и II) при стайна температура. Сместа се охлажда до 4°C, пренася се в Bead-Beater® и клетките се лизират чрез бързо смесване в 6 цикъла от 30 s всеки. Хомогенатът се центрофугира 22 min в Бекманова J2-21M центрофуга при използване на JA-10 ротор при 9 000 об/мин и 4°C. Супернатантата се събира и се центрофугира на Бекманова ултрацентрофуга като се използва тип TI45 ротор при 36 000 об/мин за 45 min и при 4°C. Събира се супернатантата и PDE4D се утаява чрез прибавяне на твърд амониев сулфат (0.33 g/ml супернатанта) при бъркане в ледена баня и поддържане на pH между 7.0 и 7.5. След 30 min тази смес се центрофугира 22 min на Бекманова J2 центрофуга като се използва JA-10 ротор при

9.000 об/мин (12 000 x g). Супернатантата се изхвърля и пелетата се разтваря в 100 ml буфер А (50 mM MOPS, pH 7.5, 10 mM ZnSO<sub>4</sub>, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 14.2 mM 2-меркаптоетанол, 100 mM бензамидин HCl и по 5 microg/ml от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин, калпаинови инхибитори I и II). pH и проводимостта се коригират на 7.5 и съответно 15-20 mS.

Със скорост на протичане 0.67 ml/min, отново суспендираната проба се зарежда върху 1.6 x 20 cm колона (10 ml) Sigma Cibacron Blue Agarose-тип 300, еквилибрирана с буфер А. Колоната се промива последователно с 50 до 100 ml буфер А, 20 до 30 ml буфер А съдържащ 20 mM 5'-AMP, 50 до 100 ml буфер А, съдържащ 1.5 M NaCl и след това с 10 до 20 ml буфер С (50 mM трис HCl, pH 8, 10 microM ZnSO<sub>4</sub>, 14.2 mM 2-меркаптоетанол, 2 mM бензамидин HCl). Ензимът се елуира с 20 до 30 ml буфер С, съдържащ 20 mM cAMP.

PDE4D активността на пика се събира и се утаява с амониев сулфат (0.4 g/ml ензим от събраното количество), за да се отстрани излишния цикличен нуклеотид. Утаените протеини се суспендират наново в буфер Х (25 mM MOPS, pH 7.2, 5 microM ZnSO<sub>4</sub>, 50 mM NaCl, 1 mM DTT и 1 mM бензамидин HCl) и се обезсолява чрез гелно филтруване върху Pharmacia PD-10® колона, съгласно инструкцията на производителя. Събраният ензим се диализира срещу буфер Х съдържащ 50 % глицерол. Ензимът се замразява бързо в сух лед/етанолна баня и се съхранява при -70°C.

Получените препарати са с около > 80 % чистота по SDS-PAGE. Тези препарати имат специфични активности от около 20 до 50 micromol cAMP хидролизиран за min за mg протеин.

Получаване на PDE5 от *S. cerevisiae*

Клетъчни пелети (29 g) се размразяват върху лед с равен обем лизисен буфер (25 mM трис HCl, pH 8, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.25 mM DTT, 1 mM бензамидин и 10 microM ZnSO<sub>4</sub>). Клетките се лизират в Microfluidizer® (Microfluidics Corp.) като се използва азот при 20 000 фунта/инч<sup>2</sup>. Лизатът се центрофугира и филтрува през 0.45 microm филтри. Филtratът се прилага към 150 ml колона Q Sepharose® Fast Flow (Pharmacia). Колоната се промива с 1.5 обема буфер А (20 mM бис-трис пропан, pH 6.8, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.25 mM DTT и 10 microM ZnSO<sub>4</sub>) и се елуира етап-

но градиентно със 125 mM NaCl в буфер А, последвано от линейно градиентно с 125 - 1000 mM NaCl в буфер А. Активни фракции от линейния градиент се прилагат към 180 ml хидроксипатитна колона в буфер В (20 mM бис-трис пропан, pH 6.8, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.25 mM DTT, 10 µM ZnSO<sub>4</sub> и 250 mM KCl). След зареждане колоната се промива с 2 обема буфер В и се елуира с линейен градиент от 0 - 125 mM калиев фосфат в буфер В. Активни фракции се събират, утаяват се с 60 % амониев сулфат и отново се суспендират в буфер С (20 mM бис-трис пропан, pH 6.8, 125 mM NaCl, 0.25 mM DTT и 10 µM ZnSO<sub>4</sub>). Събраното се прилага към 140 ml колона Sephacryl® S-300 HR и се елуира с буфер С. Активни фракции се разреждат до 50 % глицерол и се съхраняват при -20°C.

Получените препарати са около 85 % чисти съгласно SDS-PAGE. Тези препарати имат специфични активности от около 3' µmol cGMP хидролизиран за min за mg протеин.

Получаване на PDE7 от *S. cerevisiae*

Клетъчни пелети (126 g) се размразяват върху лед и се суспендират отново при стайна температура в равен обем лизисен буфер (50 mM трис HCl, pH 8, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 50 mM NaCl, 2 mM бензамидин HCl и по 5 µg/ml от всеки от леупептин, пепстатин и апротинин). Клетките се лизират при 0-4°C с помощта на стъклени перли (125 ml) в Bead-Beater® за цикли 6 x 30 s. Лизатът се центрофугира и филтрува през 0.45 µm налични филтри, филтърният екстракт (178 ml) се разпределя в 4 ml аликвотни части, бързо се замразяват със сух лед и се съхраняват във фризер при -70°C. Тези препарати са стабилни при няколко цикли на замразяване и размразяване и имат специфични активности от около 50 до 100 pmol cAMP хидролизиран за min за mg протеин.

Липополизахаридно стимулирано TNFα освобождаване на човешки периферни кръвни лимфоцити

За оценяване способността на дадено съединение да намалява TNFα секретирането в човешки периферни кръвни лимфоцити (PBL) се провеждат следните тестове. Предишни изследвания са показали, че инкубирането на човешки PBL с cAMP повишаващи средства като простагландин E21, форсколин, 6-бромо-cAMP или дибутрил-cAMP, инхибират секрецията на

TNFα от клетките, когато са стимулирани с липополизахариден (LPS; ендотоксин). Съответно са проведени предварителни експерименти, за да се демонстрира, че селективни PDE4 инхибитори като ролипрам, инхибират LPS-индуцирана TNFα секреция от човешки лимфоцити по зависимост от дозата начин. От тук, TNFα секретирането от човешки PBL се използва като стандарт за способността на дадено съединение да повишава интрацелуларните cAMP концентрации и/или да инхибира PDE4 активността в клетката.

Хепаринизирана кръв (приблизително 30 ml), получена от доброволци, се смесва 1:1 с Dulbecco's модифициран фосфатно-буфериран солев разтвор. Тази смес се смесва 1:1 с Histopaque® и се центрофугира при 1 500 об/min при стайна температура на Бекманов модел TJ6 центрофуга. Еритроцитите се центрофугират на дъното на епруветките, а серумът е на повърхността на епруветките. Слой, който съдържа лимфоцитите се утаява между серума и Histopaque®-NHTe слоеве и се отстранява чрез аспириране в нови епруветки. Клетките се измерват и нагласяват на 3 x 10<sup>6</sup> клетки/ml и 100 µm аликвотна част се поставя в кладенчетата на 96-кладенчова плака. Изпитваните съединения и RPMI среда (Gibco/BRL Life Sciences) се поставят във всеко от кладенчетата 15 min преди прибавянето на бактериалния LPS (25 µg/ml). Сместа се оставя да се инкубира 20 h при 37°C в овлажнена камера. След това клетките се отделят чрез центрофугиране при 800 об/min в продължение на 5 min при стайна температура. Аликвотна част от 180 µl от супернатантата се пренася в нова плака за определяне на TNFα концентрацията. Измерва се TNFα протеина в клетките в клетъчната супернатантна течност като се използва търговски достъпно ензимно-свързано имуносорбентна изпитателна апаратура (ELISA) (Cytoscreen® от Biosource International).

Клетъчно-базираното изпитание осигурява следните резултати за различни пиролидинови съединения от настоящето изобретение. EC<sub>50</sub> стойностите (т.е. ефективната концентрация на съединението, способна да инхибира 50 % от общия TNFα) показва способността на настоящите съединения да инхибират LPS-стимулираното TNFα-освобождаване от човешки PBL.

## 65892 B1

Таблицата по-долу показва способността на съединенията с формула (II) да инхибират PDE4 активността и TNF $\alpha$ -освобождаването

in vitro. В следващата таблица IC<sub>50</sub> стойностите се определят срещу човешки рекомбинантен PDE4.

| проба<br>No <sup>1)</sup> | стереохимия                                                          | PDE4 IC <sub>50</sub><br>(M x 10 <sup>-9</sup> ) | PBL/ TNF $\alpha$<br>EC <sub>50</sub><br>(M x 10 <sup>-9</sup> ) |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 1                         | абсолютна, както е начертана                                         | 87.0                                             | 1205.8                                                           |
| 2                         | абсолютна, както е начертана                                         | 260.0                                            | 1900.0                                                           |
| 3                         | относителна стереохимия както е начертана; рацемична                 | 180.0                                            | 3261.7                                                           |
| 4                         | относителна стереохимия както е начертана; рацемична                 | 190.0                                            | 3611.5                                                           |
| 5                         | относителна стереохимия както е начертана; рацемична                 | 75.0                                             | 1551.3                                                           |
| 6                         | относителна стереохимия както е начертана; рацемична                 | 75.0                                             | 3657.5                                                           |
| 7                         | абсолютна, както е начертана                                         | 5800.0                                           |                                                                  |
| 8                         | абсолютна, както е начертана                                         | 784.0                                            | 909.6                                                            |
| 9                         | абсолютна, както е начертана                                         | 13000.0                                          |                                                                  |
| 10                        | абсолютна, както е начертана                                         | 7900.0                                           |                                                                  |
| 11                        | абсолютна, както е начертана                                         | 3.77.0                                           |                                                                  |
| 12                        | абсолютна, както е начертана                                         | 2600.0                                           |                                                                  |
| 13                        | абсолютна, както е начертана                                         | 1000.0                                           | 2339.5                                                           |
| 14                        | абсолютна, както е начертана                                         | 900.0                                            | 2981.5                                                           |
| 15                        | относителна стереохимия както е начертана; рацемична, смес от етерни | 4.3                                              | 108.8                                                            |

| проба<br>No <sup>1)</sup> | стереохимия                                                                  | PDE4 IC <sub>50</sub><br>(M x 10 <sup>-9</sup> ) | PBL/ TNFα<br>EC <sub>50</sub><br>(M x 10 <sup>-9</sup> ) |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                           | изомери                                                                      |                                                  |                                                          |
| 16                        | относителна стереохимия както е начертана; рацемична, смес от етерни изомери | 7.3                                              | 46.4                                                     |
| 17                        | абсолютна, както е начертана                                                 | 2211.6                                           | 3447.3                                                   |
| 18                        | абсолютна, както е начертана                                                 | 1027.3                                           | 5101.6                                                   |
| 19                        | абсолютна, както е начертана                                                 | 1974.0                                           | 1951.1                                                   |
| 20                        | абсолютна, както е начертана                                                 | 536.0                                            | 170.0                                                    |
| 21                        | абсолютна, както е начертана                                                 | 16.2                                             | 278.0                                                    |
| 22                        | абсолютна, както е начертана                                                 | 520.4                                            | 164.0                                                    |
| 23                        | абсолютна, както е начертана                                                 | 1592.2                                           |                                                          |
| 24                        | абсолютна, както е начертана; смес от етерни изомери                         | 1.6                                              | 40.0                                                     |
| 25                        | абсолютна, както е начертана; смес от етерни изомери                         | 2.8                                              | 12.2                                                     |
| 26                        | абсолютна, както е начертана; смес от етерни изомери                         | 35.0                                             | 106.0                                                    |
| 27                        | абсолютна, както е начертана; смес от етерни изомери                         | 1.8                                              | 36.0                                                     |
| 28                        | абсолютна, както е начертана                                                 | 23.0                                             | 241.0                                                    |
| 29                        | абсолютна, както е начертана                                                 | 4.9                                              | 78.0                                                     |
| 30                        | абсолютна, както е начертана                                                 | 100.0                                            | 440.0                                                    |
| 31                        | абсолютна, както е начертана                                                 | 3.6                                              | 35.0                                                     |
| 32                        | абсолютна, както е начертана                                                 | 1000.0                                           | 801.0                                                    |
| 33                        | абсолютна, както е начертана                                                 | 2100.0                                           |                                                          |
| 34                        | абсолютна, както е начертана                                                 | 402.6                                            | 250.0                                                    |

| проба<br>No <sup>1)</sup> | стереохимия                                                                                                                                            | PDE4 IC <sub>50</sub><br>(M x 10 <sup>-9</sup> ) | PBL/ TNF $\alpha$<br>EC <sub>50</sub><br>(M x 10 <sup>-9</sup> ) |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 35                        | абсолютна, както е начертана                                                                                                                           | 35.6                                             | 20.3                                                             |
| 36                        | абсолютна, както е начертана                                                                                                                           | 187.2                                            | 1600.0                                                           |
| 37                        | абсолютна, както е начертана                                                                                                                           | 0.768                                            | 72.0                                                             |
| 38                        | абсолютна, както е начертана                                                                                                                           | 5.9                                              | 36.0                                                             |
| 39                        | абсолютна, както е начертана                                                                                                                           | 2.7                                              | 48.1                                                             |
| 40                        | абсолютна, както е начертана                                                                                                                           | 98.4                                             | 139.1                                                            |
| 41                        | абсолютна, както е начертана                                                                                                                           | 27.0                                             | 266.9                                                            |
| 42                        | абсолютна, както е начертана                                                                                                                           | 7.5                                              | 171.7                                                            |
| 43                        | абсолютна, както е начертана                                                                                                                           | 12.5                                             | 145.8                                                            |
| 44                        | абсолютна, както е начертана                                                                                                                           | 41.2                                             | 238.0                                                            |
| 45                        | абсолютна, както е начертана                                                                                                                           | 247.6                                            | 694.0                                                            |
| 46                        | абсолютна, както е начертана                                                                                                                           | 1805.9                                           | 13317.0                                                          |
| 47                        | абсолютна, както е начертана                                                                                                                           | 2727.4                                           | 20000.0                                                          |
| 48                        | абсолютна, както е начертана                                                                                                                           | 89.7                                             | 446.0                                                            |
| 49                        | абсолютна, както е начертана                                                                                                                           | 14.3                                             | 26.2                                                             |
| 50                        | абсолютна, както е начертана                                                                                                                           | 44.8                                             | 151.2                                                            |
| 51                        | абсолютна, както е начертана                                                                                                                           | 44.7                                             | 72.6                                                             |
| 52                        | абсолютна, както е начертана                                                                                                                           | 26.7                                             |                                                                  |
| 53                        | абсолютна, както е начертана; смес от тетраhydroфурилови изомери                                                                                       | 116.3                                            | 112.6                                                            |
| 54                        | абсолютна, както е начертана; смес от амиди на 2,2-диметил-4-оксо-4-пиридин-1-ил-маслена киселина и 3,3-диметил-4-оксо-4-пиридин-1-ил маслена киселина | 464.7                                            |                                                                  |
| 55                        | абсолютна, както е начертана                                                                                                                           | 1.842.1                                          |                                                                  |

| проба<br>No <sup>1)</sup> | стереохимия                                                                              | PDE4 IC <sub>50</sub><br>(M x 10 <sup>-9</sup> ) | PBL/ TNF $\alpha$<br>EC <sub>50</sub><br>(M x 10 <sup>-9</sup> ) |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 56                        | абсолютна, както е начертана                                                             | 4.0                                              |                                                                  |
| 57                        | абсолютна, както е начертана                                                             | 95.6                                             |                                                                  |
| 58                        | абсолютна, както е начертана                                                             |                                                  |                                                                  |
| 59                        | рацемично; относителна стереохимия<br>както е показана                                   | 58.0                                             | 170.0                                                            |
| 60                        | рацемично; относителна стереохимия<br>както е показана                                   | 74.0                                             | 44.0                                                             |
| 61                        | рацемично; относителна стереохимия<br>както е показана                                   | 18.3                                             | 57.8                                                             |
| 62                        | рацемично; относителна стереохимия<br>както е показана                                   | 6.8                                              | 10.2                                                             |
| 63                        | рацемично; относителна стереохимия<br>както е показана, нонборнилов остатък<br>рацемичен | 51.4                                             | 267.4                                                            |
| 64                        | рацемично; относителна стереохимия<br>както е показана, нонборнилов остатък<br>рацемичен | 8.5                                              | 36.2                                                             |
| 65                        | рацемично; относителна стереохимия<br>както е показана                                   | 220.0                                            | 181.0                                                            |
| 66                        | абсолютна стереохимия, както е<br>показана                                               | 14.0                                             | 71.6                                                             |
| 67                        | абсолютна стереохимия, както е<br>показана                                               | 514.7                                            | 603.3                                                            |
| 68                        | абсолютна стереохимия, както е<br>показана                                               | 61.1                                             | 169.9                                                            |
| 69                        | абсолютна стереохимия, както е<br>показана                                               | 13.3                                             | 57.0                                                             |

| проба<br>No <sup>1)</sup> | стереохимия                                                                        | PDE4 IC <sub>50</sub><br>(M x 10 <sup>-9</sup> ) | PBL/ TNF $\alpha$<br>EC <sub>50</sub><br>(M x 10 <sup>-9</sup> ) |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 70                        | абсолютна стереохимия, както е показана; единични неопределен алкохолени изомери 1 | 498.5                                            | 547.2                                                            |
| 71                        | абсолютна стереохимия, както е показана; единични неопределен алкохолени изомери 2 | 1707.2                                           |                                                                  |
| 72                        | абсолютна, както е начертана                                                       | 2452.6                                           |                                                                  |
| 73                        | абсолютна, както е начертана                                                       | 9131.0                                           |                                                                  |
| 74                        | абсолютна, както е начертана                                                       | 352.3                                            | 557.3                                                            |
| 75                        | абсолютна, както е начертана                                                       | 45.1                                             | 121.0                                                            |
| 76                        | абсолютна, както е начертана                                                       | 36.6                                             | 173.0                                                            |
| 77                        | абсолютна, както е начертана                                                       | 188.7                                            | 580.0                                                            |
| 78                        | абсолютна, както е начертана                                                       | 760.1                                            | 1288.6                                                           |
| 79                        | абсолютна, както е начертана                                                       | 1639.0                                           | 2366.6                                                           |
| 80                        | абсолютна, както е начертана                                                       | 300.0                                            | 272.4                                                            |
| 81                        | абсолютна, както е начертана                                                       | 700.0                                            | 624.8                                                            |
| 82                        | абсолютна, както е начертана                                                       | 389.8                                            | 490.0                                                            |
| 83                        | абсолютна, както е начертана                                                       | 172.0                                            | 51.0                                                             |
| 84                        | абсолютна, както е начертана                                                       | 21.7                                             | 40.0                                                             |
| 85                        | абсолютна, както е начертана                                                       | 3576.8                                           |                                                                  |
| 86                        | абсолютна, както е начертана                                                       | 6077.6                                           |                                                                  |
| 87                        | абсолютна, както е начертана                                                       | 896.6                                            | 934.4                                                            |
| 88                        | абсолютна, както е начертана                                                       | 953.4                                            | 629.5                                                            |
| 89                        | абсолютна, както е начертана                                                       | 699.0                                            | 860.0                                                            |
| 90                        | абсолютна, както е начертана                                                       | 69.4                                             | 61.0                                                             |
| 91                        | абсолютна, както е начертана                                                       | 150.0                                            | 44.0                                                             |

| проба<br>No <sup>1)</sup> | стереохимия                              | PDE4 IC <sub>50</sub><br>(M x 10 <sup>-9</sup> ) | PBL/ TNF $\alpha$<br>EC <sub>50</sub><br>(M x 10 <sup>-9</sup> ) |
|---------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 92                        | абсолютна, както е начертана             | 439.4                                            |                                                                  |
| 93                        | абсолютна, както е начертана             | 33.1                                             | 7.8                                                              |
| 94                        | абсолютна стереохимия, както е показана; | 238.2                                            | 1800.0                                                           |

<sup>1)</sup> Виж приложение А за структурата на всяка проба.

Дадените по-горе данни показват, че настоящите съединения са силни инхибитори на PDE4, например съединенията, имащи IC<sub>50</sub> по отношение на човешки рекомбанантен PDE4 от около 700 до около 15 микроМ. Предпочитани съединения имат IC<sub>50</sub> от около 100 нМ или по-малко и особено предпочитани съединения имат IC<sub>50</sub> от около 50 нМ или по-малко.

Аналогично, предпочитани съединения имат PBL/TNF $\alpha$  EC<sub>50</sub> от около 500 нМ или по-малко и с предпочитание около 200 нМ или по-малко. По-предпочитани съединения имат PBL/TNF $\alpha$  EC<sub>50</sub> от около 100 нМ или по-малко.

