



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82835 (13) C2
(51) МПК (2006)

A61K 45/00	A61P 15/08 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)	A61P 17/06 (2006.01)
A61K 31/255 (2006.01)	A61P 19/10 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)	A61P 21/04 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)	A61P 25/28 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	A61P 27/02 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)	A61P 29/00
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 35/00
A61P 9/00	C07C 279/14 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)	C07C 303/00
A61P 9/12 (2006.01)	C07C 309/00
A61P 13/12 (2006.01)	C07C 311/53 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

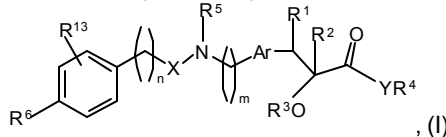
(54) ПОХІДНІ В-АРИЛ-А -ОКСИЗАМІЩЕНОЇ ПРОПІОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

1

2

(21) 20040705344
(22) 02.12.2002
(24) 26.05.2008
(86) PCT/IB02/05064, 02.12.2002
(31) 971/MAS/2001
(32) 03.12.2001
(33) IN
(46) 26.05.2008, Бюл.№ 10, 2008 р.
(72) БХУНІЯ ДЕБНАЗ, ДАС САЙБАЛ КУМАР, МАДХАВАН ГУРРАМ РАНГА, ІКБАЛ ДЖАВЕД, ЧАКРАБАРТИ РАНДЖАН, ВІКРАМАДІЗІАН РЕЕБА КАННІМЕЛ
(73) ДР. РЕДДІ'З ЛАБОРАТОРІЗ ЛТД.
(56) WO 9962870
WO 9962871
WO 9962872
WO0140172

(57) 1. Сполука формули (I)



де R¹ - гідроген, гідроксил, галоген, лінійний чи розгалужений (C₁-C₁₂)-алкіл, лінійний чи розгалужений (C₁-C₁₂)-алкокси, заміщений чи незаміщений арилалкіл,
R² - гідроген, галоген, лінійний чи розгалужений (C₁-C₁₂)-алкіл, лінійний чи розгалужений (C₁-C₁₂)-алкокси, (C₁-C₁₂)-алканол, ароїл, арилалканол, заміщений чи незаміщений арилалкіл,
R³ - гідроген, заміщений чи незаміщений лінійний чи розгалужений (C₁-C₁₂)-алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, циклоалкеніл, арил, (C₁-C₁₂)-алканол, ароїл, арилалкіл, арилалканол, одновалентний гетероцикл, гетероарил, гетероарилалкіл, алкокси-

алкіл, алкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл, алкіламінокарбоніл чи ариламінокарбоніл,
R⁴ - гідроген або заміщений чи незаміщений лінійний чи розгалужений (C₁-C₁₂)-алкіл, циклоалкіл, арил, арилалкіл, одновалентний гетероцикл, гетероарил чи гетероарилалкіл,
Y - оксиген,
R⁵ - гідроген або заміщений чи незаміщений алкіл, алкеніл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил чи арилалкіл,
Ar - заміщений чи незаміщений двовалентний феніллен, нафтилен, піридил, хінолініл, бензофурил, дигідробензофурил, бензопіраніл, дигідробензопіраніл, індоліл, індолініл, азаіндоліл, азаіндолініл, піразоліл, бензотіазоліл чи бензоксазоліл,
X - -C(=S)-O-, -C(=O)-O-, -C(=O)-S-, -C(=S)-O-, -O-(CH₂)_d-, -NH-(CH₂)_d-, де d знаходиться в інтервалі 1-4, -O-C(=O)-, -CR^a=CR^b-CH₂-, де R^a та R^b є однаковими чи різними і позначають гідроген чи (C₁-C₆)-алкіл, або X позначає зв'язок,
R⁶ - заміщений чи незаміщений арилоксикарбоніл, арилалкоксикарбоніл, алкілкарбонілокси, алкоксикарбоніламіно, арилоксикарбоніламіно, арилалкоксикарбоніламіно, флуоренілметоксикарбоніл (Fmoc), флуоренілметоксикарбоніламіно (N-Fmoc), -OSO₂R⁸, -OCONR⁸R⁹, -NR⁸COOR⁹, -NR⁸COR⁹, -NR⁸SO₂R⁹, -NR⁸CONR⁹R¹⁰, -NR⁸CSNR⁹R⁹, -SO₂R⁸, -SOR⁸, -SR⁸, -SO₂NR⁸R⁹, -SO₂OR⁸, -COOR⁹, -COR⁹ чи -CONR⁸R⁹, де R⁸, R⁹ та R¹⁰ є однаковими чи різними і незалежно позначають гідроген або заміщений чи незаміщений алкіл, арил, арилалкіл, алкоксикарбоніл чи арилалкоксикарбоніл, або R⁶ позначає гідроген, якщо R¹³ знаходиться у положенні 3 фенільного кільця і не позначає гідроген,
R¹³ - гідроген, галоген, нітрогрупа, ціаногрупа, аміногрупа, галоїдалкіл, гідроксил або заміщений чи незаміщений лінійний чи розгалужений (C₁-C₁₂)-

(13) C2

(11) 82835

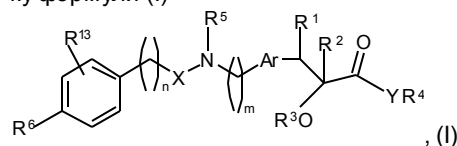
(19) UA

чи її солей у формі окремих енантіомерів чи рацемату,
етил-2-метокси-3-[4-{{(E)-3-(4-метилсульфонілокси)феніл}пропіламіно}феніл]пропіонату
чи його солей у формі окремих енантіомерів чи рацемату,
2-метокси-3-[4-{{(E)-3-(4-метилсульфонілокси)феніл}пропіламіно}феніл]пропіонової кислоти
чи її солей у формі окремих енантіомерів чи рацемату,
етил-2-метокси-3-[4-{{3-(3-метансульфонілокси)феніл}пропіламіно}феніл]пропіонату
чи його солей у формі окремих енантіомерів чи рацемату,
2-метокси-3-[4-{{3-(3-метансульфонілокси)феніл}пропіламіно}феніл]пропіонової кислоти
чи її солей у формі окремих енантіомерів чи рацемату.

3. Сполука за п. 1, у якій фармацевтично прийнята сіль вибрана з групи, що складається з солей Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Al, Mn, N,N'-діацетилетилендіаміну, бетаїну, кофеїну, 2-діетиламіноетанолу, 2-диметиламіноетанолу, н-етилморфоліну, н-етилпіперидину, глюкаміну, глюкозаміну, гідрабіаміну, ізопропіламіну, метилглюкаміну, морфоліну, піперазину, піперидину, прокаїну, теоброміну, валінолу, діетиламіну, триетиламіну, триметиламіну, трипропіламіну, трометаміну, адамантиламіну, діетаноламіну, меглуміну, етилендіаміну, N,N'-дифенілетилетилендіаміну,

N,N'-добензилетилендіаміну, N-бензилфенілетиламіну, холіну, холіну гідроксиду, дициклогексиламіну, метформіну, бензиламіну, фенілетиламіну, діалкіламіну, триалкіламіну, тіаміну, амінопіримідину, амінопіридину, пурину, піримідину, спермідину, алкілфеніламіну, етаноламіну, фенілетаноламіну, гліцину, аланіну, валіну, лейцину, ізолейцину, норлейцину, тирозину, цистину, цистеїну, метіоніну, проліну, гідроксипроліну, гістидину, орнітину, лізину, аргініну, серину, треоніну, фенілаланіну, неприродних амінокислот, D-ізомерів чи заміщених амінокислот, солей кислотних амінокислот, вибраних з аспарагінової кислоти чи глютамінової кислоти, гуанідину, заміщеного гуанідину, у якому замісники вибрані з нітрогрупи, аміногрупи, алкілу, алкенілу чи алкінілу, амонію, заміщених амонієвих солей, сульфатів, нітратів, фосфатів, перхлоратів, боратів, гідрогалогенідів (HCl, HBr, HI), ацетатів, тартратів, малеатів, цитратів, сукцинатів, пальмоатів, метансульфонатів, бензоатів, саліцилатів, гідроксинафтоатів, бензолсульфонатів, аскорбатів, гліцерофосфатів чи кетоглутаратної солі.

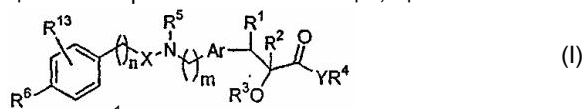
4. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку формули (I)



, (I)
визначену у будь-якому з пп. 1-3, та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач, ексципієнт чи сольват.

Даний винахід стосується нових антидіабетичних, гіполіпідемічних, гіпохолестеринемічних сполук та засобів проти ожиріння формули (I), їхніх похідних, їхніх аналогів, їхніх таутомерних форм, їхніх стереоізомерів, їхніх поліморфів, їхніх фармацевтично прийнятих солей, їхніх фармацевтично прийнятих сольватів та фармацевтично прийнятих композицій, що їх містять.

Конкретніше, даний винахід стосується сполук загальної формули (I), які є переважно агоністами PPAR α , їхніх похідних, їхніх аналогів, їхніх таутомерних форм, їхніх стереоізомерів, їхніх поліморфів, їхніх фармацевтично прийнятих шлей, їхніх фармацевтично прийнятих сольватів та фармацевтично прийнятих композицій, що їх містять



де R¹ позначає гідроген, гідроксильну групу, галоген, лінійний чи розгалужений (C₁-C₁₂)-алкіл, лінійну чи розгалужену (C₁-C₁₂)-алкоксильну групу, заміщену чи незаміщену арилалкільную групу, або утворює зв'язок разом із сусідньою групою R²;

R² позначає гідроген; галоген, лінійний чи розгалужений (C₁-C₁₂)-алкіл, лінійну чи розгалужену (C₁-C₁₂)-алкоксильну групу, (C₁-C₁₂)-алканойл, аро-

їл, арилалканойл, заміщений чи незаміщений арилалкіл, або R² утворює зв'язок разом з R¹;

R³ позначає атом гідрогену або заміщені чи незаміщені групи, вибрані з лінійної чи розгалуженої (C₁-C₁₂)-алкільної, циклоалкільної, циклоалкілалкільної, циклоалкенільної, арильної, (C₁-C₁₂)-алканойльної, ароїльної, арилалкільної, арилалканойльної, одновалентної гетероциклічної, гетероарильної, гетероарилалкільної, алкоксилалкільної, алкоксикарбонільної, арилкоксикарбонільної, алкіламінокарбонільної чи ариламінокарбонільної груп;

R⁴ позначає гідроген або заміщені чи незаміщені групи, вибрані з лінійної чи розгалуженої (C₁-C₁₂)-алкільної, циклоалкільної, арильної, арилалкільної, одновалентної гетероциклічної, гетероарильної чи гетероарилалкільної груп; Y позначає оксиген або NR⁷ чи N(R⁷)O, де R⁷ позначає гідроген або заміщені чи незаміщені групи, вибрані з лінійної чи розгалуженої (C₁-C₁₂)-алкільної, арильної, арилалкільної, гідроксидалкільної, алканойльної, ароїльної, арилалканойльної, одновалентної гетероциклічної, гетероарильної, гетероарилалкільної, алкоксикарбонільної чи арилалкоксикарбонільної груп; R⁴ та R⁷ разом можуть утворювати заміщену чи незаміщену 5- чи 6-членну циклічну структуру, що містить атоми карбону, атом нітрогену, яка може додатково містити один чи кілька додаткових

гетероатомів, вибраних з оксигену, сульфуру чи нітрогену;

R^5 позначає гідроген або заміщені чи незаміщені групи, вибрані з алкільної, алкенільної, циклоалкільної, циклоалкілалкільної, арильної, арилалкільної, ароїльної чи арилканойльної груп;

Ar позначає заміщені чи незаміщені групи, вибрані з двовалентного фенілену, нафтилену, піридилу, хінолінілу, бензофурилу, дигідробензофурилу, бензопіранілу, дигідробензопіранілу, індолілу, індолінілу, азаіндолілу, азаіндолінілу, піразолілу, бензотіазолілу, бензоксазолілу і т.п.,

X позначає $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-C(=S)-O-$, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)-S-$, $-O-(CH_2)_d-$, $-NH-(CH_2)_d-$, $-O-C(=O)-$, $-C(O)CH_2-$, $-CR^a=CR^b-CH_2-$, $-CR^a=CR^b-CO-$, де R^a та R^b можуть бути однаковими чи різними і позначають гідроген чи (C_6H_5) -алкіл, d позначає ціле число від 1 до 4, або X позначає зв'язок;

R^6 позначає заміщену чи незаміщену групу, вибрану з арилоксикарбонілу, арилалкоксикарбонілу, алкілкарбонілоксигрупи, алкоксикарбоніламіногрупи, арилоксикарбоніламіногрупи, арилалкоксикарбоніламіногрупи,

флуоренілметоксикарбонілу (Fmoc), флуоренілметоксикарбоніламіногрупи (N-Fmoc), $-OSO_2R^8$, $-CONR^8R^9$, NR^8COOR^9 , $-NR^8COR^9$, $-NR^8SO_2R^9$, $NR^8CONR^9R^{10}$, $-NR^8CSNR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-SOR^8$, $-SR^8$, $-SO_2NR^8R^9$, $-SO_2OR^8$, $-COOR^9$, $-COR^9$ чи $-CONR^8R^9$, де R^8 , R^9 та R^{10} можуть бути однаковими чи різними і незалежно позначають гідроген або заміщений чи незаміщений алкіл, арил, арилалкіл, алкоксикарбоніл чи арилалкоксикарбоніл; R^8 та R^9 , коли вони знаходяться на атомі нітрогену, можуть разом утворювати 5- чи 6-членну циклічну структуру, що містить атоми карбону та один чи кілька гетероатомів, вибраних з оксигену, сульфуру чи нітрогену. R^6 позначає гідроген, якщо R^3 знаходиться у положенні 3 фенільного кільця і не позначає гідроген;

R^{13} позначає гідроген, галоген, нітрогрупу, ціаногрупу, аміногрупу, галоїдалкіл, гідроксильну групу або заміщену чи незаміщену групу, вибрану з лінійного чи розгалуженого (C_1-C_{12}) -алкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, одновалентного гетероциклічного радикала, алкоксигрупи, моноалкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, алкоксикарбонілу, арилоксикарбонілу, арилалкоксикарбонілу, арилоксигрупи, арилалкоксигрупи, алкілкарбонілоксигрупи, алкоксикарбоніламіногрупи, арилоксикарбоніламіногрупи, арилалкоксикарбоніламіногрупи, флуоренілметоксикарбонілу (Fmoc), флуоренілметоксикарбоніламіногрупи (N-Fmoc), $-OSO_2R^8$, $-CONR^8R^9$, NR^8COOR^9 , $-NR^8COR^9$, $-NR^8R^9$, $-NR^8SO_2R^9$, $NR^8CONR^9R^{10}$, $-NR^8CSNR^8R^9$, $-SO_2R^8$, $-SOR^8$, $-SR^8$, $-SO_2NR^8R^9$, $-SO_2OR^8$, $-COOR^9$, $-COR^9$, $-CONR^8R^9$, де R^8 , R^9 та R^{10} можуть бути однаковими чи різними і незалежно позначають гідроген або заміщений чи незаміщений алкіл, арил, арилалкіл, алкоксикарбоніл чи арилалкоксикарбоніл; R^8 та R^9 , коли вони знаходяться на атомі нітрогену, разом можуть утворювати 5- чи 6-членну циклічну структуру, що містить атоми карбону та один чи кілька гетероатомів, вибраних з оксигену, сульфуру чи нітрогену; m по-

значає ціле число від 0 до 6 і n позначає ціле число від 0 до 6.

Даний винахід також стосується способу одержання зазначених вище сполук, їхніх аналогів, їхніх іпохідних, їхніх таутомерних форм, їхніх стереоізомерів, їхніх поліморфів, їхніх фармацевтично прийнятних солей, їхніх фармацевтично прийнятних сольватів та фармацевтичних композицій, що їх містять.

Даний винахід також стосується нових проміжних сполук, способів їхнього одержання, їхнього використання у синтезі сполук формули (I) та їхнього використання як антидіабетичних, гіполіпідемічних, гіпохолестеринемічних сполук та засобів проти ожиріння.

Сполуки за даним винаходом знижують глюкозу, тригліцериди, інсулін плазми, знижують загальний холестерин (TC) та підвищують ліпопротеїди високої густини (HDL) і знижують ліпопротеїди низької густини (LDL), що має корисний ефект при ішемічній хворобі серця та атеросклерозі.

Сполуки за даним винаходом є корисними для зниження ваги тіла та для лікування та/або профілактики хвороб, таких як атеросклероз, інсульт, периферичні судинні хвороби та споріднені розлади. Ці сполуки є придатними для лікування гіперліпідемії, гіперглікемії, гіперхолестеринемії, зниження атерогенних ліпопротеїдів, VLDL (ліпопротеїди дуже низької густини) та LDL. Сполуки за даним винаходом можуть бути використані для лікування ниркових хвороб, включаючи гломерулонефрит, гломерулосклероз, нефротичний синдром, гіпертензивний нефросклероз та нефропатію. Сполуки загальної формули (I) є також придатними для лікування та/або профілактики лептинорезистентності, порушеної толерантності до глюкози, розладів, споріднених із синдромом X, таких як гіпертензія, ожиріння, інсулінорезистентність, ішемічна хвороба серця та інші серцево-судинні розлади. Ці сполуки можуть також бути корисними як інгібітори альдозоредуктази, для поліпшення пізнавальних функцій при деменції, лікування діабетичних ускладнень, розладів, пов'язаних з активацією ендотеліальних клітин, псоріазу, синдрому полікістозних яєчників (PCOS), запальних хвороб кишечника, остеопорозу, міотонічної дистрофії, панкреатиту, артеріосклерозу, ретинопатії, ксантоми, розладів харчування, запалення та для лікування раку. Сполуки за даним винаходом є також корисними при лікуванні та/або профілактиці вищезгаданих хвороб у комбінації/спутно з одним чи кількома інгібіторами HMG CoA-редуктази, інгібітором всмоктування холестерину, засобом проти ожиріння, засобом для лікування ліпопротеїдних розладів, гіпоглікемічним агентом, інсуліном, бігуанідом, сульфонілсечовиною, тіазолідиндіоном, подвійним агоністом PPAR α та у чи їхньою сумішшю.

Атеросклероз та інші периферичні судинні хвороби впливають на якість життя мільйонів людей. Тому значна увага приділяється вивченню етіології гіперхолестеринемії та гіперліпідемії і розробці ефективних терапевтичних стратегій.

Гіперхолестеринемія визначається як рівень холестерину в плазмі, який перевищує значення,

довільно назване "нормальним" рівнем. Нещодавно було визнано, що "ідеальні" рівні холестерину в плазмі є набагато нижчими за "нормальний" рівень холестерину у загальній популяції, і що ризик хвороби коронарних артерій (CAD) зростає з підвищенням рівню холестерину вище "оптимального" (або "ідеального") значення. Існує безсумнівний причинно-наслідковий зв'язок між гіперхолестеринемією та CAD, особливо для осіб з численними факторами ризику. Більша частина холестерину знаходиться у етерифікованих формах з різними ліпопротеїдами, такими як ліпопротеїди низької густини (LDL), ліпопротеїди проміжної густини (IDL), ліпопротеїди високої густини (HDL) і, частково, ліпопротеїди дуже низької густини (VLDL). Дослідження чітко вказують на наявність зворотного співвідношення між CAD та атеросклерозом і концентраціями HDL-холестерину у сироватці [Stampfer et al, N. Engl. J. Med., 325 (1991), 373-381]. Ризик CAD зростає з підвищенням рівнів LDL та VLDL.

При CAD звичайно спостерігаються "жирові смужки" у сонній, коронарній та мозковій артеріях, які складаються переважно з вільного та етерифікованого холестерину. Miller et al [Br. Med. J., 282 (1981), 1741-1744] показали, що підвищення кількості частинок HDL може зменшити кількість ділянок стенозу у коронарних артеріях людини, а високий рівень HDL-холестерину може запобігати розвитку атеросклерозу. [Picardo et al, Arteriosclerosis 6 (1986) 434-441], показали в експериментах *in vitro*, що HDL є здатним видаляти холестерин з клітин. Вони припустили, що HDL може очищати тканини від надлишку вільного холестерину та переносити його до печінки, що відомо як зворотний транспорт холестерину [Macikinnon et al, J. Biol. Chem. 261 (1986), 2548-2552]. Таким чином, агенти, що підвищують рівень холестерину HDL, будуть мати терапевтичну значущість для лікування гіперхолестеринемії та ішемічної хвороби серця (CHD).

Ожиріння є хворобою, дуже поширеною у суспільствах з високим достатком та у країнах, що розвиваються, і є важливою причиною захворюваності та смертності. Воно є станом накопичення в організмі надлишкового жиру. Причини ожиріння точно невідомі. Вважається, що воно має генетичну природу або промотується взаємодією між генотипом та навколишнім середовищем. Незалежно від причини, результатом є відкладання жиру внаслідок дисбалансу між споживанням енергії та витрачанням енергії. Частиною курсу лікування ожиріння є дієта, фізичні вправи та пригнічення апетиту. Існує потреба в ефективній терапії для боротьби з цією хворобою, оскільки вона може спричинювати ішемічну хворобу серця, діабет, інсульт, гіперліпідемію, подагру, остеоартрит, знижену фертильність та багато інших психологічних та соціальних проблем.

Діабет та інсулінорезистентність є іншою хворобою, що сильно впливає на якість життя великої кількості людей у світі. Інсулінорезистентність є зменшеною здатністю інсуліну виявляти свою біологічну дію в широкому інтервалі концентрацій. При інсулінорезистентності організм секретує

аномально високу кількість інсуліну для компенсації цього дефекту; при неспроможності досягти цього, концентрація глюкози в плазмі неминуло підвищується та призводить до розвитку діабету. У країнах, що розвиваються, цукровий діабет є дуже поширеною проблемою; він асоційований з різними аномаліями, включаючи ожиріння, гіпертензію, гіперліпідемію [J. Clin. Invest, 75 (1985) 809-817; N. Engl. J. Med., 317 (1987) 350-357; J. Clin. Endocrinol. Metab., 66 (1988) 580-583; J. Clin. Invest, 68 (1975) 957-969] та інші ниркові ускладнення [патентна публікація №WO 95/21608]. Зараз дедалі більшого визнання набуває думка про те, що інсулінорезистентність та відносна гіперінсулінемія відіграють певну роль в ожирінні, гіпертензії, атеросклерозі та цукровому діабеті типу 2. Зв'язок інсулінорезистентності з ожирінням, гіпертензією та стенокардією був описаний як синдром, центральною патогенною ланкою якого є інсулінорезистентність - синдром X.

Гіперліпідемія є головною причиною серцево-судинних захворювань (CVD) та інших хвороб периферичних судин. Високий ризик CVD пов'язаний з підвищеними значеннями LDL (ліпопротеїди низької густини) та VLDL (ліпопротеїди дуже низької густини), що спостерігаються при гіперліпідемії. Пацієнти з нестерпністю до глюкози/інсулінорезистентністю, на додаток до гіперліпідемії мають підвищений ризик CVD. Численні дослідження у минулому показали, що зниження тригліцеридів плазми та загального холестерину, зокрема, LDL та VLDL, і підвищення холестерину HDL допомагає запобіганню серцево-судинних хвороб.

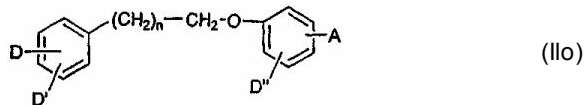
Рецептори, активовані проліфератором пероксисом (PPAR), є сиротськими рецепторами, які належать до надсімейства стероїдних/ретиноїдних рецепторів ліганд-активованих факторів транскрипції [Wilson T. M. and Wahli W., Curr. Opin. Chem. Biol., 1997, Vol.1, 235-241]. Були виділені три рецептора, що активуються проліфератором пероксисом (PPAR), названі PPAR- α , PPAR- γ та PPAR- δ . Ці PPAR регулюють експресію цільових генів шляхом зв'язування з елементами послідовностей ДНК.

Було визнано, що деякі сполуки, які активують чи у інший спосіб взаємодіють з одним чи кількома з PPAR, беруть участь у регулюванні рівнів тригліцеридів та холестерину у тваринних моделях [патенти США №№5847008, 5859051 та публікації PCTWO 97/28149, WO 99/04815].

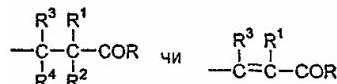
Існує величезна кількість інформації про вплив агоністів PPAR α на профіль серцево-судинного ризику, наприклад, сполуки класу фібратів, які є слабкими агоністами PPAR- α , коригують атерогенну дисліпопротеїнемію. Кілька випробувань ангіографічного втручання продемонстрували корисну дію цих ліків на розвиток атеросклеротичних ушкоджень, а результати випробувань з первинної та вторинної профілактики виявили зниження частоти серцево-судинних явищ [Ricote M. and Glass C. K.; Trends in Pharmacological Sciences; 2001; 22(9); 441-443].

Незважаючи на той факт, що фібрати, які є слабкими активаторами PPAR- α , знижують рівні

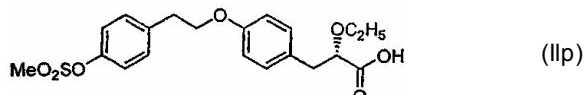
vii) [Міжнародні публікація №WO 99/62871] розкриває сполуки загальної формули (IIo)



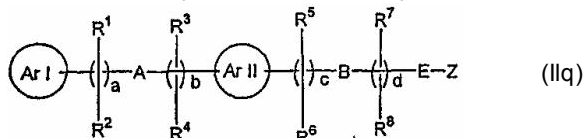
де А знаходиться у орто-, мета- чи пара-положенні і позначає



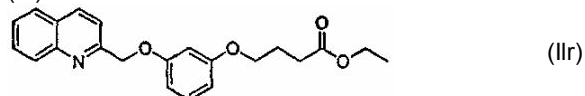
Приклад цих сполук представлений формулою (IIp)



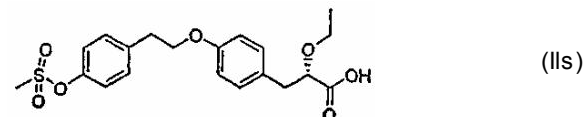
viii) [Міжнародна публікація №WO 00/64888] розкриває сполуки загальної формули (IIq)



Приклад цих сполук представлений формулою (IIr)



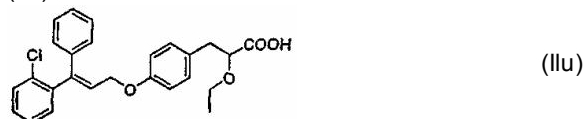
ix) [Міжнародна публікація №WO 99/62872] розкриває сполуки формули (IIs)



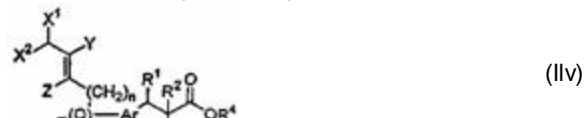
x) [Міжнародна публікація №WO 00/63153] розкриває сполуки формули (IIt)



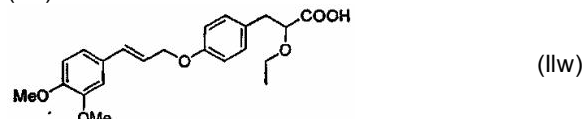
Приклад цих сполук представлений формулою (IIu)



xi) [Міжнародна публікація №WO 01/55085] розкриває сполуки формули (IIv)



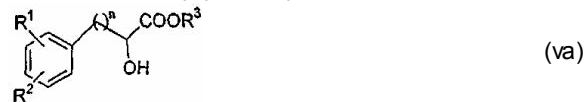
Приклад цих сполук представлений формулою (IIw)



Були описані кілька похідних (β-феніл-α-гідроксизаміщеної пропіонової кислоти, що вико-

ристовувалися як проміжні сполуки для синтезу цільових молекул. Деякі з таких сполук, описаних у відомому рівні техніки, вказані нижче:

i) [Європейська патентна заявка ЕРО 816316] розкриває сполуку формули (va)



Сполуку формули (va) далі перетворюють на 1,2-етандіольне похідне формули (vb)

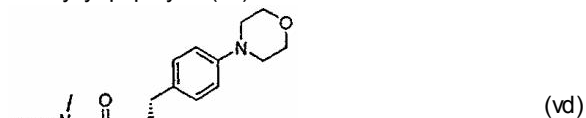


Ці 1,2-етандіольні похідні є корисними проміжними сполуками для фармацевтичних та сільсько-господарських хімікатів.

ii) [Патентна заявка Японії JP 10017540] розкриває сполуку формули (vc)



Сполуку формули (vc) далі перетворюють на сполуку формули (vd)



Метою даного винаходу є створення нових сполук загальної формули (I), які мають переважно PPARα-агоністичну активність з істотно зниженою токсичністю, асоційованою з PPARγ-активацією, придатних для зниження глюкози крові, рівнів ліпідів, зниження холестерину та зменшення ваги тіла з корисними ефектами при лікуванні та/або профілактиці хвороб, пов'язаних з підвищеними рівнями ліпідів, атеросклерозу, захворювань коронарної артерії, синдрому X, порушеної толерантності до глюкози, інсулінорезистентності, інсулінорезистентності, що приводить до діабету типу 2 та його діабетичних ускладнень, для лікування хвороб, патофізіологічним механізмом яких є інсулінорезистентність, та для лікування гіпертензії, з кращою ефективністю, дієвістю та меншою токсичністю, для чого ми зосередили наші дослідження на розробці нових сполук, ефективних для лікування вищезгаданих хвороб. Зусилля в цьому напрямку привели до створення сполук, що мають загальну формулу (I).

Таким чином, головним аспектом даного винаходу є створення нових алкілкарбонових кислот загальної формули (I), їхніх похідних, їхніх аналогів, їхніх таутомерних форм, їхніх стереоізомерів, їхніх поліморфів, їхніх фармацевтично прийнятних солей, їхніх фармацевтично прийнятних сольватів та фармацевтичних композицій, що їх містять, чи їхніх сумішей.

Іншим аспектом даного винаходу є створення нових алкілкарбонових кислот, їхніх похідних, їхніх аналогів, їхніх таутомерних форм, їхніх стереоізо-

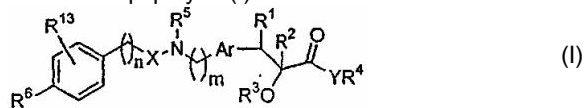
мерів, їхніх поліморфів, їхніх фармацевтично прийнятних солей, їхніх фармацевтично прийнятних сольватів та фармацевтичних композицій, що їх містять, чи їхніх сумішей, які можуть мати агоністичну активність по відношенню до PPAR α та/або PPAR γ і, необов'язково, інгібувати HMG CoA-редуктазу, на додаток до наявності агоністичної активності по відношенню до PPAR α та/або PPAR γ .

Ще іншим аспектом даного винаходу є створення способу одержання алкілкарбонових кислот формули (I), їхніх похідних, їхніх аналогів, їхніх таутомерних форм, їхніх стереоізомерів, їхніх поліморфів, їхніх фармацевтично прийнятних солей та їхніх фармацевтично прийнятних сольватів.

Ще іншим аспектом даного винаходу є створення фармацевтичних композицій, що містять сполуки загальної формули (I), їхні аналоги, їхні похідні, їхні таутомери, їхні стереоізомери, їхні поліморфи, їхні солі, сольвати чи їхні суміші у комбінації з придатними носіями, розчинниками, розріджувачами та іншими середовищами, звичайно використовуваними для виготовлення таких композицій.

Іншим аспектом даного винаходу є створення нових проміжних сполук, способу їхнього одержання та використання проміжних сполук у способах одержання алкілкарбонових кислот формули (I), їхніх похідних, їхніх аналогів, їхніх таутомерів, їхніх стереоізомерів, та їхнє використання як антидіабетичних, гіполіпідемічних, гіпохолестеринемічних сполук та засобів проти ожиріння.

