



(19) **UA** (11) **76 590** (13) **C2**
(51) МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20040907424, 07.03.2003

(24) Дата начала действия патента: 15.08.2006

(30) Приоритет: 22.11.2002 US 60/428,415

(46) Дата публикации: 15.08.2006 C07C 235/20
20060101AFI20060718RHUA C07C
235/10 20060101ALI20060718RHUA
C07B 61/00
20060101CLI20060718RHUA C07D
213/61 20060101ALI20060718RHUA
C07D 213/40
20060101ALI20060718RHUA C07D
235/10 20060101ALI20060718RHUA
A61K 31/165
20060101CLI20060718RHUA A61K
31/435 20060101CLI20060718RHUA
A61K 31/505
20060101CLI20060718RHUA A61P
25/00 20060101CLI20060718RHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/US03/07039, 20030307

(72) Изобретатель:

Хегманн Уилльям К., US,
Лин Линус С., US,
Шах Шреник К., US,
Гутхиконда Равиндра Н., US,
Кви Хонгбо, US,
Чанг Линда Л., US,
Лиу Пинг, US,
Армстронг Хелен М., US,
Джуэлл Джеймс П., US,
Ланза Томас Дж., мл., US

(73) Патентовладелец:

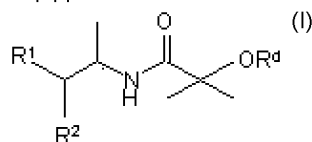
МЕРК ЭНД КО., ИНК., US

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИДЫ, КОТОРЫЕ ДЕЙСТВУЮТ НА РЕЦЕПТОР КАННАБИНОИД-1

(57) Реферат:

Соединения структурной формулы I являются антагонистами и/или обратными агонистами рецептора каннабиноида-1 (CB1) и полезные для лечения, предупреждения и подавления заболеваний, которые опосредствуются рецептором CB1. Соединения данного изобретения полезны как лекарственные средства, которые действуют на центральную нервную систему, лекарственные средства при лечении психоза, ухудшения памяти, нарушений познавательной способности, мигрени, невропатии, нейро-воспалительных расстройств, включая рассеянный склероз и синдром Гийена-Барре, и воспалительные осложнения вирусного энцефалита, церебральных сосудистых нарушений и травмы головы, беспокойных состояний, стресса, эпилепсии, болезни Паркинсона, двигательных расстройств и

шизофрении. Соединения также полезны для лечения злоупотребления веществами, которые вызывают зависимость, для лечения ожирения или нарушений питания, а также для лечения астмы, запора, хронической псевдо-обструкции кишечника и цирроза печени.



Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2006, N 8, 15.08.2006. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **76 590** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE
STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

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

(21), (22) Application: 20040907424, 07.03.2003
(24) Effective date for property rights: 15.08.2006
(30) Priority: 22.11.2002 US 60/428,415
(46) Publication date: 15.08.2006C07C 235/20
20060101AFI20060718RHUA C07C
235/10 20060101ALI20060718RHUA
C07B 61/00
20060101CLI20060718RHUA C07D
213/61 20060101ALI20060718RHUA
C07D 213/40
20060101ALI20060718RHUA C07D
235/10 20060101ALI20060718RHUA
A61K 31/165
20060101CLI20060718RHUA A61K
31/435 20060101CLI20060718RHUA
A61K 31/505
20060101CLI20060718RHUA A61P
25/00 20060101CLI20060718RHUA

(86) PCT application:
PCT/US03/07039, 20030307

(72) Inventor:
HAGMANN WILLIAM K., US,
LIN LINUS S., US,
SHAH SHRENIK K., US,
GUTHIKONDA RAVINDRA N., US,
QI HONGBO, US,
CHANG LINDA L., US,
LIU PING, US,
ARMSTRONG HELEN M., US,
JEWELL JAMES P., US,
JR THOMAS J. LANZA, US

(73) Proprietor:
MERCK & CO., INC., US

(54) **SUBSTITUTED AMIDES ACTING ON RECEPTOR OF CANNABINOID-1**

(57) Abstract:
Novel compounds of the structural formula (I) are antagonists and/or inverse agonists of the Cannabinoid-1 (CB1) receptor and are useful in the treatment, prevention and suppression of diseases mediated by the CB 1 receptor. The compounds of the present invention are useful as centrally acting drugs in the treatment of psychosis, memory deficits, cognitive disorders, migraine, neuropathy, neuro-inflammatory disorders including multiple sclerosis and Guillain-Barre syndrome and the inflammatory sequelae of viral encephalitis, cerebral vascular accidents, and head trauma, anxiety disorders,

stress, epilepsy, Parkinson s disease, movement disorders, and schizophrenia. The compounds are also useful for the treatment of substance abuse disorders, the treatment of obesity or eating disorders, as well as the treatment of asthma, constipation, chronic intestinal pseudo-obstruction, and cirrhosis of the liver.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2006, N 8, 15.08.2006. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **76 590** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:

20040907424, 07.03.2003

(24) Дата набуття чинності: 15.08.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 22.11.2002 US 60/428,415

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.08.2006C07C 235/20
20060101AFI20060718RHUA C07C
235/10 20060101ALI20060718RHUA
C07B 61/00
20060101CLI20060718RHUA C07D
213/61 20060101ALI20060718RHUA
C07D 213/40
20060101ALI20060718RHUA C07D
235/10 20060101ALI20060718RHUA
A61K 31/165
20060101CLI20060718RHUA A61K
31/435 20060101CLI20060718RHUA
A61K 31/505
20060101CLI20060718RHUA A61P
25/00 20060101CLI20060718RHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:

PCT/US03/07039, 20030307

(72) Винахідник(и):

Хегманн Уіллъям К., US,
Лін Лінус С., US,
Шах Шренік К., US,
Гутхіконда Равіндра Н., US,
Кві Хонгбо , US,
Чанг Лінда Л., US,
Ліу Пінг , US,
Армстронг Хелен М., US,
Джуелл Джеймс П., US,
Ланза Томас Дж., мол., US

(73) Власник(и):

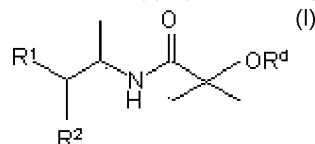
МЕРК ЕНД КО., ІНК., US

(54) ЗАМІЩЕНІ АМІДИ, ЩО ДІЮТЬ НА РЕЦЕПТОР КАНАБІНОЇД-1

(57) Реферат:

Сполуки структурної формули I є антагоністами і/або зворотними агоністами рецептора канабіноїду-1 (CB1) і корисні для лікування, попередження і пригнічення захворювань, що опосередковуються рецептором CB1. Сполуки даного винаходу корисні як лікарські засоби, що діють на центральну нервову систему, лікарські засоби при лікуванні психозу, погіршення пам'яті, порушень пізнавальної здатності, мігрені, невралгії, нейро-запальних розладів, включаючи розсіяний склероз і синдром Г'єна-Барє, і запальні ускладнення вірусного енцефаліту,

церебральних судинних порушень і травми голови, неспокійних станів, стресу, епілепсії, хвороби Паркінсона, рухових розладів і шизофренії. Сполуки також корисні для лікування зловживання речовинами, що викликають залежність, для лікування ожиріння або порушень харчування, а також для лікування астми, запору, хронічної псевдо-обструкції кишечника і цирозу печінки.



Опис винаходу

Марихуану (*Cannabis sativa* L.) та її похідні використовують протягом століть для медичних цілей і розваг. Встановлено, що основним активним інгредієнтом у марихуані та гашиші є Δ^9 -тетрагідроканабінол (Δ^9 -THC). Докладне дослідження виявило, що біологічна дія Δ^9 -THC та інших членів сімейства канабіноїду здійснюється через два спарених рецептори G-білка, які називаються CB1 і CB2. Рецептор CB1 виявлений головним чином у центральній і периферичній нервових системах та у меншій мірі у деяких периферичних органах. Рецептор CB2 виявлений переважно у лімфоїдних тканинах і клітинах. Було ідентифіковано три ендогенних ліганди для рецептора канабіноїду, похідні арахідонової кислоти (анандамід, 2-арахідоноїлгліцерин і 2-арахідонілгліцерин простий ефір). Кожний є агоністом з активностями подібними до Δ^9 -THC, включаючи заспокоєння, гіпотермію, нерухомість кишечника, антинотицепцію, анальгезію, катаlepsію, протиблювотну дію і стимуляцію апетиту.

Гени для відповідних рецепторів канабіноїду були зруйновані у мишей. Миші з видаленим CB1-рецептором виглядали нормальними і фертильними. Вони були резистентними до дії Δ^9 -THC і демонстрували сильне зменшення посилюючих властивостей морфіну і тяжкості абстинентного синдрому. Вони також демонстрували знижену рухову активність і гіпоальгезію. Надмірний вплив Δ^9 -THC може приводити до переїдання, психозу, гіпотермії, втрати пам'яті і заспокоєння. У наш час у клінічних дослідженнях для лікування порушень харчування є, щонайменше, один модулятор CB1, що характеризується як зворотний агоніст або антагоніст, N-(1-піперидиніл)-5-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-метилпіразол-3-карбоксамід (SR141716A). Все ще зберігається потреба у сильніючих низькомолекулярних модуляторах CB1, які мали б фармакокінетичні і фармакодинамічні властивості, придатні для застосування як фармацевтичні засоби для людини.

Лікування астми модуляторами рецептора CB1 (такими як зворотні агоністи CB1) підтверджується виявленням того, що пресинаптичні рецептори канабіноїду CB1 опосередковують інгібування вивільнення норадреналіну (у легенях морських свинок) (Eur. J. of Pharmacology, 2001, 431 (2), 237-244).

Лікування цирозу печінки модуляторами рецептора CB1 підтверджується виявленням того, що модулятор рецептора CB1 може змінювати низький кров'яний тиск на протилежний, що спостерігається у щурів з цирозом печінки, викликаним тетрахлоридом вуглецю, і зменшує підвищений мезентеріальний кровотік і тиск у ворітній вені (Nature Medicine, 2001, 7 (7), 827-832).

Патенти США 5624941 і 6028084, заявки PCT №№ WO98/43636 і WO98/43635 і заявка EPO №EP-658546 розкривають заміщені піразоли, що мають активність проти рецепторів канабіноїду.

Заявки PCT №№ WO98/31227 і WO98/41519 також розкривають заміщені піразоли, що мають активність проти рецепторів канабіноїду.

Заявки PCT №№ WO98/37061, WO00/10967 і WO00/10968 розкривають сульфонаміди простих діарилінових ефірів, що мають активність проти рецепторів канабіноїду.

Заявки PCT №№ WO97/29079 і WO99/02499 розкривають алкоксиізоіндолони і алкоксихінолони, як такі, що мають активність проти рецепторів канабіноїду.

Патент США 5532237 розкриває похідні N-бензоїліндолу, що мають активність проти рецепторів канабіноїду.

Патенти США 4973587, 5013837, 5081122 і 5112820, 5292736 розкривають похідні аміноалкіліндолу, як такі, що мають активність проти рецепторів канабіноїду.

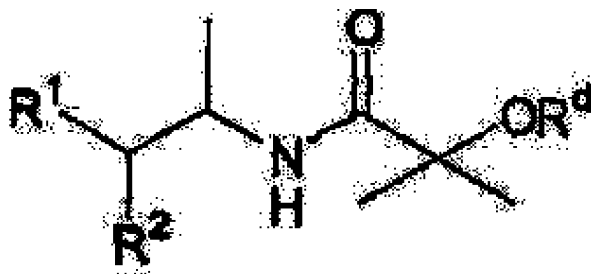
Публікація PCT WO01/58869 розкриває піразоли, піроли та імідазол як модулятори рецептора канабіноїду, корисні для лікування респіраторних і нереспіраторних пов'язаних з активацією лейкоцитів розладів.

Публікації PCT WO01/64632, 01/64633 і 01/64634, передані Aventis, відносяться до похідних азетидину як антагоністів канабіноїду.

Schultz, E.M., et al. J. Med. Chem. 1967, 10, 717 і Pines, S.H. et al. J. Med. Chem. 1967, 10, 725 розкривають малеамінові кислоти, що впливають на холестерин плазми та екскрецію пеніциліну.

Сполуки даного винаходу є модуляторами рецептора канабіноїду-1 (CB1) і корисні для лікування, попередження і придушення захворювань, що опосередковуються рецептором канабіноїду-1 (CB1). Зокрема, сполуки даного винаходу є антагоністами або зворотними агоністами рецептора CB1. Винахід відноситься до застосування вказаних сполук для модуляції рецептора канабіноїду-1 (CB1). Як такі, сполуки даного винаходу корисні як лікарські засоби, що діють на центральну нервову систему при лікуванні психозу, погіршення пам'яті, порушень пізнавальної здатності, мігрені, невропатії, нейро-запальних розладів, включаючи розсіяний склероз і синдром Г'єєна-Барє, і запальні ускладнення вірусного енцефаліту, церебральних судинних порушень і травми голови, неспокійних станів, стресу, епілепсії, хвороби Паркінсона, рухових розладів і шизофренії. Сполуки також корисні для лікування зловживання речовинами, що викликають залежність, зокрема, опіатами, алкоголем, марихуаною і ніотином. Сполуки також корисні для лікування порушень харчування шляхом інгібування надмірного приймання їжі і ожиріння, що є результатом цього, і пов'язаних з ним ускладнень. Сполуки також корисні для лікування запору і хронічної кишкової псевдо-обструкції, а також для лікування астми і цирозу печінки.

Даний винахід відноситься до нових заміщених амідів загальної формули I:



та їх фармацевтично прийнятних солей, які є антагоністами і/або зворотними агоністами рецептора канабіноїду-1 (CB1) і корисні для лікування, попередження та придушення захворювань, що опосередковуються рецептором канабіноїду-1 (CB1). Винахід відноситься до застосування вказаних нових сполук для селективної антагонізації рецептора канабіноїду-1 (CB1). Як такі, сполуки даного винаходу корисні як лікарські засоби, що діють на центральну нервову систему при лікуванні психозу, погіршення пам'яті, порушень пізнавальної здатності, мігрені, невротії, нейро-запальних розладів, включаючи розсіяний склероз і синдром Г'єна-Барє, і запальні ускладнення вірусного енцефаліту, церебральних судинних порушень і травми голови, неспокійних станів, стресу, епілепсії, хвороби Паркінсона, рухових розладів і шизофренії. Сполуки також корисні для лікування зловживання речовинами, що викликають залежність, зокрема, опіатами, алкоголем, марихуаною і нікотинном, включаючи припинення паління. Сполуки також корисні для лікування ожиріння або порушень харчування, пов'язаних з надмірним прийманням їжі, і пов'язаних з цим ускладнень. Сполуки також корисні для лікування запору і хронічної кишкової псевдо-обструкції. Сполуки також корисні для лікування цирозу печінки. Сполуки також корисні для лікування астми.

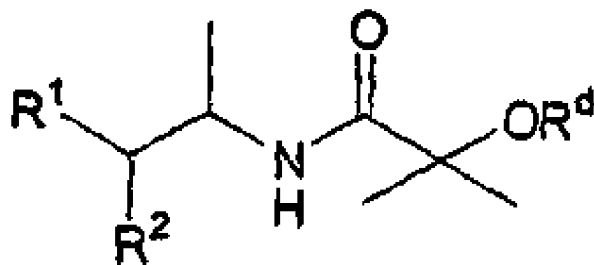
Даний винахід також відноситься до лікування вказаних станів і застосування сполук даного винаходу для виготовлення лікарського засобу, корисного при лікуванні вказаних станів. Даний винахід відноситься також до лікування вказаних станів шляхом комбінації сполук формули I та інших доступних у наш час фармацевтичних засобів.

Винахід також відноситься до нових сполук структурної формули I.

Винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять одну зі сполук як активний інгредієнт.

Винахід додатково відноситься до способів одержання сполук даного винаходу.

Сполуки, що використовуються у способах даного винаходу, представлені сполукою структурної формули I:



або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R^1 вибраний з:

- (1) циклогетероалкілу,
- (2) арилу,
- (3) гетероарилу і
- (4) $-\text{NR}^a\text{R}^c$;

де арил і гетероарил необов'язково заміщені одним-трьма замісниками, незалежно вибраними з R^b ; R^2 вибраний з:

- (1) C_{1-10} алкілу,
- (2) C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкілу,
- (3) арил- C_{1-4} алкілу і
- (4) гетероарил- C_{1-4} алкілу;

де кожний циклоалкіл, арил і гетероарил необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з R^b;

кожний R^a незалежно вибраний з:

- (1) водню,
- (2) метилу і
- (3) -CF₃;

кожний R^b незалежно вибраний з:

- (1) галогену,
- (2) ціано,
- (3) трифторметилу,
- (4) трифторметокси,
- (5) C₁₋₃ алкілокси і
- (6) C₁₋₃ алкілу;

R^c незалежно вибраний з:

- (1) водню,
- (2) C₁₋₆ алкілу,
- (3) арилу,
- (4) гетероарилу,
- (5) арилметилу і
- (6) гетероарилметилу,

кожний R^c може бути незаміщений або заміщений одним-трьома замісниками, вибраними з R^h;

R^d незалежно вибраний з:

- (1) циклоалкілу,
- (2) арилу і
- (3) гетероарилу,

кожний R^d може бути незаміщений або заміщений одним-трьома замісниками, вибраними з R^h;

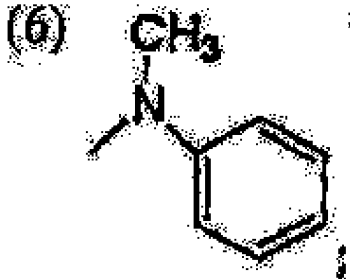
кожний R^h незалежно вибраний з:

- (1) галогену,
- (2) C₁₋₃ алкілу,
- (3) -CN і
- (4) -CF₃,

де, коли піридинльні групи є незаміщеними на азоті, вони можуть бути необов'язково представлені як N-оксид.

В одному варіанті за даним винаходом R¹ вибраний з:

- (1) фенілу,
- (2) піридилу,
- (3) індолілу,
- (4) 7-азаіндолілу,
- (5) тіофенілу і
- (6)

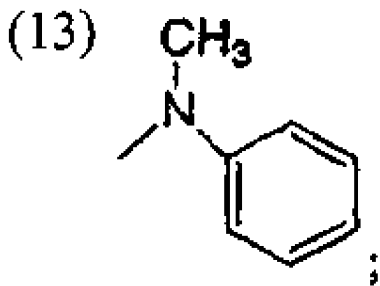


де кожний арил і гетероарил необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з R^b, і кожний піридил необов'язково представлений як N-оксид.

В одному класі даного варіанту за даним винаходом R¹ вибраний з:

- (1) фенілу,
- (2) 3-ціанофенілу,
- (3) 3-метилфенілу,
- (4) 3,5-дифторфенілу,
- (5) 3-піридилу,
- (6) 5-хлор-3-піридилу,
- (7) 5-метил-3-піридилу,
- (8) 5-ціано-3-піридилу,
- (9) 1-оксидо-5-ціано-3-піридилу,
- (10) 1-індолілу,
- (11) 7-аза-індол-N-ілу,
- (12) 2-тіофенілу і

(13)



У підкласі даного класу за даним винаходом R^1 означає 5-ціано-3-піридил.

В іншому варіанті за даним винаходом R^2 вибраний з:

- (1) C_{1-3} алкілу,
- (2) C_{3-6} циклоалкілметилу,
- (3) фенілметилу,
- (4) гетероарилметилу,

де кожний циклоалкіл, феніл і гетероарил необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з R^b .

В одному класі даного варіанту за даним винаходом R^2 вибраний з:

- (1) C_{1-6} алкілу,
- (2) C_{4-6} циклоалкілметилу,
- (3) фенілметилу,
- (4) піридилу,

де кожний циклоалкіл, феніл і гетероарил необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з R^b .

У підкласі даного класу за даним винаходом R^2 вибраний з:

- (1) 2-метилпропілу,
- (2) н-пентилу,
- (3) циклобутилметилу,
- (4) циклопентилметилу,
- (5) циклогексилметилу,
- (6) бензилу,
- (7) 4-хлорбензилу,
- (8) 4-метилбензилу,
- (9) 4-фторбензилу,
- (10) 4-метоксибензилу і
- (11) (5-хлор-2-піридил)метилу.

В одному варіанті за даним винаходом кожний R^a незалежно вибраний з:

- (1) водню,
- (2) метилу і
- (3) $-CF_3$.

В одному класі даного варіанту за даним винаходом, кожний R^a незалежно вибраний з:

- (1) водню і
- (2) метилу.

В одному варіанті за даним винаходом кожний R^b незалежно вибраний з:

- (1) галогену,
- (2) ціано,
- (3) C_{1-3} алкілокси і
- (4) C_{1-3} алкілу.

В одному класі даного варіанту за даним винаходом, кожний R^b незалежно вибраний з:

- (1) фтору,
- (2) хлору,
- (3) бромиду,
- (4) йоду,
- (5) ціано,
- (6) метокси і
- (7) метилу.

В одному підкласі даного класу кожний R^b незалежно вибраний з:

- (1) фтору,
- (2) хлору,
- (3) ціано,
- (4) метокси і
- (5) метилу.

В одному варіанті за даним винаходом кожний R^c незалежно вибраний з:

- (1) водню,
- (2) C₁₋₆ алкілу,
- (3) фенілу,
- (4) піридилу,
- (5) бензилу і
- (6) піридилметилу;

кожний R^c може бути незаміщений або заміщений замісником, вибраним з R^h.

В одному класі R^c означає феніл.

В одному варіанті за даним винаходом R^d вибраний з:

- (1) C₄₋₆ циклоалкілу,
- (2) арилу і
- (3) гетероарилу,

де R^d може бути незаміщений або заміщений одним або двома замісниками, вибраними з R^h.

В одному класі за даним винаходом R^d вибраний з:

- (1) фенілу,
- (2) піридилу і
- (3) піримідилу,

де R^d може бути незаміщений або заміщений одним або двома замісниками, вибраними з R^h.

В одному підкласі за даним винаходом R^d вибраний з:

- (1) фенілу,
- (2) 4-хлорфенілу,
- (3) 3-хлорфенілу,
- (4) 3,5-дифторфенілу,
- (5) 3,5-дихлорфенілу,
- (6) 2-піридилу,
- (7) 5-хлор-2-піридилу,
- (8) 6-метил-2-піридилу,
- (9) 5-трифторметил-2-піридилу,
- (10) 4-трифторметил-2-піридилу,
- (11) 4-трифторметил-2-піримідилу і
- (12) 6-трифторметил-4-піримідилу.

В іншому підкласі за даним винаходом R^d означає 5-трифторметил-2-піридил.

В одному варіанті за даним винаходом кожний R незалежно вибраний з:

- (1) галогену,
- (2) C₁₋₃ алкілу,
- (3) -CN і
- (4) -CF₃.

В одному класі за даним винаходом кожний R^h незалежно вибраний з:

- (1) фтору,
- (2) хлору,
- (3) метилу,
- (4) -CN і
- (5) -CF₃.

Конкретні нові сполуки, які можуть бути використані у способах, застосуваннях і композиціях даного винаходу включають:

- (1) N-[3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(4-хлорфенілокси)-2-метилпропанамід;
- (2) N-[3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(2-піридилокси)-2-метилпропанамід;
- (3) N-[3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-(3-піридил)пропіл]-2-(4-хлорфенілокси)-2-метилпропанамід;
- (4) N-[3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(3,5-дифторфенілокси)-2-метилпропанамід;
- (5) N-[3-(4-хлорфеніл)-2-феніл-1-метилпропіл]-2-(3,5-дихлорфенілокси)-2-метилпропанамід;
- (6) N-[3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(3-хлорфенілокси)-2-метилпропанамід;
- (7) N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-метилпропіл]-2-(2-піридилокси)-2-метилпропанамід;
- (8) N-[3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(5-хлор-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;
- (9) N-[3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(6-метил-піридилокси)-2-метилпропанамід;
- (10) N-[3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(фенілокси)-2-метилпропанамід;
- (11) N-[3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(5-трифторметилпіридилокси)-2-метилпропанамід;
- (12) N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3-піридил)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;
- (13)

N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3-ціанофеніл)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;

N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(5-хлор-3-піридил)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;

N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(5-метил-3-піридил)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;

(16) N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(5-ціано-3-піридил)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;

(17) N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3-метилфеніл)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;

(18) N-[3-(4-хлорфеніл)-2-феніл-1-метилпропіл]-2-(4-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;

(19) N-[3-(4-хлорфеніл)-2-феніл-1-метилпропіл]-2-(4-трифторметил-2-піримідилокси)-2-метилпропанамід;

(20) N-[3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-(тіофен-3-іл)пропіл]-2-(5-хлор-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;

(21) N-[3-(5-хлор-2-піридил)-2-феніл-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;

(22) N-[3-(4-метилфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(4-трифторметилфенілокси)-2-метилпропанамід;

(23) N-[3-(4-фторфеніл)-2-(3-ціанофеніл)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;

(24) N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(1-індоліл)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-оксипіридин-2-іл)-2-метилпропанамід;

(25) N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(7-азаіндол-N-іл)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;

(26) N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(1-індолініл)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;

(27) N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(N-метиланіліно)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;

(28) N-[3-(4-метоксифеніл)-2-(3-ціанофеніл)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;

(29) N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3-ціанофеніл)-1-метилпропіл]-2-(6-трифторметил-4-піримідилокси)-2-метилпропанамід;

(30) N-[2-(3-ціанофеніл)-1,4-диметилпентил]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;

(31) N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(1-оксидо-5-ціано-3-піридил)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;

(32) N-[2-(3-ціанофеніл)-3-циклобутил-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;

(33) N-[2-(3-ціанофеніл)-1-метилгептил]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;

(34) N-[2-(3-ціанофеніл)-3-циклопентил-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;

(35) N-[2-(3-ціанофеніл)-3-циклогексил-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;

та їх фармацевтично прийнятні солі.

"Алкіл", а також інші групи, що мають префікс "алк", такі як алкокси, алканоїл, означають вуглецеві ланцюги, які можуть бути лінійними або розгалуженими або їх поєднанням. Приклади алкільних груп включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, втор- і трет-бутіл, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл і тому подібне.

"Циклоалкіл" означає моно- або біциклічні або зв'язані містком насичені карбоциклічні кільця, кожне з яких має від 3 до 10 атомів вуглецю. Приклади циклоалкілу включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і тому подібне.

"Арил" означає моно- або біциклічні ароматичні кільця, що містять тільки атоми вуглецю. Приклади арилу включають феніл, нафтил і тому подібне.

"Гетероарил" означає моно- або біциклічне ароматичне кільце, яке містить, щонайменше, один гетероатом, вибраний з N, O і S, причому кожне кільце містить 5-6 атомів. Приклади гетероарилу включають піроліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, піридил, оксазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тіазоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, фураніл, триазиніл, тієніл, піримідил, піридазиніл, піразиніл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензотіофеніл, фуро(2,3-b)піридил, хіноліл, індоліл, ізохіноліл, імідазотіазоліл і тому подібне. Зокрема, "гетероарил" включає піридил, піримідил і тіофеніл. Кільце гетероарилу може бути заміщене на одному або декількох атомах вуглецю або азоту.

