

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к новому классу химических соединений и их применению в медицине. В частности, данное изобретение относится к диарильным производным, способам их получения, фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в качестве агонистов атипических бета-адренорецепторов (также известных как бета-3-адренорецепторы).

Предпосылки изобретения

Атипические бета-адренорецепторы относятся к семейству адренорецепторов, которые опосредуют физиологические воздействия гормонов адреналина и норадреналина. Такие рецепторы были описаны, например, в J.R.S. Arch et. al. Nature, 309, 163-165 (1984); C. Wilson et al., Eur. J. Pharmacol., 100, 309-319 (1984); L.J. Emorine et. al. Science, 245, 1118-1121 (1989); и A. Bianchetti et. al. Br. J. Pharmacol., 100, 831-839 (1990).

Производные фенэтанолamina, проявляющие активность к атипичным бета-адренорецепторам, раскрыты, например, в заявках на европейский патент EP-A-0455006 и EP-A-0543662.

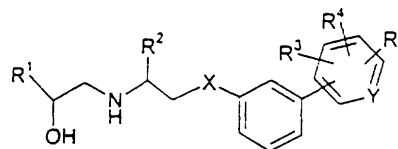
Подтипы адренорецепторов α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 - и β_3 -(атипический) можно идентифицировать на основе их фармакологических свойств и физиологических воздействий. Химические агенты, которые стимулируют или блокируют эти рецепторы (но не β_3), широко применяются в клинической медицине. В самое последнее время акцент ставился на селективность в отношении определенных рецепторов для того, чтобы уменьшить побочные эффекты, вызванные, в частности, взаимодействиями с другими рецепторами.

Известно, что атипические бета-адренорецепторы встречаются в жировой ткани и в желудочно-кишечном тракте. Было обнаружено, что агонисты атипических бета-адренорецепторов, в частности, полезны в качестве термогенных агентов против ожирения и в качестве противодиабетических средств.

Соединения, обладающие агонистической активностью в отношении атипических бета-адренорецепторов, были описаны как полезные при лечении гипергликемии, в качестве стимуляторов роста животных, в качестве ингибиторов агрегации тромбоцитов крови, в качестве положительных инотропных агентов и в качестве антиатеросклеротических агентов, а также как полезные при лечении глаукомы.

Краткое изложение сущности изобретения

Таким образом, кратко в соответствии с одним аспектом данного изобретения предложены соединения формулы (I) и их фармацевтические производные



(I)

где R^1 представляет собой фенильную, нафтильную, пиридинную, тиазолильную, феноксиметильную или пиримидильную группу, возможно замещенную одним или более чем одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкила, нитро, циано, гидроксиметила, трифторметила, $-NR^6R^6$ и $-NHSO_2R^6$, где каждый R^6 независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^2 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

X представляет собой кислород, серу, -NH или $-NC_{1-4}$ алкил;

R^3 представляет собой циано, тетразол-5-ил или $-CO_2R^7$, где R^7 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^4 и R^5 независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$ алкил, циано, тетразол-5-ил, галоген, трифторметил или C_{1-6} алкокси или, когда R^4 и R^5 связаны с соседними атомами углерода, R^4 и R^5 могут вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, образовывать конденсированное 5- или 6-членное кольцо, возможно содержащее один или два атома азота, кислорода или серы; и

Y представляет собой N или CH.

Соединения по настоящему изобретению применимы в лекарственной терапии. Предпочтительно соединения по данному изобретению являются агонистами человеческого бета-3-адренорецептора (" β_3 "). Более предпочтительно соединения по данному изобретению являются селективными агонистами β_3 .

В соответствии со следующим аспектом настоящего изобретения предложен фармацевтический препарат, содержащий соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемое производное и один или более чем один фармацевтически приемлемый носитель.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения предложен способ профилактики или лечения клинических состояний или заболеваний, поддающихся улучшению с помощью введения агониста атипических бета-адренорецепторов, при котором вводят эффективное количество соединения или композиции по данному изобретению или их фармацевтически приемлемого производного.

В соответствии с еще одним аспектом изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемого производного при изготовлении лекарства для лечения состояний или заболеваний, поддающихся улучшению с помощью введения агониста атипических бета-адренорецепторов.

Подробное описание изобретения

При использовании здесь термины "алкил" и "алкокси" обозначают прямую или разветвленную алкильную группу или алкоксигруппу соответственно, содержащую указанное количество атомов углерода. Например, C₁₋₆алкил обозначает прямой или разветвленный алкил, содержащий, по меньшей мере, 1 и самое большое 6 атомов углерода.

Предпочтительно R¹ представляет собой феноксиметил или фенил, возможно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкила, нитро, циано, гидроксиметила и трифторметила. Более предпочтительно R¹ представляет собой феноксиметил или фенил, замещенный атомом хлора, фтора или брома или метильной или трифторметильной группой, причем этот атом или группа предпочтительно находится в мета-положении. Наиболее предпочтительно R¹ представляет собой фенил, замещенный атомом хлора, находящимся в мета-положении.

Предпочтительно R² представляет собой водород или метил. Наиболее предпочтительно R² представляет собой водород.

Предпочтительно X представляет собой -NH или -NCH₃. Наиболее предпочтительно X представляет собой -NH.

Предпочтительно R³ представляет собой -CO₂H. Предпочтительно R³ присоединен к атому углерода в мета- или пара-положении относительно присоединенного фенильного кольца, более предпочтительно в мета-положении.

Предпочтительно R⁴ и R⁵ независимо представляют собой водород, метил, трифторметил, -CO₂H или, когда R⁴ и R⁵ связаны с соседними атомами углерода, R⁴ и R⁵ вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, образуют конденсированное дигидрофурановое кольцо. Более предпочтительно R⁴ и R⁵ независимо представляет собой водород, метил или трифторметил. Предпочтительно, по меньшей мере, один из R⁴ и R⁵ представляет собой водород. Наиболее предпочтительно оба R⁴ и R⁵ представляют собой водород.

Предпочтительно Y представляет собой СН.

В частности, предпочтительные соединения по изобретению включают в себя те, у которых каждая переменная в формуле (I) выбрана из предпочтительных групп для каждой переменной. Еще более предпочтительными соединениями по изобретению являются те, у которых каждая переменная в формуле (I) выбрана из более предпочтительных групп или из наиболее предпочтительных групп для каждой переменной.

Очевидно, что вышеупомянутые соединения формулы (I) могут содержать оптически активные центры. Все отдельные выделенные изомеры и их смеси, включая рацематы, входят

в объем настоящего изобретения. Типично, когда R² представляет собой C₁₋₆алкил, можно получить смеси диастереомеров соединений формулы (I), которые обогащены на более чем или ровно на 80 мас.% одним диастереомером. Особенно предпочтительными соединениями формулы (I) являются те, у которых асимметрические атомы углерода в -CH(OH)-группе и -CH(R²)-группе оба находятся в (R)-конфигурации.

Подходящие соединения формулы (I) по изобретению включают в себя

метилловый эфир (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты;

диметиловый эфир (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-2,4-дикарбоновой кислоты;

метилловый эфир (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-2-метил-5-карбоновой кислоты;

диметиловый эфир (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3,4-дикарбоновой кислоты;

метилловый эфир (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-хлор-4-карбоновой кислоты;

метилловый эфир (R)-3'-[[2-[[2-(3,5-дихлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты;

(R)-3'-[[2-[[2-(3,5-дихлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновую кислоту;

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновую кислоту;

2-метиловый эфир (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-2,4-дикарбоновой кислоты;

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-2,4-дикарбоновую кислоту;

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-2-метил-5-карбоновую кислоту;

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-хлор-4-карбоновую кислоту;

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3,4-дикарбоновую кислоту;

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновую кислоту;

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этокси]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновую кислоту;

3'-[[2R-[[2-(3-хлорфенил)-2R-гидроксиэтил]амино]пропил]амино]-[1,1'-дифенил]-4-карбоновую кислоту;

3'-[[2R-[[2-(3-хлорфенил)-2R-гидрокси-этил]амино]пропил]амино]-[1,1'-дифенил]-2-карбоновую кислоту;

3'-[[2R-[[2-(3-хлорфенил)-2R-гидрокси-этил]амино]пропил]амино]-[1,1'-дифенил]-2,4-дикарбоновую кислоту;

5-[3-[[2R-[[2-(3-хлорфенил)-2R-гидрокси-этил]амино]пропил]амино]фенил]-3-пиридинкарбоновую кислоту;

2-[3-[[2R-[[2-(3-хлорфенил)-2R-гидрокси-этил]амино]пропил]амино]фенил]-3-пиридинкарбоновую кислоту;

(R)-5-[3-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-этил]амино]этил]амино]фенил]-2,3-дигидро-7-бензофуранкарбоновую кислоту;

(R)-5-[3-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-этил]амино]этил]амино]фенил]-3-пиридинкарбоновую кислоту;

(R)-2-[3-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-этил]амино]этил]амино]фенил]-4-пиридинкарбоновую кислоту;

(R)-6-[3-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-этил]амино]этил]амино]фенил]-2-пиридинкарбоновую кислоту;

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-этил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-(5-тетразол);

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-этил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбонитрил;

и их фармацевтически приемлемые производные.

Использованный здесь термин "фармацевтически приемлемое производное" означает фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или соль такого сложного эфира, которые при введении реципиенту могут дать (непосредственно или косвенно) соединение формулы (I) или его активный метаболит или остаток. Специалистам очевидно, что соединения формулы (I) можно модифицировать, для того чтобы получить их фармацевтически приемлемые производные по любой из функциональных групп соединений формулы (I). Особый интерес в качестве таких производных представляют соединения, модифицированные по карбоксильной функции, гидроксильным функциям или по аминогруппам. Специалистам в данной области техники понятно, что фармацевтически приемлемые производные соединений формулы (I) могут быть производными по более чем одной позиции.

Предпочтительными фармацевтически приемлемыми производными соединений формулы (I) являются их фармацевтически приемлемые соли. Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) включают в себя соли, производные от фармацевтически приемлемых неорганических и органических кислот и оснований. Примеры подходящих кислот включают в себя соляную, бромистоводородную, серную, азотную, перхлорную, фумаровую, малеи-

новую, фосфорную, гликолевую, молочную, салициловую, янтарную, толуол-л-сульфоновую, винную, уксусную, лимонную, метансульфоновую, муравьиную, бензойную, малоновую, нафталин-2-сульфоновую и бензолсульфоновую кислоты. Другие кислоты, такие как щавелевая, хотя сами по себе не являются фармацевтически приемлемыми, могут быть полезны для приготовления солей, полезных в качестве промежуточных соединений при получении соединений по изобретению и их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот. Соли, производные от соответствующих оснований, включают в себя соли щелочных металлов (например, натрия), щелочно-земельных металлов (например, магния), аммония и NR_4^+ (где R является C_{1-4} алкилом).

Соединения формулы (I) действуют как агонисты атипических бета-адренорецепторов и в качестве таковых полезны при лечении клинических состояний, поддающихся улучшению посредством введения агониста атипических бета-адренорецепторов. Такие состояния включают в себя гипергликемию, ожирение, гиперлипидемию, синдром раздражения кишечника и связанную с ним боль, дисфункцию моторики, избыточную желудочно-кишечную секрецию, неспецифическую диарею, нейрогенное воспаление, регуляцию внутриглазного давления, триглицеридемию, диабет, например инсулин-независимый сахарный диабет (NIDDM или типа 2), такой как NIDDM с ожирением и NIDDM без ожирения, осложнения диабета, такие как ретинопатия, нефропатия, невропатия, катаракты, коронарные болезни сердца и артериосклероз, остеопороз; а также желудочно-кишечные расстройства, в частности, воспалительные желудочно-кишечные расстройства. Они также полезны при увеличении концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL) и уменьшении концентрации триглицеридов в сыворотке крови, особенно в сыворотке человеческой крови, и, следовательно, потенциально применимы при лечении и/или профилактике атеросклероза. Они также могут быть полезны для лечения гиперинсуленемии, депрессии, гипертрофии мышц и недержания мочи. Они также могут быть полезны для изготовления лекарств для заживления ран. Ссылки на лечение в данном описании изобретения включают в себя профилактическое лечение, а также облегчение синдромов.

Согласно следующему аспекту данного изобретения предложено применение соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для изготовления лекарства для лечения состояния, поддающегося улучшению с помощью агониста атипических бета-адренорецепторов.

Хотя для применения в терапии является возможным вводить соединение по изобретению в виде необработанного химического веще-

ства, предпочтительнее представить активный ингредиент в виде фармацевтического препарата. Таким образом, согласно изобретению далее предложен фармацевтический препарат, содержащий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемое производное вместе с одним или более чем одним его фармацевтически приемлемым носителем и, возможно, другие терапевтические и/или профилактические ингредиенты. Носитель(ли) или эксципиент(ы) должны быть "приемлемыми" в смысле совместимости с другими ингредиентами этого препарата и безвредности для их реципиента.

Соединения для применения по настоящему изобретению можно приготовить для перорального, трансбуккального, парентерального, ректального или трансдермального введения или в форме, подходящей для введения путем ингаляции или инсуффляции (либо через рот, либо через нос).

Для перорального введения фармацевтические композиции могут иметь форму, например, таблеток или капсул, приготовленных традиционными способами с использованием фармацевтически приемлемых эксципиентов, таких как связывающие агенты (например, предварительно желатинизированный маисовый крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или кислый фосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлители (например, картофельный крахмал или натрийгликолят крахмала); или смачивающие вещества (например, лаурилсульфат натрия). Таблетки могут быть покрыты оболочкой с применением способов, хорошо известных в данной области техники. Жидкие препараты для перорального введения могут иметь форму, например, растворов, сиропов или суспензий, или могут быть представлены в виде сухого продукта для получения состава с водой или другим подходящим растворителем перед применением. Такие жидкие препараты можно приготовить традиционными способами с фармацевтически приемлемыми добавками, такими как суспендирующие агенты (например, сироп сорбита, производные целлюлозы или гидрогенизированные годные в пищу жиры); эмульгаторы (например, лецитин или аравийская камедь); неводные растворители (например, миндальное масло, сложные эфиры масел, этиловый спирт или фракционированные растительные масла); и консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота). Препараты также могут содержать соответствующие буферные соли, корригенты, красящие и подслащивающие агенты. Препараты для перорального введения можно приготовить подходящим образом для получения контролируемого высвобождения активного соединения.