Нові β -арил- α -оксизаміщені протонні кислоти загальної формули (I)



їхні похідні, їхні аналоги, їхні таутомерні форми, їхні стереоізомери, їхні поліморфи, їхні фармацевтично прийнятні солі, їхні фармацевтично прийнятні сольвати, де: R¹ позначає гідроген, гідроксильну групу, галоген, лінійний чи розгалужений (C₁-C₁₂)-алкіл, лінійну чи розгалужену (C₁-C₁₂)-алкоксигрупу, заміщену чи незаміщену арилалкільну групу або утворює зв'язок разом із сусідньою групою R²; R² позначає гідроген, галоген, лінійний чи розгалужений (C₁-C₁₂)-алкіл, лінійну чи розгалужену (C₁-C₁₂)-алкоксигрупу, (C₁-C₁₂)-алканол, ароїл, арилалканол, заміщений чи незаміщений арилалкіл, або R² утворює зв'язок разом з R¹; R³ позначає атом гідрогену або заміщені чи незаміщені групи, вибрані з лінійної чи розгалуженої (C₁-C₁₂)-алкільної, циклоалкільної, циклоалкілалкільної, циклоалкенільної, арильної, (C₁-C₁₂)-алканолільної, ароїльної, арилалкільної, арилалканолільної, одновалентної гетероциклічної, гетероарильної, гетероарилалкільної, алкоксилалкільної, алкоксикарбонільної, арилоксикарбонільної, алкіламінокарбонільної чи ариламінокарбонільної груп;

R⁴ позначає гідроген або заміщені чи незаміщені групи, вибрані з лінійної чи розгалуженої (C₁-C₁₂)-алкільної, циклоалкільної, арильної, арилалкільної, одновалентної гетероциклічної, гетероари-

льної чи гетероарилалкільної груп; Y позначає оксиген або NR⁷ чи N(R⁷)O, де R⁷ позначає гідроген або заміщені чи незаміщені групи, вибрані з лінійної чи розгалуженої (C₁-C₁₂)-алкільної, арильної, арилалкільної, гідроксилалкільної, алканолільної, ароїльної, арилалканолільної, одновалентної гетероциклічної, гетероарильної, гетероарилалкільної, алкоксикарбонільної чи арилалкоксикарбонільної груп; R⁴ та R⁷ разом можуть утворювати заміщену чи незаміщену 5- чи 6-членну циклічну структуру, що містить атоми карбону, атом нітрогену, яка може додатково містити один чи кілька додаткових гетероатомів, вибраних з оксигену, сульфуру чи нітрогену; R⁵ позначає гідроген або заміщені чи незаміщені групи, вибрані з алкільної, алкенільної, циклоалкільної, циклоалкілалкільної, арильної, арилалкільної, ароїльної чи арилалканолільної груп;

n та m є цілими числами в інтервалі 0-6;

Ar позначає заміщені чи незаміщені групи, вибрані з двовалентного фенілену, нафтилену, піридилу, хінолінілу, бензофурилу, дигідробензофурилу, бензопіранілу, дигідробензопіранілу, індолілу, індолінілу, азаіндолілу, азаіндолінілу, піразолілу, бензотіазолілу, бензоксазолілу і т.п. Замісники на групі, позначеній Ar, можуть бути вибрані з лінійного чи розгалуженого, необов'язково, галогенованого (C₁-C₆)-алкілу, необов'язково галогенованої (C₁-C₃)-алкоксигрупи, галогену, ацилу, такого як ацетил, COC₂H₅, бутаноїлу, пентаноїлу, пропіонілу, бензоїлу і т.п., аміногруп, ациламіногруп, таких як NHCOC₂H₅, NHCOC₂H₅, NHCOC₃H₇ and NHCOC₆H₅ і т.п.; тіо- чи карбонових чи сульфонових кислот та їхніх похідних. Похідні карбонової кислоти та сульфонові кислоти включають аміді, хлорангідриди, складні ефіри та ангідриди карбонової кислоти та сульфонові кислоти.

X позначає -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=S)-O-, -C(=O)-O-, -C(=O)-S-, -O-(CH₂)_d-, -NH-(CH₂)_d-, -O-C(=O)-, -C(O)CH₂-, -CR^a=CR^b-CH₂-, -R^a=CR^b-CO-, де R^a та R^b можуть бути однаковими чи різними і позначають гідроген чи (C₁-C₆)-алкіл; d має значення від 1 до 4; або X позначає зв'язок;

R⁶ позначає заміщену чи незаміщену групу, вибрану з арилоксикарбонілу, арилалкоксикарбонілу, алкілкарбонілоксигрупи, алкоксикарбоніламіногрупи, арилоксикарбоніламіногрупи, арилалкоксикарбоніламіногрупи,

флуоренілметоксикарбонілу (Fmoc), флуоренілметоксикарбоніламіногрупи (N-Fmoc), -OSO₂R⁸, -CONR⁸R⁹, -NR⁸COOR⁹, -NR⁸COR⁹, -NR⁸SO₂R⁹, -NR⁸CONR⁹R¹⁰, -NR⁸CSNR⁹R¹⁰, -SO₂R⁸, -SOR⁸, -SR⁸, -SO₂NR⁸R⁹, -SO₂OR⁸, -COOR⁹, -COR⁹, -CONR⁸R⁹, де R⁸, R⁹ та R¹⁰ можуть бути однаковими чи різними і незалежно позначають гідроген або заміщений чи незаміщений алкіл, арил, арилалкіл, алкоксикарбоніл чи арилалкоксикарбоніл; R⁸ та R⁹, коли вони знаходяться на атомі нітрогену, разом можуть утворювати 5- чи 6-членну циклічну структуру, що містить атоми карбону та один чи кілька гетероатомів, вибраних з оксигену, сульфуру чи нітрогену. R⁶ позначає гідроген, якщо R¹³ знаходиться у положенні 3 фенільного кільця і не позначає гідроген.

R¹³ позначає гідроген, галоген, нітрогрупу, цізоногрупу, аміногрупу, галоїдалкіл, гідроксильну гру-

пу або заміщену чи незаміщену групу, вибрану з лінійного чи розгалуженого (C₁-C₁₂)-алкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, одновалентного гетероциклічного радикала, алкоксигрупи, моноалкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, алкоксикарбонілу, арилоксикарбонілу, арилалкоксикарбонілу, арилоксигрупи, арилалкоксигрупи, алкілкарбонілоксигрупи, алкоксикарбонілу, аміногрупи, арилоксикарбоніламіногрупи, арилалкоксикарбоніламіногрупи, флуоренілметоксикарбонілу (Fmoc), флуоренілметоксикарбоніламіногрупи (N-Fmoc), -OSO₂R⁸, -CONR⁸R⁹, NR⁸COOR⁹, -NR⁸COR⁹, -NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂R⁹, -NR⁸CONR⁹R¹⁰, -NR⁸CSNR⁸R⁹, -SO₂R⁸, -SOR⁸, -SR⁸, -SO₂NR⁸R⁹, -SO₂OR⁸, -COOR⁹, -COR⁹, -CONR⁸R⁹, де R⁸, R⁹ та R¹⁰ можуть бути однаковими чи різними і незалежно позначають гідроген або заміщений чи незаміщений алкіл, арил, арилалкіл, алкоксикарбоніл чи арилалкоксикарбоніл; R⁸ та R⁹, коли вони знаходяться на атомі нітрогену, разом можуть утворювати 5- чи 6-членну циклічну структуру, що містить атоми карбону та один чи кілька гетероатомів, вибраних з оксигену, сульфуру чи нітрогену.

Придатні групи, представлені R¹, можуть бути вибрані з гідрогену, гідроксигрупи, галогену, лінійної чи розгалуженої (C₁-C₁₂)-алкільної групи, краще, (C₁-C₆)-алкільних груп, таких як метил, етил, пропіл, ізопропіл чи трет-бутил; лінійної чи розгалуженої (C₁-C₁₂)-алкоксигрупи, краще, лінійної чи розгалуженої (C₁-C₆)-алкоксигрупи, такої як метоксигрупа, етоксигрупа, пропоксигрупа, ізопропоксигрупа і т.п.; заміщеного чи незаміщеного арилалкілу, такого як бензил, феноетил і т.п., або R¹ разом з R² можуть утворювати зв'язок. Арилалкіл може бути заміщеним (C₁-C₆)-алкільною, (C₁-C₆)-алкоксильною чи гідроксильною групою.

Придатні групи, представлені R², можуть бути вибрані з гідрогену, галогену, лінійних чи розгалужених (C₁-C₁₂)-алкільних, краще, лінійних чи розгалужених (C₁-C₆)-алкільних груп, таких як метил, етил, пропіл, ізопропіл чи т-бутил; лінійних чи розгалужених (C₁-C₁₂)-алкоксигруп, краще, лінійних чи розгалужених (C₁-C₆)-алкоксигруп, таких як метоксигрупа, етоксигрупа, пропоксигрупа, ізопропоксигрупа і т.п.; (C₁-C₁₂)-алканойлу, такого як ацетил, пропаноїл, бутаноїл, пентаноїл і т.п.; ароїлу, такого як бензоїл і т.п.; арилалканойлу, такого як фенілацетил, фенілпропаноїл і т.п. або заміщеного чи незаміщеного арилалкілу, такого як бензил, феноетил і т.п., або R² разом з R¹ можуть утворювати зв'язок. Арилалкіл може бути заміщеним (C₁-C₆)-алкілом, (C₁-C₆)-алкоксигрупою чи гідроксильною групою.

Придатні групи, представлені R³, можуть бути вибрані з гідрогену, заміщеної чи незаміщеної, лінійної чи розгалуженої (C₁-C₁₂)-алкільної групи, такої як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, т-бутил, пентил, гексил, гептил, октил і т.п.; заміщеної чи незаміщеної (C₁-C₁₂)-алканойльної групи, краще, (C₂-C₈)-алканойльної групи, такої як ацетил, пропаноїл, бутаноїл, пентаноїл і т.п.; ароїльної фуни, такої як бензоїл і т.п., яка може бути заміщеною; арилалканойльної групи, такої як фенілацетил, фенілпропаноїл і т.п., яка може бути заміщеною; (C₃-C₇)-циклоалкільної

групи, такої як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, і т.п., причому циклоалкільна група може бути заміщеною; (C₃-C₇)-циклоалкілалкільної групи, такої як циклогексилметил, циклогексилетил, циклогексилпропіл, циклогексилбутил і т.п., яка може бути заміщеною; (C₃-C₇)-циклоалкенільної групи, такої як циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклосексеніл і т.п., причому циклоалкенільна група може бути заміщеною; арильної групи, такої як феніл, нафтил і т.п., причому арильна група може бути заміщеною; арилалкілу, такого як бензил, феноетил, C₆H₅CH₂CH₂CH₂, нафтилметил і т.п., причому арилалкільна група може бути заміщеною; групи одновалентного гетероциклічного радикала, такого як азиридиніл, піролідиніл, піперидиніл і т.п., причому група одновалентного гетероциклічного радикала може бути заміщеною; гетероарильної групи, такої як піридил, тісеніл, фурил і т.п., причому гетероарильна група може бути заміщеною; гетероарилалкільної групи, такої як фуранметил, піридинметил, оксазолметил, оксазолетил і т.п., причому гетероарилалкільна група може бути заміщеною; (C₁-C₆)-алкокси-(C₁-C₆)-алкільної групи, такої як метоксиметил, етоксиметил, метоксietил, етоксипропіл і т.п., причому алкоксиалкільна група може бути заміщеною; (C₁-C₆)-алкоксикарбонілу, такого як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл і т.п., який може бути заміщеним; арилоксикарбонілу, такого як феноксикарбоніл, нафтилоксикарбоніл і т.п., який може бути заміщеним; (C₁-C₆)-алкіламінокарбонілу, такого як метиламінокарбоніл, етиламінокарбоніл, пропіламінокарбоніл і т.п., який може бути заміщеним; і ариламінокарбонілу, такого як PhNHCO, нафтиламінокарбоніл і т.п., який може бути заміщеним. Замісники на групі, представленій R³, можуть бути вибрані з галогену, гідроксильної групи, ціаногрупи чи нітрогрупи або заміщених чи незаміщених груп, вибраних з алкілу, циклоалкілу, алкоксигрупи, циклоалкоксигрупи, такої як циклопропілоксигрупа, циклобутилоксигрупа, циклопентилоксигрупа, циклогексилоксигрупа і т.п.; арилалкоксиалкілу, такого як бензилокси-CH₂-, бензилокси-CH₂-CH₂-, нафтилокси-CH₂-, 2-фенетилокси-CH₂- і т.п.; арилу, арилалкілу, одновалентного гетероциклічного радикала, гетероарилу, гетероарилалкілу, ацилу, ацилоксигрупи, такої як OCOMe, OCOEt, OCOPh і т.п.; гідроксіалкілу, аміногрупи, ациламіногрупи, такої як NHCOCH₃, NHCOC₂H₅ і т.п.; ариламіногрупи, такої як HNC₆H₅, NCH₃(C₆H₅), NHC₆H₄CH₃, NHC₆H₄-Hal і т.п.; аміноалкілу, арилоксигрупи, алкоксикарбонілу, алкіламіногрупи, такої як NHCH₃, NHC₂H₅, NHC₃H₇, N(CH₃)₂, NCH₃(C₂H₅), N(C₂H₅)₂ і т.п.; алкоксиалкілу, алкілтіогрупи, такої як метилтіогрупа, етилтіогрупа, пропілтіогрупа, ізопропілтіогрупа і т.п.; тіоалкілу, такого як тіометил, тіоетил, тіопропіл і т.п.; карбонової кислоти чи її похідних або сульфенової кислоти чи її похідних. Похідні карбонової кислоти та сульфенової кислоти включають аміді, хлорангідриди, складні ефіри та ангідриди карбонової кислоти та сульфенової кислоти.

Придатні групи, представлені R⁴, можуть бути вибрані з гідрогену, заміщеної чи незаміщеної лінійної чи розгалуженої (C₁-C₁₂)-алкільної групи,

такої як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, пентил, гексил, гептил, октил і т.п.; (C₃-C₇)-циклоалкілу, такого як циклопропіл, циклопентил, циклогексил і т.п., причому циклоалкільна група може бути заміщеною; арильної групи, такої як феніл, нафтил і т.п., причому арильна група може бути заміщеною; арилалкільної групи, такої як бензил та фенетил, причому арилалкільна група може бути заміщеною; групи одновалентного гетероциклічного радикала, такої як азиридиніл, піролідиніл, піперидиніл і т.п., причому група одновалентного гетероциклічного радикала може бути заміщеною; гетероарильної групи, такої як піридил, тієніл, фурил і т.п., причому гетероарильна група може бути заміщеною; гетероарилалкільної групи, такої як фуранметил, піридинметил, оксазолметил, оксазолетил і т.п., причому гетероарилалкільна група може бути заміщеною. Замісниками на групі, представлений R⁴, можуть бути такі групи, як циклопропілоксигрупа, циклобутилоксигрупа, циклопентилоксигрупа,

циклогексилоксигрупа і т.п.; арилалкоксіалкіл, такий як бензилокси-CH₂-, бензилокси-CH₂-CH₂-, нафтилокси-CH₂-, 2-фенетилокси-CH₂- і т.п.; арил, арилалкіл, одновалентний гетероциклічний радикал, гетероарил, гетероарилалкіл, ацил, ацилоксигрупа, така як OCOMe, OCOEt, OCOPh і т.п.; гідроксіалкіл, аміногрупа, ациламіногрупа, така як NHCOCH₃, NHCOC₂H₅ і т.п.; ариламіногрупа, така як HNC₆H₅, NCH₃(C₆H₅), NHC₆H₄CH₃, NHC₆H₄-Hal і т.п.; аміноалкіл, арилоксигрупа, алкоксикарбоніл, алкіламіногрупа, така як NHCH₃, NHC₂H₅, NHC₃H₇, N(CH₃)₂, NCH₃(C₂H₅), N(C₂H₅)₂ і т.п.; алкоксіалкіл, алкілтіогрупа, така як метилтіогрупа, етилтіогрупа, пропілтіогрупа, ізопропілтіогрупа і т.п.; тіоалкіл, такий як тіометил, тіоетил, тіопропіл і т.п., карбонова кислота чи її похідні або сульфенова кислота чи її похідні.

Придатні групи, представлені R⁵, можуть бути вибрані з гідрогену, заміщеної чи незаміщеної лінійної чи розгалуженої (C₁-C₁₆)-алкільної, краще, (C₁-C₁₂)-алкільної групи, такої як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, пентил, гексил, гептил, октил і т.п.; заміщеного чи незаміщеного лінійного чи розгалуженого (C₂-C₈)-алкенту, такого як етеніл, н-пропеніл, н-бутеніл, ізобутеніл, н-пентеніл, гексеніл, гептеніл і т.п.; (C₃-C₇)-циклоалкільної групи, такої як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, і циклогексил і т.п., причому циклоалкільна група може бути заміщеною; (C₃-C₇)-циклоалкіл-(C₁-C₁₀)-алкільної групи, такої як циклогексилметил, циклогексилетил, циклогексилпропіл, циклогексилбутил і т.п., яка може бути заміщеною; арильної групи, такої як феніл, нафтил і т.п., причому арильна група може бути заміщеною; арилалкілу, такого як бензил, фенетил, C₆H₅CH₂CH₂CH₂, нафтилметил і т.п., причому арилалкільна група може бути заміщеною; ароїлу, такого як бензоїл і т.п., який може бути заміщеним; аралканойлу, такого як фенілацетил, фенілпропанойл і т.п., який може бути заміщеним. Замісники на групі, представлений R⁵, можуть бути вибрані з галогену, гідроксильної групи, , нітрогрупи, алкілу, циклоалкілу, алкоксигрупи, арилу, арилалкілу, арилалкоксіалкілу, такого як C₆H₅CH₂OCH₂-,

C₆H₅CH₂OCH₂CH₂-, C₆H₅CH₂CH₂OCH₂CH₂-, C₆H₅CH₂CH₂OCH₂- і т.п.; одновалентного гетероциклічного радикала, гетероарилу та аміногрупи.

Придатні групи, представлені R⁶, можуть бути вибрані з незаміщеної чи заміщеної арилоксикарбонільної групи, такої як феноксикарбоніл, нафтилоксикарбоніл і т.п.; арилалкоксикарбонільної групи, такої як бензилоксикарбоніл, фенетилоксикарбоніл, нафтилметоксикарбоніл і т.п., яка може бути заміщеною; алкілкарбонілоксигрупи, такої як метилкарбонілоксигрупа, етилкарбонілоксигрупа, пропілкарбонілоксигрупа і т.п., яка може бути заміщеною; алкоксикарбоніламіногрупи, такої як метоксикарбоніламіногрупа, етоксикарбоніламіногрупа, пропоксикарбоніламіногрупа, бутоксикарбоніламіногрупа,

т-бутоксикарбоніламіногрупа і т.п., яка може бути заміщеною; арилоксикарбоніламіногрупи, такої як NHCOOC₆H₅, N(CH₃)COOC₆H₅, N(C₂H₅)COOC₆H₅, NHCOOC₆H₄CH₃, NHCOOC₆H₄OCH₃ і т.п., яка може бути заміщеною; арилалкоксикарбоніламіногрупи, такої як NHCOOCH₂C₆H₅, NHCOOCH₂CH₂C₆H₅, N(CH₃)COOCH₂C₆H₅, N(C₂H₅)COOCH₂C₆H₅, NHCOOCH₂C₆H₄CH₃, NHCOOCH₂C₆H₄OCH₃ і т.п., яка може бути заміщеною; флуоренілметоксикарбонілу (Fmoc), флуоренілметоксикарбоніламіногрупи (N-Fmoc), -OSO₂R⁸, -CONR⁸R⁹, NR⁸COOR⁹, -NR⁸COR⁹, -NR⁸SO₂R⁹, NR⁸CONR⁸R¹⁰, -NR⁸CSNR⁸R⁹, -SO₂R⁸, -SOR⁸, -SR⁸, -SO₂NR⁸R⁹, -SO₂OR⁸, -COOR⁹, -COR⁹ чи -CONR⁸R⁹. R⁶ позначає гідроген, якщо R¹³ знаходиться у положенні 3 фенільного кільця і не позначає гідроген.

Якщо групи, представлені R⁶, є заміщеними, замісники можуть бути вибрані з галогену, гідроксильної групи, нітрогрупи, алкілу, циклоалкілу, алкоксигрупи, арилу, арилалкілу чи аміногрупи.

Придатні групи, представлені R¹³, можуть бути вибрані з гідрогену, атома галогену, такого як флюор, хлор, бром чи йод; гідроксильної групи, аміногрупи, нітрогрупи, ціаногрупи або незаміщеної чи заміщеної лінійної чи розгалуженої (C₁-C₁₂)-алкільної групи, такої як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, т-бутил, пентил, гексил, гептил, октил і т.п.; галоїдалкілу, такого як трифлюорметил і т.п.; (C₁-C₆)-алкоксигрупи, такої як метоксигрупа, етоксигрупа, пропоксигрупа і т.п., яка може бути заміщеною; арильної групи, такої як феніл, нафтил і т.п., причому арильна група може бути заміщеною; арилалкілу, такого як бензил, фенетил, C₆H₅CH₂CH₂CH₂, нафтилметил і т.п., причому арилалкільна група може бути заміщеною; гетероарильної групи, такої як піридил, тієніл, фурил, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, оксадіазоліл, тетразоліл, бензопіраніл, бензофураніл і т.п., причому гетероарильна група може бути заміщеною; гетероарилалкільних груп, таких як фуранметил, піридинметил, оксазолметил, оксазолетил і т.п., причому гетероарилалкільна група може бути заміщеною; груп одновалентного гетероциклічного радикала, таких як азиридиніл, піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, піперазиніл і т.п., причому група одновалентного гетероциклічного радикала може бути заміщеною; моноалкіламіногрупи, такої як NHCH₃, NHC₂H₅, NHC₃H₇,

$\text{NHC}_6\text{H}_{13}$ і т.п., яка може бути заміщеною; діалкіламіногрупи, такої як $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NCH}_3(\text{C}_2\text{H}_5)$, $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ і т.п., яка може бути заміщеною; алкоксикарбонілу, такого як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, бутоксикарбоніл, т-бутоксикарбоніл і т.п., який може бути заміщеним; арилоксикарбонільної групи, такої як феноксикарбоніл, нафтилоксикарбоніл і т.п., яка може бути заміщеною; арилалкоксикарбонільної групи, такої як бензилоксикарбоніл, фенетилоксикарбоніл, нафтилметоксикарбоніл і т.п., яка може бути заміщеною; арилоксигрупи, такої як феноксигрупа, нафтилоксигрупа і т.п., причому арилоксигрупа може бути заміщеною; арилалкоксигрупи, такої як бензилоксигрупа, фенетилоксигрупа, нафтилметилоксигрупа, фенілпропілоксигрупа і т.п., причому арилалкоксигрупа може бути заміщеною; алкілкарбонілоксигрупи, такої як метилкарбонілоксигрупа, етилкарбонілоксигрупа, пропілкарбонілоксигрупа і т.п., яка може бути заміщеною; алкоксикарбоніл аміногрупи, такої як метоксикарбоніламіногрупа, етоксикарбоніламіногрупа, пропоксикарбоніламіногрупа, бутоксикарбоніламіногрупа, т-бутоксикарбоніламіногрупа і т.п., яка може бути заміщеною; арилоксикарбоніламіногрупи, такої як $\text{NHCOOC}_6\text{H}_5$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{COOC}_6\text{H}_5$, $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COOC}_6\text{H}_5$, $\text{NHCOOC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $\text{NHCOOC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ і т.п., яка може бути заміщеною; арилалкоксикарбоніламіногрупи, такої як $\text{NHCOOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{NHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{NHCOOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $\text{NHCOOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ і т.п., яка може бути заміщеною; флуоренілметоксикарбонілу (Fmoc), флуоренілметоксикарбоніламіногрупи (N-Fmoc), $-\text{OSO}_2\text{R}^8$, $-\text{OCONR}^8\text{R}^9$, NR^8COOR^9 , $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, $\text{NR}^8\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{CSNR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{SOR}^8$, $-\text{SR}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{OR}^8$, $-\text{COOR}^9$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$.

Якщо групи, представлені R^{13} , є заміщеними, замісники можуть бути вибрані з галогену, гідроксильної групи, нітрогрупи, алкілу, циклоалкілу, алкоксигрупи, арилу, арилалкілу чи аміногрупи.

Придатні групи, представлені R^8 , R^9 , R^{10} , можуть бути вибрані з гідрогену, незаміщеної, лінійної чи розгалуженої (C_1 - C_{12})-алкільної групи, такої як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, т-бутил, пентил, гексил, октил і т.п.; арильної групи, такої як феніл, нафтил і т.п., причому арильна група може бути заміщеною; арилалкілу, такого як бензил, фенетил, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, нафтилметил і т.п., причому арилалкільна група може бути заміщеною; алкоксикарбонільної групи, такої як т-бутилоксикарбоніл (BOC) і т.п.; арилалкоксикарбонільних груп, таких як бензилоксикарбоніл (CBZ) і т.п. R^8 та R^9 , коли вони знаходяться на атомі нітрогену, разом можуть утворювати 5- чи 6-членну циклічну кільцеву систему, що містить атоми карбону, щонайменше один нітроген і, необов'язково, один чи кілька гетероатомів, вибраних з оксигену, сульфу чи нітрогену, причому циклічна кільцева система може містити один чи два подвійних зв'язків або може бути ароматичною. Замісники на групах, представлених R^8 , R^9 та R^{10} , можуть бути вибрані з галогену, гідроксильної групи, алкоксигрупи, ціаногрупи, нітрогрупи, алкілу,

циклоалкілу, арилу, арилалкілу, ацилу, ацилоксигрупи, гідроксіалкілу, аміногрупи, арилоксигрупи, алкілтіогрупи чи тіоалкільної групи.

Придатні групи, представлені R^7 , можуть бути вибрані з гідрогену або заміщеного чи незаміщеного, лінійного чи розгалуженого (C_1 - C_{12})-алкілу; арильної групи, такої як феніл, нафтил і т.п., причому арильна група може бути заміщеною; гідроксі-(C_1 - C_6)-алкілу, який може бути заміщеним; арилалкільної групи, такої як бензил та фенетил і т.п., яка може бути заміщеною; групи одновалентного гетероциклічного радикала, такого як азиридиніл, піролідиніл, піперидиніл і т.п., яка може бути заміщеною; гетероарильної групи, такої як піридил, тієніл, фурил і т.п., яка може бути заміщеною; гетероарилалкільної групи, такої як фуранметил, піридинметил, оксазолметил, оксазолетил і т.п., яка може бути заміщеною; лінійної чи розгалуженої (C_2 - C_8)-алканойльної групи, такої як ацетил, пропанойл, бутанойл, пентанойл і т.п., яка може бути заміщеною; арильної групи, такої як бензойл і т.п., яка може бути заміщеною; арилалканойльної групи, такої як фенілацетил, фенілпропанойл і т.п., яка може бути заміщеною; алкоксикарбонільної групи, такої як т-бутилоксикарбоніл і т.п.; арилалкоксикарбонільних груп, таких як бензилоксикарбоніл і т.п. Замісники групи, представлені R^7 , можуть бути вибрані з галогену, гідроксильної групи, алкоксигрупи, ціаногрупи, нітрогрупи, алкілу, циклоалкілу, арилу, арилалкілу, ацилу, ацилоксигрупи, гідроксіалкілу, аміногрупи, арилоксигрупи, алкілтіогрупи чи тіоалкільної групи.

Придатні кільцеві структури, утворені R^4 та R^7 разом, можуть бути вибрані з піролідинілу, піперидинілу, морфолінілу, піперазинілу, оксазолінілу і т.п.

Придатні замісники на циклічній структурі, утвореній взятими разом R^4 та R^7 , можуть бути вибрані з гідроксильної групи, алкілу, оксогрупи, арилалкілу і т.п.

Придатні групи, представлені Ar , можуть бути вибрані із заміщеної чи незаміщеної двовалентної феніленової, нафтиленової, бензофурильної, індолільної, індолінільної, хінолінільної, азаіндолільної, азаіндолінільної, бензотіазолільної чи бензоксазолільної груп, які можуть бути незаміщеними чи заміщеними алкільними, галоїдалкільними, метоксильними чи галоїдалкоксильними групами.

Придатні n та m є цілими числами в інтервалі значень 0-6.

Придатні X позначають $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_d$ (де d позначає ціле число від 1 до 4), $-\text{C}(=\text{S})-$, $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CHNCH}-\text{CO}-$, або X позначає зв'язок.

Кращими сполуками за даним винаходом є такі сполуки формули (I)₁ у яких:

R^1 позначає гідроген, лінійну чи розгалужену (C_1 - C_8)-алкільну групу або утворює зв'язок з R^2 .

R^2 позначає гідроген, лінійну чи розгалужену (C_1 - C_6)-алкільну групу або утворює зв'язок з R^1 .

R^3 позначає гідроген, лінійний чи розгалужений (C_1 - C_{12})-алкіл, (C_3 - C_7)-циклоалкільну групу, арильну групу, таку як феніл, нафтил, або арилалкільну групу.

R^4 позначає гідроген, лінійний чи розгалужений (C_1 - C_{12})-алкіл, (C_3 - C_7)-циклоалкілну групу, арильну групу, таку як феніл, нафтил, або арилалкілну групу.

R^5 позначає гідроген, (C_1 - C_{12})-алкілну чи (C_3 - C_7)-циклоалкілну групу.

R^6 позначає флуоренілметоксикарбоніл (Fmoc), флуоренілметоксикарбоніламіногрупу (N-Fmoc), $-\text{OSO}_2R^8$, $-\text{OCONR}^8R^9$, NR^8COOR^9 , $-\text{NR}^8\text{COR}^9$ чи $-\text{NR}^8\text{SO}_2R^9$.

R^8 позначає гідроген, лінійний чи розгалужений (C_1 - C_6)-алкіл або арильну групу, яка може бути заміщеною.

R^9 позначає гідроген, лінійний чи розгалужений (C_1 - C_6)-алкіл, т-бутилоксикарбонільну чи бензилоксикарбонільну групу.

R^{13} позначає гідроген чи $-\text{OSO}_2R^8$.

X позначає $-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_d$ (де d позначає ціле число від 1 до 4), $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$, або X позначає зв'язок.

Y позначає кисень чи NR^7 .

R^7 позначає гідроген, заміщений чи незаміщений, лінійний чи розгалужений (C_1 - C_{12})-алкіл або арильну групу, причому арильна група може бути заміщеною;

d позначає ціле число в інтервалі 1-4.

m позначає ціле число від 0 до 1.

n позначає ціле число від 0 до 2.

Ще кращими сполуками за даним винаходом є такі сполуки формули (I), у яких:

R^1 позначає гідроген або утворює зв'язок з R^2 .

R^2 позначає гідроген або утворює зв'язок з R^1 .

R^3 позначає гідроген, лінійну чи розгалужену (C_1 - C_{12})-алкілну групу.

R^4 позначає гідроген, лінійну чи розгалужену (C_1 - C_{12})-алкілну групу.

R^5 позначає гідроген чи (C_1 - C_{12})-алкілну групу.

R^6 позначає $-\text{OSO}_2R^8$ чи $-\text{NR}^8\text{SO}_2R^9$.

R^5 позначає лінійний чи розгалужений (C_1 - C_6)-алкіл або заміщену арильну групу, у якій замісник є лінійною чи розгалуженою (C_1 - C_6)-алкільною групою.

R^9 позначає лінійний чи розгалужений (C_1 - C_6)-алкіл, т-бутилоксикарбонільну чи бензилоксикарбонільну групу.

R^{13} позначає гідроген чи $-\text{OSO}_2R^8$.