За постигане на пълните предимства от настоящето изобретение, съединенията имат IC<sub>50</sub> по отношение на човешки рекомбинантен PDE4 от около 100 нМ или по-малко и PBL/TNF $\alpha$  EC<sub>50</sub> от около 500 нМ или по-малко. По-предпочитано съединенията имат IC<sub>50</sub> от около 50 нМ или по-малко и PBL/TNF $\alpha$  EC<sub>50</sub> от около 100 нМ или по-малко.

Животински модели

Изпитание за инхибиране на серумни TNF $\alpha$  нива в бозайници

(мишо/TNF $\alpha$  EC<sub>50</sub> (mg/kg))

С оглед да се прецени способността на дадено съединение да намалява серумните TNF $\alpha$  нива в бозайници се използва следния начин на работа. Специалистите от областта знаят, че предишни изследвания са показали, че инкубиране на LPS-активирани човешки моноцити със средства, които повишават cAMP, като PGE<sub>2</sub>, форсколин и dbcAMP, инхибират секретирането на TNF $\alpha$ . PDE4 инхибитори като ролипрам,

които също повишават cAMP, е намерено че инхибират също серумния TNF $\alpha$ . Намерено е също, че ролипрам инхибира секретирането на TNF $\alpha$  от LPS-активирани миши макрофаги. Съответно, ефикасността in vivo на PDE4 редуциращо съединение е показана чрез дозиране на съединението и измерване редуцирането на серумните TNF $\alpha$  нива в LPS-инжектирани мишки. Женски C3H мишки, 20 - 25 g телесно тегло, се оставят една нощ да гладуват и се дозират интраперитонеално с изпитваното съединение в подходящ носител 60 min преди LPS-инжектирането. След това се инжектират 5 microg LPS интраперитонеално в мишките. 90 min след LPS-инжектирането, от мишките се взема кръв от сърцето. Кръвта се оставя една нощ да се съсери при 4°C. Пробите се центрофугират в продължение на 10 min в микроцентрофуга и серумът се отстранява и се съхранява при -20°C докато се анализира. След това се измерват серумните TNF $\alpha$  нива при използване на търговско достъпно ELISA устройство (Genzyme), последвано от описания начин на работа в упътването към устройството. Процентът на инхибиране на серумните TNF $\alpha$  нива от съединението се определя по отношение на серумните TNF $\alpha$  нива в контролни мишки, на които е поставен само носител.

Комбиниран миши ендотоксин-стимулиран TNF $\alpha$

Освобождаване и локомоторно активно изпитание

(ED<sub>50</sub> mg/kg)

Целта на изследването е да се определи ефективността на PDE4 инхибиторите in vivo в LPS миши модел заедно с определяне на страничните ефекти по отношение на централната

нервна система (CNS), които се изразяват с намаляване на спонтанната мобилност.

Опитните животни са женски Balb/c мишки, със средно тегло от около 20 g. PDE4 инхибиторите, формулирани в 30 % кремафор® EL, се прилагат чрез интраперитонеално инжектиране (i.p.) в дози 0.1, 1.0, 10.0 и 100 mg/kg. Отделните дозиращи обем (около 150 microl) се нагласяват въз основа на измереното телесно тегло. 1 h по-късно, 5 mg/kg LPS в краен обем 200 microl се инжектира на всяко животно чрез вената на опашката. 90 min след третирането с LPS, от животните се взима кръв и серумните проби се събират и се съхраняват при -70° преди да бъдат анализирани.

За определяне на ефективността, серумните

проби се разреждат двукратно и се определят TNFалфа нивата като се използва Cytoscreen® Immunoassay апарат (Biosource International). Данните се осредняват от три проби за всяко от изпитваните съединения.

Движение в X-Y плоскост или повдигане на задните крака се определя чрез преброяване на „светлинните лъчеви“ прекосоявания за единица време. Намаляване на броя на тази активност е право пропорционално на подвижността или неподвижността на животното. Количественото оценяване съвпада добре със субективното измерване, описано по-долу

На следващата таблица са дадени мишите/ TNFалфа ED<sub>50</sub> (mg/kg) резултати получени при по-гореописания метод.

| проба номер <sup>1)</sup> | миши/ TNFα ED <sub>50</sub> (мг/кг) | ED <sub>50</sub> (мг/кг) <sup>3)</sup> |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|
| 29                        | --                                  | 9.8                                    |
| 31                        | 3                                   | 83                                     |
| 61                        | 0.2                                 | >50                                    |
| 62                        | 0.08                                | >50                                    |
| 66                        | 8                                   | >50                                    |
| проба номер <sup>1)</sup> | миши/ TNFα ED <sub>50</sub> (мг/кг) | ED <sub>50</sub> (мг/кг) <sup>3)</sup> |
| 67                        | --                                  | >50                                    |
| 68                        | 12                                  | 20                                     |
| 69                        | 7                                   | <0.5                                   |

<sup>3)</sup> ефективна доза в mg/kg, която намалява спонтанната мобилност с 50 % по отношение на контролата.

Определено бе също така, че съединенията с формула (II) имат по-малко странични ефекти по отношение на централната нервна система в сравнение с ролипрам и съединенията, описани от Feldrran et al., US 5 665 754. Намерено бе също, че активността по отношение на централната нервна система е свързана с абсолютната стереохимия на настоящите съединения.

Известно е, че стереоизомерни лекарства могат да притежават съществено различаващи се биологически активности, например профили на сила, селективност, адсорбция, разпределение, метаболизъм, ефективност и странични ефекти.

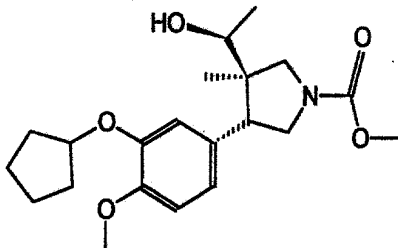
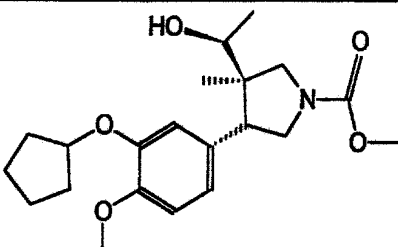
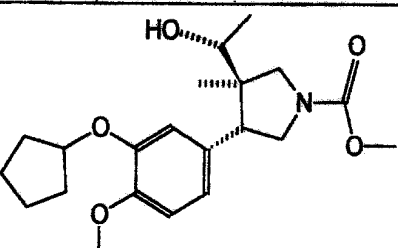
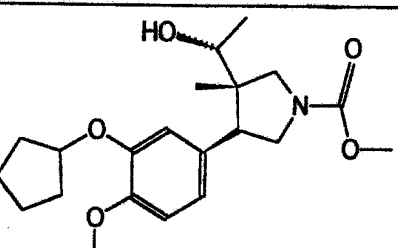
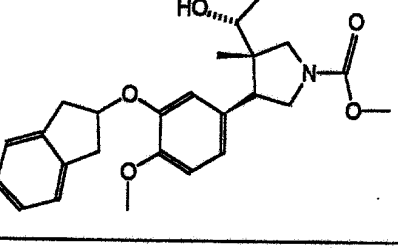
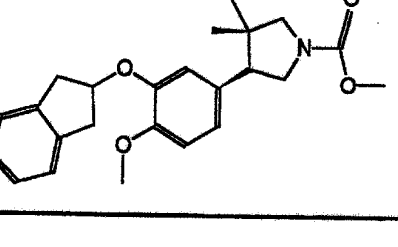
В настоящето изобретение, енантиомерите и диастереомерите, представени със съединенията (A) - (D) в следващата таблица се изпитват за ефектите при in vitro PDE активността, клетъчно базирано IPS/TNFалфа освобождаване от човешки периферни кръвни лимфоцити (PBLs), миша подвижност и повръщане при пор.

Както е показано на следващата таблица, съединенията (C) и (A) (т.е. проби 66 и съответно 69) показват подобно инхибиране на PDE4 и LPS-стимулирано TNFалфа освобождаване, но имат съществено различаващи се профили на поведение. Съединенията (C) и (A), които проявяват по-малка CNS активност, се получават от преобладаващия продукт при [3+2] азометинилидното циклизиране в хирален алфа,бета-

ненаситен амид. Така абсолютната стереохимия на един PDE4 инхибитор от настоящето изобре-

тение допринася значително за профила на отнасяния на съединението.

Таблица

| проба          | съединение                                                                          | PDE4<br>IC <sub>50</sub> (нМ) | миши/<br>TNF $\alpha$<br>ED <sub>50</sub><br>(мг/кг) | CNS<br>странич.<br>ефекти                         |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| (A)            |    | 13.3                          | 7                                                    | сериозни                                          |
| (C)            |   | 14.0                          | 5                                                    | няма ефект                                        |
| (B)            |  | 61.1                          | 12                                                   | няма ефект                                        |
| (D)            |  | 514.7                         | —                                                    | няма ефект                                        |
| проба<br>No 62 |  | 6.8                           | 0.08                                                 | слаб до<br>липса на<br>ефект<br>(при 50<br>мг/кг) |
| проба<br>No 61 |  | 18.3                          | 0.2                                                  | слаб до<br>липса на<br>ефект<br>(при 50<br>мг/кг) |

1) CNS страничните ефекти се определят чрез субективна оценка на мишата неподвижност след инжектиране на съединенията i.p. при дози 0.1, 1.0, 10.0 и 100 mg/kg. Подвижността (или липса на такава) се преценява чрез наблюдения като поведение, затлъстяване, лежане в проснато състояние, настръхнала козина и т.н. Не се наблюдават очевидно ефекти в периода на 60-те min, в които се извършва преценката, за съединенията от примерите 8(C), 8(D) и 8(B). Обаче мишките се повлияват при всички дози, когато се дава съединението от пример 8 (A). Нещо повече, при високите дози на пример 8 (A), мишките са умиращи и мишките умират в 10-те min след приложението.

Дадените по-горе данни показват, че съединенията с формула (II) са силни и селективни инхибитори на PDE4. Допълнително предимство на съединенията с формула (II) е, че те имат намалени, или при тях липсват вредни CNS странични ефекти, свързани с по-рано известните PDE4 инхибитори. Съединенията с формула (II) се изследват по-нататък за еметогенни свойства при животински модели, за да се илюстрира тяхната ефективност. Методът и резултатите от еметогенния тест са дадени по-долу.

Еметично моделиране при пор след орално и венозно дозиране с PDE4-селективни инхибитори

Проучването се провежда, за да се изследват еметичните свойства на PDE4 инхибитори in vivo. Предварителни изследвания са показали, че еметичната реакция при пор към много PDE4 инхибитори са указание за отношението на хората към същите изпитвани съединения. Поради това липса и/или намаляване на еметичния потенциал на изпитваните съединения при порове дава указание за благоприятна липса на еметичен ефект при хора. Емезисът (повръщането) е комплексна физиологична реакция спрямо вредни средства, която може да се

инициира периферно или централно. Поради това, PDE4-селективни средства се изпитват като се прилагат венозно или орално.

Опитните животни са възрастни, кастрирани мъжки порове (вид = *Mustela putorius furo*, вид = Sable) с тегло в границите от около 1 до 1.5 kg. Изпитанията се провеждат в четири повторения. PDE4-инхибиторите се формулират в 10 % Polyoxyl-35 рициново масло (Cremophor® EL, достъпно от BASF Corporation, Parsippany, NJ) във фосфатно-буфериран солев разтвор (PBS) и се прилагат чрез венозно инжектиране в катетър, хирургически поставен в дясната външна югуларна (вратна) вена, в количество 0.66 ml на kg телесно тегло. PDE4-инхибиторите за орално приложение се формулират в 30 % Cremophor® EL в PBS и се прилагат чрез интубиране на животните с 16 калиброви хранващи игли в стомаха. Животните получават PDE4-инхибиторите в обем 1.33 ml за kg телесно тегло.

Всички животни се оставят гладни 8 до 12 h преди прилагането на PDE4-инхибиторите. След приложението на PDE4-инхибиторите се определят еметичните и реакциите на поведение в продължение на 4 h след приложението. Общият брой еметични реакции и повръщания се преброяват в периода на наблюдение. В допълнение се отчитат също латентното време до първите еметични прояви, продължителността на еметичните епизоди, промените в поведението включващи атаксия, продължително и вискозно лигавене, докосване на муцуната с лапата, хипервентилация, ходене назад, просване на телото, хиперактивност, облизване на устните и общото поведение.

За сравнителни цели еметогенният ефект на проба 66 и 69 се изпитва интравенозно при 1.0, 2.5, 5.0 и 10 mg/kg и орално при доза 2.5, 1-, 17 и 25 mg/kg. Резултатите са обобщени в следващата таблица:

| сравнителни резултати |                           |        |      |           |
|-----------------------|---------------------------|--------|------|-----------|
| съед. (A) (проба 69)  | брой на еметичните прояви |        |      |           |
| орално (мг/кг)        | повръщане                 | гадене | общо | реагиращи |
| 2.5                   | 0                         | 0      | 0    | 0/4       |
| 10.0                  | 5                         | 27     | 32   | 3/4       |
| 17.0                  | 7                         | 51     | 58   | 3/4       |
| 25.0                  | 26                        | 88     | 114  | 4/4       |
| венозно (мг/кг)       | повръщане                 | гадене | общо | реагиращи |
| 1.0                   | 0                         | 0      | 0    | 0/4       |
| 2.5                   | 0                         | 3      | 3    | 1/4       |
| 5.0 <sup>1)</sup>     | 0                         | 300    | 300  | 2/2       |
| 10.0                  | --                        | --     | --   | --        |

| сравнителни резултати |                           |        |      |           |
|-----------------------|---------------------------|--------|------|-----------|
| съед. (A) (проба 66)  | брой на еметичните прояви |        |      |           |
| орално (мг/кг)        | повръщане                 | гадене | общо | реагиращи |
| 2.5                   | 0                         | 0      | 0    | 0/4       |
| 10.0                  | 8                         | 14     | 22   | 2/4       |
| 17.0                  | 1                         | 17     | 18   | 2/3       |
| 25.0                  | 12                        | 61     | 73   | 4/4       |

| сравнителни резултати |                           |        |      |           |
|-----------------------|---------------------------|--------|------|-----------|
| съед. (A) (проба 66)  | брой на еметичните прояви |        |      |           |
| венозно (мг/кг)       | повръщане                 | гадене | общо | реагиращи |
| 1.0                   | 0                         | 0      | 0    | 0/4       |
| 2.5                   | 0                         | 3      | 0    | 0/4       |
| 5.0 <sup>1)</sup>     | 0                         | 10     | 10   | 2/4       |
| 10.0                  | 4                         | 27     | 31   | 4/4       |

<sup>1)</sup> Само на два пораз е поставено венозно по 5 mg/kg от съединението (А) поради сериозността на реакциите. Поради това, 10 mg/kg от пример 8(а) не се прилага венозно.

В заключение, и двете съединения (С) и (А), приложени орално или чрез венозно инжектиране, предизвикват в зависимост от дозата ясна реакция по отношение на еметичните прояви. Съединение (А) предизвиква много по-силна еметична реакция от съединение (С). Това е ясно когато се сравняват резултатите при орално приложение. Например при доза 25 mg/kg телесно тегло, съединението (А) предизвиква повече гадене и повръщания от същата орална доза на съединение (С). В допълнение броят на гаденетата и повръщанията за съединение (А) е много по-голям от този за съединения (С) при същата доза. Подобна тенденция се наблюдава при орално дозиране със 17 и 11 mg/kg телесно тегло със съединение (А), което проявява по-силна реакция от съединение (С). Не се наблюдава съществена разлика при групите с най-ниски дози за двете съединения. В тези случаи, се наблюдава известно минимално облизване на устните/ докосване с лапата на устата, но не се наблюдават еметични реакции.

Резултатите при орално дозиране се различават съществено от тези при венозно приложените. При венозно дозиране с 5 mg/kg телесно тегло от съединение (А), едно от опитните животни умира почти веднага след приложението (за 5 min), докато второто животно е ясно в бедствено състояние, но се възстановява след 3 h. Бедственото състояние може да се дължи или на проява на акутна токсичност или на повишена фармакологична реакция на централно медирания емеzis. Забелязано бе също така, че затрудненото и задъхано дишане при тези така дозирани животни е трудно за различаване от силното гадене. Ефектите не са така сериозни при венозно приложение на съединение (С), както е показано в горната таблица. Въпреки че животните проявяват еметично поведение при дозата 10 mg/kg телесно тегло със съединение (С), никое от тях не показва бедственото състояние свързано с 5 mg/kg доза на съединение (А). С изключение на животните получили 5 mg/kg телесно тегло от съединение (А), всички останали животни се възстановяват от третирането и изглеждат нормални.

| изпитание                                                                    | пример<br>101 | пример<br>264 | пример<br>109 | пример<br>268 | пример<br>195 |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| PDE4B IC <sub>50</sub> (мкМ)                                                 | 0.011         | 0.003         | 0.02          | 0.015         | 0.007         |
| клатъчно базирано<br>EC <sub>50</sub> (мкМ)                                  | 0.03          | 0.010         | 0.03          | 0.006         | 0.03          |
| мишо LPS предизвикано<br>EC <sub>50</sub> (мг/кг)                            | 3             | 1             | 5             | 5             | 9             |
| инхибиране при мишки<br>на спонтанната мобилност<br>EC <sub>50</sub> (мг/кг) | 100           | <100          | 100           | 100           | 100           |

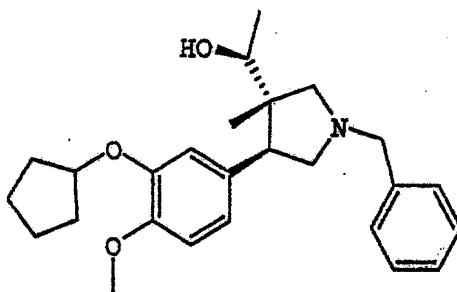
Резултатите от горните таблици показват, че съединенията от изобретението са полезни за селективно инхибиране на PDE4 активността в бозайник, без да проявяват вредни ефекти върху централната нервна система и еметични ефекти, присъщи на по-рано известните PDE4-

инхибитори.

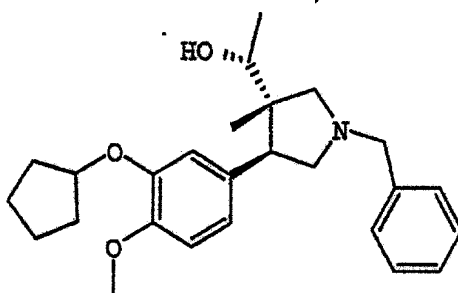
Явно, е че могат да се направят много модификации и вариации на изобретението, без да се излиза от обхвата му и поради това трябва да се приемат само ограниченията, поставени от приложените претенции.