Для трансбуккального введения композиции могут иметь форму таблеток или лепешек, приготовленных традиционным способом.

Соединения по настоящему изобретению можно приготовить для парентерального введения путем инъекции, например инъекции ударной дозы вещества или продолжительной инфузии. Препараты для инъекций могут быть представлены в стандартной лекарственной форме, например, в ампулах или в упаковках лекарств для многократного приема, с добавленным консервантом. Композиции могут иметь такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных растворителях, и могут содержать образующие препарат агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Альтернативно, активный ингредиент может находиться в форме порошка для получения перед использованием состава с подходящим растворителем, например, стерильной апиrogenной водой.

Соединения по настоящему изобретению можно также приготовить в форме ректальных композиций, таких как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащие традиционные основы для суппозитория, такие как масло какао или другие глицериды.

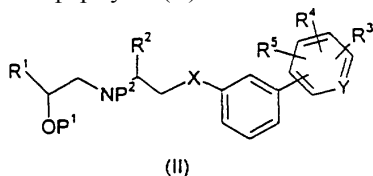
В дополнение к ранее описанным препаратам соединения можно также приготовить в форме депо-препаратов. Такие длительно действующие препараты можно вводить путем имплантации (например подкожно, чрескожно или внутримышечно) или внутримышечной инъекции. Так, например, соединения по настоящему изобретению можно приготовить в виде препаратов с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в подходящем масле) или ионообменными смолами, или в виде малорастворимых производных, например, в виде малорастворимой соли.

Подходящие терапевтические ингредиенты, которые могут войти в состав препарата с соединениями по изобретению вместе с одним или более чем одним фармацевтическим носителем или эксципиентом, включают в себя ингредиенты, которые можно применить в таких клинических состояниях, как клинические состояния, перечисленные здесь для агонистов атипических бета-адренорецепторов. Такие ингредиенты могут включать в себя, например, PPAR (активируемый пролифератором пероксисом рецептор)-гамма агонисты.

Предлагаемая доза соединений по настоящему изобретению для введения человеку (с массой тела приблизительно 70 кг) составляет от 0,1 мг до 1 г, предпочтительно от 1 до 100 мг активного ингредиента на стандартную дозу, выраженные как масса свободного основания. Стандартную дозу можно вводить, например, от 1 до 4 раз в сутки. Доза будет зависеть от пути введения. Очевидно, что может быть необходи-

мым сделать определенные изменения в дозировке в зависимости от возраста и массы пациента, а также от тяжести состояния, которое нужно лечить. Точная доза и путь введения будут, в конечном счете, находится на усмотрении лечащего врача.

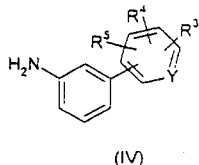
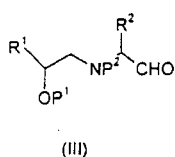
Соединения по изобретению можно получить любым способом, известным в данной области техники для получения подобных соединений. Например, согласно первому способу (А), соединения формулы (I) можно получить из соединения формулы (II)



где P¹ и P² представляют собой подходящие защитные группы кислородных и азотных групп соответственно, путем удаления защитных групп P¹ и P² в подходящих условиях, таких как обработка кислотой, например водной соляной кислотой в подходящем растворителе, таком как диоксан.

В соответствии со следующим способом (Б), соединения формулы (I) можно получить из других соединений формулы (I). Например, соединение формулы (I), где R³ представляет собой CO₂H, можно получить из соответствующего сложного эфира путем гидролиза, например основного гидролиза с использованием такого реагента, как гидроксид лития, в растворителе, таком как тетрагидрофуран.

Соединения формулы (II), где X = NH, можно получить путем осуществления взаимодействия соединения формулы (III) с соединением формулы (IV)



где P¹ и P² представляют собой подходящие защитные группы для кислородных и азотных групп соответственно.

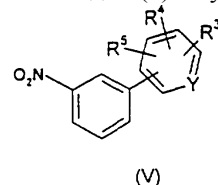
Соединения формулы (II), где R³ представляет собой тетразол-5-ил, можно получить из соединений формулы (II), где R³ представляет собой циано, обработкой, например, триметилсилилазидом в растворителе, таком как толуол.

Согласно еще одному способу (В), может быть совмещено получение соединений формулы (II), как описано выше, с последующим осуществлением стадии (А) без очистки промежуточных продуктов.

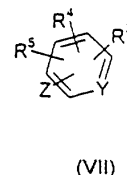
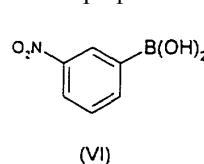
Соединения формулы (III) описаны в WO 95/33724 или их можно получить стандартными описанными здесь способами.

Соединения формулы (IV) можно получить из соединений формулы (V). Способы пре-

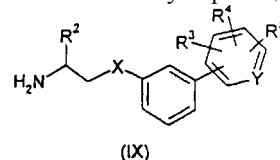
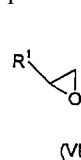
ращения соединений формулы (V) в соединения формулы (IV) хорошо известны и включают в себя, но не ограничены ими, обработку соединения формулы (V) хлоридом олова (II) в подходящем растворителе, таком как этилацетат, или перемешивание в атмосфере водорода в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, в присутствии подходящего катализатора, такого как палладий (0) на углеводе.



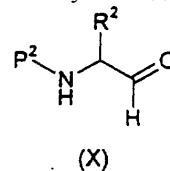
Соединения формулы (V) можно получить путем осуществления взаимодействия соединения формулы (VI) с соединением формулы (VII) в соответствии со способом Томпсона, (J. Org. Chem. 1984, 49, 5237), где Z представляет собой галоген или трифлат



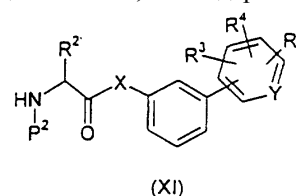
Согласно другому способу (Г), соединения формулы (I) можно получить путем осуществления взаимодействия соединения формулы (VIII) с соединением формулы (IX) в подходящем растворителе, таком как метилсульфоксид



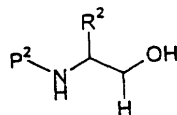
Соединения формулы (IX), где X = NH₂, можно получить путем осуществления взаимодействия соединений формулы (X) с соединениями формулы (IV) в присутствии подходящего восстанавливающего агента с последующим удалением P², используя стандартные способы



Соединение формулы (IX) можно также получить из соединения формулы (XI) в присутствии подходящего восстанавливающего агента, такого как боран, в тетрагидрофуране с последующим удалением P², в стандартных условиях

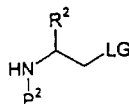


Соединение формулы (XI), где $X=NH_2$, в свою очередь, можно получить путем осуществления взаимодействия соединения формулы (IV) с соединением формулы (XII) в присутствии подходящего агента, такого как 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид

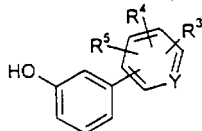


(XII)

Соединение формулы (IX), где X представляет собой O, можно получить путем осуществления взаимодействия соединения формулы (XIII) с подходящим основанием, таким как карбонат калия, с последующей обработкой соединением формулы (XIV), где R^3 не является CO_2H , с последующим удалением P^2 . Что касается формулы (XIII), то LG представляет собой уходящую группу, предпочтительно галоген

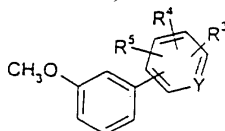


(XIII)



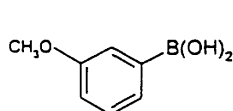
(XIV)

Соединение формулы (XIV) можно получить путем обработки соединения формулы (XV), где R^3 не является CO_2H , подходящим реагентом, таким как трибромид бора. Соединение формулы (XV) может быть, в свою очередь, получено путем обработки 3-метоксифенилбороновой кислоты соединением формулы (VII) в присутствии подходящего катализатора в соответствии со способом, описанным выше.

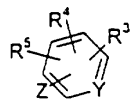


(XV)

Соединения формулы (XV) можно получить, осуществляя взаимодействие соединения формулы (XVI) с соединением формулы (VII) согласно способу томпсона, (J. Org. Chem. 1984, 49, 5237), где Z представляет собой галоген или трифлат.



(XVI)



(VII)

Подходящие восстанавливающие агенты для использования в этих реакциях включают в себя водород в присутствии катализатора, такого как катализатор из благородного металла, например палладия, платины или оксида платины, никель-Ренея или гидридные восстановители, такие как боргидриды, например боргидрид

натрия, триацетоксидборгидрид натрия или цианоборгидрид натрия. Подходящие условия реакции будут без труда подобраны специалистами, а далее они проиллюстрированы сопутствующими примерами.

Защитные группы, используемые при получении соединений формулы (I), можно использовать традиционным способом. См., например, "Protective Groups in Organic Chemistry", Ed. J. F. W. McOmie (Plenum Press 1973) или "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Green and P. M. G. Wuts (John Wiley and Sons 1991).

Традиционные защитные группы амина могут включать в себя, например, алкильные группы, такие как бензильные, дифенилметильные или трифенилметильные группы; и ацильные группы, такие как N-бензилоксикарбонил или трет-бутоксикарбонил.

Традиционные защитные группы кислорода могут включать в себя, например, алкилсилильные группы, такие как триметилсилил или трет-бутилдиметилсилил; простые алкиловые эфиры, такие как тетрагидропираниловый или трет-бутиловый; или сложные эфиры, такие как ацетат.

Удаления любых присутствующих защитных групп можно достигнуть традиционными способами.

Агонисты атипических бета-адренорецепторов представляют собой соединения, которые демонстрируют фармакологический ответ, опосредованный атипическими бета-адренорецепторами. Эту активность измеряли как способность стимулировать липолиз крысиными адипоцитами в субмикромольных концентрациях в ответной реакции, которая не поддается блокаде стандартными лекарствами, блокирующими бета-адренорецепторы, такими как пропранолол.

Другой пригодный способ идентификации агониста атипических бета-адренорецепторов включает в себя измерение агонистической активности в отношении атипических бета-адренорецепторов в изолированной нижней части крысиного пищевода. В этом анализе соединение общей формулы (I) для применения по настоящему изобретению типично имеет эквивалентное молярное соотношение (EPMR) по отношению к изопреналину менее 30. Анализ на крысином пищеводе основан на анализе, описанном в Ford et al., Br. J. Pharmacol., 105 (suppl.), 235P, 1992. Относительную активность каждого тестируемого соединения (EPMR) соотносят с изопреналином следующим образом:

$$EPMR = \frac{EC_{50} \text{ агониста}}{EC_{50} \text{ изопреналина}}$$

где EC_{50} представляет собой молярную концентрацию агониста, которая вызывает 50% максимально возможного ответа для этого агониста.

В частности, пригодный способ определения агонистической активности к человеческим атипическим бета-адренорецепторам включает в себя использование клеток яичника китайского хомячка (CHO), трансфицированных человеческим бета-3-адренорецептором в соответствии со способом 1. Эти линии клеток также можно аналогичным образом трансфицировать человеческим бета-1- и бета-2-адренорецептором, чтобы обеспечить способ определения селективности соединений по изобретению в отношении этих трех рецепторов.

Способ 1. Клеточная культура.

Следуют общим принципам для клеточных культур (Fershney, R. A. (1987) *Culture of animal cells: A manual of basic technique*. Wiley-Liss, Inc., N.Y.). Используют стандартный инкубатор для клеточной культуры (37°C, 5% CO₂ в воздухе, 95% относительная влажность). Клетки hβ₃CHO (клетки яичника китайского хомячка с человеческим бета-3-адренорецептором) выращивают в DMEM/F12 (модифицированная по способу Дульбекко среда Игла/F12) (с пироксидин-НСl, 15 мМ NERES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-этансульфоновая кислота), L-глутамином), снабженную 10% инактивированной при повышенной температуре FBS (сыворотка плода коровы), 500 мкг/мл G418, 2 мМ L-глутамином, 100 единицами пенициллина G и 100 мкг стрептомицина сульфата. Один конфлюэнтный матрас с клетками трипсинизируют и ресуспендируют в вышеописанной среде в концентрации 30-40000 клеток/100 мкл и помещают в 96-луночные плоскодонные планшеты. Затем в течение 18-24 ч эти клетки используют для анализа.

Среду из каждой ячейки отсасывают и замещают 180 мкл DMEM/F12 с 500 мМ IBMX (3-изобутил-1-метилксантин). Антагонисты, если требуется, добавляют на этой стадии. Планшет затем помещают обратно в инкубатор на 30 мин. Затем в лунки добавляют лекарства (20 мкл, 100-кратно требуемой конечной концентрации) на 60 мин. Ответные реакции определяют, измеряя уровни сАМР (циклический аденозинмонофосфат) в 20 мкл образца внеклеточной среды, используя радиоиммунный анализ, основанный на близости сцинтилляции (NEN Flashplates).

CHO-6CRE-люциферазные клеточные линии, которые стабильно экспрессируют hβ₃-рецепторы, засевают в количестве 30000 клеток/лунка на 24 ч в DMEM/F12, содержащую 10% FBS. Среду удаляли от клеток и заменяли DMEM/F12-буфером (180 мкл), содержащим 300 мМ IBMX и 1 мМ аскорбиновую кислоту, на 30 мин перед добавлением соединения. Добавляли носитель или агонист (20 мкл) и инкубировали при 37°C в течение 60 мин. В конце инкубационного периода отбирали образцы

внеклеточной среды для непосредственного анализа в сАМР Flashplates (NEN).

