

Даний винахід пов'язаний з агоністами простагландину, фармацевтичними сполуками, що містять агоністи, та їх застосуванням для запобігання втрати кісткових тканин або для їх відновлення чи нарощування кісткової маси, а також для прискорення лікування хвороб, пов'язаних з низькою кістковою масою та/або ушкодженнями кісток у ссавців.

Остеопороз - це соматичне захворювання скелету, яке характеризується низькою кістковою масою та пошкодженням кісткових тканин, що призводить до крихкості кісток і зростання імовірності переломів. В США від цієї хвороби страждає більше 25млн. людей. Кожний рік вона призводить до більше ніж 1,3млн переломів, включаючи 500.000 спинних, 250.000 переломів стегна, і 240.000 переломів руки. Найбільш тяжким наслідком остеопорозу є перелом стегна, оскільки 5-25% хворих помирають протягом першого року, а 50% залишаються каліками.

Літні люди мають більше ризику захворіти остеопорозом, і передбачається, що ситуація значно ускладниться у зв'язку із зростанням загального віку населення. Прогнозують, що у всьому світі кількість переломів зросте в три рази за наступні 60 років, а ще одне дослідження доводить, що в 2050 році кількість переломів в світі сягне 4,5млн.

Жінки більше ризикують захворіти, ніж чоловіки. У жінок відбувається різке зростання втрати кісткової маси протягом п'яти років після клімактеричного періоду. Іншими факторами, що впливають на імовірність захворювання є паління, вживання алкоголю, малорухливий спосіб життя, та мала кількість кальцію в їжі.

Сьогодні існує два основних типи фармацевтичної терапії для лікування остеопорозу. Перший передбачає застосування проти-резорбційних сполук для зниження резорбції тканин кістки.

Естроген є прикладом проти-резорбтивного препарату. Відомо, що естроген зменшує кількість переломів. Крім того Блек et al у EP 0605193A1 стверджує, що естроген, особливо при оральному прийомі, знижує рівень ЛНЩ(ліпопротеїни низької щільності) і підвищує кількість корисних ліпопротеїнів високої щільності(ЛВЩ). Однак при захворюванні скелету остеопорозом естроген не в змозі відновити кістки до рівня, який має молода доросла людина. Більш того, довготривала естрогенна терапія призводила до різноманітних порушень, включно підвищення ризику раку матки, раку ендометрію та раку молочних залоз, що змушувало багатьох жінок відмовлятися від подібного лікування. Значні небажані побічні ефекти, викликані естрогенною терапією підштовхнули до необхідності шукати альтернативні види лікування остеопорозу, які б мали необхідний вплив на ЛНЩ сироватки і не викликали б побічних ефектів.

Другим типом фармацевтичної терапії для лікування остеопорозу є застосування анаболічних препаратів для стимулювання росту кісток та зростання кісткової маси. Вважається, що даний клас препаратів відновлює кістки при остеопорозі скелету.

US патент №4,112,236 описує окремі інтерфенілен 8-аза-9-діоксотіа-11,12-секопростагландини для лікування пацієнтів з погіршеним станом нирок.

Деякі агоністи простагландину описуються в GB 1478281, GB 1479156 та US патентах № 4,175,203 4,055,596 4,175,203 3,987,091 та 3,991,106 як такі, що є ефективними ренальними вазодилататорами.

US патент №4,033,996 описує певні 8-аза-9-оксо(та діоксо)-тіа-11,12-секопростагландини, які є ефективними ренальними вазодилататорами, для запобігання утворення тромбів, для індукування вивільнення гормону росту, та як регулятор імунної відповіді.

Французький патент №897,566 описує деякі похідні амінокислоти як засіб для лікування неврологічних, психічних та серцево-судинних хвороб.

J. Org. Chem. 26;1961;1437 описує N-ацетил-N-бензил-p-амінофенілмеркаптооцтову кислоту.

US патент №4,761,430 описує деякі сполуки арилбензолсульфонамідів як засіб для зниження рівня ліпідів.

US патент №4,443,477 описує деякі сульфонамідофенілкарбоновікислоти як засіб для зниження рівня ліпідів.

US патент №3,528,961 описує деякі похідні  $\epsilon$ -капролактаму як фарбники.

US патент №3,780,095 описує деякі ацильовані анілінкарбоновікислоти як жовчогінні.

US патент №4,243,678 описує деякі ацилгідрокарбіламіноалканові кислоти, як засіб для лікування виразки шлунку, як інгібітор виділень сальної залози та як препарат від запалення шкіри.

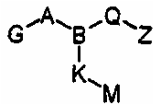
US патент №4,386,031 описує деякі N-бензоїл- $\omega$ -аніліналканкарбонові кислоти як протиалергічні препарати, інгібітори утворення тромбів, протизапальні засоби, та засоби зниження рівня ліпідів.

Окрім остеопорозу приблизно 20-25млн. жінок та зростаюча кількість чоловіків страждають від пошкодження хребта, як наслідок низької кісткової маси. Тільки в Америці кожен рік реєструється 250,000 переломів стегна. Останній показник ще і супроводжується 12% рівнем смертності на протязі перших двох років і 30% рівнем пацієнтів, що потребують домашнього догляду після перелому. Очікується що вже на сьогоднішній день значні економічні та медичні наслідки повільного або неправильного лікування захворювання кісток, зростатимуть у зв'язку із загальним старіння населення.

Було доведено (Bolander et al, 38<sup>th</sup> Annual Meeting Orthopedic Research Society, 1992), що естрогени покращують якість лікування апендикулярних переломів. Однак прийнятність естрогенної терапії пацієнтами порівняно низька, через побічні ефекти, включаючи поновлення менструації, мастодінію, підвищений ризик раку грудей та супутнє вживання прогестинів. Крім того чоловіки можливо теж відмовляються від естрогенного лікування. Існує необхідність в терапії, яка була б ефективною для тих, хто зазнав перелом через виснаження кісток, і яка була б більш прийнятною для пацієнтів.

Хоча є різноманітні терапії проти остеопорозу, однак існує постійна потреба і йде постійний пошук альтернативних способів лікування цієї хвороби. Крім того, є необхідність в нових видах терапії для лікування переломів кісток. Також потрібен спосіб лікування, який би стимулював поновлення росту кісток на ділянках скелету з пошкодженнями, викликаними, наприклад, пухлиною в кістці.

Даний винахід спрямований на сполуки Формули I:



#### Формула I

їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та проліків, де

A є SO<sub>2</sub> або CO<sub>2</sub>;

G є Ar<sup>1</sup>-V-Ar<sup>2</sup>, Ar-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкілен, Ar-CONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілен, R<sup>1</sup> R<sup>2</sup> -аміно, окси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілен, амін, заміщений Ar, або амін, заміщений Ar(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіленом та R<sup>11</sup>, де R<sup>11</sup> є H або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> можуть братись окремо і незалежно вибиратись з поміж H та (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, або R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> беруться разом, з атомом азоту аміногрупи для утворення п'яти-шестичленного азациклоалкілу, причому даний азациклоалкіл необов'язково містить атом кисню і необов'язково моно-, ди-, або три-заміщується в кількості до двох(атомами) оксо, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом, фтором або хлором;

B є N або CH;

Q є -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкілен-W-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-, кожний з алкіленів необов'язково заміщується замісниками в кількості до чотирьох, що незалежно вибираються з фтору або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу,

-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)алкілен-, де згаданий необов'язково заміщується замісниками в кількості до чотирьох, що незалежно вибираються з фтору або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу,

-X-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкілен-, де згаданий необов'язково заміщується замісниками в кількості до чотирьох, що незалежно вибираються з фтору або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкілен-X-, де згаданий алкілен необов'язково заміщується замісниками в кількості до чотирьох, що незалежно вибираються з фтору або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-X-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен, де згаданий алкілен необов'язково заміщується замісниками в кількості до чотирьох, що незалежно вибираються з фтору або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу,

-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен-W-X-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен, де згаданий алкілен необов'язково заміщується замісниками в кількості до чотирьох, що незалежно вибираються з фтору або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу,

-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен-X-W-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен, де згаданий алкілен необов'язково заміщується замісниками в кількості до чотирьох, що незалежно вибираються з фтору або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу,

-(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)алкілен-W-X-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен, де згаданий алкілен необов'язково заміщується замісниками в кількості до чотирьох, що незалежно вибираються з фтору або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен-етенілен-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен, де згаданий алкілен необов'язково заміщується замісниками в кількості до чотирьох, що незалежно вибираються з фтору або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен-етенілен-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)алкілен-X-(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)алкілен, де згаданий алкілен необов'язково заміщується замісниками в кількості до чотирьох, що незалежно вибираються з фтору або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен-етенілен-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)алкілен-X-W-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен, згаданий алкілен необов'язково заміщується замісниками в кількості до чотирьох, що незалежно вибираються з фтору або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен-етинілен-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен, де згаданий алкілен необов'язково заміщується замісниками в кількості до чотирьох, що незалежно вибираються з фтору або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен-етинілен-X-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен, згаданий алкілен необов'язково заміщується замісниками в кількості до чотирьох, що незалежно вибираються з фтору або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу;

Z є карбоксил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксикарбоніл, тетразоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 5-оксо-1,2,4-оксадіазоліл, 5-оксо-1,2,4-тіадіазоліл, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілсульфонілкарбамоїл або фенілсульфонілкарбамоїл;

K є зв'язуючий, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілен, тіо(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілентіо(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіленокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен або окси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен, де вищезгаданий (C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>)алкілен є необов'язково моно-ненасиченим і де, якщо K є незв'язуючим, то K необов'язково моно-, ди-, або три-заміщується хлором, фтором, гідрокси або метилом;

M є -Ar<sup>3</sup>, -Ar<sup>4</sup>-V-Ar<sup>5</sup>, -Ar<sup>4</sup>-S-Ar<sup>5</sup>, -Ar<sup>4</sup>-SO-Ar<sup>5</sup>, -Ar<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>-Ar<sup>5</sup> або -Ar<sup>4</sup>-O-Ar<sup>5</sup>;

Ar є частково насиченим або повністю ненасиченим п'яти-вісьми членним кільцем, що необов'язково має від одного до чотирьох гетероатомів, які незалежно вибираються з кисню сірки та азоту, або біциклічним кільцем, яке складається з двох з'єднаних, незалежно, частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених п'яти-шестичленних кілець, які беруться незалежно, необов'язково мають від одного до чотирьох гетероатомів вибраних незалежно з поміж азоту сірки та кисню, або трициклічним кільцем, яке складається з трьох з'єднаних, незалежно, частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених п'яти-шестичленних кілець, які необов'язково мають від одного до чотирьох гетероатомів вибраних незалежно з поміж азоту сірки та кисню, вищезгадані частково або повністю насичене кільце, біциклічне кільце або трициклічне кільце необов'язково мають одну або дві оксо групи, що заміщаються на вуглецю, або одну або дві оксо групи, що заміщаються на сірці; або Ar є повністю насичене п'яти-семичленне кільце, що має один або два гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, сірки та азоту;

Ar<sup>1</sup> та Ar<sup>2</sup> є кожний незалежно частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим п'яти-вісьми членним кільцем, що необов'язково має від одного до чотирьох гетероатомів, які незалежно вибираються з кисню, сірки та азоту, або біциклічним кільцем, яке складається з двох з'єднаних, незалежно, частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених п'яти - шестичленних кілець, які беруться незалежно, необов'язково мають від одного до чотирьох гетероатомів вибраних незалежно з поміж азоту сірки та кисню, або трициклічним кільцем, яке складається з трьох з'єднаних, незалежно, частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених п'яти-шестичленних кілець, які необов'язково мають від одного до чотирьох гетероатомів вибраних незалежно з поміж азоту, сірки та кисню, вищезгадані частково або повністю насичене кільце, біциклічне кільце або трициклічне кільце необов'язково мають одну або дві оксогрупи, що заміщаються на атом вуглецю, або одну або дві оксогрупи, що заміщаються на сірку;

вищезгадані Ar, Ar<sup>1</sup> та Ar<sup>2</sup> частки необов'язково заміщаються на вуглецю або азоті, на одному кільці, якщо частка є моноциклічною, на одному або на двох кільцях, якщо частка є біциклічною, або на одному двох або трьох кільцях, якщо частка є трициклічною, замісниками в кількості до трьох на частку, які

вибираються з поміж  $R^3$   $R^4$  та  $R^5$  де  $R^3$   $R^4$  та  $R^5$  є незалежно гідрокси, хлоро, нітро, карбокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)алкоксикарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)алкініл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алканойл, форміл, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алканойл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканойл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алканойламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксикарбоніламіно, гідроксисульфоніл, амінокарбоніламіно або моно-N-, ді-NN-, ді-NN'-або три-N,N,N'(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл заміщуваний амінокарбоніламіно, сульфонамідо, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілсульфонамідо, аміно, моно -N- або ди-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіламіно, карбамоїл, моно -N- або ди-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілкарбамоїл, ціано, тіол, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфініл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілсульфонил, або моно -N- або ді-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіламіносульфініл;

$Ar^3$   $Ar^4$  та  $Ar^5$  є кожний незалежно частково насиченим, повністю насиченим або повністю ненасиченим п'яти-вісьмичленным кільцем, що необов'язково має від одного до чотирьох гетероатомів, які незалежно вибираються з кисню, сірки та азоту, або біциклічним кільцем, яке складається з двох з'єднаних, незалежно, частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених п'яти-шестичленных кілець, які беруться незалежно, необов'язково мають від одного до чотирьох гетероатомів вибраних незалежно з поміж азоту сірки та кисню, або трициклічним кільцем, яке складається з трьох з'єднаних, незалежно, частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених п'яти-шестичленных кілець, які необов'язково мають від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних незалежно з поміж азоту, сірки та кисню, вищезгадані частково або повністю насичене кільце, біциклічне кільце або трициклічне кільце необов'язково мають одну або дві оксо групи, що заміщаються на вуглець, або одну або дві оксо групи, що заміщаються на сірку;

вищезгадані  $Ar^3$ ,  $Ar^4$  та  $Ar^5$  частки необов'язково заміщаються на вуглець або азот на одному кільці, якщо частка є моноциклічною, на одному або на двох кільцях, якщо частка є біциклічною, або на одному двох або трьох кільцях, якщо частка є трициклічною, замісниками в кількості до трьох на частку, які вибираються з поміж  $R^{31}$   $R^{41}$  та  $R^{51}$ , де  $R^{31}$   $R^{41}$  та  $R^{51}$  є незалежно гідрокси, нітро, гало, карбокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксикарбоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)алкеніл, (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)алкініл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алканойл, форміл, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алканойл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканойл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алканойламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксикарбоніламіно, гідроксисульфоніл, амінокарбоніламіно або моно-N-, ди-NN-, ди-NN'-або три-N,N,N'(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл заміщуваний амінокарбоніламіно, сульфонамідо, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілсульфонамідо, аміно, моно-N-або ди-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіламіно, карбамоїл, моно -N-або ди-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілкарбамоїл, ціано, тіол, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфініл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілсульфонил, або моно-N-або ди-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіламіносульфініл;

W є окси тіо, сульфіню, сульфоніл, аміносульфоніл, моно-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіленаміносульфоніл, сульфоніламіно, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіленсульфоніламіно, карбоксамідо, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіленкарбоксамідо, карбоксамідоокси, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкіленкарбоксамідоокси, карбомоїл, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіленкарбамоїл, карбамоїлокси або моно-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіленкарбамоїлокси, де вищезгадані W алкільні групи необов'язково заміщаються на вуглець з одним-трьома (атомами) фтору;

X є п'яти або шестичленным ароматичним кільцем, що необов'язково має один або два гетероатоми, вибрані незалежно з поміж кисню азоту або сірки, згадане кільце необов'язково моно-, ди-, або три-заміщене галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілом, трифторометилом, трифторометилокси, дифторометилокси, гідроксилом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси або карбамоїлом;

якщо  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{41}$  та  $R^{51}$ , містять алкілну, алкіленову, алкеніленову або алкініленову частку, то вони необов'язково моно-, ди-, або три-заміщені на вуглець незалежно з галогеном або гідрокси; та

V та  $V^1$  є кожний незалежно зв'язуючим, тіо(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіленом, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілентіо, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіленеокси, окси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіленом, або(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіленом, що необов'язково моно-або ди-заміщені фтором або гідрокси;

за умови:

а. якщо K є (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкіленом, а M є  $Ar^3$ , а  $Ar^3$  є циклопент-1-илом, циклогекс-1-илом, циклогепт-1-илом, або циклоокт-1-илом, то вищезгадані (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкільні заміщувачі не заміщаються на одній позиції з гідрокси; та

б. якщо K є зв'язуючим; G є фенілом, фенілметилом, заміщуваним фенілом або заміщуваним фенілметилом; Q є (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)алкіленом; а M є  $Ar^3$  або  $Ar^4$  - $Ar^5$ , то A є сульфонілом.

Група сполук, що називається A Групою, включає сполуки з Формулою 1, як це показано вище, їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків де B є N; Z є карбоксил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбоніл, або тетразоліл; Ar є феніл, фурил, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, 2H-піроліл, 3H-піроліл, піроліл, 2-піролініл, 3-піролініл, піролідиніл, 1,3-діоксоланіл, 2H-імідазоліл, 2-імідазолініл, імідазолідиніл, 2-піразолініл, піразолідиніл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,3-тріазоліл, 1,2,4-тріазоліл, 2H-піраніл, 4H-піраніл, піридил, піперидиніл, 1,4-діоксаніл, морфолініл, 1,4-дитіаніл, тіоморфолініл, піперазиніл, 1,3,5-тріазиніл, 1,2,4-тріазиніл, азепаїніл, оксепініл, тієпініл, циклопентеніл, циклогексеніл, бензотієніл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, бензітіазоліл, хінолініл, ізохінолініл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтил, тетралініл, декалініл, 2H-1-бензопіраніл, та 1,4-бензодіоксан;  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $Ar^3$ ,  $Ar^4$ , та  $Ar^5$  є кожний незалежно циклогептил, циклопентил, циклогексил, циклооктил, феніл, фурил, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл; піразиніл, 2H-піроліл, 3H-піроліл, піроліл, 2-піролініл, 3-піролініл, піролідиніл, 1,3-діоксоланіл, 2H-імідазоліл, 2-імідазолініл, імідазолідиніл, 2-піразолініл, піразолідиніл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,3-тріазоліл, 1,2,4-тріазоліл, 2H-піраніл, 4H-піраніл, піридил, піперидиніл, 1,4-діоксаніл, морфолініл, 1,4-дитіаніл, тіоморфолініл, піперазиніл, 1,3,5-тріазиніл, 1,2,4-тріазиніл, азепаїніл, оксепініл, тієпініл, 1,2,4-діазепініл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл, циклооктаденіл, індолініл, індоліл, ізоіндоліл, 3H-індоліл, 1H-ізоіндоліл, індолініл, циклопента(b)піридиніл, пірано(3,4-b)піроліл, бензофурил, ізобензофурил, бензо(b)тієніл, бензо(c)тієніл, 1H-індазоліл, індоксазиніл, бензоксазоліл, антраніліл, бензімідазоліл, бензітіазоліл, пурініл, 4H-хінолініл, хінолініл, ізохінолініл, цинолініл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, 1,8-нафтиридиніл, птеридиніл, іденіл, ізоінденіл, нафтил, тетралініл, декалініл, 2H-1-бензопіраніл, 1,4-бензодіоксан, піридо(3,4-b)-піридиніл, піридо(3,2-b)-піридиніл, піридо(4,3-b)-піридиніл, 2H-1,3-бензоксазиніл, 2H-1,4-бензоксазиніл, 1H-2,3-бензоксазиніл, 4H-3,1-бензоксазиніл, 2H-1,2-бензоксазиніл, та 4H-1,4-бензоксазиніл; та X є

тетрагідрофураніл, феніл, тіазоліл, тієніл, піридил, пірразоліл, фураніл або піримідил, де Х необов'язково моно-, ди-, або три-заміщується хлором, фтором, метокси, дифторометокси, трифторометокси, трифторометилом або метилом; та де кожна з вищезгаданих  $Ar$ ,  $Ar^1$  та  $Ar^2$  груп необов'язково заміщується вуглецем або азотом з замісниками в кількості до трьох, що вибираються з  $R^3$   $R^4$  та  $R^5$ ; кожна з  $Ar$ ,  $Ar^1$  та  $Ar^2$  груп необов'язково заміщується на вуглець або сіркуоднією або двома оксогрупами; кожна з вищезгаданих  $Ar^3$ ,  $Ar^4$  та  $Ar^5$  груп необов'язково заміщується вуглецем або азотом, незалежно,  $R^{31}$   $R^{41}$  та  $R^{51}$  групами, в кількості до трьох і кожна з вищезгаданих  $Ar^3$ ,  $Ar^4$  та  $Ar^5$  груп необов'язково заміщується вуглецем або сіркою з однією або двома оксогрупами.

Група сполук в межах А Групи, що називається В Групою, включає сполуки, їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де А є CO; G є окси (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілен; Q є

(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкілен-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-,

(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)алкілен-, згаданий (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)алкілен, необов'язково заміщений замісниками в кількості до чотирьох, що незалежно вибираються з фтору або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу,

-X-(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)алкілен-,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкілен-X-,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-X-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-,

-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен-O-X-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-, або

-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен-X-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-; та Х є феніл, тієніл, фураніл або тіазоліл, де Х необов'язково моно-, ди-, або три-заміщений хлором, фтором, метокси, дифторометокси, трифторометокси, трифторометилом або метилом.

Група сполук, якій віддається перевага в межах А Групи, що називається С Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де А є CO; G є Ag; Q є

(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкілен-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-,

(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)алкілен-, згаданий (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)алкілен, необов'язково заміщений замісниками в кількості до чотирьох, що незалежно вибираються з фтору або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу,

-X-(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)алкілен-,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкілен-X-,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-X-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-,

-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен-O-X-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-, або

-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен-X-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-; та Х є феніл, тієніл, фураніл або тіазоліл, де Х необов'язково моно-, ди-, або три-заміщений хлором, фтором, метокси, дифторометокси, трифторометокси, трифторометилом або метилом.

Ще одна група сполук, якій віддається перевага в межах А Групи, що називається D Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де А є CO; G є R<sup>1</sup> R<sup>2</sup> - аміно або амінозаміщений Ag, або амінозаміщений Ag(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіленом або R<sup>11</sup> де R<sup>11</sup> є H; Q є

-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкілен-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-,

(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)алкілен-, згаданий (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)алкілен, необов'язково заміщується замісниками в кількості до чотирьох, що незалежно вибираються з фтору або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу,

-X-(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)алкілен-,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкілен-X-,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-X-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-,

-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен-O-X-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-, або

-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен-X-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-; та Х є феніл, тієніл, фураніл або тіазоліл, де Х необов'язково моно-, ди-, або три-заміщений хлором, фтором, метокси, дифторометокси, трифторометокси, трифторометилом та метилом; і

де R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> можуть братись окремо і незалежно вибираються з поміж H та (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкілу, або R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> беруться разом для утворення п'яти або шести-членного азациклоалкілу, причому згаданий азациклоалкіл необов'язково містить атом кисню.

Ще одна група сполук, якій віддається перевага в межах G Групи, що називається E Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де А є SO<sub>2</sub>; G є R<sup>1</sup>R<sup>2</sup> - аміно або амінозаміщений Ag та R<sup>11</sup>; Q є

(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкілен-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-,

(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)алкілен-, згаданий (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)алкілен, необов'язково заміщений замісниками в кількості до чотирьох, що незалежно вибираються з фтору або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу,

-X-(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)алкілен-,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкілен-X-,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-X-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-,

-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен-O-X-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-, або

-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен-X-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-; та Х є феніл, тієніл, фураніл або тіазоліл, де Х необов'язково моно-, ди-, або три-заміщений хлором, фтором, метокси, дифторометокси, трифторометокси, трифторометилом та метилом; і

де R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> можуть братись окремо і незалежно вибираються з поміж H та (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкілу, або R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> беруться разом для утворення п'яти або шести членного азациклоалкілу, причому згаданий азациклоалкіл необов'язково містить атом кисню.

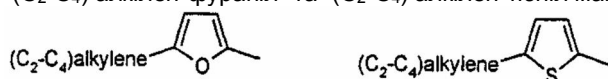
Ще одна група сполук, якій віддається перевага в межах А Групи, що називається F Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де А є SO<sub>2</sub>; G є Ag, Ag(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкілен або Ag<sup>1</sup>-V-Ag<sup>2</sup>; Q є

(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкілен-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-,

(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)алкілен-, згаданий (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)алкілен, необов'язково заміщується замісниками в кількості до чотирьох, що незалежно вибираються з фтору або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу,

-X-(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)алкілен-,  
 -(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкілен-X-,  
 -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-X-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-,  
 -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен-O-X-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-, або  
 -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен-X-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілен-; та X є феніл, піримідил, піридил, тієніл, тетрагідрофураніл, фураніл або тіазоліл, де X необов'язково моно-, ди-, або тризаміщений хлором, фтором, метокси, дифторометокси, трифторометокси, трифторометилом та метилом.

Група сполук, якій особливо віддається перевага в межах F Групи, що називається FA Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де G є Ag або Ag(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкілен або Ar<sup>1</sup>-V-Ar<sup>2</sup>; Ar є феніл, фурил, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, ізотіазоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл або 1,3,4-тіадіазоліл, де кожна з вищезгаданих Ag груп необов'язково заміщується вуглецем або азотом з R<sup>1</sup> R<sup>2</sup> або R<sup>3</sup>; Ar<sup>4</sup> є циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, феніл, фурил, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, піраніл, тіоморфолініл, піперазиніл, 1,3,5-триазиніл, 1,2,4-триазиніл, 1,2,3-триазиніл, азепаїніл, оксепініл, або тієпініл де кожна з Ar<sup>4</sup> груп моно-, ді-, або три-заміщується вуглецем або азотом з R<sup>31</sup> R<sup>41</sup> або R<sup>51</sup>; Ar<sup>5</sup> є циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, феніл, фурил, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, піраніл, 1,4-діоксаніл, тіоморфолініл, піперазиніл, 1,3,5-триазиніл, 1,2,4-триазиніл, 1,2,3-триазиніл, азепаїніл, оксепініл або тієпініл, де кожна з Ar<sup>5</sup> груп довічно моно-, ди-, або три-заміщується вуглецем або азотом з R<sup>31</sup> R<sup>41</sup> або R<sup>51</sup>; Q є -(C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)алкілен-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкілен-X-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкілен-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-X-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкілен-, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен-тіазоліл-; X є феніл, піримідил, піридил, або тієніл, а вищезгадані X групи необов'язково моно-, ди-, або три-заміщаються хлором, фтором, метокси, дифторометокси, трифторометокси, трифторометилом та метилом; вищезгадані -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) алкілен-фураніл- та -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) алкілен-тієніл мають 2,5 модель заміщення напр.,



Група сполук, якій надається перевага в межах FA Групи, що називається FB Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де K є метилен, M є Ar<sup>4</sup> Ar<sup>5</sup>, Ar<sup>4</sup>-O-Ar<sup>5</sup> або Ar<sup>4</sup>-S-Ar<sup>5</sup>, а Ar є феніл, фурил, піридил, піразоліл, піримідил, тієніл, або тіазоліл, де з Ag необов'язково моно-, ди-, або три-заміщений на вуглець або азот R<sup>3</sup> R<sup>4</sup> або R<sup>5</sup>.

Група сполук, якій надається перевага в межах FB Групи, що називається FC Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де M є Ar<sup>4</sup> -Ar<sup>5</sup> Ag є феніл, піридил, фурил; а Ar<sup>5</sup> є циклогептил, циклопентил, циклогексил, феніл, піридил, імідазоліл, піримідил, тієніл, піридазиніл, піразиніл, піразоліл або тіазоліл, де Ar Ar<sup>4</sup> та Ar<sup>5</sup> необов'язково моно-, ді-, або три-заміщений вуглецем або азотом незалежно хлором, фтором, метокси, дифторометокси, трифторометокси, трифторометилом та метилом.

Група сполук, якій надається перевага в межах FC Групи, що називається FD Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де Q є -(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)алкілен.

Ще одна група сполук, якій надається перевага в межах FC Групи, що називається FE Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де Q є CH<sub>2</sub>-X-CH<sub>2</sub>, а X є метафенілен, що необов'язково моно-, ди-, або тризаміщений хлором, фтором, метокси, дифторометокси, трифторометокси, трифторометилом та метилом.

Групою сполук, яким надається перевага в межах FE Групи, є сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі і проліки, вибрані з поміж(3-(((піридин-3-сульфоніл)-(4-піримідин-5-іл-бензил)-аміно)-метил)-феніл)-оцтової кислоти; (3-(((5-феніл-фуран-2-ілметил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-феніл)-оцтової кислоти; (3-(((піридин-3-сульфоніл)-(4-піримідин-2-іл-бензил)-аміно)-метил)-феніл)-оцтової кислоти; (3-(((піридин-3-сульфоніл)-(4-тіазол-2-іл-бензил)-аміно)-метил)-феніл)-оцтова кислота; (3-(((4-піразин-2-іл-бензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-феніл)-оцтова кислота.

Сполука, якій надається особлива перевага в межах FE Групи є сполука в якій Ag є пірид-3-іл; Z є карбокси; M є Ar<sup>4</sup> -Ar<sup>5</sup> де Ar<sup>4</sup> є фуранільне кільце а Ar<sup>5</sup> є феніл, де згаданий фенільна частка заміщується на п'ятій позиції вищезгаданого фуранільного кільця; та Q є CH<sub>2</sub>-X-CH<sub>2</sub>, де X є метафенілен.

Ще одна сполука, якій надається особлива перевага в межах FE Групи є сполука де Ag є пірид-3-іл; Z є карбокси; M є Ar<sup>4</sup> -Ar<sup>5</sup> де Ar<sup>4</sup> є феніл, а Ar<sup>5</sup> є піримід-2-іл, а згадана піримід-2-ілова частка заміщується на четвертій позиції вищезгаданого фенільного кільця; та Q є CH<sub>2</sub>-X-CH<sub>2</sub>, де X є метафенілен.

Ще одна сполука, якій надається особлива перевага в межах FE Групи є сполука де Ag є пірид-3-іл; Z є карбокси; M є Ar<sup>4</sup> -Ar<sup>5</sup> де Ar<sup>4</sup> є феніл, а Ar<sup>5</sup> є тіазол-2-іл, а згадана тіазол-2-ілова частка заміщується на четвертій позиції вищезгаданого фенільного кільця; та Q є CH<sub>2</sub>-X-CH<sub>2</sub>, де X є метафенілен.

Ще одна сполука, якій надається особлива перевага в межах FE Групи є сполука де Ag є пірид-3-іл; Z є карбокси; M є Ar<sup>4</sup> -Ar<sup>5</sup> де Ar<sup>4</sup> є феніл, а Ar<sup>5</sup> є піримід-5-іл, а згадана піримід-5-ілова частка заміщується на четвертій позиції вищезгаданого фенільного кільця; та Q є CH<sub>2</sub>-X-CH<sub>2</sub>, де X є метафенілен.

Ще одна сполука, якій надається особлива перевага в межах FE Групи є сполука де Ag є пірид-3-іл; Z є карбокси; M є Ar<sup>4</sup> -Ar<sup>5</sup> де Ar<sup>4</sup> є феніл, а Ar<sup>5</sup> є піразин-2-іл, а згадана піразин-2-ілова частка заміщується на четвертій позиції вищезгаданого фенільного кільця; та Q є CH<sub>2</sub>-X-CH<sub>2</sub>, де X є метафенілен.

Група сполук, якій надається перевага в межах FC Групи, що називається G Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де Q є -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен-тієніл-, -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен-фураніл- або -(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкілен-тіазоліл.

Сполукою, якій надається особлива перевага в межах G Групи є 5-(3-(((піридин-3-сульфоніл)-(4-тіазол-2-іл-бензил)-аміно)-пропіл)-тіофен-2-карбоксильна кислота.

Сполукою, якій надається особлива перевага в межах G Групи є сполука її проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де Q є п-пропіленіл; X є тієніл; Z є карбокси;

Ar<sup>3</sup> є 3-піридил; Ar<sup>4</sup> є феніл; Ar<sup>5</sup> є 2-тіазоліл; згаданий 2-тіазоліл заміщений на четвертій позиції вищезгаданого фенілу.

Група сполук, якій надається перевага в межах FC Групи, що називається H Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де Q є CH<sub>2</sub>-X-O CH<sub>2</sub>; Ar<sup>4</sup> є феніл або піридил; згадані феніл та піридил необов'язково заміщаються хлором, фтором, трифторометилокси, дифторометилокси, трифторометилом та метилом; та X є метафенілен.