X позначає $-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_d$ (d дорівнює 1-4), $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$, або X позначає зв'язок.

Y позначає кисень.

Фармацевтично прийнятні солі, що утворюють частину даного винаходу, включають солі, утворені неорганічними основами, такими як Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Al, Mn; солі органічних основ, таких як N,N'-діацетилетилендіамін, бетаїн, кофеїн, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, н-етилморфолін, н-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гідрабамін, ізопропіламін, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, прокаїн, теобромін, валінол, діетиламін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, трометамін, адамантиламін, діетаноламін, меглумін, етилендіамін, N,N'-дифенілетилендіамін, N,N'-добензилетилендіамін, н-бензилфенілетиламін, холін, холіну гідроксид,

дициклогексиламін, метформін, бензиламін, фенілетиламін, діалкіламін, триалкіламін, тіамін, амінопіримідин, амінопіридин, пурин, піримідин, спермідин і т.п.; хіральних основ, таких як алкілфеніламін, етаноламін, фенілетаноламін і т.п., солі природних амінокислот, таких як гліцин, аланін, валін, лейцин, ізолейцин, норлейцин, тирозин, цистин, цистеїн, метіонін, пролін, гідроксипролін, гістидин, орнітин, лізин, аргінін, серин, треонін, фенілаланін; неприродних амінокислот, таких як D-ізомери чи заміщені амінокислоти; солі кислотних амінокислот, таких як аспарагінова кислота, глутамінова кислота; гуанідину, заміщеного гуанідину, де замісники вибрані з нітрогрупи, аміногрупи, алкілу, алкенілу, алкінілу, амонієвих чи заміщених амонієвих солей. Солі можуть включати у належних випадках кислотно-адитивні солі, які можуть бути сульфатами, нітратами, фосфатами, перхлоратами, боратами, гідрогалогенідами (HCl, HBr, HI), ацетатами, тартратами, малеатами, цитратами, сукцинатами, пальмоатами, метансульфонатами, бензоатами, саліцилатами, гідроксинафтоатами, бензолсульфонатами, аскорбатами, гліцерофосфатами, кетоглутаратами і т.п. Фармацевтично прийнятні сольові можуть бути гідратами або включати інші розчинники кристалізації, такі як спирти.

Особливо корисні сполуки за даним винаходом включають:

етил-2-метокси-3-[4-{3-(4-метансульфонілоксифеніл)пропіламіно}феніл]пропіонат чи його солі у формі окремих енантіомерів чи рацемату,

етил-2-етокси-3-[4-{3-(4-метансульфонілоксифеніл)пропіламіно}феніл]пропіонат чи його солі у формі окремих енантіомерів чи рацемату,

етил-2-етокси-3-[4-{3-(4-етансульфонілоксифеніл)пропілоксикарбоніламіно}феніл]пропіонат чи його солі у формі окремих енантіомерів чи рацемату,

етил-2-етокси-3-[4-{3-(3-метансульфонілоксифеніл)пропіламіно}феніл]пропіонат чи його солі у формі окремих енантіомерів чи рацемату,

етил-2-етокси-3-[4-{3-(4-(толуол-4-сульфонілокси)феніл)пропіламіно}феніл]пропіонат чи його солі у формі окремих енантіомерів чи рацемату,

етил-2-етокси-3-[3-{3-(4-метансульфонілоксифеніл)пропіламіно}феніл]пропіонат чи його солі у формі окремих енантіомерів чи рацемату,

етил-2-ізопропокси-3-[4-{3-(4-метансульфонілоксифеніл)пропіламіно}феніл]пропіонат чи його солі у формі окремих енантіомерів чи рацемату,

етил-2-етокси-3-[4-(4-метилсульфонілоксифенетиламіно)феніл]пропіонат чи його солі у формі окремих енантіомерів чи рацемату,

етил-2-етокси-3-[4-{(E)-3-(4-метилсульфонілоксифеніл)-2-

Згідно з даним винаходом, сполука загальної формули (I), де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{13}, X_1, Y, n, m$ та Ar мають вказані вище значення, може бути одержана будь-яким з таких шляхів, зображених на Схемі 1 нижче.

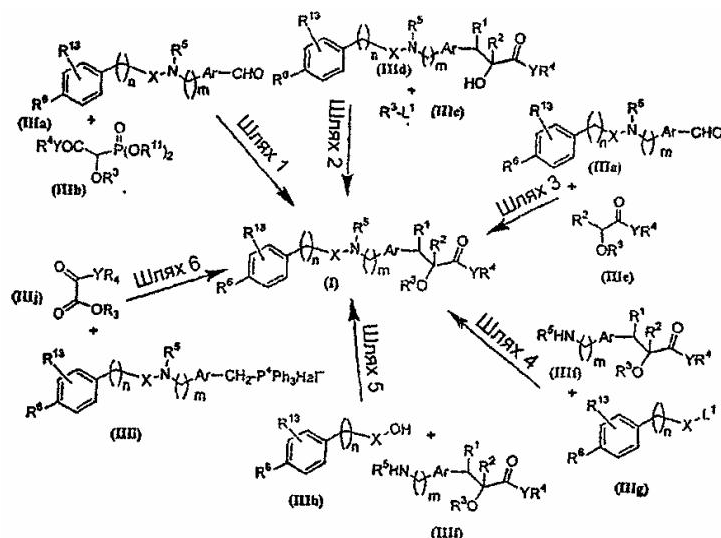


Схема I

Шлях (1): Реакція сполуки загальної формули (IIIa), у якій всі символи мають вказані вище значення, зі сполукою формули (IIIb), у якій Y має вказані вище значення, за винятком NH, R^{11} позначає лінійний чи розгалужений (C-1-C₆)-алкіл, а всі інші символи мають вказані вище значення, з одержанням сполуки загальної формули (I), де Y має вказані вище значення, за винятком NH, а всі інші символи мають вказані вище значення, може бути проведена у присутності основи, такої як гідриди лужних металів, такі як NaH чи KH; літійорганічні сполуки, такі як CH_3Li , $BuLi$, LDA , $TMEDA$ і т.п.; алкокси, такі як $NaOMe$, $NaOEt$, K^+BuO^- і т.п. чи їхні суміші. Реакція може бути проведена у присутності розчинників, таких як діетиловий ефір, ТГФ, діоксан, ДМФ, ДМСО, DME (диметиловий ефір етиленгліколю), толуол, бензол і т.п. чи їхні суміші. Як співрозчинник може бути використаний HMPA (гексаметилфосфорамід). Температура реакції може змінюватися в інтервалі від $-78^\circ C$ до $50^\circ C$, краще, в інтервалі температур від $-10^\circ C$ до $30^\circ C$. Реакція проходить більш ефективно у безводних умовах. Сполука загальної формули (IIIb) може бути одержана за реакцією Арбузова (Annalen. Chemie, 1996, 53,699).

За іншим варіантом втілення, сполука формули (I) може бути одержана шляхом проведення реакції сполуки формули (IIIa), у якій всі символи мають вказані вище значення, з реагентами Віттіга, такими як $NaI^+Ph_3P^+CH-(OR^3)CO_2R^4$, за реакційних умов, аналогічних до описаних вище, де R^3 та R^4 мають вказані вище значення.

Шлях (2): Реакція сполуки формули (IIId), де R^6 має вказані вище значення, NR^8R^9 , Y має вказані вище значення, за винятком NH, а всі інші символи мають вказані вище значення, зі сполукою формули (IIIc), де R^3 має вказані вище значення, за винятком гідрогену, а L^1 позначає відхідну групу, таку як атом галогену, п-толуолсульфонат, метансульфонат, трифлюорометансульфонат і т.п., з одержанням сполуки формули (I), може бути проведена у присутності розчинників, таких як діетиловий ефір, ТГФ, ДМФ, ДМСО, DME, толуол, бензол і т.п.

Може підтримуватися інертна атмосфера шляхом використання інертних газів, таких як N_2 , Ar, He і т.п. Реакція може бути проведена у присутності основи, такої як KOH, NaOH, NaOMe, $t-BuO^+K^-$, NaH, KH, LDA, NaHMDS, K_2CO_3 , Na_2CO_3 і т.п. Може бути використаний катализатор фазового перенесення, такий як галогеніди чи гідроксиди чи бісульфати тетраалкіламонію. Температура реакції може змінюватися в інтервалі від $-20^\circ C$ до $200^\circ C$, краще, в інтервалі температур від $0^\circ C$ до $150^\circ C$. Тривалість реакції може змінюватися від 1 до 72 годин, краще, від 1 до 12 годин. Реакція може також бути проведена з використанням алкілувальних агентів, таких як діалкілсульфати, наприклад, діетилсульфат чи диметилсульфат; алкілгалогенідів, наприклад, метилйодиду, метилброміду, етилйодиду, етилброміду і т.п.

Шлях (3): Реакція сполуки загальної формули (IIIa), у якій всі символи мають вказані вище значення, зі сполукою формули (IIIe), де R^2 позначає атом гідрогену, Y має вказані вище значення, за винятком NH, а всі інші символи мають вказані вище значення, може бути проведена у присутності основи. Природа основи не є критичною. Може бути використана будь-яка основа, що звичайно використовується для реакції альдольної конденсації; можуть бути використані такі основи, як гідрид металу, наприклад, NaH, KH, алкокси металів, такі як $NaOMe$, $t-BuO^+K^-$, $NaOEt$, аміди металів, такі як $LiNH_2$, $LiN(iPr)_2$. Могуть бути використані апротонні розчинники, такі як ТГФ, діетиловий ефір, діоксан. Реакція може бути проведена у інертній атмосфері, яка може підтримуватися шляхом використання інертних газів, таких як N_2 , Ar чи He, причому реакція проходить більш ефективно у безводних умовах. Може бути використана температура в інтервалі від $-80^\circ C$ до $35^\circ C$. Одержаний спочатку р-гідроксилований продукт може бути дегідратований при звичайних умовах дегідратації, таких як обробка п-TSA у розчинниках, таких як бензол чи толуол. Природа розчинника та агента дегідратації є некритичними. Може бути використана температура в інтервалі від $20^\circ C$ до

температури кипіння зі зворотним холодильником використаного розчинника, краще, температура кипіння зі зворотним холодильником розчинника, при безперервному видаленні води за допомогою водяного сепаратора Діна-Старка.

Шлях (4): Реакція сполуки формули (IIIg), де R^6 , R^{13} , X, n мають вказані вище значення, і L^1 позначає відхідну групу, таку як атом галогену, наприклад, хлор чи бром чи йод, п-толуолсульфонат, метансульфонат, трифлюорометансульфонат і т.п., краще, атом галогену, зі сполукою формули (IIIf), де R^1 та R^2 разом позначають зв'язок, а всі інші символи мають вказані вище значення, з утворенням сполуки формули (I), визначеної вище, може бути проведена у присутності апротонних розчинників, таких як діетиловий ефір, ТГФ, ДМФ, ДМСО, DME, толуол, бензол, ацетон, ацетонітрил і т.п., краще, їхні суміші. Реакція може бути проведена у інертній атмосфері, яка може підтримуватися шляхом використання інертних газів, таких як N_2 , Ar, He і т.п. Реакція може бути проведена у присутності основи, такої як K_2CO_3 , Na_2CO_3 чи NaN або їхні суміші. Температура реакції може змінюватися в інтервалі $-20^\circ C$ - $120^\circ C$, краще, в інтервалі температур $0^\circ C$ - $120^\circ C$. Тривалість реакції може змінюватися від 1 до 48 годин. Може бути використаний каталізатор фазового перенесення, такий як галогеніди чи гідроксиди чи бісульфати тетраалкіламонію.

Шлях (5): Реакція сполуки загальної формули (IIIh), де R^6 , R^{13} , X, n мають вказані вище значення, зі сполукою загальної формули (IIIi), де R^1 та R^2 разом позначають зв'язок, R^5 позначає гідроген, а всі інші символи мають вказані вище значення, може бути проведена з використанням придатних агентів сполучення, таких як ізобутилхлорформіат чи етилхлорформіат/ Et_3N , півалоїлхлорид/ Et_3N , дициклогексилсечовина, триарилфосфін/діалкілазидикарбоксилат, наприклад, $PPh_3/DEAD$ і т.п. Реакція може бути проведена у присутності розчинників, таких як ТГФ, DME,

CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, толуол, ацетонітрил, чотирихлористий вуглець і т.п. Може підтримуватися інертна атмосфера шляхом використання інертних газів, таких як N_2 , Ar, He і т.п. Реакція може бути проведена у присутності DMAP (диметиламінопіридин), HOBT (гідрат 1-гідроксибензотриазолу), які можуть бути використані у кількості від 0,05 до 2 еквівалентів, краще, від 0,25 до 1 еквівалента. Температура реакції може знаходитися в інтервалі від $0^\circ C$ до $100^\circ C$, краще, в інтервалі від $20^\circ C$ до $80^\circ C$. Тривалість реакції може змінюватися від 0,5 до 48 годин, краще, від 03 до 24 годин.

Шлях 6: Реакція сполуки формули (IIIi), у якій всі символи мають вказані вище значення, зі сполукою формули (IIIj), де Y позначає оксиген, $R^3=R^4$ і мають вказані вище значення, за винятком гідрогену, з утворенням сполуки формули (I), де R^1 та R^2 разом позначають зв'язок, Y позначає атом оксигену, може бути проведена без розведення у присутності основи, такої як гідриди лужних металів, наприклад, NaN, KN, чи літійорганічні реагенти, наприклад, CH_3Li , BuLi і т.п., чи алкоксиди, такі як NaOMe, NaOEt, t-BuOK⁺ і т.п., чи їхні суміші. Реакція може бути проведена у присутності апротонних розчинників, таких як ТГФ, діоксан, ДМФ, ДМСО, DME і т.п. чи їхні суміші. Як співрозчинник може бути використаний HMPA. Температура реакції може змінюватися в інтервалі від $-78^\circ C$ до $100^\circ C$, краще, в інтервалі від $-10^\circ C$ до $50^\circ C$. Тривалість реакції може змінюватися від 1 до 48 годин.

За ще іншим варіантом втілення даного винаходу, сполука загальної формули (I), де R^1 позначає атом гідрогену, гідроксильну групу, алкоксигрупу, галоген, нижчий алкіл, заміщену чи незаміщену ариалалкільную групу; R^2 позначає гідроген, галоген, нижчий алкіл, алканол, ароїл, ариалалканол, заміщений чи незаміщений ариалалкіл; R^3 , R^4 , R^5 , R^{13} , X, Y, Ar, m та n мають вказані вище значення, може бути одержана одним чи кількома способами, зображеними на Схемі II нижче.

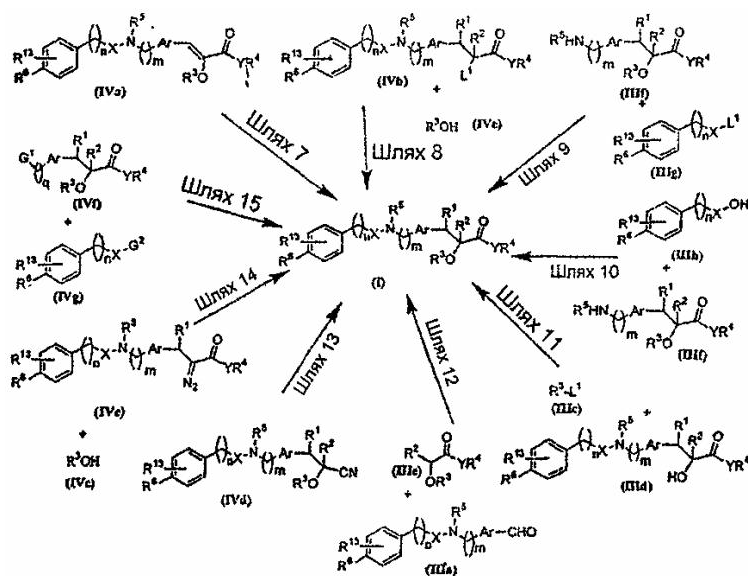


Схема II

Шлях 7: Відновлення сполуки формули (IVa), яка позначає сполуку формули (I), де R^1 та R^2 разом позначають зв'язок, Y позначає атом оксигену, а всі інші символи мають вказані вище значення, одержаної, як описано вище (Схема I), з утворенням сполуки загальної формули (I), де R^1 та R^2 позначають кожний атом гідрогену, і всі символи мають вказані вище значення, може бути проведене у присутності газоподібного гідрогену та каталізатора, такого як Pd/C, Rh/C, Pt/C і т.п. Можуть бути використані суміші каталізаторів. Реакція може також бути проведена у присутності розчинників, таких як діоксан, оцтова кислота, етилацетат, спирт, такий як метанол, етанол і т.п. Може бути використаний тиск від атмосферного тиску до 276-552кПа (40-80psi). Каталізатором може бути, краще, 5-10% Pd/C, а кількість використаного каталізатора може знаходитися в інтервалі 5-100% мас/мас. Реакція може також бути проведена шляхом відновлення металом у розчиннику, наприклад, магнієм чи самарієм у спирті або амальгамою натрію у спирті, краще, метанолі. Гідрування може бути проведене у присутності металевих каталізаторів, що містять хіральні ліганди, для одержання сполуки формули (I) у оптично активній формі. Металевий каталізатор може містити родій, рутеній, індій і т.п. Хіральні ліганди можуть, краще, бути хіральними фосфінами, такими як оптично чисті енантіомери 2,3-біс(дифенілфосфіно)бутану, 2,3-ізопропіліден-2,3-дигідрокси-1,4-біс(дифенілфосфіно)бутану і т.п. Може бути використаний будь-який придатний хіральний каталізатор, який забезпечує бажану оптичну чистоту продукту (I) [див.: Principles of Asymmetric Synthesis, Tetrahedron Series, Vol.14, pp.311-316, Ed. Baldwin J. E.].

Шлях 8: Реакція сполуки формули (IVb), де R^6 має вказані вище значення; R^4 має вказані вище значення, за винятком гідрогену, а всі інші символи мають вказані вище значення і L^1 позначає відхідну групу, таку як атом галогену, наприклад, хлор, бром чи йод; метансульфонат, п-толуолсульфонат, трифлюорметансульфонат, зі спиртом загальної формули (IVc), де R^3 має вказані вище значення, за винятком гідрогену, з утворенням сполуки формули (I), визначеної вище, може бути проведена у присутності розчинників, таких як діетиловий ефір, ТГФ, ДМФ, ДМСО, DME, діетиловий ефір, толуол, бензол і т.п. чи їхні суміші. Реакція може бути проведена у інертній атмосфері, яка може підтримуватися шляхом використання інертних газів, таких як N_2 , Ar, He і т.п. Реакція може бути проведена у присутності основи, такої як KOH, NaOH, NaOMe, NaOEt, t-BuO K^+ , NaNH, KNH чи їхні суміші. Можуть бути використані каталізатори фазового перенесення, такі як галогеніди, бісульфати чи гідроксиди тетраалкіламонію. Температура реакції може знаходитися в інтервалі від -20°C до 120°C, краще, в інтервалі від 0°C до 100°C. Тривалість реакції може змінюватися від 1 до 48 годин, краще, від 1 до 24 годин.

Шлях 9: Реакція сполуки формули (IIlg), визначеної раніше, зі сполукою формули (IIIg), у якій всі символи мають вказані вище значення, з утворен-

ням сполуки формули (I), визначеної вище, може бути проведена у присутності розчинників, таких як діетиловий ефір, ТГФ, ДМФ, ДМСО, DME, толуол, бензол, ацетон, ацетонітрил і т.п. чи їхні суміші. Реакція може бути проведена у інертній атмосфері, яку підтримують шляхом використання інертних газів, таких як N_2 , Ar, He і т.п. Реакція може бути проведена у присутності основи, такої як K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaNH і т.п. чи їхні суміші. Температура реакції може змінюватися в інтервалі від -20°C до 120°C, краще, в інтервалі температур 0°C - 120°C. Тривалість реакції може змінюватися від 1 до 48 годин, краще, від 1 до 24 годин. Може бути використаний каталізатор фазового перенесення, такий як галогеніди чи гідроксиди тетраалкіламонію.

Шлях 10: Реакція сполуки загальної формули (IIIh) визначеної раніше, зі сполукою загальної формули (IIIg), де всі символи мають вказані вище значення, може бути проведена з використанням придатних агентів сполучення, таких як ізобутилхлорформіат, етилхлорформіат/ Et_3N чи півалоїлхлорид/ Et_3N , дициклогексилсечовина, триарилфосфін/діалкілазадикарбоксилат, наприклад, $PPh_3/DEAD$ і т.п. Реакція може бути проведена у присутності розчинників, таких як ТГФ, DME, CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, толуол, ацетонітрил, чотирихлористий вуглець і т.п. Може підтримуватися інертна атмосфера шляхом використання інертних газів, таких як N_2 , Ar, He і т.п. Реакція може бути проведена у присутності DMAP, HOBT, які можуть бути використані у кількості від 0,05 до 2 еквівалентів, краще, від 0,25 до 1 еквівалента. Температура реакції може знаходитися в інтервалі від 0°C до 100°C, краще, в інтервалі від 20°C до 80°C. Тривалість реакції може змінюватися від 0,5 до 48 годин, краще, від 6 до 24 годин.

Шлях 11: Реакція сполуки формули (IIIg), яка позначає сполуку формули (I), де всі символи мають вказані вище значення, зі сполукою формули (IIIc), де R^3 має вказані вище значення, за винятком гідрогену, і L^1 позначає відхідну групу, таку як атом галогену, наприклад, хлор, бром чи йод; метансульфонат, п-толуолсульфонат, трифлюорметансульфонат і т.п., може бути проведена у присутності розчинників, таких як діетиловий ефір, ТГФ, ДМФ, ДМСО, DME, толуол, бензол, ацетон, ацетонітрил і т.п. Може підтримуватися інертна атмосфера шляхом використання інертних газів, таких як N_2 , Ar, He і т.п. Реакція може бути проведена у присутності основи, такої як KOH, NaOH, NaOMe, t-BuO K^+ , NaNH, KNH, LDA, NaHMDS, K_2CO_3 , Na_2CO_3 і т.п. Може бути використаний каталізатор фазового перенесення, такий як галогеніди чи гідроксиди чи бісульфати тетраалкіламонію. Температура реакції може змінюватися в інтервалі від -20°C до 200°C, краще, в інтервалі від 0°C до 150°C. Тривалість реакції може змінюватися від 1 до 72 годин, краще, від 1 до 12 годин. Реакція може також бути проведена з використанням алкілувальних агентів, таких як діалкілсульфати, наприклад, діетилсульфат чи диметилсульфат; алкілгалогеніди, наприклад, метилйодид, метилбромід, етилйодид, етилбромід і т.п.

Шлях 12: Реакція сполуки загальної формули (INa), визначеної раніше, зі сполукою формули (IIIe), де R^2 позначає атом гідрогену, Y має вказані вище значення, за винятком NH, а всі інші символи мають вказані вище значення, може бути проведена в звичайних умовах. Може бути використана будь-яка основа, що звичайно використовується для реакції альдольної конденсації, наприклад, гідрид металу, такий як NaNH чи KNH; алкокси металів, такі як NaOMe, t-BuOK⁺ чи NaOEt; амідні металів, такі як LiNH₂, LiN(iPr)₂. Можуть бути використані апротонні розчинники, такі як ТГФ, ДМФ чи діетиловий ефір. Може бути використана інертна атмосфера, така як аргон, причому реакція проходить більш ефективно у безводних умовах. Може бути використана температура в інтервалі від -80°C до 25°C. (β-Гідроксилований альдольний продукт може бути дегідроксилований звичайними методами, зручно, з використанням методу іонного гідрування, такого як шляхом обробки триалкілсиланом у присутності кислоти, такої як трифлюороцтова кислота. Може бути використаний розчинник, такий як CH₂Cl₂. Краще, реакція проводиться при 25°C. Якщо реакція проходить повільно, то може бути використана вища температура. Дегідроксилювання може також бути проведене з використанням процедури деоксигенування за Бартоном (Barton) [див.: D.H.R. Barton et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1975, 1574; F.S. Martin et al., Tetrahedron Lett, 1992, 33, 1839].

Шлях 13: Перетворення сполуки формули (IVd), у якій всі символи мають вказані вище значення, на сполуку формули (I), де Y позначає атом оксигену і всі інші символи мають вказані вище значення, може бути проведене у присутності основи чи кислоти, причому вибір основи чи кислоти не є критичним. Може бути використана будь-яка основа, що звичайно використовується для гідролізу нітрилу до кислоти, наприклад, гідроксиди металів, такі як NaOH чи KOH, у водному розчиннику, або може бути використана будь-яка кислота, що звичайно використовується для гідролізу нітрилу до складного ефіру, така як HCl, у надлишку спирту, такого як метанол, етанол, пропанол і т.д. Реакція може бути проведена в інтервалі температур від 0°C до температури кипіння зі зворотним холодильником використаного розчинника, краще, в інтервалі температур від 25°C до температури кипіння зі зворотним холодильником використаного розчинника. Тривалість реакції може змінюватися від 0,25 до 48 год.

Шлях 14: Реакція сполуки формули (IVe), де R^4 має вказані вище значення, за винятком гідрогену, і всі символи мають вказані вище значення, зі сполукою формули (IVc), де R^3 має вказані вище значення, за винятком гідрогену, з утворенням сполуки формули (I) (за реакцією вклинення, медіюваною карбеноїдом родію) може бути проведена у присутності солей родію(II), таких як ацетат родію(II). Реакція може бути проведена у присутності розчинників, таких як бензол, толуол, діоксан, діетиловий ефір, ТГФ і т.п. чи їхня комбінація або, якщо це можливо, у присутності R^3 ОН як розчинника при будь-якій температурі, що забезпечує зручну швидкість утворення бажаного продукту,

загалом, при підвищеній температурі, наприклад, при температурі кипіння розчинника зі зворотним холодильником. Може підтримуватися інертна атмосфера шляхом використання інертних газів, таких як N₂, Ar, He і т.п. Тривалість реакції може змінюватися від 0,5 до 24 год., краще, від 0,5 до 6 год.

Шлях 15: Реакція сполуки формули (IVg) зі сполукою формули (IVf), де G^1 та G^2 є різними і незалежно позначають NH₂ чи CHO, q позначає ціле число в інтервалі 0-6, а всі інші символи мають вказані вище значення, з утворенням сполуки формули (I), де R^5 позначає гідроген, а всі інші символи мають вказані вище значення, може бути проведена у дві стадії, першою з яких є утворення іміну, а потім відновлення. Утворення іміну може бути проведене у розчинниках, таких як MeOH, EtOH, i-PrOH і т.п. Реакція може бути проведена у присутності основи, такої як NaOAc, KOAc і т.п. чи їхні суміші. Температура реакції може змінюватися в інтервалі від кімнатної температури до температури кипіння зі зворотним холодильником використаного розчинника. Час реакції може складати від 2 год. до 24 год., краще, від 2 год. до 12 год.

Імін може бути також одержаний за реакцією сполуки загальної формули (IVg) зі сполукою формули (IVf), де G^1 та G^2 є різними і незалежно позначають NH₂ чи CHO, q позначає ціле число в інтервалі 0-6, а всі інші символи мають вказані вище значення, з використанням розчинників, таких як CH₂Cl₂, CHCl₃, хлорбензол, бензол, ТГФ, у присутності каталізатора, такого як п-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, TFA, TfOH, BF₃·OEt₂ і т.п. Реакція може також бути проведена у присутності активованих молекулярних сит. Температура реакції може змінюватися в інтервалі від 10°C до 100°C, краще, в інтервалі від 10°C до 60°C. Час реакції може складати від 1 год. до 48 год.

Одержаний, як описано вище, іміновий продукт може бути відновлений за допомогою Na(CN)BH₃·HCl [див.: Hutchins, R. O. et al. J. Org. Chem. 1983, 48, 3433], NaBH₄, H₂-Pd/C, H₂-Pt/C, H₂-Rh/C і т.п. у розчинниках, таких як метанол, етанол і т.п.

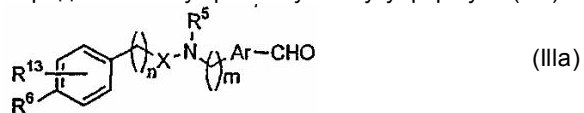
Сполука формули (I), де R^5 позначає гідроген, може бути також одержана за допомогою одностадійної процедури з використанням сполуки формули (IVg) та (IVf), де всі символи мають вказані вище значення, шляхом відновного амінування з використанням гідрогену як відновника. Сполуки формул (IVg) та (IVf) при конденсації під тиском у присутності гідрогену можуть утворювати сполуку формули (I). Тиск може змінюватися в інтервалі від 69 до 620 кПа (10-90 psi), краще, від 138 до 414 кПа (20-60 psi). Як розчинник може бути вибраний один з MeOH, EtOH, EtOAc, діоксан, толуол і т.п. Температура може змінюватися в інтервалі від кімнатної температури до 50°C, краще, в інтервалі від кімнатної температури до 40°C. Може бути використаний каталізатор, такий як Pd/C, Rh/C, Pt/C і т.п.

Сполука загальної формули (I), де R^4 позначає атом гідрогену, може бути одержана шляхом гідролізу, з використанням звичайних методів, сполу-

ки формули (I), де R^4 позначає всі визначені раніше групи, за винятком гідрогену. Гідроліз може бути проведений у присутності основи, такої як Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaOH , KOH , LiOH і т.п., та придатного розчинника, такого як метанол, етанол, вода і т.п. чи їхні суміші. Реакція може бути проведена в інтервалі температур 20 - 120°C. Час реакції може складати від 2 до 48 год., краще, від 2 до 12 год.

Сполука загальної формули (I), де Y позначає кисень і R^4 позначає гідроген чи нижчу алкільну групу, може бути перетворена на сполуку формули (I), де Y позначає NR^7 , за реакцією з відповідними амінами формули NHR^4R^7 , де R^4 та R^7 мають вказані вище значення, з утворенням сполуки формули (I), де Y позначає NR^7 , а всі інші символи мають вказані вище значення. За іншим варіантом втілення, сполука формули (I), де $Y\text{R}^4$ позначає OH , може бути перетворена на галоїдангідрид кислоти, краще, $Y\text{R}^4=\text{Cl}$, шляхом проведення реакції з відповідними реагентами, такими як оксалілхлорид, тіонілхлорид і т.п., з наступною обробкою амінами формули NHR^4R^7 , де R^4 та R^7 мають вказані вище значення. За іншим варіантом втілення, змішані ангідриди можуть бути одержані зі сполуки формули (I), де $Y\text{R}^4$ позначає OH , а всі інші символи мають вказані вище значення, шляхом обробки галоїдангідридами кислот, такими як ацетилхлорид, ацетилбромід, півалоїлхлорид, дихлорбензоїлхлорид і т.п. Реакція може бути проведена у присутності піридину, триетиламіну, діізопропілетиламіну і т.п. Для активації кислоти можуть бути також використані агенти сполучення, такі як DCC/DMAP , DCC/HOBt , EDCI/HOBt , етилхлорформіат, ізобутилхлорформіат. Можуть бути використані розчинники, такі як галогеновані вуглеводні, наприклад, CHCl_3 чи CH_2Cl_2 ; вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол і т.п. Реакція може бути проведена в інтервалі температур від -40°C до 40°C, краще, при температурі в інтервалі від 0°C до 20°C. Галоїдангідрид кислоти чи змішаний ангідрид чи активована кислота, одержана за допомогою агентів сполучення, як описано вище, можуть бути оброблені далі відповідними амінами формули NHR^4R^7 , де R^4 та R^7 мають вказані вище значення, з утворенням сполуки формули (I), де Y позначає NR^7 , а всі інші символи мають вказані вище значення.