При использовании здесь соединение считается агонистом hβ₃, если это соединение стимулирует аккумуляцию внеклеточного сАМР у CHO-6CRE-люциферазных клеток, экспрессирующих hβ₃. Предпочтительно соединения по данному изобретению имеют ЕС₅₀ в отношении hβ₃, равную самое большое 100 нМ. Более предпочтительно соединения по этому изобретению имеют ЕС₅₀ в отношении hβ₃, равную самое большое 1 нМ. Относительную активность агониста hβ₃ можно сравнивать с его активностью по стимулированию аккумуляции внеклеточной сАМР у CHO-6CRE-люциферазных клеток, экспрессирующих hβ₂ и hβ₁. Предпочтительно соединения по данному изобретению, по меньшей мере, в 100 раз более активны в отношении hβ₃, чем в отношении hβ₂ или hβ₁. Более предпочтительно, чтобы соединения по данному изобретению были, по меньшей мере, в 300 раз более активными в отношении hβ₃, чем в отношении hβ₂ или hβ₁. Соединения примеров 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 20, 21, 22, 23 и 24 имеют ЕС₅₀, составляющую самое большое 100 нМ в отношении hβ₃, и, по меньшей мере, в 100 раз более активны в отношении hβ₃, чем в отношении hβ₂ или hβ₁. Примеры 10, 13, 16, 20 и 24 имеют ЕС₅₀, составляющую самое большое 1 нМ, и они более чем в 300 раз селективнее относительно hβ₂ и hβ₁.

Примеры

Изобретение далее проиллюстрировано следующими промежуточными соединениями и примерами. Все температуры выражены в градусах Цельсия. Характеристики с использованием ВЭЖХ проводили, где указано, используя Dynamaх-60А С18 83-201-С, колонка 25 см × 4,6 мм, элюируя 5-40% CH₃CN в H₂O с 0,1% TFA (трифторуксусная кислота)-буфером, со временем программирования 30,0 мин и скоростью потока 1,5 мл/мин. Время удерживания выражено как t_r в минутах. Величины оптического вращения выражены как величины [α]_D. Масс-спектры (МС) получали, используя анализ с электрораспылением (положительных или отрицательных ионов). ¹H ЯМР проводили в дейтерированном хлороформе, если не указано иное.

Промежуточное соединение 1. Метил-4-бром-2-хлорбензоат.

К безводному метанолу (45 мл) добавляли ацетилхлорид (1,9 мл) в течение 2 мин. Смесь, которая стала слегка экзотермической и выделяла газ, перемешивали в течение 15 мин. Добавляли 4-бром-2-хлорбензойную кислоту (3,0 г) за один прием и смесь осторожно нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Остаток распределяли между

насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и диэтиловым эфиром. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,89 г).

ЯМР значения δ включают 3.90 (s, 3H), 7.44 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.70 (d, 1H).

Температура плавления (т.п.) 28-30°C.

Аналогичным образом получали

Промежуточное соединение 2.

Метил-3-бром-4-метилбензоат в виде бледно-желтого масла (2,61 г);

ЯМР значения δ включают 2.40 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.15 (s, 1H),

из 3-бром-4-метилбензойной кислоты (2,63 г) и ацетилхлорида (1,8 мл).

Промежуточное соединение 3.

Диметил-4-бромфталат в виде бледно-желтого масла (3,1 г);

ЯМР (ДМСО- d_6) значения δ включают 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.68 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H),

из 4-бромфталевой кислоты (3,0 г) и ацетилхлорида (1,8 мл) в безводном метаноле (50 мл).

Промежуточное соединение 4.

Диметил-4-бромизофталат в виде белого твердого вещества (3,09 г),

ЯМР значения δ включают 3.92 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.73 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H),

из 4-бромизофталевой кислоты (3,0 г) и ацетилхлорида (1,8 мл) в безводном метаноле (50 мл).

Промежуточное соединение 5.

Метилловый эфир 3-бром-5-пиридинкарбоновой кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества (2,97 г);

ЯМР (ДМСО- d_6) значения δ включают 3.89 (s, 3H), 8.44 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), из 3-бром-5-пиридинкарбоновой кислоты (3,00 г).

Промежуточное соединение 6.

Метилловый эфир 2-гидрокси-3-пиридинкарбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (1,58 г);

ЯМР (ДМСО- d_6) значения δ включают 3.71 (s, 3H), 6.25 (t, 1H), 7.64 (dd, 1H), 8.04 (dd, 1H), 12.08 (bs, 1H),

из 2-гидрокси-3-пиридинкарбоновой кислоты (2,50 г).

Промежуточное соединение 7. Метилловый эфир 2-(трифторметансульфонил)окси-3-пиридинкарбоновой кислоты.

К перемешиваемому, охлажденному (-78°C) раствору метилового эфира 2-гидрокси-3-пиридинкарбоновой кислоты (1,12 г) в дихлорметане добавляли по каплям диизопропиламин (1,04 г). Смесь перемешивали в течение 20 мин и затем по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (2,18 г). Через 30

мин смесь охлаждали водой, подогревали до комнатной температуры и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушивали над сульфатом магния. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексане (1:4) с получением указанного в заголовке соединения (1,66 г) в виде белого твердого вещества.

МС (масс-спектр) с электрораспылением (положительный ион): (M+H) 307.

ЯМР (ДМСО- d_6) значения δ включают 3.90 (s, 3H), 7.78 (dd, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.69 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 8. Этиловый эфир 2-бром-3-пиридинкарбоновой кислоты.

К суспензии 2-бром-4-пиридинкарбоновой кислоты (приготовленной согласно способу Ашимори (Ashimori), Chem. Pharm. Bull. 38 (9) 2446-2458 (1990)) в смеси толуол:абсолютный этанол 2:1 (45 мл) добавляли серную кислоту (0,75 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь вливали в насыщенный водный бикарбонат натрия и экстрагировали хлороформом (3 раза). Объединенные хлороформные экстракты высушивали с помощью сульфата магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Очистку производили путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесью 9:1 гексан:этилацетат с получением указанного в заголовке соединения (900 мг) в виде прозрачного бесцветного масла.

ЯМР значения δ включают 1.39 (t, 3H), 4.40 (q, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.50 (d, 1H).

Промежуточное соединение 9. 2-Бром-6-пиридинкарбоновая кислота.

К деионизированной воде (75 мл) добавляли 2-бром-6-метилпиридин (5,0 г) и перманганат калия (4,74 г). После нагревания в течение 1 ч с обратным холодильником добавляли еще одну порцию перманганата калия (4,74 г) в деионизированной воде (75 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение дополнительных 5 ч и фильтровали через целит. Фильтрат подкисляли 6N. соляной кислотой и продукт выпадал в осадок в виде белого твердого вещества. Твердое вещество собирали путем фильтрации с отсасыванием и фильтрат экстрагировали этилацетатом, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, чтобы получить больше соединения, указанного в заголовке (всего 2,65 г).

Т.п. - 189-191°C.

Промежуточное соединение 10. Этиловый эфир 2-бром-6-пиридинкарбоновой кислоты.

Серную кислоту (1,46 мл) добавляли к смеси 2-бром-6-пиридинкарбоновой кислоты, этанола (15 мл) и толуола (30 мл). Реакционную смесь нагревали до температуры дефлегмации в течение 16 ч. Смесь распределяли между хло-

роформом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали хлороформом (дважды) и объединенные органические слои высушивали с использованием сульфата натрия, фильтровали и концентрировали с получением мутного оранжевого масла. Это масло очищали путем хроматографии на силикагеле с использованием смеси гексан:этилацетат 9:1. Указанное в заголовке соединение получали в виде маслянистого белого твердого вещества (1,31 г).

ЯМР (CD_3OD) значения δ включают 1.39 (t, 3H), 4.41 (q, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.85 (t, 1H), 8.08 (d, 1H).

Промежуточное соединение 11. Метилвый эфир 3'-нитро-[1,1'-дифенил]-4-карбоновой кислоты.

К перемешиваемой смеси метил 4-бромбензоата (1,00 г) и 3-нитрофенилбороновой кислоты (800 мг) в диоксане (20 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (165 мг) и твердый карбонат натрия (710 мг). Смесь нагревали при 85°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и распределяли между дихлорметаном (100 мл) и 2М водным карбонатом натрия (50 мл), содержащим концентрированный гидроксид аммония (5 мл).

Водный слой далее дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, высушивали с помощью сульфата магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток абсорбировали на диоксид кремния и хроматографировали на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексане 6:94 с получением указанного в заголовке соединения (198 мг) в виде белого твердого вещества.

ЯМР ($DMCO-d_6$) значения δ включают 3.88 (s, 3H), 7.79 (t, 1H), 7.95 (dd, 2H), 8.07 (dd, 2H), 8.24 (m, 2H), 8.504 (t, 1H).

Аналогичным образом получали

Промежуточное соединение 12.

Метилвый эфир 3'-нитро-[1,1'-дифенил]-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (1,81 г);

ЯМР ($DMCO-d_6$) значения δ включают 3.61 (s, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.88 (d, 1H), 8.24 (d, 1H);

из метил-2-бромбензоата (1,53 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (270 мг) и 3-нитрофенилбороновой кислоты (1,44 г).

Промежуточное соединение 13.

Метилвый эфир 3'-нитро-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты в виде коричневого твердого вещества (2,28 г);

ЯМР значения δ включают 3.96 (s, 3H), 7.57 (t, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 8.48 (t, 1H), т.п. 88-90°C;

из метил-3-бромбензоата (2,0 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (348 мг) и 3-нитрофенилбороновой кислоты (1,9 г).

Промежуточное соединение 14. Метилвый эфир 3-(3-нитрофенил)-5-пиридинкарбоновой кислоты.

Промежуточное соединение 14 получали в виде желтовато-коричневого твердого вещества (296 мг);

Анализом обнаружено: С 60,61; Н 3,93; N 10,78%

Для $C_{13}H_{10}N_2O_4$ требуется С 60,47; Н 3,90; N 10,85%;

из метилового эфира 3-бром-5-пиридинкарбоновой кислоты (1,00 г) и 3-нитрофенилбороновой кислоты (785 мг), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (164 мг).

Промежуточное соединение 15.

Метилвый эфир 2-(3-нитрофенил)-3-пиридинкарбоновой кислоты в виде желтовато-коричневого твердого вещества (301 мг);

ЯМР ($DMCO-d_6$) значения δ включают 3.96 (s, 3H), 7.75 (dd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.29 (m, 3H), 8,86 (dd, 1H);

из метилового эфира 2-(трифторметансульфонил)окси-3-пиридинкарбоновой кислоты (506 мг), 3-нитрофенилбороновой кислоты (325 мг) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (70 мг).

Промежуточное соединение 16.

Диметилвый эфир 3'-нитро-[1,1'-дифенил]-3,4-дикарбоновой кислоты в виде коричневого твердого вещества (1,6 г);

ЯМР значения δ включают 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.65 (t, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.92-7.95 (m, 2H), 8.26 (dd, 1H), 8,46 (t, 1H); из диметил-4-бромфталата (1,80 г), тетраakis(трифенилфосфино)палладий(0) (246 мг) и 3-нитрофенилбороновой кислоты (1,3 г).

Промежуточное соединение 17.

Метилвый эфир 3'-нитро-[1,1'-дифенил]-3-хлор-4-карбоновой кислоты метилвый эфир в виде коричневого твердого вещества (2,03 г);

ЯМР значения δ включают 3.96 (s, 3H), 7.56 (dd, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.47 (m, 1H);

из метил-4-бром-2-хлорбензоата (2,0 г), тетраakis(трифенилфосфино)палладий(0) (299 мг) и 3-нитрофенилбороновой кислоты (1,6 г).

Промежуточное соединение 18.

Метилвый эфир 3'-нитро-[1,1'-дифенил]-2-метил-5-карбоновой кислоты в виде желто-коричневого твердого вещества (605 мг);

Анализ показал: С 66,36; Н 4,87; N 5,15

Для $C_{15}H_{13}N_1O_4$ требуется С 66,41; Н 4,83; N 5,16;

из метил-3-бром-4-метилбензоата (2,3 г) в толуоле (28 мл), тетраakis(трифенилфосфино)палладий(0) (381 мг) и 3-нитрофенилбороновой кислоты (2,03 г) в метаноле (7 мл).

Промежуточное соединение 19.

Диметиловый эфир 3'-нитро-[1,1'-дифенил]-2,4-дикарбоновой кислоты в виде желтовато-коричневого твердого вещества (880 мг);

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+Na) 338;

из диметил-4-бромизофталата (1,26 г), 3-нитрофенилбороновой кислоты (795 мг) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (167 мг).

Промежуточное соединение 20.

Метиловый эфир 5-(3-нитрофенил)-2,3-дигидро-7-бензофуранкарбоновой кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества (650 мг);

Т.п. 53-57°C;

из метилового эфира 5-бром-2,3-дигидро-7-бензофуранкарбоновой кислоты (1,0 г), тетраakis(трифенилфосфино)палладия(0) (103 мг), 2M карбоната натрия (7,0 мл) и 3-нитрофенилбороновой кислоты (741 мг) в метаноле (5 мл).

Промежуточное соединение 21.

Этиловый эфир 3-(3-нитрофенил)-5-пиридинкарбоновой кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества (400 мг);

ЯМР значения δ включают 1.5 (t, 3H), 4.5 (q, 2H), 7.75 (t, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.6-8.5 (m, 2H), 9.0 (s, 1H), 9.3 (s, 1H);

из этилового эфира 3-бром-5-пиридинкарбоновой кислоты этилового эфира (985 мг) в толуоле (15 мл), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (161 мг) и 3-нитрофенилбороновой кислоты (860 мг).

Промежуточное соединение 22.

Этиловый эфир 2-(3-нитрофенил)-4-пиридинкарбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (355 мг);

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+H) 272,8;

из этилового эфира 2-бром-4-пиридинкарбоновой кислоты (900 мг), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (136 мг) и 3-нитрофенилбороновой кислоты (783 мг).

Промежуточное соединение 23.

Метил-3-(3-метоксифенил)бензоат в виде прозрачной бесцветной жидкости (3,34 г);

¹H ЯМР значения δ включают 3.86 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.91 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.26 (s, 1H);

из метил-3-бромбензоата (5,82 г), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (1,0 г) и 3-метоксифенилбороновой кислоты (5,0 г).

Промежуточное соединение 24.

3'-Нитро-[1,1'-дифенил]-3-карбонитрил в виде желтого твердого вещества (1,96 г),

Т.п. 169-173°C;

из 3-бромбензонитрила (2,0 г) в толуоле (20 мл), 3-нитрофенилбороновой кислоты (2,2 г) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (381 мг) в метаноле (5 мл).