## Приложение А

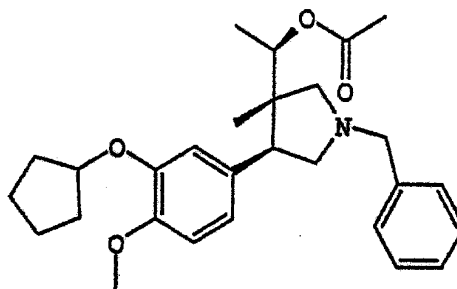
## Проба No 1



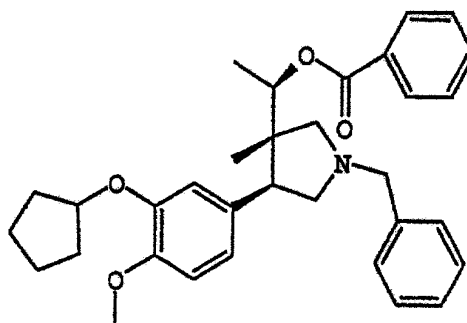
## Проба No 2



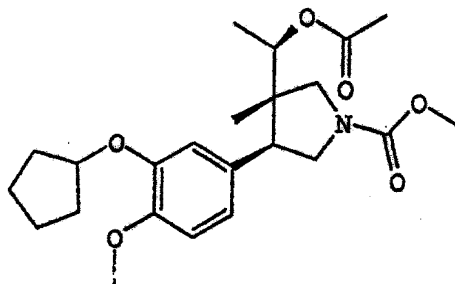
Проба No 3



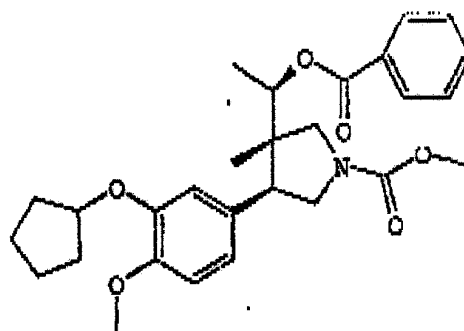
Проба No 4



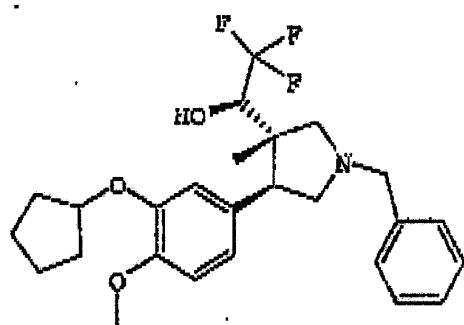
Проба No 5



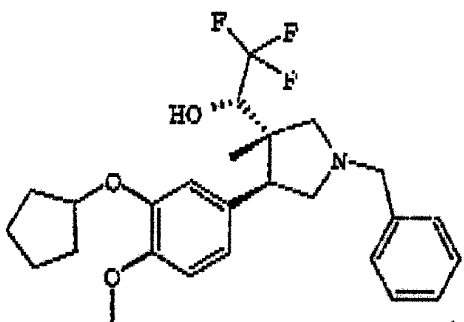
Проба No 6



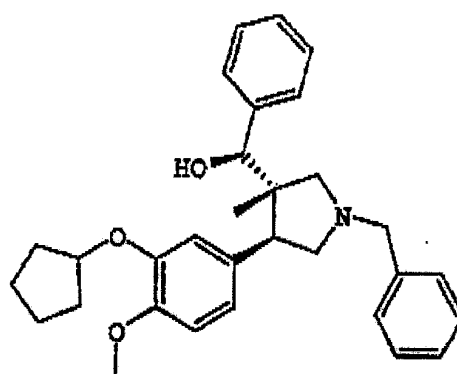
Проба No 7



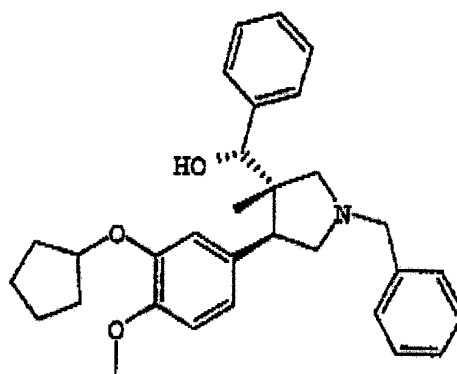
Проба No 8



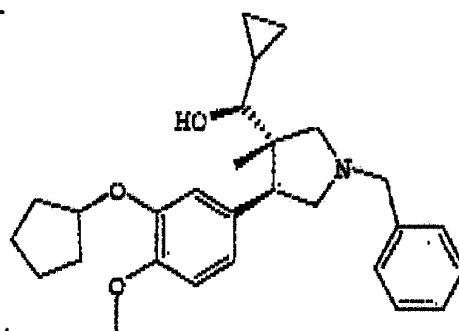
Проба No 9



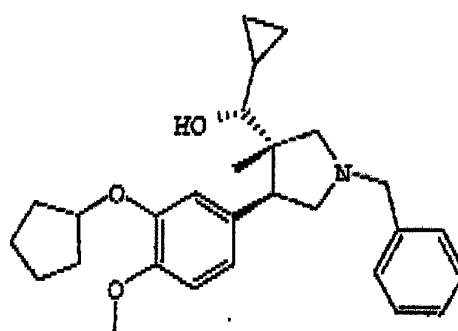
Проба No 10



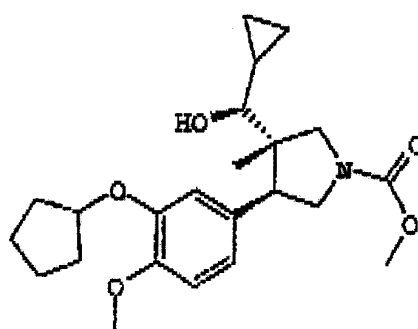
Проба No 11



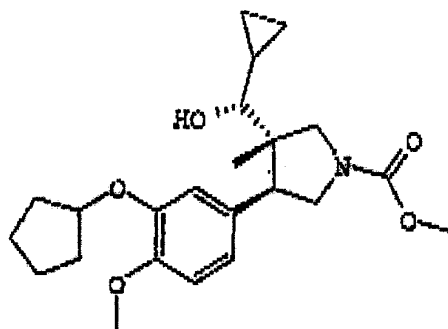
Проба No 12



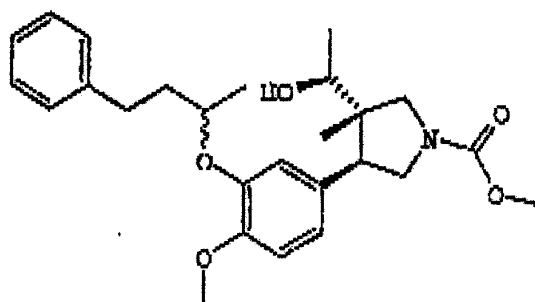
Проба No 13



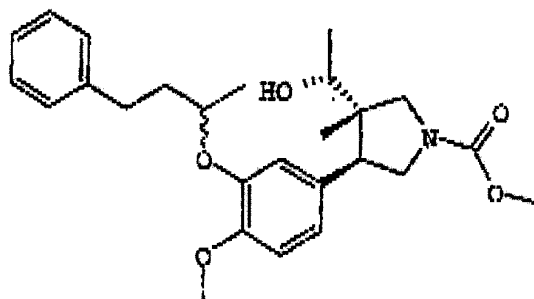
Проба No 14



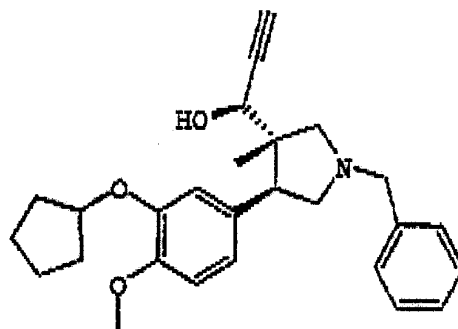
Проба No 15



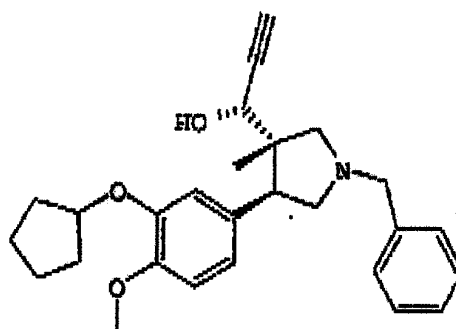
Проба No 16



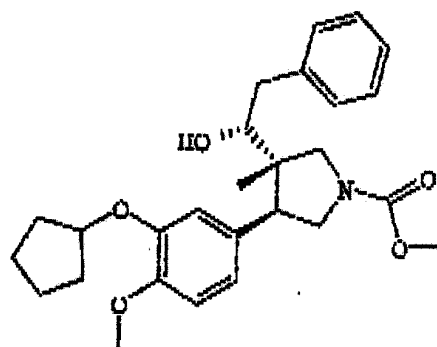
Проба No 17



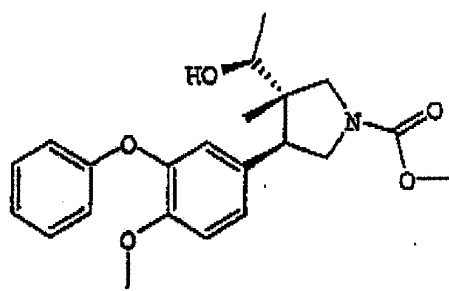
Проба No 18



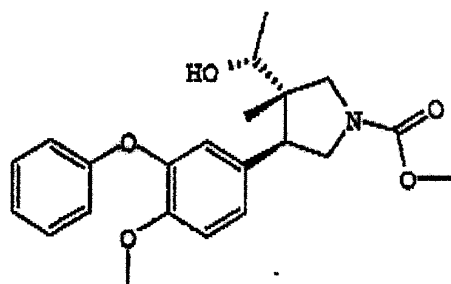
Проба No 19



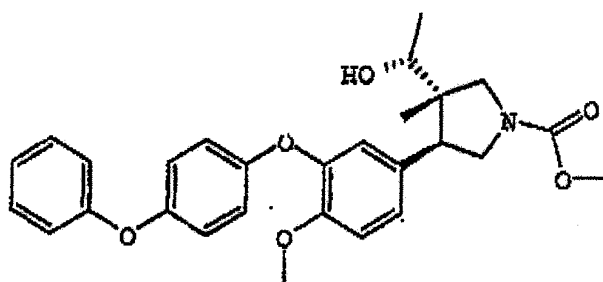
Проба No 20



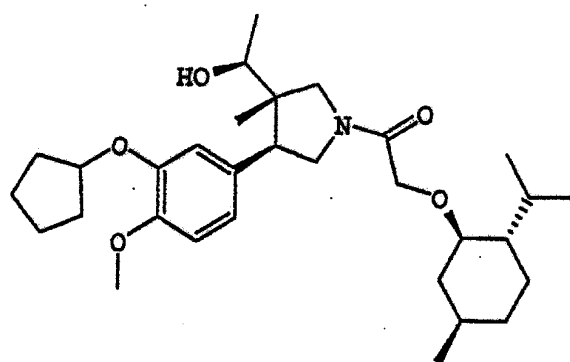
Проба No 21



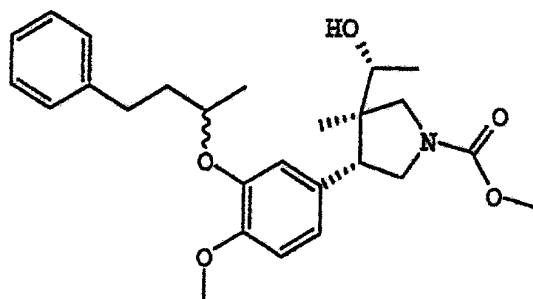
Проба No 22



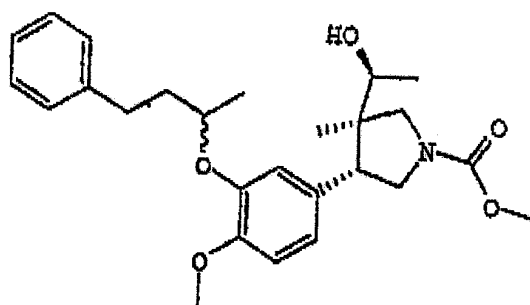
Проба No 23



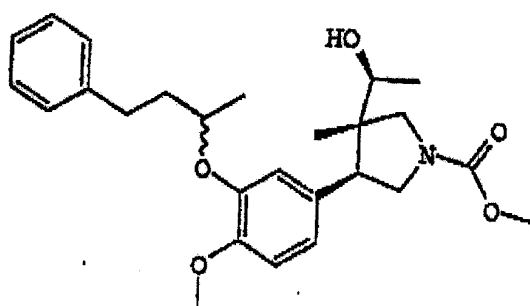
Проба No 24



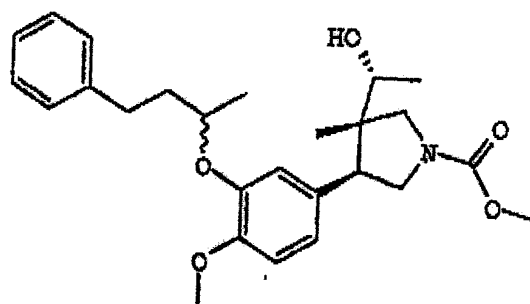
Проба No 25



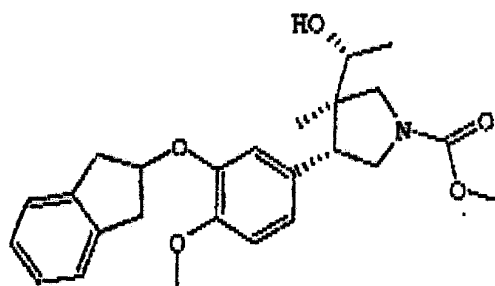
Проба No 26



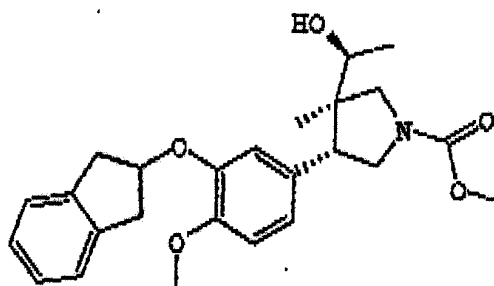
Проба No 27



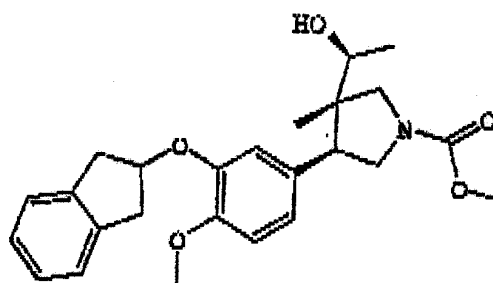
Проба No 28



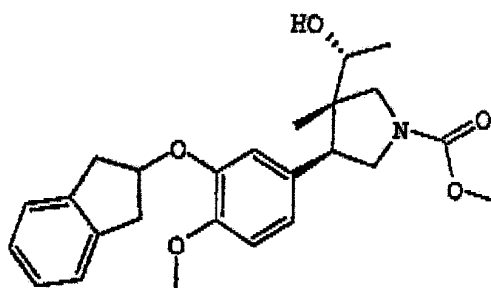
Проба No 29



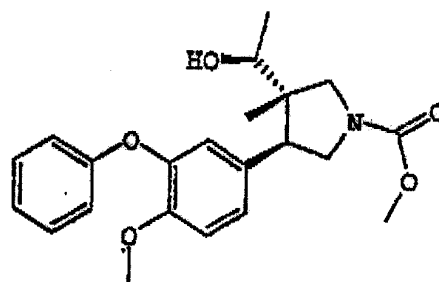
Проба No 30



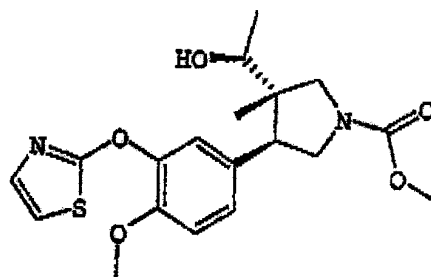
Проба No 31



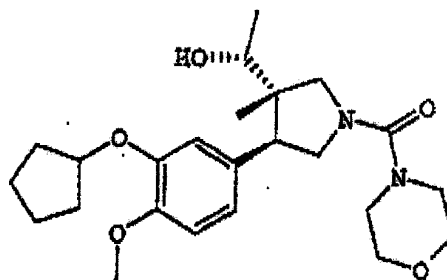
Проба No 32



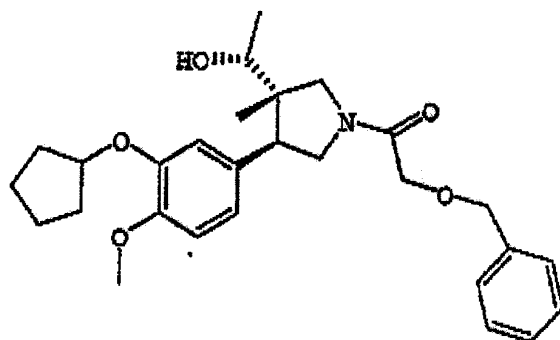
Проба No 33



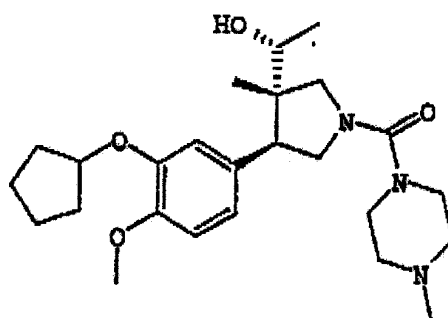
Проба No 34



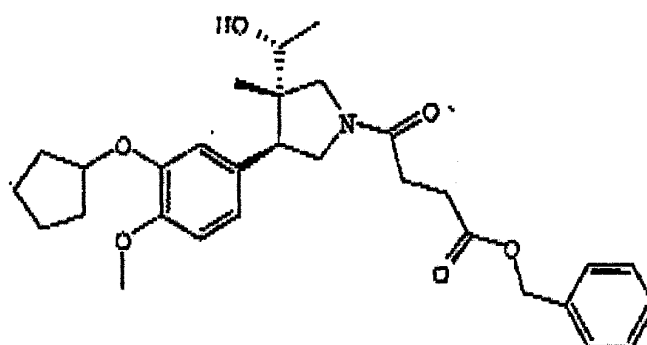
Проба No 35



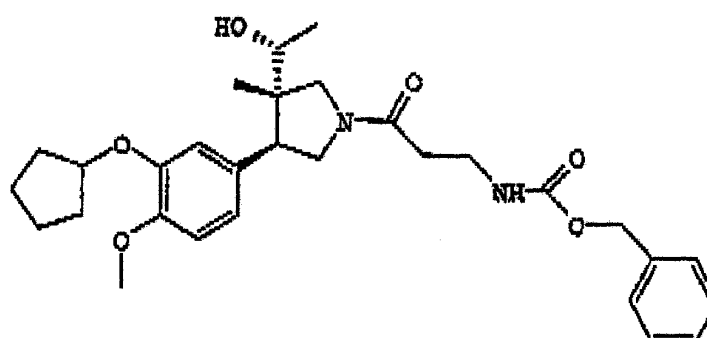
Проба No 36



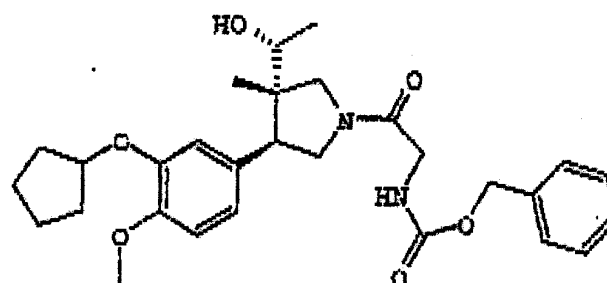
Проба No 37



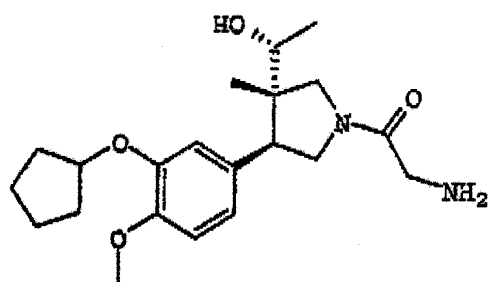
Проба No 38



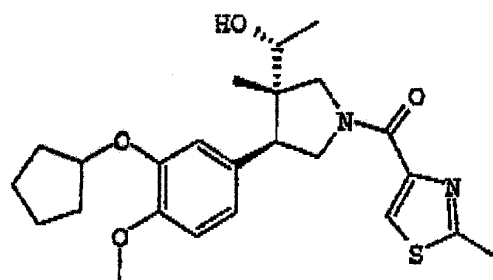
Проба No 39



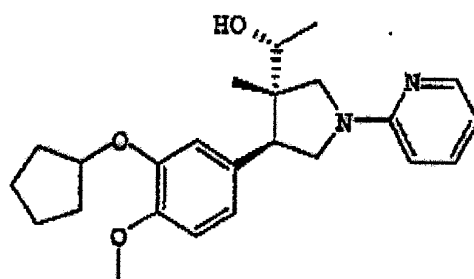
Проба No 40



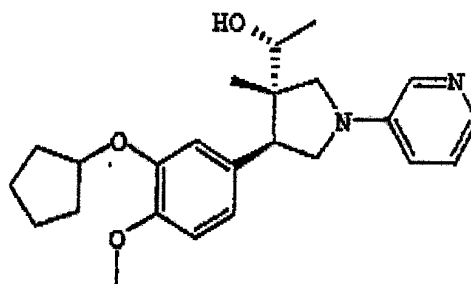
Проба No 41



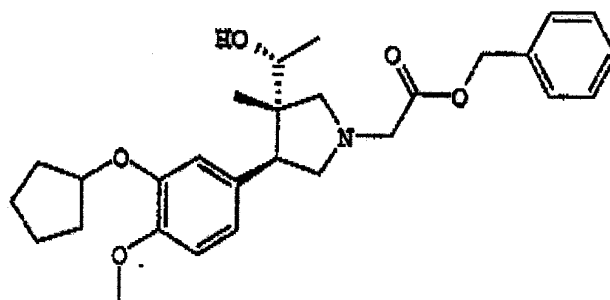
Проба No 42



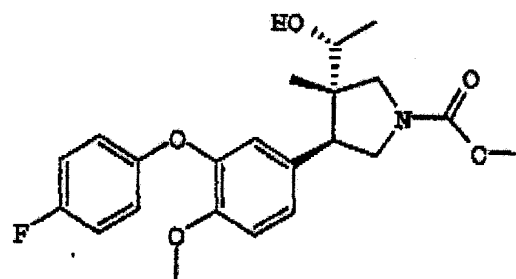
Проба No 43



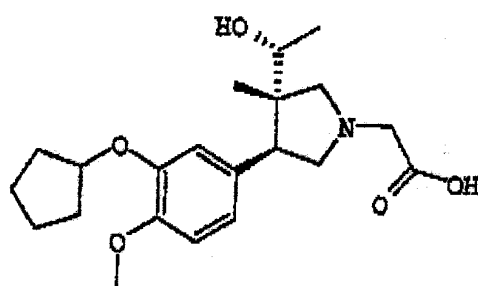
Проба No 44



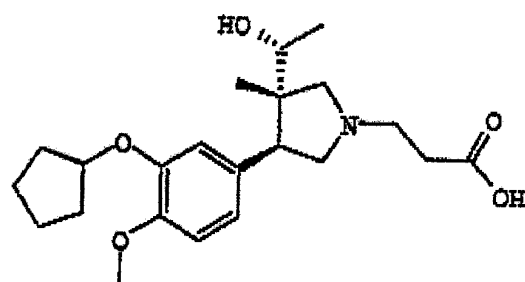
Проба No 45



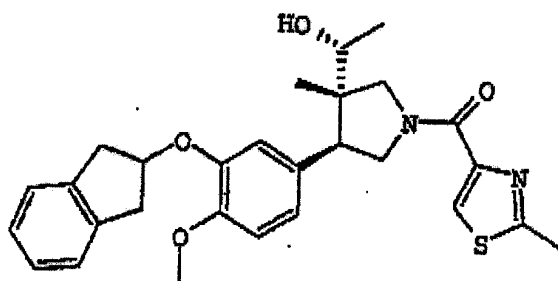
Проба No 46



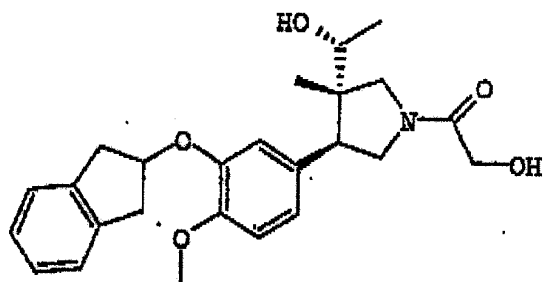
Проба No 47



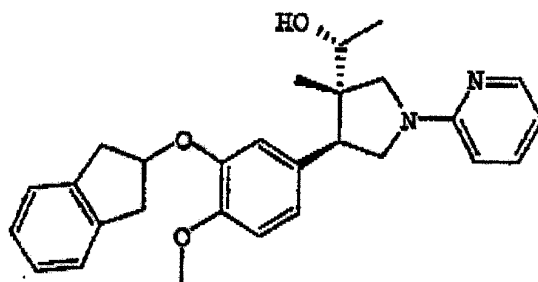
Проба No 48



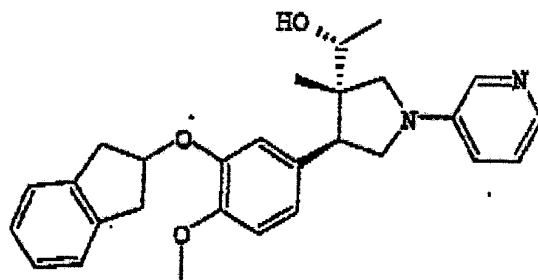
Проба No 49



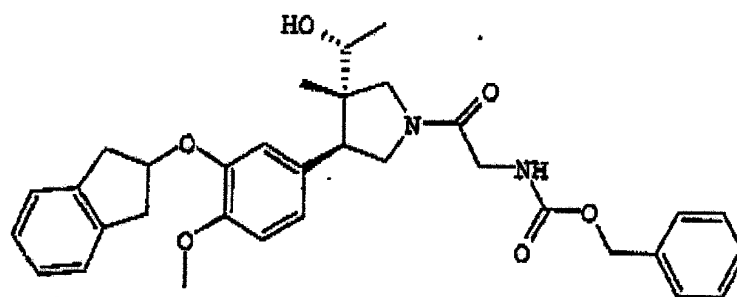