Ще інший варіант втілення даного винаходу передбачає нову проміжну сполуку формули (IIIa)



її похідні, її аналоги, її таутомерні форми, її стереоізмери, її солі, її сольвати, де R^5 позначає гідроген або заміщену чи незаміщену групу, вибрану з алкільної, алкенільної, циклоалкільної, циклоалкілалкільної, арильної чи арилалкільної груп; n та m є цілими числами в інтервалі 0 - 6; Ar позначає заміщені чи незаміщені групи, вибрані з дво-валентного фенілену, нафтилену, піридилу, хіноліну, бензофурилу, дигідробензофурилу,

бензопіранілу, дигідробензопіранілу, індолілу, індолінілу, азаіндолілу, азаіндолінілу, піразолілу, бензотіазолілу, бензоксазолілу і т.п.; X позначає $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$ або X позначає зв'язок; R^6 позначає заміщену чи незаміщену групу, вибрану з арилоксикарбонілу, арилалкоксикарбонілу, алкіл карбонілоксигрупи, алкоксикарбоніламіногрупи, арилоксикарбоніламіногрупи, арилалкоксикарбоніламіногрупи, флуоренілметоксикарбонілу (Fmoc), флуоренілметоксикарбоніламіногрупи (N-Fmoc), OSO_2R^8 , $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, NR^8COOR^9 , $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, $\text{NR}^8\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{CSNR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{SOR}^8$, $-\text{SR}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{OR}^8$, $-\text{COOR}^9$, $-\text{COR}^9$ чи $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, де R^8 , R^9 та R^{10} можуть бути однаковими чи різними і незалежно позначають гідроген або заміщений чи незаміщений алкіл, арил, арилалкіл, алкоксикарбоніл чи арилалкоксикарбоніл; R^8 та R^9 , коли вони знаходяться на атомі нітрогену, можуть разом утворювати 5- чи 6-членну циклічну структуру, що містить атоми карбону та один чи кілька гетероатомів, вибраних з кисню, сульфуру чи нітрогену, або R^6 позначає гідроген, якщо R^{13} знаходиться у положенні 3 фенільного кільця і не позначає гідроген.

R^{13} позначає гідроген, галоген, нітрогрупу, ціаногрупу, аміногрупу, галоїдалкіл, гідроксил або заміщену чи незаміщену групу, вибрану з лінійного чи розгалуженого ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$)-алкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, одновалентного гетероциклічного радикала, алкоксигрупи, моноалкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, алкоксикарбонілу, арилоксикарбонілу, арилалкоксикарбонілу, арилоксигрупи, арилалкоксигрупи, алкілкарбонілоксигрупи, алкоксикарбоніламіногрупи, арилоксикарбоніламіногрупи, арилалкоксикарбоніламіногрупи, флуоренілметоксикарбонілу (Fmoc), флуоренілметоксикарбоніламіногрупи (N-Fmoc), $-\text{OSO}_2\text{R}^8$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, NR^8COOR^9 , $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, $\text{NR}^8\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{CSNR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{SOR}^8$, $-\text{SR}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{OR}^8$, $-\text{COOR}^9$, $-\text{COR}^9$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, де R^8 , R^9 та R^{10} можуть бути однаковими чи різними і незалежно позначають гідроген або заміщений чи незаміщений алкіл, арил, арилалкіл, алкоксикарбоніл чи арилалкоксикарбоніл; R^8 та R^9 , коли вони знаходяться на атомі нітрогену, можуть разом утворювати 5- чи 6-членну циклічну структуру, що містить атоми карбону та один чи кілька гетероатомів, вибраних з кисню, сульфуру чи нітрогену.

Замісники груп, представлених Ar , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} та R^{13} , мають значення, вказані для сполуки формули (I).

m позначає ціле число від 0 до 6, і n позначає ціле число від 0 до 6.

За ще іншим варіантом втілення даного винаходу, сполука формули (IIIa), де R^5 позначає гідроген; X позначає $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$; або X позначає зв'язок; m дорівнює 0, Ar позначає феніл, а всі інші символи мають вказані вище значення, може бути одержана у спосіб, описаний на Схемі III нижче:

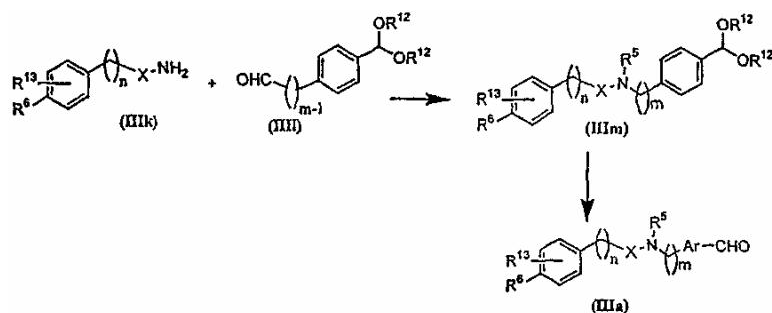


Схема III

Реакція сполуки формули (IIIk), де всі символи визначені вище, зі сполукою формули (III I), де R^{12} позначає гідроген чи (C_1-C_6)-алкільну групу, з утворенням сполуки формули (IIIim), у якій всі символи мають вказані вище значення, може бути проведена у дві стадії - першою стадією є утворення іміну, а потім відновлення. Утворення іміну може бути проведене у розчинниках, таких як MeOH, EtOH, i-PrOH і т.п. Реакція може бути проведена у присутності промотора, такого як NaOAc, KOAc і т.п. чи їхніх сумішей. Температура реакції може змінюватися в інтервалі від кімнатної температури до температури кипіння зі зворотним холодильником використаного розчинника. Час реакції може складати від 2 год. до 24 год., краще, від 2 год. до 12 год.

Імін може бути також одержаний за реакцією сполуки загальної формули (IIIk) зі сполукою формули (III I) з використанням розчинників, таких як CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, хлорбензол, бензол, ТГФ, у присутності каталізатора, такого як п-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, TFA, $TfOH$, $BF_3 \cdot OEt_2$ і т.п. Реакція може також бути проведена у присутності активованихмолекулярних сит. Температура реакції може змінюватися в інтервалі від $10^\circ C$ до $100^\circ C$, краще, в інтервалі від $10^\circ C$ до $60^\circ C$. Час реакції може складати від 1 год. до 48 год.

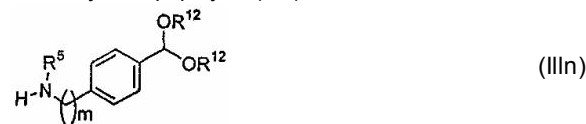
Іміновий продукт, одержаний, як описано вище, може бути відновлений за допомогою $Na(CN)BH_3 \cdot HCl$ (див.: Hutchins, R. O. et al., J. Org. Chem. 1983, 48, 3433), $NaBH_4$, H_2-Pd/C , $Hr-Pt/C$, $Hr-Rh/C$ і т.п. у розчинниках, таких як метанол, етанол і т.п.

Гідроліз сполуки формули (IIIim), у якій всі символи мають вказані вище значення, з утворенням сполуки формули (IIIa), може бути проведений у присутності основи чи кислоти, причому вибір основи чи кислота не є критичним. Можуть бути використані такі основи, як гідроксиди металів, наприклад, NaOH чи KOH, у водному розчиннику чи кислотах, таких як водна HCl чи TFA у розчинниках, таких як CH_2Cl_2 , ТГФ, ацетон, метанол, етанол, пропанол, вода і т.д. Реакція може бути проведена в інтервалі температур від $0^\circ C$ до температури кипіння зі зворотним холодильником використаного розчинника, краще, в інтервалі температур від $0^\circ C$ до температури кипіння зі зворотним холодильником використаного розчинника. Тривалість реакції може змінюватися від 0,25 до 48 год.

За ще іншим варіантом втілення даного винаходу, сполука формули (IIIa), де R^5 позначає гідроген чи алкільну групу, m дорівнює 0, а всі інші символи мають вказані вище значення, може бути одержана у спосіб, який включає проведення реакції сполуки формули (IIIg)



де всі символи мають вказані вище значення, зі сполукою формули (IIIin)



де R^{12} позначає гідроген чи алкільну групу, і R^5 має вказані вище значення, m позначає ціле число в інтервалі 0 - 6.

Реакція сполуки формули (IIIg) зі сполукою формули (IIIin) може бути проведена у присутності розчинників, таких як ТГФ, ДМФ, ДМСО, DME, толуол, бензол, ацетон, ацетонітрил і т.п. чи їхніх сумішей. Реакція може бути проведена у інертній атмосфері, яку підтримують шляхом використання інертних газів, таких як N_2 , Ar, He і т.п. Реакція може бути проведена у присутності основи, такої як K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaH і т.п. чи їхніх сумішей. Температура реакції може змінюватися в інтервалі від $20^\circ C$ до $120^\circ C$, краще, в інтервалі $30^\circ C$ - $80^\circ C$. Тривалість реакції може змінюватися від 1 до 24 годин, краще, від 1 до 12 годин.

Проміжна сполука (IIIf) за даним винаходом та спосіб її одержання є предметом нашої [заявки РСТ №РСТ/В02/04274].

Передбачається, що в будь-якій із зазначених вище реакцій, будь-яка реакційноздатна група у молекулі субстрата може бути захищена згідно до звичайної хімічної практики. Придатними захисними групами у будь-якій із згаданих вище реакцій є трет-бутилдиметилсиліл, метоксиметил, трифенілметил, бензилоксикарбоніл, ТНР і т.д. для захисту гідроксильної чи фенольної гідроксильної групи; н-Вос, н-Cbz, N-Fмос, бензофенонімін і т.д., для захисту аміногрупи чи аніліногрупи, ацетальний захист для альдегіду, кетальний захист для кетону і т.п. Способи утворення та видалення таких захисних груп є звичайними способами, які залежать від молекули, що потребує захисту.

Фармацевтично прийнятні солі одержують шляхом проведення реакції сполуки формули (I) з

1 - 4 еквівалентами основи, такої як гідроксид натрію, метоксид натрію, гібрид натрію, гідроксид калію, т-бутоксид калію, гідроксид кальцію, гідроксид магнію і т.п., у розчинниках, таких як діетиловий ефір, ТГФ, метанол, т-бутанол, діоксан, ізопропанол, етанол і т.д. Можуть бути використані суміші розчинників. Можуть бути використані також органічні основи, такі як лізин, аргінін, діетаноламін, холін, гуанідин, трометамін та їхні похідні і т.д. За іншим варіантом, у належних випадках одержують кислотну-адитивні солі шляхом обробки кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, азотна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, п-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, оцтова кислота, лимонна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, саліцилова кислота, оксинафтоїна кислота, аскорбінова кислота, пальмітинова кислота, бурштинова кислота, бензойна кислота, бензолсульфонова кислота, винна кислота і т.п., у розчинниках, таких як етилацетат, діетиловий ефір, спирти, ацетон, ТГФ, діоксан і т.д. Можуть бути використані також суміші розчинників.

Стереоізомери сполук, що утворюють частину даного винаходу, можуть бути одержані шляхом використання у способі, якщо це можливо, реагентів у формі окремих енантіомерів, або шляхом проведення реакції у присутності реагентів чи каталізаторів у формі їхніх окремих енантіомерів, або шляхом розділення суміші стереоізомерів звичайними методами. Деякі з кращих методів включають використання мікробного розділення, розділення діастереомерних солей, утворених з хіральними кислотами, такими як мигдалева кислота, камфорсульфонова кислота, винна кислота, молочна кислота і т.п., якщо це можливо, або з хіральними основами, такими як бруцин, алкалоїди хінного дерева та їхні похідні і т.п. Звичайно використовувані методи описані [Jacques et al. у книзі "Enantiomers, Racemates and Resolution" (Wiley Interscience, 1981)]. Конкретніше, сполука формули (I), де YR^{10} позначає OH, може бути перетворена на 1:1 суміш діастереомерних амідів шляхом обробки хіральними амінами, амінокислотами, аміноспиртами, похідними від амінокислот; для перетворення кислоти на амід можуть бути використані звичайні умови реакції; діастереомери можуть бути розділені за допомогою фракційної кристалізації чи хроматографії, і стереоізомери сполуки формули (I) можуть бути одержані шляхом гідролізу чистого діастереомерного амиду.

Різні поліморфи сполуки загальної формули (I), що утворюють частину даного винаходу, можуть бути одержані шляхом кристалізації сполуки формули (I) в різних умовах. Наприклад, використовують для перекристалізації звичайно використовувані розчинники чи їхні суміші; проводять кристалізацію при різних температурах; використовують різні режими охолодження, від дуже швидкого до дуже повільного охолодження під час кристалізації. Поліморфи можуть бути одержані також шляхом нагрівання чи плавлення сполуки з наступним поступовим чи швидким охолодженням. Присутність поліморфів може бути визначена методами твердофазової ЯМР-

спектроскопії, ІЧ-спектроскопії, диференційної скануючої калориметрії, порошкової рентгенівської дифракції чи іншими подібними методами.

Даний винахід пропонує фармацевтичну композицію, що містить сполуки загальної формули (I), визначеної вище, їхні похідні, їхні аналоги, їхні таутомерні форми, їхні стереоізомери, їхні поліморфи, їхні фармацевтично прийнятні солі чи їхні фармацевтично прийнятні сольвати у комбінації із звичайними фармацевтично застосовними носіями, розріджувачами і т.п., придатну для лікування та/або профілактики хвороб, таких як гіпертензія, ішемічна хвороба серця, атеросклероз, інсульт, периферичні судинні захворювання та споріднені розлади. Ці сполуки є придатними для лікування сімейної гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії, зниження атерогенних ліпопротеїдів, VLDL та LDL.

Сполуки за даним винаходом можуть бути використані для лікування деяких • ниркових захворювань, включаючи гломерулонефрит, гломерулосклероз, нефротичний синдром, гіпертензивний нефросклероз, нефропатію. Сполуки загальної формули (I) є також придатними для лікування/профілактики інсулінорезистентності (діабет типу II), порушеної толерантності до глюкози, лептинорезистентності, дисліпідемії, розладів, пов'язаних із синдромом X, таких як гіпертензія, ожиріння, інсулінорезистентність, ішемічна хвороба серця, та інших серцево-судинних розладів.

Сполуки за даним винаходом можуть також бути корисними як інгібітори альдозоредуктази, для поліпшення пізнавальних функцій при деменції, як запальні агенти, для лікування діабетичних ускладнень, розладів, пов'язаних з активацією ендотеліальних клітин, псоріазу, синдрому полікістозних яєчників (PCOS), запальних хвороб кишечника, остеопорозу, міотонічної дистрофії, панкреатиту, ретинопатії, артеріосклерозу, ксантоми та для лікування раку.

Сполуки за даним винаходом є придатними для лікування та/або профілактики вказаних вище хвороб у комбінації/супутно з одним чи кількома інгібіторами HMG CoA-редуктази; інгібіторами всмоктування холестерину; засобами для лікування ожиріння; засобами для лікування ліпопротеїдних розладів; гіпоглікемічними агентами: інсуліном; бігуанідом; сульфонілсечовиною; тіазолідиндіоном; подвійними агоністами PPAR α та у чи їхньою сумішшю. Сполуки за даним винаходом у комбінації з інгібіторами HMG CoA-редуктази, інгібіторами всмоктування холестерину, засобами для лікування ожиріння, гіпоглікемічними агентами можуть вводитися одночасно чи протягом такого періоду часу, щоб забезпечити їхню синергічну дію.

Даний винахід пропонує також фармацевтичну композицію, яка містить сполуки загальної формули (I), визначеної вище, їхні похідні, їхні аналоги, їхні таутомерні форми, їхні стереоізомери, їхні поліморфи, їхні фармацевтично прийнятні солі чи їхні фармацевтично прийнятні сольвати та один чи кілька інгібіторів HMG CoA-редуктази; інгібіторів всмоктування холестерину; засобів проти ожиріння; засобів для лікування ліпопротеїдних розладів; гіпоглікемічних агентів; інсулін; бігуанід; сульфоні-

лсечовину, тіазолідиндіон; подвійні PPAR α та у чийн суміш у комбінації із звичайними фармацевтично застосовними носіями, розріджувачами і т.п.

Фармацевтична композиція може знаходитися у звичайно застосовуваних формах, таких як таблетки, капсули, порошки, сиропи, розчини, суспензії і т.п., може містити смакові агенти, підсолоджувачі і т.д. у придатних твердих чи рідких носіях чи розріджувачах, чи у придатному стерильному середовищі для утворення розчинів чи суспензій для ін'єкцій. Такі композиції типово містять від 1 до 20%, краще, від 1 до 10% мас., активної сполуки, а решта композиції складається з фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів чи розчинників.

Придатні фармацевтично прийнятні носії включають тверді наповнювачі чи розріджувачі та стерильні водні чи органічні розчини. Активний інгредієнт входить до складу таких фармацевтичних композицій у кількості, достатній для забезпечення бажаної дози в указаному вище інтервалі значень. Так, для орального введення, сполука формули (I) може бути поєднана з придатним твердим чи рідким носієм чи розріджувачем з утворенням капсул, таблеток, порошків, сиропів, розчинів, суспензій і т.п. Фармацевтичні композиції можуть, якщо бажано, містити додаткові компоненти, такі як смакові агенти, підсолоджувачі, ексципієнти і т.п. Для парентерального введення, сполуки можуть бути поєднані зі стерильним водним чи органічним середовищем для одержання розчинів чи суспензій для ін'єкцій. Наприклад, можуть бути використані розчини у кунжутній чи арахісовій олії, водному пропіленгліколі і т.п., а також водні розчини водорозчинних фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей чи солей основних форм сполук. У розчинах для ін'єкцій можуть також бути використані водні розчини з активними інгредієнтом, розчинені у полігідроксилованій рициновій олії. Розчини для ін'єкцій, виготовлені у такий спосіб, можуть бути потім введені внутрішньовенно, внутрішньочеревинно, підшкірно чи внутрішньом'язово, причому кращим для людей є внутрішньом'язове введення.

Для назального введення, препарат може містити сполуки за даним винаходом, розчинені чи суспендовані у рідкому носії, зокрема, у водному носії, для аерозольного застосування. Носій може містити добавки, такі як солубілізатори, наприклад, пропіленгліколь, поверхнево-активні речовини, засоби, що посилюють всмоктування, такі як лецитин (фосфатидилхолін) чи циклодекстрин, або консерванти, такі як парабени.

Особливо придатними для будь-якого орального застосування є таблетки, драже чи капсули, що містять зв'язуючий носій на основі тальку та/або вуглеводу і т.п. Краще, носії для таблеток, драже чи капсул включають лактозу, кукурудзяний крохмаль та/або картопляний крохмаль. У випадках, коли може бути застосований підсолоджений носій, можуть бути використані сироп чи еліксир.

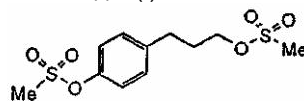
Сполуку (сполуки) формули (I), визначеної вище, клінічно вводять ссавцям, включаючи людину, оральним чи парентеральним шляхами. Кращим є введення оральним шляхом, як більш зручне та таке, що дозволяє уникнути болю та

подрознення, можливих при ін'єкції. Однак, якщо пацієнт не може проковтнути лікарський засіб або при порушеному всмоктуванні після орального введення, наприклад, внаслідок хвороби чи іншої аномалії, лікарський засіб має бути введений парентерально. При будь-якому шляху введення, дозу, що знаходиться в інтервалі від близько 0,01 до близько 100мг/кг ваги тіла суб'єкта на добу, чи, краще, від близько 0,01 до близько 50мг/кг ваги тіла на добу, вводять як разову чи кратні дози. Однак, оптимальну схему дозування для кожного суб'єкта, що отримує лікування, визначає особа, відповідальна за лікування, причому звичайно спочатку вводять менші дози, які потім поступово збільшують для визначення найбільш придатної дози.

Сполуки за даним винаходом знижують рівень цукру крові у довільний момент часу, тригліцериди, загальний холестерин, LDL, VLDL і підвищують HDL за агоністичним механізмом. Це можна продемонструвати експериментами на тваринах як *in vitro*, так і *in vivo*.

Винахід пояснюється детальніше у наведених нижче прикладах, які даються лише для ілюстрації і тому не повинні тлумачитися як такі, що обмежують обсяг винаходу.

Синтез 1 4-(3-Метансульфонілоксипропіл)фенілметансульфонат Стадія (i)



До суспензії ЛАН (22,1г, 2,5екв., 583ммоль) у сухому ТГФ (1,0л), додають по краплях розчин метил-3-(4-гідроксифеніл)пропіонату (21г, 1,0екв., 116ммоль) у ТГФ (50мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником протягом 4 - 5год. її доопрацьовують шляхом гасіння надлишком етилацетату з наступним доданням води (23мл), 15%-ного водн. NaOH (23мл) та води (70мл) при контрольованому перемішуванні та підтримуванні кімнатної температури. До доопрацьованої суміші додають конц. HCl для доведення рН до 7,0. Потім її фільтрують крізь целіт та промивають етилацетатом. Об'єднаний фільтрат осушають (Na₂SO₄) та конденсують. Одержаний залишок піддають хроматографії (етилацетат/гексани), одержуючи 3-(4-гідроксифеніл)пропанол (17г, 100%) у вигляді білої твердої речовини.

Т.пл.: 52-54°C.

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δ : 1,78-1,86 (м, 2H); 2,63 (т, J=7,9Гц, 2H); 3,67 (т, J=6,3Гц, 2H); 6,74 (д, J=8,8Гц, 2H); 7,05 (д, J=8,8Гц, 2H). ІЧ (чиста речовина) cm^{-1} : 3485, 3029, 2940, 1505. Маса m/z (CI) (хімічна іонізація): 152 [M+1].

Стадія (ii)

До розчину 3-(4-гідроксифеніл)пропанолу (17г, 1,0екв., 111,8ммоль), одержаного на стадії (i), та триетиламіну (93,3мл, 6,0екв., 670,8ммоль) у ДХМ (550мл) додають по краплях метансульфонілхлорид (26мл, 3,0екв., 335,4ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16год., після чого її доопрацьовують

шляхом розведення надлишком ДХМ та промивання органічного шару розв. HCl, водою та розсоллом. Органічний шар осушають (Na₂SO₄) та концентрують. Бажаний продукт очищують з сирової маси перекристалізацією з діізопропілового ефіру. Решту маточного розчину конденсують та піддають хроматографії (етилацетат/гексани), одержуючи додаткову кількість бажаної сполуки (загальний вихід 20,8г, 61%) у вигляді білої твердої речовини.

Т.пл.: 60-62°C.

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 2,00-2,18 (м, 2Н); 2,77 (т, J=7,8Гц, 2Н); 3,00 (с, 3Н); 3,13 (с, 3Н); 4,23 (т, J=6,3Гц, 2Н); 7,22 (ароматичне ядро, 4Н);

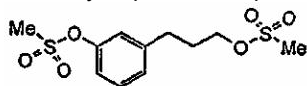
ІЧ (чиста речовина) см⁻¹: 3029, 2935, 1504.

Маса m/z (CI): 309 [M+1].

Синтез 2

3-(3-

Метансульфонілоксипропіл)фенілметансульфонат



Одержують за типовою процедурою Синтезу 1.

Стадія (i)

3 метил-3-гідроксифенілпропіонату одержують 3-(3-гідроксифеніл)пропанол у вигляді рідкої маси (100%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,80-1,88 (м, 2Н); 2,64 (т, J=7,9Гц, 2Н); 3,49 (шир.с, -ОН); 3,67 (т, J=6,5Гц, 2Н); 6,65-6,76 (ароматичне ядро, 3Н); 7,09-7,17 (ароматичне ядро, 1Н).

ІЧ (чиста речовина) см⁻¹: 3353, 2932, 2859, 1590. Маса m/z (CI): 152 [M+1].

Стадія (ii)

3 3-(3-гідроксифеніл)пропанолу (900мг, 1,0екв., 5,92ммоль), одержаного на стадії (i), одержують 3-(3-метансульфонілоксипропіл)фенілметансульфонат (52%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл.: 60-62°C.

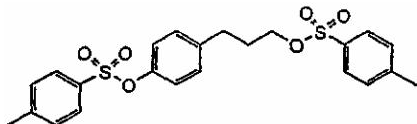
¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 2,00-2,18 (м, 2Н); 2,79 (т, J=7,8Гц, 2Н); 3,00 (с, 3Н); 3,15 (с, 3Н); 4,22 (т, J=6,4Гц, 2Н); 7,10-7,20 (ароматичне ядро, 3Н); 7,21-7,40 (м, 1Н). ІЧ (чиста речовина) см⁻¹: 3030, 2941, 1586.

Маса m/z (CI): 309 [M+1].

Синтез 3

4-(3-(Толуол-4-

сульфонілокси)пропіл)фенілтолуол-4-сульфонат



До розчину 3-(4-гідроксифеніл)пропанолу (2,5г, 1,0екв., 16,44ммоль), одержаного на стадії (i) Синтезу 1 у ДХМ (82мл) та триетиламіні (11,4мл, 5,0екв., 82,2ммоль), додають по краплях толуол-4-сульфонілхлорид (9,4г, 3,0екв., 49,3ммоль) при 0°C Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16год., після чого її доопрацьовують шляхом розведення надлишком ДХМ та промивання органічного шару водою та розсоллом. Сировий залишок, одержаний після сушіння

(Na₂SO₄) та конденсування, піддають хроматографії (етилацетат/гексани), одержуючи бажану сполуку (5,1г, 67,7%) у вигляді в'язкої рідини.

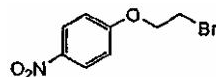
¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,90 (квінтет, J=7,9Гц, 2Н); 2,44 (с, 6Н); 2,61 (т, J=6,8Гц, 2Н); 3,98 (т, J=6,3Гц, 2Н); 6,83 (д, J=8,8Гц, 2Н); 6,97 (д, J=8,8Гц, 2Н); 7,32 (т, J=7,5Гц, 2Н); 7,67 (д, J=8,3Гц, 2Н); 7,76 (д, J=8,3Гц, 2Н).

ІЧ (чиста речовина) см⁻¹: 2926, 1597, 1502, 1364.

Маса m/z (CI): 461 [M+1].

Синтез 4

2-(4-Нітрофенокси)етилбромід



Суміш 4-нітрофенолу (1,0г, 1,0екв., 7,19ммоль), 1,2-диброметану (3,85мл, 6,0екв., 43,1ммоль) та безводного K₂CO₃ (3,0г, 3екв., 21,5ммоль) у сухому ацетоні (36мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 16год. Реакційну суміш фільтрують і фільтрат конденсують. Конденсовану масу знов розчиняють у етилацетаті та промивають водн. розчином бікарбонату натрію. Органічний шар осушають (Na₂SO₄ конденсують і залишок піддають хроматографії з використанням етилацетату та гексанів, одержуючи названу у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (540мг, 32%).

Т.пл.: 168°C.

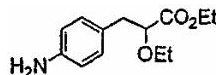
¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 3,67 (т, J=6,1Гц, 2Н); 4,38 (т, J=6,1Гц, 2Н); 6,97 (д, J=8,7Гц, 2Н); 8,20 (д, J=8,7Гц, 2Н).

ІЧ (чиста речовина) см⁻¹: 2925, 1592, 1511, 1330.

Маса m/z (CI): 245 [M(⁷⁹Br)], 246 [M(⁷⁹Br)+1], 247 [M(⁸¹Br)], 248 [M(⁸¹Br)+1].

Синтез 5

Етил-2-етокси-3-(4-амінофеніл)пропіонат



Стадія (i)

Готують сіль Віттіга з триетил-2-етоксифосфоноацетату (26,5г, 1,5екв., 99,3ммоль) та NaH (50% у маслі) (5,3г, 2екв., 132,4ммоль) у ТГФ (350мл) при 0°C. Додають до неї порціями твердий 4-нітробензальдегід (10г, 1екв., 66,2ммоль) при 0°C і одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 16год. Реакційну суміш розводять етилацетатом та промивають водним NH₄Cl. Сировий продукт містить етил-п-нітро-2-етоксицинамат у формі Z- та E-стереоізомерів (11г).

Стадія (ii)

Етил-п-нітро-2-етоксицинамат, одержаний на стадії (i), гідрують з використанням 10% Pd-C - H₂ (414кПа) (60psi) (11г) у етилацетаті (150мл) при кімнатній температурі та піддають хроматографії з використанням етилацетату/гексану, одержуючи названу у заголовку сполуку у вигляді в'язкої маслянистої рідини (9,41г, 60%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,16 (т, J=7,0Гц, 3Н); 1,22 (т, J=7,0Гц, 3Н); 2,90 (д, J=6,3Гц, 2Н); 3,30 (шир.с, 2Н, NH₂); 3,35 (м, 1Н); 3,55 (м, 1Н),

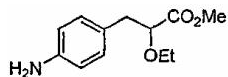
3,94 (т, J=6,3Гц, 1H), 4,15 (кв. J=7,0Гц, 2H), 6,62 (д, J=8,3Гц, 2H), 7,03 (д, J=8,0Гц, 2H).

ІЧ (чиста речовина) cm^{-1} : 3372, 1738.

Маса m/z (CI): 238 (M+1), 192 (M - OC_2H_5).

Синтез 6

Метил-2-етокси-3-(4-амінофеніл)пропіонат



Стадія (i)

Готують сіль Віттіга з триетил-2-етоксифосфоноацетату (34,3мл, 2екв., 132ммоль) та NaH (50% у маслі) (6,28г, 2екв., 132ммоль) у ТГФ (350мл) при 0°C. Додають до неї твердий п-нітробензальдегід (10г, 1екв., 66ммоль) порціями при 0°C. Одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 16год. Реакційну суміш розводять етилацетатом та промивають водним NH_4Cl . Сировий продукт містить етил-п-нітро-2-етоксицинамат у формі Z- та E- стереоізомерів (15г, 86%).

Стадія (ii)

Сирову сполуку (15г, 1екв., 56,6ммоль), одержану на стадії (i), розчиняють у метанолі (250мл). Додають до неї формиат амонію (35,6г, 10екв., 566ммоль) та 10% Pd-C (40г) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16год. Каталізатор відокремлюють на фільтрі і фільтрат конденсують на обертовому випарнику. Залишок розводять етилацетатом та промивають водою і розсоллом. Сирову масу піддають хроматографії, одержуючи етил-2-етокси-п-аміноцинамат у формі (E)- та (Z)-ізомерів (10г, 75%).

Стадія (iii)

Етил-2-етокси-п-аміноцинамат (10г, 1екв., 42,5ммоль), одержаний на стадії (ii), обробляють магнієм (20,4г, 20екв., 850ммоль) та сухим метанолом (500мл). Реакційну суміш нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником протягом 2-3год., та залишають при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 16год. Реакційну суміш розводять етилацетатом та гасять холодним водним хлоридом амонію. Органічний шар промивають водою та розсоллом. Залишок піддають хроматографії з використанням етилацетату та гексану, одержуючи названу у заголовку сполуку у вигляді в'язкої рідини (8,06г, 80%).

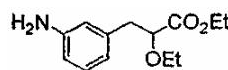
^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3): δ 1,64 (т, J=6,8Гц, 3H), 2,90 (д, J=6,3Гц, 2H), 3,22-3,42 (м, 1H), 3,42-3,65 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,96 (т, J=6,8Гц, 1H), 6,61 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,00 (д, J=8,3Гц, 2H).

ІЧ (чиста речовина) cm^{-1} : 3350 (шир.), 1735.

Маса m/z (CI): 224 [M+1]

Синтез 7

Етил-2-етокси-3-(3-амінофеніл)пропіонат



Починаючи з 3-нітробензальдегіду та використовуючи типову процедуру Синтезу 5, одержують названу у заголовку сполуку у вигляді в'язкої маслянистої рідини (60% для двох стадій).

^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3): δ 1,17 (т, J=7Гц, 3H); 1,22 (т, J=7Гц, 3H); 2,91 (д, J=6,7Гц, 2H); 3,30-3,48 (м, 1H); 3,48-3,62 (м, 1H); 4,00 (т, J=6,7Гц, 1H); 4,17

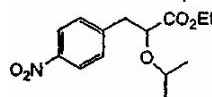
(кв, J=7Гц, 2H); 6,50-6,70 (ароматичне ядро, 3H); 7,06 (т, J=7,5Гц, 1H).