Групою сполук, яким надається перевага в межах H Групи є (3-(((4-циклогексил-бензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтова кислота; (3-(((піридин-3-сульфоніл)-(4-піридин-2-іл-бензил)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтова кислота; (3-(((піридин-3-сульфоніл)-(4-піридин-3-іл-бензил)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтова кислота; (3-(((піридин-3-сульфоніл)-(4-піридин-4-іл-бензил)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтова кислота; (3-(((піридин-3-сульфоніл)-(4-тіазол-2-іл-бензил)-аміно)-метил)-фенокси)-оцтова кислота.

Сполукою, якій надається особлива перевага в межах H Групи є сполука її проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де Ar є пірид-3-іл; Z є карбокси; Ar<sup>4</sup> є феніл; Ar<sup>5</sup> є циклогексил; а згадана циклогексильова частка заміщується на четвертій позиції вищезгаданого фенільного кільця.

Ще однією сполукою, якій надається особлива перевага в межах H Групи є сполука, в якій Ar є пірид-3-іл; Z є карбокси; Ar<sup>4</sup> є феніл; Ar<sup>5</sup> є тіазол-2-іл; а згадана тіазол-2-ілова частка заміщується на четвертій позиції вищезгаданого фенільного кільця.

Ще однією сполукою, якій надається особлива перевага в межах H Групи є сполука, в якій Ar є пірид-3-іл; Z є карбокси; Ar<sup>4</sup> є феніл; Ar<sup>5</sup> є 2-піридил; а згадана 2-піридильна частка заміщується на четвертій позиції вищезгаданого фенільного кільця.

Ще однією сполукою, якій надається особлива перевага в межах H Групи є сполука, в якій Ar є пірид-3-іл; Z є карбокси; Ar<sup>4</sup> є феніл; Ar<sup>5</sup> є 3-піридил; а згадана 3-піридильна частка заміщується на четвертій позиції вищезгаданого фенільного кільця.

Ще однією сполукою, якій надається особлива перевага в межах H Групи є сполука, в якій Ar є пірид-3-іл; Z є карбокси; Ar<sup>4</sup> є феніл; Ar<sup>5</sup> є 4-піридил; а згадана 4-піридильна частка заміщується на четвертій позиції вищезгаданого фенільного кільця.

Група сполук, якій надається перевага в межах FA Групи, що називається I Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де K є метилен, G є Ar; Ar є феніл, піридазиніл, піразоліл, піразиніл, піридил, імідазоліл, піримідил, тієніл та тіазоліл, Ar необов'язково моно-, ди-, або тризаміщений R<sup>3</sup> R<sup>4</sup> або R<sup>5</sup>, M є Ar<sup>3</sup> де згаданий Ar<sup>3</sup> є циклогексил, циклопентил, феніл, тієніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, бензофурил, бензо(b)тієніл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, хінолініл, ізохінолініл, нафтил, тетралініл, 2H-1-бензопіраніл або 1,4-бензодіоксан та необов'язково моно-, ди-, або тризаміщений R<sup>31</sup> хлором, фтором, метокси, дифторометокси, трифторометокси, трифторометилом або метилом.

Групою сполук, яким надається особлива перевага в межах I Групи є (3-(((2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-феніл)-оцтова кислота; та (3-((бензофуран-2-ілметил)-(піридин-3-сульфоніл)-метил)-феніл)-оцтова кислота.

Сполукою, якій надається особлива перевага в межах I Групи є сполука її проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки та вищезгаданих проліків, де Ar є пірид-3-іл; Z є карбокси; M є 6-(1,4-бензодіоксан); а Q є CH<sub>2</sub>-X-CH<sub>2</sub>, де X є метафенілен.

Ще однією сполукою, якій надається особлива перевага в межах I Групи, є сполука, в якій Ar є пірид-3-іл; Z є карбокси; M є 2-бензофурил; а Q є CH<sub>2</sub>-X-CH<sub>2</sub>, де X є метафенілен.

Ще одна група сполук, якій надається перевага в межах I Групи, що називається J Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де Ar є феніл, піридил, або імідазоліл, згадані є феніл, піридил, та імідазоліл необов'язково заміщаються хлором, фтором, метилом, метокси, дифторометокси, трифторометилом або трифторометокси; Ar<sup>3</sup> є феніл, що заміщується R<sup>31</sup>, де R<sup>31</sup> є (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)алкіл, моно-N-або ди-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіламін, або (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкокси, згаданий (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл або (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкокси необов'язково моно-, ди-, або три-заміщені незалежно гідрокси або фтором; а Ar<sup>3</sup> необов'язково моно-, ди-, або три-заміщений хлором, фтором, метилом, метокси, дифторометокси, трифторометилом або трифторметокси.

Група сполук, якій надається перевага в межах J Групи, що називається K Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де Q є -(C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)алкілен.

Ще одна група сполук, якій надається перевага в межах J Групи, що називається L Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де Q є CH<sub>2</sub>-X-CH<sub>2</sub>, а X є феніл, що необов'язково заміщується хлором, фтором, метилом, метокси, дифторометокси, трифторометилом або трифторметокси.

Групою сполук, яким надається особлива перевага в межах L Групи є (3-(((4-бутіл-бензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-феніл)-оцтова кислота; (3-((бензилсульфоніл-(4-бутіл-бензил))-аміно)-метил)-феніл)-оцтова кислота; (3-(((4-бутіл-бензил)-(1-метил-1H-імідазол-4-сульфоніл))-аміно)-метил)-феніл)-оцтова кислота; (3-(((4-диметиламіно-бензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-феніл)-оцтова кислота.

Сполукою, якій надається особлива перевага в межах L Групи є згадана сполука, її проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки та вищезгаданих проліків, де Ar є пірид-3-іл; Z є карбокси; M є феніл, що заміщується на четвертій позиції n-бутілом; а Q є CH<sub>2</sub>-X-CH<sub>2</sub>, де X є метафенілен.

Ще однією сполукою, якій надається особлива перевага в межах L Групи є сполука, її проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки та вищезгаданих проліків, де Ar є феніл; Z є карбокси; M є феніл, що заміщується на четвертій позиції n-бутілом; а Q є CH<sub>2</sub>-X-CH<sub>2</sub>, де X є метафенілен.

Ще однією сполукою, якій надається особлива перевага в межах L Групи є сполука її проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки та вищезгаданих проліків, де Ar є 4-(1-метил-імідазоліл); Z є карбокси; M є феніл, що заміщується на четвертій позиції n-бутілом; а Q є CH<sub>2</sub>-X-CH<sub>2</sub>, де X є метафенілен.

Ще однією сполукою, якій надається особлива перевага в межах L Групи є сполука її проліки та

фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки та вищезгаданих проліків, де Ar є пірид-3-іл; Z є карбокси; M є феніл, що заміщується на четвертій позиції диметиламіно; а Q є  $\text{CH}_2\text{-X-CH}_2$ , де X є метафенілен.

Ще одна група сполук, якій надається перевага в межах J Групи включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де Q є  $-(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{алкілен-тієніл}$ ,  $-(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{алкілен-фураніл}$  або  $-(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{алкілен-тіазоліл}$ .

Група сполук, якій надається перевага в межах J Групи, що називається M Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де Q є  $-(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{-X-O-(C}_1\text{-C}_2)$  алкілен, а X є метафенілен, причому згаданий X необов'язково моно-, ди-, або три-заміщується хлором, фтором, метилом, метокси, дифторометокси, трифторометилом або трифторометокси.

Групою сполук, яким надається особлива перевага в межах M Групи є (3-(((4-диметиламіно-бензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-феніл)-оцтова кислота та (3-(((4-тетра-бутіл-бензил)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-феніл)-оцтова кислота.

Сполукою, якій надається особлива перевага в межах M Групи є сполука її проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки та вищезгаданих проліків, де Ar є пірид-3-іл; Z є карбокси; M є феніл, що заміщується на четвертій позиції диметиламіно; а Q є  $\text{CH}_2\text{-X-CH}_2$ , де X є метафенілен.

Ще однією сполукою, якій надається особлива перевага в межах M Групи є сполука її проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки та вищезгаданих проліків, де Ar є пірид-3-іл; Z є карбокси; M є феніл, що заміщується на четвертій позиції трет-бутілом; а Q є  $\text{CH}_2\text{-X-CH}_2$ , де X є метафенілен.

Ще одна група сполук, якій надається перевага в межах FA Групи, що називається N Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де G є Ar; K є  $(\text{C}_2\text{-C}_4)$  алкіленабо n-пропенілен; Ar є феніл, піразоліл, піридазиніл, піразиніл, піридил, імідазоліл, піримідил, тієніл або тіазоліл, де Ar необов'язково моно-, ди-, або три-заміщується  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  та  $\text{R}^5$  а M є  $\text{Ar}^3$ , що необов'язково моно-, ди-, або три-заміщується хлором, фтором, метилом, метокси, дифторометокси, трифторометилом або трифторометокси.

Групою сполук, яким надається особлива перевага в межах N Групи є транс-3-(((3,5-дихлор-феніл)-аліл)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-феніл)-оцтова кислота.

Сполукою, якій надається особлива перевага в межах N Групи, є сполука її проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки та вищезгаданих проліків, де K є транс-n-пропенілен, причому вищезгадана M група приєднується до 1 позиції n-пропенілену а згаданий N атом приєднується до 3 позиції n-пропенілену; Ar є пірид-3-іл; M є феніл 3,5-ди-заміщений хлором; Z є карбокси; а Q є  $\text{CH}_2\text{-X-CH}_2$ , де X є метафенілен.

Група сполук, якій надається перевага в межах N Групи, що називається O Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де  $\text{Ar}^3$  є феніл, що необов'язково заміщується хлором, фтором, метилом, метокси, дифторометокси, трифторометилом або трифторометокси.

Група сполук, якій надається перевага в межах O Групи, що називається P Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де Q є  $-(\text{C}_5\text{-C}_7)\text{алкілен}$ .

Ще одна група сполук в межах O Групи, що називається Q Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, Q є  $\text{CH}_2\text{-X-CH}_2$ , де X є метафенілен.

Ще одна група сполук в межах O Групи, що називається R Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, Q є  $-(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{алкілен-X-}$ , а X є фураніл, тієніл або тіазоліл.

Ще одна група сполук в межах O Групи, що називається S Групою, включає сполуки, їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, Q є  $-(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{-X-O-(C}_1\text{-C}_2)\text{алкілен-}$ , а X є метафенілен.

Ще одна група сполук, якій надається перевага в межах FA Групи, що називається T Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де G є Ar; K є тіоетилен або оксиетилен, Ar є феніл, піразоліл, піридазиніл, піразиніл, піридил, імідазоліл, піримідил, тієніл або тіазоліл, де Ar необов'язково моно-, ди-, або тризаміщений  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ , та  $\text{R}^5$  в кількості до трьох, а M є  $\text{Ar}^3$ , що необов'язково моно-, ди-, або тризаміщений хлором, фтором, метилом, метокси, дифторометокси, трифторометилом або трифторометокси.

Група сполук, якій надається перевага в межах T Групи, що називається U Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де  $\text{Ar}^3$  є феніл.

Група сполук, якій надається перевага в межах U Групи, що називається V Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де Q є  $-(\text{C}_5\text{-C}_7)\text{алкілен}$ .

Група сполук, якій надається перевага в межах U Групи, що називається W Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де Q є  $\text{CH}_2\text{-X-CH}_2$ , де X є метафенілен.

Група сполук, якій надається перевага в межах U Групи, що називається Y Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де Q є  $-(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{алкілен-X-}$ , а X є фураніл, тієніл або тіазоліл.

Група сполук, якій надається перевага в межах U Групи, що називається X Групою, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків де Q є  $-(\text{C}_1\text{-C}_2)\text{-X-O-(C}_1\text{-C}_2)\text{алкілен-}$ , а X є метафенілен.

Сполукою, якій надається особлива перевага в межах Y Групи є (3-(((2-(3,5-дихлоро-фенокси)-етил)-)-(піридин-3-сульфоніл)-аміно)-метил)-феніл)-оцтова кислота.

Сполукою, якій надається особлива перевага в межах Y Групи, є сполука її проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки та вищезгаданих проліків, де K є етиленілокси; згадана M група

приєднується до атому кисню етиленокси групи, а згаданий N атом приєднується до 2 позиції етиленокси групи; Ar є пірид-3-іл; M є феніл 3,5-ди-заміщений хлором; Z є карбокси; а Q є  $\text{CH}_2\text{-X-CH}_2$ , де X є другим фенільним кільцем, а згадані  $\text{CH}_2$  та  $\text{OCH}_2$  замішувачі розташовані по схемі мета заміщення (in a meta substitution pattern) на згаданому другому кільці.

Ще одна група сполук, що називається Z Групою включає сполуки Формули 1 їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де B є CH.

Група сполук, якій надається перевага в межах Z Групи, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де A є CO; G є Ar, K є метиленіл, пропіленіл, пропеніленіл або оксиетиленіл; M є  $\text{Ar}^3$  або  $\text{Ar}^4$  -  $\text{Ar}^5$ ;  $\text{Ar}^3$  є феніл або піридил;  $\text{Ar}^4$  є феніл, тієніл, піридил або фураніл;  $\text{Ar}^5$  є ( $\text{C}_5\text{-C}_7$ )циклоалкіл, феніл, піридил, імідазоліл, піримідил, тієніл, піридазиніл, піразиніл, піразоліл або тіазоліл; Ar є феніл, піразоліл, піридазиніл, піразиніл, піридил, імідазоліл, піримідил, тієніл або тіазоліл, де Ar,  $\text{Ar}^3$ ,  $\text{Ar}^4$  та  $\text{Ar}^5$  необов'язково заміщаються незалежно хлором, фтором, метилом, дифторометокси, трифторометилом або трифторометокси.

Ще одна група сполук, якій надається перевага в межах Z Групи, включає сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук та вищезгаданих проліків, де A є CO; G є Ar, K є метиленіл, пропіленіл, пропеніленіл або оксиетиленіл; M є  $\text{Ar}^3$  або  $\text{Ar}^4$  -  $\text{Ar}^5$ ;  $\text{Ar}^3$  є феніл або піридил;  $\text{Ar}^4$  є феніл, тієніл, піридил або фураніл;  $\text{Ar}^5$  є ( $\text{C}_5\text{-C}_7$ )циклоалкіл, феніл, піридил, імідазоліл, піримідил, тієніл, піридазиніл, піразиніл, піразоліл або тіазоліл; Ar є феніл, піразоліл, піридазиніл, піразиніл, піридил, імідазоліл, піримідил, тієніл або тіазоліл, де Ar,  $\text{Ar}^3$ ,  $\text{Ar}^4$  та  $\text{Ar}^5$  необов'язково заміщаються незалежно хлором, фтором, метилом, дифторометокси, трифторометилом або трифторометокси.

Даний винахід також спрямований на способи лікування хребетних, наприклад ссавців з ознаками низької кісткової маси, що включає вживання хребетними, наприклад ссавцем з ознаками низької кісткової маси, терапевтично ефективною кількістю сполуки Формули 1, її проліків, або фармацевтично прийнятної солі вищезгаданої сполуки або вищезгаданих проліків. Лікуються переважно жінки після клімаксу та чоловіки у віці понад 60 років. Сюди включають також, незважаючи на вік, осіб із значно зниженою кістковою масою, тобто яка дорівнює або перевищує 1,5 стандартне відхилення нижче нормального рівня у молодій особі.

Ще один аспект даного винаходу спрямований на способи лікування остеопорозів, переломів кісток, остеомії, втрати кісткової тканини, що асоціюються з періодонтитом або протезним вrostанням всередину у хребетних, наприклад ссавців(включаючи людину), який передбачає вживання хребетним, наприклад ссавцем, що страждає від остеопорозу, переломів кісток, остеомії, втрати кісткової тканини, що асоціюються з періодонтитом або протезним вrostанням всередину, лікувальною кількістю сполуки Формули 1, її проліків або фармацевтично прийнятної солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків.

Ще один аспект даного винаходу спрямований на способи лікування остеопорозу, у хребетного, наприклад у ссавця(включаючи людину), який передбачає вживання хребетним, наприклад ссавцем, що страждає від остеопорозу, лікувальною кількістю сполуки Формули 1, її проліків або фармацевтично прийнятної солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків.

Ще один аспект даного винаходу спрямований на способи лікування остеомії, у хребетного, наприклад у ссавця(включаючи людину), який передбачає вживання хребетним, наприклад ссавцем, що страждає від остеомії, відновлюючої кістки лікувальною кількістю сполуки Формули 1, її проліків або фармацевтично прийнятної солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків, де відновлююча кістки лікувальна кількість сполуки Формули 1, її проліків або фармацевтично прийнятної солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків є достатньою для відновлення кістки на уражених остеомією ділянках. В даному випадку сполука Формули 1 її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків застосовуються локально, на ділянках уражених остеомією.

Ще один аспект даного винаходу спрямований на способи лікування втрати тканин альвеолярної або мандибулярної кістки, у хребетного, наприклад у ссавця (включаючи людину), який передбачає вживання хребетним, наприклад ссавцем, що страждає від втрати тканин альвеолярної або мандибулярної кістки, лікувальною кількістю сполуки Формули 1, її проліків або фармацевтично прийнятної солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків.

Ще один аспект даного винаходу спрямований на способи лікування втрати кісткової тканини, по'язаної з періодонтитом, у хребетного, наприклад у ссавця(включаючи людину), який передбачає вживання хребетним, наприклад ссавцем, що страждає від втрати кісткової тканин по'язаної з періодонтитом, лікувальною кількістю сполуки Формули 1, її проліків або фармацевтично прийнятної солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків.

Ще один аспект даного винаходу спрямований на способи лікування дитячої ідіопатичної втрати кісткової тканини, у дитини, який передбачає вживання дитиною, що страждає від дитячої ідіопатичної втрати кісткової тканини, лікувальною кількістю сполуки Формули 1, її проліків або фармацевтично прийнятної солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків.

Ще один аспект даного винаходу спрямований на способи лікування «вторинного остеопору», що включають викликаний глюкокортикоїдами остеопороз, викликаний гіпертиреозом остеопороз, викликаний малорухливістю остеопороз, викликаний гепарином остеопороз, або викликаний подавленням імунітету остеопороз, у хребетного, наприклад у ссавця(включаючи людину), шляхом вживання хребетним, що страждає від «вторинних остеопорозів», лікувальною кількістю сполуки Формули 1, її проліків або фармацевтично прийнятної солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків.

Ще один аспект даного винаходу спрямований на способи лікування викликаного глюкокортикоїдами остеопорозу, у хребетного, наприклад у ссавця(включаючи людину), який передбачає вживання хребетним, наприклад ссавцем, що страждає від викликаного глюкокортикоїдами остеопорозу, лікувальною кількістю сполуки Формули 1, її проліків або фармацевтично прийнятної солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків.

Ще один аспект даного винаходу спрямований на способи лікування викликаного гіпертиреозом остеопорозу, у хребетного, наприклад у ссавця(включаючи людину), який передбачає вживання хребетним,



наприклад ссавцем, що страждає від викликаного гіпертиреозом остеопорозу, лікувальної кількості сполуки Формули 1, її проліків або фармацевтично прийнятої солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків.

Ще один аспект даного винаходу спрямований на способи лікування викликаного малорухливістю остеопорозу, у хребетного, наприклад у ссавця(включаючи людину), який передбачає вживання хребетним, наприклад ссавцем, що страждає від викликаного малорухливістю остеопорозу, лікувальної кількості сполуки Формули 1, її проліків або фармацевтично прийнятої солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків.

Ще один аспект даного винаходу спрямований на способи лікування викликаного гепарином остеопорозу, у хребетного, наприклад у ссавця(включаючи людину), який передбачає вживання хребетним, наприклад ссавцем, що страждає від викликаного гепарином остеопорозу, лікувальної кількості сполуки Формули 1, її проліків або фармацевтично прийнятої солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків.

Ще один аспект даного винаходу спрямований на способи лікування викликаного подавленням імунітету остеопорозу, у хребетного, наприклад у ссавця(включаючи людину), який передбачає вживання хребетним, наприклад ссавцем, що страждає від викликаного подавленням імунітету остеопорозу, лікувальної кількості сполуки Формули 1, її проліків або фармацевтично прийнятої солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків.

Ще один аспект даного винаходу спрямований на способи лікування переломів кістки у хребетного, наприклад у ссавця(включаючи людину), який передбачає вживання хребетним, наприклад ссавцем, що страждає від перелому кістки, лікувальної кількості сполуки Формули 1, її проліків або фармацевтично прийнятої солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків. З одного боку даний винахід передбачає, що для лікування перелому кістки, сполука Формули 1, її проліки або фармацевтично прийнята сіль вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків застосовуються локально, в місці перелому. З іншого боку даний винахід передбачає систематичне вживання сполуки Формули 1, її проліків або фармацевтично прийнятої солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків.

Ще один аспект даного винаходу спрямований на способи прискорення заживлення кісток обличчя та щелепин після їх відновлення у хребетного, наприклад у ссавця(включаючи людину), який передбачає вживання хребетним, наприклад ссавцем, що переніс відновлення кісток обличчя та щелепин, лікувальної кількості сполуки Формули 1, її проліків або фармацевтично прийнятої солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків. Даний винахід, в цьому аспекті передбачає, що сполука Формули 1, її проліки або фармацевтично прийняті солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків вживаються локально в місці відновлення кістки.

Ще один аспект даного винаходу спрямований на способи лікування протезних вrostань, таких як стимулювання вrostання кістки в кістковій протезі у хребетного, наприклад у ссавця(включаючи людину), який передбачає вживання хребетним, наприклад ссавцем, що страждає від протезного вrostання, лікувальної кількості сполуки Формули 1, її проліків або фармацевтично прийнятої солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків.

Ще один аспект даного винаходу спрямований на способи стимулювання хребетного синостозу, у хребетного, наприклад у ссавця(включаючи людину), який передбачає вживання хребетним, наприклад ссавцем, що проходить хірургічне лікування хребетного синостозу, лікувальної кількості сполуки Формули 1, її проліків або фармацевтично прийнятої солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків.

Ще один аспект даного винаходу спрямований на способи подовження довгої кістки, у хребетного, наприклад у ссавця(включаючи людину), який передбачає вживання хребетним, наприклад ссавцем, що страждає від недостатньої довжини довгої кістки, лікувальної кількості сполуки Формули 1, її проліків або фармацевтично прийнятої солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків.

Ще один аспект даного винаходу спрямований на способи закріплення пересадженої кістки, у хребетного, наприклад у ссавця(включаючи людину), який передбачає вживання хребетним, наприклад ссавцем, якому пересадили кістку, лікувальної кількості сполуки Формули 1, її проліків або фармацевтично прийнятої солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків. Крім того сполука Формули 1, її проліки або фармацевтично прийняті солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків можуть застосовуватися як альтернатива пересадці кістки. З одного боку даний винахід передбачає, що сполука Формули 1, її проліки або фармацевтично прийнята сіль вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків застосовуються локально, в місці пересадки кістки. З іншого боку даний винахід передбачає, сполуки Формули 1, її проліки або фармацевтично прийняті солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків доставляються до кістки шляхом ін'єкції або шляхом безпосереднього нанесення на кістку.

Переважа надається дозі від 0,001 до 100мг/кг/день сполуки Формули 1, її проліків або фармацевтично прийнятої солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків. Особлива перевага надається дозі від 0,01 до 10мг/кг/день сполуки Формули 1, її проліків або фармацевтично прийнятої солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків.

Даний винахід також спрямований на фармацевтичні суміші, що включають терапевтично ефективну кількість сполуки Формули 1, її проліки або фармацевтично прийняті солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків та фармацевтично прийнятний носій або розчинник(розріджувач).

Даний винахід також спрямований на фармацевтичні суміші для нарощення кісткової маси, які включають ефективну для нарощення кісткової маси кількість сполуки з Формулою I, її проліки або фармацевтично прийняті солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків та фармацевтично прийнятний носій або розчинник.

Даний винахід також спрямований на фармацевтичні суміші для лікування хвороб пов'язаних з низькою кістковою масою, які включають ефективну для лікування хвороб пов'язаних з низькою кістковою масою кількість сполуки з Формулою I, її проліки або фармацевтично прийняті солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків та фармацевтично прийнятний носій або розчинник.

Даний винахід також спрямований на фармацевтичні суміші для локального або соматичного лікування остеопорозів, переломів кісток, остеотомії, втрати кісткових тканин пов'язаних з періодитом або

Даний винахід також спрямований на фармацевтичні суміші для лікування «вторинних остеопорозів», до яких входять викликаний глюкокортикоїдами остеопороз, викликаний гіпертиреозом остеопороз, викликаний малорухливістю остеопороз, викликаний гепарином остеопороз, або викликаний подавленням імунітету остеопороз, дані суміші включають ефективну для лікування «вторинних остеопорозів» кількість сполуки з Формулою I, її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків та фармацевтично прийнятний носій або розчинник.

Даний винахід також спрямований на фармацевтичні суміші для прискорення заживлення переломів кісток у хребетного, наприклад ссавця (включаючи людину), які включають ефективну для лікування переломів кісток кількість сполуки з Формулою I, її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків та фармацевтично прийнятний носій або розчинник.

Даний винахід також спрямований на фармацевтичні суміші для прискорення заживлення кістки після остеотомії у хребетного, наприклад ссавця (включаючи людину), яке передбачає вживання згаданим хребетним, наприклад ссавцем, що переніс остеотомію, ефективної для заживлення кістки кількості сполуки з Формулою I, її проліків або фармацевтично прийнятних солей вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків. В даному аспекті сполука з Формулою I, її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків застосовуються локально в місці ураження остеотомією.

Даний винахід також спрямований на фармацевтичні суміші для лікування дитячої ідіопатичної втрати кісткової тканини у дитини, які включають ефективну для лікування дитячої ідіопатичної втрати кісткової тканини кількість сполуки з Формулою I, її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків та фармацевтично прийнятний носій або розчинник.

Даний винахід також спрямований на фармацевтичні суміші для лікування протезного вrostання у хребетного, наприклад ссавця (включаючи людину), які включають ефективну для лікування протезного вrostання кількість сполуки з Формулою I, її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків та фармацевтично прийнятний носій або розчинник.

Даний винахід також спрямований на фармацевтичні суміші для зміцнення кісткового з'єднання в процесі подовження довгої кістки у хребтного, наприклад ссавця (включаючи людину), які включають ефективну для нарощення кісткової маси кількість сполуки з Формулою I, її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків та фармацевтично прийнятний носій або розчинник.

Даний винахід також спрямований на фармацевтичні суміші для лікування викликаного гіпертиреозом остеопорозу у хребетного, наприклад ссавця (включаючи людину), які включають ефективну для лікування викликаного гіпертиреозом остеопорозу кількість сполуки з Формулою I, її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків та фармацевтично прийнятний носій або розчинник.

Даний винахід також спрямований на фармацевтичні суміші для лікування викликаного малорухливістю остеопорозу у хребетного, наприклад ссавця (включаючи людину), які включають ефективну для лікування викликаного малорухливістю остеопорозу кількість сполуки з Формулою I, її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків та фармацевтично прийнятний носій або

розчинник.

Даний винахід також спрямований на фармацевтичні суміші для лікування викликаного гепарином остеопорозу у хребетного, наприклад ссавця (включаючи людину), які включають ефективну для лікування викликаного гепарином остеопорозу кількість сполуки з Формулою I, її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків та фармацевтично прийнятний носій або розчинник.

Даний винахід також спрямований на фармацевтичні суміші для лікування викликаного подавленням імунітету остеопорозу у хребетного, наприклад ссавця (включаючи людину), які включають ефективну для лікування викликаного подавленням імунітету остеопорозу кількість сполуки з Формулою I, її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків та фармацевтично прийнятний носій або розчинник.

Ще один аспект даного винаходу спрямований на комбінації сполук з Формулою I її проліків або фармацевтично прийнятних солей вищезгаданих сполук, або вищезгаданих проліків та інших сполук.

Ще один аспект даного винаходу спрямований на фармацевтичні суміші, що включають сполуку з Формулою I, її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків та антирезорбтивну речовину її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої речовини, або вищезгаданих проліків, а також застосування таких сполук для лікування або попередження хвороб пов'язаних з низькою кістковою масою, включаючи остеопороз у хребетних, наприклад ссавців (наприклад людей і особливо жінок) або застосування таких сполук для нарощення кісток з іншою метою.

Комбінації даного винаходу складаються з терапевтично ефективної кількості першої сполуки, причому згадана перша сполука є сполукою з Формулою I, її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків; та терапевтично ефективної кількості другої сполуки, причому згадана друга сполука є протирезорбтивна речовина, її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої речовини, або вищезгаданих проліків, таких як агоніст/антагоніст естрогену або бісфосфонат.

Інший аспект даного винаходу, спрямований на способи лікування хребетних, наприклад ссавців з низькою кістковою масою, які передбачають вживання хребетними, наприклад ссавцями, з ознаками хвороби викликані низькою кістковою масою.

а. певної кількості першої сполуки, причому згадана перша сполука є сполукою з Формулою I, її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків; та

б. певної кількості другої сполуки, причому згадана друга сполука є протирезорбтивна речовина, її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої речовини, або вищезгаданих проліків; та вищезгаданих агентів, або вищезгаданих проліків, таких, як агоністи/антагоністи естрогену та бісфосфонати.

Такі композиції і способи можуть застосовуватись для нарощення кісток з іншою метою.

Переважаючим аспектом даного способу є стани, при яких остеопороз супроводжується низькою кістковою масою.

Іншим переважним аспектом даного способу є майже одночасне застосування першої та другої сполук.

Іншим переважним аспектом даного способу є застосування першої сполуки протягом періоду від одного тижня до п'яти років.

Найбільш переважним аспектом даного способу є застосування першої сполуки протягом періоду від одного тижня до трьох років.

Необов'язкове призначення першої сполуки з послідовним призначенням другої сполуки, коли друга сполука є агоніст/антагоніст естрогену протягом періоду від трьох місяців до трьох років без призначення першої сполуки протягом періоду від трьох місяців до трьох років.

Альтернативно, призначення першої сполуки з послідовним призначенням другої сполуки, коли друга сполука є агоніст/антагоніст естрогену протягом періоду більшим, ніж три роки без призначення першої сполуки протягом періоду більшим, ніж три роки.

Іншим аспектом даного винаходу є комплект, що містить:

а. певну кількість сполуки з Формулою I, її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків та фармацевтично прийнятний носій або розчинник, в першій об'єднаній формі дозування;

б. певну кількість антирезорбтивного агенту, його проліків або фармацевтично прийнятної солі вищезгаданого агента або проліків, таких як антагоністи/агоністи естрогену або бісфосфонати та фармацевтично прийнятний носій або розчинник, в другій об'єднаній формі дозування.

с. контейнер для розміщення вищезгаданих першої і другої форм дозування.

Ще один аспект даного винаходу спрямований на фармацевтичні суміші, що включають сполуку з Формулою I, її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків та антирезорбтивну речовину її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої речовини, або вищезгаданих проліків, а також застосування таких сполук для лікування або попередження хвороб пов'язаних з низькою кістковою масою, включаючи остеопороз у хребетних, наприклад ссавців (наприклад людей і особливо жінок) або застосування таких сполук для нарощення кісток з іншою метою. Комбінації даного винаходу складаються з терапевтично ефективної кількості першої сполуки, причому згадана перша сполука є сполукою з Формулою I, її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків; та терапевтично ефективної кількості другої сполуки, причому згадана друга сполука є анаболічна речовина, її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої речовини, або вищезгаданих проліків та агентів.

Інший аспект даного винаходу спрямований на способи лікування хребетних, наприклад ссавців з низькою кістковою масою, які передбачають вживання хребетними, наприклад ссавцями, з ознаками хвороби викликані низькою кістковою масою.

а. певної кількості першої сполуки, причому згадана перша сполука є сполукою з Формулою I, її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків; та

б. певної кількості другої сполуки, причому згадана друга сполука є анаболічна речовина, її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої речовини, або вищезгаданих проліків.

Такі суміші та способи можуть також використовуватись для нарощування кісток з іншою метою.

Перевага віддається тому аспекту даного методу, де хворобою пов'язаною з низькою кістковою масою є остеопороз.

Перевага віддається ще одному аспекту даного методу, де перша сполука і друга сполука вживаються майже одночасно.

Ще одним аспектом аспектом даного винаходу є комплект, що включає:

а. певну кількість сполуки з Формулою I, її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої сполуки, або вищезгаданих проліків та фармацевтично прийнятний носій або розчинник, в першій об'єднаній формі дозування;

б. певну кількість другої сполуки, причому згадана друга сполука є ще однією анаболічною речовиною, її проліки або фармацевтично прийнятні солі вищезгаданої речовини, або вищезгаданих проліків, в другій об'єднаній формі дозування.