Проба No 50



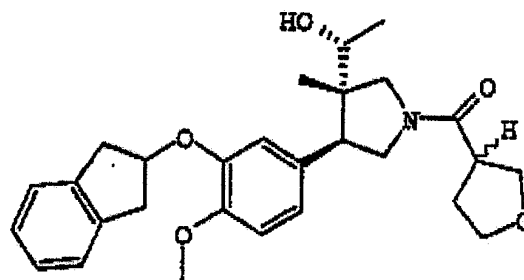
Проба No 51



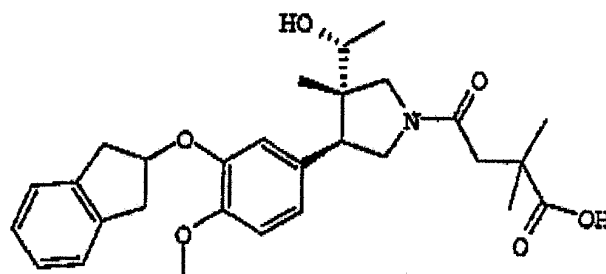
Проба No 52



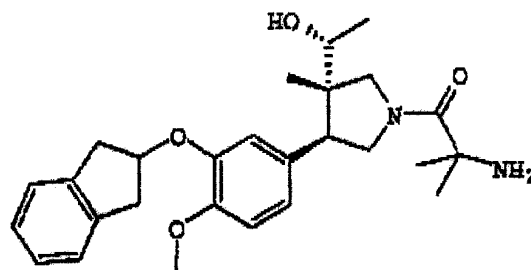
Проба No 53



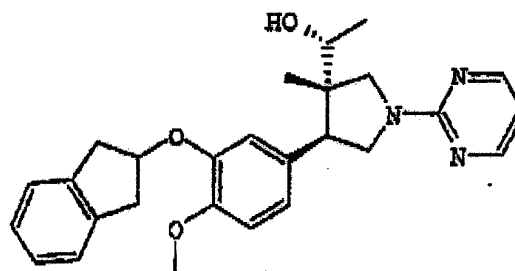
Проба No 54



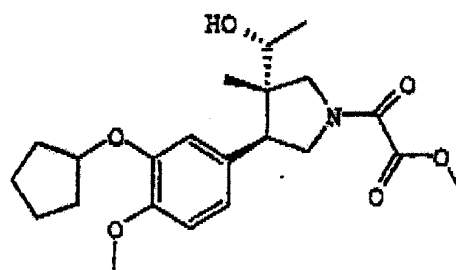
Проба No 55



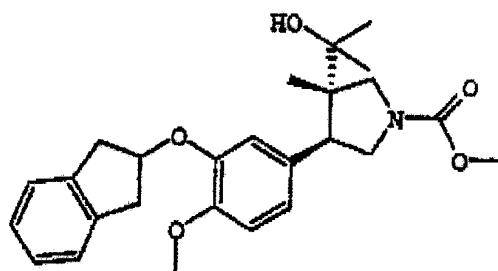
Проба No 56



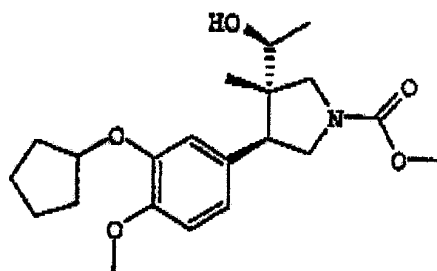
Проба No 57



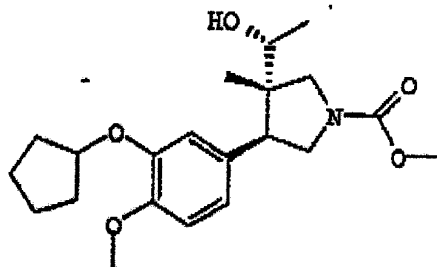
Проба No 58



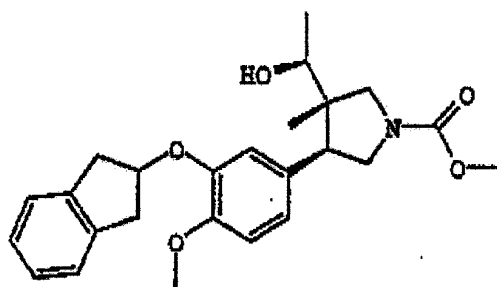
Проба No 59



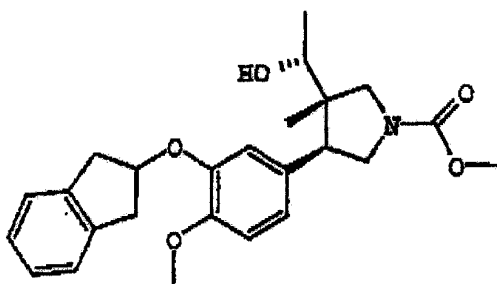
Проба No 60



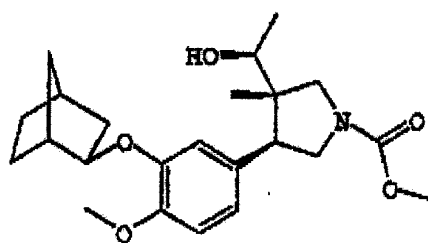
Проба No 61



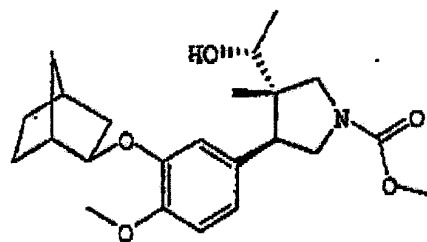
Проба No 62



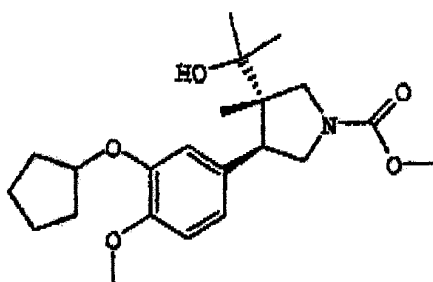
Проба No 63



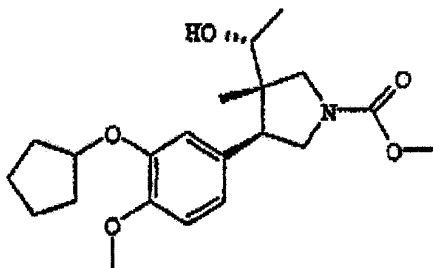
Проба No 64



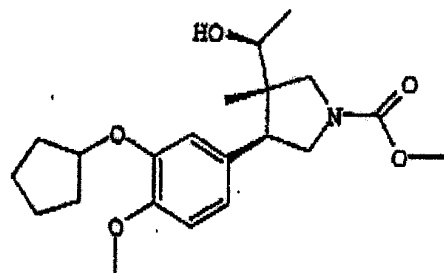
Проба No 65



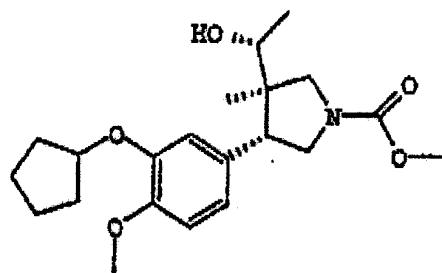
Проба No 66



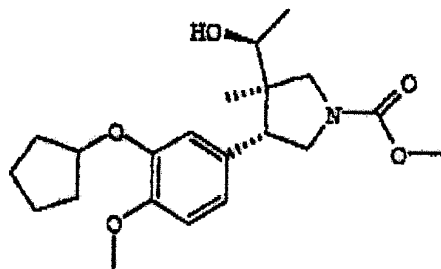
Проба No 67



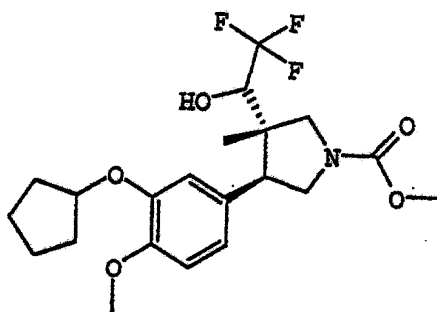
Проба No 68



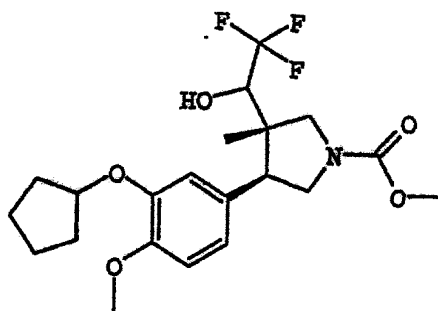
Проба No 69



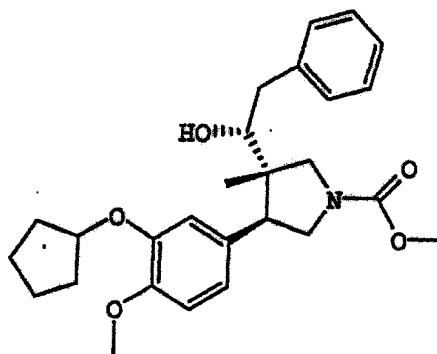
Проба No 70



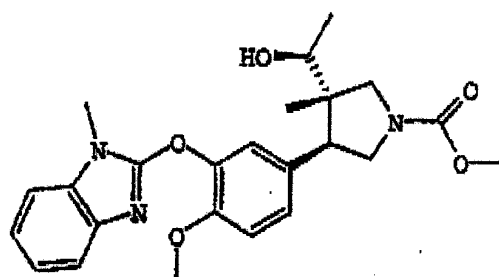
Проба No 71



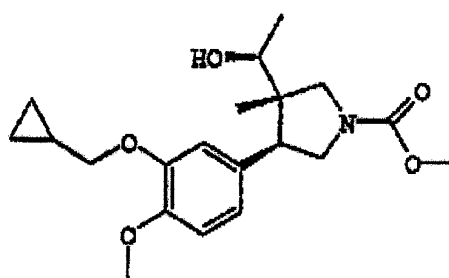
Проба No 72



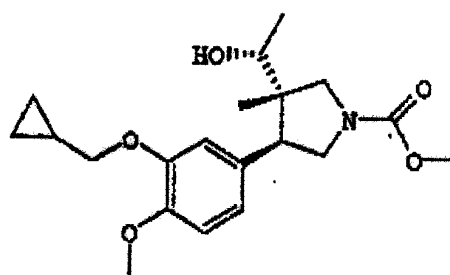
Проба No 73



Проба No 74

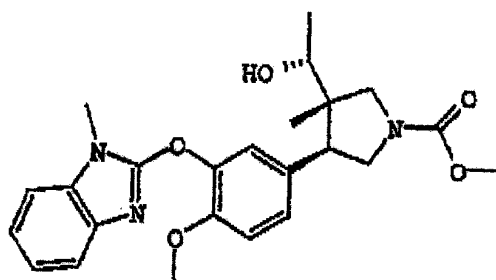


Проба No 75

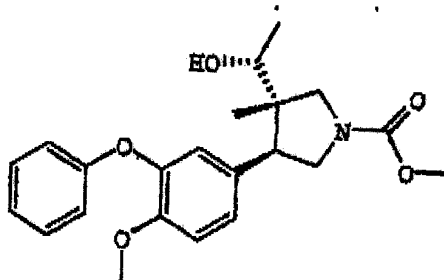




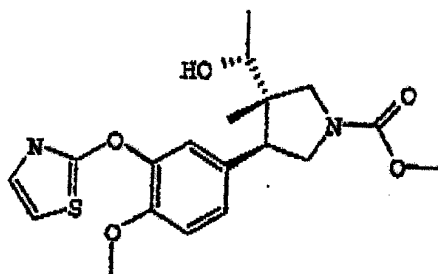
Проба No 79



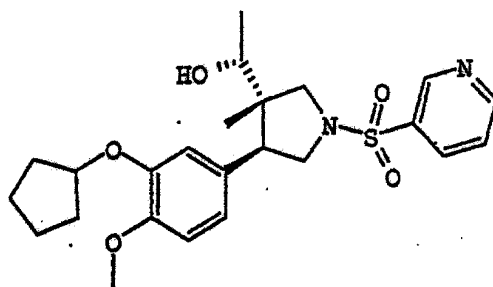
Проба No 80



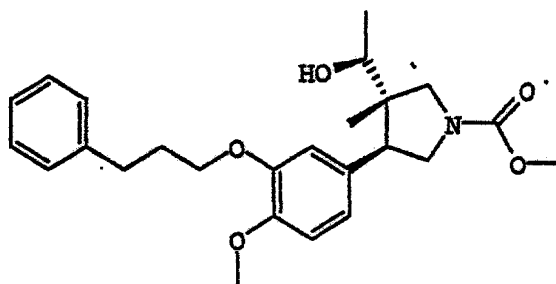
Проба No 81



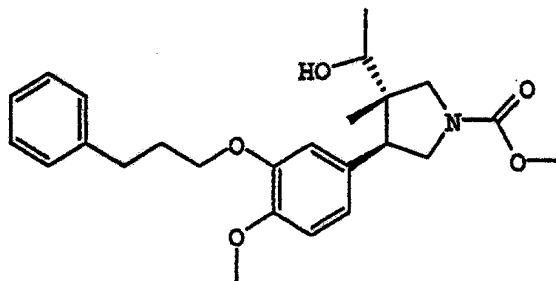
Проба No 82



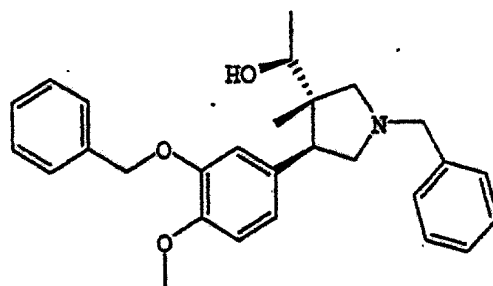
Проба No 83



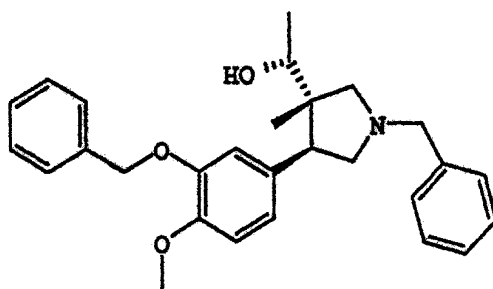
Проба No 84



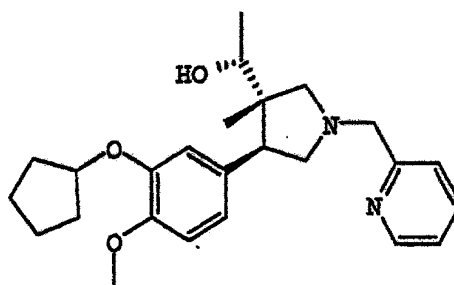
Проба No 85



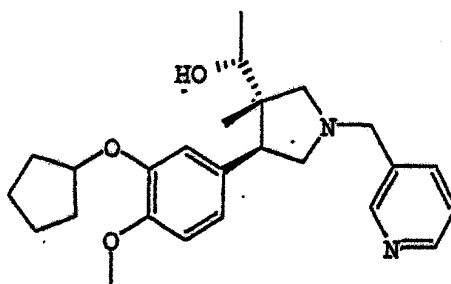
Проба No 86



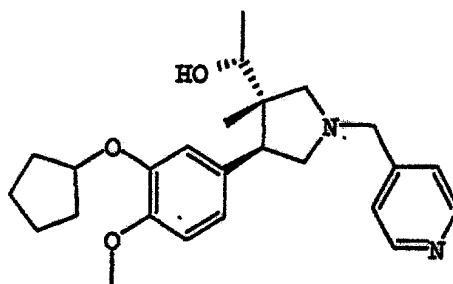
Проба No 87



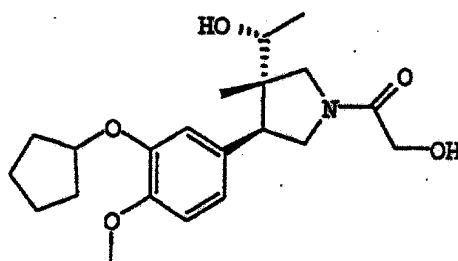
Проба No 88



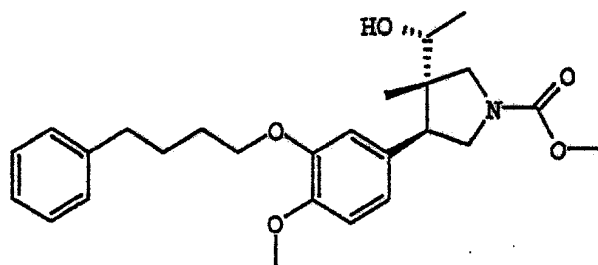
Проба No 89



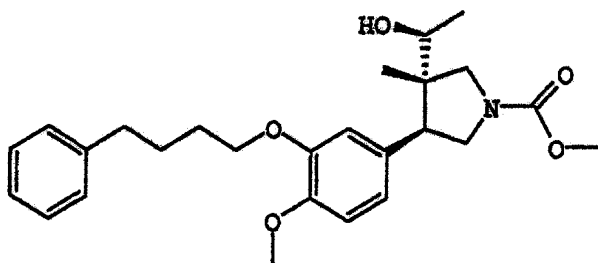
Проба No 90



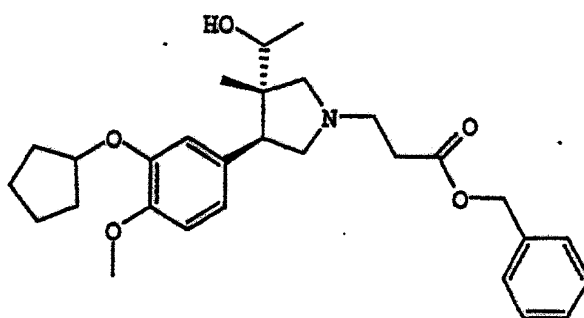
Проба No 91



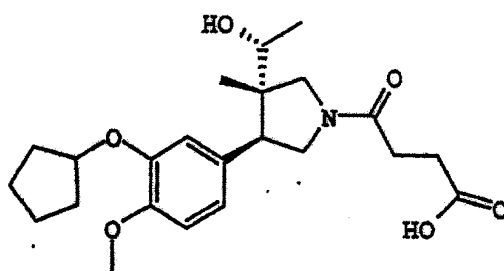
Проба No 92



Проба No 93

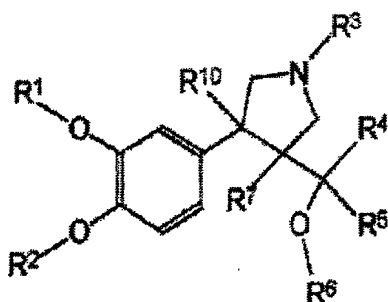


Проба No 94



## Патентни претенции

## 1. Съединение с формула



в която  $R^1$  е избран от групата, състояща се от  $C_{1-6}$  алкил  $C_{6-16}$  бицикличен или полицикличен въглеродород, арил, циклоалкил, 4-, 5- или 6-членен наситен хетероцикл, хетероарил,  $C_{1-4}$  алкиленарил,  $C_{1-4}$  алкиленОарил,  $C_{1-4}$  алкиленхетероарил,  $C_{1-4}$  алкиленHet,  $C_{2-4}$  алкиленарил-Оарил,  $C_{2-4}$  алкилен с мост алкил,  $C_{1-4}$  алкиленциклоалкил, заместен или незаместен пропаргил, заместен или незаместен алил и халогенциклоалкил