ІЧ (чиста речовина) cm^{-1} : 3374, 2978, 1738, 1606.

Маса m/z (CI): 238 [M+1].

Синтез 8

Етил-2-ізопропокс-3-(4-нітрофеніл)пропіонат



Стадія (i)

4-Нітрофенілаланін (5г, 1екв., 23,788ммоль) додають порціями до розчину сухого етанолу (50мл) та тіонілхлориду (5мл) при -5°C. Суміш перемішують при цій температурі протягом ще години, а потім перемішують при кімнатній температурі протягом 16год. Реакційну суміш конденсують на обертовому випарнику, піддають азеотропній перегонці з толуолом, а потім висушують за допомогою високовакуумної помпи, одержуючи хлористоводневу сіль етилового складного ефіру 4-нітрофенілаланіну у вигляді білої твердої речовини (кількісний вихід).

Стадія (ii)

Хлористоводневу сіль етилового складного ефіру 4-нітрофенілаланіну (2г, 1,0екв., 7,28ммоль), одержану на стадії (i), розчиняють у етилацетаті (150мл). Додають до неї Na_2CO_3 (386мг, 0,5екв., 3,64ммоль) і перемішують протягом 15хв. Реакційну суміш промивають водн. NaHCO_3 . Органічний шар осушають кімнатній температурі протягом 3-4год. Бажаний продукт виділяють після фільтрації реакційної суміші та концентрування фільтрату при зниженому тиску. Хроматографія на колонці сирової маси з використанням етилацетату та гексанів дає бажану сполуку етил-2-ізопропокс-3-(4-амінофеніл)пропіонат (1,16г, загальний вихід 86%).

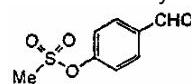
^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3): δ 0,97 (д, J=5,8Гц, 3H), 1,15 (д, J=5,8Гц, 3H), 1,23 (т, J=7,0Гц, 3H), 2,80-2,95 (м, 2H), 3,49 (квінтет, 1H), 3,98 (дд, J=8,1 та 5,7Гц, 1H), 4,16 (кв, J=7,0Гц, 2H), 6,61 (д, J=8,3Гц, 2H), 7,03 (д, J=8,3Гц, 2H).

ІЧ (чиста речовина) cm^{-1} : 3455, 3371, 2975, 2929, 1737, 1626, 1519.

Маса m/z (CI): 252 [M+1].

Синтез 10

4-Метансульфонілоксибензальдегід



Суміш 4-гідроксибензальдегіду (5,0г, 1,0екв., 40,98ммоль), безводного K_2CO_3 (17г, 3екв., 123ммоль) та метансульфонілхлориду (4,76мл, 1,5екв., 61,37ммоль) у сухому ДМФ (200мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 16год. Реакційну суміш розводять етилацетатом (200мл) та промивають водою і розсоллом. Органічний шар осушають (Na_2SO_4), конденсують, і одержаний залишок піддають хроматографії з використанням етилацетату та гексанів, одержуючи названу у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (2,0г, 25%).

Т.пл.: 60-62°C.

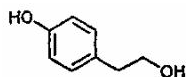
^1H ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ : 3,21 (с, 3H); 7,45 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 2H); 7,95 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 2H); 10,01 (с, 1H).

ІЧ (чиста речовина) cm^{-1} : 3024, 2932, 1701, 1591, 1502.

Маса m/z (CI): 201 [M+1].

Синтез 11

2-(4-Гідроксифеніл)-1-етанол



Розчин метил-2-(4-гідроксифеніл)ацетату (3,0г, 18,07ммоль) у ТГФ (20мл) додають до перемішуваної суспензії ЛАН (0,89г, 23,49ммоль) у ТГФ (20мл) при 0°C . Перемішування продовжують при кімнатній температурі протягом 4год. Надлишок ЛАН гасять насиченим розчином Na_2SO_4 і осад, що утворюється, збирають на фільтрі. Фільтрат екстрагують етилацетатом і органічний екстракт промивають розсоллом, осушають (Na_2SO_4) та упарюють до сухого залишку. Очищення на колонці з використанням 50% етилацетату-петролейного ефіру дає названу у заголовку сполуку (1,1г, 44%) у вигляді білої твердої речовини.

Т.пл.: $88-92^\circ\text{C}$.

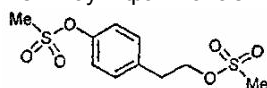
^1H ЯМР (200МГц, $\text{CDCl}_3+\text{DMCO}-d_6$): δ 2,75 (т, $J=7,1\text{Гц}$, 2H); 3,75 (т, $J=6,3\text{Гц}$, 2H); 6,75 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H); 7,03 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H).

Маса m/z (CI): 138 [M].

Синтез 12

4-(2-

Метилсульфонілоксіетил)фенілметансульфонат



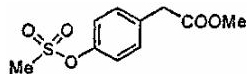
Названу у заголовку сполуку (2г, 94%) одержують з 2-(4-гідроксифеніл)-1-етанолу (1,0г, 7,25ммоль), одержаного у Синтезі 11, у ДХМ (20мл) з використанням триетиламіну (2,52мл, 16,1ммоль) та метансульфонілхлориду (0,83мл, 15,9ммоль) при кімнатній температурі протягом 2год. у відповідності до процедури, аналогічної до описаної у Синтезі 1, стадія (ii).

^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3): δ 2,91 (с, 3H); 3,08 (т, $J=6,8\text{Гц}$, 2H); 3,15 (с, 3H); 4,42 (т, $J=6,8\text{Гц}$, 2H); 7,20-7,34 (м, 4H).

Маса m/z (CI): 199 [M - OSO_2Me].

Синтез 13

Метил-2-(4-метилсульфонілоксифеніл)ацетат



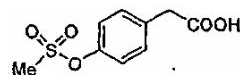
Названу у заголовку сполуку (1,7г, 77%) одержують з метил-2-(4-гідроксифеніл)ацетату (1,5г, 9,04ммоль) у ДХМ (20мл) з використанням триетиламіну (3,14мл, 22,59ммоль) та метансульфонілхлориду (0,84мл, 10,84ммоль) при кімнатній температурі протягом 2год. у відповідності до процедури, аналогічної до описаної у Синтезі 1, стадія (ii).

^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3): δ 3,14 (с, 3H); 3,64 (с, 2H); 3,71 (с, 3H); 7,24 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 2H); 7,34 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 2H).

Маса m/z : 244 [M].

Синтез 14

2-(4-Метилсульфонілоксифеніл)оцтова кислота



До розчину метил-2-(4-метилсульфонілоксифеніл)ацетату (0,95г, 3,89ммоль), одержаного у Синтезі 13, у метанолі (10мл) додають Na_2CO_3 (2,06г, 19,48ммоль) у воді (5мл) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24год. Метанол упарюють і залишок розводять у воді та промивають етилацетатом для видалення з нього домішок, якщо вони є. Водний шар підкислюють до pH -2, після чого виділяють названу у заголовку сполуку (0,55г, 61,4%) у вигляді білої твердої речовини.

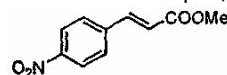
Т.пл.: $158-162^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (200МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 3,32 (с, 3H); 3,62 (с, 2H); 7,28 (д, $J=8,9\text{Гц}$, 2H); 7,37 (д, $J=8,6\text{Гц}$, 2H).

Маса m/z (CI): 231 [M+1]; 230 [M].

Синтез 15

Метил-4-нітроцінамат



Розчин 4-нітрокоричної кислоти (3г, 15,54ммоль) у метанолі (50мл) охолоджують до 10°C , повільно додають конц. H_2SO_4 (1мл), а потім нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником протягом 30год. Метанол упарюють при зниженому тиску. Додають до залишку етилацетат (150мл) і розчин промивають водою, насич. розчином NaHCO_3 , водою та розсоллом, відповідно. Органічний шар осушають (Na_2SO_4) та упарюють, одержуючи названу у заголовку сполуку (3г, 93%) у вигляді білуватої твердої речовини.

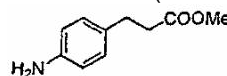
Т.пл.: $158-160^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3): δ 3,84 (с, 3H); 6,56 (д, $J=15,9\text{Гц}$, 1H); 7,64-7,78 (м, 3H); 8,25 (д, $J=8,9\text{Гц}$, 2H).

Маса m/z (CI): 208 [M+1]; 194 [M - CH_3].

Синтез 16

Метил-3-(4-амінофеніл)пропіонат



До розчину метил 4-нітроцінамату, одержаного у Синтезі 15 (1,5г, 7,25ммоль), у діоксані (25мл) додають 10% Pd-C (0,6г) та підрують при кімнатній температурі при 414кПа (60psi) протягом 20год. Реакційну суміш фільтрують крізь целіт та концентрують при зниженому тиску. Сировий залишок очищують хроматографією на колонці з використанням 50% EtOAc-петролейного ефіру, одержуючи чисту названу у заголовку сполуку (1,07г, 82,5%) у вигляді білуватої твердої речовини.

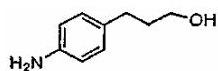
Т.пл.: $142-144^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3): δ 2,57 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 2H); 2,85 (т, $J=7,8\text{Гц}$, 2H); 3,66 (с, 3H); 6,64 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H); 7,00 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H).

Маса m/z (CI): 180 [M+1].

Синтез 17

3-(4-Амінофеніл)-1-пропанол



Холодний розчин метил-3-(4-амінофеніл)пропіонату (0,48г, 2,7ммоль), одержаного у Синтезі 16, у ТГФ (10мл) повільно додають по краплях до суспензії ЛАН (132мг, 3,49ммоль) у ТГФ (10мл) при 0°C і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Непрореагований ЛАН гасять насич. розчином Na_2SO_4 та фільтрують крізь целіт, а шар фільтруючого матеріалу ретельно промивають етилацетатом. Фільтрат та промивну рідину об'єднують і органічний шар осушають (Na_2SO_4) та упарюють. Залишок дає після очищення названу у заголовку сполуку (0,27г, 66,7%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

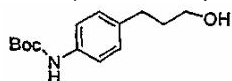
Т.пл.: 54-56°C.

^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3): δ 1,88-1,92 (м, 2H); 2,60 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 2H); 3,66 (т, $J=6,3\text{Гц}$, 2H); 6,63 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 2H); 6,99 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 2H).

Маса m/z (CI): 152 [M+1].

Синтез 18

3-(4-Аміно-4-трет-бутоксифеніл)-1-пропанол



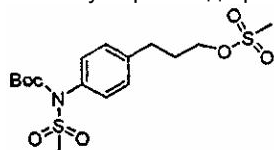
До охолодженого (0°C) розчину 3-(4-амінофеніл)-1-пропанолу, одержаного у Синтезі 17 (0,5г, 3,3ммоль), у дихлорметані (15мл) додають Et_3N (1,4мл), а потім Вос-ангідрид (0,84мл, 3,64ммоль) і суміш перемішують протягом 72год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводять ДХМ (50мл) і органічний шар промивають водою та розсоллом, осушають (Na_2SO_4) та упарюють до сухого залишку. Хроматографія залишку на колонці дає названу у заголовку сполуку (0,4г, 48%) у вигляді безбарвної маслянистої рідини.

^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3): δ 1,44-1,53 (м, 9H); 1,78-1,93 (м, 2H); 2,64 (т, $J=7,6\text{Гц}$, 2H); 3,64 (т, $J=6,6\text{Гц}$, 2H); 6,41 (шир.с, 1H, D_2O -обмінний); 7,10 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H); 7,25 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H).

Маса m/z (CI): 252 [M+1]; 152 [M - Boc].

Синтез 19

3-(4-трет-Бутоксифеніл)-1-пропанол метилсульфонамідифеніл)пропілметансульфонат



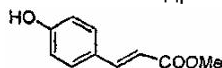
До охолодженого (0°C) розчину 3-(4-аміно-4-трет-бутоксифеніл)-1-пропанолу, одержаного у Синтезі 18 (0,5г, 3,3ммоль), у дихлорметані (10мл) додають Et_3N (1,4мл), а потім мезилхлорид (0,27мл, 3,5ммоль) і суміш перемішують протягом 4год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводять ДХМ (50мл) і органічний шар промивають водою та розсоллом, осушають (Na_2SO_4) та упарюють до сухого залишку, одержуючи названу у заголовку сполуку (0,61г, 94%).

^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3): δ 1,50 (с, 9H); 1,95-2,10 (м, 2H); 2,68 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 2H); 2,97 (с, 3H); 3,13 (с, 1H); 3,66 (с, 2H); 4,19 (т, $J=6,3\text{Гц}$, 2H); 7,08 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H); 7,27 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H).

Маса m/z (CI): 329 [M - SO_2Me].

Синтез 20

Метил-4-гідроксицинамат



Названу у заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини коричневого кольору з 4-оксикоричної кислоти (2г, 12,18ммоль) з використанням метанолу (25мл) та конц. H_2SO_4 (0,8мл) протягом 20год. за такою саме процедурою, як описано у Синтезі 15.

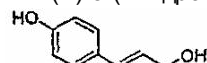
Т.пл.: 144-146°C.

^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3): δ 3,80 (с, 3H); 5,69 (шир.с, D_2O обмінний); 6,30 (д, $J=15,8\text{Гц}$, 1H); 6,85 (д, $J=8,6\text{Гц}$, 2H); 7,43 (д, $J=8,6\text{Гц}$, 2H); 7,64 (д, $J=16,1\text{Гц}$, 1H).

Маса m/z (CI): 179 [M+1].

Синтез 21

(Е)-3-(4-Гідроксифеніл)-2-пропен-1-ол



Розчин метил-4-гідроксицинамату, одержаного у Синтезі 20 (1,5г, 8,43ммоль), у ТГФ (15мл) додають по краплях до суспензії ЛАН (416 мг) у сухому ТГФ (10мл) при 0°C і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Надлишок ЛАН гасять насич. розчином Na_2SO_4 . Суміш фільтрують крізь шар целіту і фільтрат осушають (Na_2SO_4) та упарюють до сухого залишку. Залишок очищують хроматографією на колонці, використовуючи 20% EtOAc у петролейному ефірі, одержуючи названу у заголовку сполуку (0,4г, 31,6%) у вигляді білуватої твердої речовини.

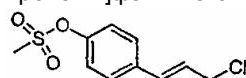
Т.пл.: 116-118°C.

^1H ЯМР (200МГц, CD_3OD): δ 4,17 (д, $J=5,9\text{Гц}$, 2H); 6,15 (тд, $J=5,9$ та $15,8\text{Гц}$, 1H); 6,50 (д, $J=5,9\text{Гц}$, 1H); 6,71 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H); 7,23 (д, $J=8,6\text{Гц}$, 2H).

Маса m/z (CI): 151 [M+1].

Синтез 22

4-[(Е)-3-Хлор-1-пропеніл]фенілметансульфонат



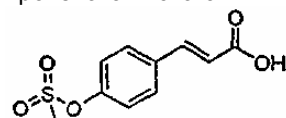
Названу у заголовку сполуку одержують (0,47г, 64%) з (Е)-3-(4-гідроксифеніл)-2-пропен-1-олу, одержаного у Синтезі 21 (0,36г, 2,4ммоль), ДХМ (10мл), Et_3N (0,83мл) та метансульфонілхлориду (0,41мл) у такий саме спосіб, як описано у Синтезі 19.

^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3): δ 3,14 (с, 3H); 4,24 (д, $J=7,0\text{Гц}$, 2H); 6,21-6,4 (м, 1H); 6,65 (д, $J=15,8\text{Гц}$, 1H); 7,25 (д, $J=8,6\text{Гц}$, 2H); 7,43 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 2H).

Маса m/z (CI): 247 [M+1].

Синтез 23

(Е)-3-(4-Метилсульфонілоксифеніл)-2-пропенова кислота



Названу у заголовку сполуку одержують (0,53г, 36%) з (Е)-4-оксикоричної кислоти (1,0г, 6,1ммоль), ДХМ (20мл), Et_3N (2,12мл, 15,24ммоль) та мета-

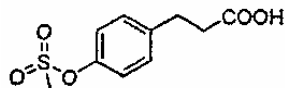
нсульфонілхлориду (0,57мл, 7,32ммоль) у такий саме спосіб, як описано у Синтезі 19.

^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3): δ 3,20 (с, 3H); 6,51 (д, $J=15,8\text{Гц}$, 1H); 7,36 (д, $J=8,6\text{Гц}$, 2H); 7,64 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H); 7,81 (д, $J=15,8\text{Гц}$, 1H).

Маса m/z (Cl): 243 [M+1].

Синтез 24

3-(4-Метилсульфонілоксибеніл)пропіонова кислота



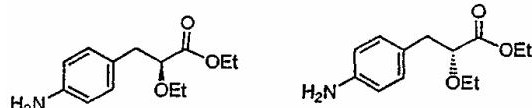
Названу у заголовку сполуку одержують (1,02г, 69,4%) з 3-(4-гідроксифеніл)пропіонової кислоти (1,0г, 6,02ммоль), ДХМ (15мл), Et_3N (2,1мл, 15,06ммоль) та метансульфонілхлориду (0,56мл, 7,23ммоль) у такий саме спосіб, як описано у Синтезі 19.

^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3): δ 2,74 (т, $J=7,4\text{Гц}$, 2H); 3,00-3,09 (м, 2H); 3,14 (с, 3H); 7,14-7,37 (м, 4H).

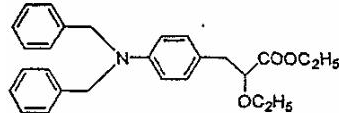
Маса m/z (Cl): 245 [M+1].

Синтез 25

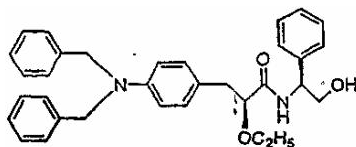
Етил-(2S)-3-(4-амінофеніл)-2-етоксипропіонат та етил-(2R)-3-(4-амінофеніл)-2-етоксипропіонат



Стадія (i): Етил-3-(4-добензиламінофеніл)-2-етоксипропіонат



До охолодженого розчину етил-2-етокси-3-(4-амінофеніл)пропіонату (2,0г, 8,44ммоль), одержаного у Синтезі 5, у сухому ДМФ (30мл) додають Na_2CO_3 (2,68г, 25,3ммоль) і перемішують протягом 15хв. Потім до розчину додають по краплях бензилбромід (2,0мл, 16,88ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 16год. при кімнатній тем-



iii a

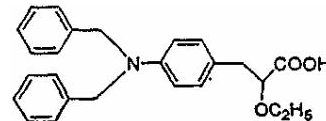
До охолодженого розчину сполуки, одержаної на стадії (ii) (1,0г, 2,57ммоль), у сухому ДХМ додають 5-гідроксibenзотриазол (172мг, 1,286ммоль) та 1-(3-(диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодіімід (EDCI) (592мг, 3,08ммоль) і реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 30хв. (поки вона не стане прозорим розчином). Додають до розчину 2-L-фенілетаноламін (0,37г, 2,69ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом 16год. Реакційну суміш розводять ДХМ (25мл), промивають водою (3×25мл), осушають (Na_2SO_4) та концентрують. Діастереомери

пературі. Реакційну суміш розводять водою (50мл) і екстрагують етилацетатом (3×50мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолем, осушають (Na_2SO_4) та упарюють до сухого залишку, одержуючи названу у заголовку сполуку у вигляді жовтої маслянистої рідини (3,42г, 97%), яку використовують на наступній стадії без очищення.

^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3): δ 1,06-1,32 (м, 6H); 2,89 (д, $J=6,4\text{Гц}$, 2H); 3,28-3,48 (м, 1H); 3,52-3,70 (м, 1H); 3,95 (т, $J=6,6\text{Гц}$, 1H); 4,12 (кв, $J=7,0\text{Гц}$, 2H); 4,63 (с, 4H); 6,67 (д, $J=7,0\text{Гц}$, 2H); 7,03 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H); 7,15-7,43 (м, 10H).

Маса m/z (Cl): 418 [M+1].

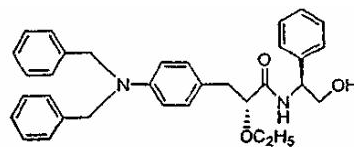
Стадія (ii): 3-(4-Дибензиламінофеніл)-2-етоксипропіонова кислота



До розчину сполуки, одержаної на стадії (i) (0,5г, 1,2ммоль), у метанолі (10мл) додають Na_2CO_3 (380мг, 3,6ммоль) у воді (2мл) і реакційну суміш перемішують протягом 3 днів при кімнатній температурі. Потім метанол видаляють і реакційну суміш розводять водою (10мл). Водний шар екстрагують етилацетатом для видалення будь-яких небажаних неполярних домішок. Потім водний шар підкислюють за допомогою 2Н розчину HCl до рН ~4 та екстрагують етилацетатом. Об'єднані етилацетатні шари промивають розсолем (3×10мл), осушають (Na_2SO_4) та концентрують, одержуючи названу у заголовку сполуку (0,340г, 74%). ^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3): δ 1,17 (т, $J=7,1\text{Гц}$, 3H); 2,82-3,05 (м, 2H); 3,29-3,67 (м, 2H); 3,97-4,09 (м, 1H); 4,63 (с, 4H); 6,67 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 2H); 7,03 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H); 7,13-7,42 (м, 10H).

Маса m/z (Cl): 390 [M+1].

Стадія (III): N1-[(1S)-1-Фенілпропіл]-(2S)-3-(4-добензиламінофеніл)-2-етоксипропанамід (iii a) та N1-[(1S)-1-Фенілпропіл]-(2R)-3-(4-добензиламінофеніл)-2-етоксипропанамід (iii b)



iii b

розділяють на колонці з силікагелем, використовуючи 10-45% етилацетату у петролейному ефірі.

Вихід iii a: 420мг (32%); біла тверда речовина, т.пл.: $110-112^\circ\text{C}$.

Вихід iii b: 380мг (29%).

iii a: ^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3): δ 1,18 (т, $J=7,1\text{Гц}$, 3H); 2,74-3,12 (м, 2H); 3,46-3,64 (м, 2H); 3,87 (д, $J=5,4\text{Гц}$, 2H); 3,98 (дд, $J=6,9$ та $3,7\text{Гц}$, 1H); 4,64 (с, 4H); 4,93-5,05 (м, 1H); 6,64 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 2H); 7,02 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H); 7,12-7,46 (м, 15H).

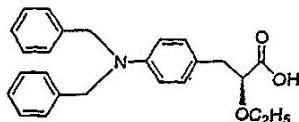
Маса m/z (Cl): 509 [M+1].

iii b: ^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3): δ 1,13 (т, $J=7,6\text{Гц}$, 3H); 2: 80-3,16 (м, 2H); 3,39-3,68 (м, 4H);

3,96 (дд, $J=3,9$ та $5,5$ Гц, 1H); 4,64 (с, 4H); 4,85-5,00 (м, 1H); 6,67 (д, $J=6,8$ Гц, 2H); 6,97 (д, $J=6,8$ Гц, 2H); 7,06 (д, $J=8,3$ Гц, 2H); 7,12-7,42 (м, 13H).

Маса m/z (Cl): 509 [M+1].

Стадія (iv): (2S)-3-(4-Дибензиламінофеніл)-2-етоксипропіонова кислота (iva)



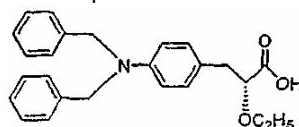
До розчину сполуки iiiа (410мг, 0,8ммоль) у діоксані (6мл) додають 1М H_2SO_4 (4мл) і реакційну суміш нагрівають до кипіння зі зворотним холодильником протягом 24год. Діоксан видаляють при зниженому тиску і залишок розводять водою (10мл). Водний шар екстрагують етилацетатом (3×25мл) і об'єднані органічні шари промивають розсолон, осушають (Na_2SO_4) та упарюють до сухого залишку. Сирову масу очищують на силікагелі, використовуючи 40% етилацетату у петролейному ефірі, одержуючи названу у заголовку сполуку (180мг, 58%).

$[\alpha]_D^{25}=1,8^\circ$ (с 0,5, MeOH).

1H ЯМР (200МГц, $CDCl_3$): δ 1,16 (т, $J=7,6$ Гц, 3H); 2,80-3,07 (м, 2H); 3,43-3,68 (м, 2H); 4,16 (дд, $J=7,3$ та $4,4$ Гц, 1H); 4,61 (с, 4H); 6,65 (д, $J=8,3$ Гц, 2H); 7,04 (д, $J=8,8$ Гц, 2H); 7,12-7,39 (м, 10H).

Маса m/z (Cl): 390 [M+1].

(2R)-3-(4-Дибензиламінофеніл)-2-етоксипропіонова кислота (ivb)

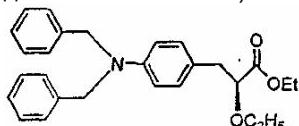


Сполуку ivb одержують (152мг, 60%) зі сполуки iiib (0,5г, 0,98ммоль), використовуючи 1М H_2SO_4 (5мл) у діоксані при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 24год. з використанням такої саме процедури, як описано для синтезу сполуки ivа.

1H ЯМР (200МГц, $CDCl_3$): δ 1,18 (т, $J=7,0$ Гц, 3H); 2,83-3,05 (м, 2H); 3,40-3,67 (м, 2H); 4,03 (дд, $J=7,3$ та $4,3$ Гц, 1H); 4,63 (с, 4H); 6,67 (д, $J=8,6$ Гц, 2H); 7,03 (д, $J=8,6$ Гц, 2H); 7,15-7,40 (м, 10H).

Маса m/z (Cl): 390 [M+1].

Стадія (v): Етил-(2S)-3-(4-дибензиламінофеніл)-2-етоксипропіонат (va)

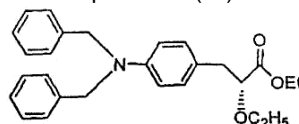


До охолодженого розчину сполуки ivа (1,2г, 3,08ммоль) у сухому ДМФ (30мл) додають K_2CO_3 (1,277г, 9,25ммоль) і перемішують протягом 15хв. при низькій температурі. Додають етилідид (0,75мл, 9,25ммоль) і реакційну суміш залишають при перемішуванні на 3год. при кімнатній температурі. Додають воду і реакційну суміш екстрагують етилацетатом (3×30мл). Об'єднані органічні шари промивають (розеол), осушають (Na_2SO_4) та концентрують, одержуючи названу у заголовку сполуку (1,1г, 85%).

1H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): δ 1,09-1,30 (м, 6H); 2,90 (д, $J=6,5$ Гц, 2H); 3,27-3,67 (м, 2H); 3,96 (т, $J=6,7$ Гц, 1H); 4,14 (кв, $J=7,3$ Гц, 2H); 4,63 (с, 4H); 6,65 (д, $J=8,6$ Гц, 2H); 7,03 (д, $J=8,3$ Гц, 2H); 7,15-7,42 (м, 10H).

Маса m/z (Cl): 418 [M+1].

Етил (2R)-3-(4-Дибензиламінофеніл)-2-етоксипропіонат (vb)

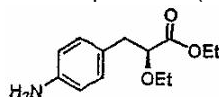


Сполуку vb (120мг, 74%) одержують зі сполуки ivb (150мг, 0,39ммоль), K_2CO_3 (156мг, 1,17ммоль), етилідиду (0,09мл, 1,17ммоль) у сухому ДМФ з використанням такої саме процедури, як описано для синтезу va.

1H ЯМР (200МГц, $CDCl_3$): δ 1,08-1,30 (м, 6H); 2,89 (д, $J=6,4$ Гц, 2H); 3,28-3,67 (м, 2H); 3,95 (т, $J=10$ Гц, 1H); 4,13 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H); 4,62 (с, 4H); 6,64 (д, $J=8,6$ Гц, 2H); 7,02 (д, $J=8,6$ Гц, 2H); 7,19-7,40 (м, 10H).

Маса m/z (Cl): 418 [M+1].

Стадія (vi): Етил-(2S)-3-(4-амінофеніл)-2-етоксипропіонат (via)

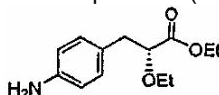


До розчину va (1,0г, 2,4ммоль) у метанолі (20мл) додають 10% Pd-C (0,2г, 20% мас/мас.) і суміш підрують у гідрогенізаторі Раг при 414кПа (60psi) протягом 24год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують крізь целіт та промивають фільтрувальний шар метанолом. Об'єднані шари упарюють до сухого залишку і залишок очищують на силікагелі з використанням 20% EtOAc у петролейному ефірі, одержуючи названу у заголовку сполуку (300мг, 53%).

1H ЯМР (200МГц, $CDCl_3$): δ 1,17 (т, $J=6,8$ Гц, 3H); 1,23 (т, $J=7,0$ Гц, 3H); 2,91 (д, $J=6,8$ Гц, 2H); 3,25-3,79 (м, 2H); 3,95 (т, $J=6,8$ Гц, 1H); 4,13 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H); 6,62 (д, $J=8,3$ Гц, 2H); 7,03 (д, $J=8,3$ Гц, 2H).

Маса m/z (Cl): 238 [M+1].

Етил-(2R)-3-(4-амінофеніл)-2-етоксипропіонат (vib)



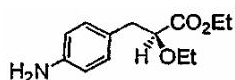
Сполуку vib одержують (1,6г, 84%) зі сполуки vb (1,6г, 3,89ммоль), використовуючи 10% Pd-C (0,32г, 20% мас/мас.) у метанолі (20мл) протягом 24год. з використанням такої саме процедури, як описано для синтезу сполуки via.

1H ЯМР (200МГц, $CDCl_3$): δ 1,17 (т, $J=7,0$ Гц, 3H); 1,23 (т, $J=7,0$ Гц, 3H); 2,90 (д, $J=6,7$ Гц, 2H); 3,25-3,80 (м, 2H); 3,94 (т, $J=6,7$ Гц, 1H); 4,16 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H); 6,61 (д, $J=8,3$ Гц, 2H); 7,03 (д, $J=8,1$ Гц, 2H).

Маса m/z (Cl): 238 [M+1].

Синтез 26

(S)-Етил-2-етокси-3-(4-амінофеніл)пропіонат



Стадія (i)

До розчину (S)-(4-нітрофеніл)гліцину (10г, 47,6ммоль) у суміші води (50мл), H_2SO_4 (1М, 60мл) та ацетону (150мл) при -5°C додають по краплях при перемішуванні розчин нітриту натрію (9,85г, 142,8ммоль) у воді (40мл) протягом 30хв. Реакційну суміш перемішують при температурі від -5 до 0°C протягом ще 1,5год., а потім перемішують при кімнатній температурі протягом 16год. Ацетон видаляють, а реакційну суміш розводять 500мл етилацетату. Органічний шар промивають розсолон, осушають над безводним Na_2SO_4 та концентрують. Сирову масу очищують кристалізацією з ізопропілацетату (9,0г, 96%).

Т.пл.: $134-136^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D^{25}$: -25° (с 1,0, MeOH).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 3,04 (дд, $J=14$, 7,8Гц, 1H), 3,24 (дд, $J=14$, 4,Гц, 1H), 4,39 (дд, $J=7,3$, 4,1Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 8,16 (д, $J=8,7$ Гц, 2H).

ІЧ (чиста речовина) cm^{-1} : 3485, 3180, 2927, 1715, 1515, 1343.

Маса m/z (CI): 212 ($M+1$).

Стадія (ii)

(S)-2-Окси-3-(4-нітрофеніл)пропіонову кислоту (9,0г, 42,6ммоль), одержану на стадії (i) вище, розчиняють у сухому ЕтОН (300мл). До цього розчину додають конц. H_2SO_4 (326 мкл, 5,9ммоль), та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5-6год. Реакційну суміш нейтралізують водним бікарбонатом натрію. Етанол конденсують на обертовому випарнику, і залишок розчиняють у етилацетаті. Органічний шар промивають водним бікарбонатом натрію, водою, розсолон, а потім осушають над безводним Na_2SO_4 та концентрують. Бажаний продукт одержують з сирової маси кристалізацією з діізопропілового ефіру (8,0г, 78,5%).