Промежуточное соединение 25.

Метиловый эфир 6-(3-нитрофенил)-2-пиридинкарбоновой кислоты и этиловый эфир 6-(3-нитрофенил)-2-пиридинкарбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (289 мг), судя по ЯМР являющегося смесью 2,7:1 этилового: метилового эфиров;

ЯМР значения δ включают 1.47 (t, 2.9H), 4.04 (s, 0.8H), 4.50 (q, 1.46H), 7.67 (t, 1H), 7.97-7.99 (m, 2H), 8.10-8.16 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.43-8.48 (m, 1H), 8.86-8.87 (m, 1H);

из этилового эфира 2-бром-6-пиридинкарбоновой кислоты (1,2 г) в толуоле (20 мл), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (181 мг), 2M водного карбоната натрия (3,3 мл) и 3-нитрофенилбороновой кислоты (1,0 г) в метаноле (5 мл).

Промежуточное соединение 26. Метиловый эфир 3'-гидрокси-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты.

К раствору с температурой -78°C метил-3-(3-метоксифенил)бензоата (1,48 г) в безводном метилхлориде (16 мл) добавляли по каплям раствор трибромида бора в метилхлориде (1,0M, 16,3 мл). Смесью перемешивали при -78°C в течение 30 мин, оставляли нагреваться до 0°C и перемешивали в течение 2 ч. Смесью охлаждали добавлением насыщенного водного бикарбоната натрия (50 мл) и разбавляли метилхлоридом (50 мл). Смесью помещали в делительную воронку и органический слой отделяли, высушивали с использованием сульфата натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очистка путем хроматографии на силикагеле (элюируя смесью гексаны/этилацетат 5:1) дала указанное в заголовке соединение (769 мг) в виде бледно-желтого масла.

ЯМР значения δ включают 3.94 (s, 3H), 6.84 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.25 (s, 1H).

Промежуточное соединение 27. 3'-Нитродифенил-3-(1H-5-тетразол).

К перемешиваемой смеси 3'-нитро-[1,1'-дифенил]-3-карбонитрила (800 мг) и триметилсилилазида (823 мг) в толуоле (10 мл) добавляли окись диметилстаннана (59,3 мг). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи. Смесью концентрировали, разбавляли метанолом (5 мл) и снова концентрировали. Смесью распределяли между насыщенным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой снова экстрагировали раствором бикарбоната натрия и объединенные водные слои подкисляли 1N. соляной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты затем высушивали с использованием сульфата магния, фильтровали и концентрировали с получением белого твердого вещества (377 мг).

Т.п. 271-273°C.

Промежуточное соединение 28. Метилловый эфир 3'-амино-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты.

К перемешиваемому раствору метилового эфира 3'-нитро-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты (4,47 г) в безводном тетрагидрофуране (125 мл) в атмосфере азота добавляли 10% палладий на активированном угле (860 мг). Реакционную смесь удаляли, помещали в атмосферу водорода и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением серого масла (4,4 г). Остаток хроматографировали на диоксиде кремния, элюируя смесью 3:1 гексан:этилацетат. После концентрирования соответствующих фракций получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (3,5 г).

ЯМР значения δ включают 3.83 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 6.70 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.23 (d, 1H).

Аналогичным образом получали Промежуточное соединение 29.

Метилловый эфир 3'-амино-[1,1'-дифенил]-4-карбоновой кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества (170 мг);

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+H) 228; из метилового эфира 3'-нитро-[1,1'-дифенил]-4-карбоновой кислоты (196 мг).

Промежуточное соединение 30.

Метилловый эфир 3'-амино-[1,1'-дифенил]-2-метил-5-карбоновой кислоты в виде белого кристаллического твердого вещества (572 мг);

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+H) 242,5; из метилового эфира 3'-нитро-[1,1'-дифенил]-2-метил-5-карбоновой кислоты (605 мг).

Промежуточное соединение 31.

Метилловый эфир 3'-амино-[1,1'-дифенил]-2-карбоновой кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества (910 мг);

ЯМР (ДМСО- d_6) значения δ включают 3.58 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.38 (d, 1H), 6.51 (m, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.58 (m, 2H); из метилового эфира 3'-нитро-[1,1'-дифенил]-2-карбоновой кислоты (1,05 г).

Промежуточное соединение 32.

Этиловый эфир 5-(3-аминофенил)-3-пиридинкарбоновой кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества (19,9 мг);

ЯМР значения δ включают 1.42 (t, 3H), 4.43 (q, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 8.43 (t, 1H), 8.95 (d, 1H), 9.16 (d, 1H); из этилового эфира 5-(3-нитрофенил)-3-пиридинкарбоновой кислоты (100 мг).

Промежуточное соединение 33.

Диметилловый эфир 3'-амино-[1,1'-дифенил]-2,4-дикарбоновой кислоты (458 мг),

ЯМР (ДМСО- d_6) значения δ включают 3.64 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.41 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.56 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.17 (s, 1H);

из диметилового эфира 3'-нитро-[1,1'-дифенил]-2,4-дикарбоновой кислоты (556 мг).

Промежуточное соединение 34.

Метилловый эфир 5-(3-аминофенил)-3-пиридинкарбоновой кислоты (187 мг);

ЯМР (ДМСО- d_6) значения δ включают 3.91 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.02 (s, 2H);

из метилового эфира 5-(3-нитрофенил)-3-пиридинкарбоновой кислоты (220 мг).

Промежуточное соединение 35.

3'-Амино-[1,1'-дифенил]-3-карбонитрил в виде желтого масла (229 мг),

ЯМР значения δ включают 3.80 (bs, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.82 (s, 1H);

из 3'-нитро-[1,1'-дифенил]-3-карбонитрила (430 мг).

Промежуточное соединение 36. Этиловый эфир 5-(3-аминофенил)-4-пиридинкарбоновой кислоты.

К раствору этилового эфира 5-(3-нитрофенил)-4-пиридинкарбоновой кислоты в этилацетате (20 мл) добавляли хлорид олова(II) (1,47 г). Смесь нагревали при 80°C в течение 45 мин, затем оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды. Смесь выливали в лед и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия до тех пор, пока смесь не достигала pH приблизительно равного 7. Добавляли целит и этилацетат и смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь фильтровали и помещали в делительную воронку. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. После очистки путем хроматографии на силикагеле (гексан:этилацетат 4:1) получали указанное в заголовке соединение в виде оранжевого масла (216 мг).

ЯМР значения δ включают 1.42 (t, 3H), 4.43 (q, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.80 (d, 1H).

Аналогичным образом получали

Промежуточное соединение 37.

Метилловый эфир 3'-амино-[1,1'-дифенил]-3-хлор-4-карбоновой кислоты (788 мг),

ЯМР значения δ включают 3.93 (s, 3H), 6.72 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.89 (d, 1H);

из метилового эфира 3'-нитро-[1,1'-дифенил]-3-хлор-4-карбоновой кислоты (1,0 г) и хлорида олова (II) (3,9 г).

Промежуточное соединение 38.

Метилловый эфир 2-(3-аминофенил)-3-пиридинкарбоновой кислоты (275 мг);

ЯМР (ДМСО- d_6) значения δ включают 3.65 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.58 (dt, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.44 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.73 (d, 1H);

из метилового эфира 2-(3-нитрофенил)-3-пиридинкарбоновой кислоты (293 мг) и 10% Pd/C (30 мг).

Промежуточное соединение 39.

Диметиловый эфир 3'-амино-[1,1'-дифенил]-3,4-дикарбоновой кислоты диметиловый эфир (680 мг);

ЯМР (ДМСО- d_6) значения δ включают 3.77 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.70 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.85 (m, 1H);

из диметилового эфира 3'-нитро-[1,1'-дифенил]-3,4-дикарбоновой кислоты (0,8 г) и 10% Pd/C (560 мг) в тетрагидрофуране (30 мл).

Промежуточное соединение 40.

Метилвый эфир 5-(3-аминофенил)-2,3-дигидро-7-бензофуранкарбоновой кислоты.

Метилвый эфир 5-(3-нитрофенил)-2,3-дигидро-7-бензофуранкарбоновой кислоты (650 мг) и хлорид олова(II) (2,3 г) в этилацетате (28 мл) нагревали при 70°C в течение 16 ч. Смесь оставляли охлаждаться и выливали на лед. pH доводили до 7-8 добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, обрабатывали углем и высушивали над сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя получали указанное в заголовке соединение в виде масла (470 мг).

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+H) 270,4;

Аналогичным образом получали

Промежуточное соединение 41.

Амино-[1,1'-дифенил]-3-(1H-5-тетразол) в виде светло-коричневого масла (57 мг),

ЯМР (CD₃OD) значения δ включают 6.75 (d, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.25 (s, 1H);

из 3'-нитро-[1,1'-дифенил]-3-(1H-5-тетразола) (371 мг) и хлорида олова(II) (1,57 г).

Промежуточное соединение 42.

Метилвый эфир 6-(3-аминофенил)-2-пиридинкарбоновой кислоты и этиловый эфир 6-(3-аминофенил)-2-пиридинкарбоновой кислоты в виде коричневого масла (126 мг), предположительно являющегося смесью метилового и этилового эфиров 1:2,5;

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+H) 229,2 и 243,2;

из метилового эфира 6-(3-нитрофенил)-2-пиридинкарбоновой кислоты и этилового эфира 6-(3-нитрофенил)-2-пиридинкарбоновой кислоты (280 мг) и хлорида олова(II) (1,16 г).

Промежуточное соединение 43.

Метил-3'-[2-[[трет-бутокси]карбонил]амино]этокси-[1,1'-дифенил]-3-карбоксилат.

Смесь метилового эфира 3'-гидрокси-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты (667 мг) и 2-бром-1-[[трет-бутоксикарбонил]амино]этана (980 мг) в N,N-диметилформамиде (15 мл) обрабатывали карбонатом калия (2,0 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и нагревали до 50°C на масляной бане в течение 14 ч. Добавляли дополнительно бромид (396 мг) и смесь дополнительно нагревали в течение 36 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между смесью гексанов с этилацетатом и водой, находящихся в соотношении 1:1. Органический слой отделяли, промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. После очистки путем хроматографии на силикагеле (элюируя смесью гексан/этилацетат 5:1) получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (826 мг).

ЯМР значения δ включают 1.44 (s, 9H), 3.56 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.07-4.11 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 6.89-6.91 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.24 (s, 1H).

Промежуточное соединение 44. Метил-3'-[(2-[[трет-бутокси]карбонил]амино]ацетил-амино)-[1,1'-дифенил]-3-карбоксилат.

К смеси метилового эфира 3'-амино-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты (1,14 г) и N-(трет-бутоксикарбонил)глицина (0,879 г) в метилхлориде (20 мл) добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (1,20 г). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, затем дважды промывали 1н. водной HCl, дважды - насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и один раз - соляным раствором. Смесь высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением пены. Очистки путем хроматографии на силикагеле с элюированием смесью гексан/этилацетат 7:3 дала 1,6 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+Na) 407,0.

Промежуточное соединение 45. Метил-3'-[(2-[[трет-бутокси]карбонил]амино]этил-амино)-[1,1'-дифенил]-3-карбоксилат.

К метил 3'-[(2-[[трет-бутокси]карбонил]амино]ацетиламино)-[1,1'-дифенил]-3-карбоксилату (1,6 г) с температурой 0°C добавляли 1,0M раствор борана в тетрагидрофуране (30 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Смесь охлаждали насыщенным водным бикарбонатом натрия и концентрировали до мутной жидкости, которую распределяли между этилацетатом и насыщенным водным бикарбонатом натрия. Отделенный органический слой промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с по-

лучением неочищенного продукта. После очистки путем хроматографии на силикагеле получали указанное в заголовке соединение (740 мг).

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+Na) 393,0.

Промежуточное соединение 46. Метил-3'-[(2-аминоэтил)амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоксилат.

К метил-3'-[(2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]этил)амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоксилату (730 мг) добавляли 4н. HCl в диоксане (20 мл) и смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 16 ч. Белую смесь разбавляли диэтиловым эфиром и собирали соль дигидрохлорид указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (566 мг) путем фильтрации с отсасыванием. Часть этого материала (128 мг) распределяли между насыщенным водным бикарбонатом натрия (30 мл) и этилацетатом (30 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (117 мг) в виде бесцветного масла.

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+H) 272.

Промежуточное соединение 47. (R)-(-)-3-(фенилокси)-1,2-эпоксипропан (U7924-89-2).

К раствору фенола (336 мг) в безводном N,N-диметилформамиде (16 мл) добавили гидрид натрия (60% в минеральном масле, 190 мг). Смесь перемешивали в течение 1 ч и добавляли (2S)-(+)-глицидил-3-нитробензолсульфонат (1,0 г) в N,N-диметилформамиде (5 мл). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали смесью гексан:этилацетат 2:1 (2 раза по 40 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. После очистки путем хроматографии на силикагеле (с элюированием смесью гексан:этилацетат 10:1) получали указанное в заголовке соединения (474 мг) в виде бесцветного масла.

ЯМР значения δ включают 2.75 (dd, 1H), 2.90 (t, 1H), 3.35 (t, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 6.90-6.97 (m, 3H), 7.24-7.30 (m, 2H).

Промежуточное соединение 48. Метил-3'-[(2-амино)этокси]-[1,1'-дифенил]-3-карбоксилат.

Метил-3'-[2-[[трет]бутоксикарбонил]амино]этокси-[1,1'-дифенил]-3-карбоксилат (659 мг) растворяли в метиленхлориде (25 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (2,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, добавляли дополнительно трифторуксусную кислоту (1,0 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали и распределяли между насыщенным водным бикарбонатом натрия и этилацетатом.

Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток фракционировали между смесью гексан:этилацетат 1:1 и 1н. водной HCl. Водный слой отделяли, промывали смесью гексан:этилацетат 1:1 и подщелачивали добавлением твердого бикарбоната натрия. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом и объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (474 мг) в виде бесцветного масла.

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+H) 272,0.