$R^2$  е избран от групата, състояща се от метил или халогензаместен метил, например  $CHF_2$ ;

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

$R^4$  е избран от групата, състояща се от водород,  $C_{1-6}$  алкил, халогеналкил или циклоалкил;

$R^5$  е избран от групата, състояща се от  $C_{1-6}$  алкил, алкинил, халогеналкил, хидроксиалкил, циклоалкил или арил;

$R^6$  е избран от групата, състояща се от водород,  $C_{1-6}$  алкил и  $C(=O)R^7$ ;

$R^7$  е избран от групата, състояща се от  $C_{1-6}$  алкил или циклоалкил,

всеки евентуално заместен с един или повече  $OC(=O)R^8$ ,  $C(=O)OR^8$ ,  $OR^8$ ,  $NR^8R^9$  или  $SR^8$ ;

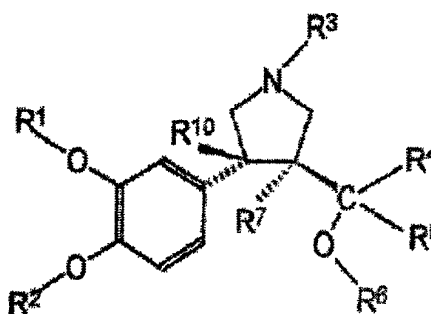
$R^8$  и  $R^9$  са еднакви или различни и са избрани от групата, състояща се от водород,  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил, арил, хетероарил,  $C(=O)-O$ -алкил,  $C(=O)-O$ арил,  $C(=O)$ алкил, алкил $SO_2$ ,  $C(=O)-C_{1-3}$  алкиленарил,  $C(=O)-OC_{1-4}$  алкиленарил,  $C_{1-4}$  алкиленарил или Het или  $R^8$  и  $R^9$  заедно образуват 4-членен до 7-членен пръстен;

$R^{10}$  е избран от групата, състояща се от водород, алкил, халогеналкил или циклоалкил;

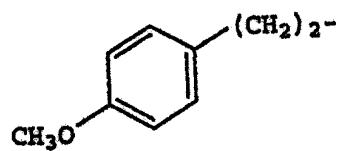
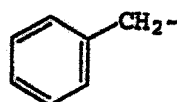
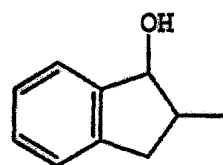
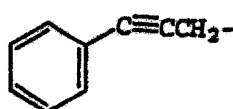
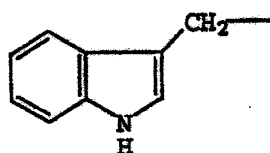
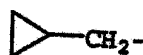
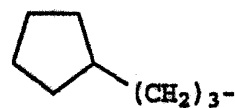
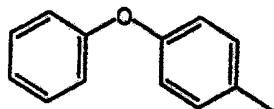
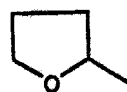
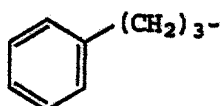
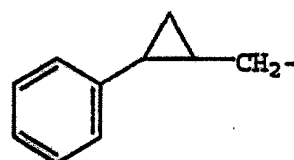
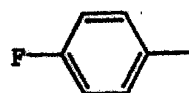
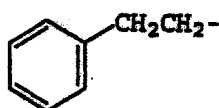
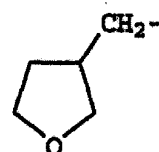
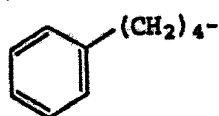
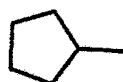
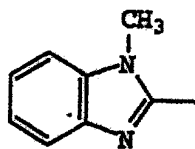
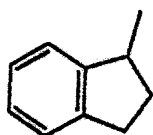
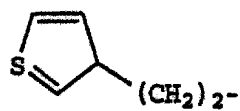
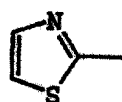
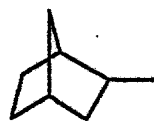
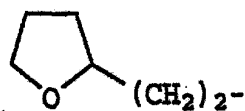
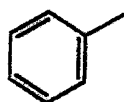
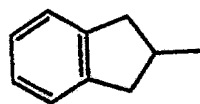
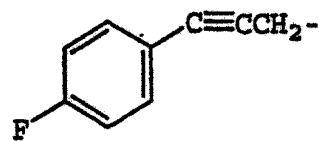
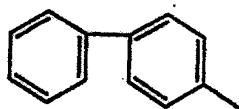
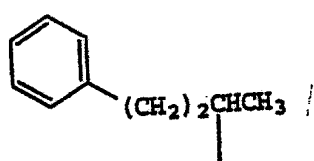
$R^{11}$  е избран от групата, състояща се от алкил, циклоалкил, трифлуорометил, арил, аралкил и  $NR^8R^9$  и

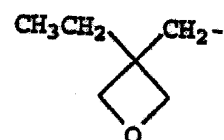
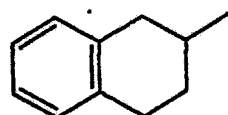
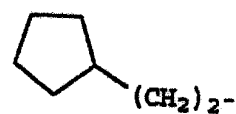
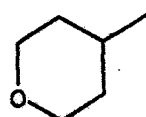
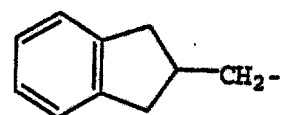
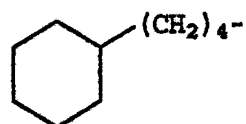
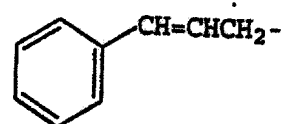
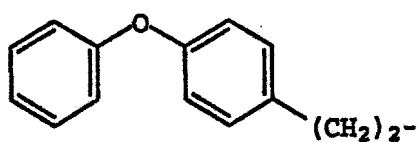
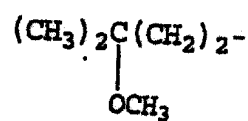
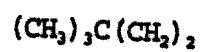
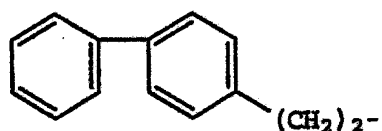
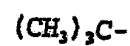
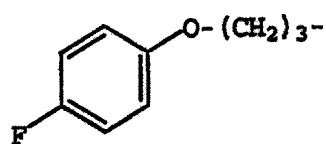
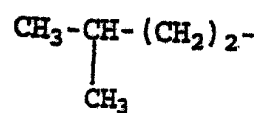
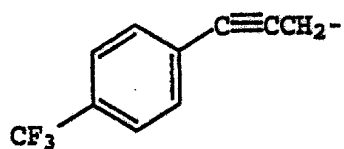
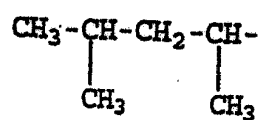
техни соли и солвати.

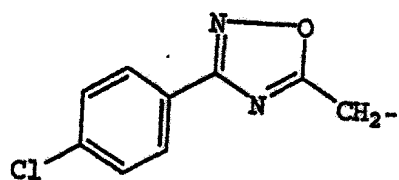
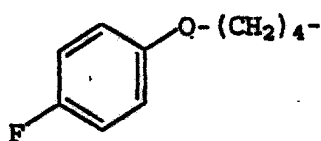
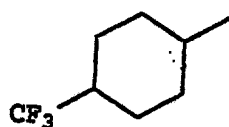
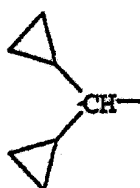
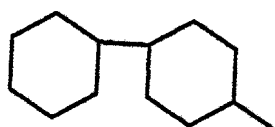
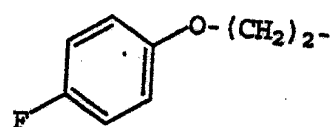
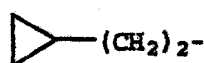
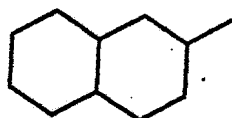
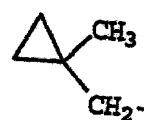
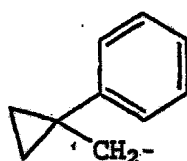
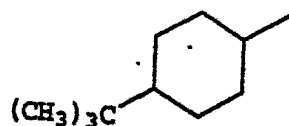
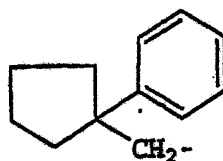
2. Съединение съгласно претенция 1 със структурна формула



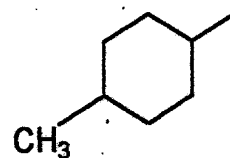
3. Съединение съгласно претенция 1, в която  $R^1$  е избран от групата, състояща се от:



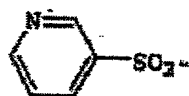
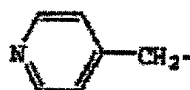
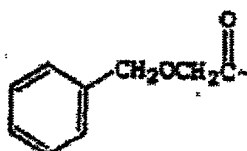
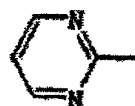
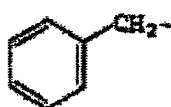
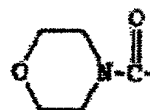
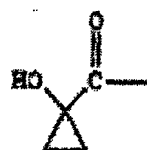
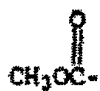


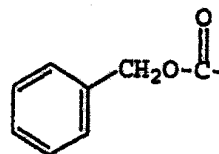
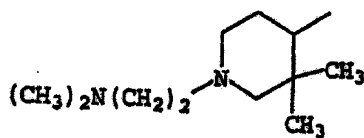
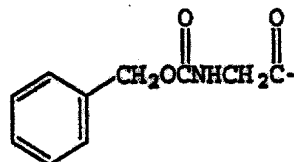
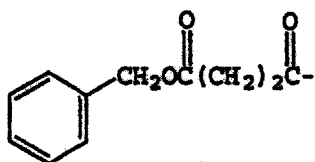
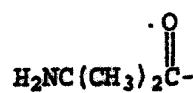
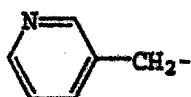
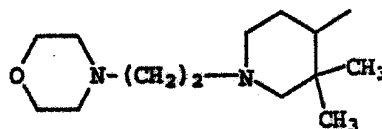
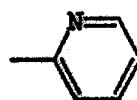
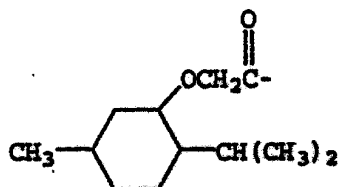
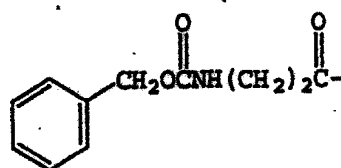
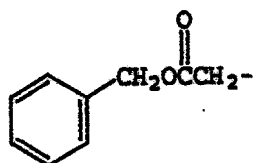
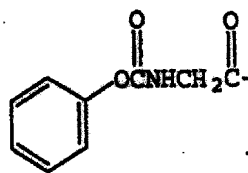
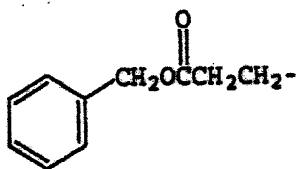


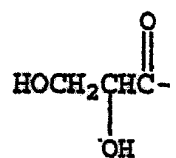
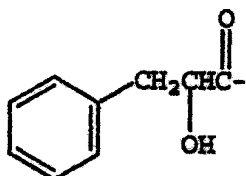
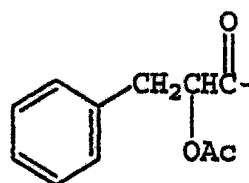
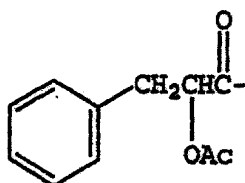
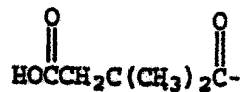
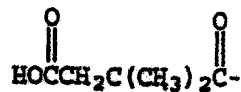
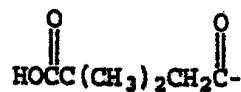
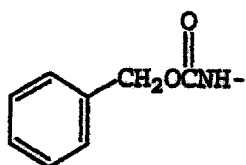
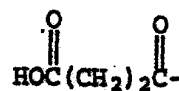
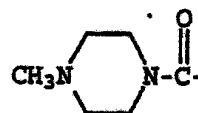
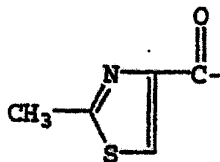
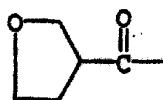
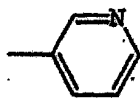
И

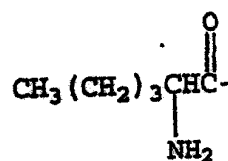
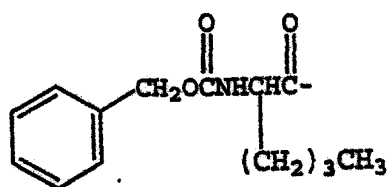
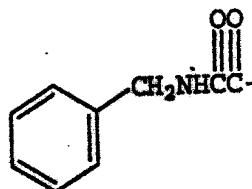
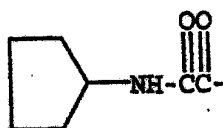
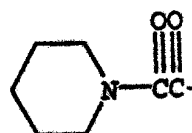
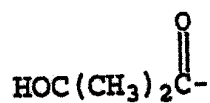
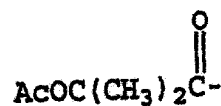
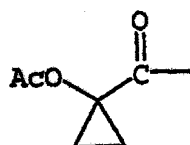
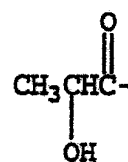
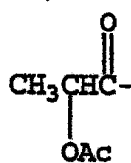
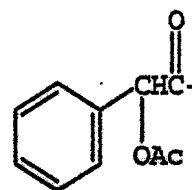
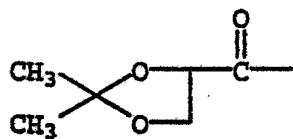


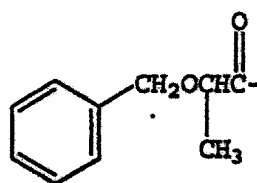
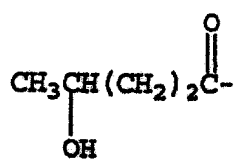
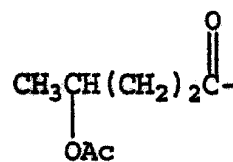
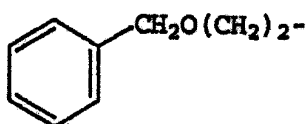
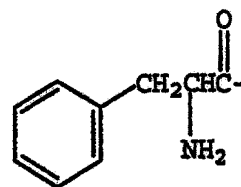
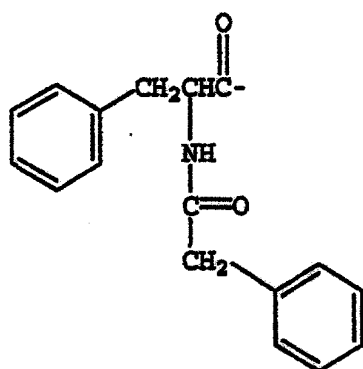
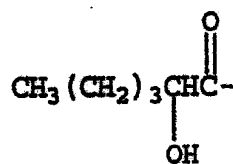
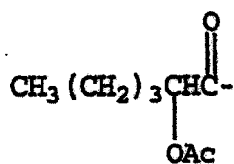
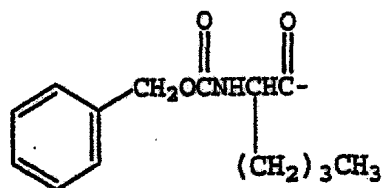
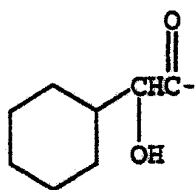
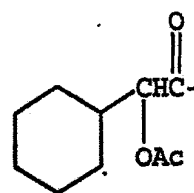
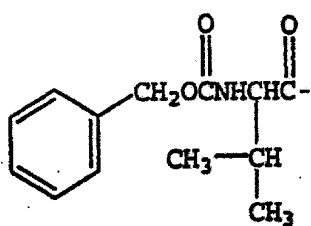
4. Съединение съгласно претенция 1, в което R<sup>3</sup> е избран от групата, състояща се от:

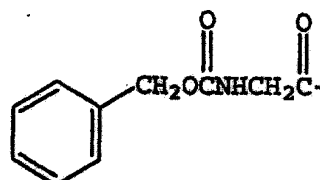
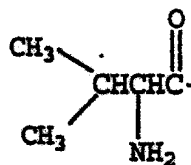
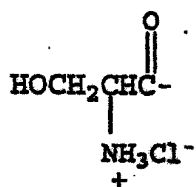
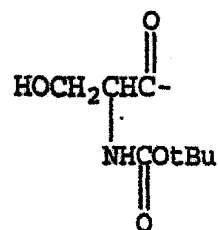
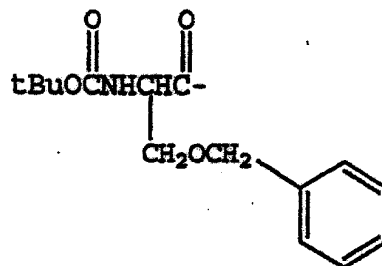
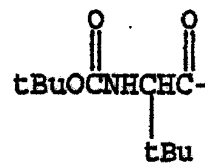


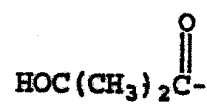
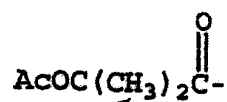
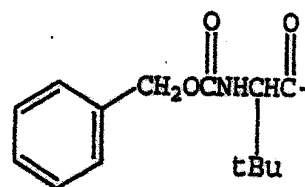
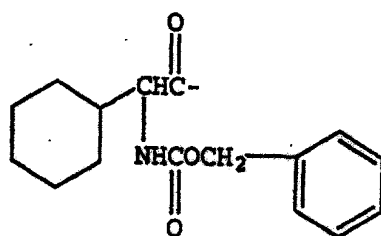
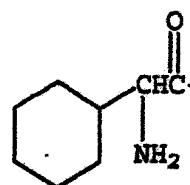
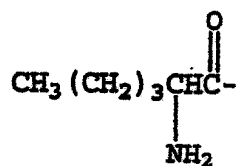
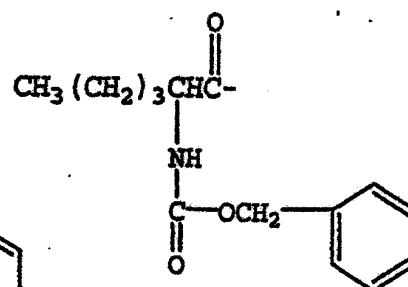
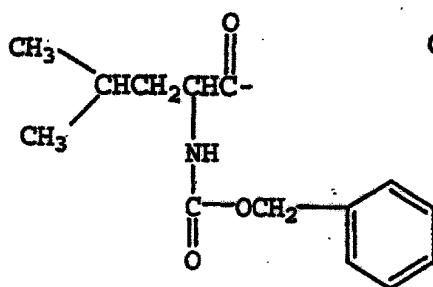
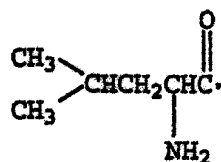
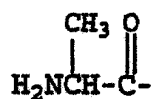
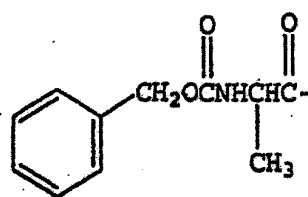
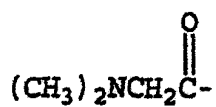


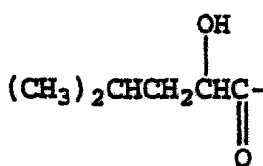
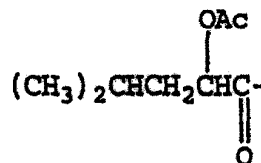
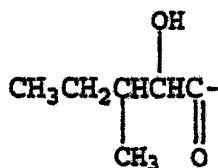
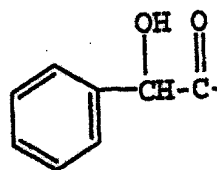
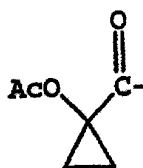
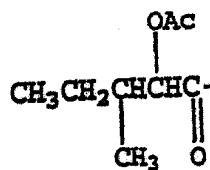
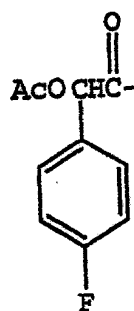




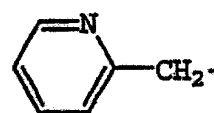








and



5. Съединение съгласно претенция 1, в което  $R^4$  е избран от групата, състояща се от водород, метил, трифлуорометил или циклопропил.