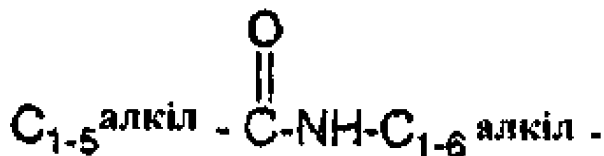
"Циклогетероалкіл" означає моно- або біциклічні або зв'язані містком насичені кільця, які містять, щонайменше, один гетероатом, вибраний з N, S і O, причому кожне з вказаних кілець має від 3 до 10 атомів, де місцем приєднання може бути вуглець або азот. Термін також охоплює моноциклічний гетероцикл, конденсований з групою арилу або гетероарилу, де місце приєднання знаходиться на неароматичній частині. Приклади "циклогетероалкілу" включають індоліл, азаіндоліл і тому подібне. Кільце циклогетероалкілу може бути заміщене на атомах вуглецю кільця і/або на атомах азоту кільця.

"Галоген" включає фтор, хлор, бром і йод.

Коли який-небудь з радикалів (наприклад, R¹, R^d і т.д.) зустрічається більш ніж один раз в якій-небудь складовій або у формулі I, його визначення у кожному випадку є незалежним від його визначення у кожному іншому випадку. Крім того, поєднання замісників і/або радикалів є допустимими тільки, якщо такі поєднання приводять до стабільних сполук.

За стандартною номенклатурою, що використовується у даному описі, кінцева частина вказаного бічного ланцюга описана спочатку з подальшим зазначенням сусідньої функціональності у напрямі до місця приєднання. Наприклад, замісник C₁₋₅ алкілкарбоніламіно-C₁₋₆ алкіл є еквівалентом для

5



10

При виборі сполук даного винаходу фахівець у даній галузі повинен усвідомлювати, що вибір різних замісників, тобто R^1 , R^2 і т.д., повинен проводитися відповідно до добре відомих принципів зв'язування і стабільності хімічної структури.

15

Термін "заміщений", як мається на увазі, включає багаторазові заміщення зазначеним замісником. Коли численні групи замісників розкриті або заявлені, заміщена сполука може бути незалежно заміщена однією або декількома з таких, що розкриваються, або заявлених груп замісників один або багато разів. Під незалежно заміщеним мається на увазі, що замісники (два або більше) можуть бути однаковими або різними.

20

Сполуки формули I можуть містити один або декілька асиметричних центрів і тому можуть існувати як рацемати і рацемічні суміші, окремі енантіомери, діастереомерні суміші та окремі діастереомери. Мається на увазі, що даний винахід охоплює всі такі ізомерні форми сполук формули I.

Деякі сполуки, що описуються у даному описі, містять олефінові подвійні зв'язки, і, якщо не вказано інакше, мається на увазі, що вони включають геометричні ізомери як E, так і Z.

25

Таутомери характеризуються як сполуки, які схильні до швидких зсувів протонів від одного атома сполуки до іншого атома сполуки. Деякі сполуки, що описуються у даному описі, можуть існувати як таутомери з різними точками приєднання водню. Так, прикладом можуть бути кетон і його енольна форма, відомі як кето-енольні таутомери. Окремі таутомери, а також їх суміш охоплені сполуками формули I.

Сполуки формули I можуть бути розділені на діастереомерні пари енантіомерів, наприклад, фракційною кристалізацією з відповідного розчинника, наприклад, MeOH або EtOAc або їх суміші. Одержана таким чином пара енантіомерів може бути розділена на окремі стереоізомери звичайними засобами, наприклад, з використанням оптично активного аміну як агента, що розділяє, або колонки хіральної ВЕРХ.

30

Альтернативно, який-небудь енантіомер сполуки загальної формули I може бути одержаний стереоспецифічним синтезом з використанням оптично чистих вихідних речовин або реагентів відомої конфігурації.

35

Як правило, переважно вводити сполуки даного винаходу у вигляді енантіомерно чистих складів. Рацемічні суміші можуть бути розділені на їх окремі енантіомери яким-небудь з численних традиційних методів. До них відносяться хіральна хроматографія, одержання похідних з хіральною допоміжною речовиною з подальшим розділенням хроматографією або кристалізацією, і фракційна кристалізація діастереомерних солей.

Крім того, деякі кристалічні форми сполук даного винаходу можуть існувати як поліморфи і, як такі, включені у даний винахід. На додаток, деякі сполуки даного винаходу можуть утворювати сольвати з водою або звичайними органічними розчинниками. Такі сольвати входять в об'єм даного винаходу.

40

Термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, одержаних з фармацевтично прийнятних нетоксичних основ або кислот, включаючи неорганічні або органічні основи і неорганічні або органічні кислоти. Солі, одержані з неорганічних основ, включають солі алюмінію, амонію, кальцію, міді, заліза (III), заліза (II), літію, магнію, марганцю (III), марганцю (II), калію, натрію, цинку і тому подібне. Особливо переважні солі амонію, кальцію, магнію, калію і натрію. Солі, одержані з фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основ, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, включаючи природні заміщені аміни, циклічні аміни та іонообмінні смоли основного характеру, такі як аргінін, бетаїн, кофеїн, холін, N,N'-добензилетиллендіамін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінні смоли, прокаїн, пурини, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, трометамін і тому подібне. Термін "фармацевтично прийнятна сіль" додатково включає всі прийнятні солі, такі як ацетат, лактобонат, бензолсульфонат, лаурат, бензоат, малат, бікарбонат, малеат, бісульфат, манделат, бітарtrat, мезилат, борат, метилбромід, бромід, метилнітрат, едетат кальцію, метилсульфат, камсилат, мукат, карбонат, напсилат, хлорид, нітрат, клавуланат, N-метилглюкамін, цитрат, сіль амонію, дигідрохлорид, олеат, едетат, оксалат, едисилат, памоат (ембонат), естолат, пальмітат, езилат, пантотенат, фумарат, фосфат/дифосфат, глюцептат, полігалактуронат, глюконат, саліцилат, глутамат, стеарат, гліколіларсанілат, сульфат, гексилрезорцинат, субацетат, гідрабамін, сукцинат, гідробромід, танат, гідрохлорид, тартрат, гідроксинафтоат, теоклат, йодид, тозилат, ізотіонат, триетіодид, лактат, паноат, валерат і тому подібне, які можуть бути використані у вигляді дозованої форми для модифікації характеристик розчинності або гідролізу, або можуть бути використані у композиціях з уповільненим вивільненням активної речовини або у пролікарських композиціях.

45

Потрібно розуміти, що використовувані у даному описі посилання на сполуки формули I, означають, що фармацевтично прийнятні солі також включені.

50

Сполуки даного винаходу є модуляторами рецептора CB1. Зокрема, сполуки структурної формули I є антагоністами або зворотними агоністами рецептора CB1.

"Агоністом" є сполука (гормон, нейротрансмітер або синтетична сполука), яка зв'язується з рецептором, викликаючи конформаційну зміну у рецепторі, що, у свою чергу, дає реакцію у відповідь, таку як протидія, релаксація, секреція, зміна активності ферменту і т.д., подібну до тієї, яка викликається фізіологічно

релевантним лігандом (лігандами) агоніста для вказаного рецептора. "Антагоністом" є сполука, яка ослаблює ефект агоніста. "Зворотним агоністом" є сполука, яка діє на рецептор, але створює ефект протилежний тому, який створює агоніст конкретного рецептора.

Сполуки даного винаходу є модуляторами рецептора CB1 і, як такі, корисні як лікарські засоби, що діють на центральну нервову систему при лікуванні психозу, погіршення пам'яті, порушень пізнавальної здатності, мігрені, невротатії, нейро-запальних розладів, включаючи розсіяний склероз і синдром Гійєна-Барє, і запальні ускладнення вірусного енцефаліту, церебральних судинних порушень і травми голови, неспокійних станів, стресу, епілепсії, хвороби Паркінсона, рухових розладів і шизофренії. Сполуки також корисні для лікування зловживання речовинами, що викликають залежність, зокрема, опіатами, алкоголем, марихуаною і нікотинном. Сполуки також корисні для лікування ожиріння або порушень харчування, пов'язаних з надмірним прийманням їжі, і пов'язаних з цим ускладнень. Сполуки також корисні для лікування запору і хронічної кишкової псевдо-обструкції. Сполуки також корисні для лікування цирозу печінки. Сполуки також корисні для лікування астми.

Терміни "призначення" і/або "введення" сполуки потрібно розуміти як надання сполуки даного винаходу індивідууму, який потребує такого лікування.

Введення сполуки структурної формули I для того, щоб здійснити дані способи лікування, проводять введенням ефективної кількості сполуки структурної формули I пацієнту, який потребує такого лікування або профілактики. Необхідність профілактичного призначення відповідно до способів даного винаходу визначають за допомогою добре відомих факторів ризику. Ефективна кількість окремої сполуки визначається у кінцевому аналізі лікуючим лікарем, відповідальним за ситуацію, але в залежності від факторів, таких як конкретне захворювання, що потребує лікування, тяжкість захворювання та інші захворювання або стани, від яких пацієнт страждає, вибору шляху введення інших лікарських засобів і лікувань, які можуть потребуватися пацієнту одночасно, та інших факторів за рішенням лікуючого лікаря.

Корисність даних сполук при вказаних захворюваннях або розладах може бути продемонстрована на тваринних моделях захворювань, про які повідомлялося у літературі. Наступними прикладами таких тваринних моделей захворювань є: а) придушення приймання їжі і як результат втрата маси у щурів (Life Sciences 1998, 63, 113-117; б) зменшення приймання солодкої їжі у ігунок (мавп) [Behavioural Pharm. 1998, 9, 179-181]; в) зменшення приймання сахарози і етанолу у мишей [Psychopharm. 1997, 132, 104-106]; г) підвищена рухова активність і відновлення адекватної поведінки у щурів [Psychopharm. 1998, 135, 324-332; Psychopharmacol 2000, 151:25-30]; д) спонтанна локомоторна активність у мишей [J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 586-594]; е) зменшення самовведення опіату у мишей [Sci. 1999, 283, 401-404]; ж) бронхіальна підвищена реактивність у овець і морських свинок як моделей різних фаз астми [наприклад, див. W.M. Abraham et al., "α₄-Integrins mediate antigen-induced late bronchial responses and prolonged airway hyperresponsiveness in sheep." J. Clin. Invest. 93, 776 (1993) і A.A.Y. Milne and P.P. Piper, "Role of VLA-4 integrin in leucocyte recruitment and bronchial hyperresponsiveness in the guinea-pig." Eur. J. Pharmacol., 282, 243 (1995)]; з) опосередкування стану вазодилатації при прогресуючому цирозі печінки, викликаному тетрахлоридом вуглецю [Nature Medicine, 2001, 7(7), 827-832]; и) індукований амітриптиліном запор у мавп cunomolgus є корисним для оцінки проносних [Biol. Pharm. Bulletin (Japan), 2000, 23(5), 657-9]; я) невропатологія педіатричної хронічної кишкової псевдо-обструкції і тваринні моделі, що відносяться до невропатології педіатричної хронічної кишкової псевдо-обструкції [Journal of Pathology (England), 2001, 194 (3), 277-88].

Величина профілактичної або терапевтичної дози сполуки формули I буде, звичайно, змінюватися в залежності від характеру тяжкості стану, що потребує лікування, і від конкретної сполуки формули I і шляху її введення. Вона також буде змінюватися відповідно до віку, маси і реакції окремого пацієнта. Як правило, добова доза знаходиться у межах від близько 0,001мг до близько 100мг на кг маси тіла ссавця, переважно від близько 0,01мг до близько 50мг на кг і найбільш переважно від близько 0,1 до 10мг на кг, в одній або роздільних дозах. З іншого боку, у деяких випадках може бути необхідним застосування дозувань, що виходять за вказані межі.

При використанні композиції для внутрішньовенного введення відповідним діапазоном дозування є від близько 0,001мг до близько 25мг (переважно від близько 0,01мг до близько 1мг) сполуки формули I на кг маси тіла на добу і для профілактичного застосування від близько 0,1мг до близько 100мг (переважно від близько 1мг до близько 100мг, і більш переважно від близько 1мг до близько 10мг) сполуки формули I на кг маси тіла на добу.

У випадку, коли використовують композицію для перорального введення, відповідним діапазоном дозування є, наприклад, від близько 0,01мг до близько 1000мг сполуки формули I на добу, переважно від близько 0,1мг до близько 10мг на добу. Для перорального введення композиції переважно являють собою форму таблеток, що містять від 0,01 до 1000мг, переважно 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2,5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 100, 250, 500, 750 або 1000 міліграмів активного інгредієнта для симптоматичного коректування дозування для пацієнта, який потребує лікування.

Інший аспект даного винаходу відноситься до фармацевтичних композицій, які містять сполуку формули I і фармацевтично прийнятний носій. Термін "композиція", як у фармацевтичній композиції, призначений для охоплення продукту, що містить активний інгредієнт(и) і інертний інгредієнт(и) (фармацевтично прийнятні ексципієнти), який складає носій, а також який-небудь продукт, який є результатом, безпосередньо або непрямо, об'єднання, комплексоутворення або агрегації яких-небудь двох або більше інгредієнтів, або дисоціації одного або декількох інгредієнтів, або інших типів реакцій або взаємодій одного або декількох інгредієнтів. Відповідно, фармацевтичні композиції даного винаходу охоплюють будь-яку композицію, одержану змішуванням

сполуки формули I, додаткового активного інгредієнта (інгредієнтів) і фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

Будь-який придатний метод введення може бути використаний для забезпечення свавця, особливо людини, ефективною дозою сполуки даного винаходу. Наприклад, можуть бути використані пероральний, ректальний, місцевий, парентеральний, очний, легеневий, назальний і подібний метод введення. Дозовані форми включають таблетки, пілюлі, дисперсії, суспензії, розчини, капсули, креми, мазі, аерозолі і тому подібне.

Фармацевтичні композиції даного винаходу містять як активний інгредієнт сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль і можуть також містити фармацевтично прийнятний носій і необов'язково інші терапевтичні інгредієнти. Під "фармацевтично прийнятним" мається на увазі, що носій, розріджувач або ексципієнт повинен бути сумісним з іншими інгредієнтами композиції і нешкідливим для його реципієнта. Зокрема, термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, одержаних з фармацевтично прийнятних нетоксичних основ або кислот, включаючи неорганічні основи або кислоти і органічні основи або кислоти.

Композиції включають композиції, придатні для перорального, ректального, місцевого, парентерального (включаючи підшкірне, внутрішньом'язове і внутрішньовенне), очного (офтальмічного), легеневого (інгаляція аерозолі) або назального введення, хоча найбільш придатний шлях у кожному конкретному випадку буде залежати від характеру і тяжкості станів, які піддаються лікуванню, і характеру активного інгредієнта. Вони можуть бути представлені для зручності в одиничній дозованій формі і одержані яким-небудь з методів добре відомих у фармацевції.

Для введення інгаляцією сполуки даного винаходу звичайно доставляють у вигляді струменю аерозолі з упаковок, що знаходяться під тиском, або з розпилювачів. Сполуки можуть бути також доставлені у вигляді порошків, які можуть бути приготовані за рецептурою, і порошкову композицію можна використовувати для вдихання за допомогою інгалятора для нагнітання порошку. Переважні системи доставки для інгаляції - це системи, що відміряють дозу аерозолі для інгаляції (MDI), який може бути приготований за рецептурою у вигляді суспензії або розчину сполуки формули I у придатних газах-втісниках, таких як фторвуглеці або вуглеводні, і системи для інгаляції аерозолі сухого порошку (DPI), який може бути приготований за рецептурою у вигляді сухого порошку сполуки формули I з додатковими ексципієнтами або без них.

Придатні композиції для місцевого застосування сполуки формули I включають трансдермальні пристрої, аерозолі, креми, розчини, мазі, гелі, лосьйони, присипки і тому подібне. Фармацевтичні композиції для місцевого застосування, що містять сполуки даного винаходу, звичайно містять від близько 0,005% до 5% за масою активної сполуки у суміші з фармацевтично прийнятним носієм. Трансдермальні шкірні пластири, корисні для введення сполук даного винаходу, включають ті, які добре відомі фахівцям у даній галузі. При введенні за допомогою системи трансдермальної доставки дозоване введення буде, звичайно, швидше безперервним, ніж переривчастим, протягом всьому режиму дозування.

При практичному застосуванні сполуки формули I можуть бути об'єднані як активний інгредієнт у тонку суміш з фармацевтичним носієм, відповідно до звичайних методик складання фармацевтичних сумішей. Носій може мати різноманітні форми в залежності від форми препарату, бажаного для введення, наприклад, перорального або парентерального (включаючи внутрішньовенне). При одержанні композицій у формі для перорального введення може бути використане яке-небудь звичайне фармацевтичне середовище, таке як, наприклад, вода, гліколи, олії, спирти, ароматизуючі агенти, консерванти, барвники і тому подібне, у випадку рідких пероральних препаратів, таких як, наприклад, суспензії, еліксири і розчини; або у випадку твердих пероральних препаратів, таких як, наприклад, порошки, капсули і таблетки, можуть бути використані носії, такі як крохмаль, цукри, мікрокристалічна целюлоза, розріджувачі, гранулюючі агенти, лубриканти, зв'язуючі, дезінтегруючі агенти і тому подібне, причому тверді пероральні препарати є більш переважними, ніж рідкі пероральні препарати. Завдяки легкості їх введення, таблетки і капсули являють собою найбільш зручну дозовану форму для перорального введення у тому випадку, коли явно використовують тверді фармацевтичні носії. Якщо бажано, на таблетки можуть бути нанесені покриття з використанням стандартних водних або неводних методів.

Фармацевтичні композиції даного винаходу, придатні для перорального введення, можуть бути представлені як дискретні одиниці, такі як капсули (включаючи композиції з розрахованим за часом вивільненням і з тривалим вивільненням), пілюлі, облатки, порошки, гранули або таблетки, кожна з яких містить заздалегідь визначену кількість активного інгредієнта; як порошок або гранули або як розчин або суспензія у водній рідині, неводній рідині, рідкій емульсії типу масло-у-воді або вода-у-маслі, включаючи еліксири, тинктури, розчини, суспензії, сиропи і емульсії. Такі композиції можуть бути одержані яким-небудь з методів фармацевції, але всі методи включають стадію об'єднання активного інгредієнта з носієм, який складається з одного або декількох необхідних інгредієнтів. Як правило, композиції одержують однорідним і рівномірним змішуванням активного інгредієнта з рідкими носіями або тонко подрібненими твердими носіями або і з тими, і іншими, і потім, якщо необхідно, доданням продукту бажаної форми. Наприклад, таблетка може бути одержана пресуванням або формуванням необов'язково з одним або декількома допоміжними інгредієнтами. Пресовані таблетки можуть бути одержані пресуванням на відповідній машині активного інгредієнта у вільно сипкій формі, такий як порошок або гранули, необов'язково у суміші зі зв'язуючим, лубрикантом, інертним розріджувачем, поверхнево-активним або диспергуючим агентом. Формовані таблетки можуть бути одержані формуванням на відповідній машині суміші порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем. Бажано, коли кожна таблетка містить від 0,01 до 1000мг, зокрема 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2,5, 3, 5, 6, 10, 15, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 180, 200, 225, 500, 750 і 1000 міліграмів активного інгредієнта для симптоматичного коректування дозування для пацієнта, який потребує лікування, і кожна облатка або капсула містить від 0,01 до 1000мг, зокрема 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 3, 5, 6, 10, 15, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 180, 200, 225, 500,

750 і 1000 міліграмів активного інгредієнта для симптоматичного коректування дозування для пацієнта, який потребує лікування.

Додаткові придатні способи введення сполук даного винаходу включають ін'єкцію, внутрішньовенний болюс або вливання інтраперитонеальне, підшкірне, внутрішньом'язове або місцеве з оклюзією або без.

Прикладом за винаходом є фармацевтична композиція, що містить яку-небудь зі сполук, описаних вище, і фармацевтично прийнятний носій. Прикладом за винаходом служить також фармацевтична композиція, одержана об'єднанням якої-небудь зі сполук, описаних вище, і фармацевтично прийнятного носія. Ілюстрацією винаходу є спосіб одержання фармацевтичної композиції, що включає об'єднання якої-небудь зі сполук, описаних вище, і фармацевтично прийнятного носія.

Доза може бути введена у вигляді однієї добової дози або повне добове дозування може бути введено розділними дозами два, три або чотири рази на день. Крім того, виходячи з властивостей окремої сполуки, вибраної для введення, доза може вводиться менш часто, наприклад, щотижня, двічі на тиждень, щомісяця і т.п. Одинична доза буде, звичайно, відповідно більше для менш частого введення.

При введенні через інтраназальні шляхи, трансдермальні шляхи, ректальними або вагінальними супозиторіями або з внутрішньовенним розчином, що безперервно вводиться, дозоване введення буде, звичайно, швидше безперервним, ніж переривчастим протягом всьому режиму дозування.

Наступне є прикладами типових фармацевтичних дозованих форм для сполук формули I:

Суспензія для ін'єкцій (I.M.)	мг/мл
Сполука формули I	10
Метилцелюлоза	5,0
Tween 80	0,5
Бензиловий спирт	9,0
Хлорид бензалконію	1,0
Вода для ін'єкцій до загального об'єму 1мл	мг/таблетка
Таблетка	
Сполука формули I	25
Мікрокристалічна целюлоза	415
Повідон	14,0
Пептизований крохмаль	43,5
Стеарат магнію	2,5
	500
Капсула	мг/капсула
Сполука формули I	25
Порошок лактози	573,5
Стеарат магнію	1,5
	600
Аерозоль	на контейнер
Сполука формули I	24мг
Лецитин, NF рідк. конц.	1,2мг
Трихлорфторметан, NF	4,025г
Дихлордифторметан, NF	12,15г

Сполуки формули I можуть бути використані у комбінації з іншими лікарськими засобами, які використовуються для лікування/ попередження/придушення або полегшення захворювань або станів, для яких сполуки формули I корисні. Такі лікарські засоби можуть бути введені таким шляхом і у такій кількості, які звичайно використовуються для них, одночасно або послідовно зі сполукою формули I. Коли сполуку формули I застосовують одночасно з одним або декількома іншими лікарськими засобами, переважна фармацевтична композиція, що містить такі інші лікарські засоби на додаток до сполуки формули I. Відповідно, фармацевтичні композиції даного винаходу включають і ті, які також містять один або декілька інших активних інгредієнтів на додаток до сполуки формули I. Приклади інших активних інгредієнтів, які можуть бути об'єднані зі сполукою формули I, включають, але, не обмежуючись вказаним, нейролептичні засоби, засоби, що поліпшують пізнавальну здатність, засоби проти мігрені, антиастматичні засоби, протизапальні засоби, анксіолітики, засоби проти хвороби Паркінсона, засоби проти епілепсії, анорексичні засоби та інгібітори повторного поглинання серотоніну й інші засоби проти ожиріння, які можуть бути введені окремо або у тих же самих фармацевтичних композиціях.

Потрібно брати до уваги, що для лікування або попередження порушень харчування, включаючи ожиріння, булімічний невроз і компульсивні порушення харчування, сполука даного винаходу може бути використана у поєднанні з іншими анорексичними засобами.

Даний винахід відноситься також до способу лікування або попередження порушень харчування, що включає введення пацієнту, який потребує такого лікування, сполуки даного винаходу та анорексичного засобу у таких кількостях, щоб вони разом давали ефективне полегшення.

"Ожиріння" - це стан, при якому є надлишок жиру тіла. Практичне визначення ожиріння базується на показнику маси тіла (BMI), який розраховують як масу тіла на ріст у квадратних метрах (кг/м^2). "Ожиріння" відноситься до стану, коли здоровий в інших відношеннях суб'єкт має показник маси тіла (BMI) більше ніж або

такий, що дорівнює 30кг/м^2 , або до стану, коли суб'єкт, щонайменше, з одним супутнім захворюванням має BMI більше ніж або такий, що дорівнює 27кг/м^2 . "Огрядним суб'єктом" є здоровий в інших відношеннях суб'єкт з показником маси тіла (BMI) більше ніж або таким, що дорівнює 30кг/м^2 або суб'єкт, щонайменше, з одним супутнім захворюванням з BMI більше ніж або таким, що дорівнює 27кг/м^2 . "Суб'єктом з ризиком ожиріння" є здоровий в інших відношеннях суб'єкт з BMI від 25кг/м^2 до менш ніж 30кг/м^2 або суб'єкт, щонайменше, з одним супутнім захворюванням з BMI від 25кг/м^2 до менш ніж 27кг/м^2 .

Підвищені ризики, пов'язані з ожирінням, трапляються при більш низькому показнику маси тіла (BMI) у жителів Азії. В азіатських країнах, включаючи Японію, "ожиріння" відноситься до стану, коли суб'єкт, щонайменше, з одним викликаним ожирінням або таким, що відноситься до ожиріння супутнім захворюванням, яке потребує зниження маси, має BMI більше ніж або такий, що дорівнює 25кг/м^2 . В азіатських країнах, включаючи Японію, "огрядний суб'єкт" відноситься до суб'єкта, щонайменше, з одним викликаним ожирінням або таким, що відноситься до ожиріння супутнім захворюванням, яке потребує зниження маси або яке може бути полегшене зниженням маси, з BMI більше ніж або таким, що дорівнює 25кг/м^2 . В азіатських країнах "суб'єктом з ризиком ожиріння" є суб'єкт з BMI від більш ніж 23кг/м^2 до менш ніж 25кг/м^2 .

Використовуваний термін "ожиріння" означає охоплення всіх вказаних вище визначень ожиріння.

Викликане ожирінням або таке, що відноситься до ожиріння супутнє захворювання включає, але, не обмежуючись перерахованим, діабет, інсуліннезалежний цукровий діабет типу 2, ослаблену толерантність до глюкози, недостатнє засвоєння глюкози, синдром стійкості до інсуліну, дисліпідемію, гіпертензію, гіперурикемію, подагру, хворобу коронарної артерії, інфаркт міокарда, стенокардію, напади апное уві сні, піквікський синдром, ожиріння печінки, церебральний інфаркт, церебральний тромбоз, швидкоплинний ішемічний напад, ортопедичні розлади, деформуючий артрит, люмбодінію, дисменорею та безпліддя. Зокрема, супутні захворювання включають: гіпертензію, гіперліпідемію, дисліпідемію, непереносимість глюкози, серцево-судинне захворювання, напади апное уві сні, цукровий діабет та інші стани, що відносяться до ожиріння.

"Лікування" (ожиріння і розладів, що відносяться до ожиріння) відноситься до введення сполук або композицій даного винаходу для зменшення або збереження маси тіла огрядного суб'єкта. Одним наслідком лікування може бути зниження маси тіла суб'єкта по відношенню до маси тіла суб'єкта безпосередньо до введення сполук або композицій даного винаходу. Іншим наслідком лікування може бути запобігання відновленню маси тіла, втраченої раніше внаслідок дієти, вправ або фармакотерапії. Іншим наслідком лікування може бути зменшення ймовірності виникнення і/або тяжкості захворювань, що відносяться до ожиріння. Результатом лікування, відповідно, може бути зменшення споживання суб'єктом їжі або калорій, включаючи зменшення сумарного споживання їжі або зменшення споживання конкретних компонентів їжі, таких як вуглеводи або жири, і/або інгібування засвоєння поживних речовин, і/або інгібування зниження інтенсивності обміну речовин і зменшення маси тіла пацієнтів, які потребують цього. Результатом лікування може бути також зміна рівня обміну речовин, така як збільшення інтенсивності обміну речовин або вірніше доповнення до інгібування зменшення інтенсивності обміну речовин, і/або зведення до мінімуму метаболічної стійкості, що звичайно є результатом втрати маси.