Промежуточное соединение 49. Метиловый эфир (R)-3'-[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этокси]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты.

Раствор метил-3'-[(2-амино)этокси]-[1,1'-дифенил]-3-карбоксилата (284,5 мг) и оксида (R)-(-)-3-хлорстирола (124 мг) в нитрометане (4,0 мл) нагревали при 70-75°C в течение 20 ч. Смесь концентрировали с применением роторного испарителя с получением неочищенного продукта. После очистки путем хроматографии на силикагеле (элюируя этилацетатом, затем смесью этилацетат:метанол 10:1, затем смесью этилацетат:метанол 3:1) получали указанное в заголовке соединения (190,6 мг) в виде бесцветного масла.

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+H) 425,9.

Аналогичным образом получали

Промежуточное соединения 50.

Метиловый эфир (R)-3'-[[2-[(2-гидрокси-3-феноксипропил)амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты в виде красноватого масла (37 мг);

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+H) 421,1;

из метил-3'-[(2-аминоэтил)амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоксилата (117 мг) и (R)-(-)-3-(фенилокси)-2,2-эпоксипропана (54 мг).

Промежуточное соединения 51. (R)-2-(3,5-дихлорфенил)-2-гидроксиэтановая кислота.

Указанное в заголовке соединения получали из соответствующего циангидрина, который получали из 3,5-дихлорбензальдегида по модифицированной методике, использованной Хуухтраненом (Huuhtanen) и Канерва (Kanerva) для синтеза оптически активных алифатических циангидринов (Tetrahedron Asymmetry 1992, 3, 1223). Методику Зиглера (Ziegler et al.) использовали для превращения циангидрина в миндальную кислоту (Synthesis 1990, 575). Обезжиренную миндальную муку (18,0 г, Sigma) смачивали водным цитратным буфером (45 мл, 0,018M, pH 5,5). Через 15 мин к сырому твердому веществу добавляли изопропиловый эфир (405 мл), затем 3,5-дихлорбензальдегид (16,07 г) и ацетонциангидрин (24,90 мл). Смесь затем

взбалтывали при 400 об/мин в закупоренной колбе при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь фильтровали и миндальную муку экстрагировали этилацетатом. Экстракты объединяли с фильтратом и концентрировали до желтого масла, которое растворяли в концентрированной соляной кислоте (27 мл). Раствор перемешивали при 75°C в течение 4 ч. Полученную в результате густую белую суспензию охлаждали, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирные экстракты, в свою очередь, экстрагировали 1М водным раствором гидроксида натрия. Подкисление щелочных экстрактов до pH 1 (по pH-индикаторной бумаге) путем добавления по каплям концентрированной соляной кислоты вызвало выделение масла от водной фазы. Эту смесь затем экстрагировали диэтиловым эфиром. Эти экстракты высушивали (сульфатом магния) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого кристаллического твердого вещества (20,88 г).

Т.п. 105-106°C.

Промежуточное соединение 52. Метил-(R)-2-(3,5-дихлорфенил)-2-гидроксиэтанойат.

Раствор (R)-2-(3,5-дихлорфенил)-2-гидроксиэтановой кислоты (19,10 г) в метаноле (200 мл), содержащий концентрированную серную кислоту (1 мл), перемешивали при температуре дефлегмации в атмосфере азота в течение 16,5 ч. Раствор затем концентрировали под вакуумом и полученное в результате масло растворяли в этилацетате (200 мл). Этот раствор промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). После сушки (сульфатом магния) удаляли этилацетат и желтое масло перекристаллизовывали из гексана (70 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного кристаллического твердого вещества (10,68 г). Из маточной жидкости при концентрировании получали дополнительный продукт (3,61 г).

Т.п. 68-69°C.

Промежуточное соединение 53. Метил-(R)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-(3,5-дихлорфенил)этанойат.

Раствор метил-(R)-2-(3,5-дихлорфенил)-2-гидроксиэтанойата (10,485 г), трет-бутилдиметилсилилхлорида (8,07 г) и имидазола (3,64 г) в N,N-диметилформамиде (50 мл) перемешивали в атмосфере азота в течение 18 ч. Летучие компоненты затем удаляли под вакуумом и остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью гексан/этилацетат (20:1). Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного масла (15,05 г).

Анализ: обнаружено: С 51,67, Н 6,29, Cl 20,19%;

для C₁₅H₂₂O₃Cl₂Si требуется С 51,57, Н 6,35, Cl 20,30%.

Промежуточное соединение 54. (R)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-(3,5-дихлорфенил)этаналь.

Гидрид диизобутилалюминия (56,5 мл, 1,5М в толуоле) добавляли по каплям в течение 1 ч к охлажденному (-78°C) раствору метил-(R)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-(3,5-дихлорфенил)этанойата (14,81 г) в толуоле (150 мл) в атмосфере азота. Полученный в результате бесцветный раствор перемешивали при этой температуре в течение 1 ч перед тем, как добавили по каплям насыщенный водный раствор сегнетовой соли (70 мл). Полученную в результате смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем разбавляли этилацетатом. Двухфазную систему фильтровали через целит, промывая водой и этилацетатом. Фильтрат разделялся на два слоя, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Экстракт и органический слой фильтрата объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали (сульфатом магния) и концентрировали с получением (R)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-(3,5-дихлорфенил)этаноля в виде бесцветного масла (13,36 г). На основании его ¹H-ЯМР-спектра указанное в заголовке соединение составляло приблизительно 50% этого масла.

ЯМР значения δ включают 0.15 (s, 3H), 0.21 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 5.00 (s, 1H), 7.22-7.39 (m, 3H), 9.56 (s, 1H).

Промежуточное соединение 55. Метил-(R)-2-(трет-бутоксикарбонил)[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-(3,5-дихлорфенил)этил]аминоацетат.

Гидрохлорид метилового эфира глицина (7,87 г) добавляли к раствору неочищенного (R)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-(3,5-дихлорфенил)этаноля (13,36 г) в дихлорметане (200 мл) в атмосфере азота. Затем добавляли триэтиламин (8,74 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (17,71 г) и желтую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Реакционную смесь затем разбавляли насыщенным водным раствором сегнетовой соли (75 мл). Два слоя разделяли и мутную водную фазу экстрагировали дихлорметаном (70 мл). Экстракт объединяли с органическим слоем, промывали насыщенным водным хлоридом натрия (75 мл), высушивали (сульфатом магния) и концентрировали под вакуумом с получением желтого масла (17,10 г).

Ди-трет-бутилбикарбонат (10,56 г) добавляли к желтому маслу и полученный в результате раствор нагревали при 95°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры и хроматографировали на силикагеле, элюируя гексаном. Получали бесцветное масло (14,221 г), которое состояло из желаемого продукта и приблизительно 30% (R)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-(3,5-дихлор-

фенил)-1-этанола. Для того чтобы удалить спирт, к раствору масла (14,221 г) в ацетонитриле (60 мл) добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (2,11 г) и имидазол (953 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 2 ч. Летучие компоненты затем удаляли под вакуумом и остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью гексан/этилацетат (от 1:0 до 10:1). Таким образом получали образец указанного в заголовке соединения, содержащий 4% (R)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-(3,5-дихлорфенил)-1-этанола (10,25 г).

МС низкого разрешения (ES (электрораспыление)+) 514/516 (M+Na).

Промежуточное соединение 56. (R)-[(трет-бутоксикарбонил)-[2-[трет-бутил(диметил)силанилокси]-2-(3,5-дихлорфенилэтил)]амино] ацетальдегид.

Гидрид диизобутилалюминия (1,5M в толуоле, 3,9 мл) добавляли к метил-(R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-[2-(трет-бутил(диметил)силил]окси-2-(3,5-дихлорфенилэтил)]амино] ацетату (1,5 г) в толуоле (25 мл) при -78°C. Смесь перемешивали в течение 75 мин, охлаждали метанолом (4 мл), а затем - 15% водным винно-кислым калий-натрием (10 мл). Смесь фильтровали через прокладку из целита и фильтрат, после добавления этилацетата, помещали в делительную воронку. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г).

ЯМР значения δ включают -0.13 (d, 3H), 0.02 (d, 3H), 0.88 (d, 9H), 1.42 (d, 9H), 2.9-3.2 (m, 1H), 3.4-3.65 (m, 1H), 3.75-4.15 (m, 2H), 4.8-5.0 (m, 1H), 7.05-7.35 (m, 3H), 9.50 (d, 1H).

Промежуточное соединение 57.

Метилловый эфир (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]этил] [(трет-бутоксикарбонил)амино]пропил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты.

К перемешиваемому раствору метилового эфира 3'-амино-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты (3,0 г) и (R)-[(трет-бутоксикарбонил)-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-2-(3-хлорфенил)этил]амино]ацетальдегида (8,2 г) в безводном дихлорметане (65 мл) добавляли уксусную кислоту (8 капель). После перемешивания в течение 25 мин добавляли триацетоксиборгидрид натрия (5,6 г) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и добавляли еще дихлорметан. Органический слой высушивали над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением белой пены. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле и элюировали смесью гексан:этилацетат 9:1 с по-

лучением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (5,62 г).

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+H) 640,0.

Аналогичным образом получали

Промежуточное соединение 58.

Метилловый эфир 3'-[[2R-[[2-(3-хлорфенил)-2R-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]этил] [(трет-бутоксикарбонил)амино]пропил]амино] [1,1'-дифенил]-2-карбоновой кислоты в виде белой пены (580 мг);

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+Na+H) 553;

из метилового эфира 3'-амино-[1,1'-дифенил]-2-карбоновой кислоты (375 мг) и [2R-(трет-бутоксикарбонил)-[2R-(трет-бутилдиметилсиланокси)-2-(3-хлорфенил)этил]амино]пропиональдегида (651 мг).

Промежуточное соединение 59.

Метилловый эфир 3'-[[2R-[[2-(3-хлорфенил)-2R-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]этил] [(трет-бутоксикарбонил)амино]пропил]амино]-[1,1'-дифенил]-4-карбоновой кислоты в виде белой пены (296 мг);

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+H) 653;

из [2R-(трет-бутоксикарбонил)-[2R-(трет-бутилдиметилсиланокси)-2-(3-хлорфенил)этил]амино] пропиональдегида (340 мг) и метилового эфира 3'-амино-[1,1'-дифенил]-4-карбоновой кислоты (168 мг).

Промежуточное соединение 60.

Диметилловый эфир 3'-[[2R-[[2-(3-хлорфенил)-2R-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]этил] [(трет-бутоксикарбонил)амино]пропил]амино]-[1,1'-дифенил]-2,4-дикарбоновой кислоты в виде желтой пены (339 мг);

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+H) 711;

из диметилового эфира 3'-амино-[1,1'-дифенил]-2,4-дикарбоновой кислоты (456 мг) и [2R-(трет-бутоксикарбонил)-[2R-(трет-бутилдиметилсиланокси)-2-(3-хлорфенил)этил]амино]пропиональдегида (609 мг).

Промежуточное соединение 61.

Метилловый эфир 5-[3-[[2R-2-[[2-(3-хлорфенил)-2R-2-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]этил] [(трет-бутоксикарбонил)амино]пропил]амино]фенил]-3-пиридинкарбоновой кислоты в виде белой пены (339 мг);

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+H) 654;

из метилового эфира 5-(3-аминофенил)-3-пиридинкарбоновой кислоты (185 мг) и [2R-(трет-бутоксикарбонил)-[2R-(трет-бутилдиметилсиланокси)-2-(3-хлорфенил)этил]амино] пропиональдегида (317 мг).

Промежуточное соединение 62.

Метилловый эфир 2-[3-[[2R[[2-(3-хлорфенил)-2R-2-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]этил] [(трет-бутоксикарбонил)амино]пропил]

амино]фенил]-3-пиридинкарбоновой кислоты в виде белой пены (339 мг);

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+N) 654;

из метилового эфира 2-(3-аминофенил)-3-пиридинкарбоновой кислоты (273 мг) и {2R-(трет-бутоксикарбонил)-[2R-(трет-бутилдиметилсиланокси)-2-(3-хлорфенил)этил]амино} пропиональдегида (504 мг).

Промежуточное соединение 63.

Диметиловый эфир (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][трет-бутоксикарбонил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-2,4-дикарбоновой кислоты в виде пены (1,8 г);

ЯМР значения δ включают -0.14 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 3.94 (s, 3H), 7.41 (d, 1H);

из диметилового эфира [3'-аминофенил]-2,4-дикарбоновой кислоты (1,38 г) и (R)-(трет-бутоксикарбонил)-[2-(трет-бутилдиметилсиланокси)-[2-(3-хлорфенил)этил]амино]ацетальдегида (605 мг).

Промежуточное соединение 64.

Метиловый эфир (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][трет-бутоксикарбонил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-хлор-4-карбоновой кислоты в виде пены (884 мг);

ЯМР значения δ включают в себя -0.13 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 3.03-3.65 (т, 6H), 3.92 (s, 3H), 7.88 (d, 1H);

из метилового эфира 3'-амино-[1,1'-дифенил]-3-хлор-4-карбоновой кислоты (500 мг) и (R)-[[трет-бутоксикарбонил]-[2-(трет-бутилдиметилсиланокси)-2-(3-хлорфенил)этил]амино]ацетальдегида (1,0 г).

Промежуточное соединение 65.

Метиловый эфир (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][трет-бутоксикарбонил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-2-метил-5-карбоновой кислоты в виде белой пены (509 мг);

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+N) 653,3;

из метилового эфира 3'-амино-[1,1'-дифенил]-2-метил-5-карбоновой кислоты (500 мг) и {2R-(трет-бутоксикарбонил)-[2-(трет-бутилдиметилсиланокси)-2-(3-хлорфенил)этил]амино}ацетальдегида (1,3 г).

Промежуточное соединение 66.

Метиловый эфир (R)-5-[3-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][трет-бутоксикарбонил]амино]этил]амино]фенил]-2,3-дигидро-7-бензофуранкарбоновой кислоты в виде пены (691 мг);

ТСХ (тонкослойная хроматография) Rf (гексан:этилацетат 4:1) = 0,14;

из метилового эфира 5-(3-аминофенил)-2,3-дигидро-7-бензофуранкарбоновой кислоты (500 мг) и (R)-[[трет-бутоксикарбонил]-[2-(трет-

бутилдиметилсиланокси)-2-(3-хлорфенил)этил]амино]ацетальдегида (1,3 г).