6. Съединение съгласно претенция 1, в което  $R^5$  е  $C_{1-6}$  алкил.

7. Съединение съгласно претенция 1, в което  $R^6$  означава водород, ацетил или бензоил.

8. Съединение съгласно претенция 1, в което  $R^7$  е  $C_{1-6}$  алкил.

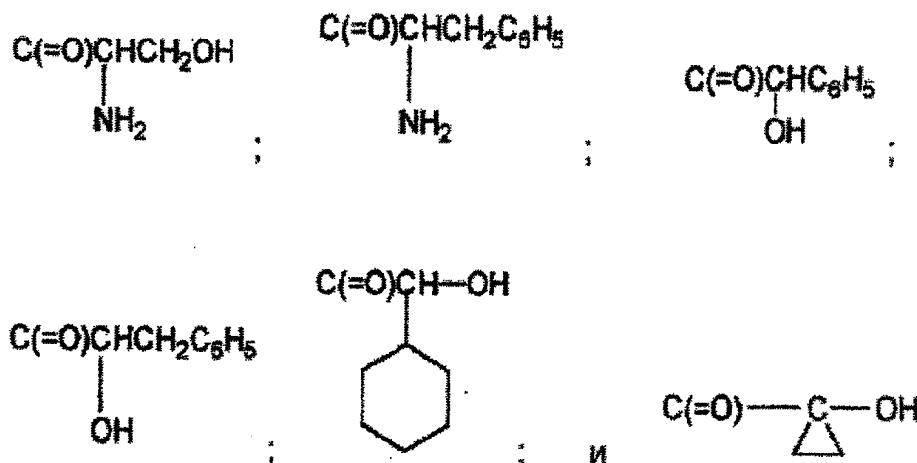
9. Съединение съгласно претенция 1, в което  $R^8$  и  $R^9$  независимо означават водород,  $C_{1-6}$  алкил,  $C(=O)C_{1-3}$  алкиленарил,  $C(=O)O$ арил, арил, хетероарил, Het или циклоалкил, или заед-

но образуват 5- или 6-членен пръстен.

10. Съединение съгласно претенция 1, в което  $R^1$  е избран от групата, състояща се от циклопентил, тетраhydroфурил, инданил, норборнил, фенетил, фенилбутил, метиленициклопропил, метилентетраhydroфуранил, етилендиенил,  $C_{1-4}$  алкиленициклопентил, метиленинданил,  $C_{1-4}$  алкиленфенил, фенилпропаргил, фенилалил, 3-(4-хлорофенил)-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил,  $C_{1-4}$  алкиленфенокси,  $C_{1-4}$  алкиленбифенил,  $C_{1-4}$  алкиленциклохексил, пиранил, с метиленов мост алкил, тетрахидронафтил, декахидронафтил и  $C_{1-6}$  алкил, който е евентуално заместен с един или повече фенил, хидрокси, метокси, метил, етил,

трифлуорометил, флуоро, фенокси, трет.-бутил, метокси, циклопропил и халогенфенил; R<sup>2</sup> е избран от групата, състояща се от метил и дифлуорометил; R<sup>3</sup> е избран от групата, състо-

яща се от CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(=O)CH<sub>2</sub>OH, C(=O)CH(CH<sub>3</sub>)OH, C(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, C(=O)C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)C(=O)OH, C(=O)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(=O)CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, C(=O)CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,



R<sup>4</sup> означава водород; R<sup>5</sup> е метил; R<sup>6</sup> е водород, R<sup>7</sup> е метил; и R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> са независимо избрани от групата, състояща се от водород или C<sub>1-6</sub> алкил или образуват 5- или 6-членен пръстен и R<sup>10</sup> е водород.

11. Съединение съгласно претенция 1, избрано от групата, състояща се от:

метилов естер на 4(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-(1-хидрокси-1-метилетил)-3-метилпиролидин-1-карбоксилна киселина;

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

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

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

метилов естер на транс-3-(1-хидроксиетил)-4[4-метокси-3-(1-метил-3-фенилпропокси)-фенил]-3-метилпиролидин-1-карбоксилна киселина;

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

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

N-3-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-3-оксопропил-(фенилметокси)-карбоксамид;

1-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-3-аминопропан-1-он;

фенилметил 4-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-4-оксобутанат;

4-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-4-оксобутанова киселина;

N-3-[3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксоетил-(фенилметокси)-карбоксамид;

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

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

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

1-[3-((1S)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-[(2S,1R,5R)-5-метил-2-(метилетил)циклохексилокси]-етан-1-он;

3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-

циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-метил-(1,3-тиазол-4-ил) кетон;

3-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-сульфонил\пиридин;

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

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-гидроксиетан-1-он;

метил 2-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксоацетат;

N-2-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-1,1-диметил-2-оксоетил\-(фенилметокси)-карбоксамид;

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

метил-3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинкарбоксилат;

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

3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил 2-метил-(1,3-тиазол-4-ил) кетон;

3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилциклопентил оксолан-3-ил кетон;

N-2-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксоетил\-(фенилметокси)-карбоксамид;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-аминоетан-1-он;

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

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

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

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

метоксифенил)-3-метил-1-(2-пиридил)пиролидин-3-ил]етан-1-ол;

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

метил-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(4-феноксифенокси)-фенил]-3-метилпиролидинкарбоксилат;

метил-3-((1S)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-[4-метокси-3-(4-феноксифенокси)-фенил]-3-метилпиролидинкарбоксилат;

метил-3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-[4-метокси-3-(4-фенилфенокси)-фенил]-3-метилпиролидинкарбоксилат;

метил-3-((1S)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-[4-метокси-3-(4-фенилфенокси)-фенил]-3-метилпиролидинкарбоксилат;

метил-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-феноксифенил]-3-метилпиролидинкарбоксилат;

метил-3-((1S)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-феноксифенил]-3-метилпиролидинкарбоксилат;

метил-3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(4-флуорофенокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинкарбоксилат;

метил-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метил-пиролидинкарбоксилат;

метил-3-((1S)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метил-пиролидинкарбоксилат;

метил-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(4-метокси-3-(1,3-тиазол-2-илокси)фенил)-3-метилпиролидинкарбоксилат;

метил-3-((1S)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(4-метокси-3-(1,3-тиазол-2-илокси)фенил)-3-метилпиролидинкарбоксилат;

метил-3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-бензимидазол-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинкарбоксилат;

метил-3-((1S)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-бензимидазол-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинкарбоксилат;

метил-3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(4-метокси-3-(3-фенилпропокси)-фенил)-3-метилпиролидинкарбоксилат;

метил-3-((1S)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпропокси)-фенил]-3-метилпиролидинкарбоксилат;

метил-3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-[4-метокси-3-(4-фенилбутоксифенил)-3-метилпирилизин-карбоксилат;

метил-3-((1S)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(4-фенилбутокси)-фенил]-3-метил-пиролизин-карбоксилат;

метил-3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-[4-метокси-3-(2-фенилетокси)-фенил]-3-метил-пиролизин-карбоксилат;

метил-3-((1S)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(2-фенилетокси)-фенил]-3-метил-пиролизин-карбоксилат;

(1R)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-1-(2-пиридилметил)пи-ролидин-3-ил]етан-1-ол;

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

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

фенил метил 3-[3-((1R)-1-гидроксиетил)  
(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифе-  
нил)-3-метил-пирролидинил]-пропионат;

3-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-пи-ролидинил]-пропионова киселина;

фенилметил 2-[3-((1R)-1-гидроксиэтил)  
(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифе-  
нил)-3-метил-пирролидинил]-ацетат;

2-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-пи-ролидинил]-оцетна киселина;

2-[(3R)-3-((1R)-1-гидроксиэтил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-пи-ролидинил]-2-оксо-1-фенилэтил ацетат;

1-[(3R)-3-((1R)-1-гидроксиэтил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-пи-ролидинил]-2-гидрокси-2-фенилетан-1-он;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)-(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-пи-ролидинил]-2-фенилметокси)-етан-1-он;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)-(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-пи-ролидинил]-2-гидроксиетан-1-он;

2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)-(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпи-ролидинил]-(1S)-1-метил-2-оксоэтил ацетат;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)-(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпи-

ролидинил]-(2S)-2-гидроксипропан-1-он;

\[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-пи-ролидинил]-карбонил\}-циклопропил ацетат;

3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метил-пи-ролидинил]-гидроксициклопропил кетон;

2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)-(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпи-ролидинил]-1,1-диметил-2-оксоетил ацетат;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)-(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпи-ролидинил]-2-гидрокси-2-метилпропан-1-он;

метил 2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)-  
(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифе-  
нил)-3-метилпиролидинил]-2-оксоацетат;

2-[3-((1R)-1-хидроксиетил)-(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпи-ролидинил]-2-оксо-оцетна киселина;

2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)-(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпи-ролидинил]-2-оксо-ацетамид;

2-((3S,4S)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)-фенил]-3-метоксипиролидин-1-ил]-2-оксо-ацетамид;

2-((3S,4S)-3-((1R)-1-гидроксиэтил)-4-метокси-3-[3-(4-трифлуорометил-фенил)проп-2-инилокси]-фенил)-3-метилпиролидин-1-ил)-2-оксо-ацетамид;

2-[(3S,4S)-4- $\lambda$ 3-[3-(4-флуорофеноксипропоксип)-4-метоксифенил-3-((R)-1-хидроксиетил)-3-метил-пиролидин-1-ил]-2-оксо-ацетамид];

2-[(3S,4S)-4-(3-циклопропилметокси-4-4-метоксифенил)-3-((R)-1-гидроксиетил)-3-метил-пиролидин-1-ил]-2-оксо-ацетамид;

2-[(3S,4S)-3-[(R)-1-гидроксиетил]-4-[3-(индан-2-илокси)-4-метоксифенил]-3-метилпи-  
ролидин-1-ил]-2-оксо-ацетамид;

2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпи-ролидинил]-N-метил-2-оксоацетамид;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпи-ролидинил]-2-пиперидилетан-1,2-дион;

2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпи-ролидинил]-N-циклопентил-2-оксоапетамил;

2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпи-

- ролидинил]-2-оксо-N-бензилацетамид;  
 N-\(1R)-2-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S, 4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпирролидинил]-1-бутил-2-оксоетил\-(фенилметокси)-карбоксамид;  
 (2R)-1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпирролидинил]-2-аминогексан-1-он;  
 N-\(1R)-2-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S, 4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпирролидинил]-1-(метилетил)-2-оксоетил\-(фенилметокси)-карбоксамид;  
 (2R)-1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпирролидинил]-2-амино-3-метилбутан-1-он;  
 2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпирролидинил]-(1S)-1-циклогексил-2-оксоетил ацетат;  
 1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпирролидинил]-(2S)-2-циклогексил-2-гидроксиетан-1-он;  
 1-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпирролидинил]-(2R)-2-циклогексил-2-ацетоксиетан-1-он;  
 (2R)-1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпирролидинил]-2-циклогексил-2-гидроксиетан-1-он;  
 N-\(2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпирролидинил]-(1S)-1-бутил-2-оксоетил\-(фенилметокси)-карбоксамид;  
 1-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпирролидинил]-(2S)-2-аминогексан-1-он;  
 (1R)-2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпирролидинил]-1-бутил-2-оксоетил ацетат;  
 (2R)-1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпирролидинил]-2-гидроксигексан-1-он;  
 N-\(2-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпирролидинил]-(1S)-2-оксо-1-бензилетил\-(фенилметокси)-карбоксамид;  
 1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпирролидинил]-(2S)-2-амино-3-фенилпропан-1-он;  
 N-\(2-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпирролидинил]-2-оксо-1-бензилетил\-(фенилметокси)-карбоксамид;  
 (2R)-1-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпирролидинил]-2-амино-3-фенилпропан-1-он;  
 2-\(3S,4S)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил\2-оксо-1-пропилетил ацетат;  
 1-\(3S,4S)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил\2-гидрокси-пентанон-1-он;  
 1-\(3S,4S)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил\-(2S)-2-(фенилметокси)пропан-1-он;  
 1-\(3S,4S)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил\-(2S)-2-(гидрокси)пропан-1-он;  
 N-((1R)-2-\(3S,4S)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил\1-(трет.-бутил)-2-оксоетил)(трет.-бутоксикарбоксамид;  
 (2R)-1-\(3S,4S)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил\2-амино-3,3-диметилбутан-1-он;  
 N-\(2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпирролидинил]-(1R)-2-оксо-1-[(фенилметокси)-метил]етил\-(трет.-бутоксикарбоксамид;  
 N-\(2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил]-(1S)-2-оксо-1-[(фенилметокси)-метил]етил\-(трет.-бутоксикарбоксамид;  
 N-\(2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил]-(1R)-1-(гидроксиметил)-2-оксоетил-(трет.-бутоксикарбоксамид;  
 1-\(3S,4S)-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил\-(2R)-2-амино-3-гидроксипропан-1-он гидрохлорид;  
 2-\(3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил\-(1S)-1-циклогексил-2-оксо-

етилацетат;

1-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\ (2S)-2-циклогексил-2-гидроксиетан-1-он;

(1R)-2-из-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил-1-циклогексил-2-оксоэтил ацетат;

(2R)-1-13-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил-1-циклогексил-2-гидрокси-етан-1-он;

N-((1R)-2-((1R)-1-гидроксиэтил)  
(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метокси-  
фенил]-3-метилпиролидинил)-1-бутил-2-  
оксоэтил)(фенилметокси)карбоксамид;

(2R)-1-[3-((1R)-1-гидроксиэтил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил]-2-аминогексан-1-ол;

N-((1R)-2-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил)-1-(метилетил)-2-оксоетил)(фенилметокси)карбоксамид;

(2R)-1-3-((1R)-1-гидроксиэтил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-2-амино-3-метилбутан-1-он;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпириди-  
нил]-2-ацетилтиоетан-1-он;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопропил-метокси)-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-ацетилтиоетан-1-он;

1-[3-((1R)-1-гидроксиэтил) (3S,4S)-4-(3-циклопропил-метокси)-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-сулфанилетан-1-он;

N-(2-3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил)-1-(метилетил)-2-оксоетил)-(фенилметокси)карбоксамид;

1-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил)-(2S)-2-аминопропан-1-он;

1- $\lambda$ -(1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропил метокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил)-(2S)-2-[(метилсульфонил)амино]етан-1-он;

1- $\lambda$ -((1R)-1-гидроксиэтил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропил метокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-2- $\lambda$ -[трифлуорометил]-сульфо-

нил]-амино\етан-1-он;

1-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-2-(диметиламино)етан-1-он;

5 N-(2- $\beta$ -((1R)-1-гидроксиэтил)(3S,4S)-4-  
(3-циклопропил метокси)-4-метоксифенил]-3-  
метилпиролидинил(1S)-1-метил-2-(оксоэтил)-  
(фенилметокси) карбоксамид;

1-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-  
10 (циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил)-(2S)-2-аминопропан-1-он;

N-((1R)-2-(3-((1R)-1-гидроксиетил)  
(3S,4S)-4-(3-циклопропилметокси)-4-метокси-  
фенил]-3-метилпиридилил)-1-метил-2-  
15 оксоетил)(фенилметокси)карбоксамид;

(2R)-1-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпирролидинил-2-аминопропан-1-он;

20 N-(2-((1R)-1-гидроксиэтил) (3S,4S)-4-  
[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-  
метилпиридинил)-(1S)-1-(метилэтил)-2-  
оксоэтил)(фенилметокси)карбоксамид;

1-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпириролидинил)-(2S)-2-амино-3-метилбутан-1-он;

N-(2-(3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил)-(1S)-1-(2-метилпропил)-2-оксоетил) (фенилметокси) карбоксамид;

1-3-(((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпириролидинил)-(2S)-2-амино-4-метилпентан-1-он;

35 N-(2-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-  
[3-(циклопропил метокси)-4-метоксифенил]-3-  
метилпиролидинил)-1-(2-метилпропил)-2-  
оксоетил)(фенилметокси)карбоксамид;

(2R)-1-((1R)-1-гидроксиэтил)-3,4,5-  
4-[3-(циклопропил метокси)-4-метоксифенил]-  
3-метилпириролидинил-2-амино-4-метилпентан-1-  
он;

N-(2-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-  
[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-  
метилпирролидинил)-(1S)-1-бутил-2-оксоэтил)-  
(фенилметокси)карбоксамид;

1-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил)-(2S)-2-аминогексан-1-он;

50 N-((1R)-2- $\beta$ -((1R)-1-гидрокси-

етил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-1-метилпиролидинил-(1R)-циклогексил-2-оксоетил)-(фенилметокси)карбоксамид;

(2R)-1-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-2-амино-2-циклогексилетан-1-он;

N-((1R)-2-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-(1S)-циклогексил-2-оксоетил)(фенилметокси)карбоксамид;

1-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-(2S)-2-амино-3,3-диметилбутан-1-он;

1-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(трет.-бугокси-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-2-(фенилметокси)-етан-1-он;

1-[(3R)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-(фенилметокси)-етан-1-он;

2-бензилокси-1-3-((1R)-1-гидроксиетил)-(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(1-метилциклопропилметокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил]етанон;

1-[(3R)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-(4-метокси-3-[(метилциклопропил)метокси]-фенил)-3-метилпиролидинил]-2-гидроксиетан-1-он;

2-бензилокси-1-[(3S,4S)-4-[3-(2-циклопропилетокси)-4-метоксифенил]-3-((1R)-1-гидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]етанон;

1-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(2-циклопропил-етокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-2-гидроксиетан-1-он;

1-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(2-цинсlopентил-етокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил-2-гидроксиетан-1-он;

1-[(3S,4S)-4-[3-(2-циклопентилетокси)-4-метокси-фенил]-3-((1R)-1-гидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-2-гидроксиетанон;

2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(бицикло[4,1,0]хепт-7-ил-метокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]етанон;

1-[4-(S)-[3-(бицикло[4,1,0]хепт-7-ил-метокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-2-гидроксиетанон;

2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(бицикло[4,1,0]гекс-6-илметокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-(1-

(R)-гидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]етанон;

1-[4-(S)-[3-(бицикло[4,1,0]гекс-6-илметокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-2-гидроксиетанон;

2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(4-трет.-бутилциклогексилокси)4-метоксифенил]-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]етанон;

1-[4-(S)-[3-(4-трет.-бутилциклогексилокси)4-метоксифенил]-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-2-гидроксиетанон;

2-бензилокси-1-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(4-метилциклогексилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил]етанон;

2-гидрокси-1-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(4-метилциклогексилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил]етанон;

2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(декагидронафтаден-2-илокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]етанон;

1-[4-(S)-[3-(декагидронафтаден-2-илокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-2-гидроксиетанон;

2-бензилокси-1-[4-(S)-[3-(бициклогексил-4-илокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]етанон;

1-[4-(S)-[3-(бициклогексил-4-илокси)-4-метоксифенил]-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-2-гидроксиетанон;