"Попередження" (ожиріння і розладів, що відносяться до ожиріння) відноситься до введення сполук або композицій даного винаходу для зменшення або підтримки маси тіла суб'єкта з ризиком ожиріння. Одним наслідком попередження може бути зниження маси тіла суб'єкта при ризикі ожиріння по відношенню до маси тіла цього суб'єкта безпосередньо до введення сполук або композицій даного винаходу. Іншим наслідком попередження може бути запобігання відновленню маси тіла, втраченої раніше внаслідок дієти, вправ або фармакотерапії. Іншим наслідком попередження може бути запобігання ймовірності виникнення ожиріння, якщо лікування призначається до початку ожиріння суб'єкта при ризикі ожиріння. Іншим наслідком попередження може бути зменшення ймовірності виникнення і/або тяжкості розладів, що відносяться до ожиріння, якщо лікування призначається до початку ожиріння суб'єкта при ризикі ожиріння. Більш того якщо починається лікування вже огрядних суб'єктів, таке лікування може запобігати ймовірності виникнення, прогресуванню або тяжкості розладів, що відносяться до ожиріння, таких як, але, не обмежуючись вказаним, артеріосклероз, діабет типу II, полікістозна хвороба яєчників, серцево-судинні захворювання, остеоартрит, дерматологічні хвороби, гіпертензія, стійкість до інсуліну, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія і жовчнокам'яна хвороба.

Розлади, що відносяться до ожиріння, пов'язані з ожирінням, викликані ним або є результатом ожиріння. Приклади розладів, що відносяться до ожиріння включають переїдання і булімію, гіпертензію, діабет, підвищені концентрації інсуліну у плазмі і стійкість до інсуліну, дисліпідемію, гіперліпідемію, рак ендометрія, молочної залози, простати і товстої кишки, остеоартрит, обструктивні напади апное уві сні, жовчнокам'яну хворобу, камені жовчного міхура, хворобу серця, аномальні ритми серця і аритмію, інфаркт міокарда, застійну серцеву недостатність, коронарну хворобу, раптову смерть, удар, полікістозну хворобу яєчників, краніофарингіому, синдром Прадера-Віллі, синдром Фрохліха, GH-дефіцитних суб'єктів, малий ріст при нормальній фігурі, синдром Тернера та інші патологічні стани, що показують знижену метаболічну активність або зниження витрат енергії у стані спокою, як процентну частку загальної маси без жиру, наприклад, у дітей з гострим лімфобластозним лейкозом. Додатковими прикладами розладів, що відносяться до ожиріння є метаболічний синдром, відомий також як синдром X, синдром стійкості до інсуліну, статева і репродуктивна дисфункція, така як безпліддя, недорозвинення статевої системи (гіпогонадізм) у чоловіків і надмірне оволосіння (гірсутизм) у жінок, порушення шлунково-кишкової перистальтики, такі як гастроезофагіальний рефлюкс, що відноситься до ожиріння, респіраторні розлади, такі як синдром гіповентиляції (піквікський синдром), серцево-судинні розлади, запалення, таке як системне запалення судинної сітки, артеріосклероз,

гіперхолестеринемія, гіперурикемія, біль у нижній частині спини, хвороба жовчного міхура, подагра і рак нирок. Композиції даного винаходу корисні також для зниження ризику вторинних наслідків ожиріння, такого як ризик гіпертрофії лівого шлуночка.

Використовуваний термін "діабет" включає як інсулінозалежний цукровий діабет (тобто IDDM), відомий також як діабет типу I, так і інсуліннезалежний цукровий діабет (тобто NIDDM), відомий також як діабет типу II. Діабет типу I або інсулінозалежний діабет є результатом абсолютної недостатності інсуліну, гормону, який регулює засвоєння глюкози. Діабет типу II або інсуліннезалежний діабет (тобто інсуліннезалежний цукровий діабет) часто трапляється у осіб з нормальними або навіть підвищеними рівнями інсуліну і, ймовірно, є результатом нездатності тканин відповідно реагувати на інсулін. Більшість страждаючих діабетом типу II є також ожирілими. Сполуки і композиції даного винаходу корисні для лікування діабету і типу I, і типу II. Сполуки і композиції особливо ефективні для лікування діабету типу II. Сполуки і композиції даного винаходу корисні для лікування і/або попередження гестаційного цукрового діабету.

Використовуваний термін "зловживання речовинами, що викликають залежність" включає залежність від речовини або зловживання нею без фізіологічної залежності або з набутою залежністю. Речовинами, пов'язаними з такими порушеннями, є алкоголь, амфетаміни (або подібні до амфетаміну речовини), кофеїн, гашиш, кокаїн, галюциногени, вдихувані речовини, марихуана, нікотин, опіоїди, фенциклідин (або подібні до фенциклідину сполуки), заспокійливі-снотворні або бензодіазепіни та інші (або невідомі) речовини і поєднання вказаних вище.

Зокрема, термін "зловживання речовинами, що викликають залежність" включає розлади при припиненні приймання лікарського засобу, такі як алкогольна абстиненція з перцепційними патологічними відхиленнями або без них, розлад свідомості при алкогольній абстиненції, амфетамінова абстиненція, кокаїнова абстиненція, нікотинова абстиненція, опіїдна абстиненція, седативна, гіпнотична або анксіолітична абстиненція з перцепційними патологічними відхиленнями або без них, розлад свідомості при седативній, гіпнотичній або анксіолітичній абстиненції та абстинентні симптоми через інші речовини. Потрібно брати до уваги, що посилення на лікування нікотинової абстиненції включає лікування симптомів, пов'язаних з припиненням паління.

Інші "зловживання речовинами, що викликають залежність" включають викликаний речовиною неспокійний стан під час нападу абстиненції, викликане речовиною порушення свідомості під час нападу абстиненції і викликане речовиною порушення сну під час нападу абстиненції.

Потрібно брати до уваги, що комбінація звичайного антипсихотичного лікарського засобу з модулятором рецептора CB1 може забезпечити поліпшений ефект при лікуванні манії. Така комбінація, як припускається, могла б забезпечити швидкий початок дії для лікування маніакального епізоду, даючи тим самим можливість призначення як "необхідної основи". Більш того така комбінація може дозволити зменшити дозу антипсихотичного засобу, що використовується без погіршення ефективності антипсихотичного засобу, знижуючи тим самим ризик шкідливих побічних ефектів. І ще одна вигода від такої комбінації у тому, що завдяки дії модулятора рецептора CB1, шкідливі побічні ефекти, що викликаються антипсихотичним засобом, такі як гостра дистонія, дискінезія, акатезія і тремор, можуть бути зменшені або відвернуті.

Даний винахід відноситься також до способу лікування або попередження манії, що включає введення пацієнту, який потребує такого лікування або при ризику розвитку манії, такої кількості модулятора рецептора CB1 і такої кількості антипсихотичного засобу, що вони разом будуть давати ефективне полегшення.

Потрібно брати до уваги, що модулятор рецептора CB1 і антипсихотичний засіб можуть бути представлені як комбінований препарат для одночасного, роздільного або послідовного застосування при лікуванні або запобіганні манії.

Потрібно брати до уваги, що при використанні комбінації даного винаходу модулятор рецептора CB1 і антипсихотичний засіб можуть знаходитися в одному і тому ж фармацевтично прийнятному носії і, отже, можуть бути введені одночасно. Вони можуть бути у роздільних фармацевтичних носіях, таких як звичайні дозовані форми для перорального введення, які можуть бути введені одночасно. Термін "комбінація" відноситься також до випадку, коли сполуки надаються в окремих дозованих формах і вводяться послідовно. Отже, наприклад, антипсихотичний засіб може бути введений у вигляді таблетки і потім, у межах раціонального періоду часу, модулятор рецептора CB1 може бути введений або перорально, як дозована форма для перорального введення, така як таблетка, або у вигляді швидко розчинної дозованої форми для перорального введення. "Швидко розчинна композиція для перорального введення" означає форму для перорального введення, яка при поміщенні на язик пацієнта розчиняється протягом близько 10 секунд.

Потрібно брати до уваги, що комбінація звичайного антипсихотичного лікарського засобу з модулятором рецептора CB1 може забезпечити поліпшений ефект при лікуванні шизофренічних розладів. Така комбінація, як припускається, могла б забезпечити швидкий початок дії для лікування шизофренічних симптомів, даючи тим самим можливість призначення як "необхідної основи". Більш того така комбінація може дозволити зменшити використовувану дозу засобу ЦНС без погіршення ефективності антипсихотичного засобу, тим самим, зводячи до мінімуму ризик шкідливих побічних ефектів. Ще одна вигода від такої комбінації у тому, що завдяки дії модулятора рецептора CB1, шкідливі побічні ефекти, що викликаються антипсихотичним засобом, такі як гостра дистонія, дискінезія, акатезія і тремор, можуть бути зменшені або відвернуті.

Потрібно брати до уваги, що комбінація звичайного антипсихотичного лікарського засобу з модулятором рецептора CB1 може забезпечити поліпшений ефект при лікуванні астми.

Так, відповідно до додаткового аспекту даного винаходу, запропоноване застосування модулятора рецептора CB1 і антиастматичного засобу для виробництва лікарського засобу для лікування або профілактики астми.

Даний винахід відноситься також до способу лікування або попередження астми, що включає введення пацієнту, який потребує такого лікування, таких кількостей сполуки даного винаходу і антипсихотичного засобу, що вони разом будуть давати ефективне полегшення.

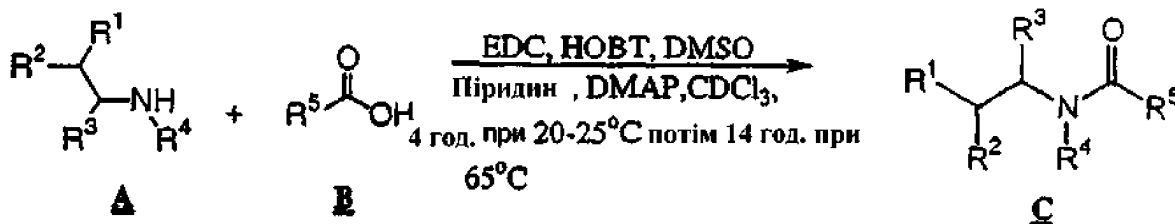
Спосіб лікування даного винаходу включає спосіб модуляції рецептора CB1 і лікування опосередковуваних рецептором CB1 захворювань введенням пацієнту, який потребує такого лікування, нетоксичної терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу, яка селективно антагонізує рецептор CB1 переважно по відношенню до інших рецепторів CB або зв'язаних з білком G рецепторів.

Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки структурної формули I, яка буде викликати біологічну або лікувальну реакцію у відповідь тканини, системи, тварини або людини, якої прагне дослідник, ветеринар, лікар або інший клініцист, що включає полегшення симптомів розладу, який лікують. Нові способи лікування даного винаходу призначені для розладів, відомих фахівцям у даній галузі. Термін "ссавець" включає людину.

Абревіатури, що використовуються на наступних схемах та у прикладах: вод.: водний; API-ES: іонізація-електроспрей при атмосферному тиску (термін мас-спектрометрії); (DMF): диметилформамід; ДМСО (DMSO): диметилсульфоксид; EDC: гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду; EPA: етиленполіакриламід (пластик); EtOAc: етилацетат; год.: години; Нех: гексан; НОБт: 1-гідроксибензотриазол; ВЕРХ: високоефективна рідинна хроматографія; ВЕРХ/МС: високоефективна рідинна хроматографія/мас-спектр; у вакуумі: випаровування на ротаторному випарнику; ІРАС: ізопропілацетат; КНМДС: гексаметилдисилазид калію; РХ: рідинна хроматографія; РХ/МС, РХ-МС: рідинна хроматографія-мас-спектр; М: молярний; Ме: метил; MeOH: метанол; ммоль: мілімоль; МС: мас-спектр; н.: нормальний; NaHMDS: гексаметилдисилазид натрію; ЯМР: ядерний магнітний резонанс; РубОР: гексафторфосфат (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідинофосфонію; R_t: час утримування; кт або КТ: кімнатна температура; TFA: трифтороцтова кислота; ТГФ (THF): тетрагідрофуран; ТШХ: тонкошарова хроматографія.

Сполуки даного винаходу можуть бути одержані за методиками, що пояснюються на супровідних схемах та у прикладах.

Схема 1

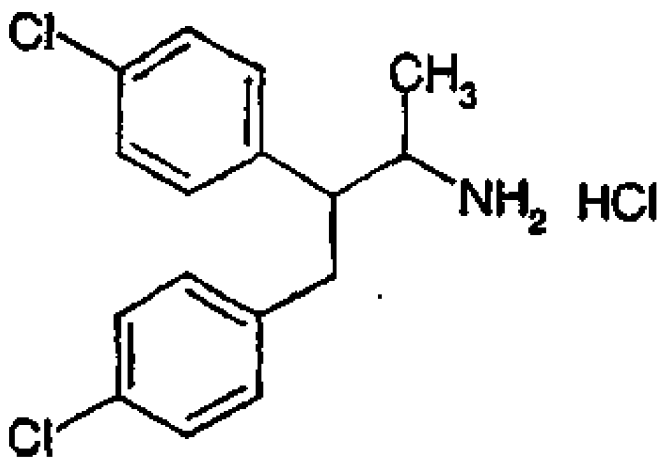


На схемі 1 відповідно заміщений амін А піддають взаємодії з карбоною кислотою В у звичайних умовах утворення амідного зв'язку для одержання акриламіду С. Для пояснення винаходу наведені наступні приклади.

Дані приклади не обмежують винахід. Вони призначені тільки для підтвердження способу здійснення винаходу на практиці. Фахівці у даній галузі можуть знайти інші способи практичного застосування винаходу, які очевидні для них. Однак ці способи також розглядаються як такі, що входять в об'єм даного винаходу.

Загальні методики. Аналізи РХ/МС проводять за допомогою мас-спектрометра MICROMASS ZMD, пов'язаного з комплектом для ВЕРХ AGILENT 1100 з колонкою YMC ODS 4,6x50мм, що елюють при 2,5мл/хв. з градієнтом розчинника від 10 до 95% В протягом 4,5хв., потім протягом 0,5хв. при 95% В: розчинник А=0,06% TFA у воді; розчинник В=0,05% TFA в ацетонітрилі. Спектр ¹H-ЯМР одержують на спектрометрі 500МГц VARIAN у CDCl₃ або CD₃OD. як вказано, і хімічні зсуви подають як δ, використовуючи пік розчинника як порівняння, і константи взаємодії подають у Герцах (Гц).

Посилальний приклад 1



Гідрохлорид N-[2,3-біс(4-хлорфеніл)-1-метилпропіл]аміну

Одержання двох діастереомерів (альфа і бета) гідрохлориду N-[2,3-біс(4-хлорфеніл)-1-метилпропіл]аміну було описане [Schultz, E.M, et al. J. Med Chem. 1967, 10, 717].

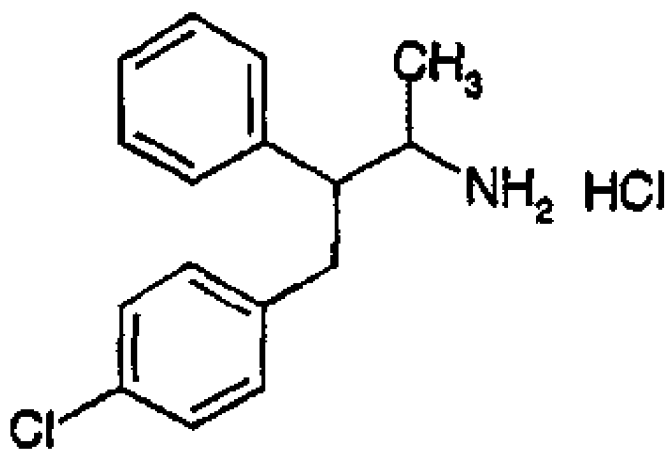
Діастереомер α :

РХ-МС: обчислено для $C_{16}H_{17}Cl_2N$ 293, знайдено m/e 294 $(M+H)^+$ (час утримування 2,5хв.).

Діастереомер β :

РХ-МС: обчислено для $C_{16}H_{17}Cl_2N$ 293, знайдено m/e 294 $(M+H)^+$ (час утримування 2,2хв.).

Посилальний приклад 2



Гідрохлорид 2-аміно-4-(4-хлорфеніл)-3-фенілбутану

Вказану у заголовку сполуку одержують за методикою, описаною у довідковому прикладі 1.

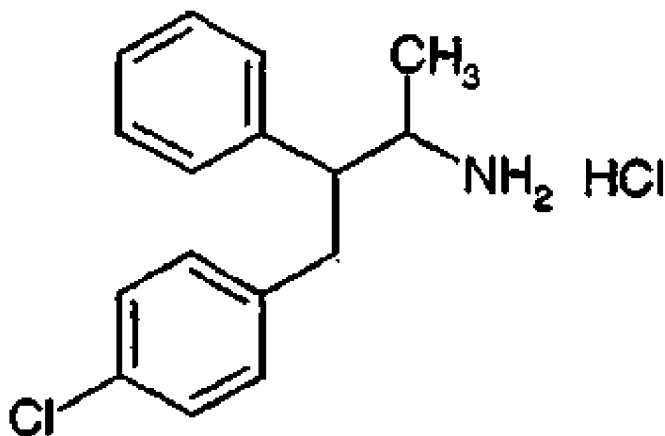
Діастереомер α :

РХ-МС: обчислено для $C_{16}H_{18}ClN$ 259, знайдено m/e 260 $(M+H)^+$ (2,3хв.).

Діастереомер β :

РХ-МС: обчислено для $C_{16}H_{18}ClN$ 259, знайдено m/e 260 $(M+H)^+$ (2,2хв.).

Посилальний приклад 3



Гідрохлорид N-[3-(4-Хлорфеніл)-2-феніл-1-метилпропіл]аміну
(Діастереомер α)

Стадія А Метилловий ефір 3-(4-хлорфеніл)-2-фенілпропанової кислоти

До розчину метилфенілацетату (12г, 80ммоль) і 4-хлорбензилброміду (16г, 80ммоль) у 250мл безводного ТГФ при -78°C додають гексаметилдисилазид натрію (1М у ТГФ, 80мл, 80ммоль) (гексаметилдисилазид калію у толуолі може бути використаний з подібними результатами). Реакційній суміші дають нагріватися до кімнатної температури протягом ночі. Леткі речовини видаляють на роторному випарнику і одержану суміш розподіляють між насиченим хлоридом амонію (200мл) і EtOAc (200мл). Органічний шар відділяють і водний шар екстрагують EtOAc ($2 \times 200\text{мл}$). Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують досуха, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): δ 7,36-7,10 (м, 9H), 3,81 (дд, 1H), 3,52 (с, 3H), 3,36 (дд, 1H), 3,02 (дд, 1H).

Стадія В 3-(4-Хлорфеніл)-2-фенілпропанова кислота

До суміші метил-3-(4-хлорфеніл)-2-фенілпропіонату (стадія А, 20г, 74ммоль) в ацетонітрилі (100мл) і води (100мл) додають моногідрат гідроксиду літію (8,8г, 0,21ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 днів, леткі речовини видаляють концентруванням на роторному випарнику і залишок розподіляють між водою (300мл) і сумішшю гексан/простий ефір (1:1, 200мл). Водний шар відділяють, підкислюють до $\text{pH}=2-3$ та екстрагують EtOAc ($2 \times 200\text{мл}$). Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують досуха, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): δ 7,34-7,10 (м, 9H), 3,82 (дд, 1H), 3,36 (дд, 1H), 2,98 (дд, 1H).

Стадія С N-Метокси-N-метил-3-(4-хлорфеніл)-2-фенілпропанамід

До розчину 3-(4-хлорфеніл)-2-фенілпропіонової кислоти (стадія В, 14г, 55ммоль) у CH_2Cl_2 (125мл) при 0°C додають диметилформамід (50мл) і оксалілхлорид (14г, 0,11ммоль) по краплях. Реакційній суміші дають нагріватися до кімнатної температури протягом ночі і концентрують досуха, одержуючи неочищений ацилхлорид, який використовують без подальшого очищення. Так, до розчину ацилхлориду у CH_2Cl_2 (250мл) додають гідрохлорид N-метокси-N-метиламіну (11г, 0,11ммоль) і триетиламін (висушений над активованими молекулярними ситами, 30мл, 0,22ммоль) при 0°C . Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 год. реакційну суміш розбавляють простим ефіром (500мл) і потім промивають водою, розбавленим водним гідросульфатом натрію і насиченим розчином солі, сушать над безводним MgSO_4 , фільтрують і концентрують досуха, одержуючи неочищений продукт, який використовують без подальшого очищення.

^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): δ 7,4-7,1 (м, 9H), 4,38 (уш., 1H), 3,48 (с, 3H), 3,35 (дд, 1H), 3,10 (с, 3H), 2,92 (дд, 1H); PX-MS: m/e 304 (3,6хв.).

Стадія D 4-(4-Хлорфеніл)-3-феніл-2-бутанон

До розчину N-метокси-N-метил-3-(4-хлорфеніл)-2-фенілпропанаміду (стадія С, 16г, 53ммоль, висушеного азеотропною перегонкою з толуолом) у безводному ТГФ (200мл) при 0°C додають метилбромід магнію (3М у простому ефірі, 35мл, 0,11ммоль). Після перемішування при 0°C протягом 2 год. реакцію гасять MeOH (5мл) і 2М хлористоводневою кислотою (50мл). Леткі речовини видаляють концентруванням на роторному випарнику і залишок розподіляють між насиченим хлоридом амонію (200мл) і простим ефіром (200мл). Органічний шар відділяють і водний шар екстрагують простим ефіром ($2 \times 200\text{мл}$). Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним MgSO_4 , фільтрують і концентрують досуха, одержуючи вказану у заголовку сполуку, яку використовують без подальшого очищення.

^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): δ 7,45-7,02 (м, 9H), 4,08 (дд, 1H), 3,34 (дд, 1H), 2,90 (дд, 1H), 2,03 (с, 3H).

Стадія Е 4-(4-Хлорфеніл)-3-Феніл-2-бутанол

До розчину 4-(4-хлорфеніл)-3-феніл-2-бутанону (стадія D, 13г, 50ммоль) у MeOH (100мл) при 0°C додають боргідрид натрію (3,8г, 100ммоль). Після перемішування при 0°C протягом 30хв. реакцію гасять додаванням 2М хлористоводневої кислоти (50мл). Леткі речовини видаляють концентруванням на роторному випарнику і залишок розподіляють між водою (100мл) і EtOAc (200мл). Органічний шар відділяють і водний шар екстрагують EtOAc ($2 \times 200\text{мл}$). Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують досуха, одержуючи неочищений продукт, який очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюють 10% EtOAc у гексані, одержуючи чистий ізомер, що швидше елюється, і суміш, що містить як ізомер, що швидше елюється, так і ізомер, що повільніше елюється.

Ізомер, що швидше елюється:

^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): δ 7,25-7,00 (м, 9H), 4,00 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 2,97 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 1,10 (д, 3H).

Стадія F 4-(4-Хлорфеніл)-2-метансульфонілокси-3-фенілбутан

До розчину 4-(4-хлорфеніл)-3-феніл-2-бутанолу (стадія Е, ізомер, що швидше елюється, 9,0г, 34ммоль) в EtOAc (100мл) при 0°C додають триетиламін (висушений над активованими молекулярними ситами, 5,8мл, 42ммоль) і метансульфонілхлорид (3,0мл, 38ммоль). Після перемішування при 0°C протягом 30хв. реакцію гасять додаванням насиченого водного бікарбонату натрію (100мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 год. органічний шар відділяють, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують досуха, одержуючи вказану у заголовку сполуку, яку використовують без додаткового очищення.

^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): δ 7,3-7,0 (м, 9H), 5,05 (м, 1H), 3,2-3,0 (м, 3H), 2,80 (с, 3H), 1,40 (д, 3H).

Стадія G 2-Азидо-4-(4-хлорфеніл)-3-фенілбутан

До розчину 4-(4-хлорфеніл)-2-метансульфонілокси-3-фенілбутану (стадія F, 12г, 34ммоль) у ДМФА (50мл)

додають азид натрію (11г, 0,17моль). Після перемішування при 120°C протягом 1год. реакційну суміш виливають у воду (200мл) і продукт екстрагують простим ефіром (2×100мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою, сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують досуха і залишок очищають на колонці силікагелю, елюючи гексаном, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

Стадія Н 2-(N-трет-бутоксикарбоніл)аміно-4-(4-хлорфеніл)-3-фенілбутан

До розчину 2-азидо-4-(4-хлорфеніл)-3-фенілбутану (стадія G, 7,0г, 24ммоль) в EtOAc (150мл) додають ди(трет-бутил)дикарбонат (8,0г, 37ммоль) і діоксид платини (0,50г, 2,2ммоль). Суміш дегазують і наповнюють воднем з балона. Після перемішування протягом 1 дня реакційну суміш фільтрують через діатомову землю CELITE і фільтрат концентрують, одержуючи неочищений продукт, який забруднений деякою кількістю ди(трет-бутил)дикарбонату, що не прореагував.

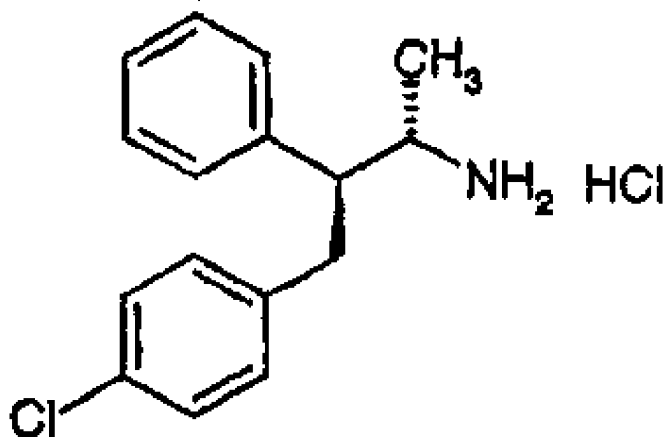
¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): δ 7,25-6,88 (м, 9H), 3,89 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 2,86-2,77 (м, 2H), 1,54 (с, 9H), 0,92 (д, 3H).

Стадія І Гідрохлорид N-[3-(4-хлорфеніл)-2-феніл-1-метилпропіл]аміну (Діастереомер α)

2-(N-трет-бутоксикарбоніл)аміно-4-(4-хлорфеніл)-3-фенілбутан (стадія Н, 7,0г, 24ммоль) обробляють насиченим розчином хлористого водню в EtOAc (100мл) при кімнатній температурі протягом 30хв. (4М хлорид водню у діоксані може бути використаний з подібними результатами). Суміш концентрують досуха, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): δ 7,35-6,98 (м, 9H), 3,62 (м, 1H), 3,20 (дд, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,98 (дд, 1H), 1,19 (д, 3H). PX-МС: m/e 260 (M+H)⁺ (2,3хв.).