Промежуточное соединение 67.

Этиловый эфир (R)-5-[[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][трет-бутоксикарбонил]амино]этил]амино]-[фенил]-3-пиридинкарбоновой кислоты в виде желтой пены (372 мг);

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+N) 654,4;

из этилового эфира 5-(3-аминофенил)-3-пиридинкарбоновой кислоты (0,19 г) и {2R-(трет-бутоксикарбонил)-[2R-(трет-бутилдиметилсиланокси)-2-(3-хлорфенил)этил]амино}ацетальдегида (0,6 г).

Промежуточное соединение 68.

Диметиловый эфир (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][трет-бутоксикарбонил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3,4-дикарбоновой кислоты в виде белой пены (1,3 г);

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+N) 697,6;

из диметилового эфира 3'-амино-[1,1'-дифенил]-3,4-дикарбоновой кислоты (580 мг) и (R)-[[трет-бутоксикарбонил]-[2-(трет-бутилдиметилсиланокси)-2-(3-хлорфенил)этил]амино]ацетальдегида (1,5 г).

Промежуточное соединение 69.

Метиловый эфир (R)-3'-[[2-[[2-(3,5-дихлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][трет-бутоксикарбонил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты в виде белой пены (1,1 г);

ЯМР значения δ включают -0.12 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 3.92 (s, 3H), 7.47 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.21 (s, 1H);

из метилового эфира 3'-амино-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты (443 мг) и (R)-[[трет-бутоксикарбонил]-[2-(трет-бутилдиметилсиланокси)-2-(3,5-дихлорфенил)этил]амино]ацетальдегида (1,3 г).

Промежуточное соединение 70.

Этиловый эфир (R)-2-[3-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][трет-бутилокси]карбонил]амино]этил]амино]-[фенил]пиридинкарбоновой кислоты в виде бледно-желтой пены (239 мг);

ЯМР значения δ включают -0.12 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 3.92 (s, 3H), 7.47 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.21 (s, 1H);

из этилового эфира 5-(3-аминофенил)-4-пиридинкарбоновой кислоты (216 мг) и (R)-[[трет-бутоксикарбонил]-[2-(трет-бутилдиметилсиланокси)-2-(3-хлорфенил)этил]амино]ацетальдегида (640 мг).

Промежуточное соединение 71.

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил]-[трет-бутоксикарбонил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбонитрил в виде белой пены (637 мг);

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+H) 605,7;
из 3'-амино-[1,1'-дифенил]-3-карбонитрила (229 мг) и (R)-[(трет-бутоксикарбонил)-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-2-(3-хлорфенил)этил]амино]ацетальдегида (753 мг).

Промежуточное соединение 72.

Метиловый эфир (R)-6-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][трет-бутокси]карбонил]амино]этил]амино]-[фенил]-2-пиридинкарбоновой кислоты и этилового эфира (R)-6-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][трет-бутокси]карбонил]амино]этил]амино]-[фенил]-2-пиридинкарбоновой кислоты в виде желтого масла (263 мг) как смесь 1:2,5 метилового и этилового эфиров;

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+H-BOC) 539,9 и 553,9;
из метилового эфира 6-(3-аминофенил)-2-пиридинкарбоновой кислоты, этилового эфира 6-(3-аминофенил)-2-пиридинкарбоновой кислоты (126 мг) и (R)-[(трет-бутоксикарбонил)-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-2-(3-хлорфенил)этил]амино]ацетальдегида (490 мг).

Промежуточное соединение 73.

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил]-[(трет-бутокси)карбонил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-(1H-5-тетразол).

(А) К перемешиваемому раствору (R)-[(трет-бутоксикарбонил)-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-2-(3-хлорфенил)этил]амино]ацетальдегида (134 мг) и 3'-амино-[1,1'-дифенил]-3-[1H-5-тетразола] (50 мг) в безводном метаноле (35 мл) добавляли уксусную кислоту (45,5 мл). После перемешивания в течение 10 мин добавляли цианборгидрид натрия (33 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение 64 ч. Заканчивали путем распределения между 15% сегнетовой солью и этилацетатом. Водный слой снова экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли и высушивали над сульфатом натрия. После хроматографии на силикагеле (хлороформ:метанол:гидроксид аммония 6:1:0,1) получали промежуточное соединение 74 в виде белой пленки (52 мг);

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+H) 650,1;

(Б) К перемешиваемой смеси (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][трет-бутокси]карбонил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбонитрила (350 мг) и триметилсилилазида (134 мг) в толуоле (10 мл) добавляли оксид диметиллолова (9,5 мл). Реакцию нагревали до 100°C в течение ночи. Добавляли метанол (5 мл), смесь переносили в другую колбу и концентрировали. Смесь распределяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой снова экстрагировали раствором бикарбоната натрия и объединенные водные

слои подкисляли 3н. соляной кислотой, экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. После хроматографии на силикагеле (хлороформ:метанол:гидроксид аммония 6:1:0,1) получали указанное в заголовке соединение в виде светло-оранжевой пены (117 мг).

МС с электрораспылением (отрицательный ион): (M-BOC+H) 547,1;

МС с электрораспылением (положительный ион): (M-BOC+H) 549,2.

Пример 1. Дигидрохлорид метилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбонической кислоты.

Раствор метилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][трет-бутокси]карбонил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбонической кислоты (275 мг) в 4н. соляной кислоте в диоксане (10 мл) перемешивали в течение 3 суток. Добавляли диэтиловый эфир и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Указанное в заголовке соединение собирали путем фильтрации с отсасыванием в виде белого твердого вещества (210 мг);

$C_{24}H_{25}Cl_1N_2O_3$: МН+ расчетное - 425, 1632, найденное - 425,1635 Δ 0,3 тысячных атомной единицы массы;

ЯМР (CD_3OD) значения δ включают 3.19-3.13 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 3H), 3.63 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.99 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.22 (s, 1H).

Аналогичным образом получали

Пример 2. Дигидрохлорид метилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-2,4-дикарбонической кислоты в виде белого твердого вещества (478 мг);

$C_{26}H_{27}Cl_1N_2O_5$: МН+ расчетное 483,1687, найденное 483,1689 Δ 0,2 тысячных атомной единицы массы;

Анализ показал: С 55,95; Н 5,26; N 4,98%;
для $C_{26}H_{27}Cl_1N_2O_5 \cdot 2HCl$ требуется С 56,18; Н 5,26; N 5,04%;

из диэтилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][трет-бутокси]карбонил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-2,4-дикарбонической кислоты (508 мг) в 4н. соляной кислоте в диоксане (10 мл).

Пример 3.

Дигидрохлорид метилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-2-метил-5-карбонической кислоты в виде белого твердого вещества (370 мг);

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+H) 439,3;

ЯМР (CD₃OD) значения δ включают 2.29 (s, 3H), 3.33 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.97 (dd, 1H), 6.72 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 7.26-7.37 (m, 5H), 7.46 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.86 (d, 1H);

из метилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][трет-бутокси]карбонил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-2-метил-5-карбоновой кислоты (508 мг) в 4н. соляной кислоте в диоксане (10 мл).

Пример 4.

Дигидрохлорид диметилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3,4-дикарбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (743 мг);

C₂₆H₂₇Cl₁N₂O₅: МН+ расчетное 483,1687, найденное 483,1682 Δ-0,5 тысячных атомной единицы массы;

Анализ показал: С 55,03; Н 5,36; N 5,04%;

для C₂₆H₂₇Cl₁N₂O₅·0,64H₂O требуется С 55,04; Н 5,38; N 4,94%;

из диметилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][трет-бутокси]карбонил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3,4-дикарбоновой кислоты (1,1 г) в 4н. соляной кислоте в диоксане (10 мл).

Пример 5.

Дигидрохлорид метилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-хлор-4-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (617 мг);

C₂₄H₂₄Cl₂N₂O₃: МН+ расчетное 459,1242, найденное 459,1235 Δ-0,7 тысячных атомной единицы массы;

Анализ показал: С 54,08; Н 4,90; N 5,13%;

для C₂₄H₂₄Cl₂N₂O₃·2HCl требуется С 54,15; Н 4,92; N 5,26%;

из метилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][трет-бутокси]карбонил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-хлор-4-карбоновой кислоты (874 мг) в 4н. соляной кислоте в диоксане (10 мл).

Пример 6.

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-(1Н-5-тетразола)дигидрохлорид в виде белого твердого вещества (18,6 мг);

C₂₃H₂₃N₆O₁Cl₁: МН+ расчетное 435, 1700, найденное 435,1681 Δ-1,9 тысячных атомной единицы массы;

ЯМР (CD₃OD) значения Δ включают 3.11-3.19 (m, 1H), 3.37 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 4.99 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.32-7.34 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.30 (s, 1H),

из (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][трет-бутокси]карбонил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-(1Н-5-тетразола) (52 мг) в 4н. соляной кислоте в диоксане (10 мл).

Пример 7.

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбонитрила дигидрохлорид в виде белого твердого вещества (105 мг);

C₂₃H₂₂N₃O₁Cl₁: МН+ расчетное 392,1530,

найденное 392,1530 Δ0,1 тысячных атомной единицы массы;

Анализ показал: С 59,17; Н 5,19; N 8,93%;

для C₂₃H₂₂N₃O₁Cl₁·2HCl требуется С 59,43; Н 5,20; N 9,04%;

Т.п. 191-206°C;

из (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][трет-бутокси]карбонил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбонитрила (173 мг) в 4н. соляной кислоте в диоксане (10 мл).

Пример 8.

Дигидрохлорид метилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3,5-дихлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты.

Метилловый эфир (R)-3'-[[2-[[2-(3,5-дихлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][трет-бутокси]карбонил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты (1,0 г) растворяли в 4н. HCl в диоксане (10 мл) и перемешивали в течение 16 ч. Добавление эфира и собирание полученного в результате белого твердого вещества дало 704 мг розового твердого вещества. Часть этого вещества (150 мг) распределяли между этилацетатом и насыщенным водным бикарбонатом натрия и органический слой отделяли и концентрировали с получением остатка, который обрабатывали 1н. водной HCl в эфире. После концентрирования, растворения в смеси метанол/вода и лиофилизации получили указанное в заголовке соединение (82 мг) в виде твердого вещества.

C₂₄H₂₄Cl₂N₂O₃: МН+ расчетное 459, 1242,

найденное 459,1224 Δ-1,8 тысячных атомной единицы массы;

ЯМР (DMCO-d₆) значения δ включают 3.06-3.30 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 5.01-5.04 (m, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.89 (m, 2H), 8.10 (s, 1H).

Пример 9.

(R)-3'-[[2-[[2-(3,5-дихлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновая кислота.

Неочищенный образец дигидрохлорида метилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3,5-дихлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты (из примера 8, 557 мг) обрабатывали моногидратом гидроксида лития (220 мг) в смеси метанол/вода

3:1 (28 мл) и перемешивали в течение 1 суток. Добавляли дополнительное количество моногидрата гидроксида лития (22 мг) и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь обрабатывали 0,5н. водной HCl до приблизительно pH 6 и полученное в результате твердое вещество (400 мг) собирали путем фильтрации с отсасыванием. После очистки путем хроматографии на силикагеле (элюируя смесью хлороформ/метанол/гидроксид аммония 6:2:0,1) получали твердое вещество, которое растирали в порошок с гексанами. Этот материал обрабатывали 1н. водной HCl и твердое вещество промывали путем перемешивания с этилацетатом. Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (78,6 мг).

Температура плавления 197-201°C;

$C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_3$: МН+ расчетное 445,1086, найденное 445,1072 Δ-1,4 тысячных атомной единицы массы.

Пример 10.

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновая кислота.

К раствору метилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты (4,12 г) в метаноле (60 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (2,08 г) в воде (20 мл). Смесь перемешивали в течение 16 ч и добавляли 1н. соляную кислоту до тех пор пока смесь не стала нейтральной. Смесь декантировали и остаток очищали путем флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя смесью хлороформ/метанол/гидроксид аммония 6:2:0,1 с получением вязкого масла. После растирания в порошок с диэтиловым эфиром и промывания водой получали указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,22 г).

$C_{23}H_{23}Cl_1N_2O_3$: МН+ расчетное 411,1475, найденное 411,1495 Δ 2.0 тысячных атомной единицы массы;

Анализ показал: С 65,90; Н 5,72; N 6,70%; для $C_{23}H_{23}Cl_1N_2O_3 \cdot 0,46H_2O$ требуется С 65,90; Н 5,75; N 6,68%;

Аналогичным образом получали

Пример 11.

2-Метилловый эфир (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-2,4-дикарбоновой кислоты.

Продукт получали из дигидрохлорида диметилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-2,4-дикарбоновой кислоты (406 мг) и моногидрата гидроксида лития (262 мг) в смеси метанол-вода 3:1 (20 мл). После хроматографии на силикагеле, элюируя смесью хлороформ/метанол/гидроксид аммония 6:2:0,1, полу-

чали указанное в заголовке соединение (35 мг) в виде белого твердого вещества.

$C_{25}H_{25}Cl_1N_2O_5$: МН+ расчетное 469,1530, найденное 469,1522 Δ -0,8 тысячных атомной единицы массы;

Анализ показал: С 63,93; Н 5,36; N 5,91; для $C_{25}H_{25}Cl_1N_2O_5$ требуется С 64,03; Н 5,37; N 5,97.

Пример 12.

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-2,4-дикарбоновая кислота.

Собирая нужные фракции, при дальнейшем элюировании с колонки с силикагелем, использованной в примере 11, получали указанное в заголовке соединения (188 мг) в виде белого твердого вещества.

$C_{24}H_{23}Cl_1N_2O_5$: МН+ расчетное 455,1374, найденное 455,1377 Δ +0,3 тысячных атомной единицы массы;

ЯМР (CD_3OD) значения δ включают 3.44-3.47 (t, 2H), 5.01 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.28-7.47 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H).

Пример 13.