с. контейнер для розміщення вищезгаданих першої і другої форм дозування.

При використанні у вищезгаданих методах, комплектах та сумішах, анаболічним речовинам, агоністам/антагоністам естрогену та бісфосфонатам віддається перевага або особлива перевага.

Кістково-анаболічні речовини, яким надається перевага, включають IGF-1, простагландини, агоністи/антагоністи простагландину, фторид натрію, паратиреоїдний гормон(ПТГ), активні фрагменти паратиреоїдного гормону, зв'язані з паратиреоїдним гормоном пептиди та зв'язані з активними фрагментами та аналогами паратиреоїдного гормону пептиди, гормони росту або та їх фармацевтично прийнятні солі.

Агоністи/антагоністи естрогену, яким надається перевага включають дролоксифен, ралоксифен, тамоксифен; 4-гідрокси-тамоксифен; тореміфен; центхроман; левормелоксифен; ідоксифен; 6-(4-гідроксифеніл)-5-(2-піперидин-1-іл-етокси)-бензил-нафтален-2-ол; (4-(2-(2-аза-біцикло[2.2.1]гепт-2-іл)-етокси)-феніл)-(6-гідрокси-2-(4-гідрокси-феніл)-бензол[b]тіофен-3-іл)-метанон;

3-(4-(1,2-дифеніл-бутіл-1-єніл)-феніл)-акрилова кислота;

2-(4-метокси-феніл)-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-фенокси]-бензо[b]тіофен-6-ол;

цис-6-(4-фторо-феніл)-5-(4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-ол;

(-)-цис-6-феніл-5-(4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-ол;

-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-іл-етокси)-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-ол;

-цис-1-(6'-піролодиноетокси-3'-піридил)-2-феніл-6-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідро-нафтален;

1-(4'-піролодиноетоксифеніл)-2-(4"-фторофеніл)-6-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідроксисохинолін;

-цис-6-(4-гідроксифеніл)-5-(4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-ол; та

1-(4'-піролодинолетоксифеніл)-2-феніл-6-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідрізохинолін та їх фармацевтично прийнятні солі.

Особлива перевага віддається таким агоністам/антагоністам естрогену як дролоксифен; 3-(4-(1,2-дифеніл-бут-1-єніл)-феніл)-акрилова кислота;

2-(4-метокси-феніл)-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-фенокси]-бензо[b]тіофен-6-ол;

цис-6-(4-фторо-феніл)-5-(4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-ол;

-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-іл-етокси)-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-ол;

цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-іл-етокси)-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-ол;

-цис-1-(6'-піролодиноетокси-3'-піридил)-2-феніл-6-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідро-нафтален;

1-(4'-піролодиноетоксифеніл)-2-(4"-фторофеніл)-6-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідроксисохинолін;

-цис-6-(4-гідроксифеніл)-5-(4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-ол;

1-(4'-піролодинолетоксифеніл)-2-феніл-6-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідрізохинолін та їх фармацевтично прийнятні солі.

Перевага віддається таким бісфосфонатам як тілудронова кислота, алендренова кислота, золедренова кислота, ібандренова кислота, різеденова кислота етідренова кислота, клодронова кислота і памідренова кислота, та їх фармацевтично прийнятні солі.

Слід зазначити, що проліки та фармацевтично прийнятні солі можуть утворюватись із сполук, які застосовуються як другі сполуки в сумішах даного винаходу. Утворені таким способом проліки та фармацевтично прийнятні солі входять в рамки даного винаходу. Особлива перевага віддається таким солям як цитрат дролоксифену, гідрохлорид дролоксифену, цитрат тамоксифену та цитрат тореміфену. Фраза «хвороби пов'язані з низькою кістковою масою» відноситься до хвороб, при яких рівень кісткової маси є нижчим за нормальний для певного віку, як це визначено в стандартах Світової Організації Здоров'я «Оцінка ризику переломів та її застосування в дослідженні постклімактеричного остеопорозу» (1994) доповідь дослідницької групи Світової Організації Здоров'я. World Technical series 843». Первинні та вторинні остеопорози теж входять в

«хвороби пов'язані з низькою кістковою масою». Вторинні остеопорози включають викликаний глюкокортикоїдами (glucocorticoid; cortic - кора головного мозку)остеопороз, викликаний гіпертиреозом остеопороз, викликаний малорухливістю остеопороз, викликаний гепарином остеопороз, або викликаний подавленням імунітету остеопороз. Сюди також входять періодонтальна хвороба, втрата тканин альвеолярної кістки, стан після перенесеної остеотомії кістки(osteotomy) та дитяча ідопатична втрата кісткової тканини. Фраза «хвороби пов'язані з низькою кістковою масою» також означає довготривалі ускладнення остеопорозу, такі як викривлення хребта, втрата ваги та протезування.

Фраза «хвороби пов'язані з низькою кістковою масою» також відноситься до хребетних, наприклад ссавців, які мають більший ризик захворіти вищезгаданими хворобами включаючи остеопороз(жінки в пост-клімактичний період, чоловіки у віці за 60).

Нарощення або збільшення маси кісток застосовують також для відновлення кісток, для прискорення заживлення переломів, для повної відмови від пересадки кісток, для збільшення кількості вдалих пересадок кісток, для заживлення кісток обличчя та щелепи після їх відновлення, для протезного вrostання, хребетного синостозу або подовження трубчастої кістки.

Сполуки та суміші даного винаходу можуть також застосовуватись в ортопедичних пристроях таких як клітки для зрощення хребта, каркаси для зрощення хребта, внутрішні та зовнішні фіксатори кісток та ін.

Слід розуміти, що термін кісткова маса в дійсності означає кісткову масу на одиницю площі, що іноді (хоча і не зовсім точно) називають мінеральною щільністю кістки.

Терміни «лікування» «лікувальний» та «лікувати» означають превентивне, знеболююче та зціляюче лікування.

Під «фармацевтично прийнятний» мається на увазі те, що носії, розчинники, наповнювачі та/або солі мають бути сумісними з іншими інгредієнтами Форми та нешкідливими для пацієнта.

Термін «проліки» означає сполуки, дія яких передуює дії ліків і які після при цьому вивільняють ліки in vivo шляхом хімічних або фізіологічних процесів. Наприклад, після розпаду проліки вивільняють відповідну вільну кислоту, і такі радикали, що утворюють ефір та піддаються гідролізу і входять в сполуки Формули 1 включають замісники де Z частка є незалежно карбоксил, а вільний водень заміщується (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом, (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)алканолоксиметилом, 1-(алканолокси)етилом, що мають від 4 до 9 атомів вуглецю, 1-метил-1-(алканокси)-етил, що має від 5 до 10 атомів вуглецю, алкоксикарбонілоксиметил, що має від 3 до 6 атомів вуглецю, 1-(алкоксикарбонілокси)етил, що має від 4 до 7 атомів вуглецю, 1-метил-1-(алкоксикарбонілокси)етил, що має від 5 до 8 атомів вуглецю, N-(алкоксикарбоніл)амінометил, що має від 3 до 9 атомів вуглецю, 1-(N-(алкоксикарбоніл)аміно)етил, що має від 4 до 10 атомів вуглецю, 3-фталідил, 4-критонілоксиметил, гамма-бутіролактон-4-іл, ди-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкіламіно(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) алкіл (такий як б-диметиламіноетил), карбамоїл-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкіл, N,N-ди(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкілкарбамоїл-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкіл та піперидино-, пірролідіно-або морфоліно(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл.

Наприклад п'яти-шести членними ароматичними кільцями, що необов'язково мають один або два гетероатоми, які вибираються з кисню, азоту та сірки є феніл, фурил, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, ізотіазоліл.

Наприклад частково насичені, повністю насичені або повністю ненасичені п'яти-шестичленні кільця, що необов'язково мають від одного до чотирьох гетероатомів вибраних незалежно з кисню, сірки та азоту (наприклад Ag Ar<sup>1</sup> та Ar<sup>2</sup>) є циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил та феніл. Далі, прикладом п'яти членних кілець є фурил, тієніл, 2H-піроліл, 3H-піроліл, піроліл, 2-піролініл, 3-піролініл, піролідиніл, 1,3-діоксоланіл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, 2H-імідазоліл, 2-імідазолініл, імідазолініл, піразоліл, 2-піразолініл, піразолідиніл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, 1,2-дитіоліл, 1,3-дитіоліл, 3H-1,2-оксатіоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,3-тріазоліл, 1,2,4-тріазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,3,4-оксатріазоліл, 1,2,3,5-оксатріазоліл, 3H-1,2,3-діоксазоліл, 1,2,4-діоксазоліл, 1,3,2-діоксазоліл, 1,3,4-діоксазоліл, 5H-1,2,5-оксатіазоліл та 1,3-оксатіоліл.

Далі, прикладом шести членних кілець є 2H-піраніл, 4H-піраніл, піридил, піперидиніл, 1,2-диоксиніл, 1,3-диоксиніл, 1,4-діоксаніл, морфолініл, 1,4-дитіаніл, тіоморфолініл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, піперазиніл, 1,3,5-тріазиніл, 1,2,4-тріазиніл, 1,2,3-тріазиніл, 1,3,5-трітіаніл, 4H-1,2-оксазиніл, 2H-1,3-оксазиніл, 6H-1,3-оксазиніл, 6H-1,2-оксазиніл, 1,4-оксазиніл, 2H-1,2-оксазиніл, 4H-1,4-оксазиніл, 1,2,5-оксатіазиніл, 0-ізоксазиніл, p-ізоксазиніл, 1,2,6-оксатіазиніл, 1,4,2-оксадіазиніл та 1,3,5,2-оксадіазиніл.

Далі, прикладом семи членних кілець є азепініл, оксепініл, тієпініл, та 1,2,4-діізепеніл.

Прикладами вісьми членних кілець є циклооктіл, циклооктеніл та циклооктадієніл.

Прикладами біциклічних кілець що складаються з двох з'єднаних частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених п'яти або шести членних кілець, взятих незалежно, що необов'язково мають від одного до чотирьох гетероатомів вибраних незалежно з поміж азоту, сірки та кисню є індолізиніл, індоліл, ізоіндоліл, 3H-індоліл, 1H-ізоіндоліл, індолініл, циклопента(b)піридиніл, пірано(3,4-b)піроліл, бензофурил, ізобензофурил, бензо(b)тієніл, бензо(c)тієніл, 1H-індазоліл, індоксазоліл, бензоксазоліл, антранілін, бензімідазоліл, бензтіазоліл, піриніл, 4H-хінолізиніл, хінолініл, ізохінолініл, ціннолініл, фталязиніл, хіназолініл, хіноксалініл, 1,8-нафтиридиніл, птеридиніл, інденіл, ізоінденіл, нафтил, тетралінілдекалініл, 2H-1-бензопіраніл, 1,4-бензодіоксан, піридо(3,4-b)-піридиніл, піридо(3,2-b)-піридиніл, піридо(4,3-b)-піридиніл, 2H-1,3-бензоксазиніл, 2H-1,4-бензоксазиніл, 1H-2,3-бензоксазиніл, 4H-3,1-бензоксазиніл, 2H-1,2-бензоксазиніл та 4H-1,4-бензоксазиніл.

Прикладами трициклічних кілець, що складаються з трьох з'єднаних частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених п'яти або шести членних кілець, взятих незалежно, що необов'язково мають від одного до чотирьох гетероатомів вибраних незалежно з поміж азоту, сірки та кисню є індацелін, дифеніленіл, аценафтиленіл, фтореніл, феналеніл, фенантреніл, антраценіл, нафтотієніл, тіантрєніл, ксантеніл, феноксантиєніл, карбоксазоліл, карболініл, фенантрідиніл, акридініл, перимідиніл, фенантролініл, феназиніл, фенотіазиніл та феноксазиніл. Зрозуміло, що повністю насичені і всі частково насичені форми цих кілець входять в рамки даного винаходу. Далі, зрозуміло, що азот може заміщуватись, як гетероатом в будь-якій позиції включаючи позицію місткового зв'язку (bridgehead). Зрозуміло, що сірка та кисень можуть заміщуватись як гетероатом в будь-якій позиції окрім позиції місткового зв'язку bridgehead.

Під алкіленом розуміється насичений вуглеводень (прямий ланцюг або розгалужений), де атом водню видалений з кожного з кінцевих вуглеводнів. Прикладами таких груп (їх кількість охоплює тільки окремий приклад) є метилен, етилен, пропілен, бутілен, пентілен, гексilen та гептілен.

Під алкіленом розуміється вуглеводень, що містить мононенасиченість у формі одного подвійного зв'язку, де згаданий вуглеводень є прямим ланцюгом або розгалуженим і де атом водню видалений з кожного з кінцевих вуглеводнів. Прикладами таких груп (їх кількість охоплює тільки окремий приклад) є етенілен(або вінілен), пропенілен, бутенілен, пентенілен, гексенілен та гептенілен.

Під галогеном розуміється хлор, бром, йод або фтор.

Під алкілом розуміється насичений вуглеводень прямого ланцюга або насичений вуглеводень розгалуженого ланцюга. Прикладами таких груп (їх кількість охоплює тільки окремий приклад) є метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, сек-бутіл, третичний бутіл, пентил, ізопентил, неопентил, третичний пентил, 1-метилбутіл, 2-метилбутіл, 4-метилбутіл, гексил, ізогексил, гептил та октил.

Під алкокси розуміється насичений алкіл прямого ланцюга або насичений алкіл розгалуженого ланцюга, зв'язаний через окси. Прикладами таких алкокси груп (їх кількість охоплює тільки окремий приклад) є метокси етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, третичний бутокси, пентокси, ізопентокси, неопентокси, третичний пентокси, гексокси, ізогексокси, гептокси та октокси.

Так як він вживається в даній роботі, термін моно-N-або ди-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>) алкіл... відноситься до -(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>) алкілової частки, взятої незалежно, якщо це ди-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>) алкіл... (X відноситься до цілих чисел і береться незалежно якщо присутні дві (C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>) алкільні групи. Наприклад метилетиламіно входить в рамки ді-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)алкілу).

За відсутності інших застережень, визначені вище «М» частки заміщаються необов'язково (наприклад включення до переліку такого заміщувача як R<sup>1</sup> не означає що М завжди заміщується R<sup>1</sup> часткою, якщо не пояснюється, що М частка заміщується R<sup>1</sup>). Однак в сполуках Формули 1, якщо К є зв'язуючим, а М є фенілом, то згадана фенільна група заміщується замісниками в кількості від одного до трьох. Крім того в сполуках Формули 1, якщо Аг або Аг<sup>1</sup> є повністю насичене п'яти-шестичленне кільце, то згадане кільце не заміщується.

Слід розуміти що, коли карбоциклічна або гетероциклічна частка може бути приєднана до субстрату(substrate), через атоми, що різняться, і точне місце приєднання не вказане, то тоді маються на увазі всі можливі місця, буде це атом вуглецю, або наприклад, тривалентний атом азоту. Наприклад, термін «піридил» означає 2-, 3-, або 4-піридил, термін «тієніл» означає 2-, або 3-тієніл, і т.д.

Вираз «фармацевтично прийнятна сіль» означає нетоксичну аніонну сіль, що містить таку аніони як хлорид, бромід, йодид, сульфат, бісульфат, фосфат, ацетат, малеат, фумарат, оксалат, лактат, тартрат, цитрат, глюконат, метансульфонат та 4-толуол-сульфонат. Вираз також означає нетоксичну катіонну сіль, таку як натрій, калій, кальцій, магній, амоній або протонований бензантин(N,N'-дибензілетилендіамін), холін, етаноламін, диетаноламін, етилендіамін, мегламін(N-метил-глюкамін), бенетамін(N-бензилфенетиламін), піперазин або трометамін (2-аміно-2-гідроксиметил-1,3-пропандіол).

Вираз «реакційний «інертний розчинник та інертний розчинник» відноситься до розчинника, який не взаємодіє з початковими матеріалами, реагентами, проміжними сполуками та продуктами так, що призводить до зворотної дії на вихід кінцевого продукту.

Будь-який хімік зрозуміє, що деякі сполуки даного винаходу можуть мати один або два атоми в певній стереохімічній або геометричній конфігурації, даючи початок таким стереоізомерам яке енантіомери та діастереомери; та конфігураційні ізомери такі як цис-і транс-олефіни та цис-і транс-моделі (patterns) заміщення на насичених аліциклічних кільцях. Всі подібні ізомери та їх суміші включаються в даний винахід.

Включаються також гідрати та солвати сполук даного винаходу.

ДТТ означає дитіотреїтол. ДМСО означає диметилсульфоксид. ЕДТА означає етилендіамінтетраоцтову кислоту.

Методи та сполуки даного винаходу формують кістки, що призводить до зниження кількості переломів. Даний винахід є значним вкладом в науку оскільки він відкриває нові сполуки та способи які прискорюють формування кісток, що призводить до запобігання, зупинки та/або регресії остеопорозу та пов'язаних з ним пошкоджень кісток.

Інші особливості та переваги будуть розкриті в наступних розділах.

Даний винахід також спрямований на способи лікування глаукоми у ссавців, що страждають від глаукоми, які передбачають вживання згаданим ссавцем терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з Пунктом 1 (розділ «Формула винаходу»), її проліків або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданих проліків. Даний винахід також спрямований на способи лікування гіпертензії ока у ссавців що страждають від гіпертензії ока, які передбачають вживання згаданим ссавцем терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з Пунктом 1 (розділ «Формула винаходу»), її проліків або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданих проліків.

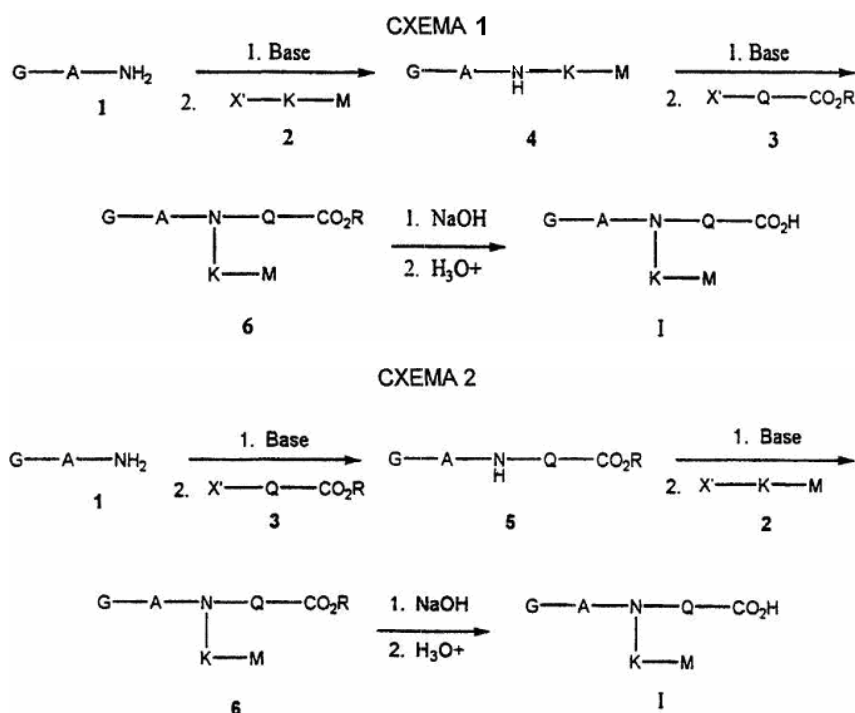
Взагалі, процес виготовлення сполук даного винаходу включає добре відомі в хімії способи, особливо у відповідності з наведеним нижче описанням. Деякі способи виготовлення сполук даного винаходу подаються як подальший розгляд особливостей даного винаходу та ілюструються схемами реакцій. Інші процеси описуються в експериментальній частині.

Деякі заміщувачі (наприклад карбоксил) можна приготувати шляхом перетворення іншої функціональної групи (наприклад, карбоновізаміщувачі можна приготувати через перетворення, напр. гідроксиду або карбоксальдегіду) на пізнішій стадії синтетичного циклу(послідовності).

Сполуки Формули 1 де В є азот можна приготувати, застосовуючи способи описані в СХЕМАХ 1-5. Ці способи включають (а) послідовне алкілювання сульфонаміду або амиду двома відповідними алкілювальними реагентами, в основному галідами алкілу або сульфонатами алкілу; (b) алкілювання сульфонаміду або амиду галідом алкілу або сульфонатом алкілу; або (c) відновлююче амінування альдегіду за якою йде реакція з ацилюючим реагентом, таким як хлорид ацилу, хлороформат, ізоціанат або амід хлорокарбонілу; або сульфонульовальним реагентом, таким як хлорид сульфонілу. При проведенні послідовного алкілювання, один з алкілювальних реагентів буде містити Q-Z частку, де Z позиція захищається при необхідності, а інший алкілювальний реагент буде містити K-M частку, де захищаються будь-які функціональні групи, які потребують захисту. Послідовність алкілювання, тобто буде алкілювальний реагент, що містить Q-Z частку, добавляється першим чи другим, залежатиме від реактивності електрофільного бокового ланцюга. При проведенні відновлюючого амінування, Q-Z частка може приєднуватись або до амінового реагенту або до альдегідного реагенту в залежності від складності приготування реагенту та реактивності реагентів в відновлюючій реакції амінування. За відновлювальним амінуванням йде ацилювання або сульфонульовання відповідним ацилюючим реагентом або хлоридом сульфонілу, після чого при необхідності речовина гідролізується. Початкові матеріали, включаючи аміни, альдегіди та алкілювальні реагенти виготовляються добре відомими способами. Деякі способи їх приготування, яким надається перевага, описуються в даній роботі.

Наприклад, сполуки Формули 1 де В є N готуються застосовуючи способи описані в СХЕМАХ 1 та 2. В основному, вимагається послідовне алкілювання відповідного сульфонаміду Формули 1 або амиду Формули 1 двома відповідними галідами алкілу або сульфонатами алкілу. СХЕМИ 1 та 2 відрізняються тільки тим, в якій послідовності добавляються алкілювальні реагенти. В основному послідовність вибирається в залежності від реактивності електрофільного бокового ланцюга. Переважно, першим в реакцію вводиться менш реактивний електрофільний ланцюг. Це зменшує обсяг диалкілювання, яке трапляється на першому етапі алкілювання, що призводить до більшого виходу моноалкілюваного матеріалу для подальшого

Сульфонамід або амід Формули 1 перетворюється у свій аніон за допомогою сильної основи, такої як гідрат натрію, діізопропіламід літію, біс(триметилсиліл)амід літію, біс(триметилсиліл)амід калію, трет-бутоксид калію і т.д. в апротонному розчиннику, такому як диметилформамід, тетрагідрофуран або диметилформамід/бензол при температурі від  $-78^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ . Утворений аніон алкілується відповідним галідом алкілу Формул 2 і 3 або відповідним сульфонатом алкілу Формул 2 і 3, де  $\text{X}_i$  є галідна або сульфонатна частка алкілювального реагенту, при температурі від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , після чого одержується відповідна моноалкілована сполука Формул 4 і 5. В деяких випадках утворюється, в різній кількості, побічний продукт, причиною чому є диалкілювання амиду або сульфонамиду. Такий побічний продукт можна видалити застосовуючи методи хроматографії, бажано спалахову хроматографію. (W.C. Still, M.Kahn, A.Mitra, J. Org. Chem. 43,2923, 1978). Після того як завершиться перше алкілювання, сполука Формул 4 і 5 перетворюється в аніон застосовуючи придатну основу, таку як гідрат натрію, діізопропіламід літію, біс(триметилсиліл)амід літію, біс(триметилсиліл)амід калію, трет-бутоксид калію або карбонат калію в апротонному розчиннику, такому як N,N-диметилформамід, тетрагідрофуран, N,N-диметилформамід/бензол або ацетон при температурі від  $-78^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ . Алкілювання аніона відповідним вторинним галідом алкілу Формул 3 і 2 або сульфонатом алкілу Формул 3 і 2 дає відповідну диалкіловану сполуку Формули 6. Якщо R є метил або етил, то ефір Формули 6 гідролізується до відповідної карбоксильної кислоти Формули 1 розбавленим водним розчином основи. Такий гідроліз бажано проводити застосовуючи гідроксид натрію або калію у водному метанолі або етанолі, гідроксид літію у водному спиртовому розчиннику або водному тетрагідрофурани при температурі від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $80^{\circ}\text{C}$ . Крім цього гідроліз можна проводити застосовуючи добре відомі в хімії способи, описані в «Protecting Groups in Organic Synthesis», Second Edition, T.W. Green and P.G.M. Wust, John Wiley and Sons, Inc., 1991.



Сполуки Формули 1, де В є N також одержуються з амінів, як це показано в СХЕМАХ 3-4. В основному відповідні початкові амінові матеріали Формул 9 і 10 купуються або їх можна одержати, застосовуючи добре відомі методи, (див. «The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and their Derivatives», Ed. S. Patai. J. Wiley, New York, 1982). Наприклад, амінові початкові речовини одержуються з відповідних нітрилів Формул 7 і 8. Згадані нітрили можна купити або приготувати добре відомими способами (див. Rappaport, «The Chemistry of the Cyano Group» Interscience, New York, 1970 або Patai and Rappaport, «The Chemistry of Functional Groups», pt. 2, Wiley, New York, 1983). Нітрил Формул 7 і 8 відновлюється відновлювальним реагентом, таким як боран-тетрагідрофурановий комплекс, сульфід боран-метиловий комплекс або літій алюміній гідрид (lithium aluminium hydride) в апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран або диетиловий ефір при температурі  $-78^{\circ}\text{C}$ - $60^{\circ}\text{C}$ . Крім того нітрил гідрогенізується у водневій атмосфері при 0-50psi в присутності Raney нікелю або платинового чи паладієвого каталізатора в протонному розчиннику, такому як метанол або етанол при температурі від  $0^{\circ}$  до  $50^{\circ}\text{C}$ . Для завершення відновлення може виявитись необхідним додати еквівалентну кількість кислоти, такої як соляна. Одержаний таким способом амін Формул 9 і 10 перетворюється в сульфонамід Формул 11 і 12 шляхом сульфонування хлоридом сульфону або згаданий амін перетворюється в амід Формул 11 і 12 шляхом ацилювання відповідним хлоридом ацилу. Як реакція сульфонування так і реакція ацилювання проходить в основному



в присутності слабкої основи, такої як триетиламін, піридин, або 4-метилморфолін в апротонному розчиннику, такому як хлорид метилену або диетиловому ефірі при температурі від  $-20^{\circ}$  до  $50^{\circ}\text{C}$ . Крім того, з'єднання амінів Формул 9 і 10 з карбоксильними кислотами проводиться в інертному розчиннику, такому як дихлорметан або N,N-диметилформамід, за допомогою зв'язуючого реагенту, такого як гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодімід (ХЕД) або 1,3-дициклогексилкарбодімід (ДЦК) в присутності гідрату 1-гідроксибензотриазолу (ГОБТ) для одержання сполук Формул 11 і 12. Там де присутній амін у вигляді гідрохлориду або іншої солі, до реакційної суміші бажано додавати один еквівалент відповідної основи, такої як триетиламін. Крім того з'єднання можна проводити за допомогою такого з'єднуючого реагенту як гексафторофосфат бензотриазол-1-ілокси-трис(диметиламіно)-фосфонію (БОФ) в інертному розчиннику, такому як метанол. Такі з'єднуючі реакції в основному протікають при температурі від  $30^{\circ}$  до  $80^{\circ}\text{C}$ , бажано від  $0^{\circ}$  до  $25^{\circ}\text{C}$ . для обговорення інших умов з'єднання пептидів дивіться Houben-Weyl, Vol. XV, part II, E. Wunsh, Ed., George Thieme Verlag, 1974, Stuttgart. Алкілювання і, якщо необхідна депротекція(зняття захисту) (deprotection; від protection - захист) із сполуки Формули 11 або 12, як це проілюстровано в СХЕМАХ 1 і 2, дає відповідну кислоту сполуки Формул 13 та 14. Сполуки Формул 11 і 12 алкілюються способом аналогічним тому, який застосовується для алкіляції сполук Формул 1, 4 та 5 на СХЕМАХ 1 та 2. 3 алкілованих продуктів при необхідності знімається захист і утворюються сполуки Формул 13 і 14.

Аміни Формул 9 і 10 також одержуються шляхом відновлення відповідного аміду Формул 15 і 16. Таке відновлення досягається шляхом застосування таких реагентів як боран-тетрагідрофурановий комплекс, сульфід боран-метиловий комплекс або гідрид диізобутиалюмінію в апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран або диетиловий ефір при температурі  $-78^{\circ}\text{C}$  до  $60^{\circ}\text{C}$ .

Аміни Формул 9 та 10 також одержуються з відповідних нітро попередників шляхом відновлення нітрогрупи, застосовуючи відновлюючі реагенти, такі як цинк/HCl, гідрогенізацію в присутності Raney нікелю, паладієвого або платинового каталізатора та інших реагентів описаних P.N. Rylander in «Hydrogenation Methods», Academic Press, New York, 1985.

СХЕМА 3

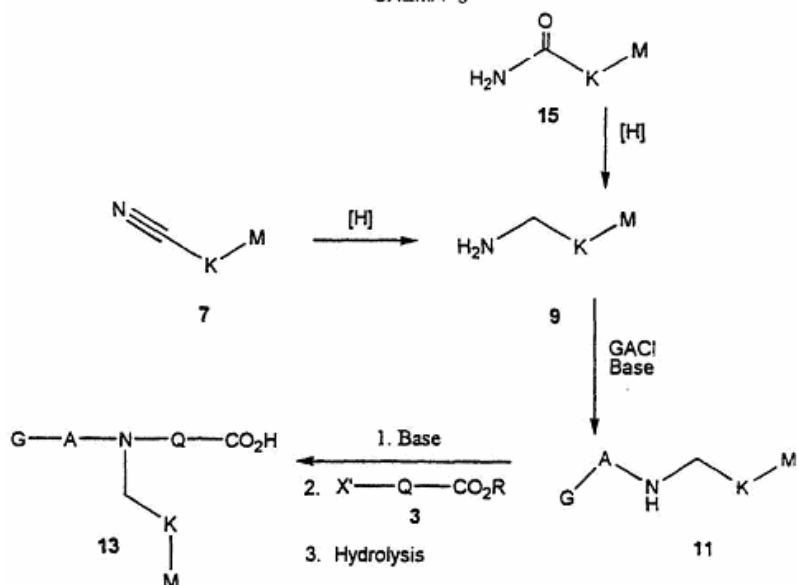
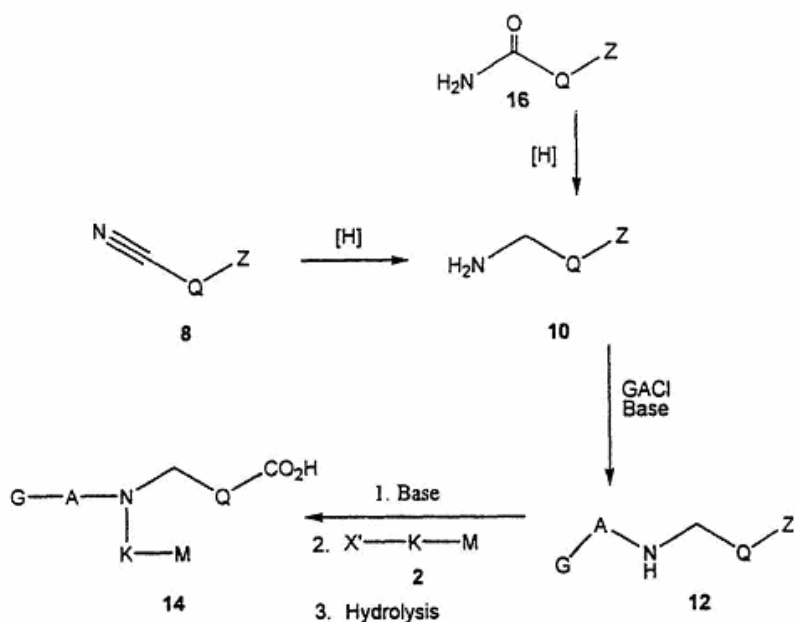


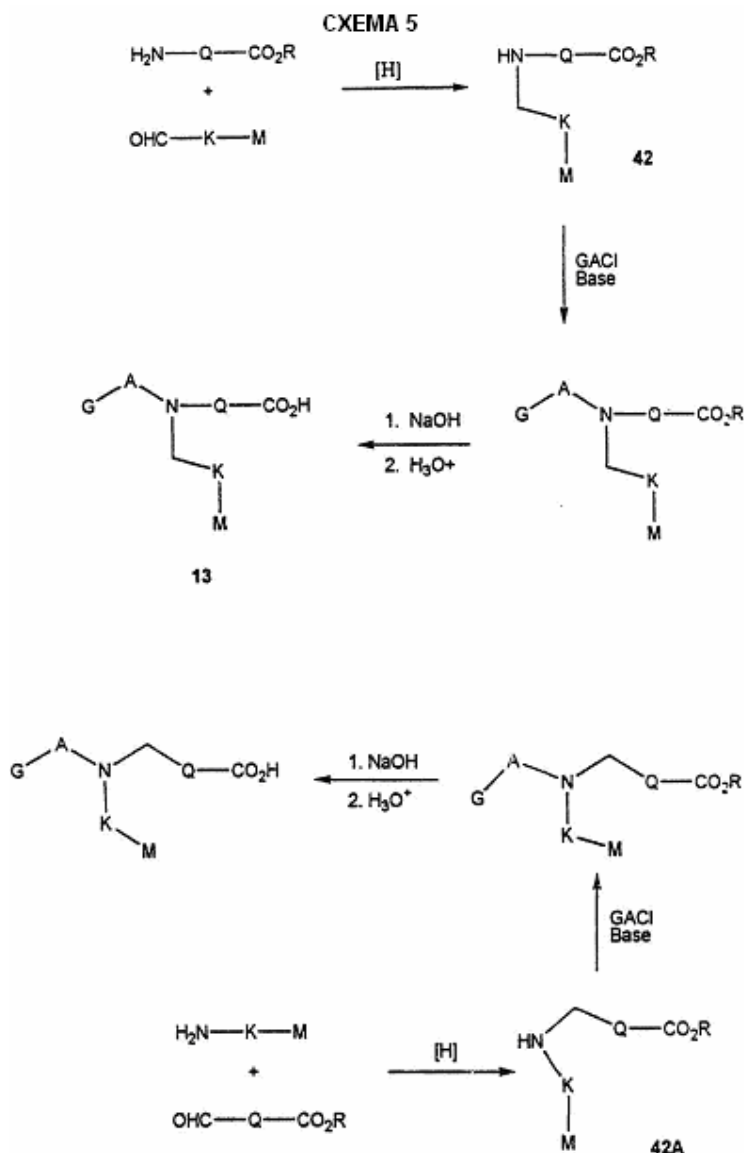
СХЕМА 4

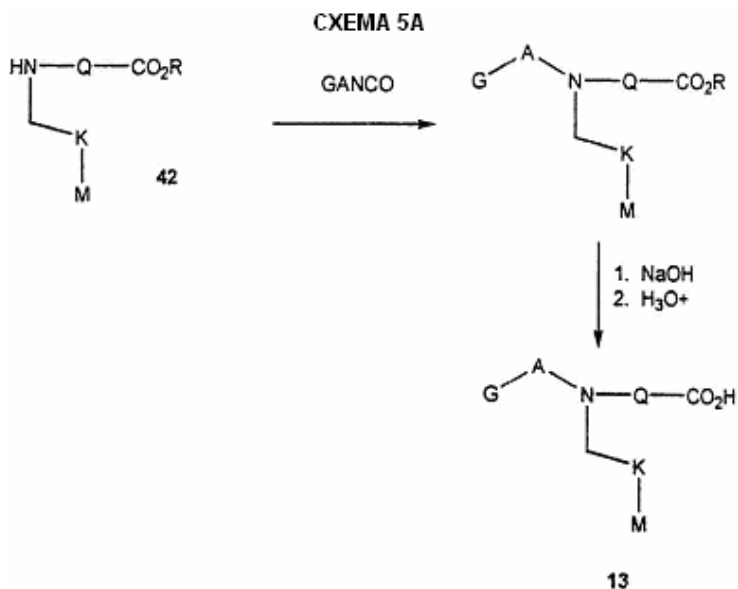




Описання та способи одержання амінів та алкілувальних реагентів, що застосовуються у вищезгаданих реакціях синтезу, наведені в розділі «Способи одержання сполук».