Т.пл.: $74-76^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D^{13}$: -13° (с 1,0, MeOH).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,30 (т, $J=7$ Гц, 3H), 3,06 (дд, $J=14$, 7,Гц, 1H), 3,25 (дд, $J=14$, 4,3Гц, 1H), 4,25 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 4,25 (дд, $J=7$, 4,3Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 8,16 (д, $J=8,7$ Гц, 2H).

ІЧ (чиста речовина) cm^{-1} : 3432, 2924, 1736, 1518, 1347.

Маса m/z (CI): 240- ($M+1$).

Стадія (iii)

До суміші (S)-етил-2-гідрокси-3-(4-нітрофеніл)пропіонату (4,77г, 19,95ммоль), одержаного на стадії (ii) вище, молекулярних сит (4A) (5,0г) та порошкоподібного Ag_2O (13,8г, 59,8ммоль) у сухому ацетонітрилі (100мл) додають етилийодид (6,4мл, 79,8ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівають при 60°C протягом 16год. Реакційну суміш фільтрують крізь целіт та концентрують. Сирову масу піддають хроматографії з використанням етилацетату та гексанів, одержуючи бажаний продукт у вигляді в'язкої рідини (3,5г, вихід окремої стадії 67%). Видобувають непрореагований вихідний матеріал (900мг), який може бути використаний повторно.

$[\alpha]_D^{26}$: -26° (с 1,0, MeOH).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,15 (т, $J=7$ Гц, 3H); 1,26 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); 3,10 (д, $J=3,8$ Гц, 1H); 3,13 (с, 1H); 3,16-3,35 (м, 1H); 3,45-3,65 (м, 1H); 4,03 (дд, $J=7,5$, 5,4Гц, 1H); 4,21 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H); 7,43 (д, $J=8,6$ Гц, 2H); 8,15 (д, $J=8,6$ Гц, 2H).

ІЧ (чиста речовина) cm^{-1} : 2980, 1747, 1604, 1521, 1347.

Маса m/z (CI): 268 ($M+1$).

Стадія (iv)

(S)-Етил-2-етокси-3-(4-нітрофеніл)пропіонат (6,0, 25,3ммоль), одержаний на стадії (iii) вище, розчиняють у сухому метанолі (100мл). До цього розчину додають 10% Pd/C (2,0г) і гідрують з використанням газоподібного водню (138кПа, 20psi) протягом 3 - 4год. Реакційну суміш фільтрують крізь целіт і фільтрат концентрують, одержуючи сироподібну масу. Продукт одержують з кількісним виходом.

$[\alpha]_D^{14,2}$: $-14,2^\circ$ (с 1,0, MeOH).

Хіральна ВЕРХ: е.н. (енантімерний надлишок) $>98\%$.

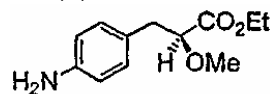
^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,16 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,22 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 2,90 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,30 (шир.с, 2H, NH_2), 3,24-3,42 (м, 1H), 3,50-3,70 (м, 1H), 3,94 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,15 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 6,62 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,03 (д, $J=8,0$ Гц, 2H).

ІЧ (чиста речовина) cm^{-1} : 3372, 1738.

Маса m/z (CI): 238 ($M+1$), 192 ($M - \text{OC}_2\text{H}_5$).

Синтез 27

(S)-Етил-2-метокси-3-(4-амінофеніл)пропіонат



Стадія (i)

До суміші (S)-етил-2-гідрокси-3-(4-нітрофеніл)пропіонату (12,5г, 52,3ммоль), одержаного на стадії (ii) Синтезу 26, та порошкоподібного Ag_2O (36,3г, 157ммоль) у сухому ацетонітрилі (260мл) додають метил йодид (13мл, 209,2ммоль) при кімнатній температурі. Додають активовані молекулярні сита (4A) (12,5г), а потім реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16год. Реакційну суміш фільтрують крізь целіт та концентрують. Сирову масу піддають хроматографії з використанням етилацетату та гексанів, одержуючи бажаний продукт у вигляді в'язкої рідини (10,0г, 75%).

$[\alpha]_D^{30,1}$: $-30,1^\circ$ (с 1,0, MeOH).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,24 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); 3,09 (д, $J=5,4$ Гц, 1H); 3,12 (д, $J=2,7$ Гц, 1H); 3,35 (с, 3H); 3,96 (дд, $J=7,5$, 5,1Гц, 1H); 4,19 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H); 7,39 (д, $J=8,6$ Гц, 2H); 8,13 (д, $J=8,6$ Гц, 2H).

ІЧ (чиста речовина) cm^{-1} : 2995, 1747, 1604, 1521, 1343.

Маса m/z (CI): 254 ($M+1$).

Стадія (ii)

(S)-Етил-2-метокси-3-(4-нітрофеніл)пропіонат (8,0, 31,6ммоль), одержаний на стадії (i) вище, розчиняють у сухому метанолі (200мл). До цього розчину додають 10% Pd/C (2,5г) та гідрують з використанням газоподібного водню (138кПа, 20psi) протягом 3 - 4год. Реакційну суміш фільтрують крізь целіт та концентрують до сироподібної маси. Після хроматографії на колонці з викорис-

танням етилацетату/гексанів виділяють бажаний продукт у вигляді в'язкої рідини (7,0г, кількісний вихід).

$[\alpha]_D^{25}$: -14,1° (с 1,0, MeOH).

Хіральна ВЕРХ: е.н. >98%.

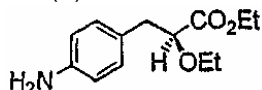
^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,23 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 3H), 2,91 (д, $J=6,1\text{Гц}$, 2H), 3,30 (шир.с, 2H, NH_2), 3,34 (с, 3H), 3,88 (т, $J=6,2\text{Гц}$, 1H), 4,17 (кв, $J=7,2\text{Гц}$, 2H), 6,62 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 7,01 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 2H).

ІЧ (чиста речовина) cm^{-1} : 3372, 2985, 2932, 1739, 1627, 1519.

Маса m/z (CI): 223 (M), 234 (M+1), 192 (M - OMe).

Синтез 28

(S)-Етил-2-етокси-3-(4-амінофеніл)пропіонат



Стадія (i)

(S)-Етил-2-гідрокси-3-(4-нітрофеніл)пропіонат (9,6г, 40,1ммоль), одержаний на стадії (ii) Сийтезу 26, розчиняють у етилацетаті (250мл). До цього розчину додають 10% Pd/C (7,0г) та підрують з використанням газоподібного водню (138кПа, 20psi) протягом 3 - 4год. Реакційну суміш фільтрують крізь целіт та концентрують, одержуючи сироподібну масу. Після хроматографіє на колонці з використанням етилацетату/гексанів виділяють бажаний продукт у вигляді в'язкої рідини (6,1г, 72%).

$[\alpha]_D^{25}$: +6,5° (с 1,0, MeOH).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,25 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 3H), 2,83 (дд, $J=14$, 6,5Гц, 1H), 2,98 (дд, $J=14$, 4,6Гц, 1H), 3,35 (шир.с, 2H, NH_2), 4,17 (кв, $J=7,2\text{Гц}$, 2H), 4,33 (дд, $J=6,5$, 4,6Гц, 1H), 6,58 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 2H), 6,97 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 2H).

ІЧ (чиста речовина) cm^{-1} : 3372, 2985, 2932, 1739, 1627, 1519.

Маса m/z (CI): 209 [M], 210 [M+1].

Стадія (ii)

Суміш (S)-етил-2-гідрокси-3-(4-амінофеніл)пропіонату (4,0г, 19,1ммоль), одержаного на стадії (i) вище, бензилброміду (4,7мл, 40,19ммоль) та безводного Na_2CO_3 (6,07г, 57,3ммоль) у сухому ДМФ (100мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 16год. Реакційну суміш розводять етилацетатом (300мл), промивають 10%-ною водною лимонною кислотою, осушають над безводним Na_2SO_4 та концентрують. Після хроматографії на колонці з використанням етилацетату/гексанів виділяють бажаний продукт у вигляді в'язкої рідини (4,5г, 61%).

$[\alpha]_D^{25}$: -12° (с 0,1, MeOH).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,25 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 3H), 2,16 (с, OH), 2,84 (дд, $J=14$, 6,5Гц, 1H), 2,99 (дд, $J=14$, 4,6Гц, 1H), 4,19 (кв, $J=7,2\text{Гц}$, 2H), 4,31-4,37 (м, 1H), 4,62 (с, 4H), 6,66 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 7,01 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 7,21-7,35 (ароматичне ядро, 10H).

ІЧ (чиста речовина) cm^{-1} : 3497, 3062, 3028, 1733, 1615, 1521.

Маса m/z (CI): 390 [M+1].

Стадія (iii)

(S)-Етил-2-гідрокси-3-(4-дибензиламінофеніл)пропіонат (4,5г, 1,0екв.,

11,57ммоль), одержаний на стадії (ii) вище, гідролізують у MeOH-ТГФ-воді за допомогою $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (972мг, 2екв., 23,1ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують і доводять до рН3. Бажана кислота випадає до осаду, який потім збирають на фільтрі (4,0г, вихід 96 %).

Т.пл.: 114-116°C.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 2,83 (дд, $J=14$, 7Гц, 1H); 3,09 (дд, $J=14$, 3,5Гц, 1H), 4,35-4,44 (м, 1H), 4,62 (с, 4H); 6,68 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 7,03 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H); 7,21-7,35 (ароматичне ядро, 10H).

ІЧ (чиста речовина) cm^{-1} : 3450, 3028, 2923, 1725, 1615, 1521.

Маса m/z (CI): 362 [M+1].

Стадія (iv)

До розчину (S)-2-окси-3-(4-дибензиламінофеніл)пропіонової кислоти (4,0г, 11,1ммоль), одержаної на стадії (iii), у сухому ДМФ (56мл) додають порціями NaH (60% у маслі, 886мг, 22,2ммоль) при кімнатній температурі. Одержану суміш перемішують при 50°C протягом 2год. Реакційну суміш знов охолоджують до кімнатної температури і додають етилийодид (2,67мл, 33,3ммоль). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16год. Реакційну суміш розводять етилацетатом та промивають водою та розсоллом. Органічний шар осушають над безводним Na_2SO_4 та концентрують. Залишок очищають хроматографією на колонці з використанням етилацетату/гексанів, одержуючи бажаний продукт у вигляді в'язкої рідини (2,65г, вихід 57%).

$[\alpha]_D^{25}$: -3,5° (с 1,0 MeOH).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,18 (т, $J=7,0\text{Гц}$, 3H), 1,20 (т, $J=7,3\text{Гц}$, 3H), 2,91 (д, $J=6,7\text{Гц}$, 2H), 3,30-3,48 (м, 1H), 3,52-3,70 (м, 1H), 3,97 (т, $J=6,7\text{Гц}$, 1H), 4,15 (кв, $J=7,2\text{Гц}$, 2H), 4,62 (с, 4H), 6,67 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 7,04 (д, $J=8,0\text{Гц}$, 2H), 7,23-7,36 (ароматичне ядро, 10H).

ІЧ (чиста речовина) cm^{-1} : 3027, 2978, 1744, 1616, 1521.

Маса m/z (CI): 418 (M+1).

Стадія (v)

(S)-Етил-2-етокси-3-(4-дибензиламінофеніл)пропіонат, одержаний на стадії (iv) вище, гідрують за допомогою Pd/C (10%) та газоподібного водню (138-207кПа, 20-30psi) у етилацетатному розчиннику протягом 3 - 4год. Бажаний продукт одержують з реакційної суміші концентруванням фільтрату одразу після відокремлення каталізатора фільтрацією.

$[\alpha]_D^{25}$: -14,2° (с 1,0, MeOH).

Хіральна ВЕРХ: е.н. >98%.

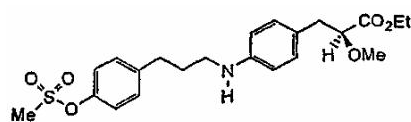
^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,16 (т, $J=7,0\text{Гц}$, 3H), 1,22 (т, $J=7,0\text{Гц}$, 3H), 2,90 (д, $J=6,3\text{Гц}$, 2H), 3,30 (шир.с, 2H, NH_2), 3,24-3,42 (м, 1H), 3,50-3,70 (м, 1H), 3,94 (т, $J=6,3\text{Гц}$, 1H), 4,15 (кв, $J=7,0\text{Гц}$, 2H), 6,62 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 7,03 (д, $J=8,0\text{Гц}$, 2H).

ІЧ (чиста речовина) cm^{-1} : 3372, 1738.

Маса m/z (CI): 238 (M+1), 192 (M - OC_2H_5).

Приклад 1

(S)-Етил-2-метокси-3-[4-{3-(4-метансульфонілоксифеніл)пропіламіно}-феніл]пропіонат



Суміш

4-(3-

метансульфонілоксипро-
піл)фенілметансульфонату (5,5г, 1,0екв., 17,9ммоль), одержаного у Синтезі 1, (S)-етил-2-метокси-3-(4-амінофеніл)пропіонату (4,0г, 1,0екв., 17,9ммоль), одержаного у Синтезі 27, тетрабутиламмонійброміду (2,8г, 0,5екв., 9,0ммоль) та безводного K_2CO_3 (7,4г, 3,0екв., 53,7ммоль) у сухому толуолі (90мл) нагрівають при перемішуванні до 90°C протягом 7-9год. Реакційну суміш розводять етилацетатом (300мл) та промивають водою і розсоллом. Органічний шар осушають (Na_2SO_4), конденсують і залишок піддають хроматографії з використанням етилацетату та гексанів, одержуючи названу у заголовку сполуку у вигляді в'язкої рідини (3,4г, 44%).

$[\alpha]_D^{25}$: -6,5° (с1,0, MeOH).

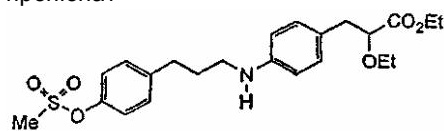
1H ЯМР ($CDCl_3$, 200МГц): δ 1,26 (т, J=7,0Гц, 3H); 1,98 (квінтет, J=7,2Гц, 2H); 2,75 (т, J=7,6Гц, 2H); 2,93 (д, J=5,9Гц, 2H); 3,02-3,22 (м, 5H); 3,37 (с, 3H); 3,91 (т, J=6,4Гц, 1H); 4,20 (кв, J=7,0Гц, 2H); 6,65 (д, J=8,0Гц, 2H); 7,08 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,15-7,3 (ароматичне ядро, 4H).

ІЧ (чиста речовина) cm^{-1} : 3405, 2934, 2934, 1739, 1617, 1522, 1367.

Маса m/z (CI): 435 [M], 436 [M+1].

Приклад 2

Етил-2-етокси-3-[4-{3-(4-метансульфонілоксифеніл)пропіламіно}феніл]-пропіонат



Починаючи

3

4-(3-

метансульфонілоксипро-
піл)фенілметансульфонату, одержаного у Синтезі 1, та етил-2-етокси-3-(4-амінофеніл)пропіонату, одержаного у Синтезі 5, одержують названу у заголовку сполуку у вигляді в'язкої рідини (вихід 40%) за процедурою Прикладу 1.

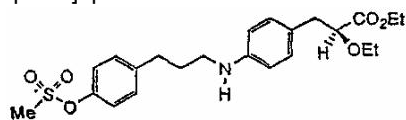
1H ЯМР ($CDCl_3$, 200МГц): δ 1,16 (т, J=5,8Гц, 3H); 1,21 (т, J=5,8Гц, 3H); 1,91 (квінтет, J=7,2Гц, 2H); 2,72 (т, J=7,3Гц, 2H); 2,88 (д, J=6,3Гц, 2H); 3,02-3,18 (м, 5H); 3,22-3,42 (м, 1H); 3,42-3,62 (м, 1H); 3,93 (т, J=6,5Гц, 1H); 4,15 (кв, J=7,3Гц, 2H); 6,51 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,10 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,15-7,24 (ароматичне ядро, 4H).

ІЧ (чиста речовина) cm^{-1} : 3400, 2978, 2934, 1738, 1616, 1502.

Маса m/z (CI): 449 [M], 450 [M+1].

Приклад 3

(S)-Етил-2-етокси-3-[4-{3-(4-метансульфонілоксифеніл)пропіламіно}-феніл]пропіонат



3

4-(3-

метансульфонілоксипро-
піл)фенілметансульфонату, одержаного у Синтезі 1, та (S)-етил-2-етокси-3-(4-амінофеніл)пропіонату, одержаного у Синтезі 26, одержують названу у заголовку сполуку за процедурою Прикладу 1.

$[\alpha]_D^{25}$: -6,3° (1,0, MeOH).

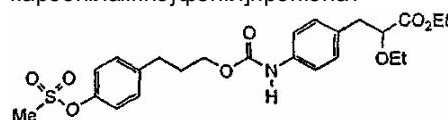
1H ЯМР ($CDCl_3$, 200МГц): δ 1,16 (т, J=5,8Гц, 3H); 1,21 (т, J=5,8Гц, 3H); 1,91 (квінтет, J=7,2Гц, 2H); 2,72 (т, J=7,3Гц, 2H); 2,88 (д, J=6,3Гц, 2H); 3,02-3,18 (м, 5H); 3,22-3,42 (м, 1H); 3,42-3,62 (м, 1H); 3,93 (т, J=6,5Гц, 1H); 4,15 (кв, J=7,3Гц, 2H); 6,51 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,10 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,15-7,24 (ароматичне ядро, 4H).

ІЧ (чиста речовина) cm^{-1} : 3400, 2978, 2934, 1738, 1616, 1502.

Маса m/z (CI): 449 [M], 450 [M+1].

Приклад 4

Етил-2-етокси-3-[4-{3-(4-метансульфонілоксифеніл)пропіламіно}-феніл]пропіонат



Названу у заголовку сполуку одержують як побічний продукт під час синтезу за Прикладом 2 (вихід 20%).

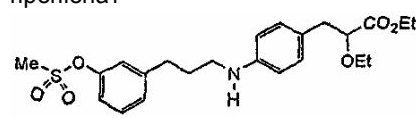
1H ЯМР ($CDCl_3$, 200МГц): δ 1,14 (т, J=7Гц, 3H); 1,22 (т, J=7Гц, 3H); 1,98 (квінтет, J=7Гц, 2H); 2,72 (т, J=8Гц, 2H); 2,95 (д, J=6,1Гц, 2H); 3,10 (с, 3H); 3,25-3,45 (м, 1H); 3,50-3,70 (м, 1H); 3,97 (т, J=6,4Гц, 1H); 4,05-4,24 (м, 4H); 6,68 (с, NH); 7,10-7,30 (ароматичне ядро, <8H).

ІЧ (чиста речовина) cm^{-1} : 3357, 2978, 1730, 1530.

Маса m/z (CI): 494 [M+1].

Приклад 5

Етил-2-етокси-3-[4-{3-(3-метансульфонілоксифеніл)пропіламіно}-феніл]-пропіонат



3

3-(3-

метансульфонілоксипро-
піл)фенілметансульфонату, одержаного у Синтезі 2, та етил-2-етокси-3-(4-амінофеніл)пропіонату, одержаного у Синтезі 5, одержують названу у заголовку сполуку у вигляді в'язкої рідини (44%) за процедурою Прикладу 1.

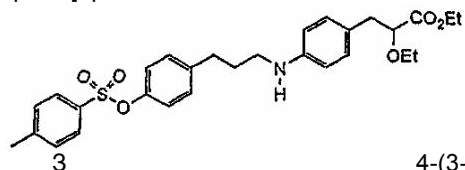
1H ЯМР ($CDCl_3$, 200МГц): δ 1,19 (т, J=7,0Гц, 3H); 1,25 (т, J=7,0Гц, 3H); 1,91 (квінтет, J=7,3Гц, 2H); 2,78 (т, J=7,8Гц, 2H); 2,92 (д, J=6,7Гц, 2H); 3,02-3,20 (м, 5H); 3,22-3,42 (м, 1H); 3,42-3,62 (м, 1H); 3,97 (т, J=6,7Гц, 1H); 4,19 (кв, J=7,2Гц, 2H); 6,58 (д, J=8,4Гц, 2H); 6,64 (д, J=8,4Гц, 2H); 7,00-7,20 (ароматичне ядро, 3H); 7,22-7,40 (ароматичне ядро, 1H).

ІЧ (чиста речовина) cm^{-1} : 3379, 2978, 2934, 1739, 1616, 1521.

Маса m/z (CI): 449 [M], 450 [M+1].

Приклад 6

Етил-2-етокси-3-[4-{3-(4-(толуол-4-сульфонілокси)феніл)пропіламіно}-феніл]пропіонат



4-(3-(толуол-4-сульфонілокси)пропіл)фенілтолуол-4-сульфонату, одержаного у Синтезі 3, та етил-2-етокси-3-(4-амінофеніл)пропіонату, одержаного у Синтезі 5, одержують названу у заголовку сполуку у вигляді в'язкої рідини (77%) за процедурою Прикладу 1.

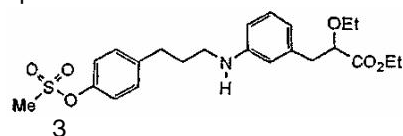
^1H ЯМР (CDCl_3 , 200МГц): δ 1,16 (т, $J=7,0\text{Гц}$, 3H); 1,22 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 3H); 1,88 (квінтет, $J=7,3\text{Гц}$, 2H); 2,43 (с, 3H); 2,67 (т, $J=7,4\text{Гц}$, 2H); 2,89 (д, $J=6,4\text{Гц}$, 2H); 3,08 (т, $J=7,0\text{Гц}$, 2H); 3,25-3,45 (м, 1H); 3,45-3,65 (м, 1H); 3,94 (т, $J=6,7\text{Гц}$, 1H); 4,15 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 2H); 6,48 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H); 6,87 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H); 6,95-7,15 (ароматичне ядро, 4H); 7,28 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H); 7,68 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H).

IR (чиста речовина) cm^{-1} : 3407, 2927, 1741, 1616, 1521, 1502.

Маса m/z (CI): 526 $[M+1]$.

Приклад 7

Етил-2-етокси-3-[3-{3-(4-метансульфонілокси)феніл}пропіламіно}феніл]пропіонат



4-(3-метансульфонілоксипропіл)фенілметансульфонату, одержаного у Синтезі 1, та етил-2-етокси-3-(3-амінофеніл)пропіонату, одержаного у Синтезі 7, одержують названу у заголовку сполуку у вигляді в'язкої рідини (35%) за процедурою Прикладу 1.

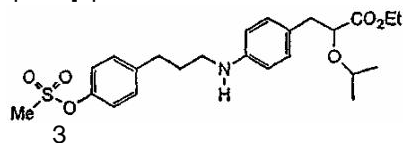
^1H ЯМР (CDCl_3 , 200МГц): δ 1,16 (т, $J=7,0\text{Гц}$, 3H); 1,22 (т, $J=7,0\text{Гц}$, 3H); 1,92 (квінтет, $J=7,3\text{Гц}$, 2H); 2,73 (т, $J=7,6\text{Гц}$, 2H); 2,92 (д, $J=6,5\text{Гц}$, 2H); 3,02-3,22 (м, 1H); 3,22-3,42 (м, 1H); 3,42-3,62 (м, 1H); 4,00 (т, $J=6,5\text{Гц}$, 1H); 4,16 (кв, $J=7,0\text{Гц}$, 1H); 6,40-6,62 (ароматичне ядро, 3H); 7,00-7,30 (ароматичне ядро, 5H).

IR (чиста речовина) cm^{-1} : 3406, 2978, 2934, 1740, 1606, 1503.

Маса m/z (CI): 450 $[M+1]$, 449 $[M]$.

Приклад 8

Етил-2-ізопропокси-3-[4-{3-(4-метансульфонілокси)феніл}пропіламіно}-феніл]пропіонат



4-(3-метансульфонілоксипропіл)фенілметансульфонату, одержаного у Синтезі 1, та етил-2-ізопропокси-3-(4-амінофеніл)пропіонату, одержаного у Синтезі 9,

одержують названу у заголовку сполуку у вигляді в'язкої рідини (47%) за процедурою Прикладу 1.

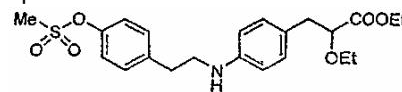
^1H ЯМР (CDCl_3 , 200МГц): δ 0,99 (д, $J=6,0\text{Гц}$, 3H); 1,16 (д, $J=6,3\text{Гц}$, 3H); 1,24 (т, $J=7,3\text{Гц}$, 3H); 1,93 (квінтет, $J=7,3\text{Гц}$, 2H); 2,74 (т, $J=7,8\text{Гц}$, 2H); 2,80-2,90 (м, 2H); 3,02-3,20 (м, 5H); 3,50 (уявний квінтет, $J=6,0\text{Гц}$, 1H); 3,99 (дд, $J=7,8$ та $5,3\text{Гц}$, 1H); 4,17 (кв, $J=7,3\text{Гц}$, 2H); 6,52 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H); 7,05 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H).

IR (чиста речовина) cm^{-1} : 3406, 2974, 2939, 1739, 1616, 1522.

Маса m/z (CI): 464 $[M+1]$.

Приклад 9

Етил-2-етокси-3-[4-(4-метилсульфонілокси)фенетиламіно]фенілпропіонат



Суміш етил-2-етокси-3-(4-амінофеніл)пропіонату (одержаного у Синтезі 5)

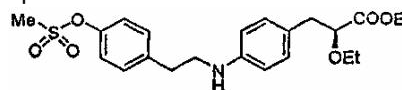
(0,3г, 1,27ммоль) та безводного карбонату калію (0,437г, 3,16ммоль) перемішують у толуолі (10мл) при кімнатній температурі протягом 30хв. Додають до зазначеної вище реакційної суміші по краплях 4-(2-метилсульфонілокси)етил-фенілметансульфонат (0,484г, 1,65ммоль), одержаний у Синтезі 12, у толуолі (5мл), а потім тетрабутиламонійбромід (81мг, 0,25ммоль). Реакційну суміш перемішують при 90°C протягом 30год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і розводять етилацетатом (50мл) та промивають водою. Водний шар екстрагують етилацетатом (2x50мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолем, осушають (Na_2SO_4) та концентрують. Залишок очищають на колонці з силікагелем з використанням 20% етилацетату у петролейному ефірі, одержуючи названу у заголовку сполуку (0,24г, 44%) у вигляді маслянистої рідини світло-жовтого кольору.

^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3): δ 1,17 (т, $J=7,1\text{Гц}$, 3H); 1,24 (т, $J=6,4\text{Гц}$, 3H); 2,91 (д, $J=6,8\text{Гц}$, 2H); 2,93 (т, $J=7,1\text{Гц}$, 2H); 3,15 (с, 3H); 3,32-3,44 (м, 3H); 3,50-3,67 (м, 1H); 3,96 (т, $J=6,6\text{Гц}$, 1H); 4,18 (кв, $J=7,3\text{Гц}$, 2H); 6,59 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H); 7,08 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H); 7,19-7,30 (м, 4H).

Маса m/z (CI): 436 $[M+1]$.

Приклад 10

(S)-Етил-2-етокси-3-[4-(4-метилсульфонілокси)фенетиламіно]фенілпропіонат



Суміш (S)-етил-2-етокси-3-(4-амінофеніл)пропіонату, одержаного у Синтезі 26 (2,5г, 10,55ммоль) та безводного карбонату калію (4,37г, 31,65ммоль) перемішують у толуолі (20мл) при кімнатній температурі протягом 30хв. Додають по краплях до зазначеної вище реакційної суміші 4-(2-метилсульфонілокси)етил-фенілметансульфонат (4,03г, 13,71ммоль), одержаний у Синтезі 12, у толуолі (10мл), а потім тетрабутиламонійбромід (0,34г, 1,055ммоль). Реак-

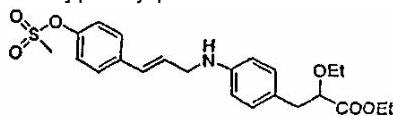
ційну суміш перемішують при 90-100°C протягом 30 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і розводять етилацетатом (100мл) та промивають водою. Водний шар екстрагують етилацетатом (2×50мл). Об'єднані органічні шари промивають розсолем, осушають (Na₂SO₄) та концентрують. Залишок очищають на колонці з силікагелем з використанням 20% етилацетату у петролейному ефірі, одержуючи названу у заголовку сполуку (0,31г, 6,7%) у вигляді маслянистої рідини жовтого кольору.

¹H ЯМР (200МГц, CDCl₃): δ 1,17 (т, J=6,8Гц, 3H); 1,26 (т, J=7,0Гц, 3H); 2,88-3,02 (м, 4H); 3,15 (с, 3H); 3,28-3,34 (м, 3H); 3,50-3,70 (м, 1H); 3,95 (т, J=6,6Гц, 1H); 4,17 (кв, J=7,2Гц, 2H); 6,67 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,10 (д, J=8,0Гц, 2H); 7,18-7,30 (м, 4H).

Маса m/z (CI): 436 [M+1].

Приклад 11

Етил-2-етокси-3-{4-[(E)-3-(4-метилсульфонілокси)феніл]-2-пропеніл-аміно}фенілпропіонат



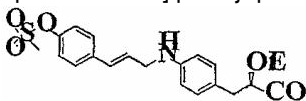
Названу у заголовку сполуку (150мг, 28,4%) одержують у такий саме спосіб, як описано у Прикладі 9, з 4-[(E)-3-хлор-1-пропеніл]фенілметансульфонату, одержаного у Синтезі 22 (0,43г, 1,41ммоль), та етил-2-етокси-3-(4-амінофеніл)пропіонату, одержаного у Синтезі 5 (0,28г, 1,18ммоль), з використанням карбонату калію (489мг, 3,54ммоль), тетрабутиламонійброміду (38мг, 0,118ммоль) та толуолу (25мл) протягом 30 год.

¹H ЯМР (200МГц, CDCl₃): δ 1,17 (т, J=7,1Гц, 3H); 1,22 (т, J=7,1Гц, 3H); 2,91 (д, J=6,3Гц, 2H); 3,14 (с, 3H); 3,26-3,44 (м, 1H); 3,51-3,68 (м, 1H); 3,93 (д, J=6,3Гц, 2H); 3,95 (т, J=6,6Гц, 1H); 4,16 (кв, J=7,1Гц, 2H); 6,23-6,39 (м, 1H); 6,56-6,64 (м, 3H); 7,07 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,22 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,40 (д, J=8,3Гц, 2H).

Маса m/z (CI): 402 [M+1-OEt].

Приклад 12

(S)-Етил-2-етокси-3-{4-[(E)-3-(4-метилсульфонілокси)феніл]-2-пропеніламіно}фенілпропіонат



Названу у заголовку сполуку (5,2г, 31,8%) одержують у такий саме спосіб, як описано у Прикладі 10, з 4-[(E)-3-хлор-1-пропеніл]фенілметансульфонату, одержаного у Синтезі 22 (15,90г, 52,1ммоль), та (S)-етил-2-етокси-3-(4-амінофеніл)пропіонату, одержаного у Синтезі 26 (9,5г, 40,1ммоль), з використанням карбонату калію (16,6г, 120,25ммоль) та тетрабутиламонійброміду (1,29г, 4,01ммоль) і толуолу (150мл) протягом 24 год.

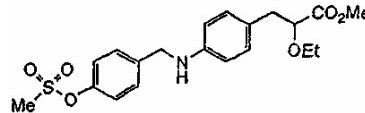
¹H ЯМР (200МГц, CDCl₃): δ 1,17 (т, J=7,2Гц, 3H); 1,22 (т, J=7,3Гц, 3H); 2,90 (д, J=6,4Гц, 2H); 3,13 (с, 3H); 3,26-3,44 (м, 1H); 3,51-3,68 (м, 1H);

3,90-4,00 (м, 3H); 4,26 (кв, J=7,2Гц, 2H); 6,28 (тд, J=5,4 та 16,1Гц, 1H); 6,57-6,64 (м, 3H); 7,06 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,21 (д, J=8,6Гц, 2H); 7,39 (д, J=8,6Гц, 2H).