Посилальний приклад 4



Гідрохлорид N-[3-(4-хлорфеніл)-2(S)-феніл-1(S)-метилпропіл]аміну

Стадія А 4-(4-Хлорфеніл)-3(S)-феніл-2(R)-бутанол

Наважку магнію (20г, 0,82моль) активують перемішуванням в атмосфері азоту протягом 12год. і додають безводний простий ефір (100мл), щоб покрити тверду речовину. Суміш охолоджують до 0°C і додають по краплях 4-хлорбензилхлорид (40г, 0,25ммоль) у 400мл безводного простого ефіру. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1год. пробу вказаного розчину (32мл) додають за допомогою шприца при 0°C до (1R,2R)-1-фенілпропіленоксиду (1,0г, 7,5ммоль) в 100мл простого ефіру. Після перемішування при 0°C протягом 2год. реакцію гасять додаванням насиченого водного хлориду амонію (100мл). Органічний шар відділяють і водний шар екстрагують простим ефіром (2×100мл). Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином солі, сушать над безводним MgSO₄, фільтрують і концентрують досуха і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від гексану до 15% EtOAc у гексані, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

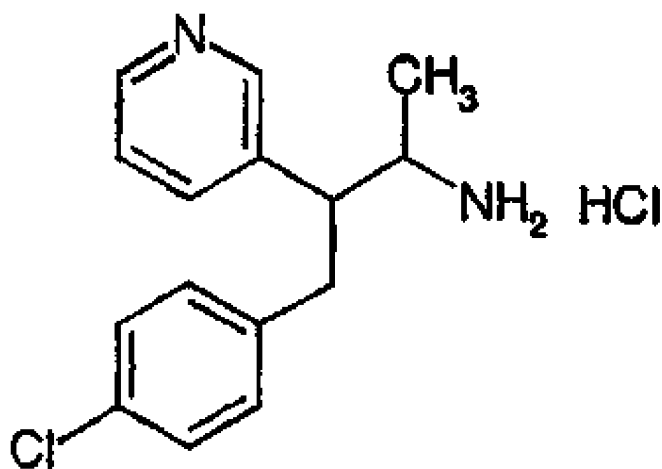
¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): δ 7,28-7,02 (м, 9H), 4,01 (м, 1H), 3,14 (дд, 1H), 2,97 (дд, 1H), 2,85 (м, 1H), 1,12 (д, 3H).

Стадія В Гідрохлорид N-[3-(4-хлорфеніл)-2(S)-феніл-1(S)-метилпропіл]аміну

Продукт стадії А (4-(4-хлорфеніл)-3(S)-феніл-2(S)-бутанол (1,8г, 7,0ммоль) перетворюють у вказану у заголовку сполуку, дотримуючись стадій, описаних у довідковому прикладі 3, стадії F-I, за винятком того, що хлорид водню у діоксані (4М) використовують замість хлористого водню в EtOAc.

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): δ 7,35-6,98 (м, 9H), 3,62 (м, 1H), 3,20 (дд, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,98 (дд, 1H), 1,19 (д, 3H). PX-МС: m/e 260 (M+H)⁺ (2,3хв.).

Посилальний приклад 5



Гідрохлорид N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3-піридил)-1-метилпропіл]аміну (суміш діастереомерів α/β 10:1)

Стадія А 4-(4-Хлорфеніл)-3-піридил-2-бутанон

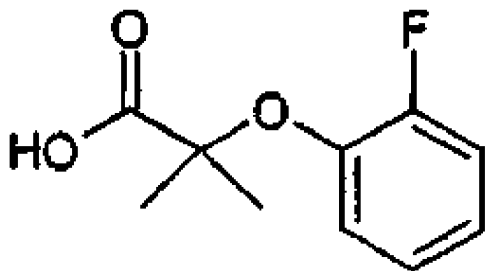
До розчину гідрохлориду 3-піридилацетону [Wibaud, van der V. Reel. Trav. Chim. Pays-Bas. 1952, 71, 798] (10г, 58ммоль) і 4-хлорбензилхлориду (9,1г, 58ммоль) у 100мл CH_2Cl_2 при -78°C додають моногідрат гідроксиду цезію (39г, 0,23ммоль) і йодид тетрабутиламонію (1г). Реакційній суміші дають нагріватися до кімнатної температури протягом ночі і одержану суміш розподіляють між насиченим розчином солі (100мл) і EtOAc (100мл). Органічний шар відділяють і водний шар екстрагують EtOAc ($2 \times 100\text{мл}$). Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним MgSO_4 , фільтрують і концентрують досуха, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): δ 8,42 (д, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,40 (дд, 1H), 7,18 (д, 2H), 7,06 (д, 1H), 4,23 (дд, 1H), 3,38 (дд, 1H), 2,95 (дд, 1H), 2,10 (с, 3H). PX-MC: m/e 260 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (1,9хв.).

Стадія В Гідрохлорид N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3-піридил)-1-метилпропіл]аміну (суміш діастереомерів α/β 10:1)

Продукт стадії А (4-(4-хлорфеніл)-3-піридил-2-бутанон) (14г, 57ммоль) перетворюють у вказану у заголовку сполуку, дотримуючись методики, описаної у довідковому прикладі 3, стадії Е-І. PX-MC: m/e 261 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (1,2хв.).

Посилальний приклад 6



2-(2-Фторфенілокси)-2-метилпропіонова кислота

Стадія А 2-(2-Фторфенілокси)-2-метилпропіонова кислота

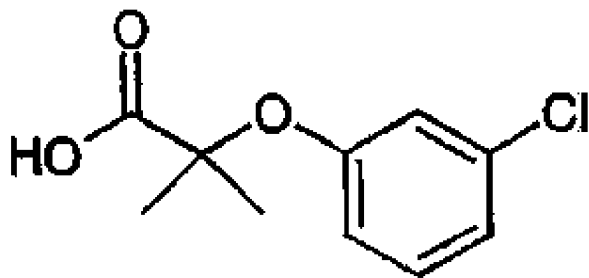
До розчину 2-фторфенолу (2,0г, 18ммоль) і 1,1,1-трихлор-2-метил-2-пропанолу (7,9г, 45ммоль) в ацетоні (100мл) додають гідроксид натрію (7,1г, 0,18ммоль) і періодично використовують водяну баню з льодом, щоб підтримувати помірне кип'ятіння зі зворотним холодильником. Після затихання кип'ятіння зі зворотним холодильником реакційну суміш перемішують протягом однієї додаткової години. Леткі речовини видаляють на роторному випарнику і залишок розподіляють між простим ефіром (100мл), гексаном (100мл) і водою (200мл).

Водний шар відділяють і підкислюють концентрованою хлористоводневою кислотою ($\text{pH}=2$) і екстрагують простим ефіром ($3 \times 100\text{мл}$). Об'єднані екстракти сушать над безводним MgSO_4 , фільтрують, концентрують досуха, одержуючи вказану у заголовку сполуку, яку використовують без подальшого очищення.

^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): δ 7,15-7,05 (м, 4H), 1,56 (с, 6H). PX-MC: m/e 199 ($\text{M}+1$) $^+$ (2,3хв.).

Кислоти довідкових прикладів 7 і 8 одержують, дотримуючись методик, описаних для довідкового прикладу 6, замінюючи 2-фторфенол відповідно заміщеними фенолами.

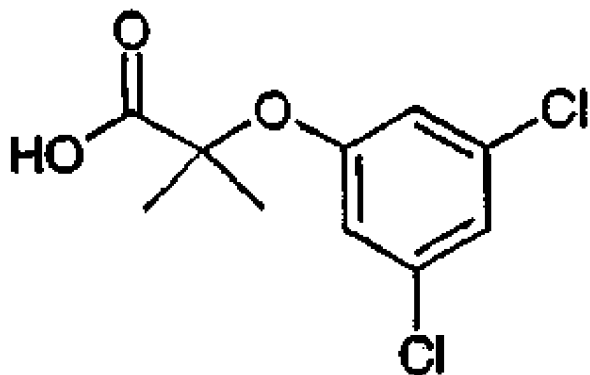
Посилальний приклад 7



2-(3-Хлорфенілокси)-2-метилпропіонова кислота

^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): δ 7,23 (т, 1H), 7,00 (дд, 1H), 6,93 (т, 1H), 6,84 (дд, 1H), 1,59 (с, 6H).
РХ-МС: m/e 215 ($M+1$)⁺ (2,7хв.).

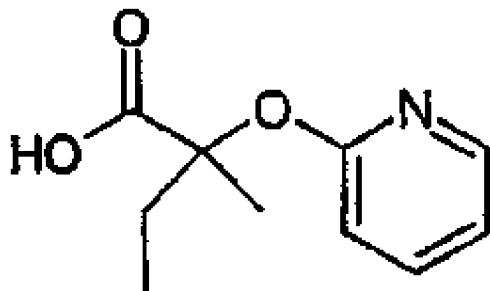
Посилальний приклад 8



2-(3,5-Дихлорфенілокси)-2-метилпропіонова кислота

^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): δ 7,05 (т, 1H), 6,84 (д, 2H), 1,60 (с, 6H).

Посилальний приклад 9



2-(2-Піридилокси)-2-метилбутанова кислота

Стадія А Бензил-2-(2-піридилокси)пропіонат

До суміші 2-гідроксипіридину (2,9г, 30ммоль), бензиллактату (5,0г, 21ммоль) і трифенілфосфіну (12г, 47ммоль) у 100мл CH_2Cl_2 додають діетилазидокарбоксилат (7,8мл, 45ммоль) при 0°C. Реакційній суміші дають нагріватися до кімнатної температури протягом 4год. Одержану суміш розбавляють гексаном (100мл) і концентрують з 20г силікагелю. Продукт завантажують у колонку силікагелю, яку елюють 10% EtOAc у гексані, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,00 (дд, 1H), 7,68 (ддд, 1H), 7,36-7,28 (м, 5H), 6,94 (дд, 1H), 6,84 (дд, 1H), 5,30 (кв, 1H), 5,18 (с, 2H), 1,59 (д, 3H). РХ-МС: m/e 258 ($M+H$)⁺ (3,3хв.).

Стадія В Бензил-2-(2-піридилокси)-2-метилбутаноат

До розчину бензил-2-(2-піридилокси)пропіонату (1,6г, 6,2ммоль) і етилйодиду (1,5мл, 25ммоль) у 10мл безводного ТГФ при -78°C додають гексаметилдисилазид натрію (1М у ТГФ, 9,3мл, 9,3ммоль) (гексаметилдисилазид калію у толуолі може бути використаний з подібними результатами). Реакційній суміші дають нагріватися до кімнатної температури протягом 2год. і розподіляють між насиченим хлоридом амонію (100мл) і EtOAc (100мл). Органічний шар відділяють і водний шар екстрагують EtOAc (2 x 50мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують досуха і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюють 10% EtOAc у гексані, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): δ 7,87 (дд, 1H), 7,63 (ддд, 1H), 7,27 (м, 3H), 7,18 (м, 2H), 6,85 (дд, 1H),

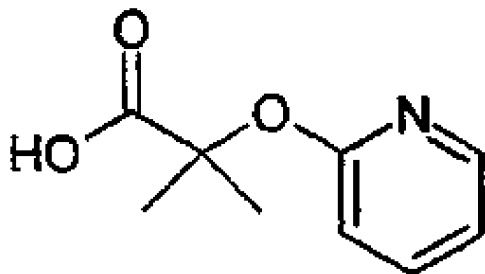
6,74 (дд, 1H), 5,08 (AB кв, 2H), 2,13 (м, 1H), 1,94 (м, 1H), 1,65 (с, 3H), 0,95 (т, 3H). РХ-МС: m/e 286 (M+H)⁺ (3,8хв.).

Стадія С 2-(2-Піридилокси)-2-метилбутанова кислота

Суміш бензил-2-(2-піридилокси)-2-метилбутаноату (1,6г, 5,5ммоль) і 10% паладію на вуглеці (50мг) у 50мл MeOH дегазують і наповнюють воднем, використовуючи балон. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, реакційну суміш фільтрують через діатомову землю CELITE і промивають MeOH (20мл) і фільтрат концентрують досуха, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): δ 8,03 (дд, 1H), 7,64 (ддд, 1H), 6,89 (дд, 1H), 6,76 (дд, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,94 (м, 1H), 1,64 (с, 3H), 0,99 (т, 3H). РХ-МС: m/e 196 (M+H)⁺ (1,8хв.).

Посилальний приклад 10

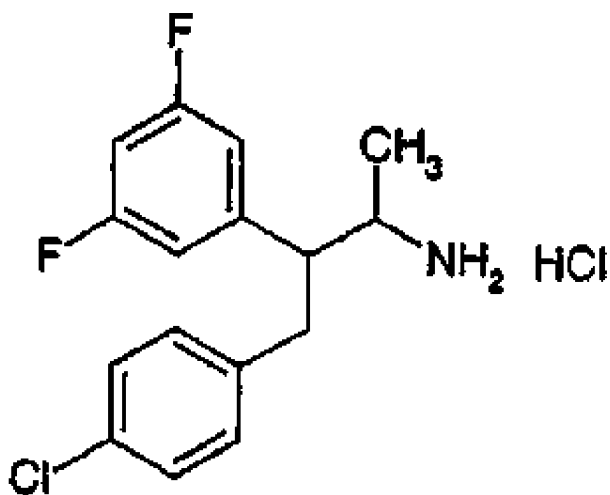


2-(2-Піридилокси)-2-метилпропіонова кислота

Вказану у заголовку сполуку одержують, дотримуючись методик, описаних для довідкового прикладу 9, замінюючи етильодид і гексаметилдисилазид натрію метильодидом і гексаметилдисилазидом калію, відповідно, на стадії В.

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): δ 8,04 (дд, 1H), 7,64 (ддд, 1H), 6,89 (дд, 1H), 6,76 (дд, 1H), 1,66 (с, 6H). РХ-МС: m/e 182 (M+H)⁺ (1,5хв.).

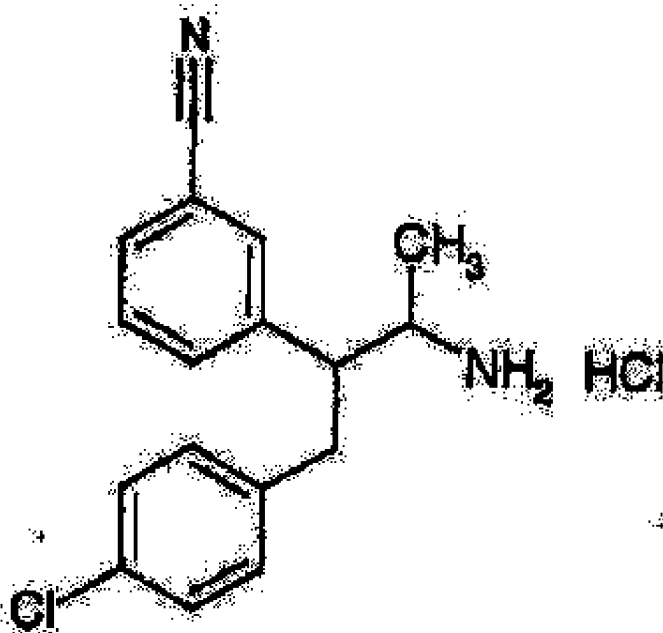
Посилальний приклад 11



Гідрохлорид N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-метилпропіл]аміну
(Діастереомер α)

Вказану у заголовку сполуку одержують, дотримуючись методик, описаних для довідкового прикладу 3, замінюючи метил феніл ацетат метил-3,5-дифторфенілацетатом (одержаним з 3,5-дифторфенілоцтової кислоти і триметилсилілдіазометану) на стадії А і боргідрід натрію в MeOH три(втор-бутил)боргідрідом літію у ТГФ на стадії Е. РХ-МС: m/e 296 (M+H)⁺ (2,39хв.).

Посилальний приклад 12



Гідрохлорид N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3-ціанофеніл)-1-метилпропіл]аміну
(Діастереомер α)

Стадія А 2-(N-трет-бутоксикарбоніл)аміно-3-бромфеніл-4-(4-хлор-феніл)бутану

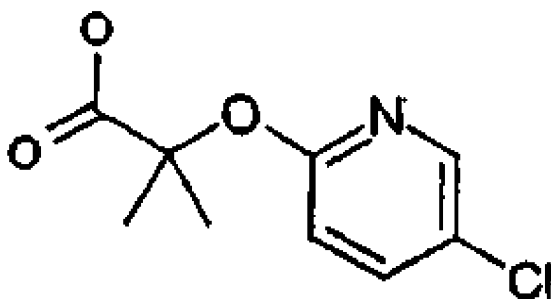
До розчину 2-(N-трет-бутоксикарбоніл)аміно-3-бромфеніл-4-(4-хлор-феніл)бутану (одержаного відповідно до методики довідкового прикладу 3, стадія Н, 1,0г, 2,3ммоль) у 5мл ДМФА додають ціанід цинку (0,16г, 1,4ммоль), комплекс трис(добензиліденацетон)дипаладій-хлороформ (3,0мг, 2,8ммоль), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (5,0мг, 9,0ммоль) і воду (0,1мл). Після нагрівання при 120 °С протягом 6год. в атмосфері азоту додають інше завантаження ціаніду цинку (0,16г, 1,4ммоль), комплексу трис(добензиліденацетон)дипаладій-хлороформ (5,0мг, 4,8ммоль), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену (5,0мг, 9,0ммоль) і води (0,05мл) і нагрівання продовжують наступні 18год. Після охолодження до кімнатної температури одержану суміш розподіляють між водою (50мл) і простим ефіром (50мл). Органічний шар відділяють і водний шар екстрагують простим ефіром (2 $\times$ 50мл). Об'єднані екстракти сушать над безводним $MgSO_4$, фільтрують і концентрують, і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюють 20% EtOAc у гексані, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 7,6-7,3 (м, 4H), 7,10 (д, 2H), 6,92 (д, 2H), 3,88 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 2,97 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 0,94 (д, 3H). PX-МС: m/e 385 (M+H)⁺ (3,9хв.).

Стадія В Гідрохлорид N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3-ціанофеніл)-1-метилпропіл]аміну (Діастереомер α)

Вказану у заголовку сполуку одержують, дотримуючись методики, описаної для довідкового прикладу 3, стадія І. PX-МС: m/e 285 (M+H)⁺ (2,2хв.).

Посилальний приклад 13



2-Метил-2-(5-хлор-2-піридилокси)пропіонова кислота

Стадія А Етил-2-метил-2-(5-хлор-2-піридилокси)пропіонат

Суміш 5-хлор-2-гідроксипіридину (5,0г, 39ммоль), етил-2-бромізобутирату (5,7мл, 39ммоль) і карбонату цезію (25г, 77ммоль) в 50мл ацетонітрилу нагрівають при 50°С протягом ночі. Леткі речовини видаляють концентруванням на роторному випарнику і залишок розподіляють між водою (100мл) і EtOAc (100мл). Органічний шар відділяють і водний шар екстрагують EtOAc (2 $\times$ 100мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують досуха і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюють 5% EtOAc у гексані, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): δ 7,99 (д, 1H), 7,67 (дд, 1H), 6,68 (д, 1H), 4,13 (кв, 2H), 1,64 (с, 6H), 1,14 (т, 3H). PX-МС: m/e 244 (M+H)⁺ (3,41хв.).

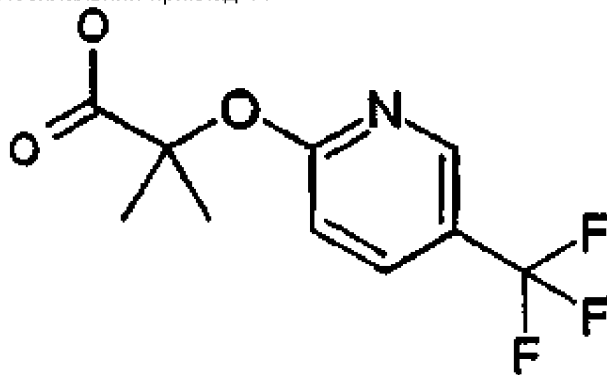
Стадія В 2-Метил-2-(5-хлор-2-піридилокси)пропіонова кислота

Суміш етил-2-метил-2-(5-хлор-2-піридилокси)пропіонату і гідроксиду натрію (0,85г, 21ммоль) в 15мл

ацетонітрилу і 15мл води нагрівають при 50°C протягом ночі. Леткі речовини видаляють концентруванням на ротаторному випарнику і залишок розподіляють між 2М хлористоводневою кислотою (100мл) і простим ефіром (100мл). Органічний шар відділяють і промивають водою (2×50мл), сушать над безводним MgSO₄, фільтрують і концентрують досуха, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): δ 8,02 (д, 1H), 7,65 (дд, 1H), 6,77 (д, 1H), 1,62 (с, 6H). PX-MC: m/e 216 (M+H)⁺ (2,33хв.).

Посилальний приклад 14

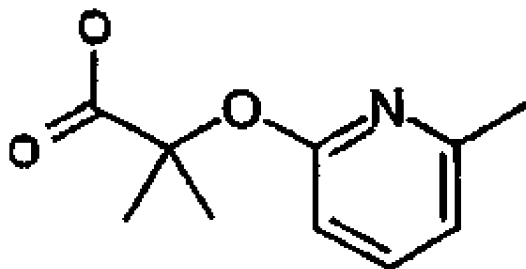


2-Метил-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)пропіонова кислота

Вказану у заголовку сполуку одержують, дотримуючись методик, описаних для довідкового прикладу 13, замінюючи 5-хлор-2-гідроксипіридин 5-трифторметил-2-гідроксипіридином на стадії А.

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): δ 8,38 (уш.с, 1H), 7,93 (дд, 1H), 7,13 (д, 1H), 1,70 (с, 6H). PX-MC: m/e 250 (M+H)⁺ (2,6хв.).

Посилальний приклад 15

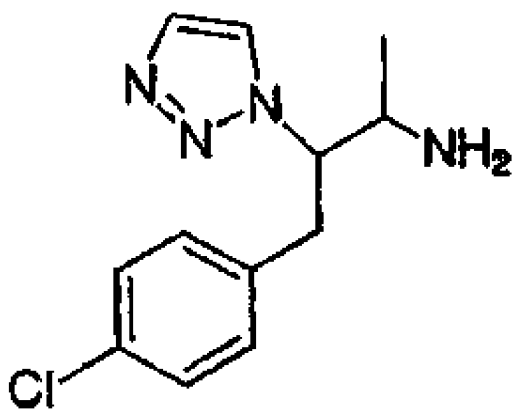


2-Метил-2-(6-метил-2-піридилокси)пропіонова кислота

Вказану у заголовку сполуку одержують, дотримуючись методик, описаних для довідкового прикладу 13, замінюючи 5-хлор-2-гідроксипіридин 6-метил-2-гідроксипіридином на стадії А.

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): δ 7,51 (т, 1H), 6,74 (д, 1H), 6,53 (д, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,64 (с, 6H). PX-MC: m/e 196 (M+H)⁺ (1,3хв.).

Посилальний приклад 16



2-Аміно-3-(1-(1,2,3-триазоліл))-4-(4-хлорфеніл)бутан

Стадія А Бензил-2-(1-(1,2,3-триазоліл))ацетат

Суміш 1,2,3-триазолу (2,07г, 30ммоль), фенілбромацетату (6,9г, 30ммоль) і діізопропілетиламіну (5,1мл, 30ммоль) у 40мл CH₂Cl₂ перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш потім розбавляють простим ефіром доти, доки більше не утвориться осад. Тверду речовину фільтрують і промивають простим ефіром. Фільтрат концентрують і залишок очищають на силікагелі, використовуючи 10% гексан у CH₂Cl₂, одержуючи ізомер вказаної у заголовку сполуки, бензил-2-(2-(1,2,3-триазоліл))ацетату, у вигляді аморфної

твердої речовини. Додаткове елюювання сумішшю розчинників, що містить рівні кількості простого ефіру і CH_2Cl_2 , дає вказану у заголовку сполуку у вигляді аморфної твердої речовини.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 2,251 (с, 2H), 7,267-7,390 (м, 5H), 7,723 (с, 1H), 7,785 (с, 1H).

Стадія В 2-(1-(1,2,3-триазоліл))оцтова кислота

Гідроксид паладію (20% на вуглеці, 800мг) додають до розчину бензил-2-(1-(1,2,3-триазоліл))ацетату (стадія А, 8,68г, 39,9ммоль) в 150мл MeOH і суміш гідрують протягом ночі на шейкері Пара в атмосфері водню при кімнатній температурі і при тиску 45 фунтів на кв. дюйм. Каталізатор фільтрують через шар діатомової землі CELITE і промивають MeOH. Фільтрат концентрують, одержуючи тверду речовину, яку сушать у вакуумі при 50°C протягом 36год., одержуючи вказану у заголовку сполуку.

^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): δ 5,3 (с, 2H), 7,75 (с, 1H), 8,016 (с, 1H).

Стадія С N-Метокси-N-метил-2-(1-(1,2,3-триазоліл))ацетамід

Оксалілхлорид (0,95мл, 11ммоль) додають по краплях до суспензії 2-(1-(1,2,3-триазоліл))оцтової кислоти (стадія В, 1,27г, 10ммоль) у 10мл CH_2Cl_2 , що містить 0,05мл ДМФА. Спостерігається інтенсивне газовиділення. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4год. і охолоджують до -78 °C. Розчин гідрохлориду N,O-диметилгідроксиламіну (1,2г, 13ммоль) та діізопропілетиламіну (6,0мл, 35ммоль) у 10мл CH_2Cl_2 додають повільно протягом 3хв. Суміші потім дають нагрітися до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Реакційну суміш потім розбавляють простим ефіром доти, доки не буде з'являтися додатковий осад. Тверду речовину фільтрують і промивають простим ефіром. Фільтрат концентрують і залишок очищають на силікагелі, використовуючи EtOAc як розчинник, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді аморфної твердої речовини.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 3,252 (с, 3H), 3,812 (с, 3H), 5,379 (с, 2H), 7,753 і 7,761 (всі с, 2H).

Стадія D N-Метокси-N-метил-3-(4-хлорфеніл)-2-(1-(1,2,3-триазоліл))пропіонамід

Гексаметилдисилазид літію (1-молярний у ТГФ, 8,4мл, 8,4ммоль) додають по краплях до розчину N-метокси-N-метил-2-(1-(1,2,3-триазоліл))ацетаміду (стадія С, 1,19г, 7ммоль) в 15 мл ТГФ при -78 °C. Після додаткових 30хв. перемішування додають по краплях розчин 4-хлорбензилброміду (1,65г, 8ммоль) у 5мл ТГФ. Суміші дають нагрітися до кімнатної температури і перемішують 5,5год. Суміш очищають на силікагелі, використовуючи 40% EtOAc у гексані, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 3,186 (с, 3H), 3,234-3,267 (м, 1H), 3,453-3,506 (м, 1H), 3,582 (с, 3H), 6,145-6,188 (м, 1H), 7,048-7,279 (м, 4H), 7,726 (с, 1H), 7,954 (с, 1H).