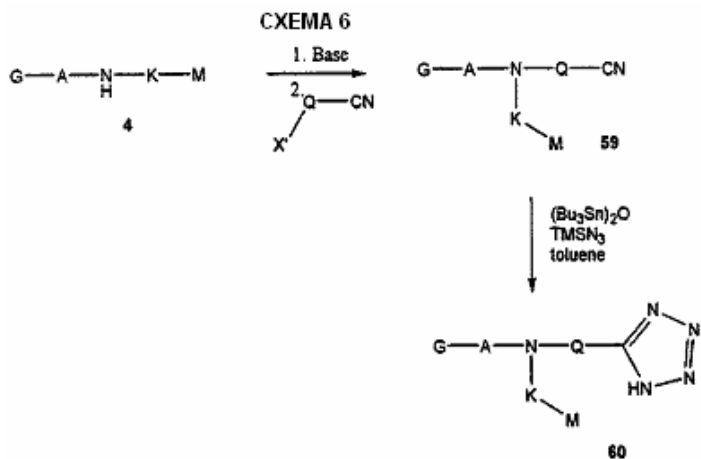
Альтернативно, сполуки Формули 1, де В є N одержуються способом відновлюючої амінації альдегіду, що містить відповідно захищену функціональність з аміном. Ця послідовність ілюструється на СХЕМІ 5. Альтернативно, амін може містити відповідно захищену кислотну функціональність. Відновлююча амінація проводиться при рН між 6 та 8, із застосуванням відновлюючого реагенту, такого як цианоборогідрид натрію або триацетоксидоборогідрид натрію. Звичайно реакція відбувається в протонному розчиннику, такому як метанол або етанол при температурі від -78 амінація (для прикладу дивиться A.Abdel-Magid, C. Marquand, Kharson, Tetrahedron Lett, 31, 5595-5598, 1990). Реакція відновлюючої амінації може також проводитись із застосуванням ізопропоксиду титану та цианоборогідриду натрію (R.J. Mattson et al., J. Org. Chem. 1990, 55, 2552-4) або шляхом попереднього утворення (preformation) іміну в умовах дегідратії, після чого відбувається відновлення. Одержаний в результаті амін Формул 42 і 42A, перетворюється в необхідний амід або сульфонамід шляхом з'єднання з хлорангідридом, хлоридом сульфону або карбоксильною кислотою, так як це ілюструється в СХЕМАХ 3 і 4. При необхідності проміжні сполуки аміну Формул 42 і 42A можна перетворити в уретан шляхом обробки хлороформом або в тетразаміщену сечовину обробивши амідом хлорокарбонілу. Дані реакції протікають в присутності слабкої основи, такої як триетиламін, піридин, або 4-метилморфолін в апротонному розчиннику, такому як хлорид метилену або диетиловий ефір при температурі від -20°C до 50°C (для прикладу див. СХЕМА 5A). В тих випадках, коли амін присутній як гідрохлоридна сіль, бажано додавати до реакції еквівалент відповідної основи, такої як триетиламін. При необхідності, шляхом гідролізу одержаних сульфонамідів або амідів, одержують необхідну кислоту.





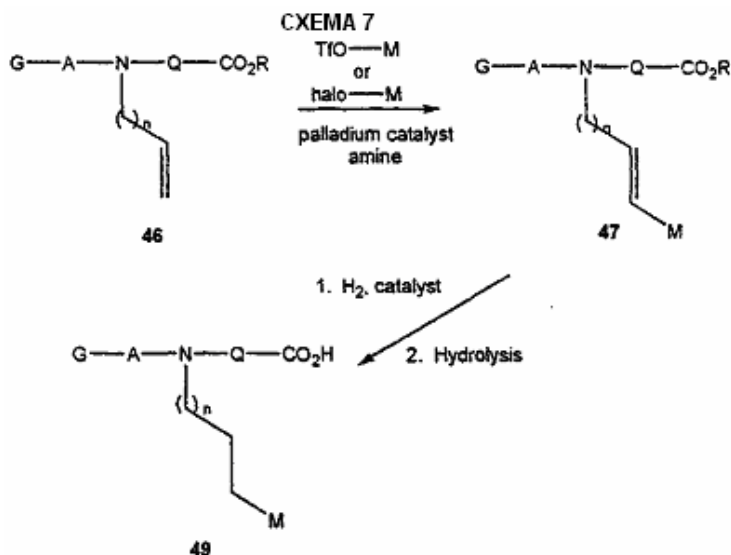
Описання та способи одержання альдегідів, задіяних в СХЕМІ 5, наводяться в розділі «Способи одержання сполук».

Способи одержання сполук Формули 1 де В є N, а Z є тетразоліл описані в СХЕМІ 6. Для одержання нітрилу Формули 59 сульфонамід або амід Формули 4 алкілується відповідним алкіл галогенідом або сульфонатом (де X' є галогенід або сульфонат), бажано первинним, вторинним, бензиловим або аліловим алкіл бромідом, йодидом або сульфонатом, які містять нітрил. Дане алкілювання досягається шляхом обробки сульфонамиду або амиду Формули 59 основою, такою як гідрид натрію, біс(триметилсиліл)амід літію, біс(триметилсиліл)амід калію, трет-бутоксид калію, або карбонат калію в апротонному розчиннику, такому як диметилформамід, диметилформамід/бензол, або ацетон, після чого проводиться реакція одержаного аніону з відповідним алкілувальним реагентом. Алкілювання відбувається при температурі від -78°C до 100°C. Способом перетворення одержаного нітрилу Формули 59 в тетразол Формули 60, якому надається перевага, є обробка алкілованого нітрилу оксидом дибутиліну або триметилсилілазидом, в толуолі що орошується(refluxing) (S.J. Wittenberger and B.G. Dormer, J. Org. Chem. 1993, 58, 4139-4141, 1993). Для ознайомлення з альтернативними способами одержання тетразолів див. R.N. Butler, Tetrazols, в Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Potts, K.T. Ed.; Pergamon Pres: Oxford, 1984, Vol. 5 pp 791-838.

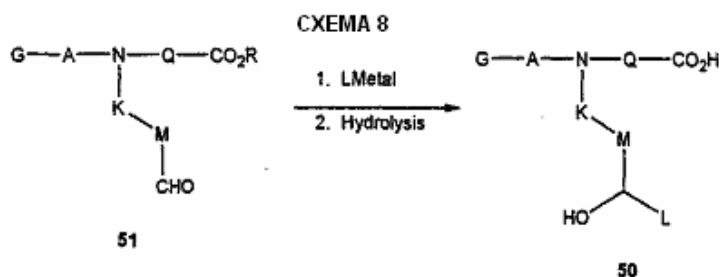


Альтернативно, деякі сполуки Формули I де В є N одержуються так, як це показано на СХЕМІ 7. Так, ефіри Формули 46 одержуються шляхом застосування способів описаних вище в СХЕМАХ 1 і 2. Послідовне Неск з'єднання цієї проміжної сполуки з арилгалогенідом (бажано арил бромідом або арил йодидом), арилтрифлатом або з кільцевою системою, що містить вініл бромід, йодид або трифлат, здійснюється палладієвим каталізатором, таким як ацетат палладію, або тетраакси(трифенілфосфін)палладій(0) в присутності триалкіламіну, такого як триетиламін. В деяких випадках до реакції додаються такі добавки як триарилфосфін або триариларсен. В основному реакція проходить в апротонному розчиннику, такому як диметилформамід або ацетонітрил при температурі від 0 до 150°C (R.F. Heck в Contr. Org. Syn., Vol. 4, Ch. 4.3, p. 833 або Daves and Hellberg, Chem. Rev. 1989, 89, 1433).

При необхідності сполуку Формули 47 можна гідролізувати до відповідної кислоти. Альтернативно сполука Формули 47 може бути гідрогенізована і, при необхідності, гідролізована до необхідної кислоти Формули 49. Гідрогенізація досягається у водневій атмосфері при від 0 до 50 psi(фунт на квадратний дюйм) в присутності палладієвого або платинового каталізатора в спиртовому розчиннику, такому як етанол або метанол при температурі від 0 до 50°. У випадку, коли М являє собою частково насичену кільцеву систему, гідрогенізація дасть повністю насичену кільцеву систему.

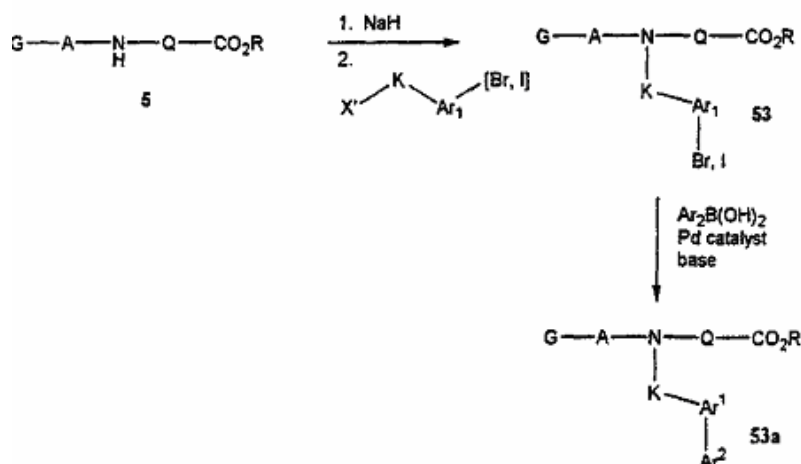


Альтернативно, деякі сполуки Формули 1 в яких В є N одержуються так як це показано на СХЕМІ 8. Сполуки Формули 51 одержуються так, як це показано на СХЕМАХ 1 і 2, шляхом алкілювання сполук Формули 5 електрофілом Формули 2, що містить відповідну функціональність на М кільці. Принаймні один із заміщувачів на М кільці має бути придатним для послідовного перетворення в альдегід. Наприклад, для того щоб одержати сполуки Формули 51, електрофіли Формули 2, що містять захищений спирт на М кільці, можуть бути алкілованими та окисдованими до альдегіду добре відомими способами. Альтернативним способом є алкілювання електрофілом Формули 2, в якій М містить винільну групу. Після алкілювання, окислюючий розрив подвійного зв'язку дає необхідний альдегід Формули 51. Окислюючий(oxidative) розрив здійснюється шляхом трансформації подвійного зв'язку в 1,2-диол каталізуючими тетроксидом осмію або N-метилморфолінілом, після чого, при застосуванні періодату натрію, відбувається окислюючий розпад до альдегіду. Альтернативно, окислюючий розрив шляхом озонолізу, після якого відбувається реакція оновлення за допомогою таких реагентів як метилсульфід, трифенілфосфін, цинк/оцтова кислота або тіосечовина, утворює необхідний альдегід Формули 51. Додавання Lметалу, де L-металом є будь-який органометалевий реагент, такий як органолітій або Grignard реагент, в апротонному розчиннику, такому як диетиловий ефір або тетрагідрофуран при температурі від 78 до 80°C з послідовним гідролізом ефіру, так як: це описувалось вище, призводить до утворення необхідної сполуки Формули 50.



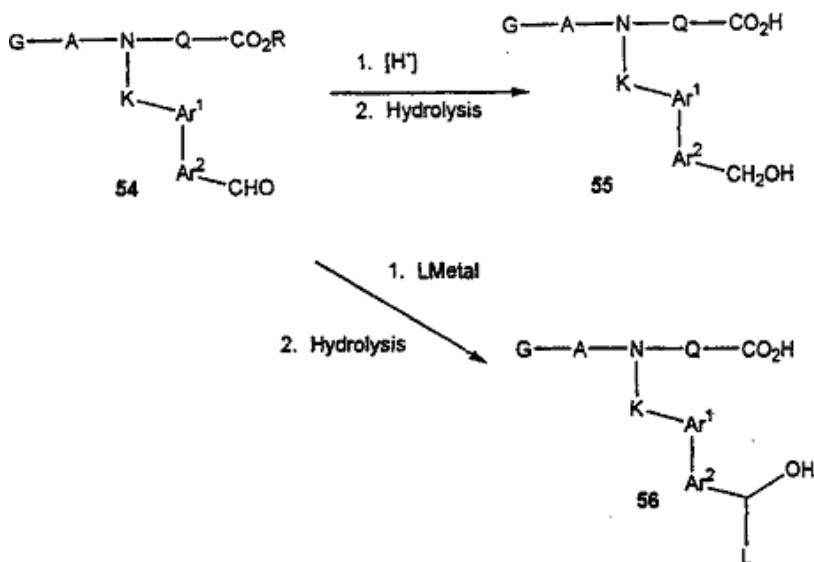
Альтернативно, деякі сполуки Формули 1, де В є N, одержуються так, як це показано на СХЕМІ 9. Відповідний сульфонамід або амід Формули 5 алкілується способами, що наведені в СХЕМАХ 1 і 2. При одержанні сполуки Формули 53, алкілувальним реагентом є електрофіл, що містить ароматичний бромід чи йодид або кільцеву систему, яка містить вінілбромід або йодид (Ar<sup>1</sup>). Сузукі - Tnn(Suzuki-type) з'єднання одержаної сполуки Формули 53 з арил борною кислотою (Ar<sup>2</sup>) утворює сполуки Формули 53а. для ознайомлення з Сузукі реакцією див. A.R. Martin and Y. Yang в Acta Chem. Scand. 1993, 47, 221. Реакція з'єднання досягається шляхом застосування приблизно двох еквівалентів основи, такої як карбонат натрію, карбонат калію, гідроксид натрію, гідроксид талію або фосфат калію, в присутності палладієвого каталізатора, такого як тетраксид(трифенілфосфін)палладій(0), ацетат палладію, хлорид палладію, трис(дібензильдіацетон)діпалладій(0) або [1,4-біс(дифенілфосфін)бутан]палладій(0). Реакція може проводитись у водному спиртовому розчиннику, такому як метанол або етанол; або в інших водних розчинниках, таких як водний тетрагідрофуран, водний ацетон, водний глікольдиметиловий ефір або водний бензол при температурі від 0 до 120° С. Коли Ar<sup>1</sup> є частково насиченим кільцем, то на цьому етапі, при необхідності, проводиться реакція відновлення, для того щоб одержати насичену кільцеву систему. Таке перетворення досягається шляхом гідрогенізації частково насиченого кільця в присутності такого каталізатора як палладій або платина, в спиртовому розчиннику(етанол або метанол) та/або в етилацетаті. При необхідності ефірний гідроліз сполук Формул 53 та 53а утворює відповідну кислоту. Одержані кислоти можуть мати функціональні групи на будь-якій з кільцевих систем (Ar<sup>1</sup> або Ar<sup>2</sup>), які можна модифікувати добре відомими способами. Приклади таких модифікацій наведені в СХЕМІ 10.

CXEMA 9



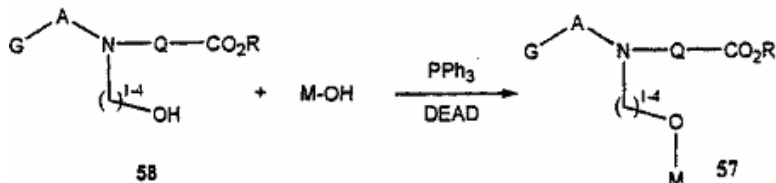
Сполуки Формули 54, що містять альдегідну функціональну групу, одержуються шляхом застосування методів, описаних в СХЕМАХ 8 і 9. На СХЕМІ 10 обробка сполуки Формули 54 відповідним органометалевим реагентом, таким як органолітій або Grignard реагент в апротонному розчиннику, такому як диетилловий ефір або тетрагідрофуран при температурі від 78°C до 80°C з послідовним гідролізом ефіру, призводить до утворення сполук Формули 56. Альтернативно, відновлення альдегиду з подальшим гідролізом дає сполуки Формули 55.

CXEMA 10



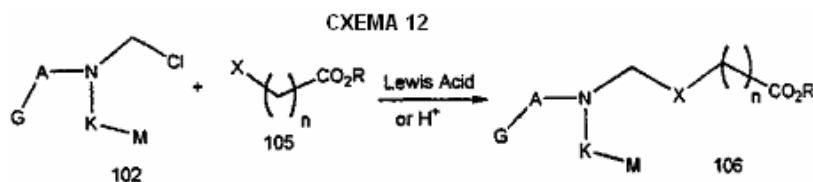
Альтернативно, деякі сполуки Формули 1, де В є N, одержуються так як це показано на СХЕМІ 11. Початкові сполуки Формули 58 одержуються добре відомими способами, наприклад, так як це проілюстровано на СХЕМАХ 1 і 2. Для будь-якого хіміка зрозуміло, що для синтезу деяких спиртів можуть знадобитись захисні групи. Проміжна сполука 58 з'єднується з різними арильними спиртами (М є таким як було визначено вище) шляхом застосування умов з'єднання Мітсонобу (для довідки див. О. Mitsunobu, Synthesis, 1, 1981). В основному з'єднання досягається шляхом додавання зв'язуючого реагенту, такого, як трифенілфосфен та діетил азодикарбоксилат або диізопропіл азодикарбоксилат в інертному розчиннику, такому як метилен хлорид або тетрагідрофуран при температурі 0-80°C. При необхідності послідовний гідроліз дає відповідну кислоту.

CXEMA 11

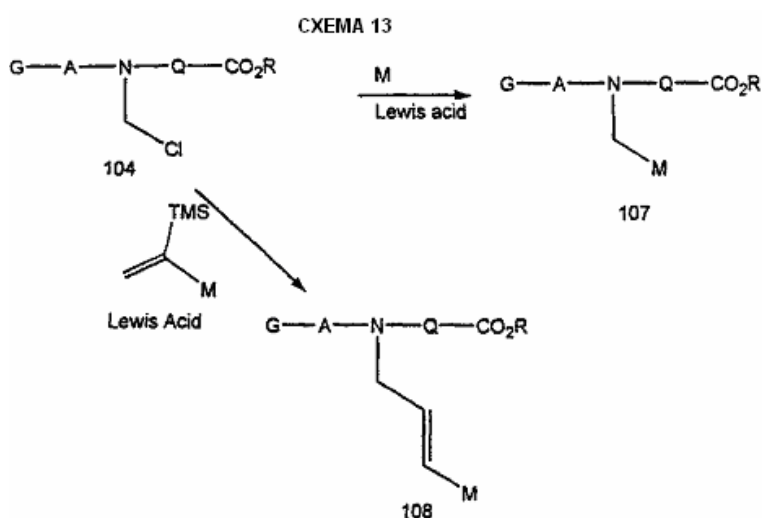


Альтернативно, деякі сполуки Формули 1, де В є N одержуються так як це показано на СХЕМІ 12. Сполука Формули 102 додається до сполуки Формули 105 (де X є такий як було визначено вище в описанні Формули 1) в присутності Lewis кислоти, такої як тетрахлорид титану, або мінеральної кислоти, такої як соляна кислота. При необхідності ефір Формули 106 можна перетворити у відповідну кислоту шляхом

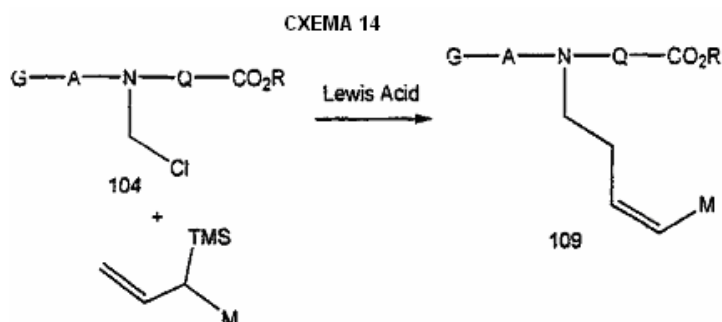
гідролізу або зняття захисту(deprotection).



Альтернативно, деякі сполуки Формули 1, де В є N, одержуються так як це показано на СХЕМІ 13. Хлорметиліові сполуки Формули 104 обробляються відповідною заміщеною ароматичною кільцевою системою, М, такою як 4-етоксибензол або тіофен в присутності Lewis кислоти, такої як тетрахлорид титану, або мінеральної кислоти, такої як соляна кислота, в апротонному розчиннику, такому як хлороформ при температурі від 0°C-80°C після чого утворюються сполуки Формули 107, які можна перетворити у відповідну кислоту шляхом гідролізу або зняття захисту, так як це описувалось вище. Альтернативно, для одержання сполук Формули 108, хлорметиліові сполуки Формули 104 можна обробити Lewis кислотою, такою як тетрахлорид титану, відповідно заміщеним винілсиланом, в апротонному розчиннику, такому як метиленхлорид при температурі від -50 до 50°C до утворення сполук формули 108. Якщо бажано, сполуки формули 108 можна послідовно гідролізувати, або провести зняття захисних груп, так як це описувалось вище в СХЕМІ 7, і одержати відповідну кислоту.

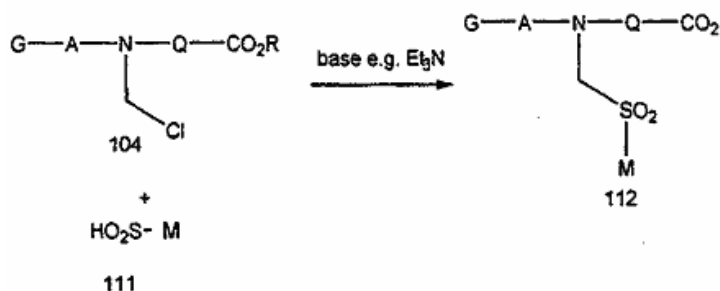


Альтернативно, деякі сполуки Формули 1, де В є N, одержуються так як це показано на СХЕМІ 14. Хлорметиліові сполуки Формули 104 обробляються Lewis кислотою, такою як тетрахлорид титану та відповідно заміщеним аліл силаном в апротонному розчиннику, такому як хлороформ при температурі від 0°C до 80°C до утворення сполук формули 109, котрі якщо бажано, можна послідовно гідролізувати, або провести зняття захисних груп, і одержати відповідні карбоксильні кислоти.



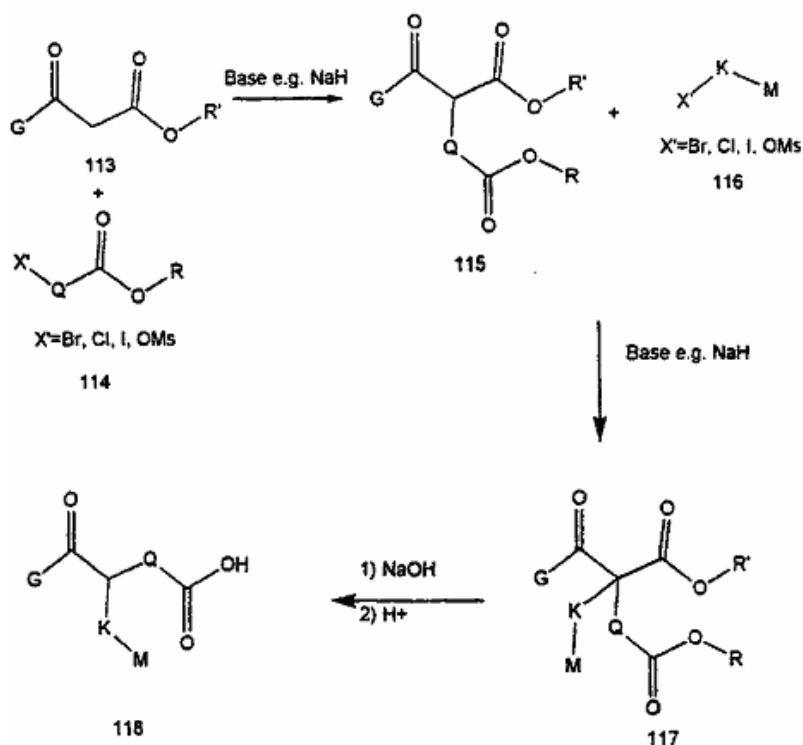
Альтернативно, деякі сполуки Формули 1, де В є N, одержуються так як це показано на СХЕМІ 15. Хлорметиліові сполуки Формули 104 обробляються сульфеновою кислотою Формули 111 в присутності такої основи як триетиламін в апротонному розчиннику, такому як хлороформ при температурі від -30°C до 50°C, після чого утворюються сполуки Формули 112, які після послідовного гідролізу та зняття захисту перетворюються у відповідні кислоти.

СХЕМА 15



Сполуки Формули 1 де В є C(H), а Q, G, M та К є такими, як це визначено вище в Підсумку винаходу, одержуються за СХЕМОЮ 16. Бета-кетоефіри Формули 113 послідовно алкілюються сполуками Формули 114, в результаті чого утворюються сполуки Формули 115, які, в свою чергу алкілюються сполуками Формули 116, що призводить до утворення сполуки Формули 117. (J. Med. Chem. 26, 1993, р 335-41). Алкіляції можуть проводитись в придатному розчиннику, такому як ДМФ, ТГФ(тетрагідрофуран), ефір, або бензол, застосовуючи відповідну основу, таку як гідрат натрію, LDA, або карбонат калію при температурі від  $-78^{\circ}\text{C}$  до  $80^{\circ}\text{C}$ . Для одержання відповідної сполуки Формули 118, утворені в результаті кето-ефіри Формули 117 гідролізуються та декарбоксилуються, застосовуючи такі водні основи як гідроксид натрію для гідролізу ефіру, після чого, для здійснення декарбоксилування, проводиться кислотне погашення водною соляною кислотою.

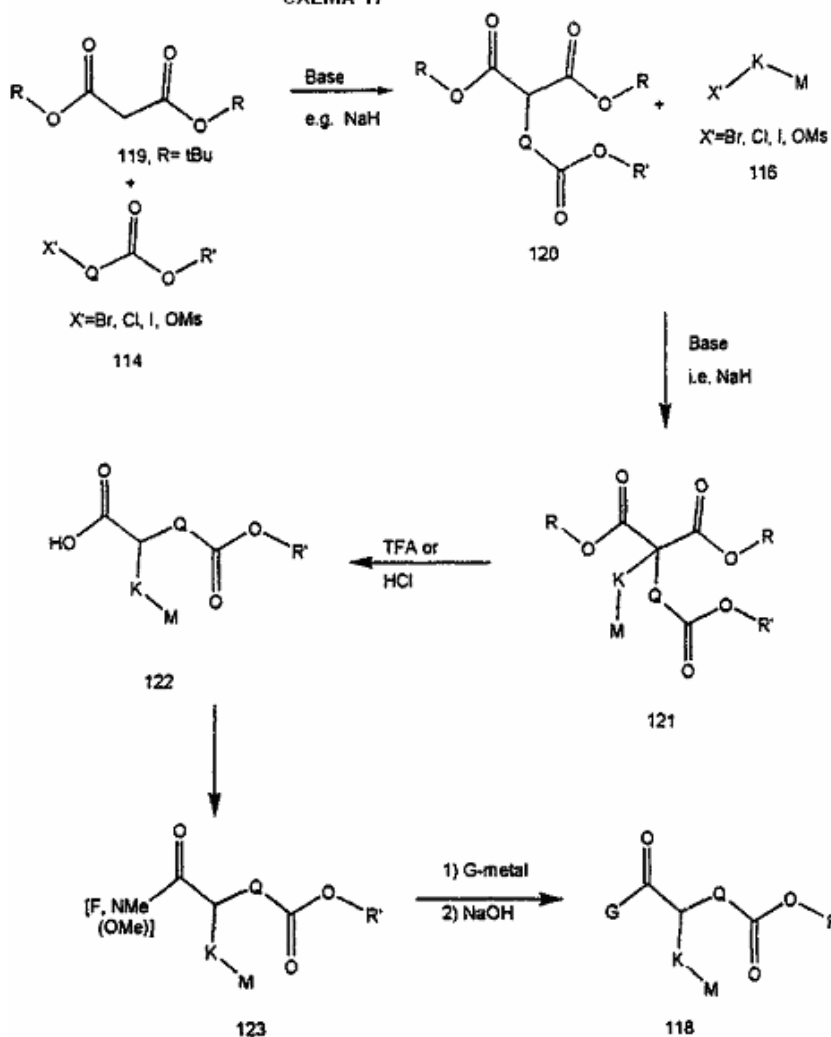
СХЕМА 16



Альтернативно, сполуки Формули 1 де В є C(H), а Q, G, M та К є такими як це визначено вище в Підсумку винаходу, одержуються за СХЕМОЮ 17. Послідовне алкілювання похідної малонату Формули 119 дає диалкіловану сполуку Формули 121. Зняття захисту з ефірної групи шляхом обробки сильною кислотою, такою як TFA або HCl в етанолі, при температурі від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $50^{\circ}\text{C}$  призводить до утворення декарбоксилуваного продукту Формули 122. Перетворення кислоти в хлорангідрид, застосовуючи тіонілхлорид або оксаліл хлорид, в апротонному розчиннику, при температурі  $-78^{\circ}\text{C}$  до  $50^{\circ}\text{C}$ , або в Weinreb аміді, застосовуючи метоксиметиламін, в присутності придатного зв'язуючого реагенту, такого як DCC або DEC, в апротонному розчиннику, при температурі від  $-30^{\circ}\text{C}$  до  $50^{\circ}\text{C}$ , дає сполуки Формули 123. Сполуки Формули 123 є придатними субстратами для додавання різноманітних органометалічних речовин, напр. Grignard реагентів, та органометалічних реагентів, які після гідролізу кінцевого ефіру, утворюють кето кислотні сполуки Формули 118.