2-бензилокси-1-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(4-трифлуорометилциклогексилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил]етанон;

2-гидрокси-1-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(4-трифлуорометилциклогексилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил]етанон;

2-бензилокси-1-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(3-метокси-3-метилбутокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил]етанон;

2-гидрокси-1-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(3-метокси-3-метилбутокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил]етанон;

2-бензилокси-1-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-4-(S)-[4-метокси-3-(1-фенилциклопентилметокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-

- ил'етанон;
- 2-гидрокси-1- $\lambda$ 3-(S)-(1-(R)-гидрокси-  
 этил)-4-(S)-[4-метокси-3-(1-фенилциклопентил-  
 метокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил'етанон;
- 2-бензилокси-1- $\lambda$ 3-(S)-(1-(R)-гидрокси-  
 этил)-4-(S)-[4-метокси-3-(1-фенилциклопропил-  
 метокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил'етанон;
- 2-гидрокси-1- $\lambda$ 3-(S)-(1-(R)-гидрокси-  
 этил)-4-(S)-[4-метокси-3-(1-фенилциклопропил-  
 метокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил'етанон;
- 2-бензилокси-1-[3(S,4S)-4-[3-(2-этилок-  
 сетан-3-илметокси)-4-метоксифенил]-3-((1R)-1-  
 гидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-етанон;
- 1-[(3R)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4- $\lambda$ 3-[3-  
 этилоксетан-3-ил)метокси]-4-метоксифенил]-3-  
 метилпиролидинил'-2-гидроксиетан-1-он;
- 2- $\lambda$ 3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-  
 (трет.-бутокс)-4-метоксифенил]-3-метилпиро-  
 лидин-1-ил'-2-оксоэтил ацетат;
- 2-[3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-  
 гидрокси-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-  
 1-ил'-2-оксоэтил ацетат;
- 2-бензилокси-1-[(3S,4S)-4-[3-(2-бифе-  
 нил-4-илетокси)-4-метоксифенил]-3-((R)-1-  
 гидроксиетил)-3-метилпиролидин-1-ил]-етанон;
- 1-[(3S,4S)-4-[3-(2-бифенил-4-илетокси)-  
 4-метоксифенил]-3-((1R)-1-гидроксиетил)-3-ме-  
 тилпиролидин-1-ил]-2-гидроксиетанон;
- 2-[3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-  
 метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-  
 метилпиролидинил'-2-оксоэтил ацетат;
- 2-(3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4- $\lambda$ 3-[3-  
 (4-флуорофенил)проп-2-инилокси]-4-метокси-  
 фенил)-3-метилпиролидинил'-2-оксоэтил ацетат;
- 2- $\lambda$ 3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-  
 (дициклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-  
 метилпиролидинил'-2-оксоэтил ацетат;
- 2-[3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-  
 $\lambda$ 3-(4-хлорофенил)(1,2,4-оксадиазол-5-ил)]ме-  
 токси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-  
 2-оксоэтил ацетат;
- 1- $\lambda$ 3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-  
 метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-  
 метилпиролидинил'-2-гидроксиетан-1-он;
- 1-(3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4- $\lambda$ 3-[3-  
 (4-флуорофенил)проп-2-инилокси]-4-метокси-  
 фенил)-3-метилпиролидинил'-2-гидроксиетан-1-  
 он;
- 1- $\lambda$ 3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-  
 (дициклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-  
 метилпиролидинил'-2-гидроксиетан-1-он;
- 1-[3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4- $\lambda$ 3-  
 $\lambda$ 3-(4-хлорофенил)(1,2,4-оксадиазол-5-ил)]ме-  
 токси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-  
 2-гидроксиетан-1-он;
- 1- $\lambda$ 3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-  
 (3>диметилбутокс)-4-метоксифенил]-3-метил-  
 пиролидинил'-2-(фенилметокси)етан-1-он;
- 1- $\lambda$ 3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-  
 (3,3-диметилбугокс)-4-метоксифенил]-3-метил-  
 пиролидинил'-2-гидроксиетан-1-он;
- 1- $\lambda$ 3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-  
 (циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-ме-  
 тилпиролидинил'-2-(фенилметокси)етан-1-он;
- 1- $\lambda$ 3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-  
 (циклопропил метокси)-4-метоксифенил]-3-ме-  
 тилпиролидинил'-2-гидроксиетан-1-он;
- N-(2- $\lambda$ 3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-  
 [3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-  
 метилпиролидинил'-оксоэтил)(фенилметокси)  
 карбоксамид;
- 1- $\lambda$ 3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-  
 (циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-ме-  
 тилпиролидинил'-2-аминоетан-1-он;
- 2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-  
 (циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-ме-  
 тилпиролидинил'-1,1-диметил-2-оксоэтил ацетат;
- 1- $\lambda$ 3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-  
 (циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-ме-  
 тилпиролидинил'-2-гидрокси-2-метилпропан-1-  
 он;
- 2- $\lambda$ 3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-  
 (циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-ме-  
 тилпиролидинил'(1S)-1-метил-2-оксоэтил ацетат;
- 1- $\lambda$ 3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-  
 (циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-ме-  
 тилпиролидинил'-(2S)-2-гидроксипропан-1-он;
- 2- $\lambda$ 3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-  
 (циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-ме-  
 тилпиролидинил'-2-оксо-1-фенилетил ацетат;
- 1- $\lambda$ 3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-  
 (циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-ме-  
 тилпиролидинил'-2-гидрокси-2-фенилетан-1-он;
- 2- $\lambda$ 3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-  
 (циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-ме-  
 тилпиролидинил'-1-(4-флуорофенил)-2-оксоэтил  
 ацетат;
- 1- $\lambda$ 3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-  
 (циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-ме-

тилпиролидинил\2-(4-флуорофенил)-2-гидроксиетан-1-он;

(\3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\карбонил) циклопропил ацетат;

3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил гидроксициклопропил кетон;

2-\3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\-(1S)-1-(метилпропил)-2-оксо- 10  
етил ацетат;

1-\3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропил метокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\-(2S)-2-гидрокси-3-метилпентан- 15  
1-он;

2-\3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\-(1S)-1-(2-метилпропил)-2-оксо-  
етил ацетат;

1-\3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\-(2S)-2-гидрокси-3-метилпентан- 1-он;

2-\3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\-(1S)-2-оксо-1-бензилетил ацетат;

1-\3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\-(2S)-2-гидрокси-3-фенилпропан-1-он;

(1R)-2-\3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\2-оксо-1-бензилетил ацетат;

((2R)-1-\3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\2-гидрокси-3-фенилпропан-1-он;

2-\3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-(трет.-бутокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\-(1S)-1-метил-2-оксоетил-ацетат;

2-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-гидрокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил\-(1S)-1-метил-2-оксоетил-ацетат;

2-\3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидинил\-(1S)-1-метил-2-оксоетил-ацетат;

1-\3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-

метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидинил\-(2S)-2-гидроксипропан-1-он;

2-(3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-\3-[3-(4-флуорофенил)проп-2-инилокси]-4-метоксифенил\3-метилпиролидинил\2-оксоетил ацетат;

1-(3-((R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-\3-[3-(4-флуорофенил)проп-2-инилокси]-4-метоксифенил\3-метилпиролидинил\-(2S)-2-гидрокси-  
сипропан-1-он;

2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(4-метокси-3-\3-[4-(трифлуорометил)фенил]-проп-2-инилокси\фенил)-3-метилпиролидинил\-(1S)-1-метил-2-оксоетил-ацетат;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(4-метокси-3-\3-[4-(трифлуорометил)фенил]-проп-2-инилокси\ фенил)-3-метилпиролидинил\-(2S)-2-гидроксипропан-1-он;

2-[3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-(3-\3-[4-(хлорофенил)(1,2,4-оксадиазол-5-ил)]метокси\4-метокси-фенил)-3-метилпиролидинил\-(1S)-1-метил-2-оксоетил-ацетат;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-\3-[4-(хлорофенил) (1,2,4-оксадиазол-5-ил)] метокси\4-метокси-фенил)-3-метилпиролидинил\-(2S)-2-гидроксипропан-1-он;

2-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-1-(4-флуорофенил)-2-оксоетил ацетат;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-1-(4-флуорофенил)-2-гидроксиетан-1-он;

2-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-1-метил-2-оксоетил ацетат;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-гидроксипропан-1-он;

2-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-индан-2-ил-окси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-1,1-диметил-2-оксоетил ацетат;

1-[3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-гидрокси-2-метилпропан-1-он;

метил (3R)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-(трет.-бугокси)-4-метоксифенил]-метилпиролидин-карбоксилат;

- 2-гидрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-гидрокси-  
етил)-4-метокси-3-[2-(тетрагидрофуран-2-  
ил)етокси]фенил)-3-метилпиридин-1-ил)  
етанон;
- 2-гидрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-гидрокси-  
етил)-4-[4-метокси-3-(тетрагидрофуран-3-илме-  
токси)фенил]-3-метилпиридин-1-ил) етанон;
- метил (3R)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-  
((3S)-оксолан-3-илокси)-4-метоксифенил]-3-ме-  
тилпиридин-карбоксилат;
- метил (3R)-3-((1R)-1-гидроксиетил)-4-[3-  
((3R)-оксолан-3-илокси)-4-метоксифенил]-3-  
метилпиридин-карбоксилат;
- метил 3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-  
3-[2-(4-флуорофенокси)етокси]-4-метоксифе-  
нил)-3-метилпиридин-карбоксилат;
- метил 3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-  
3-[3-(4-флуорофенокси)пропокси]-4-метокси-  
фенил)-3-метилпиридин-карбоксилат;
- метил 3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-  
(4-метокси-3-проп-2-инилоксифенил)-3-метил-  
пиридинкарбоксилат;
- метил 3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-  
(3-бут-2-инилокси-4-метоксифенил)-3-метил-  
пиридинкарбоксилат;
- метил 3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4S)-4-  
[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-  
3-метилпиридинкарбоксилат;
- метил 3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-  
3-[3-(4-флуорофенил)проп-2-инилокси]-4-ме-  
токсифенил)-3-метилпиридин-карбоксилат;
- 1-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-  
метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-  
метилпиридинил)-2-ацетилтиоетан-1-он;
- 1-3-((1R)-1-гидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-  
метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-  
метилпиридинил)-2-сулфанилетан-1-он;
- трет.-бутилов эстер на 2-[(3S,4S)-3-(R)-  
1-гидроксиетил)-4-(3-гидрокси-4-метокси-  
фенил)-3-метилпиридинил]-2-оксо-етил)кар-  
баминова киселина;
- 2-амино-1-((3S,4S)-3-((1R)-1-гидрокси-  
етил)-4-метокси-3-[3-(4-трифлуорометил)п-  
роп-2-инилокси]фенил)-3-метилпиридин-1-  
ил)етанон;
- метил 2-3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,4-  
S)-4-[3-(трет.-бутокси)-4-метоксифенил]-3-ме-  
тилпиридинил)-2-оксоацетат;
- метил 2-3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,-  
4S)-4-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпи-
- ролидинил]-2-оксоацетат;
- метил 2-3-((1R)-1-гидроксиетил) (3S,-  
4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси-  
)фенил]-3-метилпиридинил)-2-оксоацетат;
- метилов эстер на 4-(3-циклопропилметок-  
си-4-метоксифенил)-3-(1,2-дихидроетил)-3-ме-  
тилпиридин-1-карбоксилна киселина;
- [4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-  
метоксифенил)-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-3-  
метилпиридин-1-ил]-(2,2-диметил-[1,3]диок-  
солан-4-(S)-ил)-метанон;
- 1-[4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-  
метоксифенил)-3-(S)-(1-(R)-гидроксиетил)-3-  
метилпиридин-1-ил]-2-(S)-3-дихидроксипро-  
пан-1-он;
- (R)-2,3-дихидрокси-1-((3S,4S)-3-(R)-1-  
гидроксиетил)-4-[3-(индан-2-илметокси)-4-ме-  
токсифенил]-3-метил-пиридин-1-ил)пропан-1-  
он;
- (R)-1-[(3S,4S)-4-3-[3-(4-флуорофенокси-  
)пропокси]-4-метоксифенил]-3-((R)-1-гидрокси-  
етил)-3-метил-пиридин-1-ил]-2,3-дихидропро-  
пан-1-он;
- 1-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-  
1-((3S,4S)-3-((R)-гидроксиетил)-4-метокси-  
3-[3-(4-трифлуорометилфенил)проп-2-инилок-  
си]фенил)-3-метил-пиридин-1-ил) метанон;
- (R)-2,3-дихидрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-  
гидроксиетил)-4-метокси-3-[3-(4-трифлуоро-  
метилфенил)проп-2-инилокси]фенил)-3-метилпи-  
ридин-1-ил) пропан-1-он;
- 2-бензилокси-((3S,4S)-3-(R)-1-гидрокси-  
етил)-4-[4-метокси-3-(2-тиофен-3-ил-етокси)фе-  
нил]-3-метил-пиридин-1-ил)етанон;
- 2-гидрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-гидрокси-  
етил)-4-[4-метокси-3-((R)-2-фенилциклопропил-  
метокси)фенил]-3-метилпиридин-1-ил) етанон;
- 1-[(3S,4S)-4-[3-(3-циклопентилпропокси)-  
4-метокси-фенил]-3-((R)-1-гидроксиетил)-  
3-метилпиридин-1-ил] 2-гидроксиетанон;
- 2-гидрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гидрок-  
сиетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпропокси)фе-  
нил]-3-метилпиридин-1-ил) етанон;
- 2-гидрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гидрок-  
сиетил)-4-[3-(1-гидроксииндан-2-илокси)-4-  
метоксифенил]-3-метилпиридин-1-ил) етанон;
- 2-гидрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гидрок-  
сиетил)-4-метокси-3-[2-метоксифенил)еток-  
си]фенил)-3-метилпиридин-1-ил) етанон;
- 2-гидрокси-1-((3S,4S)-3-((R)-1-гидрок-

сиетил)-4-[4-метокси-3-((R)-2-метилциклопропилметокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил\етанол;

1-(R)-[1-(бензилоксиетил)-4-(S)-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-(S)-метилпиролидин-3-ил]-етанол;

1-(R)-[4-(S)-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-1-(2-хидроксиетил)-3-(S)-метилпиролидин-3-ил]-етанол;

2-бензилокси-1-[(S)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(S)-хидроксиметил-3-метилпиролидин-1-ил]етанол;

1-(2-бензилоксиацетил)-4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-метоксифенил)-3-(S)-метилпиролидин-3-карбалдехид;

1-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-1-[(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-(3-хидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидин-1-ил]метанол;

1-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-1-[(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-(4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил)-3-метилпиролидин-1-ил]метанол;

(R)-2,3-дихидрокси-1-[(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-(4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил)-3-метилпиролидин-1-ил]пропан-1-он;

1-((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-1-[(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-(3-хидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидин-1-ил]метанол;

1-((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-1-[(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-(4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил)-3-метилпиролидин-1-ил]метанол;

(S)-2,3-дихидрокси-1-[(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-(4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил)-3-метилпиролидин-1-ил]пропан-1-он;

(S)-1-бензил-2-[(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-(4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил)-3-метилпиролидин-1-ил]-2-оксоетилов естер на оцетна киселина;

(S)-2-хидрокси-1-[(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-(4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил)-3-метилпиролидин-1-ил]-3-фенилпропан-1-он;

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

и

трет.-бутилов естер на 2-[(3S,4S)-3-((R)-1-хидроксиетил)-4-(3-хидрокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидин-1-ил]-2-оксоетил\карбамина киселина.

12. Съединение съгласно претенция 1, подбрано от групата, състояща се от:

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

фенилметил 4-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксобутанат;

N-3-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-3-оксопропил-(фенилметокси)-карбоксамид;

N-2-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-оксоетил-(фенилметокси)-карбоксамид;

1-[3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-индан-2-илокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидинил]-2-хидроксиетан-1-он;

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

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

метил 3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидин-карбоксилат;

метил 3-((1R)-1-хидроксиетил) (3R,4R)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-метилпиролидин-карбоксилат;

метил 3-((1R)-1-хидроксиетил)(3S,4S)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпропокси)фенил]-3-метилпиролидин-карбоксилат;

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

1-[(3S,4S)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил]-2-хидроксипентан-1-он;

1-[(3S,4S)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[3-(циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил]-2-амино-3-хидроксипропан-1-он хидрохлорид;

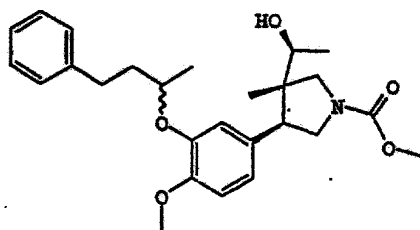
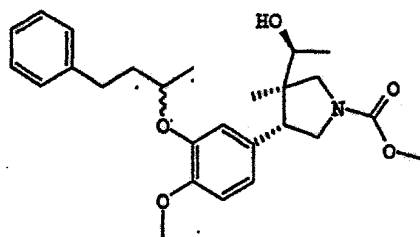
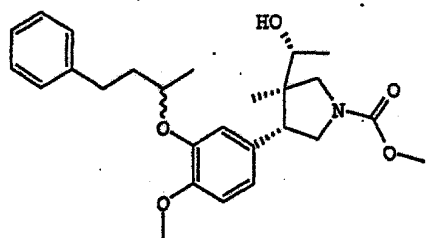
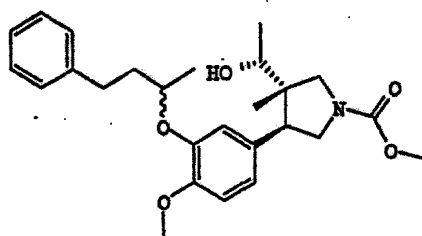
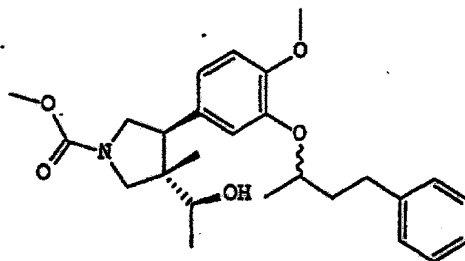
1-3-((1R)-1-хидроксиетил) (3S,4S)-4-[3-

(циклопропил метокси)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидинил]-2-хидрокси-2-фенилетан-1-он;

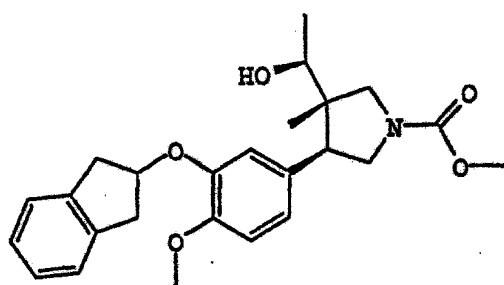
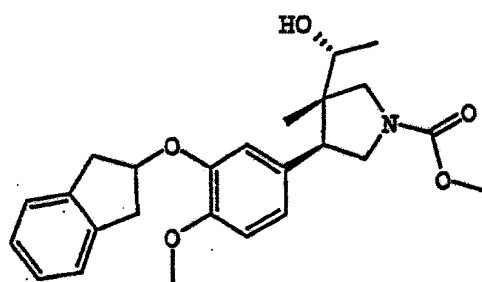
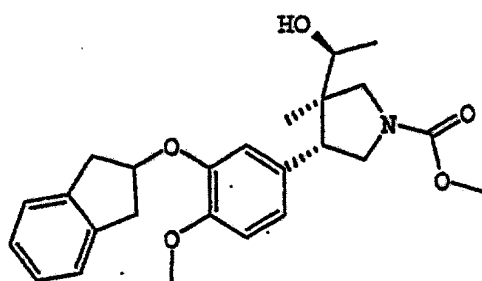
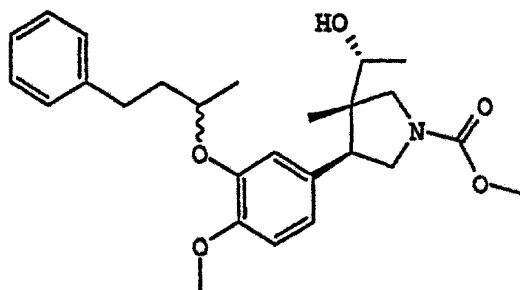
(S)-2,3-дихидрокси-1-[(3S,4S)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил]пропан-1-он и

(S)-2,3-дихидрокси-1-[(3S,4S)-3-((1R)-1-хидроксиетил)-4-[4-метокси-3-(3-фенилпроп-2-инилокси)фенил]-3-метилпиролидин-1-ил]пропан-1-он.