(R)-3'-[[2-[[2-(3-Хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-2-метил-5-карбоновая кислота в виде белого твердого вещества (47 мг);

$C_{24}H_{25}Cl_1N_2O_5$: МН+ расчетное 425,1632, найденное 425,1638 Δ 0,6 тысячных атомной единицы массы;

ЯМР ($DMCO-d_6$) значения δ включают 2.24 (s, 3H), 4.64 (m, 1H), 5.65 (bs, 1H), 6.43-6.45 (m, 2H), 6.54 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.74 (d, 1H);

из дигидрохлорида диметилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-2-метил-5-карбоновой кислоты (300 мг) и моногидрата гидроксида лития (106 мг).

Пример 14.

(R)-3'-[[2-[[2-(3-Хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-хлор-4-карбоновая кислота в виде желтого твердого вещества (205,3 мг);

$C_{23}H_{22}Cl_2N_2O$: МН+ расчетное 445,1086, найденное 445,1071 Δ -1,5 тысячных атомной единицы массы;

ЯМР (CD_3OD) значения δ включают 3.10-3.24 (m, 1H), 3.56 (t, 2H), 5.00 (dd, 1H), 4.97 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.90-6.92 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.22 (t, 3H), 7.29-7.37 (m, 3H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.50 (d, 1H);

из дигидрохлорида метилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-хлор-4-карбоновой кислоты (500 мг) и моногидрата гидроксида лития (158 мг).

Пример 15.

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-этил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3,4-дикарбоновая кислота в виде желтого твердого вещества (205 мг);

$C_{24}H_{23}ClN_2O_5$: МН+ расчетное 455,1374, найденное 455,1390 Δ +1,6 тысячных атомной единицы массы;

ЯМР (CD_3OD) значения δ включают 2.97-3.00 (m, 1H), 3.43-3.45 (m, 2H), 4.97 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.97-6.99 (m, 2H), 7.20-7.31 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.37(s, 1H); из дигидрохлорида диметилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3,4-дикарбоновой кислоты (500 мг) и моногидрата гидроксида лития (303 мг).

Пример 16.

(R)-3'-[[2-[[2-(2-гидрокси-3-феноксипропил)амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновая кислота в виде желтого твердого вещества (23,2 мг);

$C_{24}H_{26}N_2O_4$: МН+ расчетное 407,1971, найденное 407,1966 Δ +0,5 тысячных атомной единицы массы;

ЯМР (CD_3OD) значения δ включают 3.14-3.20 (m, 1H), 3,54 (t, 2H), 3.95-4.04 (m, 2H), 4.23-4.27 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.19(s, 1H);

из метилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(2-гидрокси-3-феноксипропил)амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты (37 мг) и моногидрата гидроксида лития (20 мг) в смеси метанол:вода 2:1 (1 мл).

Пример 17.

(R)-3'-[[2-[[2-(3-Хлорфенил)-2-гидрокси-этил]амино]этокси]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновая кислота в виде белого твердого вещества (113,0 мг);

$C_{23}H_{22}ClNO_4$: МН+ расчетное 412,1316, найденное 412,1308 Δ +0,8 тысячных атомной единицы массы;

ЯМР (CD_3OD) значения δ включают 3.09-3.15 (m, 1H), 3.45 (t, 2H), 4.33 (t, 2H), 4.99 (dd, H), 5.01 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.20 (s, 1H);

из метилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этилокси]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты (190,6 мг) и моногидрата гидроксида лития (108 мг) в смеси метанол:вода 3:1 (12 мл).

Пример 18.

3'-[[2R-[[2-(3-хлорфенил)-2R-гидрокси-этил]амино]пропил]амино]-[1,1'-дифенил]-4-карбоновая кислота.

Смесь метилового эфира 3'-[[2R-[[2-(3-хлорфенил)-2R-[[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][[трет-бутокси]карбонил]амино]пропил]амино]-[1,1'-дифенил]-4-карбоновой кислоты (289 мг) в 4н. соляной кислоте в 1,4-диоксане (4 мл) перемешивали в течение 1,5 ч.

Смесь разбавляли диэтиловым эфиром и перемешивали в течение 20 мин с получением вязкого осадка. Растворитель декантировали и осадок высушивали под вакуумом. Этот материал растворяли в смеси метанол:вода 3:1 (10 мл), обрабатывали моногидратом гидроксида лития (120 мг) и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и хроматографировали на диоксиде кремния, элюируя смесью метанол:дихлорметан:88% гидроксида аммония (15:85:1,5) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (31 мг).

МС с электрораспылением (положительный ион): (М+Н) 425.

ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) (С18): 98,35% чистота, время удерживания 12,7 мин, с использованием смеси 10-100% ацетонитрил-вода с 0,1% трифторуксусной кислотой.

Примеры 19-25 получали способом, аналогичным способу примера 18.

Пример 19.

3'-[[2R-[[2-(3-хлорфенил)-2R-гидрокси-этил]амино]пропил]амино]-[1,1'-дифенил]-2-карбоновая кислота в виде белого твердого вещества (238 мг);

МС с электрораспылением (положительный ион): (М+Н) 425.

ВЭЖХ (С18): 95,5% чистота, время удерживания 11,8 мин с использованием в качестве градиентной подвижной фазы смесь 30-80% ацетонитрил-вода с 0,1% трифторуксусной кислотой с детекцией поглощения при 254 нм; из метилового эфира 3'-[[2R-[[2-(3-хлорфенил)-2R-[[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][[трет-бутокси]карбонил]амино]пропил]амино]-[1,1'-дифенил]-2-карбоновой кислоты (575 мг), 4н. соляной кислоты в 1,4-диоксане (5 мл) и моногидрата гидроксида лития (185 мг) в смеси метанол:вода 3:1 (10 мл).

Пример 20.

3'-[[2R-[[2-(3-хлорфенил)-2R-гидрокси-этил]амино]пропил]амино]-[1,1'-дифенил]-2,4-дикарбоновая кислота в виде желтого твердого вещества (302 мг);

МС с электрораспылением (положительный ион): (М+Н) 469.

ВЭЖХ (С18): чистота 94,2%, время удерживания 8,71 мин, с использованием в качестве градиентной подвижной фазы смесь 30-80% ацетонитрил-вода с 0,1% трифторуксусной кислотой с детекцией поглощения при 254 нм;

из диметилового эфира 3'-[[2R-[[2-(3-хлорфенил)-2R-[[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][[трет-бутокси]карбонил]амино]пропил]амино]-[1,1'-дифенил]-2,4-дикарбоновой кислоты (655 мг), 4н. соляной кислоты в 1,4-диоксане (5 мл) и моногидрата гидроксида лития (256 мг) в смеси метанол:вода 3:1 (4 мл).

Пример 21.

5-[3-[[2R-[[2-(3-хлорфенил)-2R-гидрокси-этил]амино]пропил]амино]фенил]-3-пиридинкарбоновая кислота в виде желтого твердого вещества (111 мг);

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+H) 426.

ВЭЖХ (C18): чистота 94,0%, время удерживания 6,30 мин, с использованием в качестве градиентной подвижной фазы смесь 30-80% ацетонитрил-вода с 0,1% трифторуксусной кислотой с детекцией поглощения при 254 нм;

из метилового эфира 5-[3-[[2R-[[2-(3-хлорфенил)-2R-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][трет-бутокси]карбонил]амино]пропил]амино]фенил]-3-пиридинкарбоновой кислоты (292 мг), 4н. соляной кислоты в 1,4-диоксане (5 мл) и моногидрата гидроксида лития (65 мг) в смеси тетрагидрофуран:вода 3:1 (3 мл).

Пример 22.

2-[3-[[2R-[[2-(3-хлорфенил)-2R-гидрокси-этил]амино]пропил]амино]фенил]-3-пиридинкарбоновая кислота в виде желтого твердого вещества (268 мг);

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+H) 426.

ВЭЖХ (C18): чистота 95,5%, время удерживания 4,79 мин, с использованием в качестве градиентной подвижной фазы смесь 30-80% ацетонитрил-вода с 0,1% трифторуксусной кислотой с детекцией поглощения при 254 нм; из метилового эфира 2-[3-[[2R-[[2-(3-хлорфенил)-2R-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][трет-бутокси]карбонил]амино]пропил]амино]фенил]-3-пиридинкарбоновой кислоты (420 мг), 4н. соляной кислоты в 1,4-диоксане (4 мл) и моногидрата гидроксида лития (295 мг) в смеси тетрагидрофуран:вода 3:1 (3 мл).

Пример 23.

(R)-5-[3-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-этил]амино]этил]амино]фенил]-2,3-дигидро-7-бензофуранкарбоновая кислота в виде желтого твердого вещества (197 мг);

$C_{25}H_{25}Cl_1N_2O_4$: МН+ расчетное 453,1581, найденное 453,1569 Δ -1,2 тысячных атомной единицы массы;

Анализ показал: С 61,04, Н 5,37, N 5,60;

для $C_{25}H_{25}Cl_1N_2O_4 \cdot 0,67LiCl \cdot 0,59H_2O$ требуется С 61,04, Н 5,36, N 5,69;

из метилового эфира (R)-5-[3-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][трет-бутокси]карбонил]амино]этил]амино]фенил]-2,3-дигидро-7-бензофуранкарбоновой кислоты (691 мг), 4н. соляной кислоты в 1,4-диоксане (10 мл) и моногидрата гидроксида лития (170 мг) в смеси тетрагидрофуран:вода 3:1 (20 мл).

Пример 24.

(R)-5-[3-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-этил]амино]этил]амино]фенил]-3-пиридинкарбоновая кислота в виде желтого твердого вещества (115 мг);

$C_{22}H_{22}Cl_1N_3O_3$: МН+ расчетное 412,1428, найденное 412,1425 Δ -0,3 тысячных атомной единицы массы;

ЯМР (CD_3OD) значения δ включают 3.11-3.29 (m, 1H), 3.58 (t, 2H), 4.97 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.00 (s, 1H); из метилового эфира (R)-5-[3-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][трет-бутокси]карбонил]амино]этил]амино]фенил]-3-пиридинкарбоновой кислоты (251 мг), 4н. соляной кислоты в 1,4-диоксане (10 мл) и моногидрата гидроксида лития (96 мг) в смеси тетрагидрофуран:вода 3:1 (20 мл).

Пример 25.

(R)-2-[3-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]фенил]-4-пиридинкарбоновая кислота в виде желтого твердого вещества (52 мг);

МС с электрораспылением (положительный ион): (M+H) 412,1;

ЯМР (CD_3OD) значения δ включают 3.11-3.17 (m, 1H), 3.58 (t, 2H), 4.96 (dd, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.59 (d, 1H); из этилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][трет-бутокси]карбонил]амино]этил]амино]фенил]-4-пиридинкарбоновой кислоты (239 мг), 4н. соляной кислоты в 1,4-диоксане (10 мл) и моногидрата гидроксида лития (55 мг) в смеси тетрагидрофуран:вода 3:1 (15,5 мл).

Пример 26.

(R)-6-[3-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-этил]амино]этил]амино]фенил]-2-пиридинкарбоновая кислота в виде желтого твердого вещества (30 мг);

$C_{22}H_{22}N_3O_3Cl$: МН+ расчетное 412,1428, найденное 412,1436 Δ +0,9 тысячных атомной единицы массы;

ЯМР (CD_3OD) значения δ включают 3.24-3.08 (m, 2H), 3.61 (t, 2H), 5.01 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.96-7.86 (m, 3H); из смеси 2,5:1 метилового эфира (R)-6-[3-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил][трет-бутокси]карбонил]амино]этил]амино]фенил]-2-пиридинкарбоновой кислоты и этилового эфира (R)-6-[3-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-[[трет-бутил]диметилсилил]окси]этил]-[трет-бутокси]карбонил]амино]этил]амино]фенил]-2-пиридинкарбоновой кислоты этилового эфира (263 мг), 4н. соляной кислоты в диоксане (10 мл) и моногидрата гидроксида лития (65 мг) в смеси метанол:вода 3:1(40 мл). Промежуточный эфир (170 мг) выделяли путем колоночной хроматографии

(элюируя смесь хлороформ:метанол: гидроксид аммония 12:1:0,1).

Композиции в виде таблеток

Следующие композиции А и Б можно приготовить с помощью влажной грануляции ингредиентов с (а) по (в) и с (а) по (г) с использованием раствора повидона, с последующим добавлением стеарата магния и прессованием.

Композиция А.

| | мг/таблетку | мг/таблетку |
|--|-------------|-------------|
| (а) Активный ингредиент | 250 | 250 |
| (б) Лактоза, В. Р. (Британская Фармакопея) | 210 | 26 |
| (в) Натрийгликолят крахмала | 20 | 12 |
| (г) Повидон, В.Р. | 15 | 9 |
| (д) Стеарат магния | 5 | 3 |
| | <u>500</u> | <u>300</u> |

Композиция Б.

| | мг/таблетку | мг/таблетку |
|------------------------------|-------------|-------------|
| (а) Активный ингредиент | 250 | 250 |
| (б) Лактоза 150 | 150 | - |
| (в) Avicel PH 101 | 60 | 26 |
| (г) Натрий-гликолят крахмала | 20 | 12 |
| (д) Повидон, В.Р. | 15 | 9 |
| (е) Стеарат магния | 5 | 3 |
| | <u>500</u> | <u>300</u> |

Композиция В.

| | мг/таблетку |
|---------------------|-------------|
| Активный ингредиент | 100 |
| Лактоза | 200 |
| Крахмал | 50 |
| Повидон | 5 |
| Стеарат магния | 4 |
| | <u>359</u> |

Следующие композиции Г и Д можно приготовить путем прямого прессования смешанных ингредиентов. Лактоза, используемая в композиции Д, представляет собой сорт для прямого прессования.