Альтернативно, сполуки Формули 118 можна одержати застосовуючи методи описані раніше в СХЕМАХ 7-11, де один або обидва бокові ланцюги в подальшому функціоналізуються після приєднання до алканільного фрагменту.

CXEMA 17

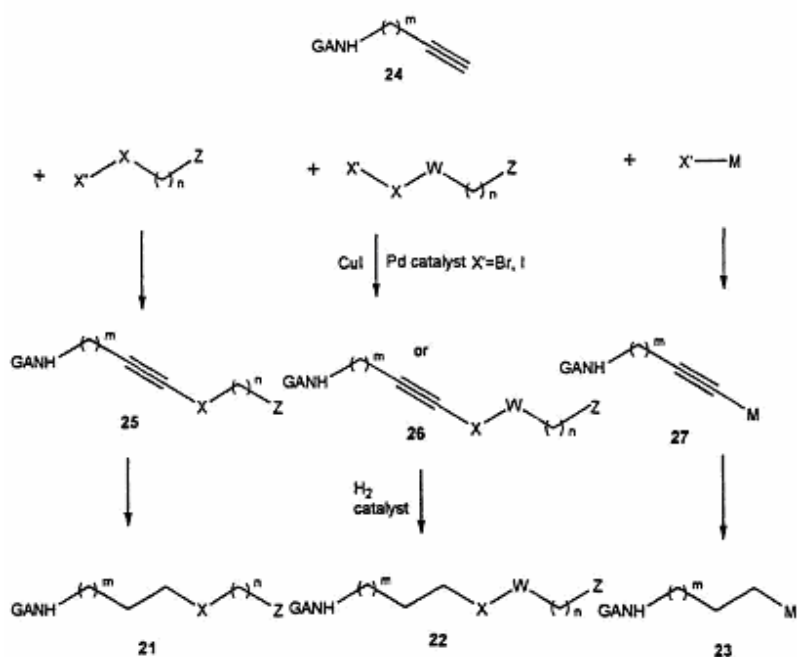


Способи одержання

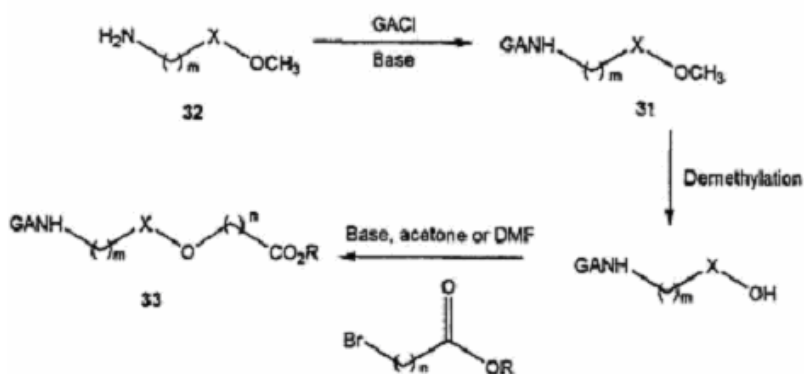
Аміни, Аміди та Сульфонаміди

Деякі аміди або сульфонаміди, описані у Формулах 21, 22 та 23, де W та Z є такими, як вони визначені вище в Підсумку винаходу, а X та M є ароматичними або насиченими кільцевими системами, одержуються так як це показано на CXEMI 18. Алкініламіди або сульфонаміди Формул 25, 26 та 27 одержуються шляхом з'єднання алкінілсульфонаміду або алкініламіду Формули 24 з ароматичним або вініловим галагенідом, бажано ароматичним або вініловим бромідом або йодидом, де W та Z є такими як вони визначені вище, та де X і M представляють ароматичне кільце або частково насичену кільцеву систему. З'єднання в основному проходить в присутності йодиду міді, палладієвого каталізатору, такого як хлорид палладію, дихлорид біс(трифенілфосфін)палладію, або тетракс(трифенілфосфін)палладій(0), та аміну, такого як триетиламін, діізопропіламін або бутіламін в апротонному розчиннику, такому як ацетонітрил, при температурі від 0 до 100°C. Алкіни Формул 25, 26 та 27 перетворюються у відповідні алкани формул 21, 22 або 23 шляхом гідрогенізації в присутності палладієвого або платинового каталізатору в розчиннику, такому як метанол, етанол та/або етилацетат, при температурі від 0 до 50°C. У випадку, коли M являє собою частково насичену кільцеву систему, гідрогенізація перетворить M в повністю насичену кільцеву систему. Альтернативно, алкіни перетворюються в цис-алкени застосовуючи Lindlar каталізатор (Pd-CaCO<sub>3</sub> - PbO) або інший придатний каталізатор. Алкілювання та зняття захисту як це описувалось в CXEMAX 1 і 2 утворює відповідні сполуки Формули 1.

CXEMA 18

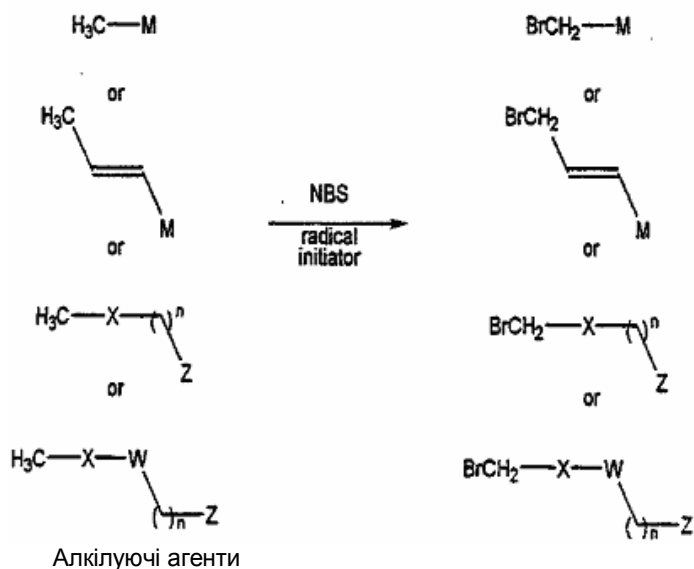


CXEMA 19



Сполуки Формули 33 одержуються з відповідного аміну Формули 32 (напр. метоксиарилалкіламін). Аміни Формули 32 закуповуються або одержуються добре відомими способами (див. наприклад СХЕМУ 4). Аміни Формули 32 перетворюються в сульфонаміди або аміди Формули 31 застосовуючи методи, описані, наприклад, в СХЕМИ 3 та 4. Одержаний в результаті ароматичний ефір метилу Формули 31 позбавляється захисту такими реагентами як трибромід бору, гідрохлорид піридину, воднева бромід/оцтова кислота, або іншими реагентами, як це описувалось в *Protecting groups in Organic Synthesis*, Second edition, T.W. Green and P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., 1991. Алкілювання бромалкілефіром застосовуючи помірну основу, таку як карбонат калію в апротонному розчиннику, такому як диметилформамід або ацетон при температурі від 0 до 100° С, що забезпечує одержання амідів або сульфонамідів Формули 33.

CXEMA 20





Існує багато способів синтезу необхідних алкілюючих реагентів, що застосовуються у вищезгаданих схемах. Всі вони добре відомі кваліфікованим хімікам. (див. «The Chemistry of the Carbon-Halogen Bond» Ed. S. Patai, J. Wiley, New York, 1973 та «The Chemistry of Halides, Pseudo-Halides, and azides», Eds. S. Patai and Z. Rappaport, J. Wiley, New York, 1983). Деякі приклади наводяться в СХЕМАХ 20-24. Як показано в СХЕМІ 20, субстрати толілу та алілу можуть перетворюватись, шляхом галогенування, в бензильові або алілові броміди де М, Х, W та Z є такими, як вони описані вище в Підсумку винаходу. Дана реакція в основному проходить з N-бромосукцинімідом (МБС) в присутності радикального ініціатора, такого як 2,2'-азобісізобутиронітрил (АІВН) або пероксид, бажано бензоїлпероксид. Альтернативно, реакція може бути започаткована світлом. Реакція проходить в інертному розчиннику, такому як тетрахлорид вуглецю або хлороформ, при температурі 50-100°C.

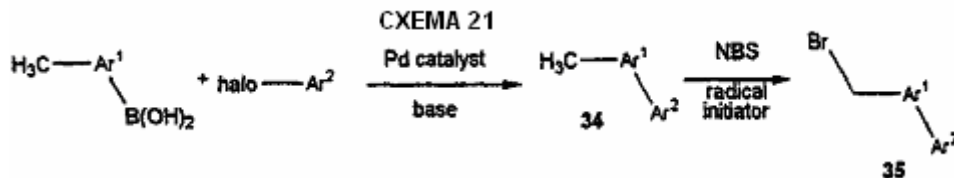
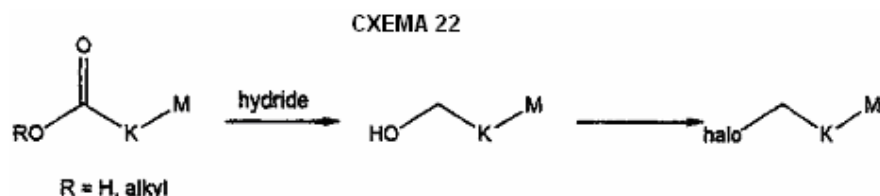
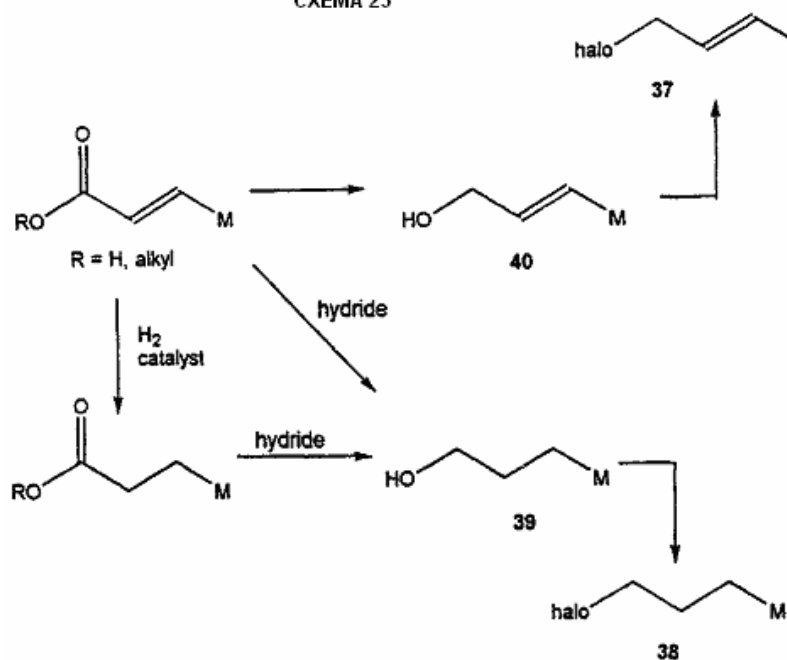


СХЕМА 21 ілюструє синтез алкілувального реагенту, необхідного для одержання сполук Формули I, де М представляє біарил або арильну циклічну групу. Сузукі-тип з'єднання арильїодиду чи броміду або кільцевої системи, що містить вінілбромід або йодид ( $\text{Ar}^2$ ) з метиларилборною кислотою ( $\text{Ar}^1$ ), застосовуючи умови описані в СХЕМІ 9 дає сполуки Формули 34. Там де застосовуються вінілбромід або йодид, сполуки Формули 34 можна відновити для утворення повністю насиченого кільця. Відновлення здійснюється шляхом гідрогенізації в присутності палладієвого або платинового каталізатора, в протонному розчиннику, такому як метанол або етанол; або в тетрагідрофурані, чи етилацетаті. Галогенування метилової групи, застосовуючи реагенти та умови, що описуються в СХЕМІ 20, утворює алкілувальні групи Формули 35.



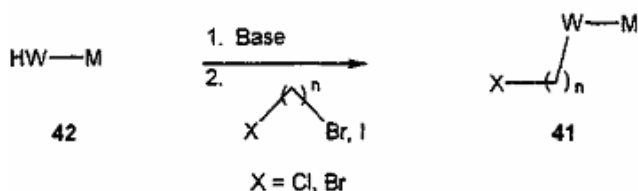
Ще одним способом одержання алкілгалогенідів є галогенування спирту або його похідних. Спирти закупаються або можуть одержуватись добре відомими в хімії способами. Наприклад, СХЕМА 22 ілюструє відновлення карбоксильної кислоти або ефіру до відповідного спирту за допомогою таких реагентів, як борогідрид натрію, літій алюміній гідрид, боран-тетрагідрофурановий комплекс, боран-метилсульфідний комплекс і т.д. Відповідні алкілхлориди одержуються зі спиртів такими реагентами, як хлорид водню, хлорид тіонілу, фосфористий пентахлорид, фосфористий оксихлорид або тетрахлорид трифенілфосфіну/вуглецю. Для одержання алкілбромідів, спирт обробляють такими реагентами, як бромід водню, фосфористий трибромід, трифенілфосфін/бромін, або карбонілдіімідазол/аліл бромід (Kamijo, T., Nagada, H., Lizuka, K. Chem. Pharm. Bull. 1983, 38, 4189). Для одержання алкілйодидів, здійснюється реакція відповідного спирту з такими реагентами, як трифенілфосфін/йодин/імідазол або йодид водню. Альтернативно, алкілхлориди можуть бути перетворені в більш реактивні алкіл броміди або алкілйодиди шляхом реакції з неорганічною сіллю, такою як бромід натрію, бромід літію, йодид натрію або йодид калію в таких розчинниках як ацетон або метил етил кетон. Алкіл сульфонати також можуть застосовуватись як електрофіли або можуть бути перетворені в алкілгалогеніди. Алкіл сульфонати одержуються з відповідних спиртів застосовуючи помірну основу, таку, як триметиламін або піридин та сульфоніл хлорид в інертному розчиннику, такому як метиленхлорид або ефірдіетилу. При необхідності можна здійснити перехід до галогенідів шляхом обробки алкілсульфонату неорганічним галогенідом (йодид натрію, бромід натрію, йодид калію, бромід калію, хлорид літію, бромід літію і т.д.) або галогенідом тетрабутиламонію.

СХЕМА 23



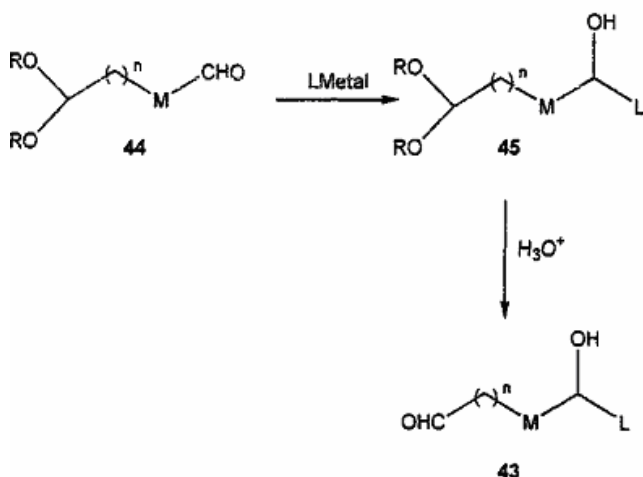
Коричні кислоти або ефіри звичайно одержують з комерційних джерел і вони можуть бути перетворені в алкілувальні реагенти Формул 37 і 38 (див. СХЕМА 23). Похідні коричної кислоти або ефіру відновлюються шляхом гідрогенізації в присутності палладієвого або платинового каталізатора, в протонних розчинниках (напр. метанол або етанол), тетрагідрофурані, або етилацетаті. Реакція відновлення та перетворення в алкілгалогенід або сульфонат, як це показано на СХЕМІ 22 дає сполуки Формули 38. Там, де це можливо коричні кислоти або ефіри перетворюються безпосередньо в спирти Формули 39 шляхом їх обробки такими реагентами, як літій алюміній гідрид в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран та діетиловий ефір. Альтернативно, корична кислота або ефір можуть бути відновлені до алілового спирту Формули 40, застосовуючи такі реагенти як літій алюміній гідрид/алюміній хлорид, діізобутілалюміній або літій борогідрид. Перетворення в аліловий галогенід або сульфонат, як це описано в СХЕМІ 22 дає сполуки Формули 37.

СХЕМА 24



Спосіб одержання алкілувальних реагентів Формули 41 де W і M є такими, як вони описані вище в Підсумку винаходу, наводиться в СХЕМІ 24. Сполуки Формули 42 можуть алкілюватись багатьма основами. Вибір основи залежить від природи W і M. Деякі основи, яким надається перевага, включають гідроксид натрію, гідрид натрію, діізопропіламід літію, біс(триметилсиліл)амід літію, біс(триметилсиліл)амід калію та третбутоксид калію. Обробка одержаного аніону одним з багатьох дигалогенідів утворює необхідні алкілувальні реагенти Формули 41. Для одержання сполук в яких W є кисень, а M є ароматичне кільце, бажано утворити алкоксид аніон за допомогою гідроксиду натрію, а потім додати дигалогеналкен, наприклад дибромоалкен. Звичайно реакція проходить у воді при температурі від 75°C до 125°C.

СХЕМА 25



Альдегіди, необхідні для процесу, описаного в СХЕМИ 5, можна придбати скориставшись комерційними джерелами, або їх можна одержати з проміжних сполук, що мають в наявності, застосовуючи добре відомі способи (для довідки див. «The Chemistry of the Carbonyl Group», Ed. S. Patai, Interscience, New York 1966-70)). СХЕМА 25 демонструє для прикладу спосіб, що застосовується для одержання гідрокси альдегідів Формули 43, де М на СХЕМИ 5 містить гідроксизаміщену алкільну групу. Обробка диальдегіду, де один з альдегідів захищений як ацеталь Формули 44, де OR групи є звичайними замісниками, що застосовуються в ацетальній захисній групі, органометалічним реагентом (LMеталом), бажано органолітієм або Grignard реагентом, в інертному розчиннику/дакому як тетрагідрофуран або диетиловий ефір, призводить до утворення сполук Формули 45. Послідовний ацетальний гідроліз в помірно кислому середовищі, напр. це можуть бути розбавлена соляна кислота, Amberlist-15 смола, силікагель, або інші реагенти, як описується в «Protecting Groups in Organic Synthesis», Second Edition, T.W. Green and P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc, 1991 призводить до утворення необхідних гідрокси альдегідів Формули 43.

Альдегіди, необхідні для процесу, описаного в СХЕМИ 5, можна одержати застосовуючи способи наведені в СХЕМАХ 26-28. Наприклад, як показано на схемі 26, арилборна кислота, що містить альдегід, може бути з'єднана з арилбромідом, арильодидом або кільцевою системою, що містить вініл бромід або йодид, застосовуючи Сузукі протокол описаний для СХЕМИ 9, в результаті чого утворюються альдегіди Формули 60.

СХЕМА 27 ілюструє спосіб одержання альдегідів Формули 62, що містять відповідно захищену кислотну частку і можуть застосовуватись для одержання сполук Формули 42А описаних в СХЕМИ 5. Вибіркове відновлення нітрилів (див. СХЕМИ 3-4) Формули 61 дає альдегіди Формули 62. Спосіб даного відновлення, якому надається перевага, передбачає нагрівання нітрилу разом з алюміній-нікелевою (Raney) домішкою в присутності кислоти, такої як мурашина кислота. Альдегіди Формули 64, необхідні для одержання сполук Формули 42 (СХЕМА 5) можна одержати з початкових нітрилів Формули 63 шляхом їх обробки різними відновлювальними реагентами, такими як гідрат диізобутілалюмінію, хлорид олова(II)/соляна кислота або триетоксисиланат літію.

Спосіб одержання пропріональдегідів Формули 65 наводиться в СХЕМИ 28 і передбачає процедури описані Кангом (J. Org. Chem. 1996, 61, 2604) і Джеффері (J. Chem. Commun. 1984, 19 1287). Арильодид або бромід приєднується до алілового спирту в присутності відповідного палладієвого каталізатору, бажано ацетату палладію. Реакція проходить у відповідному полярному, апротонному розчиннику, бажано диметилформаміді, з додаванням основи, такої як бікарбонат натрію, і солі амонія, такої як хлорид тетрабутиламонію, і в результаті утворюються пропріональдегіди Формули 65.

СХЕМА 26

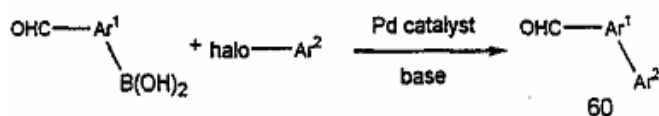
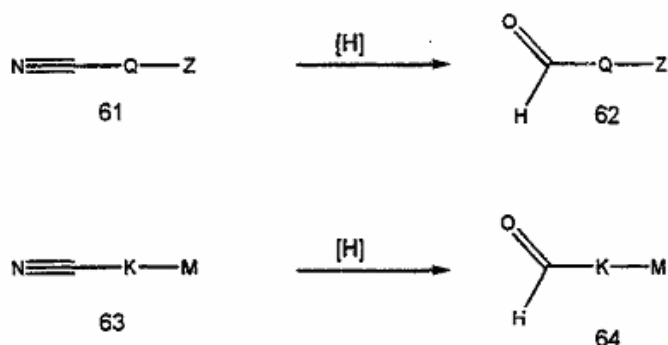
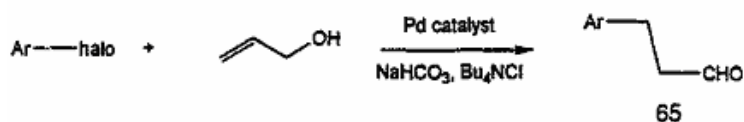


СХЕМА 27



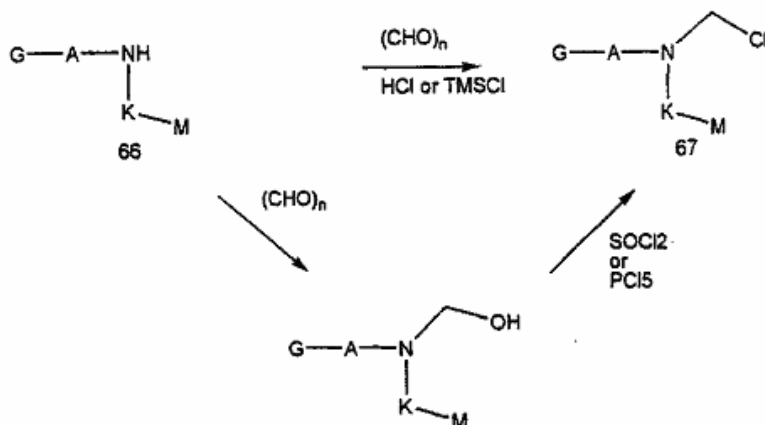
CXEMA 28



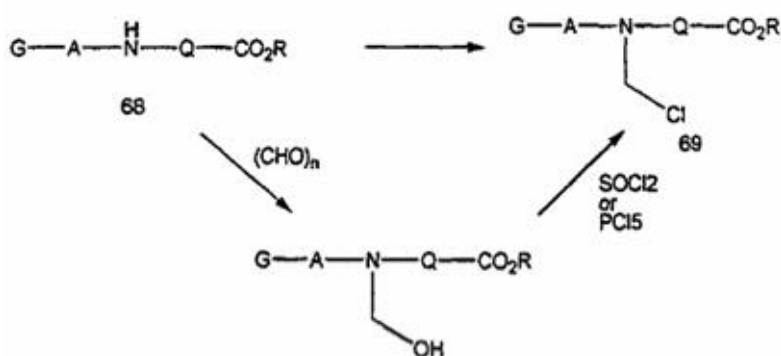
Хлорметильні похідні.

Хлорметильні похідні можна одержати так, як це показано на CXEMAX 29 і 30. В основному, відповідний сульфонамід або карбоксамід Формули 66 або 68 обробляється еквівалентом формальдегіду, такого як параформальдегід, в інертному органічному розчиннику, такому як метилен хлорид або хлороформ, разом з придатним каталізатором, таким як HCl, хлорид цинку або хлорид триметилсилілу при температурі 0-60°C до утворення похідних хлорметилу формул 67 та 69.

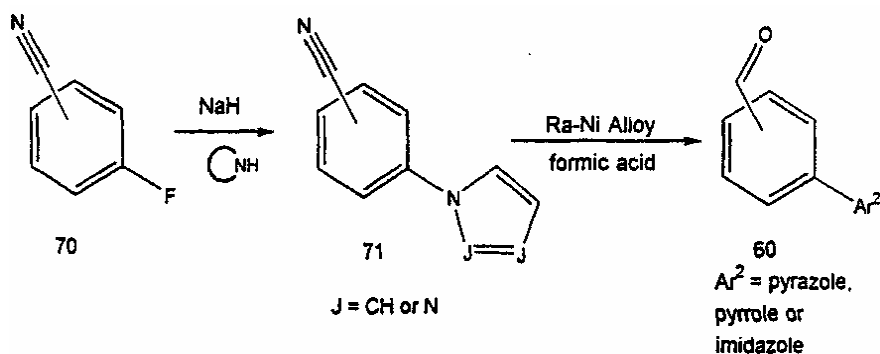
CXEMA 29



CXEMA 30



CXEMA 31 ілюструє синтез альдегідів біарилу Формули 60. Фторбензонітрили Формули 70 нагріваються разом з нуклеофільною групою, такою як піразол або імідазол у відповідному розчиннику, бажано ДМФ(N,N-диметилформамід), для того щоб здійснити зміщення фторгрупи, після чого утворюються проміжні сполуки Формули 71. Описані альдегіди біарилу Формули 60 одержуються шляхом відновлення нітрилу, в процесі гідрогенізації Raney домішкою, в мурашиній кислоті, або шляхом відновлення за допомогою гідриду, такого як гідрид диізобутилалюмінію.



Зрозуміло, що сполуки Формули 1 даного винаходу можуть існувати в радіоміченій формі, тобто згадані сполуки можуть містити один або більше атомів, що мають атомну масу або масове число, який відрізняється від природньої атомної маси або масового числа. Радіоізотопи водню, вуглецю фосфору,

фтору та хлору включають відповідно  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  та  $^{36}\text{Cl}$ . Сполуки Формули 1 даного винаходу, що містять такі радіоізотопи та/або радіоізотопи інших атомів входять в рамки даного винаходу. Особлива перевага надається радіоізотопам трітійу тобто  $^3\text{H}$  та вуглецю-14, тобто  $^{14}\text{C}$ , завдяки тому, що їх легко одержувати і відсліджувати. Радіомічені сполуки Формули 1 даного винаходу можна одержати застосовуючи добре відомі методи. Такі радіомічені сполуки можна одержати здійснивши всі процеси описані в Схемах та/або в Прикладах і Способах одержання сполук, шляхом заміщення радіоміченим реагентом нерадіоміченого реагенту.

Кваліфіковані фахівці визнають, що антирезорбтивні реагенти (наприклад прогестини, поліфосфонати, бісфосфонати, агоністи/антагоністи естрогену, естроген, комбінації естрогену/прогестину, Premarin<sup>®</sup>, естрон, естріол або 17- $\alpha$  або 17- $\beta$ -етинілестрадіол) можна застосовувати в поєднанні із сполуками даного винаходу.

Прогестини можна одержати з комерційних джерел і вони включають: алгестон ацетофенід, алтреногест, амадінон ацетат, анагестон ацетат, хлормадінон ацетат, цингестол, клогестон ацетат, кломегестон ацетат, делмадінон ацетат, десогестрел, діметістерон, дідрогестерон, етінерон, етінодіол діацетат, етоногестрел, флурогестон ацетат, гестаклон, гестоден, гестонорон капроат, гестрінон, галогенпрогестерон, гідроксипрогестерон капроат, левоноргестрел, лінестренол, медрогестон, медроксипрогестерон ацетат, меленгестрол ацетат, метінодіол ацетат, норетіндрон, норетіндрон ацетат, норетінодрел, норгестімат, норгестомет, норгестрел, оксогестон фенпропіонат, прогестерон, хінгестанол ацетат, хінгестрон, та тігестол.

Перевага надається таким прогестинам як медроксипрогестерон, норетіндрон та норетінодрел.

Наприклад, до поліфосфонатів, що подавляють резорбцію кістки належать поліфосфонати описані в U.S. Patent 3,683,080, що наводиться тут для довідки. Перевага надається таким поліфосфонатам як гемінал дифосфонати (вони також називаються біс-фосфонатами). Особлива перевага надається тілудронату дінатрію. Особлива перевага надається такому поліфосфонату як ібандронна кислота. Особлива перевага надається такому поліфосфонату як алендронат. Особлива перевага надається такому поліфосфонату як золендронна кислота. Іншими поліфосфонатами, яким надається перевага є 6-аміно-1-гідрокси-гексиліден-бісфосфонова кислота та 1-гідрокси-3(метилпентиламіно)-пропіліден-бісфосфонова кислота. Поліфосфонати можуть вживатись у формі кислоти, або розчинної солі лужного металу, чи солі земельно-лужного металу. Сюди також включають ефіри поліфосфонатів, які піддаються гідролізу. Характерним прикладами є етан-1-гідрокси 1,1-дифосфонова кислота, метан дифосфонова кислота, пентан-1-гідрокси-1,1-дифосфонова кислота, метан дихлородифосфонова кислота, метан гідрокси дифосфонова кислота, етан-1-аміно-1,1-дифосфонова кислота, етан-2-аміно-1,1-дифосфонова кислота, пропан-3-аміно-1-гідрокси-1,1-диосфонова кислота, пропан-N,N-диметил-3-аміно-1-гідрокси-1,1-дифосфонова кислота, пропан-3,3-диметил-3-аміно-1-гідрокси-1,1-дифосфонова кислота, феніл аміно метан дифосфонова кислота, N,N-диметиламіно метан дифосфонова кислота, N(2-гідроксиетил) аміно метан дифосфонова кислота, бутан-4-аміно-1-гідрокси-1,1-дифосфонова кислота, пентен-5-аміно-1-гідрокси-1,1-дифосфонова кислота, гексан-6-аміно-1-гідрокси-1,1-дифосфонова кислота та їх фармaceutично прийнятні ефіри і солі.

Зокрема, сполуки даного винаходу можуть поєднуватись з агоністами/антагоністами естрогену ссавців. Будь-який агоніст/антагоніст естрогену може використовуватись як друга сполука винаходу. Термін агоністи/антагоністи естрогену відноситься до сполук, які з'єднуються з рецептором естрогену, стримують виснаження кісток та/або запобігають втраті кісткових тканин. Зокрема агоністи естрогену характеризуються в даній роботі як хімічні сполуки, що можуть з'єднуватись з певними ділянками рецептора естрогену в тканинах ссавця та імітувати дію естрогену в тканинах. Агоністи естрогену характеризуються в даній роботі як хімічні сполуки, що можуть з'єднуватись з певними ділянками рецептора естрогену в тканинах ссавця та блокувати дію естрогену в тканинах. Подібні процеси легко визначаються фахівцями в галузі стандартних випробувань, включаючи випробування рецептора естрогену на з'єднуваність, стандартну гістоморфометрію і денситометрію кістки, та Eriksen E.F. et al., Bone Histomorphometry, Raven Press, New York, 1994, pages 1-74; Grier S.J. et al., The Use of Dual-Energy X-ray Absorptiometry in Animals, Inv. Radiol., 1996, 31(1):50-62; Wahner H.W. and Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual-Energy X-ray Absorptiometry in Clinical Practice., Martin Dunitz Ltd., London 1994, pages 1-296).

Перевага надається такому агоністу/антагоністу естрогена як дрілоксифен: (феннол, 3-(1-(4-(2-диметиламіно)феніл)-2-феніл-1-бутеніл)-, (E)-) та пов'язаних з ним сполук описаних в США патенті 5,047,431, що наводиться тут для довідки.

Ще одним агоністом/антагоністом естрогена, якому надається перевага є 3-(4-(1,2-дифенілбут-1-еніл)-феніл)-акрилова кислота, що описується в Willson et al., Endocrinology, 1997, 138, 3901-3911.

Ще одним агоністом/антагоністом естрогена, якому надається перевага є тамоксифен: (етанамін, 2-(4-(1,2-дифеніл-1-бутеніл)фенокси)-N,N-диметил, (Z)-2-, 2-гідрокси-1,2,3-пропанетрикарбоксилат(1:1)) та пов'язаних з ним сполук описаних в США патенті 4,536,516, що наводиться тут для довідки.

Ще однією сполукою є 4-гідрокси тамоксифен, що описується в США патенті 4,623,660, що наводиться тут для довідки.