Маса m/z (CI): 448 [M⁺+1]; 402 [M+1-OEt].

Приклад 13

Метил-2-етокси-3-[4-(4-метансульфонілоксибензиламіно)феніл]-пропіонат



Суміш 4-метансульфонілоксибензальдегіду (500мг, 1екв., 2,5ммоль), одержаного у Синтезі 10, метил-2-етокси-3-(4-амінофеніл)пропіонату (557мг, 1екв., 2,5ммоль), одержаного у Синтезі 6, активанихмолекулярних сит (4А) та p-TsOH (43мг, 0,1екв., 0,25ммоль) у сухому ДХМ (15мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш розводять етилацетатом (100мл), промивають водн. бікарбонатом натрію, осушають (Na₂SO₄), конденсують (обертний випарник) та висушують під високим вакуумом. Сирову масу розчиняють у сухому метанолі (15мл) і додають конц. HCl (250мкл) при 0°C, а потім NaB(CN)H₃ (188мг, 1,2екв., 3,0ммоль) порціями. Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 3 год., після чого її розводять етилацетатом (100мл.). Органічний шар промивають водн. бікарбонатом натрію, осушають (Na₂SO₄) та конденсують. Залишок піддають хроматографії з використанням етилацетату та гексанів, одержуючи названу у заголовку сполуку у вигляді в'язкої маслянистої рідини (950мг, 37%).

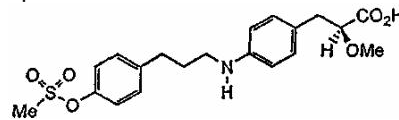
¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,16 (т, J=6,9Гц, 3H); 2,90 (д, J=6,8Гц, 2H); 3,14 (с, 3H); 3,22-3,41 (м, 1H); 3,44-3,62 (м, 1H); 3,70 (с, 3H); 3,97 (т, J=6,6Гц, 1H); 4,33 (с, 2H); 6,54 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,04 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,25 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,41 (д, J=8,3Гц, 2H).

ІЧ (чиста речовина) см⁻¹: 3412, 2932, 1744, 1616, 1522, 1503.

Маса m/z (CI): 408 [M+1], 407 [M].

Приклад 14

(S)-2-Метокси-3-[4-{3-(4-метансульфонілокси)феніл}пропіламіно}феніл]-пропіонова кислота



(S)-Етил-2-метокси-3-[4-{3-(4-метансульфонілокси)феніл}пропіламіно}феніл]-пропіонат (3,4г, 1,0екв., 7,8ммоль), одержаний у Прикладі 1, гідролізують шляхом обробки LiOH·H₂O (492мг, 1,5екв., 11,7ммоль) у суміші розчинників MeOH-TГФ-вода при кімнатній температурі протягом 3 - 4 год. Реакційну суміш конденсують, розводять водою та підкислюють (до pH3) за допомогою водн. HCl. Бажана кислота випадає з водного шару до осаду, який потім збирають на фільтрі. Якщо кислота, що випала до осаду, є не досить чистою за даними ТШХ, то її піддають хроматографії з використанням як елюентів MeOH та

CHCl₃, одержуючи чисту кислоту у вигляді білої твердої речовини (2,5г, 79%).

Т.пл.: 90-92°C. [α]_D²⁰: -16° (с 1,0, MeOH).

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,25 (с, 1H, N-H); 1,94 (квінтет, 7,2Гц, 2H); 2,72 (т, J=7,8Гц, 2H); 2,82-3,02 (м, 2H); 3,02-3,18 (м, 5H); 3,38 (с, 3H); 3,97 (т, J=4,8Гц, 1H); 4,90 (шир.с, CO₂H); 6,58 (д, J=8,1Гц, 2H); 7,05 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,15-7,24 (ароматичне ядро, 4H).

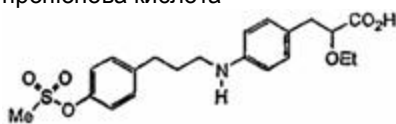
¹³C ЯМР (CDCl₃, 50МГц) δ: 29,53, 32,34, 37,15 (2С), 46,48, 57,58, 82,07, 116,31, 121,90, 129,75, 130,39, 140,57, 142,48, 147,33, 175,87.

ІЧ (чиста речовина) см⁻¹: 3046, 2932, 1732, 1615, 1520, 1365.

Маса m/z (CI): 408 [M+1], 407 [M].

Приклад 15

2-Етоксис-3-[4-{3-(4-метансульфонілоксибеніл)пропіламіно}беніл]-пропіонова кислота



Названу у заголовку сполуку одержують шляхом гідролізу етил-2-етоксис-3-[4-{3-(4-метансульфонілоксибеніл)пропіламіно}беніл]пропіонату, одержаного у Прикладі 2, з використанням LiOH·H₂O за процедурою, описаною у Прикладі 14.

Т.пл.: 120-122°C.

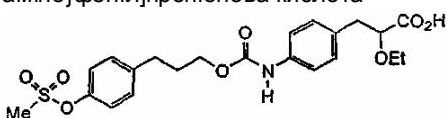
¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,18 (т, J=7,1Гц, 3H); 1,25 (с, 1H, N-H); 1,93 (квінтет, 6,9Гц, 2H); 2,74 (т, J=7,5Гц, 2H); 2,80-3,02 (м, 2H); 3,02-3,18 (м, 5H); 3,40-3,62 (м, 2H); 4,03 (дд, J=6,9, 4,4Гц, 1H); 4,07 (шир.с, CO₂H); 7,05 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,22 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,15-7,24 (ароматичне ядро, 4H).

ІЧ (чиста речовина) см⁻¹: 3389, 2925, 1616, 1502.

Маса m/z (CI): 422 [M+1].

Приклад 16

2-Етоксис-3-[4-{3-(4-метансульфонілоксибеніл)пропілоксикарбоніламіно}беніл]пропіонова кислота



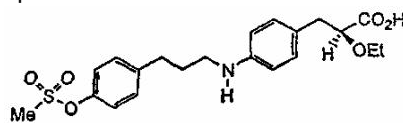
Названу у заголовку сполуку одержують шляхом гідролізу етил-2-етоксис-3-[4-{3-(4-метансульфонілоксибеніл)пропілоксикарбоніламіно}беніл]пропіонату, одержаного у Прикладі 4, з використанням LiOH·H₂O за процедурою, описаною у Прикладі 14, у вигляді в'язкої рідини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,19 (т, J=7Гц, 3H); 2,01 (кв, J=7Гц, 2H); 2,75 (т, J=7,5Гц, 2H); 2,90-3,10 (м, 2H); 3,13 (с, 3H); 3,35-3,55 (м, 1H); 3,55-3,75 (м, 1H); 4,08 (дд, J=7, 4,8Гц, 1H); 4,21 (т, J=6,3Гц, 2H); 6,85 (шир.с, NH); 7,10-7,35 (ароматичне ядро, 8H); 8,4 (шир.с, -COOH).

ІЧ (чиста речовина) см⁻¹: 3334, 3021, 2935, 1723, 1528.

Приклад 17

(S)-2-Етоксис-3-[4-{3-(4-метансульфонілоксибеніл)пропіламіно}беніл]-пропіонова кислота



Бажану сполуку синтезують з (S)-етил-2-етоксис-3-[4-{3-(4-метансульфонілоксибеніл)пропіламіно}беніл]пропіонату, одержаного у Прикладі 3, шляхом гідролізу LiOH·H₂O за процедурою, описаною у Прикладі 14.

[α]_D²⁵: -16° (1,0, MeOH).

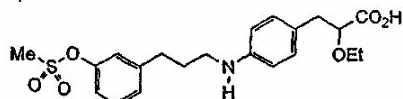
¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,18 (т, J=7,1Гц, 3H); 1,25 (с, 1H, N-H); 1,93 (квінтет, 6,9Гц, 2H); 2,74 (т, J=7,5Гц, 2H); 2,80-3,02 (м, 2H); 3,02-3,18 (м, 5H); 3,40-3,62 (м, 2H); 4,03 (дд, J=6,9, 4,4Гц, 1H); 4,07 (шир.с, CO₂H); 7,05 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,22 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,15-7,24 (ароматичне ядро, 4H).

ІЧ (чиста речовина) см⁻¹: 3389, 2925, 1616, 1502.

Маса m/z (CI): 422 [M+1].

Приклад 18

2-Етоксис-3-[4-{3-(3-метансульфонілоксибеніл)пропіламіно}беніл]-пропіонова кислота



3 етил-2-етоксис-3-[4-{3-(3-метансульфонілоксибеніл)пропіламіно}беніл]пропіонату (245мг, 1,0екв., 0,54ммоль), одержаного у Прикладі 5, одержують названу у заголовку сполуку у вигляді в'язкої рідини (73%) шляхом гідролізу LiOH·H₂O за процедурою, описаною у Прикладі 14.

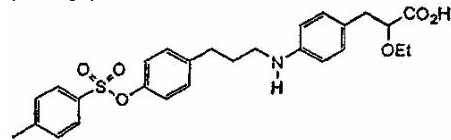
¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,19 (т, J=7,1Гц, 3H); 1,25 (с, 1H, N-H); 1,90-2,02 (квінтет, 6,9Гц, 2H); 2,76 (т, J=7,9Гц, 2H); 2,80-3,05 (м, 2H); 3,05-3,20 (м, 5H); 3,40-3,62 (м, 2H); 4,03 (дд, J=6,9 та 4,4Гц, 1H); 4,60 (шир.с, CO₂H); 6,58 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,00-7,20 (ароматичне ядро, 5H); 7,22-7,29 (ароматичне ядро, 1H).

ІЧ (чиста речовина) см⁻¹: 3406, 2931, 1613, 1521.

Маса m/z (CI): 422 [M+1].

Приклад 19

2-Етоксис-3-[4-{3-(4-(толуол-4-сульфонілокси)беніл)пропіламіно}беніл]пропіонат



3 етил-2-етоксис-3-[4-{3-(4-(толуол-4-сульфонілокси)беніл)пропіламіно}беніл]пропіонату (450мг, 1,0екв., 0,85ммоль), одержаного у Прикладі 6, одержують названу у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (310мг, 72%) шляхом гідролізу LiOH·H₂O за процедурою, описаною у Прикладі 14.

Т.пл.: 98-100°C.

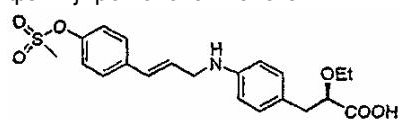
го у Прикладі 10, шляхом гідролізу у метанолі (5мл) з використанням карбонату натрію (414мг, 3,91ммоль) у воді (5мл) при кімнатній температурі протягом 24год. за такою саме процедурою, як описана у Прикладі 23.

^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3): δ 1,19 (т, $J=7,0\text{Гц}$, 3H); 2,84-3,03 (м, 4H); 3,14 (с, 3H); 3,39 (т, $J=7,0\text{Гц}$, 3H); 3,42-3,61 (м, 2H); 4,04 (дд, $J=4,4$ та $7,1\text{Гц}$, 1H); 6,55 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H); 7,05 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H); 7,22-7,27 (м, 4H).

Маса m/z (CI): 408 $[M+1]$.

Приклад 25

(S)-2-Етоксис-3-[4-[(E)-3-(4-метилсульфонілоксифеніл)-2-пропеніламіно]-феніл]пропіонова кислота



Названу у заголовку сполуку синтезують шляхом гідролізу етил-2-етоксис-3-[4-[(E)-3-(4-метилсульфонілоксифеніл)-2-пропеніламіно]феніл]пропіонату, одержаного у Прикладі 12 (4г, 8,95ммоль), у метанолі-ТГФ-воді (45:4:9, 58мл) з використанням гідроксиду літію (563мг, 13,42ммоль) за такою саме процедурою, як описано у Прикладі 14 (1,2г, 32%).

$[\alpha]_D^{25} = -18^\circ$ (с 0,1, MeOH).

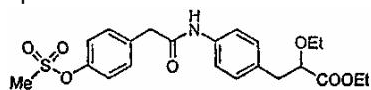
Т.пл.: 156-158°C.

^1H ЯМР (CD_3OD , 200МГц): δ 1,11 (т, $J=6,8\text{Гц}$, 2H); 2,74-2,98 (м, 2H); 3,19 (с, 3H); 3,25-3,70 (м, 2H); 3,88-4,02 (м, 3H); 6,36 (тд, $J=16,1$ та $5,4\text{Гц}$, 1H); 6,62-6,75 (м, 3H); 7,02 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 2H); 7,24 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H); 7,45 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 2H).

Маса m/z (електророзпилювання, ES): 420 $[M+1]$.

Приклад 26

Етил-2-етоксис-3-[4-(4-метилсульфонілоксибензилкарбоксамідо)феніл]пропіонат



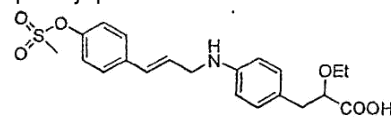
До охолодженого розчину 2-(4-метилсульфонілоксифеніл)оцтової кислоти (0,53г, 2,3ммоль), одержаної у Синтезі 14, у ДХМ (25мл) додають повільно HOBT (311мг, 2,30ммоль), а потім 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід (EDC) (442мг, 2,30ммоль) і суміш перемішують протягом 10хв. Додають до зазначеної вище реакційної суміші розчин етил-2-етоксис-3-(4-амінофеніл)пропіонату (601мг, 2,535ммоль), одержаного у Синтезі 5, у ДХМ (5мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 18год. Реакційну суміш розводять ДХМ та промивають насиченим розчином NaHCO_3 , водою та розсолем, осушають (Na_2SO_4) та концентрують. Залишок очищають хроматографією на колонці з використанням етилацетату-петролейного ефіру (1:3), одержуючи названу у заголовку сполуку (710мг, 69%).

^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3): δ 1,13 (т, $J=7,1\text{Гц}$, 3H); 1,23 (т, $J=7,1\text{Гц}$, 3H); 2,95 (д, $J=5,9\text{Гц}$, 2H); 3,16 (с, 3H); 3,21-3,41 (м, 1H); 3,51-3,67 (м, 1H); 3,71 (с, 2H); 3,95 (т, $J=6,6\text{Гц}$, 1H); 4,16 (кв. $J=6,8\text{Гц}$, 2H); 7,09-7,43 (м, 8H).

Маса m/z (CI): 450 $[M+1]$.

Приклад 27

2-Етоксис-3-[4-[(E)-3-(4-метилсульфонілоксифеніл)-2-пропеніламіно]-феніл]пропіонова кислота



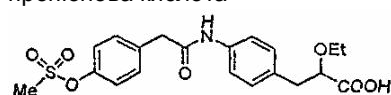
Названу у заголовку сполуку синтезують шляхом гідролізу етил-2-етоксис-3-[4-[(E)-3-(4-метилсульфонілоксифеніл)-2-пропеніламіно]феніл]пропіонату (140мг, 0,313ммоль), одержаного у Прикладі 11, у метанолі-воді (2:1, 6мл) з використанням гідроксиду літію (17мг, 0,407ммоль) за такою саме процедурою, як описано у Прикладі 14 (40мг, 30,5%).

Т.пл.: 146-148°C.

^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3): δ 1,12 (т, $J=6,6\text{Гц}$, 3H); 2,72-3,00 (м, 2H); 3,20 (с, 3H); 3,25-3,42 (м, 2H); 3,50-3,68 (м, 1H); 3,88-4,00 (м, 2H); 6,30-6,48 (м, 1H); 6,60-6,70 (м, 3H); 7,04 (д, $J=7,3\text{Гц}$, 2H); 7,25 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 2H); 7,47 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H).

Приклад 28

2-Етоксис-3-[4-(4-метилсульфонілоксибензилкарбоксамідо)феніл]пропіонова кислота



Названу у заголовку сполуку одержують (220мг, 33,5%) у вигляді білої твердої речовини з етил-2-етоксис-3-[4-(4-метилсульфонілоксибензилкарбоксамідо)феніл]пропіонату, одержаного у Прикладі 26 (0,7г, 1,56ммоль), шляхом гідролізу у метанолі-воді (3:1, 20мл) з використанням карбонату натрію протягом 60год. при кімнатній температурі за методикою, описаною у Прикладі 23.

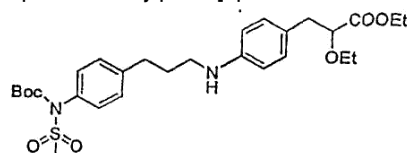
Т.пл.: 162-164°C.

^1H ЯМР (200МГц, $\text{CDCl}_3 + \text{DMCO-d}_6$): δ 1,14 (т, $J=7,0\text{Гц}$, 3H); 2,84-3,10 (м, 2H); 3,15 (с, 3H); 3,25-3,40 (м, 1H); 3,55-3,67 (м, 1H); 3,70 (с, 2H); 3,95 (дд, $J=4,7$ та $7,9\text{Гц}$, 1H); 7,18-7,52 (м, 8H).

Маса m/z (CI): 422 $[M+1]$.

Приклад 29

Етил-2-етоксис-3-[4-{3-(4-трет-бутоксис-4-метилсульфонамідофеніл)-пропіламіно}феніл]пропіонат



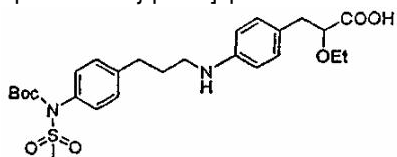
Етил-2-етоксис-3-(4-амінофеніл)пропіонат (0,29г, 1,22ммоль), одержаний у Синтезі 5, та карбонат калію (506мг, 3,67ммоль) перемішують у толуолі (20мл) при кімнатній температурі протягом 30хв. Додають по краплях 3-(4-трет-бутоксис-4-метилсульфонамідофеніл)пропілметансульфонат (0,6г, 1,47ммоль), одержаний у Синтезі 19, у толуолі (10мл), а потім тетрабутиламоній бромід (39мг, 0,122ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 40год. при 90-100°C. Реакційну суміш охоло-

джують до кімнатної температури і розводять EtOAc (100мл) та промивають водою. Водний шар екстрагують етилацетатом і об'єднані органічні шари промивають розсоллом, осушають (Na₂SO₄) та упарюють. Залишок очищають на силікагелі, одержуючи названу у заголовку сполуку (190мг, 28,3%). ¹H ЯМР (200МГц, CDCl₃): δ 1,16 (т, J=6,8Гц, 3H); 1,26 (т, J=7,2Гц, 3H); 1,50 (с, 9H); 1,64-1,82 (м, 2H); 2,59 (т, J=7,6Гц, 2H); 2,84 (с, 3H); 3,02 (д, J=6,7Гц, 2H); 3,26-3,42 (м, 1H); 3,55-3,70 (м, 3H); 4,02 (т, J=6,6Гц, 1H); 4,19 (кв, J=6,2Гц, 2H); 6,39 (шир.с, 1H, D₂O-обмінний); 7,00 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,20-7,34 (м, 6H).

Маса m/z (CI): 548 [M].

Приклад 30

2-Етоксис-3-[4-{3-(4-трет-бутоксис-4-метилсульфонамідофеніл)-пропіламіно}феніл]пропіонова кислота



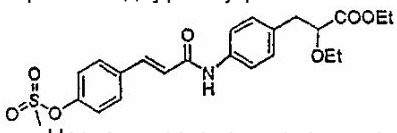
Етил-2-етоксис-3-[4-{3-(4-трет-бутоксис-4-метилсульфонамідофеніл)пропіламіно}феніл]пропіонат (180мг, 0,33ммоль), одержаний у Прикладі 29, гідролізують шляхом обробки LiOH·H₂O (18мг, 0,43ммоль) у суміші розчинників MeOH-вода (2:1) (6мл) при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш конденсують, розводять водою та підкислюють до pH ~4 водною HCl. Зрештою, сирову кислоту екстрагують етилацетатом. Етил ацетатний шар осушають (Na₂SO₄), конденсують та піддають хроматографії з використанням етилацетату - петролейного ефіру (1:1), одержуючи бажану сполуку (140мг, 82%) у вигляді білої твердої речовини.

Т.пл.: 78-80°C.

¹H ЯМР (200МГц, CDCl₃). δ 1,21 (т, J=6,8Гц, 3H); 1,51 (с, 9H); 1,70-1,88 (м, 2H); 2,60 (т, J=7,3Гц, 2H); 2,85 (с, 3H); 3,00-3,22 (м, 2H); 3,38-3,70 (м, 4H); 4,08-4,20 (м, 1H); 6,48 (шир.с, 1H, D₂O-обмінний); 7,97 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,20-7,35 (м, 6H).

Приклад 31

Етил-2-етоксис-3-[4-{(E)-2-(4-метилсульфонілоксифеніл)-1-етеніл-карбоксамідо}феніл]пропіонат



Названу у заголовку сполуку одержують (0,24г, 25,2%) з (E)-3-(4-метилсульфонілоксифеніл)-2-пропенової кислоти (0,5г, 2,07ммоль), одержаної у Синтезі 23, NOBT (279мг, 2,07ммоль), EDC (396мг, 2,07ммоль) та етил-2-етоксис-3-(4-амінофеніл)пропіонату (539мг, 2,273ммоль), одержаного у Синтезі 5, з використанням ДХМ (25мл) при кімнатній температурі протягом 48год. за такою саме процедурою, як описано у Прикладі 26.

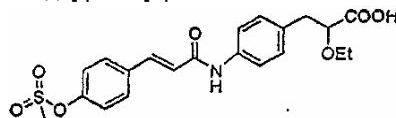
¹H ЯМР (200МГц, CDCl₃): δ 1,17 (т, J=7,0Гц, 3H); 1,27 (т, J=7,1Гц, 3H); 3,00 (д, J=6,2Гц, 2H); 3,19 (с, 3H); 3,28-3,45 (м, 1H); 3,55-3,70 (м, 1H); 4,01 (т, J=6,6Гц, 1H); 4,16 (кв, J=6,3Гц, 2H); 6,54 (д,

J=15,3Гц, 1H); 7,20-7,35 (м, 4H); 7,50-7,60 (м, 4H); 7,72 (д, J=15,6Гц, 1H).

Маса m/z (CI): 462 [M+1].

Приклад 32

2-Етоксис-3-[4-{(E)-2-(4-метилсульфонілоксифеніл)-1-етеніл-карбоксамідо}феніл]пропіонова кислота



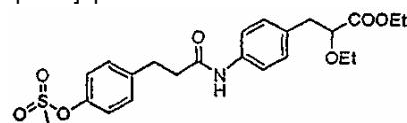
Названу у заголовку сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини (35мг, 18,6%, т.пл.: 178-180°C); шляхом гідролізу етил-2-етоксис-3-[4-{(E)-2-(4-метилсульфонілоксифеніл)-1-етеніл-карбоксамідо}феніл]пропіонату, одержаного у Прикладі 31, у метанолі (10мл) з використанням карбонату натрію (230мг, 2,17ммоль) у воді (5мл) при кімнатній температурі протягом 48год. за такою саме методикою, як описано у Прикладі 23.

¹H ЯМР (200МГц, CDCl₃): δ 1,15 (т, J=7,0Гц, 3H); 2,84-3,10 (м, 2H); 3,22 (с, 3H); 3,22-3,42 (м, 1H); 3,55-3,72 (м, 1H); 3,97 (д, J=4,8 та 8,0Гц, 1H); 6,80 (д, J=15,6Гц, 1H); 7,20-7,35 (м, 4H); 7,50-7,70 (м, 5H).

Маса m/z (CI): 434 [M+1].

Приклад 33

Етил-2-етоксис-3-[4-(4-метилсульфонілоксифенетилкарбоксамідо)-феніл]пропіонат



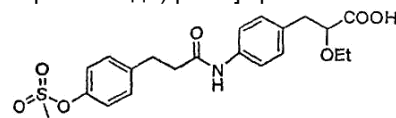
Названу у заголовку сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини (0,5г, 52,7%, т.пл.: 90-92°C) з 3-(4-метилсульфонілоксифеніл)пропіонової кислоти (0,5г, 2,049ммоль), одержаної у Синтезі 24, NOBT (277мг, 2,049ммоль), EDC (393мг, 2,049ммоль) та етил-2-етоксис-3-(4-амінофеніл)пропіонату (534мг, 2,254ммоль), одержаного у Синтезі 5, з використанням ДХМ (25мл) при кімнатній температурі протягом 20год. за такою саме процедурою, як описано у Прикладі 26.

¹H ЯМР (200МГц, CDCl₃): δ 1,15 (т, J=7,0Гц, 3H); 1,24 (т, J=7,5Гц, 3H); 2,64 (т, J=7,5Гц, 2H); 2,96 (д, J=6,4Гц, 2H); 3,07 (т, J=7,5Гц, 2H); 3,12 (с, 3H); 3,25-3,42 (м, 1H); 3,52-3,66 (м, 1H); 3,97 (т, J=6,4Гц, 1H); 4,17 (кв, J=7,2Гц, 2H); 7,18-7,42 (м, 8H).

Маса m/z (CI): 464 [M+1].

Приклад 34

2-Етоксис-3-[4-(4-метилсульфонілоксифенетилкарбоксамідо)-феніл]пропіонова кислота



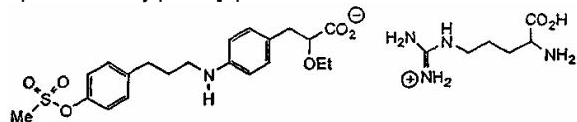
Названу у заголовку сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини (70мг, 23%, т.пл.: 164-166°C) шляхом гідролізу етил-2-етоксис-3-[4-(4-метилсульфонілоксифенетилкарбоксамідо)-феніл]пропіонату, одержаного у Прикладі 34, у метанолі (10мл) з використанням карбонату натрію (230мг, 2,17ммоль) у воді (5мл) при кімнатній температурі протягом 48год. за такою саме методикою, як описано у Прикладі 23.

карбоксамідо)феніл]пропіонату, одержаного у Прикладі 33, у метанолі (10мл) з використанням карбонату натрію (372мг, 3,51ммоль) у воді (5мл) при кімнатній температурі протягом 24год. за такою саме методикою, як описано у Прикладі 23.

^1H ЯМР (200МГц, CDCl_3): δ 1,13 (т, $J=7,1\text{Гц}$, 3Н); 2,54-2,70 (м, 2Н); 2,88-3,10 (м, 4Н); 3,12 (с, 3Н); 3,22-3,40 (м, 1Н); 3,52-3,72 (м, 1Н); 3,94 (дд, $J=4,9$ та $7,8\text{Гц}$, 1Н); 7,12-7,50 (м, 8Н).

Приклад 35

Аргінінова сіль 2-етокси-3-[4-{3-(4-метансульфонілокси)феніл}-пропіламіно]феніл]пропіонової кислоти



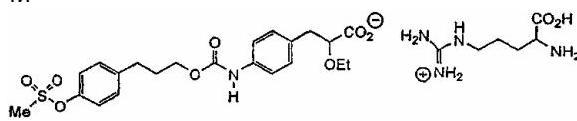
2-Етокс-3-[4-{3-(4-метансульфонілокси)феніл}пропіламіно]феніл]пропіонову кислоту (100мг, 1екв., 0,237ммоль), одержану у Прикладі 15, та L-аргінін (41,2мг, 1екв., 0,237ммоль) розводять у сухому метанолі (3мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 2 - 3 год. Розчинник видаляють на обертовому випарнику і залишок піддають азеотропній перегонці з бензолом. Залишок висушують за допомогою високовакуумної помпи, одержуючи названу у заголовку сполуку у вигляді вільно текучої твердої речовини (вихід 100%).

Т.пл.: 85-87°C.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 200МГц): δ 1,02 (т, $J=6,8\text{Гц}$, 3Н); 1,24 (с, 1Н, N-H); 1,50-1,90 (м, 6Н); 2,55-3,22 (м, 10Н); 3,32 (с, 3Н); 3,42-3,65 (м, 2Н); 6,43 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 2Н); 6,92 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 2Н); 7,24 (д, $J=8,6\text{Гц}$, 2Н); 7,32 (д, $J=8,6\text{Гц}$, 2Н); 8,18 (шир.с, D_2O -обмінний).

Приклад 36

Аргінінова сіль 2-етокси-3-[4-{3-(4-метансульфонілокси)феніл}-пропілоксикарбоніламіно]феніл]пропіонової кислоти

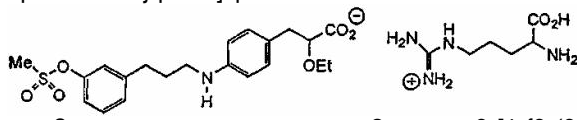


Названу у заголовку сполуку одержують з 2-етокси-3-[4-{3-(4-метансульфонілокси)феніл}пропілоксикарбоніламіно]феніл]пропіонової кислоти, одержаної у Прикладі 16, та L-аргініну за процедурою Прикладу 35.

Т.пл.: 180-82°C.

Приклад 37

Аргінінова сіль 2-етокси-3-[4-{3-(3-метансульфонілокси)феніл}-пропіламіно]феніл]пропіонової кислоти



2-Етокс-3-[4-{3-(3-метансульфонілокси)феніл}пропіламіно]феніл]пропіонову кислоту (95мг, 0,22ммоль), одержану у Прикладі 18, та L-аргініну (39,3мг, 0,22ммоль) одержують названу у заголовку сполуку у вигляді

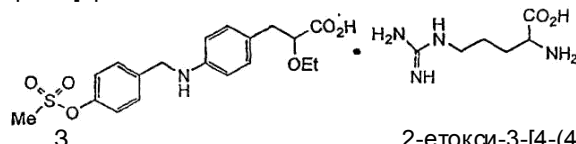
вільно текучої твердої речовини (100%) за процедурою Прикладу 35.

Т.пл.: 80-82°C.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 200МГц): δ 0,99 (т, $J=6,8\text{Гц}$, 3Н); 1,50-1,90 (м, 7Н); 2,55-3,30 (м, 10Н); 3,35 (с, 3Н); 3,42-3,65 (м, 2Н); 5,36 (шир.с, D_2O -обмінний); 6,43 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 2Н); 6,92 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 2Н); 7,10-7,30 (ароматичне ядро, 3Н); 7,30-7,40 (ароматичне ядро, 1Н); 8,18 (шир.с, D_2O -обмінний).

Приклад 38

Аргінінова сіль 2-етокси-3-[4-(4-метансульфонілоксибензиламіно)-феніл]пропіонової кислоти



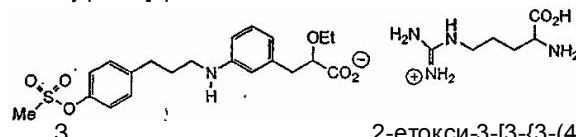
2-Етокс-3-[4-(4-метансульфонілоксибензиламіно)феніл]пропіонову кислоту (140мг, 0,35ммоль), одержаної у Прикладі 22, та L-аргініну (68мг, 0,35ммоль) одержують названу у заголовку сполуку у вигляді вільно текучої твердої речовини (вихід 100%) за процедурою Прикладу 35.

Т.пл.: 138-140°C.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 200МГц): δ 0,98 (т, $J=6,7\text{Гц}$, 3Н); 1,42-1,82 (м, 4Н); 2,55-3,60 (м, 8Н); 3,34 (с, 3Н); 4,23 (с, 1Н); 4,26 (с, 1Н); 6,06 (шир.с, 1Н); 6,45 (д, $J=8\text{Гц}$, 2Н); 6,90 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 2Н); 7,28 (д, $J=8,6\text{Гц}$, 2Н); 7,45 (д, $J=8,6\text{Гц}$, 2Н); 8,18 (шир.с, D_2O -обмінний).