Стадія Е 2-Азидо-3-(1-(1,2,3-триазоліл))-4-(4-хлорфеніл)бутан

Продукт стадії D, N-метокси-N-метил-3-(4-хлорфеніл)-2-(1-(1,2,3-триазоліл))пропіонамід, перетворюють у вказану у заголовку сполуку, дотримуючись методик, описаних у довідковому прикладі 3, стадії D-G.

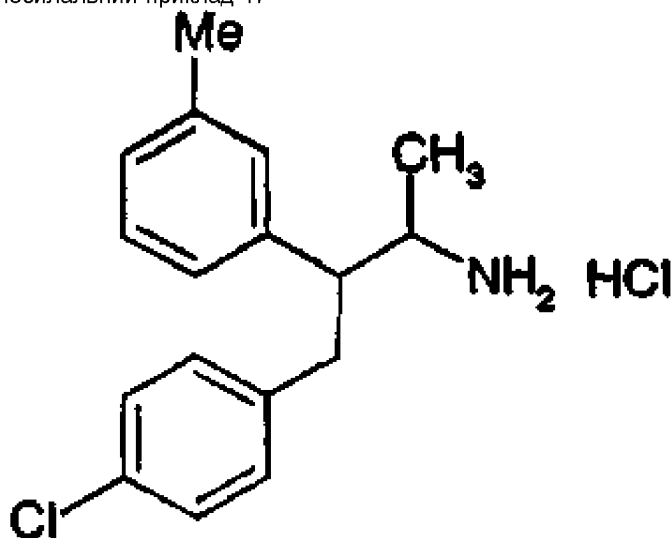
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,219-1,246 (всі д, 3H), 3,253-4,754 (м, 4H), 6,866-7,299 (всі д, 4H), 7,313, 7,618, 7,63 і 7,706 (всі с, 2H).

Стадія F 2-Аміно-3-(1-(1,2,3-триазоліл))-4-(4-хлорфеніл)бутан

Оксид платини (14мг) додають до розчину 2-азидо-3-(1-(1,2,3-триазоліл))-4-(4-хлорфеніл)бутану (стадія Е, 138мг, 0,5ммоль) в 4мл MeOH. Суміш гідрують в атмосфері водню, використовуючи заповнений воднем балон, протягом 3год. при кімнатній температурі. Каталізатор фільтрують через шар діатомової землі CELITE і промивають MeOH. Фільтрат концентрують, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді масла.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1,085-1,174 (всі д, 3H), 3,220-3,361 (м, 2H), 3,517-3,563 (м, 1H), 4,379-4,431 (м, 1H), 6,679-7,179 (всі д, 4H), 7,297, 7,40, 7,592 і 7,607 (всі с, 2H).

Посилальний приклад 17



Гідрохлорид N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3-метилфеніл)-1-метилпропіл]аміну
(Діастереомер α)

Стадія А 2-(N-трет-Бутоксикарбоніл)аміно-4-(4-хлорфеніл)-3-(3-метил-феніл)бутан

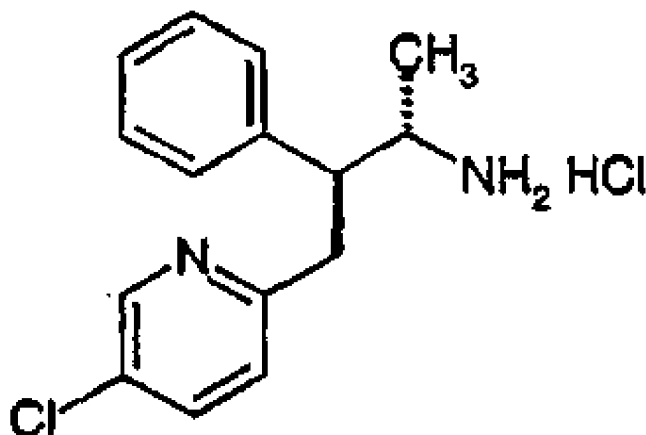
Суміш 2-(N-трет-бутоксикарбоніл)аміно-3-(3-бромфеніл)-4-(4-хлор-феніл)бутану (посилальний приклад 3, стадія Н, 0,50г, 1,1ммоль), тетраметилолова (0,41г, 2,3ммоль), трифенілфосфіну (0,12г, 0,46ммоль), хлориду літію (0,38г, 9,1ммоль) і дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (0,12г, 0,17ммоль) у 20мл безводного ДМФА нагрівають при 100°C в атмосфері азоту протягом 18год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і розподіляють між водою (100мл) і простим ефіром (100мл). Органічний шар відділяють і водний шар екстрагують простим ефіром (100мл). Об'єднані екстракти сушать над безводним MgSO₄, фільтрують і концентрують досуха і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюють 10% EtOAc у гексані, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): δ 7,2-6,8 (м, 8H), 3,84 (м, 1H), 3,16 (м, 1H), 2,80-2,68 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,45 (с, 9H), 0,86 (д, 3H). PX-МС: m/e 396 (M+Na)⁺ (4,4хв.).

Стадія В Гідрохлорид N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3-метил феніл)-1-метил-пропіл]аміну (Діастереомер α)

Вказану у заголовку сполуку одержують, дотримуючись методики, описаної для довідкового прикладу 3, стадія І. PX-МС: m/e 274 (M+H)⁺ (2,5хв.).

Посилальний приклад 18



Гідрохлорид N-[3-(5-хлор-2-піридил)-2(S)-феніл-1(S)-метилпропіл]аміну (Діастереомер α)

Стадія А 5-Хлор-2-метилпіридин

Суміш 2,5-дихлорпіридину (15г, 0,10моль), тетраметилолова (15мл, 0,11моль) і дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (2,0г, 2,8ммоль) у 200мл безводного ДМФА нагрівають при 110°C в атмосфері азоту протягом 72год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і виливають у насичений розчин фториду калію (200мл). Одержану суміш розподіляють між водою (500мл) і простим ефіром (500мл). Органічний шар відділяють і водний шар екстрагують простим ефіром (200мл). Об'єднані екстракти сушать над безводним MgSO₄, фільтрують і концентрують досуха і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюють градієнтом від 2 до 10% простого ефіру у гексані, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): δ 8,41 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,30 (д, 1H), 2,53 (с, 3H).

Стадія В 4-(5-Хлор-2-піридил)-3(S)-феніл-2(R)-бутанол

До розчину 5-хлор-2-метилпіридину (стадія А, 1,1г, 8,7ммоль) в 15мл безводного простого ефіру додають феніллітій (1,8М у суміші циклогексан/простий ефір, 7,2мл, 13ммоль) при 0°C і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. Одержану суміш охолоджують знову до 0 °C і додають (1R,2R)-1-фенілпропіленоксид (2,3г, 17ммоль) і реакційній суміші дають нагріватися до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc (100мл) і водою (100мл). Органічний шар відділяють і водний шар екстрагують EtOAc (2×100мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним MgSO₄, фільтрують і концентрують досуха і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюють з градієнтом від 10 до 40% EtOAc у гексані, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): δ 8,28 (д, 1H), 7,59 (дд, 1H), 7,25-7,12 (м, 5H), 7,05 (д, 1H), 4,03 (м, 1H), 3,29 (дд, 1H), 3,19 (дд, 1H), 3,12 (м, 1H), 1,12 (д, 3H).

Стадія С 2(S)-Азидо-4-(5-хлор-2-піридил)-3(S)-фенілбутан

До суміші 4-(5-хлор-2-піридил)-3-феніл-2-бутанолу (стадія В, 0,24г, 0,92ммоль), трифенілфосфіну (1,5г, 1,4ммоль) і дифенілфосфорилазиду (0,30мл, 1,4ммоль) у 5мл безводного ТГФ додають діетилазидокарбоксилат (0,24мл, 1,4ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі одержану суміш концентрують з силікагелем (10г) і залишок завантажують на колонку силікагелю. Елювання з градієнтом від 5 до 15% EtOAc у гексані дає вказану у заголовку сполуку.

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): δ 8,35 (д, 1H), 7,52 (дд, 1H), 7,25-7,05 (м, 5H), 6,95 (д, 1H), 3,81 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 3,15-3,05 (м, 2H), 1,14 (д, 3H).

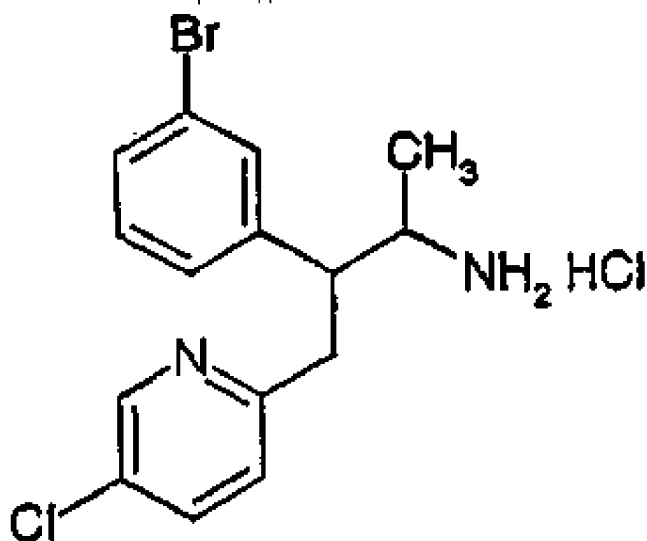
Стадія D Гідрохлорид N-[3-(5-хлор-2-піридил)-2(S)-феніл-1(S)-метилпропіл]аміну

Продукт стадії С (0,20г, 0,70моль) перетворюють у вказану у заголовку сполуку, дотримуючись методики,

описаної у довідковому прикладі 3, стадії Н-І, за винятком того, що хлорид водню у діоксані (4М) використовують замість хлористого водню в EtOAc.

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): δ 8,75 (д, 1H), 8,19 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,4-7,2 (м, 5H), 3,78 (м, 1H), 3,62 (дд, 1H), 3,48 (м, 1H), 3,43 (дд, 1H), 1,22 (д, 3H). PX-МС: m/e 261 (M+H)⁺ (2,2хв.).

Посилальний приклад 19



Гідрохлорид N-[2-(3-бромфеніл)-3-(5-хлор-2-піридил)-1-метилпропіл]аміну
(Діастереомер α)

Стадія А 3-Бромфенілацетон

До розчину N-метокси-N-метилацетаміду (10г, 100ммоль) в 100мл безводного простого ефіру при 0°C додають бромід 3-бромбензилмагнію (0,25М у простому ефірі, 200мл, 50ммоль). Реакційній суміші дають нагріватися до кімнатної температури протягом ночі і гасять додаванням насиченого хлориду амонію (100мл). Органічний шар відділяють і водний шар екстрагують гексаном (100мл). Об'єднані екстракти сушать над безводним MgSO₄, фільтрують і концентрують досуха, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): δ 7,45-7,40 (м, 2H), 7,26 (т, 1H), 7,19 (д, 1H), 2,20 (с, 3H).

Стадія В 3-(3-Бромфеніл)-4-(5-хлор-2-піридил)-2-бутанон

Суспензію 5-хлор-2-метилпіридину (посилальний приклад 18, стадія А, 6,4г, 50ммоль) і N-бромсукциніміду (12,5г, 70ммоль) у 100мл тетрахлориду вуглецю нагрівають до спокійного кип'ятіння зі зворотним холодильником (температура бані 90°C) і додають декількома порціями 2,2'-азобісізобутиронітрил (0,74г) протягом 30хв.

Після перемішування при вказаній температурі протягом 5год. реакційну суміш концентрують. Одержану густу суспензію розбавляють EtOAc (100мл) і промивають водою (100мл), сумішшю насиченого водного бікарбонату натрію/насиченого водного тіосульфату натрію і насиченим розчином солі. Органічний розчин сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують досуха і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюють градієнтом суміші від 2 до 15% простий ефір/CH₂Cl₂ (1:1) у гексані, одержуючи 2-бромметил-5-хлорпіридин (6,0г, 60%), який відразу використовують для подальшої реакції. Так, до енергійно перемішаного розчину 2-бромметил-5-хлорпіридину (6,0г, 29ммоль) і 3-бромфенілацетону (стадія А, 6,0г, 28ммоль) та йодиду тетрабутиламонію (20мг) в 30мл CH₂Cl₂ при -78°C додають моногідрат гідроксиду цезію (10г, 60ммоль) і реакційній суміші дають повільно нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc (100мл) і водою (100мл). Органічний шар відділяють і водний шар екстрагують EtOAc (2×100мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують досуха і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюють з градієнтом від 5 до 40% EtOAc у гексані, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): δ 8,44 (д, 1H), 7,66 (дд, 1H), 7,46-7,41 (м, 2H), 7,24 (т, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 4,42 (дд, 1H), 3,54 (дд, 1H), 3,07 (дд, 1H), 2,12 (с, 3H). PX-МС: m/e 338 (M+H)⁺ (3,0хв).

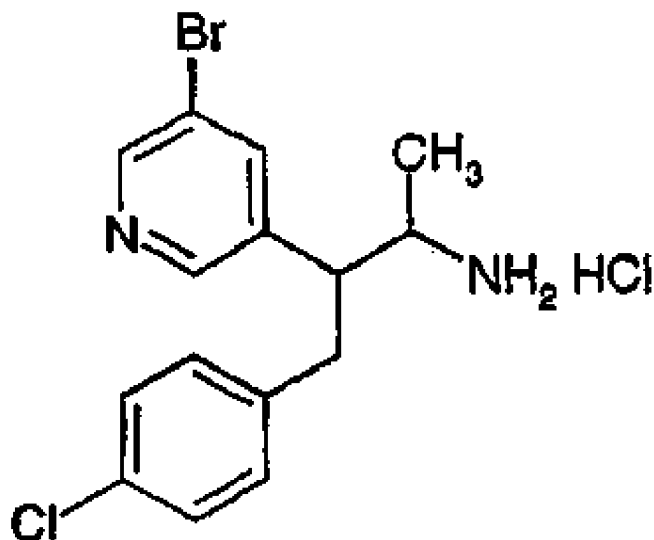
Стадія С 3-(3-Бромфеніл)-4-(5-хлор-2-піридил)-2-бутанол

До розчину 3-(3-бромфеніл)-4-(5-хлор-2-піридил)-2-бутанону (стадія В, 6,7г, 20ммоль) у 50мл безводного ТГФ при -78°C додають боргідрид три(втор-бутил)літію (1,0М у ТГФ, 30мл, 30ммоль) і реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до 0°C. обережно додають 2М хлористоводневу кислоту (50мл) і одержану суміш розподіляють між гексаном (200мл) і водою (200мл). Водний шар відділяють і органічний шар екстрагують 2М хлористоводневою кислотою (2×100мл). Об'єднані водні екстракти нейтралізують 5н.водним гідроксидом натрію (pH>12) та екстрагують EtOAc (2×200мл). Об'єднані екстракти сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують досуха, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

Стадія D Гідрохлорид N-[2-(3-бромфеніл)-3-(5-хлор-2-піридил)-1-метилпропіл]аміну

Продукт стадії С (5,9г, 17ммоль) перетворюють у вказану у заголовку сполуку, дотримуючись методики,

описаної у довідковому прикладі 18, стадії C-D. PX-МС: m/e 338(M+H)⁺ (2,3хв.).
Посилальний приклад 20



Гідрохлорид N-[2-(5-бром-2-піридил)-3-(4-хлорфеніл)-1-метилпропіл]аміну
(Діастереомер α)

Стадія А 5-Бром-3-піридилацетон

Суміш 3,5-дибромпіридину (50г, 0,21моль), ізопропенілацетату (26мл, 0,23ммоль),
трис(добензиліденацетон)дипаладію (1,0г, 1,1ммоль) і 2-(дифенілфосфіно)-2'-(N,N-диметиламіно)біфенілу (1,6г,
4,2ммоль) у 400мл толуолу нагрівають при 100°C в атмосфері азоту протягом 2год. Реакційну суміш
охолоджують до кімнатної температури і концентрують до близько 100мл. Одержану суміш завантажують на
колонку силікагелю, яку елюють з градієнтом від 0 до 60% EtOAc у гексані, одержуючи вказану у заголовку
сполуку.

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): δ 8,54 (уш.с, 1H), 8,33 (уш.с, 1H), 7,88 (уш.с, 1H), 3,90 (с, 2H), 2,25 (с, 3H).

Стадія В 3-(5-Бром-3-піридил)-4-(4-хлорфеніл)-2-бутанол

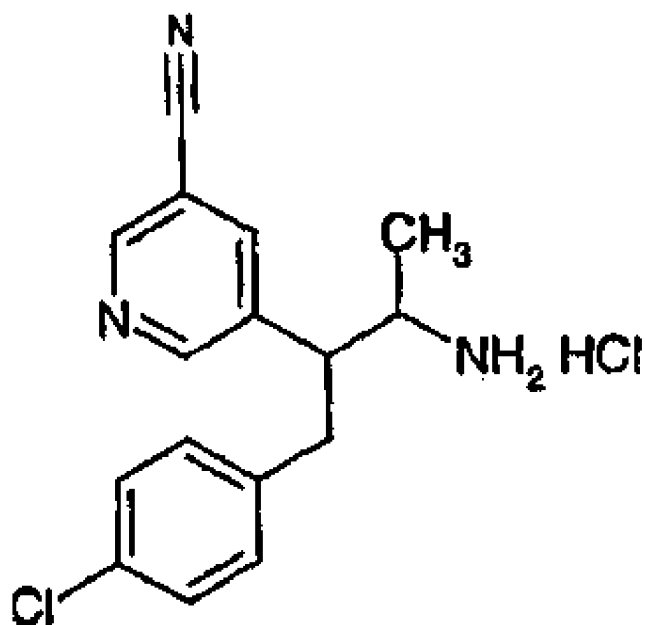
Вказану у заголовку сполуку одержують, дотримуючись методики, описаної у довідковому прикладі 19, стадії
В-С, замінюючи 2-бромметил-5-хлорпіридин 4-хлорбензилхлоридом і 3-бромфенілацетон
5-бром-3-піридилацетоном (Стадія А).

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): δ 8,43 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,98 (дд, 1H), 7,17 (д, 2H), 7,07 (д, 2H), 4,04
(м, 1H), 3,16 (дд, 1H), 3,0-2,9 (м, 2H), 1,04 (д, 3H).

Стадія С Гідрохлорид N-[2-(5-бром-3-піридил)-3-(4-хлорфеніл)-1-метилпропіл]аміну (Діастереомер α)

Вказану у заголовку сполуку одержують, дотримуючись методики, описаної для довідкового прикладу 4,
стадія В. PX-МС: m/e 339 (M+H)⁺ (2,5хв.).

Посилальний приклад 21



Гідрохлорид N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(5-ціано-3-піридил)-1-метилпропіл]аміну
(Діастереомер α)

Стадія А 5-Ціано-3-піридилацетон

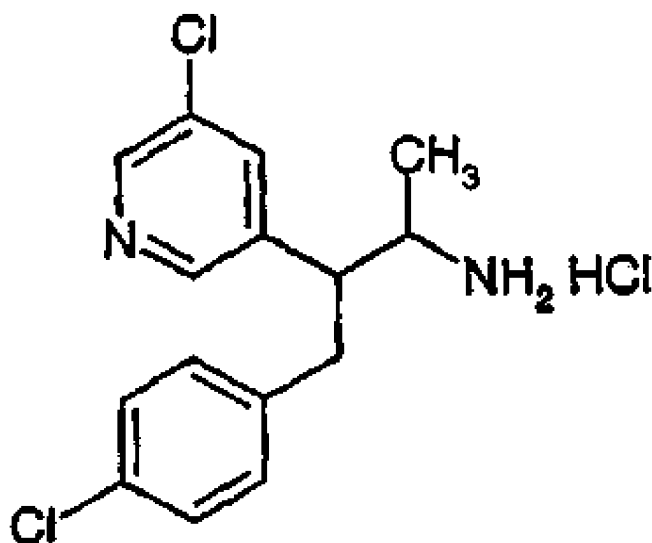
Вказану у заголовку сполуку одержують, дотримуючись методики, описаної для довідкового прикладу 20, замінюючи 3,5-дібромпіридин 5-бромнікотинонітрилом (5-бром-3-ціанопіридином) на стадії А.

^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): δ 8,89 (д, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,02 (т, 1H), 3,98 (с, 2H), 2,24 (с, 3H).

Стадія В Гідрохлорид N-[3-(4-хлорфетл)-2-(5-ціано-2-тридил)-1-метил-пропіл]аміну (Діастереомер α/β 5:1)

Вказану у заголовку сполуку одержують, дотримуючись методики, описаної для довідкового прикладу 5, замінюючи 3-піридил ацетон 5-ціано-3-піридилацетоном (стадія А). PX-МС: m/e 286 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (1,9хв.).

Посилальний приклад 22



Гідрохлорид N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(5-хлор-3-піридил)-1-метилпропіл]аміну
(Діастереомер α)

Стадія А 5-Хлор-3-піридилацетон

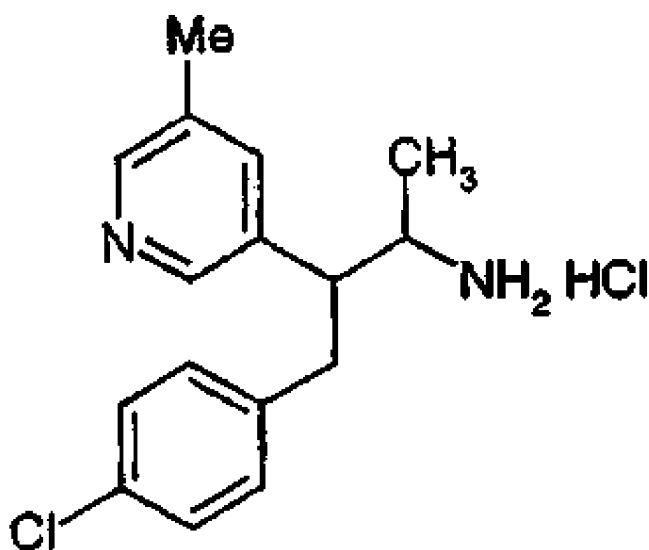
Вказану у заголовку сполуку одержують, дотримуючись методики, описаної для довідкового прикладу 20, замінюючи 3,5-дібромпіридин 3,5-дихлорпіридином і 2-(дифенілфосфіно)-2'-(N,N-диметиламіно)біфеніл 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфенілом на стадії А.

^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): δ 8,42 (д, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,73 (дд, 1H), 3,90 (с, 2H), 2,25 (с, 3H).

Стадія В Гідрохлорид N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(5-хлор-3-піридил)-1-метил-пропіл]аміну (Діастереомер α)

Вказану у заголовку сполуку одержують, дотримуючись методики, описаної для довідкового прикладу 20, стадії В-С, замінюючи 5-бром-3-піридилацетон 5-хлор-3-піридилацетоном на стадії В. PX-МС: m/e 295 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (1,9хв.).

Посилальний приклад 23

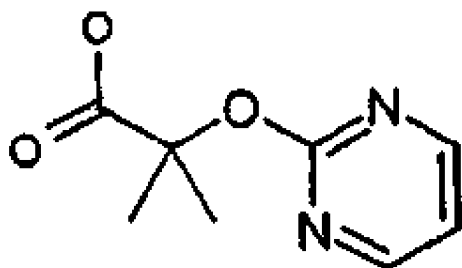


Гідрохлорид N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(5-метил-3-піридил)-1-метилпропіл]аміну
(Діастереомер α)

Вказану у заголовку сполуку одержують, дотримуючись методики, описаної для довідкового прикладу 17,

замінюючи 2-(N-трет-бутоксикарбоніл)аміно-3-(3-бромфеніл)-4-(4-хлорфеніл)бутан 2-(N-трет-бутоксикарбоніл)аміно-3-(5-бром-3-піридил)-4-(4-хлорфеніл)бутаном (проміжна сполука з довідкового прикладу 20, стадія В) на стадії А. РХ-МС: m/e 275 (M+H)⁺ (1,3хв.).

Посилальний приклад 24

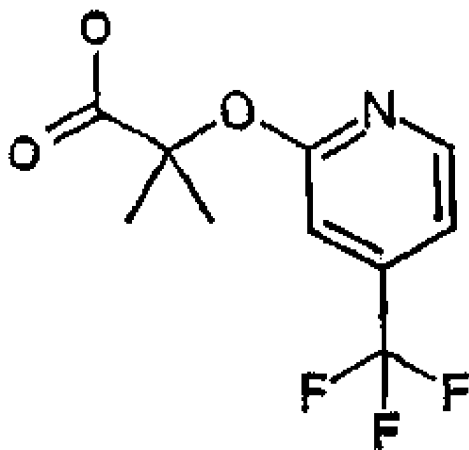


2-Метил-2-(2-піримідилокси)пропіонова кислота

Вказану у заголовку сполуку одержують, дотримуючись методик, описаних для довідкового прикладу 13, замінюючи 5-хлор-2-гідроксипіридин 2-гідроксипіримідином на стадії А.

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): δ 8,53 (д, 2H), 7,09 (т, 1H), 1,74 (с, 6H).

Посилальний приклад 25

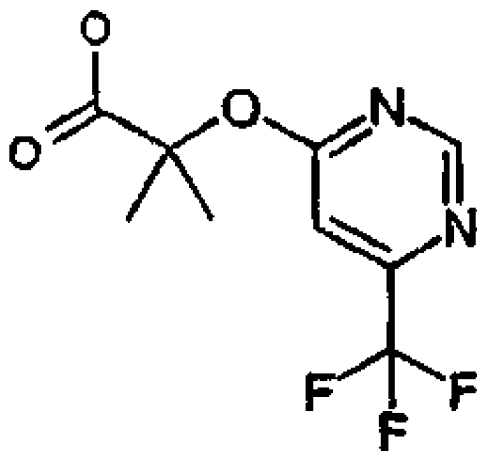


2-Метил-2-(4-трифтормегил-2-піридилокси)пропіонова кислота

Вказану у заголовку сполуку одержують, дотримуючись методик, описаних для довідкового прикладу 13, замінюючи 5-хлор-2-гідроксипіридин 4-трифторметил-2-гідроксипіридином на стадії А.

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): δ 8,30 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,05 (с, 1H), 1,71 (с, 6H).

Посилальний приклад 26



2-Метил-2-(6-трифторметил-4-піримідилокси)пропіонова кислота

Вказану у заголовку сполуку одержують, дотримуючись методик, описаних для довідкового прикладу 13, замінюючи 5-хлор-2-гідроксипіридин 6-трифторметил-4-гідроксипіримідином на стадії А.

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): δ 8,81 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 1,75 (с, 6H). РХ-МС: m/e 251 (M+H)⁺ (2,1хв.).