Ще одним агоністом/антагоністом естрогена, якому надається перевага є ралоксифен: (метанон, (6-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)бензо)[b]тієн-3-іл)(4-(2-(1-піперидиніл)етокси)феніл)-гідрохлорид, описаний в США патенті 4,418,068, що наводиться тут для довідки.

Ще одним агоністом/антагоністом естрогена, якому надається перевага є тореміфен: (етанамін, 2-(4-(4-хлоро-1,2-дифеніл-1-бутеніл)фенокси)-N,N-диметил, (Z)-, 2-гідрокси-1,2,3-пропанетрикарбоксилат(1:1), описаний в США патенті 4,996,225, що наводиться тут для довідки.

Ще одним агоністом/антагоністом естрогена, якому надається перевага є центхроман: 1-(2-((4-(метокси-2,2, диметил-3-феніл-хроман-4-іл)-фенокси)-етил)-піролідін, описаний в США патенті 3,822,287, що наводиться тут для довідки. Перевага також надається левормелоксифену.

Ще одним агоністом/антагоністом естрогена, якому надається перевага є ідоксифен:(E)-1-(2-(4-(1-(4-іодо-феніл)-2-феніл-бут-1-еніл)-фенокси)-етил)-піролідінон, описаний в США патенті 4,839,155, що

наводиться тут для довідки.

Ще одним агоністом/антагоністом естрогена, якому надається перевага є 2-(4-метокси-феніл)-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-фенокси]бензо[b]тіофен-6-ол, описаний в США патенті 5,488,058, що наводиться тут для довідки.

Ще одним агоністом/антагоністом естрогена, якому надається перевага є 6-(4-гідрокси-феніл)-5-(4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-бензил)-нафтален-2-ол, описаний в США патенті 5,484,795, що наводиться тут для довідки.

Ще одним агоністом/антагоністом естрогена, якому надається перевага є (4-(2-(2-аза-біцикло[2.2.1]гепт-2-іл)-етокси)-феніл)-(6-гідрокси-2-(4-гідрокси-феніл)-бензо[b]тіофен-3-іл)-метанон, який описується разом із способами одержання в РСТ публікації № WO 95/10513 призначеній для Pfizer Inc.

Інші агоністи/антагоністи естрогена, яким надається перевага, включають сполуки описані в U.S. patent 5,552,412, що наводиться тут для довідки. Серед них особлива перевага надається таким сполукам як:

Цис-6-(4-фтор-феніл)-5-(4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-ол;  
(-)-кис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-іл-етокси)-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-ол;  
цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-іл-етокси)-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-ол;  
цис-1-(6'-піролодинетокси-3'-піридил)-2-феніл-6-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідронафтален;  
1-(4'-піролідиноетокси-феніл)-2-(4"-фторфеніл)-6-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;  
цис-6-(4-гідроксифеніл)-5-(4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-ол; та  
1-(4'-піролідинолетокси-феніл)-2-феніл-6-гідрокси-тетрагідроізохінолін.

Інші агоністи/антагоністи естрогену описані в U.S. patent 4,133,814, (що наводиться тут для довідки). U.S. patent 4,133,814 описує похідні 2-феніл-3-аріл-бензотіофену та 2-феніл-3-аріл-бензотіофен-1-оксиду.

Фахівці визнають, що інші кістково анаболічні реагенти, які ще називають агентами нарощення кісткової маси, можуть застосовуватись в поєднанні із сполуками даного винаходу. Агентом нарощення кісткової маси є сполука, яка нарощує масу кістки до рівня, що перевищує критичний для перелому кістки рівень. Більш детально про це говориться в Дослідженні Світової Організації Здоров'я «Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis (1994). Report of a WHO Study Group. World Health Organization Series 843».

Будь-який простагландин, або агоніст/антагоніст простагландину може використовуватись як друга сполука у відповідності з деякими аспектами даного винаходу. Це включає застосування двох різних сполук Формули 1 даного винаходу. Досвідчені фахівці визнають що IGF-1, фторид натрію, гормон парашитовидної залози (ГПЗ), активні фрагменти гормону парашитовидної залози, гормон росту або речовини, що підсилюють секрецію гормонів росту теж можуть застосовуватись. Наступні параграфи більш детально описують другі сполуки даного винаходу.

Будь-який простагландин може використовуватись як друга сполука у відповідності з деякими аспектами даного винаходу. Термін простагландин відноситься до сполук які є аналогами натуральних простагландинів PGD<sub>1</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, та PGF<sub>2</sub>, і необхідні при лікуванні остеопорозу. Такі сполуки приєднуються до рецепторів простагландину. Подібне приєднання легко визначається фахівцями в галузі стандартних випробувань (наприклад An S. et al., Cloning and Expression of the EP<sub>2</sub> Subtype of Human Recetors for Prostaglandin E<sub>2</sub>, Biochemical and Biophysical Research Communications, 1993, 197(1):263-277).

Простагландини, це аліциклічні сполуки зв'язані з основною сполукою протанової кислоти. Атоми вуглецю нумеруються послідовно, починаючи з карбоксилового атому вуглецю, через цикlopентилове кільце і до кінцевого атому вуглецю на суміжному боковому ланцюгу. Звичайно суміжні бокові ланцюги знаходяться в транс-орієнтації. Присутність оксогрупи на С-9 цикlopентилової частки є ознакою простагландину в межах Е класу, в той час як PGE<sub>2</sub> містить транс ненасичений подвійний зв'язок на С<sub>13</sub>-С<sub>14</sub>, та цис-подвійний зв'язок на С<sub>5</sub>-С<sub>6</sub> позиції.

Багато простагландинів описані і наводяться нижче, як приклади. Хоча кваліфікованим хімікам відомі і інші простагландини. Зразкові простагландини описані в США патентах 4,171,331 та 3,927,197 які наводяться тут для прикладу.

Norrdin et al., The Role of Prostaglandins in Bone in Vivo, Prostaglandins Leukotriene Essential Fatty Acids 41, 139-150, 1990 є оглядом кістково анаболічних простагландинів.

Будь-який агоніст/антагоніст простагландину може використовуватись як друга сполука у відповідності з деякими аспектами даного винаходу. Термін агоніст/антагоніст простагландину відноситься до сполук які приєднуються до рецепторів простагландину (наприклад An S. et al., Cloning and Expression of the EP<sub>2</sub> Subtype of Human Recetors for Prostaglandin E<sub>2</sub>, Biochemical and Biophysical Research Communications, 1993, 197(1):263-277) і імітують дію простагландину in vivo (наприклад стимулюють формування кісток та збільшують кісткову масу). Подібні процеси легко визначаються фахівцями в галузі стандартних випробувань. Eriksen E.F. et al., Bone Histomorphometry, Raven Press, New York, 1994, pages 1-74; Grier S.J. et al., The Use of Dual-Energy X-ray Absorptiometry in Animals, Inv. Radiol., 1996, 31(1):50-62; Wanner H.W. and Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual-Energy X-ray Absorptiometry in Clinical Practice., Martin Dunitz Ltd., London 1994, pages 1-296). Багато простагландинів описані і наводяться нижче, як приклади. Хоча кваліфікованим хімікам відомі і інші агоністи/антагоністи простагландину. Зразкові простагландини описані в:

США патент 3,932,389, що наводиться тут для довідки, описує 2-дескарбоксі-2-(тетразол-5-іл)-11-десокси-15-заміщені-омега пентанорпростагландини, необхідні для формування кісток.

США патент 4,018,892, що наводиться тут для довідки, описує 16-арил-13, 14-дигідро-PGE<sub>2</sub> р-феніл ефіри, необхідні для формування кісток.

США патент 4,219,483, що наводиться тут для довідки, описує 2,3,6-заміщені-4-пірони, необхідні для формування кісток.

США патент 4,132,847, що наводиться тут для довідки, описує 2,3,6-заміщені-4-пірони, необхідні для формування кісток.

США патент 4,000,309, що наводиться тут для довідки, описує 16-арил-13,14-дигідро-PGE<sub>2</sub> р-феніл ефіри, необхідні для формування кісток.

США патент 3,982,016, що наводиться тут для довідки, описує 16-арил-13,14-дигідро-PGE<sub>2</sub> р-феніл ефіри, необхідні для формування кісток.

США патент 4,621,100, що наводиться тут для довідки, описує заміщені циклопентани, необхідні для формування кісток.

США патент 5,216,183, що наводиться тут для довідки, описує циклопентани, необхідні для формування кісток.

Фторид натрію може застосовуватись як друга сполука у відповідності з деякими аспектами даного винаходу. Термін фторид натрію відноситься до фториду натрію у всіх його формах (наприклад фторид натрію повільного вивільнення, фторид натрію довготривалого вивільнення). Фторид натрію довготривалого вивільнення описується в США патенті 4,904,478, що наводиться тут для довідки. Дія фториду натрію легко визначаються фахівцями в галузі стандартних випробувань (наприклад див. Eriksen E.F. et al., Bone Histomorphometry, Raven Press, New York, 1994, pages 1-74; Grier S.J. et al., The Use of Dual-Energy X-ray Absorptiometry in Animals, Inv. Radiol., 1996, 31(1):50-62; Warner H.W. and Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual-Energy X-ray Absorptiometry in Clinical Practice., Martin Dunitz Ltd., London 1994, pages 1-296).

Кістковий морфогенетичний протеїн може застосовуватись як друга сполука даного винаходу (наприклад див. Ono, et al., Promotion of the Osteogenetic Activity of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein by Prostaglandin E1, Bone, 1996, 19(6), 581-588).

Будь-який гормон паращитовидної залози (ГПЗ) може застосовуватись, як друга сполука у відповідності з деякими аспектами даного винаходу. Термін гормон паращитовидної залози відноситься до гормону паращитовидної залози, його фрагментів або метаболітів та його структурних аналогів, які можуть стимулювати формування кісток та нарощення кісткової маси. Сюди також включаються пептиди зв'язані з гормоном паращитовидної залози та активні фрагменти і аналоги пептидів гормону паращитовидної залози (див. PCT публікацію № WO 94/01460). Така кістково анаболічна функціональна дія легко визначається фахівцями в галузі стандартних випробувань (наприклад див. Eriksen E.F. et al., Bone Histomorphometry, Raven Press, New York, 1994, pages 1-74; Grier S.J. et al., The Use of Dual-Energy X-ray Absorptiometry in Animals, Inv. Radiol., 1996, 31(1):50-62; Wahner H.W. and Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual-Energy X-ray Absorptiometry in Clinical Practice., Martin Dunitz Ltd., London 1994, pages 1-296). Барато подібних сполук описані і наводяться нижче як приклади. Хоча кваліфікованим хімікам відомі і інші гормони паращитовидної залози. Зразкові гормоном паращитовидної залози описані в:

«Human Parathyroid Peptide Treatment of Vertebral Osteoporosis», Osteoporosis Int., 3, (Suppl): 199-203.

«PTH 1-34 Treatment of Osteoporosis with Added Hormone Replacement Therapy: Biochemical, Kenetic and Histological Responses» Osteoporosis Int., 1:162-170.

Будь-який гормон росту або речовина, що підсилює секрецію гормону росту може застосовуватись як друга сполука у відповідності з деякими аспектами даного винаходу. Термін речовина, що підсилює секрецію гормону росту відноситься до сполуки, яка стимулює виділення гормону росту або імітує його дію (наприклад, прискорює формування кісток, яке призводить до збільшення кісткової маси). Така дія легко визначається фахівцями в галузі стандартних випробувань. Багато подібних сполук описані в наступних РСТ патентних заявках: WO 95/14666; WO 95/13069; WO 94/19367; WO 94/13696; та WO 95/34311, однак кваліфікованим хімікам відомі і інші гормони росту.

Зокрема перевага надається таким речовинам, що підсилює секрецію гормону росту, як N-[1(R)-[1,2-дигідро-1-метансульфонілспіро[3Н-індол-3,4'-піперидин]-1'-іл]карбоніл]-2-(фенілметилокси)етил]-2-аміно-2-метилпропанамід: МК-677.

Іншими речовинами, що підсилюють секрецію гормону росту, яким надається перевага є:

2-аміно-N-(2-(3а-(R)-бензил-2-метил-3-оксо-2,3,3а,4,6,7-гексагідро-піразоло-[4,3-с]піридин-5-іл)-1-(R)бензилоксиметил-2-оксо-етил)-ізобутірамід або його сіль L-винної кислоти;

2-аміно-N-(1-(R)-бензилоксиметил-2-(3а-(R)-(4-фторо-бензил)-2-метил-3-оксо-2,3,3а,4,6,7-гексагідро-піразоло-[4,3-с]піридин-5-іл)-2-оксо-етил)ізобутірамід;

2-аміно-N-(2-(3а-(R)-бензил-3-оксо-2,3,3а,4,6,7-гексагідро-піразоло-[4,3-с]піридин-5-іл)-1-(R)-бензилоксиметил-2-оксо-етил)-ізобутірамід; та

2-аміно-N-(1-(2,4-фторо-бензилоксиметил)-2-оксо-2-(3-оксо-3а-піридин-2-ілметил)-2-(2,2,2-трифторо-етил)-2,3,3а,4,6,7-гексагідро-піразоло-[4,3-с]піридин-5-іл)-етил)-2-метил-пропіонамід.

Деякі способи одержання описаних тут сполук можуть вимагати захисту віддаленої функціональності (наприклад, первинний амін, вторинний амін, карбоксил в попередниках Формули 1). Ступінь необхідності захисту буде коливатись в залежності від природи віддаленої функціональності та умов способу одержання. Необхідність такого захисту легко визначається кваліфікованим фахівцем. Застосування подібних методів встановлення захисту/зняття захисту теж входить в рамки даного винаходу. Для ознайомлення із загальним описом захисних груп, див. T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis John Wiley & Sons, New York, 1991.

Початкові матеріали та реагенти для описаних вище сполук можна легко придбати або синтезувати, застосовуючи звичайні способи органічного синтезу. Наприклад, багато із сполук, що використовуються для цього, пов'язані або походять від сполук, що існують в природі. Такі сполуки викликають зацікавленість з боку науковців і мають великий комерційний попит. Тому чимало з подібних сполук можна придбати в комерційній мережі або прочитати про них в літературі. Їх також легко одержати з інших доступних речовин застосовуючи способи описані в літературі. Такі сполуки включають, наприклад, простагландини.

Фахівці визнають, що деякі із сполук даного винаходу мають принаймні один асиметричний атом вуглецю і тому є енантіомерами або діастереомерами. Діастереометричні суміші можуть бути розділені на окремі діастереомери на основі їх фізикохімічної несхожості такими методами як хроматографія та/або фракційна кристалізація. Енантіомери можуть бути розділені шляхом перетворення енантіометричної суміші в діастереометричну суміш в ході реакції з відповідною оптично активною сполукою (напр. спирт), з подальшим розділенням діастереомерів і перетворенням (наприклад, гідролізування, включаючи обидва способи хімічного гідролізу та способи мікробно ліпазного гідролізу, напр. гідроліз, що каталізується ензимом) окремих діастереомерів у відповідні чисті енантіомери. Всі подібні ізомери, включаючи

діастереомери, енантіомери та їх сполуки вважаються частиною даного винаходу. Також, деякі сполуки даного винаходу є атропізомерами (напр. заміщені біарили) і вважаються частиною даного винаходу.

Багато із сполук даного винаходу, включаючи сполуки Формули 1, анти-резорбтивні реагенти, кістково анаболічні реагенти, агоністи/антагоністи простагландину, гормони паращитовидної залози, гормони росту та речовини, що стимулюють секрецію гормонів росту, є кислотними і утворюють сіль з фармацевтично придатним катіоном. Деякі із сполук даного винаходу, включаючи сполуки Формули 1, анти-резорбтивні реагенти, кістково анаболічні реагенти, агоністи/антагоністи простагландину, гормони паращитовидної залози, гормони росту та речовини, що стимулюють секрецію гормонів росту, є основами і утворюють свою сіль з фармацевтично придатним аніоном. Всі ці солі входять в рамки даного винаходу і можуть одержуватись звичайними способами. Наприклад, їх можна одержати шляхом вступу в контакт кислотних і основних речовин, в соновному в стехіометричній пропорції, у водному, безводному або частково водному середовищі. Солі вилучаються фільтрацією, осадженням за допомогою нерозчинника з подальшою фільтрацією, випарюванням розчинника або, якщо це водні розчини, ліофілізацією.

Крім того, якщо сполуки даного винаходу, включаючи сполуки Формули 1, анти-резорбтивні реагенти, кістково анаболічні реагенти, агоністи/антагоністи простагландину, гормони паращитовидної залози, гормони росту та речовини, що стимулюють секрецію гормонів росту, утворюють гідрати або сольвати то вони теж входять в рамки даного винаходу.

Крім того, всі проліки сполук даного винаходу, включаючи сполуки Формули 1, анти-резорбтивні реагенти, кістково анаболічні реагенти, агоністи/антагоністи простагландину, гормони паращитовидної залози, гормони росту та речовини, що стимулюють секрецію гормонів росту, входять в рамки даного винаходу.

Всі сполуки даного винаходу, їх проліки та фармацевтично прийнятні солі згаданих сполук та проліків адаптовані до терапевтичного застосування як реагенти, що стимулюють формування кісток та зростання кісткової маси у хребетних, наприклад ссавців, і особливо у людей. Оскільки формування кісток тісно пов'язане з розвитком остеопорозу та руйнацією кісток, то такі сполуки їх проліки та фармацевтично прийнятні солі згаданих сполук та проліків, шляхом їх дії на тканини кісток запобігає, зупиняє та/або призводить до регресу остеопорозу.

Корисність сполук даного винаходу як медичних препаратів при лікуванні хвороб пов'язаних з низькою кістковою масою (наприклад, остеопороз) у хребетних, напр. ссавців (напр. у людей, і особливо у жінок) демонструється дією сполук даного винаходу під час загальноприйнятих випробувань, включаючи *in vivo* випробування, випробування рецептору на з'єднуваність, випробування циклічного AMP та випробування на заживлюваність переломів (всі вони описуються нижче). *In vivo* випробування (з необхідними модифікаціями) можуть бути застосовані для визначення характеру дії інших анаболічних реагентів та агоністів простагландину даного винаходу. Протокол агоніст/антагоніст естрогену може застосовуватись зокрема для визначення характеру дії агоністів/антагоністів естрогену, а також інших анти-резорбтивних реагентів (з відповідною модифікацією). Протокол комбінованого та послідовного лікування, що наводиться нижче, є необхідним для визначення корисності комбінацій анаболічних реагентів (напр. сполук даного винаходу) з антирезорбтивними реагентами (напр. агоністи/антагоністи естрогену). Подібні випробування дають можливість порівнювати характер дії сполук даного винаходу (або інших анаболічних реагентів та антирезорбтивних реагентів описаних тут) поміж собою, та з характером дії інших відомих сполук. Результати порівнянь необхідні для визначення рівнів дозування у хребетних, напр. ссавців, включаючи людину, для лікування хвороб.

Випробування анаболічного реагенту *in vivo*

Випробування дії кістково анаболічних реагентів щодо стимулювання процесу формування кісток та нарощення кісткової маси, може проводитись на нестерилізованих щурах жіночої та чоловічої статі, та на щурах жіночої або чоловічої статі позбавлених статевих гормонів.

Для дослідження беруться щури чоловічої та жіночої статі, в різному віці (напр. трьохмісячні). Щури можуть бути нестерилізованими або кастрованими. Шляхом підшкірної ін'єкції або примусового годування (через зонд) щурам вводять агоністи простагландину в різних дозах (1,3 або 10мг/кг/день) на протязі 30 днів. У кастрованих щурів лікування починається на наступний день після хірургічного втручання (для запобігання втрати кісткової ткани) або тоді коли втрата кісткової тканини вже відбулась (для відновлення кісткової маси). Під час дослідження всі щури мають вільний доступ до води та гранульованої їжі (Teklad Rodent Diet#8064, Harlan Teklad, Madison, WI), що містить 1,45% кальцію, 0,99% фосфору та 4,96IU/g вітаміну D<sub>3</sub>. Всім щурам роблять підшкірну ін'єкцію кальцеїну (calcitonin) на 12 та 2 день перед умертвленням. Щури умертвляються. Визначаються кінцеві результати, такі як:

Вимір мінералів в стегневій кістці

При аутопсії від кожного щура відділяється стегнева кістка і сканується, застосовуючи рентгенівський абсорбціометр подвійної енергії (DXA, QDR 1000W, Hologic Inc., Waltham, MA) обладнаний програмним забезпеченням «Regional High Resolution Scan» (Hologic Inc., Waltham, MA) Розмір поля сканування 5,08x1,902см, спроможність (ступінь виявлення деталей) 0,0254x0,0127см та швидкість сканування 7,25мм/сек. Сканерні знімки стегна аналізуються, після чого визначається площа кістки, вміст мінералів в кістці (ВМК), та щільність мінералів кістки (ЩМК) на всій стегневій кістці (ВСК), на периферійних ділянках стегневої кістки (ПДСК), на діафізі стегневої кістки (ДСК) та на проксимальних ділянках стегневої кістки (ПДСК).

Гістоморфометричний аналіз великогомілкової кістки

При аутопсії відділяється права великогомілкова кістка, звільняється від м'язів, і розрізається на три частини. Проксимальна ділянка великогомілкової кістки та діафіз великогомілкової кістки фіксуються в 70% етанолі, дегідруються в етанолі, що має розподілену на рівні концентрацію, обезжирюються в ацетоні, а потім поміщаються в метил метакрилат (Eastman Organic Chemicals, Rochester, NY).

Застосовуючи мікротом Reichert-Jung S робляться фронтальні зрізи метафізісу проксимальної ділянки великогомілкової кістки, товщиною 4 і 10µm. 4µm зрізи фарбуються фарбником Masson's Trichrom, в той час як 10µm зрізи залишаються незабарвленими. Один 4µm та один 10µm зрізи від кожного щура



застосовуються для гістоморфометрії губчатої кістки.

Застосовуючи мікромом Reichert-Jung S робляться поперечні зрізи діафізу великогомілкової кістки товщиною 10µm. Ці зрізи застосовуються для гістоморфометричного аналізу кортикального шару кістки.

Гістоморфометричний аналіз губчатої кісткової речовини

Гістоморфометрична система Bioquant OS/2 застосовується для статичних та динамічних гістоморфометричних вимірів вторинних спонгіозів проксимальних великогомілкових метафізів між 1,2 та 3,6мм дистальними ділянками і наростом пластинчасто-епіфізного з'єднання (plate-epiphyseal junction). Перші 1,2мм великогомілкової метафізної ділянки слід пропустити, для того щоб зосередити виміри на вторинному спонгіозі. 4µm зрізи застосовуються для визначення показників пов'язаних з обсягом кістки та резорбцією кістки, в той час як 10µm зрізи застосовуються для визначення показників пов'язаних з формуванням кістки та перетворенням кістки (bone turnover).

I) Виміри та розрахунки, пов'язані з обсягом та структурою губчатої кістки.

(1) Загальна метафізна площа (TV, мм<sup>2</sup>): метафізна площа між 1,2 та 3,6мм дистальною ділянкою та наростом пластинчасто-епіфізного з'єднання. (2) площа губчатої кістки (BV, мм<sup>2</sup>): загальна площа губчатої кістки в межах TV. (3) Периметр губчатої кістки (BS, мм<sup>2</sup>): довжина загального периметру губчатої кістки. (4) обсяг губчатої кістки (BV/TV%): BV/TVx100. (5) Число (показник, коефіцієнт, кількість) губчатої кістки (TBM, #/мм): 1,199/2X BS/TV. (6) товщина губчатої кістки (TBT, µm): (2000/1,199)x(BV/BS). (7) розширювання губчатої кістки (TB8, µm)/(2000x1,199)x(Tv-BV).

II) виміри та розрахунки пов'язані з резорбцією кістки:

1) Число остеокласту (OCN, #): повне число остеокласту в межах загальної площі метафізу. (2) периметр остеокласту (OCP, мм): довжина губчатої кістки покритої остеокластом. (3) Число/мм остеокласту (OCN/мм, #/мм): OCN/BS. (4) відсоток периметру остеокласту (% OCP, %): OCP/BSx100.

(III) Виміри та розрахунки пов'язані з Формуванням та перетворенням кістки:

(1) Периметр мічений одним кальцеїном (SLS, мм): вся довжина периметру губчатої кістки, поміченого однією кальцеїновою міткою. (2) периметр мічений двома кальцеїновими мітками (DLS, мм) загальна довжина периметру поміченого двома кальцеїновими мітками. (3) Довжина між мітками (ILW, ILW, загальна відстань між двома кальцеїновими мітками. (4) Процент мінералізації периметру (PMS,%): (SLS/2+DLS)/BSx100. (5) Інтенсивність мінералізації (приєднання нових шарів). (MAR, µm/день): ILW/інтервал між мітками. (6) відношення швидкість/поверхня при формуванні кістки (BFR/BS, µm<sup>2</sup>/d/µm):(SLS+DLS)xMAR/BS (7)інтенсивність перетворення кістки (BTR,%/y):(SLS/2+DLS)xMAR/BVx100.

Гістоморфометрія кортикального шару кістки.

Гістоморфометрична система Bioquant OS/2(R&M biometrics Inc., Nashville, TN) застосовується для статичних та динамічних гістоморфометричних вимірів кортикального шару тіла великогомілкової кістки. Вимірюється загальна площа тканин, площа кістково мозкової порожнини, періостальний периметр, ендокортикальний периметр, мічений однією міткою периметр, мічений двома мітками периметр, та відстань між мітками як на періостальній так і на ендокортикальній поверхні, а також вираховується площа кортикального шару кістки (загальна площа тканин - кістково-мозкова порожнина), відсоток площі кортикального шару кістки (площа кортикального шару/загальна площа тканин x 100), відсоток площі кістково мозкової порожнини (площа мозкової порожнини/загальна площа тканин x 100), відсоток періостального та ендокортикального міченого периметру [(мічений однією міткою периметр/2 + мічений двома мітками периметр) / загальний периметр x 100], інтенсивність мінеральної апозиції (відстань між мітками / інтервали), та швидкість формування кістки [(мічений однією міткою периметр/ 2 + мічений двома мітками периметр)/ весь периметр].

Статистика.

Статистичні данні можна одержати застосувавши Stat View 4.0 packages (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA). Для порівняння між групами застосовують аналіз розбіжностей (ANOVA) після чого проводиться Fisher's PLSD (Stat View, Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA 94704-1014).

Визначення ступеню збільшення cAMP 293-S клітинних ліній із стабільно надмірною експресією рекомбінованих людських рецепторів EP<sub>2</sub> та EP<sub>4</sub>

сДНК (примечание: буква «с» относится к англ. Алфавіту), що представляють собою завершені відкриті системи зчитування людських рецепторів EP<sub>2</sub> та EP<sub>4</sub> утворюються шляхом зворотної транскрипційної ланцюгової реакції в присутності полімераз (polymerase - каталізатор утворення ДНК) застосовуючи шаблонні молекули олігонуклеотиду, основані на розтиражованих послідовностях (1,2), та РНК первинні клітини нирки людини (EP<sub>2</sub>) або первинні клітини легень людини (EP<sub>4</sub>). сДНК клонуються в складену клонну ділянку рсДНК3 (Invitrogen Corporation, 3985B Sorrento Valley Blvd., San Diego, CA 92121) і застосовуються для розсічення 293-S ембріональних клітин нирки за допомогою співосадження фосфату кальцію. G418 - стійкі колонії розширюються і тестуються на специфічну [<sup>3</sup>H]PGE<sub>2</sub> з'єднуваність. Відсічені частини, що проявляють високий рівень специфічної [<sup>3</sup>H]PGE<sub>2</sub> з'єднуваності, далі підлягають аналізу Scatchard для визначення Вмакс та Kd для PGE<sub>2</sub>. Лінії, вибрані для складного аналізу, мають приблизно 338400 рецепторів на клітину і Kd=12nM для PGE<sub>2</sub> (EP<sub>2</sub>), та приблизно 256400 рецепторів на клітину і Kd=2,9nM для PGE<sub>2</sub> (EP<sub>4</sub>). Складова експресія обох рецепторів в материнських 293-S клітинах є незначною. Клітини зберігаються в RPMI з добавкою бичачої сироватки (10% кінцевий) та G 418 (700ug/ml кінцевий).

cAMP реагування в 293-S/EP<sub>2</sub> та 293-S/EP<sub>4</sub> лініях визначається шляхом вилучення клітин з культури в колбах в 1мл PBS (фосфатно-соляний буфер) позбавленого Ca<sup>++</sup> та Mg<sup>++</sup>, після чого до них додається RPMI з доведенням кінцевої концентрації до 1x10<sup>6</sup>клітин/мл, та 3-ізобутіл-1-метилксантін з доведенням кінцевої концентрації до 1mM. Один мілілітр клітинної суспензії негайно поміщається в 2мл капсулу мікроцентрифуги і інкубується 10 хвилин, з незакритою кришкою, при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 95% відносною вологості. Потім сполука, що досліджується, добавляється до клітин при розбавленні 1:100, так щоб кінцева концентрація ДМСО (диметилсульфоксид) була 1%. Зразу ж після додавання сполуки пробірки закриваються, вміст двічі перемішується перевертанням, та інкубується при 37°C 12 хвилин. Потім пробіри лізуються шляхом інкубації при 100°C протягом 10 хвилин і негайно охолоджуються на льоду на протязі 5 хвилин. Клітинні залишки грануються на центрифугу при 1000 x g на протязі 5 хвилин, а очищені лізати

переміщаються в чисті пробірки. Концентрація cAMP визначається застосовуючи набір для радіоімунного аналізу (radioimmunoassay) cAMP RIA (NEK - 033, DuPont/NEN Research Products, 549 Albany St., Boston, MA 02118) після розрідження очищених лізатів 1:100 в аналізному буфері RIA (входить до набору). Звичайно клітини обробляються 6-8 концентраціями сполуки що досліджується з 1 логаритмом нарощення. EC50 розрахунки здійснюються на калькуляторі, застосовуючи аналіз лінійної регресії на лінійній ділянці кривої реагування на дію препарату.

#### Список літератури

Regan, J.W. Bailey, T.J. Pepperl, D.J. Pierce, K.L. Bogardus, A.M. Donello, J.E. Fairbairn, C.E. Kedzie, K.M. Woodward, D.F. and Gil, D.W. 1994 Cloning of a Novel Human Prostaglandin Receptor with Characteristics of the Pharmacologically Defined EP<sub>2</sub> Subtype. *Mol. Pharmacology* 46:213 - 220.

Bastien, L., Sawyer, N., Grygorczyk, R., Metiers, K., and Adam, M. 1994 Cloning, Functional Expression, and Characterization of the Human Prostaglandin E<sub>2</sub> Receptor EP<sub>2</sub> Subtype. *J. Biol. Chem.* Vol 269, 16:11873 - 11877.

#### Дослідження з'єднуваності з рецепторами простагландину E<sub>2</sub>

##### Одержання мембрани.

Всі операції проводяться при 4°C. Мічені клітини з експресією рецепторів простагландину E<sub>2</sub> типу 1 (EP<sub>1</sub>), типу 2 (EP<sub>2</sub>), типу 3 (EP<sub>3</sub>), та типу 4 (EP<sub>4</sub>), збираються та суспендуються до 2 мільйонів клітин на міліметр в Буфері А [50mM Tris-HCl (pH 7,4), 1mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM EDTA, 1mM Пейфаблок (Pefabloc) пептид, (Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, IN), 10uM Фоспорамідон пептид, (Sigma, St. Louis, MO), 1uM Пенстатин А пептид, (Sigma, St. Louis, MO), еластатинальний пептид, (Sigma, St. Louis, MO), 100uM антипаїн пептид (Sigma, St. Louis, MO)]. Клітини лізуються шляхом соніфікації на Соніфікаторі Бренсона (Model #250, Brenson Ultrasonic Corporation, Danbury, CT) двома 15 секундними імпульсами. Нелізовані клітини та залишки видаляються центрифугуванням на центрифугі при 100 x g на протязі 10 хвилин. Потім мембрани збираються центрифугуванням при 45,000 x g на протязі 30хв. Гранульовані мембрани ресуспендуються до 3-10мг протеїну на мл, причому концентрація протеїну визначається методом Бредфорда [Bradford, M., *Anal. Biochem.*, 72, 248(1976)]. Потім мембрани зберігаються для подальшого використання в замороженому вигляді при -80°C.