Приклад 39

Аргінінова сіль 2-етокси-3-[3-{3-(4-метансульфонілокси)феніл}пропіламіно]феніл]пропіонової кислоти

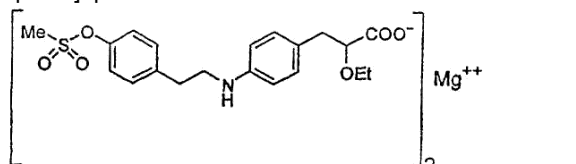


2-Етокс-3-[3-{3-(4-метансульфонілокси)феніл}пропіламіно]феніл]пропіонову кислоту (200мг, 0,475ммоль), одержану у Прикладі 20, та L-аргініну (83мг, 0,475ммоль) одержують названу у заголовку сполуку у вигляді вільно текучої твердої речовини (вихід 100%) за процедурою Прикладу 35.

Т.пл.: 162-164°C.

Приклад 40

Магнієва сіль 2-етокси-3-[4-(4-метилсульфонілокси)феніламіно]-феніл]пропіонової кислоти



До розчину 2-етокси-3-[4-(4-метилсульфонілокси)феніламіно]феніл]пропіонової кислоти (70мг, 171мкмоль), одержаної у Прикладі 23, у метанолі (5мл) додають $\text{Mg}(\text{OH})_2$ (5мг) та кип'яють зі зворотним холодильником протягом 24год. Метанол упарюють і залишок промивають толуолом, одержуючи названу у заго-

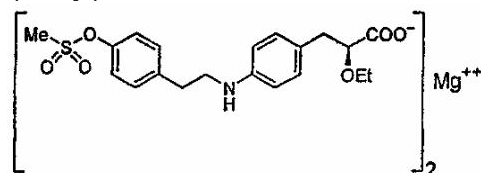
ловку сполуку (50мг, 68%) у вигляді білої твердої речовини.

Т.пл.: 130-134°C.

¹H ЯМР (200МГц, CD₃OD): δ 1,10 (т, J=6,8Гц, 3H); 2,70-2,96 (м, 4H); 3,18 (с, 3H); 3,22-3,40 (м, 3H); 3,50-3,66 (м, 1H); 3,78-3,91 (м, 1H); 6,58 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,05 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,23 (д, J=8,8Гц, 2H); 7,32 (д, J=8,3Гц, 2H).

Приклад 41

Магнієва сіль (S)-2-етокси-3-[4-(4-метилсульфонілоксибенетиламіно)-феніл]пропіонової кислоти



До розчину (S)-2-етокси-3-[4-(4-метилсульфонілоксибенетиламіно)феніл]-пропіонової кислоти (170мг, 418мкмоль), одержаної у Прикладі 24, у метанолі (10мл) додають Mg(OH)₂ (12мг) та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 20год. Метанол упарюють і залишок промивають струменем толуолу, одержуючи названу у заголовку сполуку (135мг) у вигляді білої твердої речовини.

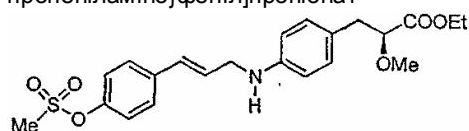
Т.пл.: 134-138°C. [α]_D²⁵ = -26,8° (с 0,5, MeOH).

¹H ЯМР (200МГц, CD₃OD): δ 1,10 (т, J=7,0Гц, 3H); 2,70-2,95 (м, 4H); 3,18 (с, 3H); 3,22-3,40 (м, 3H); 3,50-3,70 (м, 1H); 3,78-3,90 (м, 1H); 6,57 (д, J=8,1Гц, 2H); 7,05 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,23 (д, J=8,6Гц, 2H); 7,32 (д, J=8,3Гц, 2H).

Маса m/z (ES): 837,2 [M+1].

Приклад 42

(S)-Етил-2-метокси-3-[4-{(E)-3-(4-метилсульфонілоксифеніл)-2-пропеніламіно}феніл]пропіонат



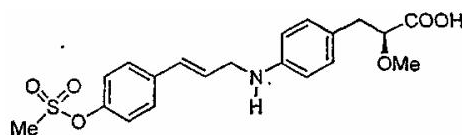
Названу у заголовку сполуку одержують за процедурою Прикладу 9 шляхом проведення реакції сполуки, одержаної у Синтезі 22 (892мг, 2,91ммоль) та (S)-етил-2-метокси-3-(4-амінофеніл)пропіонату, одержаного у Синтезі 27 (500мг, 2,24ммоль) з використанням K₂CO₃ (928мг, 6,72ммоль) та тетрабутиламонійброміду (72мг, 0,22ммоль) при нагріванні у толуолі протягом 16год. (вихід 300мг, 31%).

¹H ЯМР (200МГц, CDCl₃): δ 1,23 (т, J=7,2Гц, 3H); 2,91 (д, J=6,4Гц, 2H); 3,13 (с, 3H); 3,52 (с, 3H); 3,82-3,98 (м, 2H); 4,03-4,21 (м, 3H); 6,30 (тд, J=5,4 та 15,8Гц, 1H); 6,54-6,65 (м, 3H); 7,05 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,22 (д, J=8,9Гц, 2H); 7,40 (д, J=8,6Гц, 2H).

Маса m/z (CI): 434 [M+1].

Приклад 43

(S)-2-Метокси-3-[4-{(E)-3-(4-метилсульфонілоксифеніл)-2-пропеніламіно}феніл]пропіонова кислота



Названу у заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору зі сполуки, одержаної у Прикладі 42 (300мг, 0,69ммоль), з використанням LiOH·H₂O (44мг, 1,04ммоль) у метанолі-воді (3,5мл) при кімнатній температурі на протязі 5год. за процедурою, описаною у Прикладі 14 (620мг, 51%).

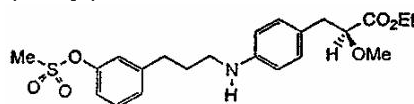
Т.пл.: 116-118°C.

¹H ЯМР (200МГц, DMSO-d₆): δ 2,75 (т, J=7,3Гц, 2H); 3,20 (с, 3H); 3,34 (с, 3H); 3,75-3,92 (м, 3H); 6,40-6,63 (м, 4H); 6,92 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,28 (д, J=8,6Гц, 2H); 7,51 (д, J=8,6Гц, 2H).

Маса m/z (ES): 406 [M+1].

Приклад 44

(S)-Етил-2-метокси-3-[4-{3-(3-метансульфонілоксифеніл)пропіламіно}-феніл]пропіонат



Починаючи

3

3-(3-

метансульфонілоксипропіл)фенілметансульфонату (911мг, 2,95ммоль, 1,1екв.), одержаного у Синтезі 2, та (S)-етил-2-метокси-3-(4-амінофеніл)пропіонату (600мг, 2,69ммоль, 1,0екв.), одержаного у Синтезі 27, одержують названу у заголовку сполуку у вигляді в'язкої рідини (220мг, 35 %) за процедурою, описаною у Прикладі 1.

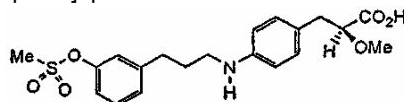
¹H ЯМР (CDCl₃, 200МГц): δ 1,23 (т, J=7,2Гц, 3H); 1,92 (квінтет, 7,0Гц, 2H); 2,75 (т, J=7,0Гц, 2H); 2,90 (д, J=6,7Гц, 2H); 3,02-3,20 (м, 5H); 3,34 (с, 3H); 3,89 (т, J=6,7Гц, 1H); 4,17 (кв. J=7,2Гц, 2H); 6,50 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,02 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,10-7,40 (ароматичне ядро, 4H).

ІЧ (чиста речовина) см⁻¹: 3405, 2935, 1739, 1615, 1376.

Маса m/z (CI): 436 [M+1].

Приклад 45

(S)-2-Метокси-3-[4-{3-(3-метансульфонілоксифеніл)пропіламіно}-феніл]пропіонова кислота



(S)-Етил-2-метокси-3-[4-{3-(3-метансульфонілоксифеніл)пропіламіно}феніл]-пропіонат (220мг, 1,0екв., 0,50ммоль), одержаний у Прикладі 44, гідролізують за процедурою прикладу 14, одержуючи бажану кислоту (170мг, 83%) у вигляді в'язкої рідини після очищення з використанням методу хроматографії на колонці.

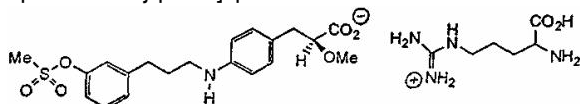
¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): δ 1,94 (квінтет, 7,0Гц, 2H); 2,75 (т, J=7,0Гц, 2H); 2,92 (дд, J=14, 7,3Гц, 1H); 3,03 (дд, J=14, 4,3Гц, 1H); 3,10-3,18 (м, 5H); 3,40 (с, 3H); 3,96 (дд, J=7,3, 4,3Гц, 1H); 4,40 (шир.с, NH, CO₂H); 6,53 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,04 (д, J=8,3Гц, 2H); 7,11-7,35 (ароматичне ядро, 4H).

ІЧ (чиста речовина) cm^{-1} : 3380, 2924, 1739, 1611, 1522, 1364.

Маса m/z (ES): 408 $[M+1]$, 430 $[M+Na^+]$, 815 $[M_2+1]$.

Приклад 46

Аргінінова сіль (S)-2-метокси-3-[4-{3-(3-метансульфонілоксифеніл)-пропіламіно}феніл]пропіонової кислоти

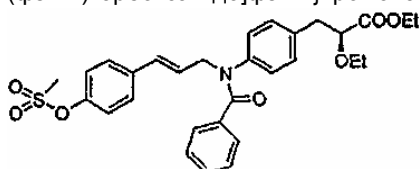


Названу у заголовку сполуку одержують з (S)-2-метокси-3-[4-{3-(3-метансульфонілоксифеніл)пропіламіно}феніл]пропіонової кислоти (170мг, 1екв., 0,41ммоль), одержаної у Прикладі 45, та L-аргініну (73мг, 1екв., 0,41ммоль) у вигляді вільно текучої твердої речовини (вихід 100%) за процедурою, описаною у Прикладі 35.

Т.пл.: 110-112°C.

Приклад 47

(S)-Етил-2-етокси-3-[4-{(E)-3-(4-метилсульфонілоксифеніл)-2-пропеніл(феніл)карбоксамідо}феніл]пропіонат



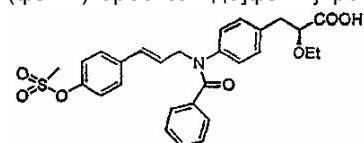
До розчину (S)-етил-2-етокси-3-[4-{(E)-3-(4-метилсульфонілоксифеніл)-2-пропеніламіно}феніл]пропіонату (0,2г, 0,44ммоль), одержаного у Прикладі 12, та карбонату калію (0,185г, 1,34ммоль) у сухому ДМФ (3мл) при кімнатній температурі додають по краплях бензоїлхлорид (62мкл, 0,537ммоль) і перемішують протягом 20год. Реакційну суміш розводять водою, екстрагують етилацетатом, промивають водою, розсолем, осушають над сульфатом натрію та упарюють. Залишок піддають хроматографії на силікагелі з використанням суміші 20% етилацетату-петролейний ефір, одержуючи названу у заголовку сполуку (0,2г, 81%).

^1H ЯМР [200МГц, CDCl_3]: δ 7,41-7,05 (м, 11H), 6,94 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 6,45-6,34 (м, 2H), 4,65 (д, $J=5,4\text{Гц}$, 2H), 4,11 (кв, $J=6,8\text{Гц}$, 2H), 3,89 (дд, $J=5,2$ та $7,9\text{Гц}$, 1H), 3,68-3,46 (м, 1H), 3,35-3,19 (м, 1H), 3,13 (с, 3H), 3,02-2,85 (м, 2H), 1,18 (т, $J=12\text{Гц}$, 3H), 1,06 (т, $J=7,0\text{Гц}$, 3H).

Маса: m/z (CI): 552 ($M^+ + 1$, 100).

Приклад 48

(S)-2-Етоксис-3-[4-{(E)-3-(4-метилсульфонілоксифеніл)-2-пропеніл(феніл)карбоксамідо}феніл]пропіонова кислота



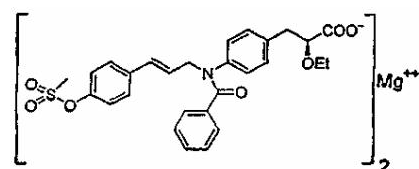
До розчину (S)-етил-2-етокси-3-[4-{(E)-3-(4-метилсульфонілоксифеніл)-2-пропеніл(феніл)карбоксамідо}феніл]пропіонату, одержаного у Прикладі 47 (0,2г, 0,363ммоль) у

метанолі (4мл) додають по краплях розчин карбонату натрію (0,192г, 1,82ммоль) у воді (2мл) та перемішують при кімнатній температурі протягом 72год. Метанол видаляють при зниженому тиску. Залишок розводять водою та екстрагують етилацетатом. Водний шар охолоджують до 0°C, підкислюють за допомогою 2Н НСІ до рН ~2, екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають розсолем, осушають над сульфатом натрію та упарюють. Сирову масу піддають хроматографії на силікагелі з використанням суміші 2% метанолу-хлороформ, одержуючи названу у заголовку сполуку (100мг, 53%).

^1H ЯМР [200МГц, CDCl_3]: δ 7,40-7,04 (м, 11H), 6,96 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 6,46-6,37 (м, 2H), 4,66 (д, $J=5,6\text{Гц}$, 2H), 4,02-3,92 (м, 1H), 3,60-3,41 (м, 1H), 3,39-3,20 (м, 1H), 3,13 (с, 3H), 3,05-2,80 (м, 2H), 1,06 (т, $J=7,0\text{Гц}$, 3H).

Приклад 49

Мagneйова сіль (S)-2-етокси-3-[4-{(E)-3-(4-метилсульфонілоксифеніл)-2-пропеніл(феніл)карбоксамідо}феніл]пропіонової кислоти

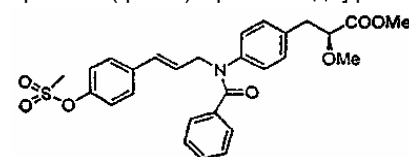


До розчину (S)-2-етокси-3-[4-{(E)-3-(4-метилсульфонілоксифеніл)-2-пропеніл(феніл)карбоксамідо}феніл]пропіонової кислоти (70мг, 0,134ммоль), одержаної у Прикладі 48, у метанолі (5мл) додають гідроксид магнію (4мг, 0,065ммоль) та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі. Метанол упарюють при зниженому тиску, двічі промивають струменем толуолу та тритурують з петролейним ефіром, одержуючи продукт у вигляді твердої речовини (65мг, 89%); т.пл. >250°C.

^1H ЯМР [200МГц, CD_3OD]: δ 7,44 (д, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,35-7,10 (м, 9H), 7,04 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 2H), 6,50-6,39 (м, 2H), 4,66 (д, $J=5,4\text{Гц}$, 2H), 3,78-3,68 (м, 1H), 3,60-3,40 (м, 1H), 3,19 (с, 3H), 3,18-3,02 (м, 1H), 3,00-2,84 (м, 1H), 2,82-2,65 (м, 1H), 0,94 (т, $J=7,0\text{Гц}$, 3H). Маса: m/z (ES): 1069 (M^+ , 24).

Приклад 50

(S)-Метил-2-метокси-3-[4-{(E)-3-(4-метилсульфонілоксифеніл)-2-пропеніл(феніл)карбоксамідо}феніл]пропіонат



Розчин (8)-етил-2-метокси-3-[4-{(E)-3-(4-метилсульфонілоксифеніл)-2-пропеніламіно}феніл]пропіонату (0,650г, 1,50ммоль), одержаного у Прикладі 42, та карбонату калію (0,621г, 4,50ммоль) у сухому ДМФ (10мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 20хв. Додають по краплях бензоїлхлорид (0,21мл, 1,80ммоль) та перемішують при кімнатній температурі протягом 16год. Реакційну суміш роз-

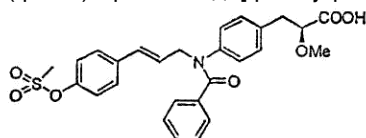
водять водою та екстрагують етилацетатом, промивають водою, розсолом, осушають над сульфатом натрію та упарюють на обертовому випарнику до сухого залишку. Залишок піддають хроматографії на силікагелі з використанням суміші 20% етилацетату-петролейний ефір, одержуючи названу у заголовку сполуку (372мг, 47%).

^1H ЯМР [200МГц, CDCl_3]: δ 7,48-7,18 (м, 9H), 7,10 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 6,98 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 6,52-6,32 (M, 2H), 4,69 (д, $J=5,4\text{Гц}$, 2H), 3,91 (т, $J=6,4\text{Гц}$, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,32 (с, 3H), 3,16 (с, 3H), 3,02-2,88 (м, 2H).

Маса: m/z (CI): 524 ($M^+ + 1$).

Приклад 51

(S)-2-Метокси-3-{4-[(E)-3-(4-метилсульфонілоксифеніл)-2-пропеніл-(феніл)карбоксамідо]феніл}пропіонова кислота



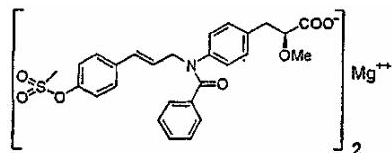
До розчину (S)-метил-2-метокси-3-{4-[(E)-3-(4-метилсульфонілоксифеніл)-2-пропеніл-(феніл)карбоксамідо]феніл}пропіонату, одержаного у Прикладі 50 (0,318г, 0,608ммоль) у метанолі (5мл) додають по краплях розчин карбонату натрію (0,322г, 3,04ммоль) у воді (1мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 18год. Метанол видаляють при зниженому тиску і залишок розводять водою та екстрагують етилацетатом. Водний шар охолоджують до 0°C , підкидують за допомогою 2Н HCl до pH ~ 2 та екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою, розсолом, осушають над сульфатом натрію та концентрують. Залишок піддають хроматографії на силікагелі з використанням суміші 40% етилацетату-петролейний ефір, одержуючи названу у заголовку сполуку (220мг, 73%).

^1H ЯМР [200МГц, CDCl_3]: δ 7,44-7,20 (м, 7H), 7,16 (д, $J=7,5\text{Гц}$, 2H), 7,08 (д, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 6,96 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 2H), 6,50-6,28 (м, 2H), 4,66 (д, $J=5,6\text{Гц}$, 2H), 3,92 (дд, $J=4,2$ та $7,4\text{Гц}$, 1H), 3,31 (с, 3H), 3,13 (с, 3H), 3,10-2,85 (м, 2H).

Маса: m/z (CI): 510 ($M^+ + 1$).

Приклад 52

Магнієва сіль (S)-2-метокси-3-{4-[(E)-3-(4-метилсульфонілоксифеніл)-2-пропеніл-(феніл)карбоксамідо]феніл}пропіонової кислоти



До розчину (S)-2-метокси-3-{4-[(E)-3-(4-метилсульфонілоксифеніл)-2-пропеніл-(феніл)карбоксамідо]феніл}пропіонової кислоти (0,175г, 0,354ммоль), одержаної у Прикладі 51, у метанолі (3мл) додають гідроксид магнію (10мг, 0,175ммоль) та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 16год. Метанол видаляють при зниженому тиску та двічі промивають струменем толуолу і залишок тритурують з петролейним ефіром, одержуючи продукт (180мг, 99%); т.пл. $>250^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР [200МГц, CD_3OD]: δ 7,40 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 7,36-6,96 (м, 11H), 6,44-6,24 (M, 2H), 4,62 (д, $J=5,4\text{Гц}$, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,16 (с, 3H), 3,12-2,99 (м, 2H).

Маса: m/z (ES): 1041 ($M^+ + 1$).

Демонстрація ефективності сполук A) In vitro:

а) Визначення активності hPPAR α

Ліганд-зв'язуючий домен hPPAR α зливають з ДНК-зв'язуючим доменом фактора транскрипції дріжджів Gal 4 в еукаріотичному векторі експресії. Клітини HEK-293 піддають трансфекції цією плазмідною та репортерною плазмідною, що містить ген люциферази, керований GAL4-специфічним промотором, використовуючи Superfect (Qiagen, Germany) як реагент для трансфекції. Сполуку додають у різних концентраціях після 42год. трансфекції і проводять інкубування протягом ночі. Активність люциферази як функцію здатності сполуки до зв'язування/активації PPAR α вимірюють за допомогою аналітичного набору Packard Lucite (Packard, USA) у Top Count [Ivan Sadowski, Brendan Bell, Peter Broag and Melvyn Hollis. Gene. 1992. 118: 137-141; Superfect Transfection Reagent Handbook. February 1997. Qiagen, Germany].

б) Визначення активності hPPAR γ

Ліганд-зв'язуючий домен hPPAR γ 1 зливають з ДНК-зв'язуючим доменом фактора транскрипції дріжджів GAL4 в еукаріотичному векторі експресії. Використовуючи ліпофектамін (Gibco BRL, USA) як реагент для трансфектування, проводять трансфекцію клітин HEK-293 цією плазмідною та репортерною плазмідною, що містить ген люциферази, керований GAL-4-специфічним промотором. Сполуку додають у концентрації 1мкМ після 48год. трансфекції та інкубують протягом ночі. Активність люциферази як функцію здатності лікарського засобу до зв'язування/активації PPAR γ 1 вимірюють з використанням аналітичного набору Packard Lucite (Packard, USA) у пристрої Packard Top Count [Ivan Sadowski, Brendan Bell, Peter Broag and Melvyn Hollis. Gene. 1992. 118: 137-141; Guide to Eukaryotic Transfections with Cationic Lipid Reagents. Life Technologies, GIBCO BRL, USA].

Приклад №	Концентрація	PPAR α	Концентрація	PPAR γ
Приклад 14	50мкМ	9,4	1мкМ	0,7
Приклад 15	50мкМ	6,1	1мкМ	0,7
Приклад 27	50мкМ	8,5	1мкМ	0,8

с) Визначення інгібуючої активності щодо HMG CoA-редуктази

Редуктазу, зв'язану мікросомами печінки, одержують зі щурів, яких годують 2% холестеріаміну, у

середині циклу темряви. Спектрофотометричні аналізи проводять у 100мМ KH_2PO_4 , 4мМ DTT, 0,2мМ NADPH, 0,3мМ HMG CoA та 125мкг мікросомального фермента печінки. Загальний об'єм

реакційної суміші підтримують рівним 1мл. Реакцію розпочинають додаванням HMG CoA. Реакційну суміш інкубують при 37°C протягом 30хв. та реєструють зменшення оптичної густини на 340nm. Реакційну суміш без субстрату використовують як холостий дослід [Goldstein, J.L. and Brown, M.S. Progress in understanding the LDL receptor and HMG CoA reductase, two membrane proteins that regulate the plasma cholesterol. J. Lipid Res., 1984, 25; 1450-1461]. Тестові сполуки інгібують фермент HMG CoA редуктазу.

B) In vivo

а) Ефективність у генетичних моделях

Мутації у колоніях лабораторних тварин та різні чутливості до режимів годування зробили можливим розробку тваринних моделей з інсуліннезалежним діабетом та гіперліпідемією, асоційованою з ожирінням та інсулінорезистентністю. Різними лабораторіями були створені генетичні моделі для розуміння патофізіології хвороби та випробування ефективності нових антидіабетичних сполук, такі як миші db/db та ob/ob [Diabetes, (1982) 31(1): 1-6] і щури Zucker fa/fa [Diabetes, (1983) 32: 830-838; Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. (1994). 46: 1-57]. Гомозиготні тварини - миші C57 BL/KsJ-db/db, виведені Jackson Laboratory (США), є ожирілими, гіперглікемічними, гіперінсулінемічними та інсулінорезистентними [J. Clin. Invest., (1990) 85: 962-967], тоді як гетерозиготні є тощими та нормоглікемічними. У db/db-моделі у мишей з віком поступово розвивається інсулінопенія, яка є ознакою, що звичайно спостерігається на пізніх стадіях діабету типу II людини при недостатньому контролі рівнів цукру у крові. Стан підшлункової залози та перебіг процесу змінюються у залежності від моделі. Оскільки ця модель нагадує цукровий діабет

типу II, сполуки за даним винаходом будуть випробувані на здатність знижувати цукор крові та тригліцериди.

Для експерименту використовували самців мишей C57BL/KsJ-db/db у віці від 8 до 14 тижнів, з вагою тіла в інтервалі від 35 до 60 грамів, яких розводять у тваринному розпліднику Dr. Reddy's Research Foundation (DRF). Миші одержували стандартний корм (National Institute of Nutrition (NIN), Hyderabad, India) та підкислену воду ad libitum. Для випробувань використовують тварин, які мають більш ніж 350мг цукру/дл крові. Кількість тварин у кожній групі дорівнює 4.

Тестові сполуки суспендують у 0,25% карбоксиметилцелюлозі і вводять дослідній групі в дозі від 0,1мг до 30мг/кг перорально за допомогою шлункового зонду протягом 6 днів. Контрольна група одержує носій (доза 10мл/кг). На 6-й день відбирають зразки крові через одну годину після введення тестової сполуки/носія для визначення біологічної активності.

Рівні цукру у крові та тригліцеридів у довільний момент часу можуть бути виміряні шляхом узяття крові (100мкл) через орбітальний синус за допомогою гепаринізованого капіляра до пробірок, що містять EDTA, які потім центрифугують, одержуючи плазму. Рівні глюкози та тригліцеридів у плазмі можуть бути виміряні спектрометрично, за методиками з використанням глюкозооксидази та фермента гліцерол-3-PO₄-оксидази/пероксидази (Dr. Reddy's Lab. Diagnostic Division Kits, Hyderabad, India), відповідно.

Активність тестових сполук щодо зниження цукру та тригліцеридів крові обчислюють за формулою.

Сполука	Доза (мг/кг)	Відновлення рівня глюкози у крові (%)	Зниження тригліцеридів (%)
Приклад 16	3	15	39
Приклад 39	3	56	36
Приклад 42	3	63	56

* результати через 6 днів

б) Активність щодо зниження тригліцеридів плазми та холестерину у гіперхолестеринемічних щурячих моделях

Самців щурів Sprague Dawley (лінія NIN) розводять у розпліднику DRF. Тварин утримують з 12-годинним циклом світло-темрява при температурі 25±1°C. Для експерименту використовують щурів з вагою тіла в інтервалі 180-200 грамів. Тварин роблять гіперхолестеринемічними шляхом годування стандартним лабораторним кормом [National Institute of Nutrition (NIN), Hyderabad, India], змішаним з 2% холестерину та 1% холату натрію, протягом 6 днів. Протягом періоду експерименту тварин утримують на одному й тому самому раціоні [Petit, D., Bonnefis, M. T., Rey, C., and Infante, R. Effects of ciprofibrate on liver lipids and lipoprotein synthesis in normo- and hyperlipidemic rats. Atherosclerosis. 1988. 74: 215-225].

Тестові сполуки можуть вводитися орально в дозі від 0,1 до 30мг/кг/добу протягом 3 днів. Конт-

рольна група одержує самий лише носій (0,25% карбоксиметилцелюлоза; доза 10мл/кг).

Зразки крові збирають у нагодованому стані через 1 годину після введення лікарського засобу в дні 0 та 3 курсу введення сполук. Кров беруть з ретроорбітального синуса через гепаринізований капіляр до пробірок, що містять EDTA. Після центрифугування, зразок плазми поділяють для проведення аналізів на загальний холестерин, HDL та тригліцериди. Вимірювання тригліцеридів плазми, загального холестерину та HDL здійснюють з використанням комерційних наборів реагентів (Dr. Reddy's Laboratory, Diagnostic Division, India). Значення холестерину LDL та VLDL обчислюють з даних, отриманих для загального холестерину, HDL та тригліцеридів. Зниження різних досліджуваних параметрів обчислюють у відповідності до формули.

Сполука	Доза (мг/кг)	Зниження загального холестерину (%)	Зниження тригліцеридів (%)	Підвищення ліпопротеїдів в високої густини (%)	Зниження ліпопротеїдів низької густини (%)
Приклад 43	1	53	55	77	56

* результати через 3 дні

с) Активність щодо зниження тригліцеридів плазми та загального холестерину у мишей-альбіносів Swiss

Самців мишей-альбіносів Swiss (SAM) одержують від NIN та утримують у розпліднику DRF. Всіх цих тварин утримують при 12-годинному циклі світло-темрява при температурі $25 \pm 1^\circ\text{C}$. Тварини одержують стандартний лабораторний корм (NIN, Hyderabad, India) та воду ad libitum. Використовують SAM з вагою тіла в інтервалі 20 - 25 г та морських свинок з вагою тіла 500 - 700 г [Oliver, P., Plancke, M.O., Marzin, D., Clavey, V., Sauzieres, J. and Frachart, J.C. Effects of fenofibrate, gemfibrozil and nicotinic acid on plasma lipoprotein levels in normal and hyperlipidemic mice. Atherosclerosis. 1988. 70:107-114].

Тестові сполуки вводять перорально мишам-альбіносам Swiss у дозі від 0,3 до 30 мг/кг/добу протягом 6 днів. Контрольні миші одержують носій (0,25% карбоксиметилцелюлоза; доза 10 мл/кг). Тестові сполуки вводять перорально морським свинкам у дозі від 0,3 до 30 мг/кг/добу протягом 6 днів. Контрольні тварини одержують носій (0,25% карбоксиметилцелюлоза; доза 5 мл/кг).

Зразки крові беруть у нагодованому стані через 1 годину після введення лікарського засобу в дні 0 та 6 курсу лікування. Кров відбирають з ретроорбітального синуса через гепаринізований капіляр до пробірок, що містять ЕДТА. Після центрифугування відбирають зразок плазми для проведення аналізу на тригліцериди [Wieland, O.

Methods of Enzymatic analysis. Bergmeyer, H. O., Ed., 1963. 211-214; Trinder, P. Ann. Clin. Biochem. 1969. 6: 24-27]. Вимірювання тригліцеридів плазми здійснюють з використанням комерційних наборів реагентів (Dr. Reddy's Diagnostic Division, Hyderabad, India).

Сполука	Доза (мг/кг)	Зниження тригліцеридів (%)
Приклад 19	1	39
Приклад 30	3	41
Приклад 38	1	41

* результати через 6 днів

д) Ефект зниження ваги тіла у хом'ячків, яких годують холестерином Самці сирійських хом'ячків були придбані у NIN, Hyderabad (Індія). Тварин утримували у розпліднику DRF при 12-годинному циклі світло-темрява при температурі $25 \pm 1^\circ\text{C}$ з вільним доступом до корму та води. Тварини одержують стандартний лабораторний корм (NIN), який містить 1% холестерину, з дня початку застосування лікарських засобів.

Тестові сполуки можуть бути введені перорально у дозах від 1 до 30 мг/кг/добу протягом 15 днів. Контрольна група тварин одержує носій (вода Mill Q, доза 10 мл/кг/добу). Вагу тіла вимірюють кожного 3-го дня.

Сполука	Доза (мг/кг)	Зниження загального холестерину (%)	Зниження тригліцеридів (%)	Зниження ваги тіла (%)
Приклад 16	3	63	77	19

Формули для розрахунків:

1. Процент зниження цукру/тригліцеридів/загального холестерину у крові обчислюють за формулою:

$$\text{Процент зниження (\%)} = \left[1 - \frac{\text{ТТ/ОТ}}{\text{ТС/ОС}} \right] \times 100$$

ОС = Значення для контрольної групи в нульовий день

ОТ = Значення для дослідної групи в нульовий день

ТС = Значення для контрольної групи в день проведення аналізу

ТТ = Значення для дослідної групи в день проведення аналізу

2. Рівні холестерину LDL та VLDL обчислюють за формулами:

$$\text{Холестерин LDL (мг/дл)} = [\text{Загальний холестерин} - \text{Холестерин HDL} - \frac{\text{Тригліцериди}}{5}] \text{ мг/дл}$$

$$\text{Холестерин VLDL (мг/дл)} = [\text{Загальний холестерин} - \text{Холестерин HDL} - \text{Холестерин LDL}] \text{ мг/дл}$$