Посилальний приклад 27

2-Метил-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)пропіонова кислота

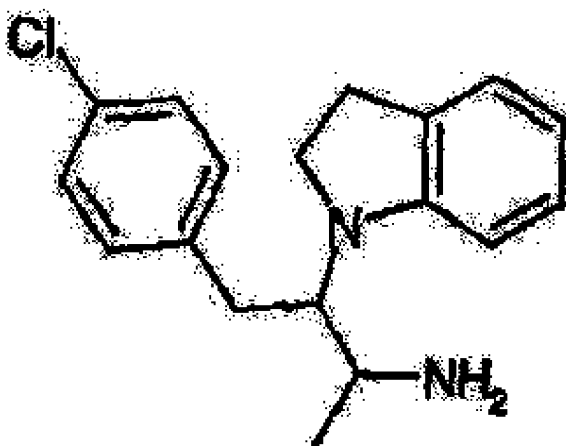
У дві продукті азотом 12-літрові 3-горлі круглдонні колби, кожна з яких обладнана термометром і дефлегматором завантажують КНМДС у ТГФ (0,91М, 3,52л у кожную, 3,205моль, 1,5екв.). Розчини охолоджують

до -70°C і перемішують магнітною мішалкою. Етил-2-гідроксіізобутират (98%) (463мл, 447г, 3,38моль) додають у кожну колбу протягом 30хв., підтримуючи температуру реакції нижче -62 °С. Через 10хв. 2-хлор-5-трифторметилпіридин (388г, 2,14моль) додають у кожну колбу однією порцією. Охолоджувальну баню видаляють і реакційним сумішам дають нагріватися до 20 °С протягом ночі (близько 16год.). Реакції відстежують за результатами ТШХ (діоксид кремнію, 90/10 гекс/ЕtОAc) і ВЕРХ.

Гідроксид натрію (1,36л, 5н.) додають у кожну реакційну колбу і реакційні суміші нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі (близько 22год.). Реакційні суміші концентрують разом на роторному випарнику, щоб видалити ТГФ. До концентрату додають воду (4л) і розчин екстрагують н-гептаном (2×4л). Водний шар додають протягом 10хв. до 2н. HCl (9л, 18моль) при перемішуванні. Одержану суспензію витримують протягом 30хв. (температура 30°C), потім фільтрують. Осад на фільтрі промивають водою (3×2л) і сушать на повітрі, одержуючи вологу жовтувато-коричневу тверду речовину.

Речовину розчиняють у н-гептані (4л) при 65 °С. Додають IPAc (1л) і DARCO KB (40г, 100меш). Суміш перемішують протягом 15хв., фільтрують через діатомову землю CELITE і осад на фільтрі промивають сумішшю 4:1 гептан/IPAc (3×500мл). Фільтрат концентрують до приблизно 2л, одержуючи білу суспензію. Суспензію промивають гептаном (2×3л) і концентрують до приблизно 3л. Одержану білу суспензію охолоджують до 0°C і витримують 1год. Продукт фільтрують і осад на фільтрі промивають холодним гептаном (1л), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді білої кристалічної речовини. Колонка ВЕРХ: YMC Combiscreen Pro C18, 50×4,6мм; рухома фаза: А 0,1% TFA в H₂O; В CH₃CN. Градієнт: від 90/10 А/В до 10/90 А/В у 4хв. Витрата: 4мл/хв. Виявлення: 254нм. R_f 2-хлор-5-трифторметилпіридину 2,1хв. R_f 2-етокси-5-трифторметилпіридину 2,9хв. R_f складного ефіру продукту 3,1хв. R_f цільової кислоти 2,05хв.

Посилальний приклад 28



2-Аміно-3-індолін-N-іл-4-(4-хлор)фенілбутан

Стадія А Етил 3-(4-хлорфеніл)-2-індолін-N-ілпропаноат

У висушеній у печі колбі в атмосфері азоту 1,1г LiOH·H₂O (26,25ммоль) у ДМФА (20мл) додають до перемішуваної суспензії молекулярних сит 4 ангстрєми. Після 30 хвилин перемішування при кімнатній температурі додають по краплях 2,8мл (25ммоль) індоліну. Через одну годину при кімнатній температурі додають по краплях 2,9мл (26,25ммоль) етилбромацетату. Через 1,5год. тверду речовину фільтрують і залишок промивають великою кількістю EtOAc. Органічну частину промивають 3 рази водою і сушать його над MgSO₄. Розчинники випарюють при зниженому тиску. Неочищену речовину потім розчиняють у 75мл безводного ТГФ, завантажують у висушену у печі круглодонну колбу в атмосфері азоту, охолоджують до -78°C і потім обробляють 26,25мл 1М розчину NaHMDS. Розчин перемішують протягом 30 хвилин при -78 °С і потім енолят алкілюють 5,4г (26,25ммоль) п-хлорбензилброміду (розчин у 25мл безводного ТГФ). Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. На наступний день реакцію гасять водою. Водний шар екстрагують 3 великими порціями EtOAc. Об'єднані органічні частини сушать над MgSO₄. Розчинники видаляють при зниженому тиску і залишок очищають флеш-хроматографією, що дає вказану у заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

PX/MC m/e=331 (M+1). ТШХ R_f=0,22 (20:1 гексани:EtOAc). ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 1,11 (т, J=3,55Гц, 3Н), 2,96 (м, 2Н), 3,06 (м, 1Н), 3,25 (м, 1Н), 3,60 (т, 2Н), 4,07 (м, 2Н), 4,36 (т, J=3,75Гц, 1Н).

Стадія В N,O-диметил-3-(4-хлорфеніл)-2-індолін-N-ілпропанамід

У висушеній у печі колбі в атмосфері азоту 11,75мл 1М розчину (CH₃)₂AlCl у CH₂Cl₂ додають через ділильну ліжку до перемішуваної суспензії 1,15г (11,75ммоль) гідрохлориду N,O-диметилгідроксиламіну при 0°C. Після нагрівання до кімнатної температури розчин 970мг (2,94ммоль) етил-3-(4-хлорфеніл)-2-індолінілпропаноату (одержаний на стадії А) в 10мл додають через ділильну ліжку. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5год. додають 35мл розчину фосфатного буфера з рН 8 і одержану суміш енергійно перемішують протягом 30 хвилин. Фази розділяють і водний шар екстрагують 2 рази хлороформом. Об'єднані органічні матеріали промивають водою і потім сушать над MgSO₄. Коричневе масло збирають. Неочищену речовину переносять на наступну стадію.

ТШХ Rf=0,12 (10:1 гексани: EtOAc). ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): δ 2,83 (м, 1H), 2,97(м, 2H), 3,13 (с, 3H), 3,34 (м, 1H), 3,45 (с, 3H), 3,61 (м, 2H), 4,87 (уш., 1H), 6,54 (д, 1H), 6,66 (т, J=7,1Гц, 1H), 7,07 (т, J=7,1Гц, 2H), 7,18 (д, J=8,5Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,5Гц, 2H).

Стадія С 4-(4-хлорфеніл)-3-індолін-N-ілбутан-2-он

У висушеній у печі колбі в атмосфері азоту 2,8мл 1М розчину CH_3MgBr у ТГФ додають по краплях до перемішаного розчину N,O-диметил-3-(4-хлорфеніл)-2-індолінілпропанаміду (зі стадії В, 965мг) у 25мл безводного ТГФ. Розчин перемішують протягом 4год., даючи нагрітися до кімнатної температури. Потім додають приблизно 20мл води. Суміш екстрагують три рази 50мл простого ефіру. Об'єднані екстракти сушать над MgSO_4 . Розчинники видаляють при зниженому тиску, одержуючи коричневе масло, яке переносять на наступну стадію без очищення.

PX/MC m/e=301 (M+1). ТШХ Rf=0,5 (4:1 гексани:EtOAc). ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): δ 2,14 (с, 3H), 2,81 (дд, J=14,6, 6,6Гц, 1H), 2,97 (т, J=8,5Гц, 2H), 3,26 (м, 2H), 3,5 (м, 1H), 4,21 (дд, J=6,6, 6,6Гц), 6,39 (д, J=8Гц, 1H), 6,66 (дд, J=7, 7Гц, 1H), 7,07 (м, 2H), 7,13 (д, J=8,5Гц), 7,22 (д, J=8,3Гц).

Стадія D Метоксим 4-(4-хлорфеніл)-3-індолін-N-ілбутан-2-ону

Розчин 472мг (1,573ммоль) продукту стадії С і 263мг (3,147ммоль) гідрохлориду метоксиламіну у безводному етанолі обробляють 255мкл (3,147ммоль) піридину. Розчин перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок розподіляють між водою і простим ефіром. Воду знову екстрагують простим ефіром. Екстракти потім об'єднують і сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують, одержуючи неочищену речовину. Обидва ізомери Е і Z переносять на наступну стадію.

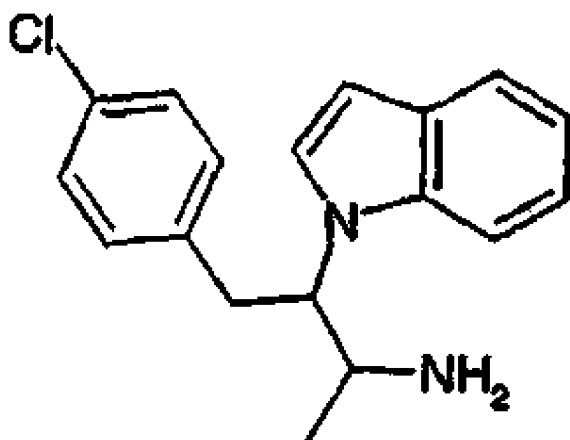
PX/MC m/e=330 (M+1). ТШХ Rf=0,77 і 0,65 (4:1 гексани:EtOAc). ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): δ 1,78 (2с, 1H), 2,88 (дд, J=6,2, 13,8Гц, 1H), 2,95 (м, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,45 (м, 1H), 3,75 і 3,89 (2с, 3H), 4,21 (дд, J=6,9, 7,8Гц, 1H), 6,28 і 6,47 (2д, J=8,1Гц, 1H), 6,61 (м, 1H), 7,02 (м, 2H), 7,22 (м, 4H).

Стадія Е 2-Аміно-3-індолін-N-іл-4-(4-хлор)фенілбутан

У висушеній у печі колбі, обладнаній водяним конденсатором, в атмосфері азоту розчин 301мг (0,914ммоль) метоксиму 4-(4-хлорфеніл)-3-індолінілбутан-2-ону (одержаного зі стадії D) у 1,5 мл безводного ТГФ обробляють 3,7мл (3,7ммоль) 1М BH_3 -ТГФ при кімнатній температурі. Розчин потім нагрівають до 75°C протягом 2 днів. Потім розчин охолоджують до 0°C і обробляють крихтами льоду до припинення виділення бульбашок. Потім додають 500мкл 20% KOH і розчин нагрівають при 45°C протягом 2год. Розчин потім охолоджують до кімнатної температури і екстрагують простим ефіром 3х. Об'єднані екстракти сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують, одержуючи неочищений амін, який використовують у наступному експерименті без додаткового очищення.

PX/MC m/e=302 (M+1). ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): δ 1,13, 1,14 (2д, J=6,5Гц, 1H), 1,55-1,60 (м, 2H), 2,80-3,10 (м, 4H), 3,30-3,60 (м, 2H), 6,348 і 6,38 (2д, J=7,9Гц, 1H), 6,50-6,78 (м, 2H), 6,95-7,24 (м, 5H).

Посилальний приклад 29

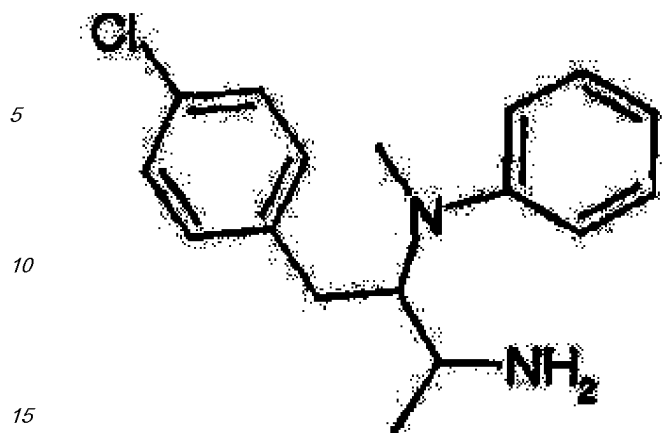


2-Аміно-3-індол-N-іл-4-(4-хлор)фенілбутан

Вказану сполуку одержують аналогічно до довідкового прикладу 28, за винятком того, що під час стадії А гідрід натрію використовують як основу замість комбінації моногідрат гідроксиду літію/молекулярні сита.

PX/MC: обчислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_2$ 299, знайдено m/e 300 (M+H) $^+$ (2,4хв.).

Посилальний приклад 30

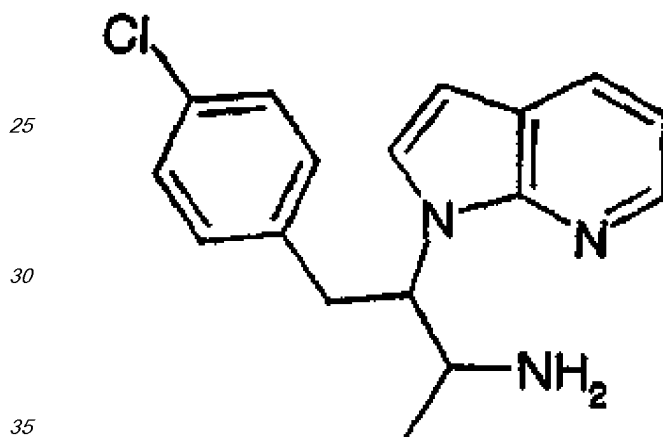


2-Аміно-3-(N-метил,N-феніл)аміно-4-(4-хлор)феніл бутан

Вказану сполуку одержують аналогічно до довідкового прикладу 28.

PX/MC: обчислено для $C_{17}H_{21}ClN_2$ 289, знайдено m/e 290 $(M+H)^+$ (2,4хв.).

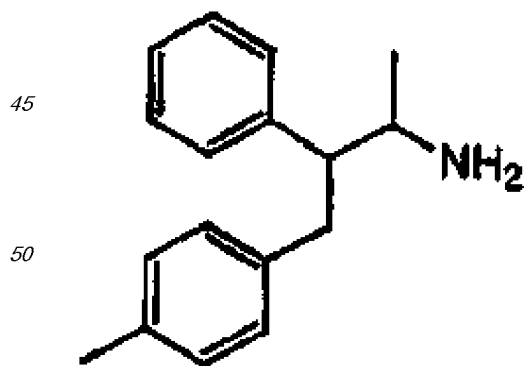
Посилальний приклад 31



2-Аміно-3-(7-азаіндол-N-іл)-4-(4-хлор)феніл бутан

Вказану сполуку одержують аналогічно до довідкового прикладу 28. PX/MC: обчислено для $C_{17}H_{18}ClN_3$ 300, знайдено m/e 301 $(M+H)^+$ (2,7хв.).

Посилальний приклад 32



4-(4-Метилфеніл)-3-фенілбутан-2-амін (суміш 4 ізомерів)

Стадія А 1-Фенілацетон

До розчину N-метил-N-метоксіяцетаміду (9,9мл, 97ммоль) у простому ефірі (300мл) при 0°C додають бензилмагнійхлорид (97мл 1М розчину у простому ефірі). Каламутну білу реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури протягом 2год. і потім гасять обережним додаванням 1н.хлористоводневої кислоти (100мл). Органічну фазу відділяють, промивають насиченим розчином солі, сушать над $MgSO_4$ і концентрують. Неочищену речовину очищають колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи з градієнтом від 0 до 10% EtOAc/гексан, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): δ 7,36 (т, $J=7,1Гц$, 2H), 7,30 (т, $J=7,3Гц$, 1H), 7,24 (д, $J=7,3Гц$, 2H), 3,72 (с, 2H), 2,18 (с, 3H). PX-MC: m/e 135 $(M+H)^+$ (1,95хв.).

Стадія В 4-(4-Метилфеніл)-3-фенілбутан-2-он

1-Фенілацетон (200мг, 1,49ммоль) змішують з порошкоподібним гідроксидом калію (167мг, 2,98ммоль) і бромідом тетра-н-бутиламонію (1мол.%, 5мг) у колбі без розчинника. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 90хв. перед додаванням 1-(хлорметил)-4-метилбензолу (198мкл, 1,49ммоль). Реакційну суміш потім перемішують протягом ночі перед розбавленням водою і CH_2Cl_2 . Водний шар відділяють і нейтралізують до рН 7 2н.хлористоводневою кислотою і екстрагують знову у CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні змиви сушать MgSO_4 і концентрують. Неочищену речовину очищають колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи з градієнтом суміші від 0 до 10% EtOAc /гексан, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

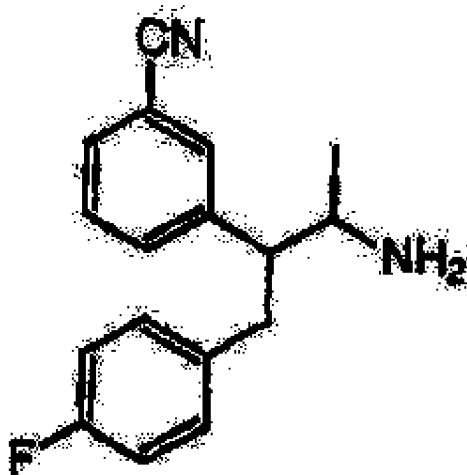
^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): δ 7,35 (т, $J=7,0\text{Гц}$, 2H), 7,29 (т, $J=7,4\text{Гц}$, 1H), 7,23 (д, $J=7,1\text{Гц}$, 2H), 7,05 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 2H), 6,98 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 2H), 3,94 (т, $J=7,3\text{Гц}$, 1H), 3,43 (дд, $J=13,9$, 7,5Гц, 1H), 2,91 (дд, $J=14,7,1\text{Гц}$, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,08 (с, 3H). РХ-МС: m/e 239 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (3,61хв.).

Стадія С 4-(4-Метилфеніл)-3-фенілбутан-2-амін

До розчину 4-(4-метилфеніл)-3-фенілбутан-2-ону (308мг, 1,29ммоль) у 7М аміаку в MeOH (5мл) і оцтової кислоти (3мл) додають ціанборгідрид натрію (130мг, 2,06ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасять, виливаючи у 2М розчин карбонату натрію, і екстрагують в EtOAc . Водний шар підсолюють і повторно екстрагують. Об'єднані органічні екстракти сушать над MgSO_4 і концентрують, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді суміші 4 ізомерів, яку використовують без подальшого очищення.

РХ-МС: m/e 240 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (2,22хв.).

Посилальний приклад 33

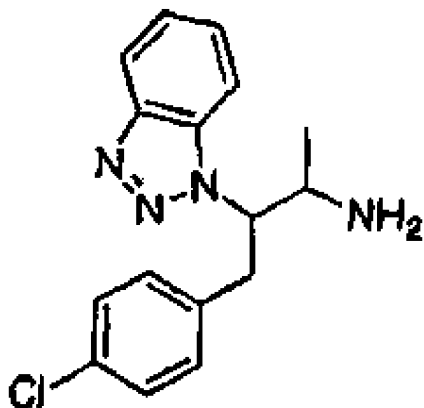


3-[2-Аміно-1-(4-фторбензил)пропіл]бензонітрил

Одержують за методиками, описаними у прикладі 5, стадії В і С. використовуючи 3-(2-оксопропіл)бензонітрилу і 1-(хлорметил)-4-фторбензол як реагенти стадії В.

РХ/МС: m/e 269 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (2,87хв.).

Посилальний приклад 34



2-(1H-1,2,3-Бензотриазол-1-іл)-3-(4-хлорфеніл)-1-метилпропіламін

Стадія А 2-(1H-1,2,3-Бензотриазол-1-іл)-N-метокси-N-метилацетамід

Суміш 1,77г (10ммоль) 2-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл)оцтової кислоти, 1,07г (11ммоль) гідрохлориду N,O-диметилгідроксиламіну, 5,8г (11ммоль) PyBOP і 3,4мл (24,2ммоль) діізопропілетиламіну у 50мл CH_2Cl_2 перемішують протягом ночі при КТ. Суміш розподіляють між EtOAc і водою. Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним MgSO_4 . Розчинник видаляють, одержуючи неочищений продукт, який очищають на силікагелі, використовуючи 60% EtOAc у гексані як розчинник, одержуючи 2,01г бажаного аміду у вигляді твердої речовини.

^1H ЯМР: (CDCl_3): δ 3,26 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 5,63 (с, 2H), 7,35-8,2 (м, 4H).

Стадія В 2-(1Н-1,2,3-Бензотриазол-1-іл)-3-(4-хлорфеніл)-N-метокси-N-метилпропанамід.

До розчину 2,0г (9ммоль) 2-(1Н-1,2,3-бензотриазол-1-іл)-N-метокси-N-метилацетаміду у 15мл безводного ТГФ при -78°С додають по краплях 10мл (10ммоль) 1М біс(триметилсиліл)аміду літію. Після перемішування протягом 25хв. додають розчин 2,06г (10ммоль) 4-хлорбензилброміду у 2мл безводного ТГФ. Одержаній реакційній суміші дають нагрітися до КТ і перемішують протягом 6год. Реакцію гасять, суміш розбавляють 75мл EtOAc і промивають 3 рази по 10мл насиченого розчину солі. Після сушіння видалення розчинника органічної фази дає неочищений продукт, який очищають на силікагелі, використовуючи 40% EtOAc у гексані як розчинник, одержуючи бажаний продукт у вигляді твердої речовини.

¹H ЯМР: (CDCl₃): 3,2 (с, 3H), 3,34 (с, 3H), 3,52 (м, 1H), 3,7 (м, 1H), 6,32 (т, 1H), 6,9-8,2 (м, 8H).

Стадія С 2-(1Н-1,2,3-Бензотриазол-1-іл)-3-(4-хлорфеніл)бутан-2-он

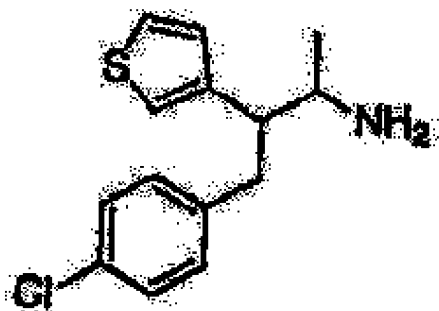
До розчину 1,73г (5ммоль) 2-(1Н-1,2,3-бензотриазол-1-іл)-3-(4-хлорфеніл)-N-метокси-N-метилпропанаміду у 10мл безводного ТГФ при 0°С додають 4мл (10ммоль) 2,5М броміду метилмагнію у простому ефірі. Реакційну суміш перемішують протягом 4год., коли вона нагрівається до КТ. Реакцію гасять додаванням 10мл 1н.НCl і одержану суміш розподіляють між EtOAc і водою. Органічну фазу промивають насиченим розчином солі і сушать над безводним MgSO₄. Видалення розчинника дає неочищений кетон, який очищують на силікагелі, використовуючи 40% EtOAc у гексані, щоб одержати бажаний кетон.

Стадія D 2-(1Н-1,2,3-Бензотриазол-1-іл)-3-(4-хлорфеніл)-1-метилпропіламін

До розчину 1,18г (4моль) 2-(1Н-1,2,3-бензотриазол-1-іл)-3-(4-хлор-феніл)бутан-2-ону у 8,5мл (60моль) 7н.аміаку у MeOH при 0°С додають 4мл (964моль) льодяної оцтової кислоти і потім 410мг (6,5моль) ціанборгідриду натрію. Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc і насиченим розчином NaHCO₃. Органічну фазу сушать над безводним MgSO₄. Розчинник видаляють у вакуумі і залишок очищають на силікагелі, використовуючи суміш 5% 2н.метанольного розчину аміаку і 95% CH₂Cl₂, одержуючи бажаний амін у вигляді суміші діастереомерів.

PX-MC, R_f=2,0 хв., m/e=301.

Посилальний приклад 35

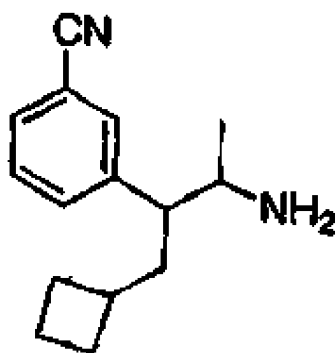


3-(4-Хлорфеніл)-2-(тіофен-3-іл)-1-метилпропіламін

Вказаний у заголовку амін одержують способом, описаним у довідковому прикладі 34, замінюючи тіофен-3-оцтовою кислотою 2-(1Н-1,2,3-бензотриазол-1-іл)оцтовою кислотою на стадії А.

PX-MC, R_f=2,19хв., m/e=266.

Посилальний приклад 36



2-(3-Ціанофеніл)-3-циклобутил-1-метилпропіламін

Стадія А 1-(3-Ціанофеніл)ацетон

Вказану у заголовку сполуку одержують з 3-бромбензонітрилу та ізопропенілацетату за методикою довідкового прикладу 20, стадія А.

Стадія В 3-(3-Ціанофеніл)-4-циклобутилбутан-2-он

До розчину 1,45г (9,07ммоль) 1-(3-ціанофеніл)ацетону у 18мл ацетонітрилу додають 1,1мл (9,5ммоль) циклобутилброміду і 5,91г (18,1ммоль) карбонату цезію. Після нагрівання протягом ночі розчину на бані при 60°С його охолоджують і фільтрують. Фільтрат розподіляють між водою і EtOAc і водний шар екстрагують EtOAc.

Об'єднаний органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать і концентрують. Залишок очищають на флеш-колонці, використовуючи градієнт 5-10% EtOAc/гексан, щоб виділити вказану у заголовку сполуку.

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 1,5-2,2 (м, 9H), 2,13 (с, 3H), 3,64 (м, 1H), 7,4-7,7 (м, 4H).

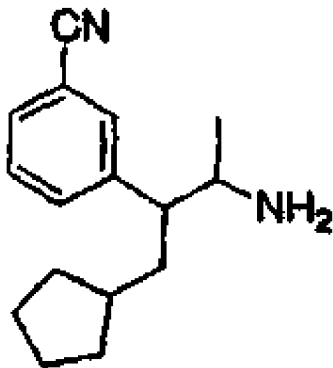
Стадія С 2-(3-Ціанофеніл)-3-циклобутил-1-метилпропіламін

Вказаний амін одержують, дотримуючись способу довідкового прикладу 3, стадії E-I.

PX-MC, R_t=2,48хв., m/e=229.

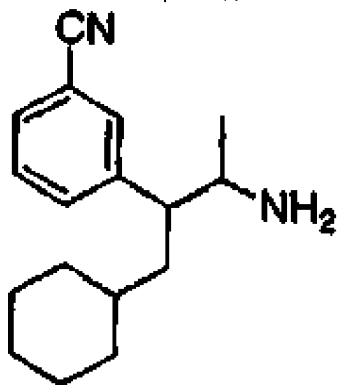
Сполуки довідкових прикладів 37 і 38 одержують за методиками, описаними у довідковому прикладі 36.

Посилальний приклад 37



2-(3-Ціанофеніл)-3-циклопентил-1-метилпропіламін PX-MC, R_t=2,7хв., m/e=243.

Посилальний приклад 38



2-(3-Ціанофеніл)-3-циклогексил-1-метилпропіламін PX-MC, R_t=2,8хв., m/e=257.