##### Дослідження з'єднуваності.

Заморожені мембрани розморожуються і розріджуються до 1мг протеїну на міліметр в Буфері А, що згадувався вище. Один обсяг мембранного препарату змішується з 0,05 обсягом сполуки, що досліджується, або буферу та з одним обсягом 3nM <sup>3</sup>H-простагландину E<sub>2</sub> (# TRK 431, Amersham, Arlington Heights, IL) в буфері А. Суміш (певний обсяг 205μL) інкубується 1 годину при 25°C. Потім мембрани видаляються шляхом фільтрування через GF/C скловолоконні фільтри (#1205-401, Wallac, Gaithersburg, MD) збирального апарату Томес (Model Mach II/96, Tomes, Orange, CT). Мембрани з приєднаним <sup>3</sup>H-простагландином E<sub>2</sub> уловлюються фільтром, а буфер і неприєднаний <sup>3</sup>H-простагландин E<sub>2</sub> проходять через фільтр. Потім кожна проба три рази промивається трьома мілілітрами [50mM Tris-HCl (pH 7,4), 10mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM EDTA]. Після чого фільтри висушуються в мікрохвильовій пічці. Для того щоб визначити кількість <sup>3</sup>H-простагландину приєданого до мембран, висушені фільтри поміщаються в пластикові мішки із сцинтиляційною рідиною і підраховуються в LKB 1205 Betaplate Reader (Wallac, Gaithersburg, MD). IC50 визначаються по концентрації сполуки, що досліджується, необхідної для зміщення 50% специфічно приєданого <sup>3</sup>H-простагландину E<sub>2</sub>.

Рецептор EP<sub>1</sub> повної довжини одержується так, як це описано в Funk et al., *Journal of Biological Chemistry*, 1993, 268, 26767-26772. Рецептор EP<sub>2</sub> повної довжини одержується так як це описано в Regan et al., *Molecular Pharmacology*, 1994, 46, 213-220. Рецептор EP<sub>3</sub> повної довжини одержується так, як це описано в Regan et al., *British Journal of Pharmacology*, 1994, 112, 377-385. Рецептор EP<sub>4</sub> повної довжини одержується так, як це описано в Bastien, *Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269, 11873-11877. Такі рецептори повної довжини застосовуються для одержання 293S клітин що проявляють експресію рецепторів EP<sub>1</sub> EP<sub>2</sub> EP<sub>3</sub> та EP<sub>4</sub>.

293S клітини з експресією будь-якого з рецепторів EP<sub>1</sub> EP<sub>2</sub> EP<sub>3</sub> та EP<sub>4</sub> простагландину E<sub>2</sub> утворюються добре відомими фахівцям способами. В основному шаблони ПЛР (полімеразної ланцюгової реакції), що відповідають 5' і 3' кінцям розтираженого (published) рецептора повної довжини, одержуються у відповідності із способами, що описувалися вище, і використовуються в ПЛР реакції, в якій застосовуються повні РНК нирки людини (для EP<sub>1</sub>), легень людини (для EP<sub>2</sub>), легень людини (для EP<sub>3</sub>), та лімфоцитів людини (для EP<sub>4</sub>). Продукти ПЛР клонуються 3T (зворотня транскрипційна) способом в pCR2.1 (Invitrogen, Carlsbad, CA), а ідентичність клонованого рецептора підтверджується послідовністю ДНК.

293S клітини (Mayo, Dept. of Biochemistry, Northwestern Univ.) розсікаються клонуванням рецептором в рсДНК3 шляхом електропорації. Стабільні клітинні лінії з експресією максимальної кількості рецепторів устанавлюються після відбору розсічених клітин.

Клональні клітинні лінії з експресією максимальної кількості рецепторів вибираються після повного аналізу клітини <sup>3</sup>H-PGE<sub>2</sub> на з'єднуваність застосовуючи немічену PGE<sub>2</sub> як конкурент.

##### Випробування на заживлення переломів.

##### Дослідження впливу препаратів на процес заживлення переломів після системного призначення.

Процедура нанесення перелому. Sprague-Dawley щури у віці 3 місяців анестезуються Кетаміном (Ketamine). Надріз розміром 1см робиться біля середньої ділянки (anteromedial aspect) проксимальної частини правої великогомілкової або стегневої кістки. Далі описується хірургічна операція на великоберцовій кістці. Надріз поглиблюється до кістки, після чого просвердлюється 1мм отвір, 4мм від проксимальної до дистальної частини бугристості великогомілкової кістки, 2мм від середнього до переднього гребня. Далі робиться інтермедулярний внутрішньокістковий остеосинтез, застосовуючи 0,8мм нержавіючу сталеву трубку (максимальне навантаження 36,3N, максимальна жорсткість 61,8N/мм, випробуються при тих самих умовах що і кістки). Медулярний канал не розсверлюється. Потім робиться стандартний закритий перелом, 2мм вище великогомілкового/малогомілкового (tibiofibular) з'єднання шляхом трьохточечного згибання (three-point bending), застосовуючи щипці з тупими кінцями спеціальної конструкції. Для того щоб зменшити пошкодження м'яких тканин, необхідно слідкувати, щоб перелом не змістився. Шкіра зашивається

монофіламентним нейлоновим швом. Операція проводиться в стерильних умовах. Зразу після внутрішньокісткового остеосинтезу робляться рентгенівські знімки і щури з переломами, що знаходяться за межами діафізарної зони або із зміщеним гвіздком виключаються з досліджу. На момент проведення досліджу, щури що залишилися, навмвння розподіляються на підгрупи, по 10-12 тварин в кожній. Перша група щоденно одержує через зонд наповнювач (вода: 100% Етанол=95:5) по 1мл/щур, в той час як інші одержують щоденну порцію, від 0,01 до 100мг/кг/день, сполуки що досліджується (1мл/щур) на протязі 10, 20, 40 та 80 днів.

На 10, 20, 40 та 80 день по 10-12 щурів з кожної групи анестезуються Кетаміном та умирують кровопусканням. При аутопсії, вилучаються великогомілкова та малогомілкова кістки і від них відсікаються м'які тканини. Кістки 5-6 щурів від кожної групи зберігаються в 70% етанолі для гістологічного аналізу, а кістки інших 5-6 щурів з кожної фупи зберігаються в буферному розчині Зінгера (Ringer) (+4°C pH 7,4) для рентгенівського та біохімічного досліджень.

Гістологічний аналіз: методи гістологічного аналізу перелому кістки вже друкувались Мосекілдом та Беком (Mosekilde and Bake) (The Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats: A Histological Description. Bone, 14:19-27, 1993). Далі наводиться описання в короткому викладі. Місце перелому відпилюється, 8мм в кожній бік від лінії перелому, і поміщається недекальцінованим в метилметакрилат, після чого робляться фронтальні зрізи товщиною 8mm на мікротомі Reichert-Jung Polycut. Для демонстрації реагування тканин і клітин при заживленні перелому із застосуванням препаратів і без них, використовують середньо-фронтальні зрізи (включаючи як великогомілкову так і малогомілкову кістки), пофарбовані Массон-Трихромом (Masson-Trichrome). Ярко червоні зрізи ілюструють характеристики структури кісткової мозолі та різницю між сплеченими кістковими тканинами та пластинчастими кістковими тканинами в місці перелому. Перевага надається наступним вимірам: (1) щілина перелому - вимірюється як найкоротша відстань між кінцями кортикального шару на переломі, (2) довжина та діаметр кісткової мозолі, (3) вся площа кісткової мозолі, (4) кісткові тканини на площу тканин в середині кісткової мозолі, (5) волокнисті тканини в кістковій мозолі та (6) хрящева площа в кістковій мозолі.

Біомеханічний аналіз. Методи біомеханічного аналізу перелому кістки вже друкувались Мосекілдом та Беком (Mosekilde and Bake) (The Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats: A Histological Description. Bone, 14:19-27, 1993). Далі наводиться описання в короткому викладі. Перед біомеханічним тестом робляться рентгенівські знімки всіх переломів. Механічні властивості всіх переломів, що знаходяться в процесі заживлення, аналізуються шляхом деструктивної процедури згинання в 3 або 4 місцях. Визначаються максимальне навантаження, жорсткість, енергія при максимальному навантаженні, деформація при максимальному навантаженні і максимальному стресі.

Дослідження впливу препаратів на процес заживлення переломів, після локального лікування.

Процедура нанесення перелому.

Дослідження проводиться на двоохрічних гончаків собак обох статей під анестезією. Зворотні променеві переломи наносяться шляхом повільного, тривалого навантаження в ході трьохточечного згинання, як це описується у Ленехана (Lenehan, T.M.; Balligand, M.; Nunamaker, D.M.; Wood, F.E.: Effects of EHDP on Fracture Healing in Dogs. J Orthop Res 3:499-507; 1985). Потім через місце перелому пропускається дрiт, для того щоб впевнитись в повному анатомічному розриві кісткової тканини. Далі на протязі 10, 15 та 20 тижнів на місце перелому наносять агоністи простагландину шляхом поступового вивільнення сполуки із гранули з уповільненою дією, або шляхом застосування інших придатних Формул, таких як гелеві розчини або суспензії.

Гістологічний аналіз: методи гістологічного аналізу перелому кістки вже друкувались Мосекілдом та Беком (Mosekilde and Bake) (The Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats: A Histological Description. Bone, 14:19-27,1993) та Петером (Peter, C.P.; Cook, W.O.; Nunamaker, D.M.; Provost, M.T.; Sedor, J.G.; Rodan, G.A. Effects of alendronate on fracture healing and remodeling in dogs. J. Orthop. Res. 14:74-70, 1996). Далі наводиться описання в короткому викладі. Місце перелому відпилюється, 3см в кожній бік від лінії перелому, і поміщається недекальцінованим в метилметакрилат, після чого робляться фронтальні зрізи товщиною 8µm на мікротомі Reichert-Jung Polycut. Для демонстрації реагування тканин і клітин при заживленні перелому із застосуванням препаратів і без них, використовують середньо-фронтальні зрізи (включаючи як великоберцову так і малоберцову кістки) пофарбовані Массон-Трихромом (Masson-Trichrome). Ярко червоні зрізи ілюструють характеристики структури кісткової мозолі та різницю між сплеченими кістковими тканинами та пластинчастими кістковими тканинами в місці перелому. Перевага надається наступним вимірам: (1) щілина перелому - вимірюється як найкоротша відстань між кінцями кортикального шару на переломі, (2) довжина та діаметр кісткової мозолі, (3) вся площа кісткової мозолі, (4) кісткові тканини на площу тканин в середині кісткової мозолі, (5) волокнисті тканини в кістковій мозолі та (6) хрящева площа в кістковій мозолі.

Біомеханічний аналіз. Методи біомеханічного аналізу перелому кістки вже друкувались Баком і Андрісеном (Bak and Andreassen) (The Effects of Aging on Fracture Healing in Rats: Calcif Tissue Int, 45:292-297, 1989) та Петером (Peter, C.P.; Cook, W.O.; Nunamaker, D.M.; Provost, M.T.; Sedor, J.G.; Rodan, G.A. Effects of alendronate on fracture healing and remodeling in dogs. J. Orthop. Res. 14:74-70, 1996). Далі наводиться описання в короткому викладі. Перед біомеханічним тестом робляться рентгенівські знімки всіх переломів. Механічні властивості всіх переломів, що знаходяться в процесі заживлення, аналізуються шляхом деструктивної процедури згинання в 3 або 4 місцях. Визначаються максимальне навантаження, жорсткість, енергія при максимальному навантаженні, деформація при максимальному навантаженні і максимальному стресі.

Протокол агоністу/антагоністу естрогену

Агоністи /антагоністи естрогену - це сполуки які затримують перетворення (turnover) кістки та запобігають втраті кісткової тканини, викликані недостатністю естрогену. Втрата кісткової тканини у овариєктомізованих щурів широко застосовується як модель втрати кісткових тканин в постклімактеричний період. Застосовуючи дану модель, можна перевірити ефективність агоністів/антагоністів естрогену щодо запобігання втраті кісткових тканин та затримки резорбції кістки.

Дослідження проводяться на Sprague-Dawley щурах жіночої cfnfs (Charles River, Wilmington MA) в

різному віці (5 місячні). Під час експерименту щури живуть по одному в клітці (20смх32смх20см), всі щури мають вільний доступ до води та гранульованої їжі (Agway ProLab 300, Agway County Food, Inc., Syracuse NY), що містять 0,97% кальцію, 0,85% фосфору та 1,05IU/g Вітаміну D<sub>3</sub>.

В одній групі щурів (від 8 до 10) операція симулюється і їм дають наповнювач (10% етанол та 90% фізіологічний розчин, 1мл/день), в той час як решта щурів білатерально овариєктомізуються (OVX) і їм дають один з наступних наповнювачів: 17- $\beta$ -естрадіол (Sigma, E-8876, E<sub>2</sub>, 30mg/kg, щоденні підшкірні ін'єкції) або агоніст/антагоніст (такий як дролоксифен, по 5, 10 та 20mg/kg щоденно р.о. (прим. букви англ алф) на протязі певного періоду (4 тижні). Для того щоб дослідити динаміку змін в кісткових тканинах всім щурам роблять підшкірні ін'єкції 10mg/kg кальцеїну (фторохром) на 12 та 2 день перед умертвленням. Після 4 тижнів вживання препаратів щури умертвляються і проводиться аутопсія. Визначаються наступні кінцеві результати.

Збільшення ваги тіла: вага тіла при аутопсії мінус вага тіла після операції

Вага матки та гістологія: під час аутопсії у щурів видаляються матки і негайно зважуються. Далі матки обробляються для гістологічних вимірів, таких як площа поперечного січення тканин матки, товщина стромы та товщина порожниного епітелію.

Повний вміст холестерину: кров береться шляхом пункції і скипається при 4°C, потім її центрифугують при 2000g на протязі 10хв. Проби плазми аналізуються на повний вміст холестерину застосовуючи високоефективний калориметричний аналіз холестерину (Boehringer Mannheim Biochemicals, Indianapolis, IN).

Вимір мінералів в стегневій кістці

При аутопсії від кожного щура відділяється права стегнева кістка і сканується, застосовуючи рентгенівський абсорбціометр подвійної енергії (DXA, QDR 1000W, Hologic Inc., Waltham, MA) обладнаний програмним забезпеченням «Regional High Resolution Scan» (Hologic Inc., Waltham, MA). Розмір поля сканування 5,08х1,902см, спроміжність (ступінь виявлення деталей) 0,0254х0,0127см та швидкість сканування 7,25мм/сек. Сканерні знімки стегна аналізуються, після чого визначається площа кістки, вміст мінералів в кістці (ВМК), та щільність мінералів кістки (ЩМК) на всій стегневій кістці (ВСК), на периферійних ділянках стегневої кістки (ПДСК), на діафізі стегневої кістки (ДСК) та на проксимальних ділянках стегневої кістки (ПДСК).

Гістоморфометричний аналіз губчатої речовини метафізу проксимальної ділянки великогомілкової кістки.

При аутопсії відділяється права великогомілкова кістка, звільняється від м'язів, і розрізається на три частини. Проксимальна ділянка великогомілкової кістки та діафіз великогомілкової кістки фіксуються в 70% етанолі, дегідруються в етанолі, що має розподілену на рівні концентрацію, обезжирюються в ацетоні, а потім поміщаються в метилметакрилат (Eastman Organic Chemicals, Rochester, NY).

Застосовуючи мікротом Reichert-Jung S робляться фронтальні зрізи метафізісу проксимальної ділянки великогомілкової кістки, товщиною 4 і 10 $\mu$ m. 4 $\mu$ m зрізи фарбуються фарбником Masson's Trichrom, в той час як 10 $\mu$ m зрізи залишаються незабарвленими. Один 4 $\mu$ m та один 10 $\mu$ m зрізи від кожного щура застосовуються для гістоморфометрії губчатої кістки. 4 $\mu$ m зрізи фарбуються фарбником Masson's Trichrom, в той час як 10 $\mu$ m зрізи залишаються незабарвленими.

Гістоморфометрична система Bioquant OS/2 застосовується для статичних та динамічних гістоморфометричних вимірів вторинних спонгіозів проксимальних великогомілкових метафізів між 1,2 та 3,6мм дистальними ділянками і наростом пластинчасто-епіфізного з'єднання (plate-epiphyseal junction). Перші 1,2мм великогомілкової метафізної ділянки слід пропустити, для того щоб зосередити виміри на вторинному спонгіозі. 4 $\mu$ m зрізи застосовуються для визначення показників пов'язаних з обсягом кістки та резорбцією кістки, в той час як 10 $\mu$ m зрізи застосовуються для визначення показників пов'язаних з формуванням кістки та перетворенням кістки (bone turnover)

I) Виміри та розрахунки пов'язані з обсягом та структурою губчатої кістки.

1) Загальна метафізна площа (TV, мм<sup>2</sup>): метафізна площа між 1,2 та 3,6мм дистальною ділянкою та наростом пластинчасто-епіфізного з'єднання.

2) Площа губчатої кістки (BV, мм<sup>2</sup>): загальна площа губчатої кістки в межах TV.

3) Периметр губчатої кістки (BS, мм<sup>2</sup>): довжина загального периметру губчатої кістки.

4) Обсяг губчатої кістки (BV/TV%): BV/TVx100.

5) Число (показник, коефіцієнт, кількість) губчатої кістки (TBN, #/мм): 1,199/2x BS/TV.

6) Товщина губчатої кістки (TBT, мм): (2000/1,199)x(BV/BS).

7) Розшаровування губчатої кістки (TBS, TBS, кістки (2000x1,199)x(TV-BV).

II) виміри та підрахунки пов'язані з резорбцією кістки:

1) Число остеокласту (OCN,#): повне число остеокласту в межах загальної площі метафізу.

2) Периметр остеокласту (OCP, мм): довжина губчатої кістки покритої остеокластом.

3) Число/мм остеокласту (OCN/мм, #/мм): OCN/BS.

4) Відсоток периметру остеокласту (% OCP, %): OCP/BS x 100.

(III) Виміри та розрахунки пов'язані з формуванням та перетворенням кістки:

1) Периметр, мічений одним кальцеїном (SLS, мм): вся довжина периметру губчатої кістки, поміченого однією кальцеїновою міткою.

2) Периметр, мічений двома кальцеїновими мітками (DLS, мм) загальна довжина периметру поміченого двома кальцеїновими мітками.

3) Довжина між мітками (ILW,  $\mu$ m): на відстань між двома кальцеїновими мітками.

4) Процент мінералізації периметру (PMS, %): (SLS/2+DLS)/BSx100.

5) Інтенси́вність мінералізації (приєднання нових шарів) (MAR,  $\mu$ m/день): ILW/інтервал між мітками.

6) Відношення швидкості/поверхня при формуванні кістки (BFR/BS,  $\mu$ m<sup>2</sup>/d/ $\mu$ m){(SLS+DLS)xMAR/BS

7) Інтенси́вність перетворення кістки (BTR,%/y):(SLS/2+DLS)xMAR/BVx100.

Статистичні дані можна одержати застосовавши Stat View 4.0 packages (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA). Для порівняння між групами застосовують аналіз розбіжностей (ANOVA) після чого

проводиться Fisher's PLSD (Stat View, Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA S4704 -1014).

Протокол комбінованого та послідовного лікування.

Зрозуміло, що кваліфіковані фахівці зможуть модифікувати наведені нижче протоколи. Наприклад, дослід може проводитись на нестерилізованих щурах жіночої або чоловічої статі, а також на позбавлених статевих гормонів щурах жіночої або чоловічої статі. Крім того досліді можуть проводитись на самцях та самках різного віку (12 місяців). Кастровані або некастровані щури вживають анаболічні реагенти, такі як сполуки даного винаходу в різних дозах (1,3 або 6мг/кг/день) на протязі певного періоду (два тижні або два місяці), після чого їм дають антирезорбтивний реагент, такий як дролоксифен в різних дозах 1, 5, 10мг/кг/день) на протязі певного періоду (від двох тижнів до двох місяців), або вони вживають комбінацію з анаболічних та антирезорбтивних реагентів в різних дозах на протязі певного періоду (від двох тижнів до двох місяців). Кастрованим щурам препарат починають давати на наступний після операції день (для запобігання втраті кісткових тканин) або тоді, коли втрата кісткових тканин вже відбулась (для відновлення кісткової маси).

Щури умиряються під кетаміновою анестезією. Визначаються наступні кінцеві результати.

Вимірювання вмісту мінералів в стегневій кістці проводиться так як це описувалось вище в протоколі агоністу/антагоністу естрогену.

Вимірювання вмісту мінералів в поперековій хребетній кістці.

Для визначення площі кістки, вмісту мінералів (ВМ) та щільності мінералів (ЩМ) у всьому поперековому хребті та в кожному з шести хребців анестезованого щура, застосовується рентгенівська абсорбціометрія подвійної енергії з програмним забезпеченням «Regional High Resolution Scan» (Hologic Inc., Waltham, MA). Щури анестезуються ін'єкцією (i.p.) 1мг/кг суміші кетамін/ром пун (готрип) (пропорція 4 до 3) і поміщаються на платформу. Розмір поля сканування 6x1,9см, спроміжність (ступінь виявлення деталей) 0,0254x0,0127см та швидкість сканування 7,25мм/сек. Одержується і аналізується зображення всього поперекового хребта. Після чого визначається площа кістки (ПК), та вміст мінералів в кістці (ВМ), і вираховується щільність мінералів кістки (ЩМ) (ВМ поділений на ПК) для всього поперекового хребта та для кожного з шести хребців.

Гістоморфометричний аналіз губчатої речовини метафізу проксимальної ділянки великогомілкової кістки проводиться так, як це описувалось вище в протоколі агоністу/антвгоністу естрогену.

Вимірювання та підрахунки пов'язані з обсягом та структурою губчатої кістки проводяться так, як це описувалось вище в протоколі агоністу/антагоністу естрогену. Вимірювання та підрахунки пов'язані з резорбцією кістки проводяться так, як це описувалось вище в протоколі агоністу/антагоністу естрогену. Вимірювання та підрахунки пов'язані з формуванням та перетворенням кістки проводяться так як це описувалось вище в протоколі агоністу/антагоністу естрогену. Одержані данні аналізуються застосовуючи методи сатистики, описані в протоколі агоністу/антвгоністу естрогену.

Дослідження регенерації нирки.

Роль агоністу простагландину в регенерації нирки досліджується застосовуючи здатність Простагландину  $E_2$  ( $PGE_2$ ) або агоністу простагландину викликати експресію Кісткового Морфогенетичного Протеїну 7 (КМП-7) в звичайних клітинах 293S та в 293S клітинах розсічених  $EP_2$ .

Способи: 293S та  $EP_2$  293S клітини вирощуються в модифікованому Egefе середовищі Dulbecco (DMEM, Gibco, BRL; Gaithersburg, MD). За день до обробки  $PGE_2$  або агоністом простагландину, клітини висіваються на чашку із щільністю  $1,5 \times 10^6$  клітин/10см. Через 16-24 години клітинний моношар промивається застосовуючи OptiMEM (Gibco, BRL; Gaithersburg, MD) після чого додається 10мл OptiMEM на чашку в присутності і у відсутності наповнювача (ДМСО-диметилсульфоксид),  $PGE_2$  ( $10^{-6}M$ ) або агоніста простагландину ( $10^{-6}M$ ). Клітини збираються і через 8, 16 та 24 години вилучається РНК. Плямовий аналіз Нортхема (Northern) для визначення всієї кількості РНК (20мг/lane) проводиться шляхом зондування плям за допомогою  $^{32}P$ -міченого КМП-зонду. Плями нормалізуються для навантаження РНК шляхом гібридизації  $^{32}P$ -міченим 18s рибосомним РНК зондом.  $PGE_2$  та агоністи простагландину викликають експресію КМП-7 в  $EP_2$  293S клітинах в залежності від часу. Подібне спонукання експресії в основному не спостерігається в материнській клітинній лінії. Роль КМП-7 в регенерації нирки та здатність агоністу простагландину викликати експресію КМП-7 в 293S клітинах нирки, специфічним, що залежить від часу та рецептору способом, визначають роль агоніста простагландину в регенерації нирки.

Вживання сполук даного винаходу може здійснюватись будь-яким способом, який передбачає системну або локальну доставку сполуки (напр. до місця перелому, остеотомії або ортопедичного хірургічного втручання). Такі способи включають оральний, паратеральний, інтрадуоденальний і т.д. В основному сполуки даного винаходу вживаються орально але може застосовуватись і парентеральне вживання (напр. внутрішньовенне, внутрішньом'язове, трансдермальне, підшкірне, ректальне або інтрамедулярне), наприклад тоді, коли оральний прийом не відповідає цілям або коли пацієнт не може проковтнути ліки.

Сполуки використовуються для лікування остеопорозів та для прискорення заживлення переломів кістки шляхом локального застосування (напр. в місці перелому, остеопорозу) сполук даного винаходу або їх сумішей. Сполуки даного винаходу доставляються до місця перелому кістки або остеотомії шляхом ін'єкції сполуки в придатному розчиннику (напр. маслянистий розчинник, такий як арахісове масло) в пластинку хрящового наросту або, у випадку відкритої операції, шляхом локального нанесення сполуки в придатному носії або розчиннику, такому як кістковий віск, демінералізований кістковий порошок, полімерні кісткові цементи, кісткові пломби і т.д. Крім того, розчин або дисперсія сполуки в придатному носії або розчиннику, може наноситись на поверхню або вводиться до складу твердих та напівтвердих імплантатів, що застосовуються в ортопедичній хірургії, таких як дакронна сітка, гелева гумка або протези.

Сполуки даного винаходу можуть застосовуватись локально, в місці перелому або остеопорозу, в придатному носії або розчиннику в комбінації з одним або більше анаболічними агентами або антирезорбтивними агентами, як це описувалось вище.

Такі комбінації можуть вживатись одночасно або послідовно в будь-якому порядку, або може вживатись єдиний фармацевтичний розчин, що містить сполуку Формули 1, її проліки або фармацевтично прийнятні солі згаданої сполуки або згаданих проіків, що описувались вище, та другу сполуку, що описувалась вище, в фармацевтично прийнятному носії або розчиннику.

Наприклад, кістково анаболічний агент може вживатись окремо або в комбінації з анти-резорбтивним агентом на протязі від трьох місяців до трьох років, після чого анти-резорбтивний реагент вживається окремо на протязі від трьох місяців до трьох років, курс лікування при необхідності повторюється. Крім того, кістково анаболічний агент може вживатись окремо або в комбінації з анти-резорбтивним реагентом на протязі від трьох місяців до трьох років, після чого анти-резорбтивний реагент вживається окремо до кінця життя пацієнта. Наприклад, згідно з одним режимом прийому ліків, сполука Формули 1, її проліки або фармацевтично прийнятні солі згаданої сполуки або згаданих проліків, що описувались вище, може вживатись один раз на день, а друга сполука, що описувалась вище (напр. агоніст/антагоніст естрогену) може вживатись один раз на день в єдиній або складеній формі дозування. Згідно з іншим режимом прийому ліків, дві сполуки можуть вживатись послідовно де сполука Формули 1, її проліки або фармацевтично прийнятні солі згаданої сполуки або згаданих проліків, що описувались вище, може вживатись один раз на день на протязі періоду достатнього для нарощення кісткової маси до рівня, що перевищує критичний рівень перелому кістки (Дослідження Світової Організації Здоров'я «Оцінка ризику переломів та її застосування в дослідженні постклімактичного остеопорозу» (1994) доповідь дослідницької групи Світової Організації Здоров'я. World Technical series 843»), після чого вживається друга сполука, що описувалась вище (напр. агоніст/антагоніст естрогену), один раз на день в єдиній або складеній формі дозування. Бажано, щоб перша сполука, яка описувалась вище, вживалась один раз на день і швидко доставлялась в організм, наприклад шляхом орального прийому.

В будь-якому випадку кількість сполуки та частота вживання будуть залежати від пацієнта що лікується, гостроти захворювання, способу вживання ліків, та від рішення лікаря що прописує ліки. З огляду на різницю між пацієнтами, викладені нижче кількісні показники доз носять необов'язковий характер і лікар може титрувати дози для досягнення необхідного терапевтичного ефекту (напр. нарощення кісткової маси). Обмірковуючи інтенсивність лікування лікар має враховувати багато факторів, таких як початкова кісткова маса, вік пацієнта, хвороби, якими пацієнт хворів і якими хворіє (напр. серцево судинні захворювання).

В основному застосовується така кількість сполуки даного винаходу, яка була б достатньою для нарощення кісткової маси до рівня, що перевищує критичний рівень перелому кістки (Дослідження Світової Організації Здоров'я «Оцінка ризику переломів та її застосування в дослідженні постклімактичного остеопорозу» (1994) доповідь дослідницької групи Світової Організації Здоров'я. World Technical series 843»).

В основному ефективна доза анаболічних реагентів, що застосовуються в даному винаході і описуються вище, становить від 0,001 до 100мг/кг/день.

В наступних параграфах наведені кількісні показники доз, яким надається перевага, для різних антирезорбтивних реагентів.

Кількість анти-резорбтивного реагенту, що буде вживатись визначається його активністю щодо затримання втрати кісткових тканин. Така активність визначається застосовуючи описані вище протоколи (напр. протокол агоністу/антагоністу простагландину), за допомогою фармакокінетики окремої сполуки та порівняння її мінімально ефективної з максимально ефективною дозою для затримання втрати кісткових тканин.

В основному ефективна доза антирезорбтивного агенту становить від 0,001мг/кг/день до 20мг/кг/день.

В основному ефективна доза прогестинів становить від 0,1 до 10мг в день.

В основному ефективна доза поліфосфонатів визначається їх ефективністю щодо затримки резорбції кістки, в процесі стандартних випробувань.

Щоденні дози деяких поліфосфонатів становлять від 0,001мг/кг/день до 20мг/кг/день.

В основному ефективна доза лікування у відповідності з даним винаходом, наприклад лікування резорбції кістки у відповідності з даним винаходом, для агонітів/антагоністів естрогену даного винаходу, становить від 0,01 до 200мг/кг/день, бажано від 0,5 до 100мг/кг/день.

Зокрема, ефективна лікувальна доза для дролоксифену становить від 0,1 до 40мг/кг/день, бажано від 0,1 до 5мг/кг/день.

Зокрема, ефективна лікувальна доза для ралоксифену становить від 0,1 до 100мг/кг/день, бажано від 0,1 до 10мг/кг/день.

Зокрема, ефективна лікувальна доза для тамоксифену становить від 0,1 до 100мг/кг/день, бажано від 0,1 до 5мг/кг/день.

Зокрема, ефективна лікувальна доза для 2-(4-метокси-феніл)-3-[4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феноксифеніл]-6-бензо[б]тіофен-6-олу становить від 0,001 до 1мг/кг/день, бажано від 0,001 до 1мг/кг/день

Зокрема, ефективна лікувальна доза для

Цис-6-(4-фторфеніл)-5-(4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-олу;

(-)-Цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-іл-етокси)-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-олу;

Цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідин-1-іл-етокси)-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-олу;

Цис-1-(6'-піролодиноетокси-3'-піридил)-2-феніл-6-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідронафтален;

1-(4'-піролодиноетоксифеніл)-2-(4"-фторфеніл)-6-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін;

Цис-6-{4-гідроксифеніл}-5-(4-(2-піперидин-1-іл-етокси)-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-2-олу; або

1-(4'-піролодиноетоксифеніл)-2-феніл-6-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

становить від 0,0001 до 100мг/кг/день, бажано від 0,001 до 10мг/кг/день.

Зокрема, ефективна лікувальна доза для 4-гідрокси тамоксифену становить від 0,0001 до 100мг/кг/дець, бажано від 0,001 до 10мг/кг/день.

Сполуки даного винаходу в основному вживаються у вигляді фармацевтичної суміші, що містить принаймні одну із сполук даного винаходу та фармацевтично прийнятний наповнювач або розчинник. Таким чином сполуки даного винаходу можуть вживатись окремо або разом в будь-якій оральній, парентеральній або трансдермальній формі дозування.

Для орального прийому фармацевтична суміш може мати форму розчинів суспензій, таблеток, капсул, порошків і т.д. Таблетки, що містять різноманітні наповнювачі, такі як цитрат натрію, карбонат кальцію, та фосфат кальцію застосовуються паралельно з різними дезінтегруючими агентами, такими як крохмаль і бажано картопляний або тапіоковий та деякі складні сілікати, разом з в'язкими реагентами, такими як

полівінілпірролідон, сахароза, желатин та гуміарабік (асасія). Для виготовлення таблеток дуже часто стають в пригоді такі змазуючі реагенти як стеарат магнію, сульфат лаурилу натрію та тальк. Тверді суміші подібного типу застосовуються також для наповнення твердих та м'яких желатинових капсул; в зв'язку з цим перевага надається таким матеріалам як лактоза або молочний цукор, а також поліетиленгліколю з високою молекулярною масою. Якщо для орального прийому необхідні водні суспензії та/або еліксири, сполуки даного винаходу можуть поєднуватись з різноманітними підсолоджуючими, смаковими, фарбуючими, емульсифікуючими та/або суспендуєчими реагентами, а також з такими розчинниками як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин та їх суміші.