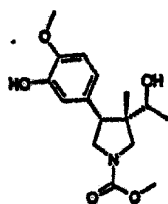
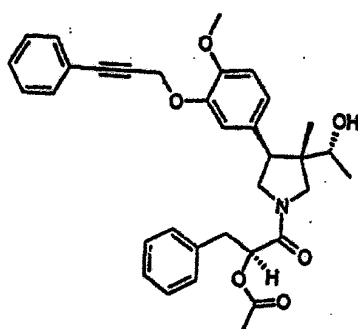
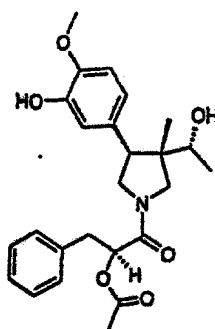
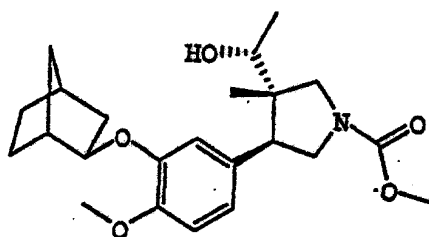
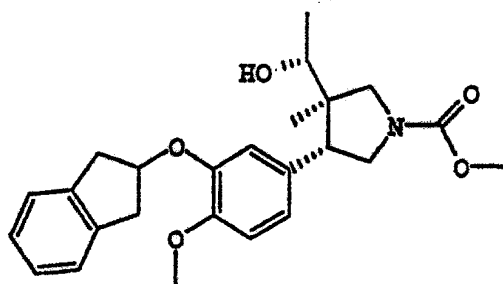
13. Съединение съгласно претенция 1, избрано от групата, състояща се от:

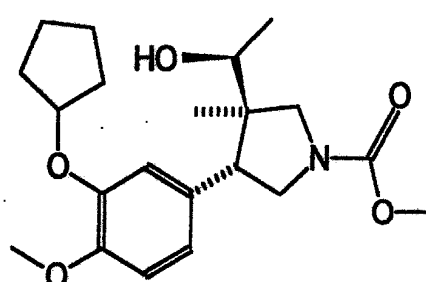
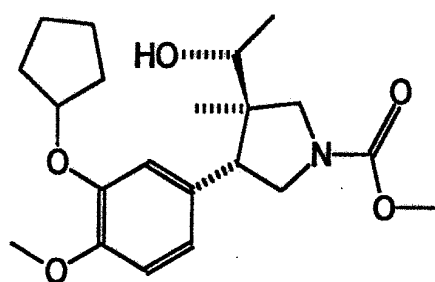
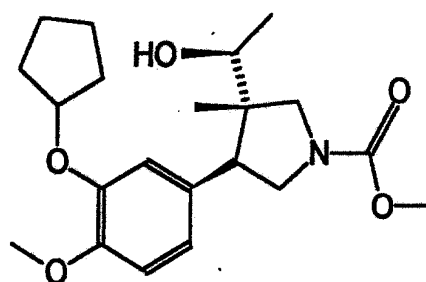
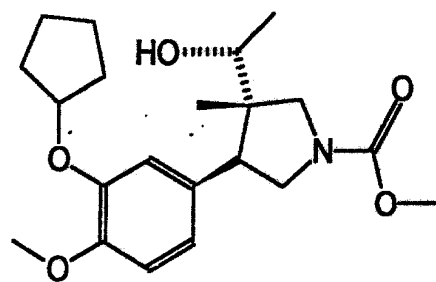


65892 B1

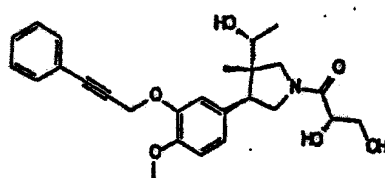
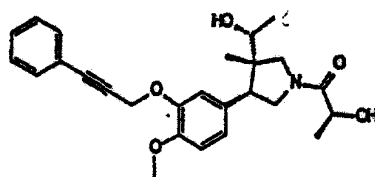


65892 B1

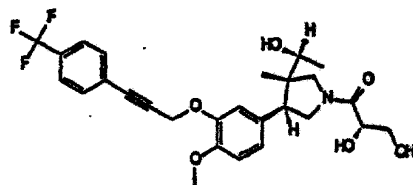
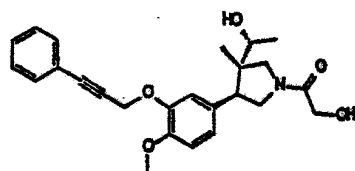
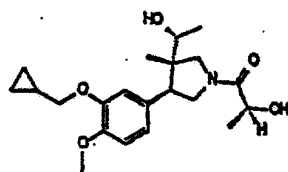
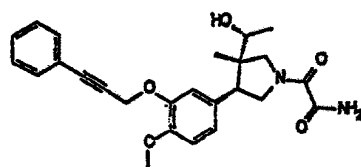
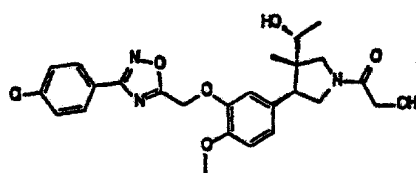
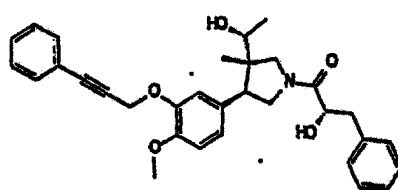
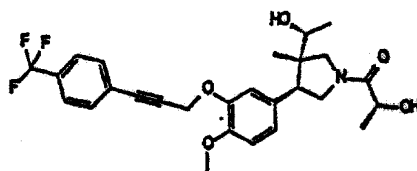
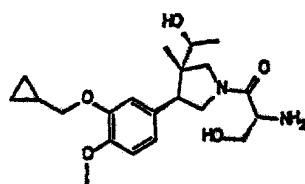


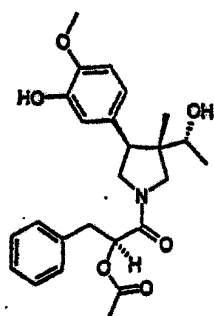
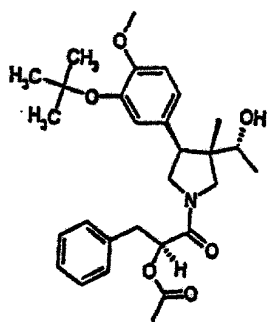
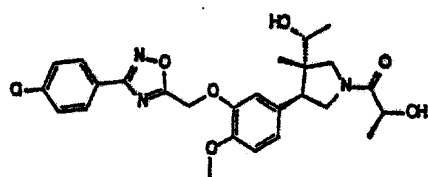
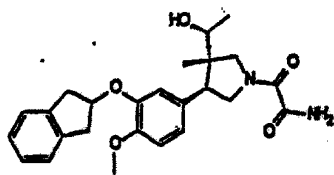


14. Съединение съгласно претенция 1, избрано от групата, състояща се от:

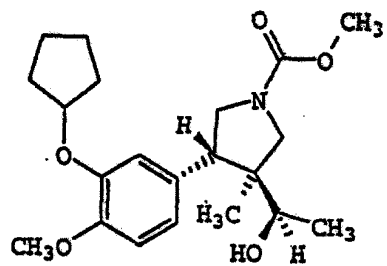


65892 B1





M



15. Съединение съгласно претенция 1, при-  
тежаващо  $IC_{50}$  по отношение на човешки реком-  
бинантен PDE4 от около 700 pM до около 15  
microM.

16. Съединение съгласно претенция 1, при-  
тежаващо PBL/TNFалфа  $EC_{50}$  от около 1 nM до  
около 20 microM.

17. Съединение съгласно претенция 1, при-  
тежаващо  $IC_{50}$  по отношение на човешки реком-  
бинантен PDE4 от около 700 pM до около 15  
microM и PBL/TNFалфа  $EC_{50}$  от около 1 nM до  
около 20 microM.

18. Съединение съгласно претенция 1, при-  
тежаващо  $IC_{50}$  по отношение на човешки реком-  
бинантен PDE4 от около  $100 \times 10^{-9}$  M или по-  
малко.

19. Съединение съгласно претенция 1, при-  
тежаващо  $IC_{50}$  по отношение на човешки реком-  
бинантен PDE4 от около  $50 \times 10^{-9}$  M или по-малко.

20. Съединение съгласно претенция 1, при-  
тежаващо PBL/TNFалфа  $EC_{50}$  от около  $500 \times 10^{-9}$   
M или по-малко.

21. Съединение съгласно претенция 1, при-  
тежаващо PBL/TNFалфа  $EC_{50}$  от около  $100 \times 10^{-9}$   
M или по-малко.

22. Съединение съгласно претенция 1, при-  
тежаващо  $IC_{50}$  по отношение на човешки реком-  
бинантен PDE4 от около  $100 \times 10^{-9}$  и PBL/  
TNFалфа  $EC_{50}$  от около  $500 \times 10^{-9}$  M или по-  
малко.

23. Съединение съгласно претенция 1, при-  
тежаващо  $IC_{50}$  по отношение на човешки реком-  
бинантен PDE4 от около  $50 \times 10^{-9}$  и PBL/TNFал-  
фа  $EC_{50}$  от около  $100 \times 10^{-9}$  M или по-малко.

24. Съединение съгласно претенция 1, в ко-  
ето  $R^3$  е избран от групата, състояща се от  
водород,  $C_{1-4}$  алкиленарил или  $C(=O)C_{1-3}$   
аликиленОС<sub>1-3</sub>-алкиленарил.

25. Съединение съгласно претенция 24,  
подбрано от групата, състояща се от:

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

2-[1-бензил-4-(S)-(3-циклопропилметок-  
си-4-метоксифенил)-3-(S)-метилпиролидин-3-  
ил]пропан-2-ол

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

2-бензилокси-1-[4-(S)-(3-циклопропилме-  
токси-4-метоксифенил)-3-(1-хидрокси-1-метил-

етил)-3-(S)-метилпиролидин-1-ил]етанон

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

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

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

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

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

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

1-R-[1-бензил-4-S-(3-терт-бутоксид-4-ме-  
токсифенил)-3-S-метилпиролидин-3-ил]етанол

3-[1-бензил-4-(S)-(3-циклопропилметок-  
си-4-метоксифенил)-3-(S)-метилпиролидин-3-  
карбонил]-4-(R)-фенилоксазолидин-2-он

1-[1-бензил-4-(S)-(3-циклопропилметок-  
си-4-метоксифенил)-3-(S)-метилпиролидин-3-  
ил]етанол

(1R)-1-[(3S,4S)-4-[3-(циклопропилметок-  
си)-4-метоксифенил]-3-метилпиролидин-3-ил]-  
етан-1-ол

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

(1S)-1-[(3S,4S)-4-(3-циклопентилокси-4-  
метоксифенил)-3-метилпиролидин-3-ил]етан-1-  
ол

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

(1R)-1-[(3R)-4-[3-(терт-бутоксид-4-меток-  
сифенил)-3-метил-1-бензилпиролидин-3-  
ил]етан-1-ол

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

[4-(S)-(3-циклопропилметокси-4-меток-  
сифенил)-3-(S)-метилпиролидин-3-ил]метанол

26. Фармацевтичен състав, характери-  
зиращ се с това, че включва съединение съгласно  
която и да е от предходните претенции, фарма-  
цевтично приемлив носител и евентуално второ  
противовъзпалително лечебно средство.

27. Състав съгласно претенция 26, характеризиращ се с това, че второто противовъзпалително средство е способно да се насочва към TNF $\alpha$ .

28. Съединение съгласно която и да е от претенции от 1 до 25 или състав съгласно която и да е от претенции 26 или 27, за използване при лечение.

29. Съединение или състав съгласно претенция 28, характеризиращи се с това, че терапията съдържа лечение на бозайник със състояние, при което инхибирането на cAMP-специфични PDE е от лечебна полза.

30. Съединение или състав съгласно претенция 28, характеризиращи се с това, че терапията съдържа модулиране на cAMP нива в бозайник.

31. Съединение или състав съгласно претенция 29, характеризиращи се с това, че състоянието е алергична, автоимунна, възпалителна или артритна болест или дерматит.

32. Съединение или състав съгласно претенция 29, характеризиращи се с това, че състоянието е ревматоиден артрит, остеоартрит, подагрен артрит или спондилит.

33. Съединение или състав съгласно претенция 29, характеризиращи се с това, че състоянието е тироидно свързана офталмопатия, болестта на Behcet, сепсис, септичен шок, ендотоксичен шок, грамнегативен сепсис, грамполозитивен сепсис, токсичен шоков синдром, алергичен конюнктивит, вернален конюнктивит или еозинофиличен гранулом.

34. Съединение или състав съгласно претенция 29, характеризиращи се с това, че състоянието е астма, хроничен бронхит, алергичен ринит, дихателен дистресов синдром при възрастни, хронично белодробно възпалително заболяване, хронично обструктивно белодробно заболяване, силикоза или белодробна саркоидоза.

35. Съединение или състав съгласно претенция 29, характеризиращи се с това, че състоянието е реперфузионно увреждане на миокардата, мозъчно или на крайниците като мозъчно или гръбначно-мозъчно увреждане, дължащо се на травма.

36. Съединение или състав съгласно претенция 29, характеризиращи се с това, че състоянието е фиброза, келоидно образуване или об-

разуване на цикатрисова тъкан.

37. Съединение или състав съгласно претенция 29, характеризиращи се с това, че състоянието е системен lupus erythematosus, нарушение във връзка с отхвърляне на трансплантат, реакция на присадка по отношение на приемник или алогографтно отхвърляне.

38. Съединение или състав съгласно претенция 29, характеризиращи се с това, че състоянието е хроничен гломерулонефрит, нефропатия поради тип 2 диабет, възпалително чревно заболяване, болестта на Crohn или улцеративен колит.

39. Съединение или състав съгласно претенция 29, характеризиращи се с това, че състоянието е пролиферативно лимфоцитно заболяване или левкемия.

40. Съединение или състав съгласно претенция 29, характеризиращи се с това, че състоянието е възпалителна дерматоза, атопичен дерматит, псориаза или уртикария.

41. Съединение или състав съгласно претенция 29, характеризиращи се с това, че състоянието е кардиомиопатия, застойна сърдечна недостатъчност, атеросклероза, пирексия, кахексия, вторична кахексия към инфекция или злокачественост, вторична кахексия към синдрома на придобитата имунна недостатъчност, ARC, церебрална малария, остеопороза, костна резорбционна болест, треска и миалгия поради инфекция, еректилна дисфункция, мъжка или женска стерилност, diabetes insipidus, нарушения в централната нервна система, страх или стресова реакция, церебрална исхемия, забавена дискинезия, болестта на Паркинсон или предменструален синдром.

42. Съединение или състав съгласно претенция 29, характеризиращи се с това, че състоянието е депресия или мултиинфарктна деменция.

43. Съединение или състав съгласно претенция 42, характеризиращи се с това, че включва допълнително второ антидепресантно лечение.

44. Съединение или състав съгласно претенция 43, характеризиращи се с това, че второто антидепресантно лечение е избрано от група, състояща се от електроконвулсивна процедура, моноамин оксидазен инхибитор, селекционен отново поемащ инхибитор на норепинефрин.

45. Съединение или състав съгласно претенция 29, характеризиращи се с това, че състо-

янието е затлъстяване.

46. Съединение или състав съгласно претенция 45, характеризиращи се с това, че терапията включва допълнително прилагане на PDE3 инхибитор.

47. Съединение или състав съгласно претенция 29, характеризиращи се с това, че бозайникът проявява минимални вредни за централната нервна система странични ефекти.

48. Съединение или състав съгласно претенция 29, характеризиращи се с това, че бозайникът е свободен от вредни за централната нервна система странични ефекти.

49. Съединение или състав съгласно претенция 29, характеризиращи се с това, че бозайникът проявява минимална еметична реакция.

50. Съединение или състав съгласно претенция 29, характеризиращи се с това, че бозайникът е свободен от еметична реакция.

51. Съединение или състав съгласно претенция 28, характеризиращи се с това, че терапията съдържа намаляване на TNF нивата в бозайник.

52. Съединение или състав съгласно претенция 28, характеризиращи се с това, че терапията включва потискане на възпалителното клетъчно активиране в бозайник.

53. Съединение или състав съгласно претенция 28, характеризиращи се с това, че терапията включва инхибиране на PDE4 функцията на бозайник.

54. Използване на съединение съгласно която и да е претенция от 1 до 25 или състав съгласно която и да е претенция 26 или 27 за производството на лекарство средство за лечение на бозайник със състояние, при което инхибирането на cAMP-специфични PDE е от лечебна полза.

55. Използване на съединение съгласно която и да е претенция от 1 до 25 или състав съгласно която и да е претенция от 26 до 27 за производството на лекарство средство за модулиране на cAMP нива в бозайник.

56. Използване съгласно претенция 54, характеризиращо се с това, че състоянието е алергична, автоимунна, възпалителна или артритна болест или дерматит.

57. Използване съгласно претенция 54, характеризиращо се с това, че състоянието е ревматоиден артрит, остеоартрит, подагрен артрит или

спондилит.

58. Използване съгласно претенция 54, характеризиращо се с това, че състоянието е тироидно свързана офталмопатия, болестта на Behcet, сепсис, септичен шок, ендотоксичен шок, грамнегативен сепсис, грампозитивен сепсис, токсичен шок синдром, алергичен конюнктивит, вернален конюнктивит или еозинофиличен гранулом.

59. Използване съгласно претенция 54, характеризиращо се с това, че състоянието е астма, хроничен бронхит, алергичен ринит, дихателен дистресов синдром при възрастни, хронично белодробно възпалително заболяване, хронично обструктивно белодробно заболяване, силикоза или белодробна саркоидоза.

60. Използване съгласно претенция 54, характеризиращо се с това, че състоянието е реперфузионно увреждане на миокардата, мозъчно или на крайниците като мозъчно или гръбначно-мозъчно увреждане, дължащо се на травма.

61. Използване съгласно претенция 54, характеризиращо се с това, че състоянието е фиброза, келоидно образуване или образуване на цикатрисова тъкан.

62. Използване съгласно претенция 54, характеризиращо се с това, че състоянието е системен lupus erythematosus, нарушение във връзка с отхвърляне на транспланта, реакция на присадка по отношение на приемник или алогографтно отхвърляне.

63. Използване съгласно претенция 54, характеризиращо се с това, че хроничен гломерулонефрит, нефропатия поради тип 2 диабет, възпалително чревно заболяване, болестта на Crohn или улцеративен колит.

64. Използване съгласно претенция 54, характеризиращо се с това, че състоянието е пролиферативно лимфоцитно заболяване или левкемия.

65. Използване съгласно претенция 54, характеризиращо се с това, че състоянието е възпалителна дерматоза, атопичен дерматит, псориаза или уртикария.

66. Използване съгласно претенция 54, характеризиращо се с това, че състоянието е кардиомиопатия, застойна сърдечна недостатъчност, атеросклероза, пирексия, кахексия, вторична кахексия към инфекция или злокачест-

веност, вторична кахексия към синдрома на придобитата имунна недостатъчност, ARC, церебрална малария, остеопороза, костна резорбционна болест, треска и миалгия поради инфекция, еректилна дисфункция, мъжка или женска стерилност, diabetes insipidus, нарушения в централната нервна система, страх или стресова реакция, церебрална исхемия, забавена дискинезия, болестта на Паркинсон или предменструален синдром.

67. Използване съгласно претенция 54, характеризиращо се с това, че състоянието е депресия или мултиинфарктна деменция.

68. Използване съгласно претенция 67, характеризиращо се с това, че терапията включва допълнително второ антидепресантно лечение.

69. Използване съгласно претенция 68, характеризиращо се с това, че второто антидепресантно лечение е избрано от група, състояща се от електроконвулсивна процедура, моноамин оксидазен инхибитор, селекционен отново поемащ инхибитор на норепинефрин.

70. Използване съгласно претенция 54, характеризиращо се с това, че състоянието е затлъстяване.

71. Използване съгласно претенция 70, характеризиращо се с това, че етапът на лечение на бозайника допълнително включва прилагане на PDE3 инхибитор.

72. Използване съгласно претенция 54, характеризиращо се с това, че бозайникът проявява минимални вредни за централната нервна система странични ефекти.

73. Използване съгласно претенция 54, характеризиращо се с това, че бозайникът е свободен от вредни за централната нервна система странични ефекти.

74. Използване съгласно претенция 54, характеризиращо се с това, че бозайникът проявява минимална еметична реакция.

75. Използване съгласно претенция 54, характеризиращо се с това, че бозайникът е свободен от еметична реакция.

76. Използване на съединение съгласно която и да е претенция от 1 до 25 или състав съгласно която и да е претенция 26 или 27 за производството на лекарствено средство за намаляване на TNF нивата на бозайник.

77. Използване на съединение съгласно която и да е претенция от 1 до 25 или състав съгласно която и да е претенция 26 или 27 за производството на лекарствено средство за потискане на възпалителното клетъчно активиране в бозайник.

78. Използване на съединение съгласно която и да е претенция от 1 до 25 или състав съгласно която и да е претенция 26 или 27 за производството на лекарствено средство за инхибиране на PDE4 функцията в бозайник.

Издание на Патентното ведомство на Република България  
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р. Курукафова

Пор. № 65872

Тираж: 40 СР