Композиция Г.

| | мг/таблетку |
|--|-------------|
| Активный ингредиент | 250 |
| Стеарат магния | 4 |
| Предварительно желатинизированный крахмал NF15 | 146 |
| | <u>400</u> |

Композиция Д.

| | мг/таблетку |
|---------------------|-------------|
| Активный ингредиент | 250 |
| Стеарат магния | 5 |
| Лактоза | 145 |
| Avicel | 100 |
| | <u>500</u> |

Композиция Е (композиция с регулируемым высвобождением).

| | мг/таблетку |
|---|-------------|
| (а) Активный ингредиент | 500 |
| (б) Гидроксипропилметилцеллюлоза (Methocel K4M Premium) | 112 |

| | |
|---------------------|------------|
| (в) Лактоза В.Р. | 53 |
| (д) Повидон, В.Р.С. | 28 |
| (е) Стеарат магния | 7 |
| | <u>700</u> |

Композицию можно приготовить с помощью влажной грануляции ингредиентов с (а) по (в) с раствором повидона, с последующим добавлением стеарата магния и прессованием.

Композиция Ж (таблетка с энтеросолюбильным покрытием).

Таблетки композиции В с энтеросолюбильным покрытием можно получить путем нанесения на таблетки в количестве 25 мг/таблетку слоя кишечного полимера, такого как фталат ацетилцеллюлозы, поливинилацетатофталат, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы или анионные полимеры метакриловой кислоты или метилового эфира метакриловой кислоты (Eudragit L). За исключением Eudragit L, эти полимеры должны также включать 10% (по массе от количества используемого полимера) пластификатора для предотвращения разрушения оболочки при применении или хранения. Подходящие пластификаторы включают в себя диэтилфталат, трибутилцитрат и триацетин.

Композиция З (таблетка и регулируемым высвобождением с энтеросолюбильным покрытием).

Таблетки композиции Е с энтеросолюбильным покрытием можно приготовить нанесением на таблетки в количестве 50 мг/таблетку слоя кишечного полимера, такого как фталат ацетилцеллюлозы, поливинилацетатофталат, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы или анионные полимеры метакриловой кислоты или метилового эфира метакриловой кислоты (Eudragit L). За исключением Eudragit L, эти полимеры должны также включать 10% (по массе от количества используемого полимера) пластификатора для предотвращения разрушения оболочки при применении или хранения. Подходящие пластификаторы включают в себя диэтилфталат, трибутилцитрат и триацетин.

Композиции в виде капсул

Композиция А.

Капсулы можно приготовить смешением ингредиентов вышеуказанной композиции Г и заполнением полученной смесью твердых желатиновых капсул, состоящих из двух частей. Композицию Б (ниже) можно приготовить аналогичным образом.

Композиция Б.

| | мг/капсулу |
|------------------------------|------------|
| (а) Активный ингредиент | 250 |
| (б) Лактоза В. Р. | 143 |
| (в) Натрий-гликолят крахмала | 25 |
| (г) Стеарат магния | 2 |
| | <u>420</u> |

Композиция В.

| | | мг/капсулу |
|-----|---------------------|------------|
| (а) | Активный ингредиент | 250 |
| (б) | Macrogol 4000 ВР. | 350 |
| | | <hr/> 600 |

Капсулы можно приготовить, расплавляя Macrogol 4000 ВР, диспергируя активный ингредиент в расплаве и заполняя им твердые желатиновые капсулы, состоящие из двух частей.

Композиция Г.

| | мг/капсулу |
|---------------------|------------|
| Активный ингредиент | 250 |
| Лецитин | 100 |
| Арахисовое масло | 100 |
| | <hr/> 450 |

Капсулы можно изготовить путем диспергирования активного ингредиента в лецитине и арахисовом масле и заполнения этой дисперсией мягких эластичных желатиновых капсул.

Композиция Д (капсулы с регулируемым высвобождением).

| | мг/капсулу | |
|-----|--------------------------------|-----------|
| (а) | Активный ингредиент | 250 |
| (б) | Микрокристаллическая целлюлоза | 125 |
| (в) | Лактоза ВР | 125 |
| (г) | Этилцеллюлоза | 13 |
| | | <hr/> 513 |

Композицию для капсул с регулируемым высвобождением можно приготовить экструдированием смешанных ингредиентов с (а) по (в), используя экструдер, затем сферонизируя и высушивая экструдат. На высушенные гранулы наносят регулируемую высвобождение оболочку (г) и заполняют ими твердые желатиновые капсулы, состоящие из двух частей.

Композиция Е (капсулы с энтросолюбильным покрытием).

| | мг/капсулу | |
|-----|--------------------------------|-----------|
| (а) | Активный ингредиент | 250 |
| (б) | Микрокристаллическая целлюлоза | 125 |
| (в) | Лактоза ВР | 125 |
| (г) | Фталат ацетилцеллюлозы | 50 |
| (д) | Диэтилфталат | 5 |
| | | <hr/> 555 |

Композицию для капсул с энтросолюбильным покрытием можно приготовить путем экструдирования смешанных ингредиентов с (а) по (в) с использованием экструдера, затем сферонизируя и высушивая экструдат. На высушенные гранулы наносят кишечную оболочку (г), содержащую пластификатор (д), и заполняют ими твердые желатиновые капсулы, состоящие из двух частей.

Композиция Ж (капсула с регулируемым высвобождением с энтросолюбильным покрытием).

Капсулы композиции Д с энтросолюбильным покрытием можно приготовить путем

нанесения на гранулы с регулируемым высвобождением 50 мг/капсулу кишечного полимера, такого как фталат ацетилцеллюлозы, поливинилацетилфталат, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы или анионные полимеры метакриловой кислоты и метилового эфира метакриловой кислоты (Eudragit L). За исключением Eudragit L, эти полимеры должны также включать 10% (по массе от количества используемого полимера) пластификатора для предотвращения разрушения оболочки при применении или хранении. Подходящие пластификаторы включают в себя диэтилфталат, трибутилцитрат и триацетин.

Композиция для внутривенных инъекций

Активный ингредиент 0,200 г

Стерильный апиrogenный

фосфатный буфер (рН 9,0) до 10 мл

Активный ингредиент растворяют в большей части фосфатного буфера при 35-40°C, затем доводят до нужного объема и фильтруют через стерильный микропористый фильтр в стерильные стеклянные сосуды на 10 мл (тип 1), которые укупоривают стерильными пробками и колпачками.

Композиция для внутримышечных инъекций.

Активный ингредиент 0,20 г

Бензиловый спирт 0,10 г

Glycofuol 75 1,45 г

Вода для инъекций

сколько требуется до 3,00 мл

Активный ингредиент растворяют в glycofuol. Затем добавляют и растворяют бензиловый спирт и добавляют воду до 3 мл. Затем смесь фильтруют через стерильный микропористый фильтр и укупоривают в стерильные флаконы на 3 мл (тип 1).

Композиция в виде сиропа.

Активный ингредиент 0,25 г

Раствор сорбита 1,50 г

Глицерин 1,00 г

Бензоат натрия 0,005 г

Корригент 0,0125 мл

Очищенная вода

сколько требуется до 5,0 мл

Бензоат натрия растворяют в части очищенной воды и добавляют раствор сорбита. Добавляют и растворяют активный ингредиент. Полученный в результате раствор смешивают с глицерином и затем доводят до требуемого объема очищенной водой.

Композиция в виде суппозитория.

мг/суппозиторий

Активный ингредиент 250

Твердый жир, ВР

(Witepsol H15 - Dynamit NoBel) 1770

2020

Одну пятую Witepsol H15 расплавляют в реакторе с паровой рубашкой при максимум 45°C. Активный ингредиент просеивают через сито 200 lm и добавляют к расплавленной осно-

ве при перемешивании, используя Silverson, снабженный режущей головкой, до получения гладкой дисперсии. Поддерживая смесь при 45°C, оставшийся Witepsol H15 добавляют к суспензии, которую перемешивают, чтобы получить гомогенную смесь. Всю суспензию затем пропускают через 250 lm сито из нержавеющей стали и, при непрерывном перемешивании, охлаждают до 40°C. При температуре 38-40°C аликвотами этой смеси по 2,02 г заполняли подходящие пластмассовые формы и суппозитории оставляли охлаждаться до комнатной температуры.

Композиция в виде пессария.

| Активный ингредиент (63 lm) | мг/пессарий |
|-----------------------------|-------------|
| Безводная декстроза | 250 |
| Картофельный крахмал | 380 |
| Стеарат магния | 363 |
| | 7 |
| | 1000 |

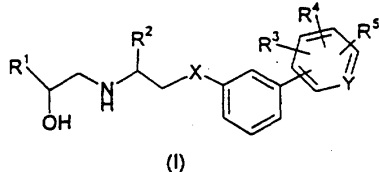
Указанные выше ингредиенты смешивали непосредственно и изготавливали пессарии путем прессования полученной смеси.

Трансдермальная композиция.

Активный ингредиент 200 мг
Спирт USP (Фармакопея США) 0,1 мл
Активный инфедидент и спирт USP превращали в гель с использованием гидроксиэтилцеллюлозы и помещали в устройство для трансдермального введения с площадью поверхности 10 см².

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемое производное



где R¹ представляет собой феноксиметил или фенил, замещенный хлором, фтором или бромом, метилом или трифторметилом;

R² представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

X представляет собой кислород или -NH;

R³ представляет собой циано, тетразол-5-ил или -CO₂R⁷, где R⁷ представляет собой водород или C₁₋₆алкил;

R⁴ и R⁵ независимо представляют собой водород, метил, трифторметил, -CO₂H, или, когда R⁴ и R⁵ связаны с соседними атомами углерода, R⁴ и R⁵ вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, образуют конденсированное дигидрофурановое кольцо; и

Y представляет собой N или CH.

2. Соединение по п.1, где R² представляет собой водород или метил.

3. Соединение по любому из пп.1-2, где R² представляет собой водород.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где X представляет собой NH.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где R³ представляет собой CO₂H.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где, по меньшей мере, один из R⁴ и R⁵ представляет собой водород.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где R⁴ и R⁵ оба представляют собой водород.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где Y представляет собой CH.

9. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

метилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты,

диметилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-2,4-дикарбоновой кислоты,

метилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-2-метил-5-карбоновой кислоты,

диметилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3,4-дикарбоновой кислоты,

метилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-хлор-4-карбоновой кислоты,

метилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3,5-дихлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты,

(R)-3'-[[2-[[2-(3,5-дихлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты,

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты,

2-метилового эфира (R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-2,4-дикарбоновой кислоты,

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-2,4-дикарбоновой кислоты,

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-2-метил-5-карбоновой кислоты,

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-хлор-4-карбоновой кислоты,

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3,4-дикарбоновой кислоты,

(R)-3'-[[2-[[2-(2-гидрокси-3-феноксипропил)амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты,

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этокси]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты,

3'-[[2R-[[2-(3-хлорфенил)-2R-гидрокси-этил]амино]пропил]амино]-[1,1'-дифенил]-4-карбоновой кислоты,

3'-[[2R-[[2-(3-хлорфенил)-2R-гидрокси-этил]амино]пропил]амино]-[1,1'-дифенил]-2-карбоновой кислоты,

3'-[[2R-[[2-(3-хлорфенил)-2R-гидрокси-этил]амино]пропил]амино]-[1,1'-дифенил]-2,4-дикарбоновой кислоты,

5-[3-[[2R-[[2-(3-хлорфенил)-2R-гидрокси-этил]амино]пропил]амино]фенил]-3-пиридинкарбоновой кислоты,

2-[3-[[2R-[[2-(3-хлорфенил)-2R-гидрокси-этил]амино]пропил]амино]фенил]-3-пиридинкарбоновой кислоты,

(R)-5-[3-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-этил]амино]этил]амино]фенил]-2,3-дигидро-7-бензофуранкарбоновой кислоты,

(R)-5-[3-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-этил]амино]этил]амино]фенил]-3-пиридинкарбоновой кислоты,

(R)-2-[3-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил]амино]этил]амино]фенил]-4-пиридинкарбоновой кислоты,

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-этил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-(1H-5-тетразола),

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-этил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбонитрила,

(R)-6-[3-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-этил]амино]этил]амино]фенил]-2-пиридинкарбоновой кислоты,

или его фармацевтически приемлемое производное.

10. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

(R)-5-[3-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-этил]амино]этил]амино]фенил]-3-пиридинкарбоновой кислоты,

3'-[[2R-[[2-(3-хлорфенил)-2R-гидрокси-этил]амино]пропил]амино]-[1,1'-дифенил]-2,4-дикарбоновой кислоты,

(R)-3'-[[2-[[2-(2-гидрокси-3-феноксипропил)амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты,

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-этил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-2-метил-5-карбоновой кислоты,

(R)-3'-[[2-[[2-(3-хлорфенил)-2-гидрокси-этил]амино]этил]амино]-[1,1'-дифенил]-3-карбоновой кислоты,

или его фармацевтически приемлемое производное.

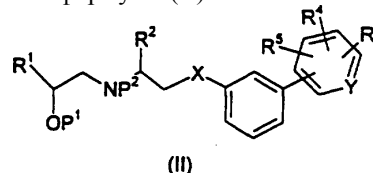
11. Соединение по любому из пп.1-10 для применения в терапии.

12. Применение соединения по любому из пп.1-10 при изготовлении лекарства для лечения состояний, поддающихся улучшению с помощью агониста атипичных бета-адренорецепторов, у млекопитающего, включая человека.

13. Способ лечения состояний, поддающихся улучшению с помощью агониста атипичных бета-адренорецепторов, у млекопитающего, включая человека, при котором вводят эффективное количество соединения по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли.

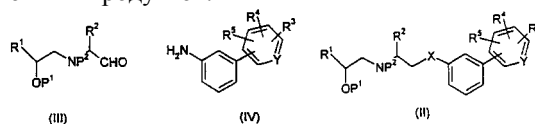
14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или более чем одним фармацевтически приемлемым носителем.

15. Способ получения соединения формулы (I), при котором удаляют защитные группы с соединения формулы (II)



16. Способ получения соединения формулы (I), при котором осуществляют взаимопревращение другого соединения формулы (I).

17. Способ получения соединения формулы (I), при котором осуществляют взаимодействие соединения формулы (III) с соединением формулы (IV) с получением соединения формулы (II) и далее удаляют защитные группы с соединения формулы (II) без очистки промежуточных продуктов.



18. Способ получения соединения формулы (I), при котором осуществляют взаимодействие соединения формулы (VIII) с соединением формулы (IX)