Приклад 1

Автоматизований синтез бібліотеки однорозмірних амідів Наступний синтез бібліотеки 1-розмірних окремих чистих сполук здійснюють на системі MYRIAD CORE. Всі реакційні посудини сушать у струмі азоту при 120°C протягом 12год. перед використанням. Всі розчинники сушать над ситами протягом, щонайменше, 12год. перед використанням. Відповідний вихідний розчин гідрохлориду N-[2,3-біс(4-хлорфеніл)-1-метилпропіл]аміну (альфа ізомер) одержують безпосередньо перед використанням у піридині з 0,05 еквівалента (по відношенню до гідрохлориду N-[2,3-біс(4-хлорфеніл)-1-метилпропіл]аміну (альфа ізомер)) доданого диметиламінопіридину; різні карбонові кислоти, доступні з комерційних джерел, розчиняють у ДМСО безпосередньо перед використанням. Відносні кількості реагентів і зв'язуючих реагентів перераховані у таблиці 1.

Таблиця 1					
Речовина	Кількість на реакційну посудину	Мол. мас	Концентрація	ммоль	Екв.
Кислота у ДМСО	1мл	-	0,2M	0,2	1,67
EDC/HOBt суміш у хлороформі, що містить дейтерій	0,8мл	EDC: 191,71	0,25M	0,2	1,67
		HOBt: 135,13	кожний	кожний	кожний
Амін у піридині з каталітичним диметиламінопіридином (~0,05екв.)	0,6мл	294,227	0,2M	0,12	1,0

Методика: У посудину, одну зі 192 сухих обпалених реакційних посудин MYRIAD ємністю 10мл, в атмосфері азоту додають відповідну субодиночку з різних кислот (1,0мл, 0,2ммоль, 0,2M у ДМСО); це повторюють для інших 191 реакцій, доки не використають різні кислоти для всіх 192 реакційних посудин. У кожену зі 192 реакційних посудин в атмосфері азоту потім додають суміш EDC/HOBt (0,8мл, 0,2ммоль, 0,25M кожний у хлороформі, що містить дейтерій). І, нарешті, у кожену зі 192 реакційних посудин додають гідрохлорид N-[2,3-біс(4-хлорфеніл)-1-метилпропіл]аміну (альфа ізомер) (0,6мл, 0,12ммоль, 0,2M у піридині). Реакційні суміші потім витримують протягом 4год. при кімнатній температурі (20-25 °C) і наступні 16год. при 65°C з перемішуванням упрорскуванням азоту (1с імпульс азоту кожні 30 хвилин). Неочищені реакційні суміші аналізують методом 1 ВЕРХ-MC.

Аналітичний метод 1 PX:

Колонка:

MetaChem Polaris C-18A, 30мм × 4,6мм, 5,0мкм

- 5 Елюент А: 0,1% ТРА у воді
Елюент В: 0,1% ТФА в ацетонітрилі
Гرادієнт: 5% В до 95% В за 3,3 хвилини, зворотнє спадання до 5% В за 0,3хв.
Витрата: 2,5мл/хв.
Температура колонки: 50°C
Кількість, що упорскується: 5мкл нерозбавленої неочищеної реакційної суміші
Виявлення: УФ при 220 і 254нм
- 10 МС: режим іонізації API-ES, діапазон мас-сканування (100-700)
ELSD: детектор світлорозсіювання
Неочищені реакційні суміші очищають препаративною ВЕРХ, використовуючи виявлення на основі УФ (препаративний метод 2). Зібрані фракції потім аналізують на чистоту РХ-МС (аналітичний метод 3); фракції, виявлені як такі, що мають чистоту більше ніж 90%, зливають у таровані склянки ЕРА ємністю 40мл та ліофілізують.

- 15 Препаративний метод 2 РХ:
Колонка: MetaChem Polaris C-18A, 100мм × 21,2мм, 10мкм
Елюент А: 0,1% ТФА у воді
20 Елюент В: 0,1% ТФА в ацетонітрилі
Урівноваження перед упорскуванням: 1,0хв.
Витримування після упорскування: 0,0хв.
25 Градієнт: 10% В до 100% В за 6,0 хвилин, витримування при 100% протягом додаткових 2,0 хвилин, зворотнє спадання від 100% В до 10% В за 1,5 хвилини
Витрата: 25мл/хв.
Температура колонки: оточуюча
Кількість, що упорскується: 1,5мл нерозбавленої неочищеної реакційної суміші
Виявлення: УФ при 220 і 254нм
30 Аналітичний метод 3 РХ:
Колонка: MetaChem Polaris C-18A, 30мм × 2,0мм, 3,0мкм
Елюент А: 0,1% ТФА у воді
Елюент В: 0,1% ТФА в ацетонітрилі
35 Градієнт: 5% В до 95% В за 2,0 хвилини, зворотнє спадання до 5% В за 0,1хв.
Витрата: 1,75мл/хв.
Температура колонки: 60°C
Кількість, що упорскується: 5мкл нерозбавленої фракції
Виявлення: УФ при 220 і 254нм

- 40 МС: режим іонізації API-ES, діапазон мас-сканування (100-700)
ELSD: детектор світлорозсіювання
Параметри ліофілізації
Контрольна точка початкового заморожування: 1год. при -70°C
45 Контрольна точка конденсатора фази сушіння: -50°C
Таблиця фази, що сохне:

Температура (С) полиці	Тривалість (хвилини)	Контрольна точка вакууму (мТорр)
-60°	240	25
-40°	240	25
5°	480	25
20°	1000	25

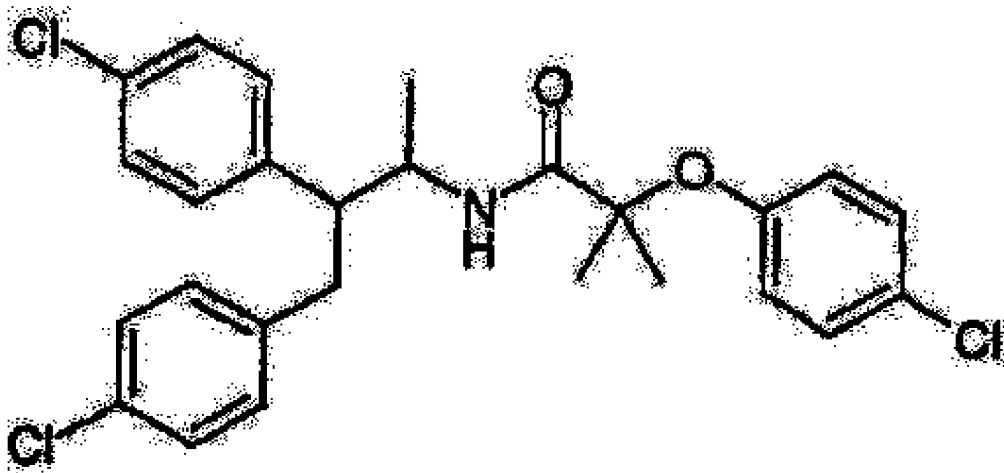
- 50 Приклади 2 і 3

55

С 2

60

65



N-[2,3-біс(4-хлорфеніл)-1-метилпропіл]-2-(4-хлорфенілокси)-2-метилпропан-амід
(діастереомери α і β)

До розчину 2-(4-хлорфенілокси)-2-метилпропіонової кислоти (Aldrich, 0,22г, 1,0 ммоль) у CH_2Cl_2 (2мл) при 0°C додають краплю ДМФА та оксалілхлорид (0,27мл, 3,0ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1год. реакційну суміш концентрують на роторному випарнику і сушать у вакуумі та одержаний неочищений ацилхлорид використовують без подальшого очищення. Так, неочищений ацилхлорид розчиняють у 1мл CH_2Cl_2 і додають до суспензії гідрохлоридної солі 2-аміно-3,4-біс(4-хлорфеніл)бутану (порівняльний приклад 1) (діастереомер α , забруднений деякою кількістю діастереомеру β 0,20г, 0,60ммоль) і N-метилморфоліну (0,27мл, 2,4ммоль) у 4мл CH_2Cl_2 . Після перемішування при кімнатній температурі протягом 6год. реакційну суміш завантажують на колонку силікагелю, яку елюють 10% EtOAc, одержуючи чистий ізомер, що швидше елюється, (діастереомер α) та ізомер, що повільніше елюється, (діастереомер β).

Діастереомер α :

^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): δ 7,24 (д, 2H), 7,20 (д, 2H), 7,05 (д, 2H), 7,01 (д, 2H), 6,94 (д, 2H), 6,76 (д, 2H), 4,25 (м, 1H), 3,03 (дд, 1H), 2,88 (ддд, 1H), 2,67 (дд, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 0,88 (д, 3H). PX-МС: m/e 490($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (4,7хв.).

Діастереомер β :

^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): δ 7,16 (д, 2H), 7,14 (д, 2H), 7,09 (д, 2H), 6,99 (д, 2H), 6,88 (д, 2H), 6,64 (д, 2H), 4,33 (м, 1H), 3,12 (дд, 1H), 3,03 (ддд, 1H), 2,74 (дд, 1H), 1,36 (с, 3H), 1,30 (д, 3H), 1,30 (с, 3H). PX-МС: m/e 490 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (4,7хв.).

Сполуки прикладів 4-7 (таблиця 2) одержують, дотримуючись методик, описаних у прикладах 2 і 3, замінюючи гідрохлорид 2-аміно-3,4-біс(4-хлорфеніл)бутану відповідними амінами з довідкових прикладів і 2-(4-хлорфенілокси)-2-метилпропіонову кислоту відповідними кислотами з довідкових прикладів. У деяких випадках використовують комерційні кислоти або ацилхлориди, і N-діізопропілетиламін може бути використаний замість N-метилморфоліну з подібними результатами. Позначення діастереомерів (α або β) відповідають позначенням вихідних амінів.

Таблиця 2

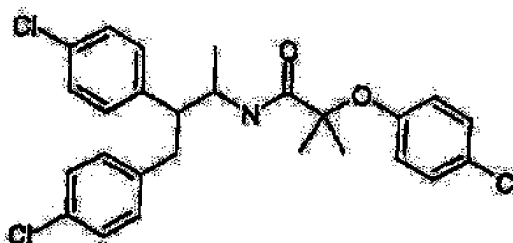
Сполуки, одержані відповідно до способів, описаних у прикладах 2-3

Пр. №	Найменування	Структура	Час утримування (хв.)	ВЕРХ-мас-спектр m/e	Діастереомер (α і/або β)
4	N-[3-(4-Хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(3-хлорфенілокси)-2-метилпропанамід		4,5	456	α
5	N-[3-(4-Хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(3,5-дифторфенілокси)-2-метилпропанамід		4,4	456	α
6	N-[3-(4-Хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(2-піридилокси)-2-метилпропанамід		3,9	423	α
7	N-[3-(4-Хлорфеніл)-1-метил-2-(3-піридил)пропіл]-2-(4-хлорфенілокси)-2-метилпропанамід		3,0	457	α

Приклади 8 і 9

Пр. №	Найменування	Структура	Час утримування (хв.)	ВЕРХ-мас-спектр m/e	Діастереомер (α і/або β)
4	N-[3-(4-Хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(3-хлорфенілокси)-2-метилпропанамід		4,5	456	α
5	N-[3-(4-Хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(3,5-дифторфенілокси)-2-метилпропанамід		4,4	458	α
6	N-[3-(4-Хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(2-піридилокси)-2-метилпропанамід		3,9	423	α
7	N-[3-(4-Хлорфеніл)-1-метил-2-(3-піридил)пропіл]-2-(4-хлорфенілокси)-2-метилпропанамід		3,6	457	α

ПРИКЛАДИ 8 і 9



N-[2,3-Біс(4-хлорфеніл)-1-метилпропіл]-2-(4-хлорфенілокси)-2-метилпропанамід
(діастереомер α , енантіомери А і В)

Препаративну ВЕРХ проводять на системі Gilson для розділення енантіомерів. Так, розчин N-[2,3-біс(4-хлорфеніл)-1-метилпропіл]-2-(4-хлорфенілокси)-2-метилпропанаміду (Діастереомер α) (приклад 60, 1,0г) у суміші гексан (3мл)/етанол (7мл) завантажують на колонку Chiralpak AD (2см $\times$ 25см), яку елюють 5% етанолом у гексані (витрата 9мл/хв., 500мкл на упорскування), одержуючи два чистих енантіомери. Енантіомер, що швидше елюється. (енантіомер А): аналітична ВЕРХ: час утримування=7,8хв. (колонка Chiralpak AD, витрата=0,75мл/хв., 5% етанол/гексан).

PX-МС: m/e 490 (M+H)⁺ (4,7хв.).

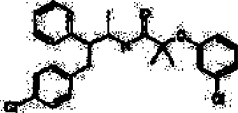
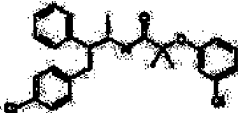
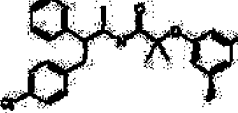
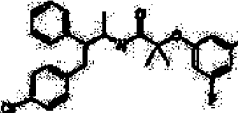
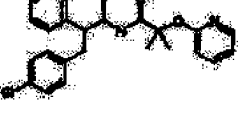
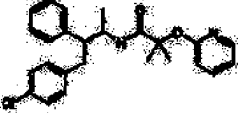
Енантіомер, що повільніше елюється, (енантіомер В): аналітична ВЕРХ: час утримування=9,6хв. (колонка Chiralpak AD, витрата=0,75мл/хв., 5% етанол/гексан).

PX-МС: m/e 490 (M+H)⁺ (4,7хв.).

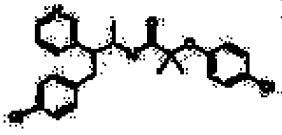
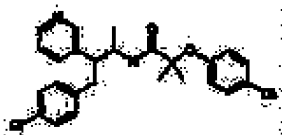
Сполуки прикладів 10-17 (таблиця 3) виділяють як окремі енантіомери, дотримуючись методик, описаних у прикладах 8-9, з відповідної рацемічної речовини (таблиця 2) з відповідними модифікаціями (1) складу елюенту (4-15% етанол/гексан), (2) витрати (6-9мл/хв.) і (3) об'єму упорскування (200-2000мкл).

Таблиця 3

Енантіомерні сполуки, виділені відповідно до методів, описаних у прикладах 8-9

Пр. №	Найменування	Структура	Час утримування (хв.)	ВЕРХ-мас-спектр m/e	Енантіомер А або В
10	N-[3-(4-Хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(3-хлорфенілокси)-2-метилпропанамід		4, 5	456	А
11	N-[3-(4-Хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(3-хлорфенілокси)-2-метилпропанамід		4, 5	456	В
12	N-[3-(4-Хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(3,5-дифторфенілокси)-2-метилпропанамід		4, 3	458	А
13	N-[3-(4-Хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(3,5-дифторфенілокси)-2-метилпропанамід		4, 3	458	В
14	N-[3-(4-Хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(2-піридилокси)-2-метилпропанамід		3, 9	423	А
15	N-[3-(4-Хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(2-піридилокси)-2-метилпропанамід		3, 9	423	В

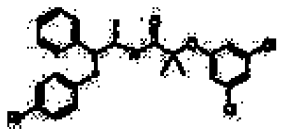
U A 7 6 5 9 0 C 2

16	N-[3-(4-Хлорфеніл)-1-метил-2-(3-піридил)пропіл]-2-(4-хлорфенілокси)-2-метилпропанамід		3,0	457	A
17	N-[3-(4-Хлорфеніл)-1-метил-2-(3-піридил)пропіл]-2-(4-хлорфенілокси)-2-метилпропанамід		3,0	457	B

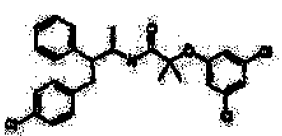
Сполуку прикладу 18 (таблиця 4) одержують, дотримуючись методик, описаних у прикладах 2-3, використовуючи гідрохлорид N-[3-(4-хлорфеніл)-2(S)-феніл-1(S)-метилпропіл]аміну з довідкового прикладу 4, комбінований з придатною карбоною кислотою.

Таблиця 4

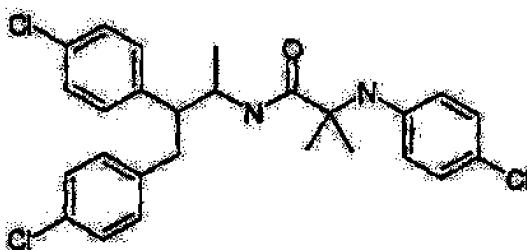
Окремі енантимерні сполуки, одержані з гідрохлоридом N-[3(4-хлорфеніл)-2(S)-феніл-1(S)-метилпропіл]-аміну з довідкового прикладу 4

Пр. №	Найменування	Структура	Час утримування (хв.)	ВЕРХ-мас-спектр m/e
18	N-[3-(4-хлорфеніл)-2(S)-феніл-1(S)-метилпропіл]-2-(3,5-дихлорфенілокси)-2-метилпропанамід		4,7	490

Приклад 19

Пр. №	Найменування	Структура	Час утримування (хв.)	ВЕРХ-мас-спектр m/e
18	N-[3-(4-хлорфеніл)-2(S)-феніл-1(S)-метилпропіл]-2-(3,5-дихлорфенілокси)-2-метилпропанамід		4,7	490

ПРИКЛАД 19



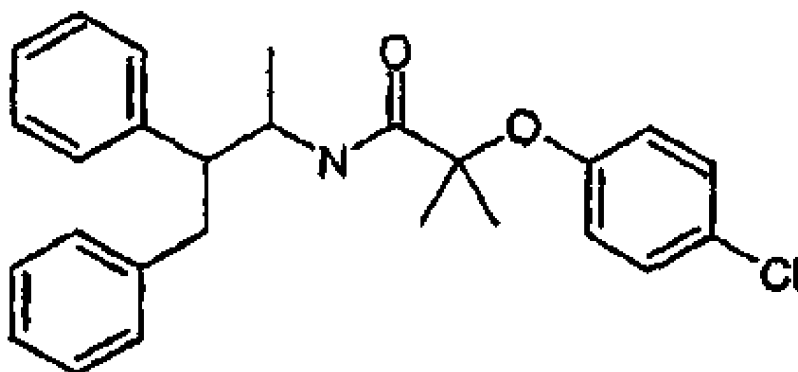
N-[2,3-біс(4-Хлорфеніл)-1-метилпропіл]-2-(4-хлорфеніламіно)-2-метил-пропанамід

До суміші гідрохлоридної солі 2-аміно-3,4-біс(4-хлорфеніл)бутану (діастереомер α , Розділ I, посилальний приклад 1, 0,31г, 0,94ммоль) і 2-(4-хлорфеніламіно)-2-метилпропіонової кислоти (0,20г, 0,94ммоль) у 5мл CH_2Cl_2

додають N-метилморфолін (0,41мл, 3,5моль) і гексафторфосфат трис(піролідиніл)фосфонію (0,73г, 1,4моль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш завантажують на колонку силікагелю, елюють 30% EtOAc у гексані, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 7,18 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 7,02 (д, 2H), 6,97 (д, 2H), 6,70 (д, 2H), 6,56 (д, 2H), 4,20 (м, 1H), 3,02 (дд, 1H), 2,78 (ддд, 1H), 2,64 (дд, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 0,82 (д, 3H). РХ-МС: m/e 489 ($M+H$)⁺ (4,3хв.).

Приклад 20



N-(2,3-Дифеніл-1-метилпропіл)-2-(4-хлорфенокси)-2-метилпропанамід
(діастереомер β)

Розчин 2-(4-хлорфенокси)-2-метилпропіонової кислоти (20мг, 0,095моль) у CH_2Cl_2 (1мл) і ДМФА (10мл) обробляють оксалілхлоридом (11мл). Через 30хв. реакційну суміш концентрують і залишок розчиняють у 1мл CH_2Cl_2 . Розчин додають до суміші 16мг N-(2,3-дифеніл-1-метил)пропіламіну (β ізомер) і 1мл насиченого NaHCO_3 . Реакційну суміш перемішують протягом ночі і органічний шар видаляють піпеткою. Очищення розчину препаративною ТШХ з елюванням сумішшю 30% EtOAc/гексан дає вказану у заголовку сполуку.

^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): δ 1,17 (д, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 2,85-3,05 (м, 3H), 4,44 (м, 1H), 6,37 (д, 1H), 6,75-7,4 (м, 14H). РХ-МС: R_t =4,4хв. m/e =422,2 ($M+1$).

Наступні сполуки у таблиці 5 одержують, дотримуючись методик прикладу 20, замінюючи відповідним аміном N-(2,3-дифеніл-1-метил)пропіламін і відповідною карбоною кислотою 2-(4-хлорфенокси)-2-метилпропіонову кислоту.

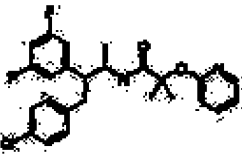
Таблиця 5

Пр. №	Найменування	Структура	Час утримування (хв.)	ВЕРХ-мас-спектр m/e
21	N-[3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(4-хлорфенілокси)-2-метилпропанамід		4, 5	456, 0
22	N-(3-(4-хлорфеніл)-2-феніл-1-метилпропіл)-2-метил-2-феноксипропанамід		4, 3	422, 2

Наступні сполуки у таблиці 6 одержують, дотримуючись методик прикладів 2-3, замінюючи відповідним аміном N-(2,3-дифеніл-1-метилпропіл)амін і відповідною карбоною кислотою 2-(4-хлорфенокси)-2-метилпропіонову кислоту.

Таблиця 6

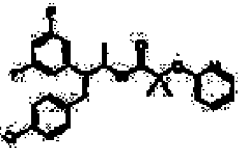
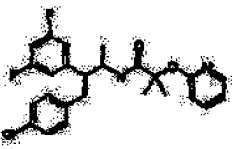
Сполуки, одержані відповідно до методів, описаних у прикладах 2-3

Пр. №	Найменування	Структура	Час утримування (хв.)	ВЕРХ-мас-спектр m/e	Енантіомер α / або β
23	N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-метилпропіл]-2-метил-2-(2-піридилокси)пропанамід		3, 9	456	α

Наступні сполуки у таблиці 7 виділяють відповідно до методик розділення енантіомерів, описаних у прикладах 8-9.

Таблиця 7

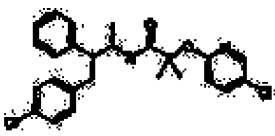
Енантіомерні сполуки, виділені відповідно до методів, описаних у прикладах 8-9

Пр. №	Найменування	Структура	Час утримування (хв.)	ВЕРХ-мас-спектр m/e	Енантіомер А або В
24	N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-метилпропіл]-2-метил-2-(2-піридилокси)пропанамід		3, 9	459	А
25	N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-метилпропіл]-2-метил-2-(2-піридилокси)пропанамід		3, 9	459	В

Наступні сполуки у таблиці 8 одержують з гідрохлориду N-[3-(4-хлорфеніл)-2(S)-феніл-1(S)-метилпропіл]аміну довідкового прикладу 4 і відповідної кислоти, одержуючи окремий енантіомер.

Таблиця 8

Окремі енантіомерні сполуки, одержані з гідрохлориду N-[3-(4-хлорфеніл)-2(S)-феніл-1(S)-метилпропіл]аміну

Пр. №	Найменування	Структура	Час утримування (хв.)	ВЕРХ-мас-спектр m/e
26	N-[(2S,3S)-3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(5-хлорпіридилокси)-2-метилпропанамід		4, 2	457

Пр. №	Найменування	Структура	Час утримування (хв.)	ВЕРХ-мас-спектр m/e
26	N-[(2S,3S)-3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(5-хлорпіридилокси)-2-метилпропанамід		4, 2	457
27	N-[(2S,3S)-3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(6-метилпіридилокси)-2-метилпропанамід		3, 8	437
28	N-[(2S,3S)-3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(4-трифторметил-фенілокси)-2-метилпропанамід		4, 5	490
29	N-[(2S,3S)-3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(5-трифторметил-піридилокси)-2-метилпропанамід		4, 3	491

Сполуки прикладів 30-33 (таблиця 9) одержують з гідрохлориду N-[3-(4-хлорфеніл)-2(S)-феніл-1(S)-метилпропіл]аміну (посилальний приклад 4) або гідрохлориду N-[3-(5-хлор-2-піридил)-2(S)-феніл-1(S)-метилпропіл]аміну (посилальний приклад 18) і відповідної карбонової кислоти, дотримуючись методик, описаних у прикладах 2-3 (через ацилхлоридну проміжну сполуку) або у прикладі 19 (з реагентом поєднання).

Таблиця 9

Пр. №	Найменування	Структура	Час утримування (хв.)	ВЕРХ-мас-спектр m/e
30	N-[3-(5-хлор-2-піридил)-2(S)-феніл-1(S)-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід		3,7	492
31	N-[3-(4-хлорфеніл)-2(S)-феніл-1(S)-метилпропіл]-2-(4-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід		4,3	491
32	N-[3-(4-хлорфеніл)-2(S)-феніл-1(S)-метилпропіл]-2-(4-трифторметил-2-піримідилокси)-2-метилпропанамід		3,9	492
33	N-[3-(4-хлорфеніл)-2(S)-феніл-1(S)-метилпропіл]-2-(4-трифторметил-4-піримідилокси)-2-метилпропанамід		4,1	492

Сполуки прикладів 34-39 (таблиця 10) одержують з відповідного аміну і кислоти довідкових прикладів, дотримуючись методик, описаних у прикладах 2-3 (через ацилхлоридну проміжну сполуку) або у прикладі 19 (з реагентом поєднання).

Таблиця 10

Пр. №	Найменування	Структура	Час утримування (хв.)	ВЕРХ-мас-спектр m/e	Діастереомер (α і/або β)
34	N-[3-(4-Хлорфеніл)-2-(3-метилфеніл)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід		4,4	505	α
35	N-[3-(4-Хлорфеніл)-2-(3-ціанофеніл)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід		4,1	516	α
36	N-[3-(4-Хлорфеніл)-2-(3-ціанофеніл)-1-метилпропіл]-2-(6-трифторметил-4-піримідилокси)-2-метилпропанамід		4,0	517	α
37	N-[3-(4-Хлорфеніл)-2-(3-піридил)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід		2,7	492	α
38	N-[3-(4-Хлорфеніл)-2-(5-хлор-3-піридил)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід		3,9	526	α
39	N-[3-(4-Хлорфеніл)-2-(5-ціано-3-піридил)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід		3,7	517	α
40	N-[3-(4-Хлорфеніл)-2-(5-метил-3-піридил)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід		2,8	506	α

Сполуки прикладів 41-52 (таблиця 11) виділяють як окремі енантіомери з

Сполуки прикладів 41-52 (таблиця 11) виділяють як окремі енантіомери з відповідної рацемічної речовини (таблиця 10), дотримуючись методик, описаних у прикладах 8-9, з відповідними модифікаціями (1) складу

Таблиця 11

Енантімерні сполуки, виділені відповідно до методів, описаних у прикладах 8-9

Пр. №	Найменування	Структура	Час утримування (хв.)	ВЕРХ-мас-спектр m/e	Енантімер А або В
41	N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3-метилфеніл)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід		4, 4	505	А
41	N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3-метилфеніл)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід		4, 4	505	А
42	N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3-метилфеніл)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід		4, 4	505	В
43	N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3-ціанофеніл)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід		3, 9	516	А
44	N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3-ціанофеніл)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід		3, 9	516	В
45	N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3-піридил)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід		2, 7	492	А

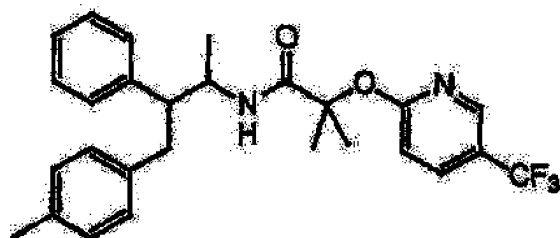
46	N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3-піридил)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід		2,7	492	B
47	N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(5-хлор-3-піридил)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід		3,8	526	A
48	N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(5-хлор-3-піридил)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід		3,8	526	B
49	N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(5-ціано-3-піридил)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід		3,7	517	A
50	N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(5-ціано-3-піридил)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід		3,7	517	B
51	N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(5-метил-3-піридил)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід		2,8	506	A
52	N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(5-метил-3-піридил)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід		2,8	506	B

Сполуки прикладів 53-56 (таблиця 12) виділяють як діастереомери. як вказано (ізомер А або В), на хроматографічних колонках на силікагелі. Окремі енантіомери, що заслуговують уваги, відділяють на хіральной колонці AD, вказаній вище.

Таблиця 12

Пр. №	Найменування	Структура	Час утримування (хв.)	ВЕРХ-мас-спектр m/e	Діастереомер А або В
53	N-(3-(4-хлорфеніл)-2-(7-азаіндол-N-іл)-1-метил)пропіл-2-(5-трифтор-метил-2-оксипіридин-2-іл)-2-метилпропан-амід		3,89	532,1	В
54	N-(3-(4-хлорфеніл)-2-(N-метил-N-феніл)аміно-1-метил)пропіл-2-(5-трифторметил-2-оксипіридин-2-іл)-2-метилпропан-амід		4,40	521	Окремий енантіомер, одержаний з ізомеру В
55	N-(3-(4-хлорфеніл)-2-(індол-N-іл)-1-метил)пропіл-2-(5-трифторметил-2-оксипіридин-2-іл)-2-метилпропан-амід		4,32 ^{5,6}	531	Окремий енантіомер, одержаний з ізомеру В
56	N-(3-(4-хлорфеніл)-2-(індолін-N-іл)-1-метил)пропіл-2-(5-трифторметил-2-оксипіридин-2-іл)-2-метилпропан-амід		4,40	533	В

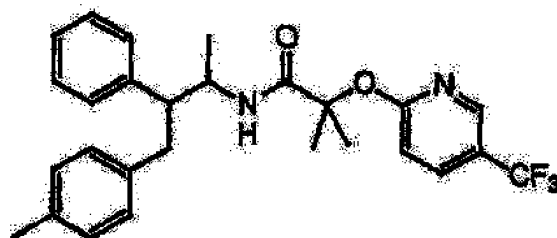
ПРИКЛАД 57



Приклад 57

Пр. №	Найменування	Структура	Час утримування (хв.)	ВЕРХ-мас-спектр m/e	Діастереомер А або В
53	N-(3-(4-хлорфеніл)-2-(7-азаіндол-N-іл)-1-метил)пропіл-2-(5-трифтор-метил-2-оксипіридин-2-іл)-2-метилпропан-амід		3, 89	532, 1	В
54	N-(3-(4-хлорфеніл)-2-(N-метил-N-феніл)аміно-1-метил)пропіл-2-(5-трифторметил-2-оксипіридин-2-іл)-2-метилпропан-амід		4, 40	521	Окремий енантіомер, одержаний з ізомеру В
55	N-(3-(4-хлорфеніл)-2-(індол-N-іл)-1-метил)пропіл-2-(5-трифторметил-2-оксипіридин-2-іл)-2-метилпропан-амід		4, 32 ^{5,6}	531	Окремий енантіомер, одержаний з ізомеру В
56	N-(3-(4-хлорфеніл)-2-(індолін-N-іл)-1-метил)пропіл-2-(5-трифторметил-2-оксипіридин-2-іл)-2-метилпропан-амід		4, 40	533	В

ПРИКЛАД 57



2-Метил-N-[1-метил-3-(4-метилфеніл)-2-фенілпропіл]-2-[[5-(трифторметил)піридин-2-іл]окси]пропанамід

До розчину 2-метил-2-[[5-(трифторметил)піридин-2-іл]окси]пропанової кислоти (посилальний приклад 14, 250мг, 1,04ммоль) і 4-(4-метилфеніл)-3-фенілбутан-2-аміну (посилальний приклад 32, 260мг, 1,04ммоль, суміш 4

ізомерів) у CH_2Cl_2 (5,5мл) при КТ додають діізопропілетиламін (272мкл, 1,56ммоль), потім PyBOP (649мг, 1,25ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом ночі. Реакційну суміш очищають, завантажуючи реакційну суміш безпосередньо на колонку силікагелю та елюючи сумішшю 0-30% EtOAc/гексан, одержують вказану у заголовку сполуку у вигляді суміші 4 ізомерів. Діастереомери розділяють ВЕРХ на колонці ZORBAX RxSi, елюючи сумішшю 97% гексану:3% етанолу при 20мл/хв. з часом утримування:

менш полярний діастереомер, елюований на 4,73 хвилини; більш полярний діастереомер, елюований на 5,87 хвилини. Більш полярний діастереомер додатково розділяють на енантіомери на колонці ChiralPak AD, елюючи сумішшю 95% гексану:5% етанолу при 8мл/хв. з часом утримування:

менш полярний енантіомер, елюований на 6,84 хвилини; більш полярний енантіомер, елюований на 8,36 хвилини.

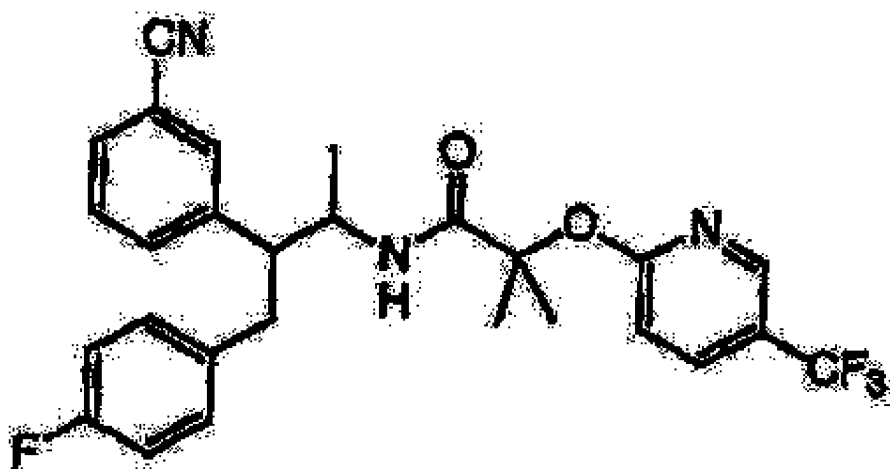
Менш полярний діастереомер:

^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): δ 8,44 (с, 1H), 7,86 (дд, $J=8,6$, 2,5Гц, 1H), 7,19 (т, $J=3,2$ Гц, 3H), 7,00 (дд, $J=21,3$, 8,0Гц, 4H), 6,91 (м, 2H), 6,83 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,70 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 4,43 (м, 1H), 3,02 (дд, $J=13,3$, 6,7Гц, 1H), 2,84 (дт, $J=7,3$, 4,3Гц, 1H), 2,84 (дд, $J=13,2$, 7,7Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 1,69 (с, 3H), 1,66 (с, 3H), 1,03 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). PX-МС: m/e 471 ($\text{M}+\text{H}^+$) (4,22хв.).

Більш полярний діастереомер:

^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): δ 8,40 (с, 1H), 7,83 (дд, $J=8,7$, 2,6Гц, 1H), 7,21 (м, 3H), 7,00 (дд, $J=30,4$, 6,2Гц, 4H), 6,82 (т, $J=9,2$ Гц, 3H), 5,84 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,36 (ддт, $J=9,1$, 6,7, 6,6Гц, 1H), 3,06 (дд, $J=12,8$, 4,1Гц, 1H), 2,88 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,78 (с, 3H), 1,73 (с, 3H), 0,92 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). PX-МС: m/e 471 ($\text{M}+\text{H}^+$) (4,17хв.).

Приклад 58



N-[2-(3-Ціанофеніл)-3-(4-фторфеніл)-1-метилпропіл]-2-метил-2-[[5-(трифторметил)піридин-2-іл]окси]пропанамід

Одержують як у прикладі 57, тільки як амінокомпонент використовують 3-[2-аміно-1-(4-фторбензил)пропіл]бензонітрил (посилальний приклад 33), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді суміші 4 ізомерів. Діастереомери розділяють ВЕРХ на колонці Zorbax RxSi, елюючи сумішшю 96% гексану:4% етанолу при 20мл/хв. з часом утримування:

менш полярний діастереомер, елюований на 11,75 хвилини; більш полярний діастереомер, елюований на 15,17 хвилини. Більш полярний діастереомер додатково розділяють на енантіомери на колонці ChiralPak AD, елюючи сумішшю 92% гексану:8% етанолу при 8мл/хв. з часом утримування:

менш полярний енантіомер, елюований на 9,65 хвилини; більш полярний енантіомер, елюований на 11,78 хвилини.

Менш полярний діастереомер:

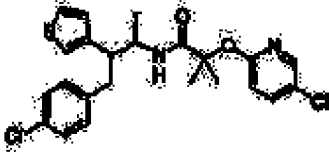
^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): δ 8,29 (с, 1H), 7,93 (дд, $J=8,7$, 2,5Гц, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,27 (м, 2H), 6,96-6,78 (м, 5H), 5,70 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,33 (м, 1H), 3,18-3,04 (м, 2H), 2,7 (дд, $J=13,5$, 6,6Гц, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,17 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). PX-МС: m/e 500 ($\text{M}+\text{H}^+$) (4,33хв.).

Більш полярний діастереомер:

^1H ЯМР (500МГц, CD_3OD): δ 8,28 (с, 1H), 7,95 (дд, $J=8,7$, 2,5Гц, 1H), 7,50 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,36 (м, 3H), 7,05 (д, $J=8,9$ Гц, 3H), 6,78 (м, 2H), 6,72 (м, 2H), 4,26 (д кв, $J=10$, 6,6Гц, 1H), 3,04 (дд, $J=13,7$, 3,4Гц, 1H), 2,85 (ддт, $J=11,2$, 3,7Гц, 1H), 2,63 (дд, $J=13,7$, 11,4Гц, 1H), 1,77 (с, 3H), 1,74 (с, 3H), 0,81 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). PX-МС: m/e 500 ($\text{M}+\text{H}^+$) (4,25хв.).

Сполуки таблиці 13 одержують з відповідного аміну і кислоти з довідкових прикладів, дотримуючись методик, описаних у прикладах 2-3 (через ацилхлоридну проміжну сполуку) або у прикладі 19 (з реагентом поєднання).

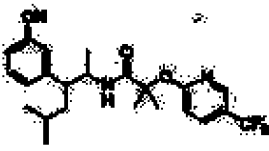
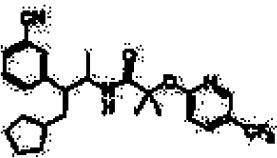
Таблиця 13

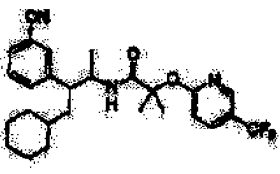
Пр. №	Найменування	Структура	Час утримування (хв.)	ВЕРХ-мас-спектр m/e
59	N-(3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-(тіофен-3-іл)пропіл)-2-метил-2-(5-хлорпіридин-2-іл)окси)-2-метилпропанамід		4, 21	463

Сполуки у таблиці 14 виділяють відповідно до методики розділення енантіомерів, описаної у прикладах 8-9.

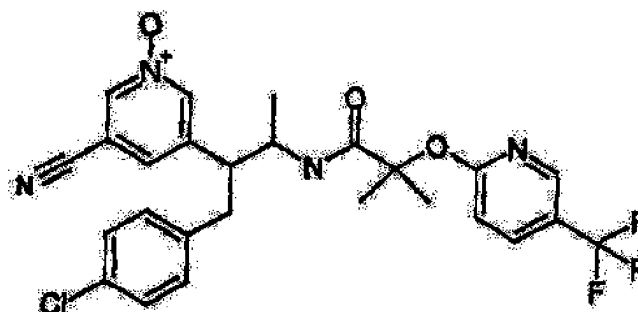
Таблиця 14

Енантіомерні сполуки, виділені відповідно до методів, описаних у прикладах 8-9

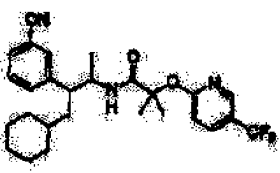
Пр. №	Найменування	Структура	Час утримування (хв.)	ВЕРХ-мас-спектр m/e	Енантіомер А або В
60	N-(2-(3-ціанофеніл)-1,4-диметилпентил)-2-метил-2-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропанамід		4, 9	448	В
61	N-(2-(3-ціанофеніл)-3-циклобутил-1-метилпропіл)-2-метил-2((5-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропанамід		4, 1	460	В
62	N-(2-(3-ціанофеніл)-3-циклопентил-1-метилпропіл)-2-метил-2((5-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропанамід		4, 18	474	В

63	N-(2-(3-ціанофеніл)-3-циклогексил-1-метилпропіл)-2-метил-2((5-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропанамід		4, 29	488	В
----	--	---	-------	-----	---

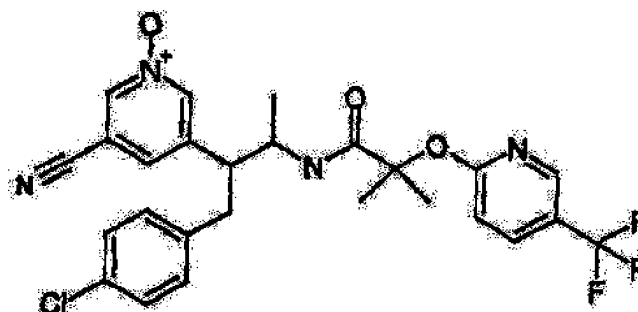
ПРИКЛАД 64



Приклад 64

63	N-(2-(3-ціанофеніл)-3-циклогексил-1-метилпропіл)-2-метил-2((5-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)пропанамід		4, 29	488	В
----	--	--	-------	-----	---

ПРИКЛАД 64



Піридин-N-оксид

N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(5-ціано-3-піридил)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанаміду (енантіомер В)

Суміш

N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(5-ціано-3-піридил)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанаміду (енантіомер В, приклад 50, 0,10г, 0,19ммоль) і м-хлорпербензойної кислоти (77%, 0,15г, 0,67ммоль) у 2мл метиленхлориду перемішують при кімнатній температурі протягом 14год. Реакційну суміш концентрують і залишок очищають ВЕРХ, елюючи на колонці С18 з оберненою фазою з градієнтом від 30 до 100% ацетонітрилу у воді (містить 0,1% трифтороцтової кислоти), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

¹Н ЯМР (500МГц, CD₃OD): δ 8,58 (с, 1Н), 8,32 (уш.с, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 7,99 (уш.д, 1Н), 7,97 (дд, 1Н), 7,81 (с, 1Н), 7,16 (д, 2Н), 7,06 (д, 1Н), 6,87 (д, 2Н), 4,28 (м, 1Н), 3,11 (дд, 1Н), 3,01 (м, 1Н), 2,71 (дд, 1Н), 1,75 (с, 3Н), 1,74 (с, 3Н), 0,94 (д, 3Н). РХ-МС: m/e 533 (M+H)⁺ (4,1хв.).

Приклад 65

Аналіз зв'язування рецептора канабіноїду-1 (CB1)

Визначення афінності зв'язування базується на рекомбінантному рецепторі CB1 людини, експресованому у клітинах яєчника китайського хом'ячка (CHO) [Felder et al, Mol. Pharmacol. 48: 443-450, 1995]. Загальний об'єм для аналізу дорівнює 250мкл (240мкл розчину мембран рецептора CB1 плюс 5мкл розчину випробовуваної сполуки плюс 5мкл розчину [3H]CP-55940). Кінцева концентрація [3H]CP-55940 дорівнює 0,6нМ. Буфер зв'язування містить 50мМ Трис-НСl, рН 7,4, 2,5мМ EDTA, 5мМ MgCl₂, 0,5мг/мл альбуміну бичачої

сироватки, вільного від жирних кислот, та інгібітори протеази (Cat#P8340 від Sigma). Для ініціювання реакції зв'язування додають 5мкл розчину радіоліганду, суміш інкубують при легкому збовтуванні на шейкері протягом 1,5 год. при 30°C. Зв'язування припиняють, використовуючи 96-ямковий харвестер і фільтруючи через фільтр GF/C, заздалегідь змочений в 0,05% поліетиленіміні. Кількість зв'язаного радіоактивного ізотопу визначають з використанням сцинтиляційного лічильника. Уявні афінності зв'язування для різних сполук розраховують зі значень IC50 [DeBlasi et al., Trends Pharmacol Sci 10: 227-229, 1989].

Аналіз зв'язування рецептора CB2 проводять подібним чином з рекомбінантним рецептором CB2 людини, експресованим у клітинах CHO.

Приклад 66

Аналіз функціональної активності рецептора канабіноїду-1

Функціональна активація рецептора CB1 базується на рекомбінантному рецепторі CB1 людини, експресованому у клітинах CHO [Felder et al, Mol. Pharmacol. 48: 443-450, 1995]. Щоб визначити активність агоніста або зворотного агоніста якої-небудь випробовуваної сполуки, 50мкл суспензії клітин CB1-CHO змішують з випробовуваною сполукою і 70мкл буфера для аналізу, що містить 0,34мМ 3-ізобутил-1-метилксантину і 5,1мкМ форсколіну у 96-ямкових планшетах. Буфер для аналізу містить збалансований сольовий розчин Ерла, збагачений 5мМ MgCl₂, 1мМ глутаміну, 10мМ HEPES і 1мг/мл альбуміну бичачої сироватки. Суміш інкубують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і процес припиняють додаванням 30мкл/ямка 0,5М HCl. Сумарний вміст внутрішньоклітинного cAMP кількісно визначають, використовуючи New England Nuclear Flashplate і набір для радіоімунаналізу cAMP.

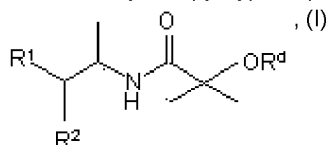
Для визначення активності антагоніста випробовуваної сполуки реакційна суміш також містить 0,5нМ агоніста CP55940 і кількісно визначають інверсію ефекту CP55940. Альтернативно, одержують серію кривих відклику на дозу для CP55940 зі зростаючою концентрацією випробовуваної сполуки у кожній з кривих відклику на дозу.

Функціональний аналіз для рецептора CB2 проводять подібним чином з рекомбінантним рецептором CB2 людини, експресованим у клітинах CHO.

Хоча винахід описаний і пояснений з посиланням на конкретні його втілення, фахівцеві у даній галузі буде очевидно, що можуть бути виконані різні зміни, модифікації і заміщення, не відходячи від суті та об'єму винаходу. Тому мається на увазі, що винахід визначений об'ємом формули винаходу, яка наводиться далі, і що така формула інтерпретується настільки широко, наскільки це об'рунтовано.

Формула винаходу

1. Сполука структурної формули I:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R¹ вибраний з:

- (1) циклогетероалкілу,
- (2) арилу,
- (3) гетероарилу і
- (4) -NR^aR^c;

де арил і гетероарил необов'язково заміщені одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з R^b;

R² вибраний з:

- (1) C₁₋₁₀ алкілу,
- (2) C₃₋₁₀ циклоалкіл-C₁₋₄ алкілу,
- (3) арил-C₁₋₄ алкілу і
- (4) гетероарил-C₁₋₄ алкілу;

де кожний циклоалкіл, арил і гетероарил необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з R^b;

кожний R^a незалежно вибраний з:

- (1) водню,
- (2) метилу і
- (3) -CF₃;

кожний R^b незалежно вибраний з:

- (1) галогену,
- (2) ціано,
- (3) трифторметилу,
- (4) трифторметокси,
- (5) C₁₋₃ алкілокси і

- (6) C₁₋₃ алкілу;

R^c незалежно вибраний з:

- (1) водню,
- (2) C₁₋₆ алкілу,
- (3) арилу,
- (4) гетероарилу,
- (5) арилметилу і
- (6) гетероарилметилу,

кожний R^c може бути незаміщений або заміщений одним-трьома замісниками, вибраними з R^h;
R^d незалежно вибраний з:

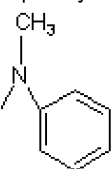
- (1) циклоалкілу,
- (2) арилу і
- (3) гетероарилу,

кожний R^d може бути незаміщений або заміщений одним-трьома замісниками, вибраними з R^h;
кожний R^h незалежно вибраний з:

- (1) галогену,
- (2) C₁₋₃ алкілу,
- (3) -CN і
- (4) -CF₃,

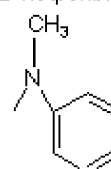
де, коли піридилні групи є незаміщеними на азоті, вони можуть бути необов'язково представлені як N-оксид.

2. Сполука за п. 1, де R¹ вибраний з:

- (1) фенілу,
- (2) піридилу,
- (3) індолілу,
- (4) 7-азаіндолілу,
- (5) тіофенілу і
- (6)  ;

де кожний арил і гетероарил необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з R^b, і кожний піридил може бути необов'язково представлений як N-оксид;
та її фармацевтично прийнятні солі.

3. Сполука за п. 2, де R¹ вибраний з:

- (1) фенілу,
- (2) 3-ціанофенілу,
- (3) 3-метилфенілу,
- (4) 3,5-дифторфенілу,
- (5) 3-піридилу,
- (6) 5-хлор-3-піридилу,
- (7) 5-метил-3-піридилу,
- (8) 5-ціано-3-піридилу,
- (9) 1-оксидо-5-ціано-3-піридилу,
- (10) 1-індолілу,
- (11) 7-азаіндол-N-ілу,
- (12) 2-тіофенілу і
- (13)  ;

та її фармацевтично прийнятні солі.

4. Сполука за п. 3, де R¹ означає 5-ціано-3-піридил, та її фармацевтично прийнятні солі.

5. Сполука за п. 2, де R² вибраний з:

- (1) C₁₋₆ алкілу,
- (2) C₃₋₆ циклоалкілметилу,
- (3) фенілметилу,
- (4) гетероарилметилу,

де кожний циклоалкіл, арил і гетероарил необов'язково заміщений одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з R^b,

та її фармацевтично прийнятні солі.

6. Сполука за п. 5, де R² вибраний з:

- 5 (1) 2-метилпропілу,
(2) н-пентилу,
(3) циклобутилметилу,
(4) цикlopентилметилу,
(5) циклогексилметилу,
(6) бензилу,
(7) 4-хлорбензилу,
(8) 4-метилбензилу,
10 (9) 4-фторбензилу,
(10) 4-метоксибензилу і
(11) (5-хлор-2-піридил)метилу;
та її фармацевтично прийнятні солі.
7. Сполука за п. 2, де R^d вибраний з:
15 (1) C₄₋₆ циклоалкілу,
(2) арилу і
(3) гетероарилу,
де R^d може бути незаміщений або заміщений одним або двома замісниками, вибраними з R^h,
та її фармацевтично прийнятні солі.
20 8. Сполука за п. 7, де R^d вибраний з:
(1) фенілу,
(2) піридилу і
(3) піримідилу,
де R^d може бути незаміщений або заміщений одним або двома замісниками, вибраними з R^h,
та її фармацевтично прийнятні солі.
25 9. Сполука за п. 8, де R^d вибраний з:
(1) фенілу,
(2) 4-хлорфенілу,
(3) 3-хлорфенілу,
30 (4) 3,5-дифторфенілу,
(5) 3,5-дихлорфенілу,
(6) 2-піридилу,
(7) 5-хлор-2-піридилу,
(8) 6-метил-2-піридилу,
35 (9) 5-трифторметил-2-піридилу,
(10) 4-трифторметил-2-піридилу,
(11) 4-трифторметил-2-піримідилу і
(12) 6-трифторметил-4-піримідилу, та її фармацевтично прийнятні солі.
40 10. Сполука за п. 1, вибрана з таких як:
(1) N-[3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(4-хлорфенілокси)-2-метилпропанамід;
(2) N-[3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(2-піридилокси)-2-метилпропанамід;
(3) N-[3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-(3-піридил)пропіл]-2-(4-хлорфенілокси)-2-метилпропанамід;
(4) N-[3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(3,5-дифторфенілокси)-2-метилпропанамід;
45 (5) N-[3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(3,5-дихлорфенілокси)-2-метилпропанамід;
(6) N-[3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(3-хлорфенілокси)-2-метилпропанамід;
(7) N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3,5-дифторфеніл)-1-метилпропіл]-2-(2-піридилокси)-2-метилпропанамід;
(8) N-[3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(5-хлор-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;
(9) N-[3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(6-метилпіридилокси)-2-метилпропанамід;
50 (10) N-[3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(фенілокси)-2-метилпропанамід;
(11) N-[3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-фенілпропіл]-2-(5-трифторметилпіридилокси)-2-метилпропанамід;
(12) N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3-піридил)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;
(13)
N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3-ціанофеніл)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;
55 (14)
N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(5-хлор-3-піридил)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;
(15)
N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(5-метил-3-піридил)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;
(16)
60 N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(5-ціано-3-піридил)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;
(17)
N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3-метилфеніл)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;
(18) N-[3-(4-хлорфеніл)-2-феніл-1-метилпропіл]-2-(4-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;
(19) N-[3-(4-хлорфеніл)-2-феніл-1-метилпропіл]-2-(4-трифторметил-2-піримідилокси)-2-метилпропанамід;
(20) N-[3-(4-хлорфеніл)-1-метил-2-(тіофен-3-іл)пропіл]-2-(5-хлор-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;
65 (21) N-[3-(5-хлор-2-піридил)-2-феніл-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід;

- 58-

N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(3-ціанофеніл)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід, і її фармацевтично прийнятні солі.

15. Сполука за п. 1, що являє собою

N-[3-(4-хлорфеніл)-2-(5-хлор-3-піридил)-1-метилпропіл]-2-(5-трифторметил-2-піридилокси)-2-метилпропанамід, і її фармацевтично прийнятні солі.

16. Композиція, що містить сполуку за п. 1 і фармацевтично прийнятний носій.

17. Застосування сполуки за п. 1 для виготовлення лікарського засобу, корисного для лікування захворювання, що опосередковується рецептором канабіноїду-1, у людини, яка потребує такого лікування.

18. Застосування за п. 17, де захворюванням, що опосередковується рецептором канабіноїду-1, є порушення харчування, пов'язане з надмірним споживанням їжі.

19. Застосування за п. 18, де порушенням харчування, пов'язаним з надмірним споживанням їжі, є ожиріння.

20. Застосування сполуки за п. 1 для виготовлення лікарського засобу для попередження ожиріння людини, схильної до такого ризику.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2006, N 8, 15.08.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.