Для парентерального вживання застосовуються розчини в сезамовому чи арахісовому маслі або у водному пропіленгліколі, а також стерильні водні розчини відповідних розчинних у воді солей. При необхідності, такі водні розчини можна відповідним чином буферувати, а рідкий розчин перевести в ізотонічний достатньою кількістю солі або глюкози. Подібні водні розчини особливо придаті для внутрішньовенних, внутрішньом'язових, підшкірних та інтраперитонеальних ін'єкцій. Вищезгадане, стерильне водне середовище, легко одержується звичайними, добре відомими фахівцям способами.

Для трансдермального вживання застосовуються розбавлені, стерильні, водні або частково водні розчини (звичайно з концентрацією від 0,1% до 5%) подібні до описаних вище.

Способи одержання різноманітних фармацевтичних сполук з певною кількістю активного інгредієнту вже відомі фахівцям або стануть зрозумілими з пояснень даної роботи. Для довідок щодо способів одержання фармацевтичних сумішей дивіться Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15<sup>th</sup> Edition (1975).

Фармацевтичні суміші винаходу можуть містити 0,1%-95% сполук(и) винаходу, бажано 1%-70%. В будь-якому випадку суміш або Склад, що вживається, буде містити сполуку(и) винаходу в кількості, що є достатньою для ефективного лікування хвороби/стану у пацієнта, напр. пошкодження кістки.

Оскільки один з аспектів даного винаходу пов'язаний з нарошенням та збереженням кісткової маси шляхом комбінованого лікування активними інгредієнтами, які можуть вживатись окремо, то винахід також пов'язаний і з комбінуванням окремих фармацевтичних сумішей у вигляді комплекту. Комплект складається з двох окремих фармацевтичних сумішей: сполука Формули 1 її проліки або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки або згаданих проліків і друга сполука, що описувалась вище. Комплект включає контейнер для розміщення окремих сполук, такий як наприклад пляшка або пакет з перегородкою, хоча сполуки також можуть зберігатись і в контейнері без перегородки. Як правило до комплекту входить інструкція щодо вживання окремих компонентів. Комплект особливо зручний в тих випадках, коли окремі компоненти вживаються в різних формах дозування (напр. оральна і парентеральна), через різні відрізки часу, або якщо за рішенням лікаря необхідно титрувати компоненти сполуки.

Прикладом подібного комплекту може бути так званий бульбашковий пакет. Бульбашкові пакети добре відомі в пакувальній промисловості і широко застосовуються для пакування єдиних форм дозування (таблетки, капсули і т.д.). Бульбашкові пакети складаються з листа відносно цупкого матеріалу покритого пластиковою, бажано прозорою плівкою. Під час пакування на пластиковій плівці робляться заглиблення. Заглиблення мають розміри і форму таблеток або капсул. Потім таблетки або капсули поміщаються в заглиблення і запечатуються цупким матеріалом. В результаті, таблетки або капсули опиняються в заглибинах між пластиковою плівкою і листом. Бажано, щоб цупкість листа була такою, щоб таблетки або капсули можна було легко вилучати натисканням на пластикову плівку в місці заглиблення розриваючи лист.

Може виникнути необхідність додати до комплекту пам'ятку, наприклад, напроти таблеток або капсул нанести числа, що вказують дату, коли слід приймати форму дозування. Іншим прикладом пам'ятки може бути календар надрукований на картці. Напр. Перший тиждень, Понеділок, Вівторок... і т.д. Другий тиждень, Понеділок, Вівторок,... «Щоденною дозою» може бути одна таблетка або капсула або декілька таблеток або капсул, що приймаються в певний день. Також сполука Формули 1 її проліки або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки або згаданих проліків може складатись з однієї таблетки або капсули, в той час як щоденна доза другої сполуки може складатись з декількох таблеток або капсул і навпаки. Про це слід нагадувати в пам'ятці.

Ще один специфічний комплект даного винаходу включає роздатчик призначений для розподілення щоденних доз у відповідності з графіком їх вживання. Бажано щоб роздатчик мав пам'ятку для ще більш ретельного додержання режиму. Прикладом такої пам'ятки може бути механічний лічильник, що відмічає кількість виданих доз. Ще одним прикладом пам'ятки може бути мікрочип пам'яті, що працює від батарейки і з'єднаний з монітором на рідких кристалах або пристроєм голосового нагадування, який, наприклад, зчитує дату, коли була прийнята остання щоденна доза та/або нагадує коли слід приймати наступну.

Сполуки даного винаходу окремо, або в комбінації один з одним чи з іншими сполуками вживаються в зручних Складах. Наступні приклади Складів є ілюстративними і не призначені для обмеження рамок даного винаходу.

В наступних рецептурах «активний інгредієнт» означає сполуку або сполуки даного винаходу.

Рецептура 1: Желатинові капсули

Великі желатинові капсули одержують використовуючи наступні компоненти:

Інгредієнт	Кількість (мг/капсулу)
Активний інгредієнт	0,25-100
Крохмаль, HF	0-650
Крохмаль у вигляді порошку	0-50
Рідкий силікон 350	0-15

Рецептури пігулок одержують використовуючи слідуєчі компоненти:

Рецептура 2: Пігулки

Інгредієнт	Кількість (мг/пігулці)
Активний інгредієнт	0,25-100

Целюлоза, мікрокристалічна	200-650
Діоксид кремнію	10-650
Стеаринова кислота	5-15

Компоненти змішували і формували в пігулки.

Альтернативно, пігулки з вмістом 0,25-100мг активного інгредієнту одержуються наступним чином:

Рецептура 3: Пігулки

Інгредієнт	Кількість (мг/пігулці)
Активний інгредієнт	0,25-100
Крохмаль	45
Целюлоза, мікрокристалічна	35
Полівінілпіролідон (у вигляді 10% водного розчину	4
Целюлози карбоксиметил натрію	4,5
Стеарат магнію	0,5
Тальк	1

Активний інгредієнт, крохмаль і целюлозу пропускали крізь сито №45 меш і змішували. Розчин полівінілпіролідону змішували з одержаним порошком і одержану суміш потім пропускали крізь сито №14 меш. Гранули, що утворилися сушили при 50-60°C і пропускали крізь сито №18 меш. Крохмаль карбоксиметил натрію, стеарат магнію і тальк пропускали крізь сито №60 меш і додавали до гранул, після чого, все змішували і одержану суміш завантажували в пігулкову машину для одержання пігулок.

Суспензії, що містять 0,25-100мг активного інгредієнту на кожен 5мл дозу одержували наступним шляхом:

Рецептура 4: Суспензії

Інгредієнт	Кількість (мг/5мл)
Активний інгредієнт	0,25-100мг
Целюлози карбоксиметилнатрію	50мг
Сироп	1,25мг
Розчин бензойної кислоти	0,10мг
Органолептичний коригент	q.v.
Барвник	q.v.
Очищена вода до	5мл

Активний інгредієнт пропускали крізь сито №45 меш і змішували з целюлози карбоксиметилнатрієм і сиропом до одержання рівномірної пасти. Розчин бензойної кислоти, органолептичний коригент і барвник розводили деякою кількістю води і додавали при перемішуванні. Потім додавали достатню кількість води до одержання потрібного об'єму.

Одержані аерозольні розчини вміщували слідуєчі інгредієнти:

III Рецепт 5: Аерозоль

Інгредієнт	Кількість (вагових %)
Активний інгредієнт	0,25
Етанол	25,75
Пропелант 22 (Хлордифторметан)	70,00

Активний інгредієнт змішували з етанолом і до суміші додавали порцію пропеланту 22, охолодженого до 30°C і поміщали в придатну посудину. Бажану кількість тоді поміщали в стальний контейнер і розводили достатньою кількістю пропеланту. Заряджений контейнер споряджали клапаном.

Супозиторії одержували наступним чином:

Рецептура 6: Супозиторії

Інгредієнт	Кількість (мг/супозиторії)
Активний інгредієнт	250
Гліцерида насичених жирних кислот	2000

Активний інгредієнт пропускали крізь сито № 60 меш і суспендували при нагріванні з гліцеридами насичених жирних кислот, використовуючи мінімальну температуру. Суміш виливали в супозиторні формочки вмістом 2г і охолоджували.

Внутрішньовенну рецептуру одержували наступним чином:

Рецептура 6: Внутрішньовенний розчин

Інгредієнт	Кількість
Активний інгредієнт	20мг
Ізотонічний салін	1000мл

Розчин, вище вказаних інгредієнтів, призначали пацієнту внутрішньовенно із швидкістю приблизно 1мл на хвилину.

Вище перерахований активний інгредієнт також може бути комбінованим.

Скорочення "Me", "Et", "iPr", "Tf", "Bu", "Ph", "EDC" та "Ac", що використовуються тут, означають "метил", "етил", "ізопропіл", "трифліл", "бутил", "феніл", "гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду" та "ацетил", відповідно.

ОСНОВНІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ МЕТОДИКИ

Якщо не вказано інше, всі реакції проводили в інертній атмосфері, такий як азот (N<sub>2</sub>).

ЯМР спектри знімали на спектрометрах Varian XL-300 (Varian Co., Palo Alto, California), Bruker AM-300



(Bruker Co., Billerica, Massachusetts) або Varian Unity 300 при температурі 23°C, для протонів при 300 або 400МГц і для атомів вуглецю при 75,4МГц. Хімічний зсув визначали в мільйонних частках відносно тетраметилсилану, як внутрішнього стандарту. Вигляд піків позначали наступним чином: с, синглет; д, дублет; т, триплет; к, кватет; м, мультиплет; шс, широкий синглет. Резонанс позначали як спроможність до обміну, що не проявляється в роздільних ЯМР експериментах, при додаванні декількох краплин D<sub>2</sub>O. Масспектри хімічної іонізації при атмосферному тиску (APCI) одержували на Fisonc Platform II Spectrometer. Масспектри хімічної іонізації одержували на приладі Hewlett-Packard 5989 (Hewlett-Packard Co., Palo Alto, California) (іонізація амонію, PBMS). Хоча спостерігалась інтенсивність хлор- або бром- вмісного іону, описувалась інтенсивність співвідношення (приблизно 3:1 для <sup>35</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl-вміщуючого іону і 1:1 для <sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br-вміщуючого іону) і інтенсивність тільки іону з найменшою масою.

Колонкова хроматографія проводилась на Baker Cilica Gel (40μm) (J.T. Baker, Phillipsburg, N.J.) або Cilica Gel 60 (EM Sciences, Gibbstown, N.J.) в скляній колонці під низьким тиском азоту. Радіальну хроматографію проводили використовуючи Chromatotron (Model 7924T, Harrison Research) і його різновиди, реагенти, що використовувались, одержувались з комерційних джерел. Диметилформамід, 2-пропанол, тетрагідрофуран і дихлорметан, що використовувались в реакціях в якості розчинників, були зневоднені і одержувались від Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin). Під терміном "концентрування" і "упарювання" слід розуміти видалення розчинника на роторному випаровувачі з водяним насосом при температурі менше ніж 45°C. Під умовами реакції "0-20°C" або "0-25°C" розуміється охолодження колби льодяною банею, яка потім прибирається і колба нагрівається до кімнатної температури протягом декількох годин. Під аббревіатурою "хв" і "г" розуміють "хвилини" і "години", відповідно.

#### Приклад 1

7-((4-Бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)гептанова кислота

Стадія А: Відновне амінування

7-(4-Бутилбензиламіно)гептанової кислоти метиловий естер. Розчин гідрохлориду 7-аміногептанової кислоти метилового естеру, одержували в Приготуванні 1, (1,12г, 5,9ммоль), 4-бутилбензальдегід (0,915г, 5,65ммоль) і триетиламін (0,83мл, 5,98ммоль) в 20мл MeOH перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після охолодження до 0°C, додавали NaBH<sub>4</sub> (0,342 г, 9,04 ммоль) і реакційну суміш перемішували 15 хвилин при кімнатній температурі. Суміш гасили 1:1 NaHCO<sub>3</sub>:H<sub>2</sub>O і MeOH видаляли під вакуумом. Одержаний залишок розводили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і органічний розчин промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували під вакуумом одержуючи вказану в заголовку Стадії А сполуку (1,4г). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,08-7,38 (м, 4H), 3,62 (с, 2H), 3,29 (с, 3H), 2,52-2,66 (м, 4H), 2,25 (т, 2H), 1,53-1,63 (м, 6H), 1,25-1,40 (м, 6H), 0,85 (т, 3H); МС 306 (M+1).

Стадія В: Одержання аміду

7-((4-Бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)гептанової кислоти метиловий естер.

Розчин 7-(4-бутилбензиламіно)гептанової кислоти метилового естеру одержаному в Прикладі 1, Стадія А (0,10г, 0,33ммоль), N,N-діізопропілетиламін (0,85г 0,66ммоль) і гідрохлорид піридин-3-сульфонілхлориду, одержували в Приготуванні 2, (0,070г, 0,33ммоль) в 3мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розводили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і органічний розчин промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували під вакуумом. Продукт очищали флеш хроматографією на силікагелі (10% EtOAc/гексан до 30% EtOAc/гексан) одержуючи вказану в заголовку Стадії В сполуку. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,01 (с, 1H), 8,75 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,41 (дд, 1H), 7,23 (м, 4H), 4,30 (с, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,08 (т, 2H), 2,55 (т, 2H), 2,19 (т, 2H), 1,10-1,58 (м, 12H), 0,87 (т, 3H); МС 447 (M+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

7-((4-Бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)гептанова кислота. Розчин 7-((4-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)гептанової кислоти метилового естеру одержаному в Прикладі 1, Стадія В (0,040г, 0,158ммоль), в 2мл MeOH і 0,5мл 2N NaOH перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш гасили 2N HCl і розводили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар промивали 1N HCl і водою, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували під вакуумом. Продукт очищали флеш хроматографією на силікагелі (2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> до 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) одержуючи вказану в заголовку сполуку (42мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,09 (с, 1H), 8,77 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,48 (дд, 1H), 7,09 (м, 4H), 4,32 (с, 2H), 3,12 (с, 2H), 2,55 (т, 2H), 2,25 (т, 2H), 1,12-1,58 (м, 12H), 0,88 (т, 3H); МС 431 (M-1).

Приклади 1a-1ap

Приклади 1a-1ap одержували з прийнятих вихідних матеріалів за методикою подібної до методу Прикладу 1, варіюючи, як вказано, час реакції, температуру і реагенти.

Приклад 1a

7-(Бензолсульфоніл-(4-бутилбензил)аміно)гептанова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (д, 2H), 7,51-7,59 (м, 3H), 7,11 (м, 4H), 4,28 (с, 2H), 3,07 (т, 2H), 2,57 (т, 2H), 2,24 (т, 2H), 1,51-1,59 (м, 2H), 1,44-1,49 (м, 2H), 1,27-1,35 (м, 4H), 1,08-1,15 (м, 4H), 0,91 (т, 3H); МС 430 (M-1).

Приклад 1b

3-(((1-Метил-1H-індол-3-ілметил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,93 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,01-7,37 (м, 9H), 6,77 (с, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,52 (с, 2H); МС 448 (M-1).

Приклад 1c

3-(((5-Фенілфуран-2-ілметил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (д, 1H), 7,22-7,34 (м, 12H), 6,42 (д, 1H), 6,17 (д, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 3,60 (с, 2H); МС 461 (M-1).

Приклад 1d

3-(((5-Бензилпіридин-2-ілметил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

Стадія А: Час реакції 3,5г при кімнатній температурі. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,97 (с, 1H), 8,71 (д, 11-

1), 8,15 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,04-7,34 (м, 10H), 4,54 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,50 (с, 2H); МС 486 (М-1).

Приклад 1е

3-(((4-Фенетилсульфанілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

Стадія А: Час реакції 4г при кімнатній температурі.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,00 (д, 1H), 7,50 (шс, 1H), 6,90-7,38 (м, 15H), 4,31 (с, 4H), 3,49 (с, 2H), 3,11 (т, 2H), 2,87 (т, 2H); МС 531 (М-1).

Приклад 1f

3-(((3-Гідрокси-4-пропоксибензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

Стадія А: Час реакції 3,5г при кімнатній температурі.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,95 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,13-7,23 (м, 2H), 6,94-7,00 (м, 2H), 6,55-6,68 (м, 3H), 4,55 (с, 2H), 4,31 (с, 2H), 3,95 (т, 2H), 3,52 (с, 2H), 1,78 (м, 2H), 0,99 (т, 3H).

Приклад 1q

3-(((4-Пентилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

Стадія А: Час реакції 3,5г при кімнатній температурі.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,98 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,14-7,26 (м, 2H), 6,95-7,05 (м, 6H), 4,35 (с, 4H), 3,54 (с, 2H), 2,54 (т, 2H), 1,56 (м, 2H), 1,29 (м, 4H), 0,88 (т, 3H); МС 465 (М-1).

Приклад 1h

3-(((4-Метилсульфамоїлбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

Стадія А: Час реакції 3,5г при кімнатній температурі.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,06 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,53-7,64 (м, 3H), 6,91-7,26 (м, 6H), 4,39 (с, 2H), 4,35 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,63 (с, 3H); МС 488 (М-1).

Приклад 1i

3-(((4-Ізопропоксибензил)НіРидин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

Стадія А: Час реакції 3,5г при кімнатній температурі.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,97 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,03 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 6,94-7,25 (м, 6H), 6,72 (м, 2H), 4,48 (м, 1H), 4,32 (м, 4H), 3,52 (с, 2H), 1,29 (т, 6H); МС 453 (М-1).

Приклад 1j

3-(((4-Хлортіофен-2-ілметил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

Стадія А: Час реакції 3,5г при кімнатній температурі.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,01 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,20-7,29 (м, 2H), 7,12 (д, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,42 (с, 2H), 3,60 (с, 2H); МС 435 (М-1).

Приклад 1k

3-(((4-Бутилбензил)-(4-нітробензолсульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,23 (м, 2H), 7,85 (м, 2H), 7,15-7,25 (м, 2H), 6,95-7,02 (м, 6H), 4,32 (м, 4H), 3,53 (с, 2H), 2,52 (м, 2H), 1,51 (м, 2H), 1,30 (м, 2H), 0,89 (т, 3H); МС 495 (М-1).

Приклад 1l

3-(((4-Бутилбензил)-(4-ціанобензолсульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,21 (д, 1H); 7,67-7,84 (м, 3H), 6,89-7,24 (м, 8H), 4,46 (с, 1H), 4,38 (с, 1H), 4,32 (м, 2H), 3,54 (с, 1H), 3,38 (с, 1H), 2,55 (м, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,33 (м, 2H), 1,29 (с, 1H), 0,89 (т, 3H); МС 475 (М-1).

Приклад 1m

3-(((4-Бутилбензил)-(3-фторбензолсульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,58 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 6,92-7,24 (м, 10H), 4,29 (м, 4H), 3,52 (д, 2H), 2,52 (д, 2H), 1,52 (м, 2H), 1,29 (м, 2H), 0,90 (м, 3H); МС 468 (М-1).

Приклад 1n

3-(((4-Бутилбензил)-(5-піридин-2-ілтіоФен-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

Стадія В: N,N-діізопропілетиламін заміняли на триетиламін.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81 (м, 2H), 7,17-7,27 (м, 6H), 6,94-7,16 (м, 6H), 4,29 (д, 4H), 3,55 (с, 2H), 2,54 (м, 2H), 1,54 (м, 2H), 1,31 (м, 2H), 0,91 (т, 3H); МС 533 (М-1).

Приклад 1o

3-(((4-Бутилбензил)-(толуол-4-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

Стадія В: N,N-діізопропілетиламін заміняли на триетиламін.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,71 (д, 2H), 7,24-7,29 (м, 2H), 7,11-7,19 (м, 2H), 6,87-7,01 (м, 2H), 4,26 (д, 4H), 3,52 (с, 2H), 2,55 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,54 (м, 2H), 1,32 (м, 2H), 0,91 (т, 3H); МС 464 (М-1).

Приклад 1p

3-(((2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,98 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,14-7,26 (м, 2H), 7,02 (д, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,72 (д, 1H), 6,59 (м, 2H), 4,35 (с, 2H), 4,25 (с, 2H), 4,20 (с, 4H), 3,55 (с, 2H); МС 453(М-1).

Приклад 1q

3-((Бензофуран-2-ілметил-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,05 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,11-7,42 (м, 9H), 6,44 (с, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,39 (с, 1H), 3,59 (с, 1H); МС 435 (М-1).

Приклад 1r

3-(((4-Бутилбензил)-(1-метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,58 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,99-7,26 (м, 8H), 4,33 (д, 4H), 3,65 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 2,54 (т, 2H), 1,54 (м, 2H), 1,32 (м, 2H), 0,91 (т, 3H); МС 454 (М-1).

Приклад 1s

3-(((4-Імідазол-1-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,45 (м, 1H), 9,44 (с, 1H), 9,03 (м, 1H), 8,91 (д, 1H), 8,19 (т, 1H), 8,04 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,61 (д, 2H), 7,53 (д, 2H), 7,11 (м, 4H), 4,70 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,33 (с, 2H); МС 461 (М-1).

Приклад 1t

3-(((Піридин-3-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,10 (с, 1H), 8,80 (м, 3H), 8,14 (д, 1H), 8,02 (д, 2H), 7,47 (м, 1H), 7,06-7,25 (м, 6H), 6,83 (с, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,41 (с, 2H); МС 473 (М-1).

Приклад 1u

3-(((Піридин-3-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,11 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,87 (с, 2H), 7,63 (д, 2H), 7,51 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,07-7,27 (м, 6H), 6,83 (с, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,41 (с, 2H).

Приклад 1v

3-(((1-Метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

Стадія В: N,N-діізопропілетиламін заміняли на триетиламін. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (с, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,07-7,25 (м, 6H), 6,88 (с, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,40 (с, 2H); МС 483 (М-1).

Приклад 1w

3-(((4-Диметиламінобензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

Стадія А: Час реакції 4г при кімнатній температурі.

Стадія В: N,N-діізопропілетиламін заміняли на триетиламін. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,09 (д, 1H), 7,09-7,16 (м, 2H), 6,93-6,99 (м, 7H), 6,65 (д, 2H), 5,36 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 2,89 (с, 6H); МС 438 (М-1).

Приклад 1x

3-(((4-Циклогексилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)фенокси)оцтова кислота

Стадія В: N,N-діізопропілетиламін заміняли на триетиламін. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,95 (с, 1H), 8,73 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,17 (т, 1H), 7,13 (д, 2H), 7,08 (д, 2H), 6,81 (д, 1H), 6,73 (д, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,34 (с, 4H), 2,43 (м, 1H), 1,81 (д, 4H), 1,37 (т, 4H), 1,23 (м, 1H); МС 495 (М+1), 493 (М-1).

Приклад 1y

3-(((3,5-Дихлорфенокси)етил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)фенокси)оцтова кислота

Стадія В: N,N-діізопропілетиламін заміняли на триетиламін. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,07 (с, 1H), 8,78 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 6,82-6,91 (м, 4H), 6,53 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,91 (т, 2H), 3,54 (т, 2H); МС 511 (М+1), 509 (М-1).

Приклад 1z

3-(((4-Диметиламінобензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)фенокси)оцтова кислота

Стадія В: N,N-діізопропілетиламін заміняли на триетиламін. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (с, 1H), 8,79 (м, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,16 (т, 1H), 6,94 (д, 2H), 6,81 (д, 2H), 6,64 (д, 2H), 6,49 (с, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,28 (с, 4H), 2,91 (с, 6H); МС 456 (М+1), 454 (М-1).

Приклад 1aa

3-(((4-трет-Бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)фенокси)оцтова кислота

Стадія В: N,N-діізопропілетиламін заміняли на триетиламін. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,95 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,15 (т, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,81 (д, 1H), 6,72 (д, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,35 (с, 4H) (1,27 (с, 9H); МС 469 (М+1), 467 (М-1).

Приклад 1ab

3-(((3-(3-Хлорфеніл)-пропіл)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)фенокси)оцтова кислота

Стадія В: N,N-діізопропілетиламін заміняли на триетиламін. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (с, 1H), 8,77 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,21 (м, 2H), 6,91 (с, 1H), 6,86 (м, 3H), 6,78 (с, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,31 (с, 2H), 3,15 (т, 2H), 2,43 (т, 2H), 1,68 (м, 2H); МС 475 (М+1), 473 (М-1).

Приклад 1ac

3-(((4-трет-Бутилбензил)-(1-метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)аміно)метил)фенокси)оцтова кислота

Стадія В: N,N-діізопропілетиламін заміняли на триетиламін. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (с, 1H), 7,08-7,31 (м, 6H), 6,70-6,78 (м, 3H), 4,54 (с, 2H), 4,35 (с, 4H), 3,68 (с, 3H), 1,27 (с, 9H); МС 469,9 (М-1).

Приклад 1ad

3-(((4-Циклогексилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

Стадія В: N,N-діізопропілетиламін заміняли на триетиламін. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (шс, 1H), 8,75 (шс, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,39 (шс, 1H), 6,97-7,25 (м, 8H), 4,36 (д, 4H), 3,54 (с, 2H), 2,44 (с, 1H), 1,72-1,82 (м, 4H), 1,24-1,36 (м, 5H); МС 476,9 (М-1).

Приклад 1ae

3-(((1-Метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-феноксибензил)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

Стадія В: N,N-діізопропілетиламін заміняли на триетиламін. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (с, 1H), 7,06-7,37 (м, 10H), 6,94 (д, 2H), 6,83 (д, 2H), 4,38 (с, 4H), 3,71 (с, 3H), 1,72-1,82 (м, 4H), 3,56 (с, 2H); МС 490 (М-1).

Приклад 1af

3-(((4-Феноксибензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,00 (шс, 1H), 8,76 (шс, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,41 (т, 1H), 7,35 (м, 1H), 6,86-7,32 (м, 10H), 6,84 (д, 2H), 4,37 (д, 4H), 3,54 (с, 2H); МС 487 (М-1).

Приклад 1ag

3-(((4-(2-Оксопіролідін-1-іл)бензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

Стадія В: N,N-діізопропілетиламін заміняли на триетиламін. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,06 (шс, 1H), 8,80 (шс, 1H), 8,14 (м, 1H), 7,47 (м, 1H), 6,96-7,26 (м, 7H), 4,28 (м, 4H), 3,78 (м, 2H), 3,35 (м, 2H), 2,59 (м, 2H), 2,11 (м, 2H); МС 478 (М-1).

Приклад 1ah

3-((Бензо[1,3]діоксол-5-ілметил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,14-7,20 (м, 2H), 7,00 (д, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,64 (т, 2H), 6,55 (д, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,54 (с, 2H); МС 439 (М-1).

Приклад 1ai

3-(((1-Метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-піримідин-5-ілбензил)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

Стадія В: N,N-діізопропілетиламін заміняли на триетиламін. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,18 (с, 1H), 8,91

(с, 2H), 7,05-7,54 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,55 (с, 2H); МС 476 (М-1).

Приклад 1aj

3-(((Піридин-3-сульфоніл)-(4-піримідин-5-ілбензил)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,17 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 7,57 (м, 4H), 7,45 (д, 2H), 7,05-7,16 (м, 5H), 4,48 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 3,45 (с, 2H).

Приклад 1ak

3-(((4-Піразин-2-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,18 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,83 (д, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,96 (д, 2H), 7,60 (м, 1H), 7,26 (д, 2H), 7,15 (м, 2H), 7,05 (м, 2H), 4,42 (с, 2H), 4,41 (с, 2H).

Приклад 1al

3-(((1-Метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,78 (д, 2H), 7,94 (д, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,22-7,03 (м, 6H), 6,87 (с, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,38 (с, 2H); МС 476 (М-1).

Приклад 1am

3-(((4-Бутилбензил)фенілметансульфоніламіно)метил)феніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31-6,96 (м, 13H), 4,13 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,60 (т, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,33 (м, 2H), 0,91 (т, 3H); МС 464 (М-1).

Приклад 1an

5-(3-((Піридин-3-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно)пропіл)тіоФен-2-карбонова кислота

Стадія А: Триетиламін заміняли на N,N-діізопропілетиламін. <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,18 (д, 1H), 8,82 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,73-7,20 (м, 8H), 6,60 (д, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,22 (т, 2H), 2,70 (т, 2H), 1,85-1,70 (м, 2H).

Приклад 2

3-(((2-(3-Хлорфенокси)етил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

Стадія А: Алкілювання

3-(((2-(3-Хлорфенокси)етил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтової кислоти метиловий естер. До розчину гідриду натрію (60% в мінеральному маслі, 0,016г, 0,3996ммоль) в 2мл ДМФА додавали 3-((піридин-3-сульфоніламіно)метил)феніл)оцтової кислоти метиловий естер (з Приготування 14, 0,096г, 0,333ммоль) при 0°C і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Після охолодження до 0°C додавали 1-(2-брометокси)-3-хлорбензол (з Приготування 29, 0,094г, 0,399ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. ДМФА видаляли під вакуумом. Залишок розводили EtOAc і органічний розчин промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували під вакуумом. Продукт очищали флеш хроматографією на силікагелі (2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> до 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) одержуючи вказану в заголовку Стадії А сполуку (0,025г). МС 475 (М+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(((2-(3-Хлорфенокси)етил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота. Розчин сполуки

Прикладу 2, Стадія А (0,025г, 0,053ммоль), в 2мл MeOH і 0,5мл 2N NaOH перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш гасили 2N HCl і розводили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар промивали 1N HCl і водою, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували під вакуумом. Продукт очищали флеш хроматографією на силікагелі (2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> до 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) одержуючи вказану в заголовку сполуку (20мг). <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (с, 1H), 8,77 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,08-7,27 (м, 5H), 6,89 (д, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,55 (д, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,95 (т, 2H), 3,59 (с, 4H); МС 495 (М-2).

Приклади 2a-2c

Сполуки Прикладів 2a-2c одержували з прийнятих вихідних матеріалів за способом подібним до способу Прикладу 2.

Приклад 2a

Транс-3-(((3-(335-Дихлорфеніл)аліл)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,08 (шс, 1H), 8,81 (шс, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,48 (шс, 1H), 7,12-7,28 (м, 4H), 6,98 (с, 2H), 6,19 (д, 1H), 5,86 (м, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,93 (д, 2H), 3,58 (с, 2H).

Приклад 2b

3-(((2-(3,5-Дихлорфенокси)етил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,96 (шс, 1H), 8,70 (шс, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,24-7,09 (м, 4H), 6,86 (с, 1H), 6,47 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 3,86 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,31 (м, 2H).

Приклад 2c

3-(((4-(1-Гідроксигексил)бензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (шс, 1H), 8,72 (шс, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,40 (шс, 1H), 7,16-6,99 (м, 7H), 6,81 (с, 1H), 4,57 (т, 1H), 4,29 (с, 4H), 3,43 (м, 2H), 1,70 (м, 1H), 1,61 (м, 1H), 1,32-1,16 (м, 8H), 0,82 (т, 3H).

Приклад 3

5-(3-((2-Бензилсульфанілетил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

Стадія А: Відновне амінування

5-(3-(2-Бензилсульфанілетиламіно)пропіл)тіофен-2-карбонової кислоти трет-бутиловий естер.

Стадію А виконували аналогічно до способу Стадії А, Приклад 1.

Стадія В: Одержання аміду

5-(3-((2-Бензилсульфанілетил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонової кислоти трет-бутиловий естер.

Стадію В виконували аналогічно до способу Стадії В, Приклад 1, за винятком триетиламіну, який використовували замість N,N-діізопропілетиламіну.

Стадія С: Гідроліз естеру

5-(3-((2-Бензилсульфанілетил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота•ТФК.

Розчин 5-(3-((2-бензилсульфаніл-етил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонової кислоти трет-бутилового естеру одержаного в Прикладі 3, Стадія В, (0,038г) в 1мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> охолоджували до 0°C і додавали 1мл ТФК. Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували 1г. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і ТФК

видаляли азеотропним випарюванням з додаванням  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до одержання вказаної в заголовку сполуки (46,3мг). МС 475 (М-1).

Сполуки Прикладів 3а-3і одержували з прийятних вихідних матеріалів за способом подібним до способу Прикладу 3, з вказаними змінами.

Приклад 3а

5-(3-((2-(3-Хлорфенілсульфаніл)етил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,93 (с, 1H), 8,78 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,19-7,28 (м, 3H), 6,87 (с, 1H), 3,16-3,35 (м, 6H), 2,87 (т, 2H), 1,89 (т, 2H); МС 497,499 (М+).

Приклад 3b

(3-(((Піридин-3-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно)метил)фенокси)оцтова кислота•2ТФК

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,40 (шс, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,28 (м, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,78 (м, 2H), 7,68 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,24 (м, 3H), 7,12 (т, 1H), 6,77 (м, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,34 (с, 2H); МС 494 (М-1).

Приклад 3с

(3-(((Піридин-3-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно)метил)фенокси)оцтова кислота•2HCl

ТФК сіль перетворювали у HCl сіль, перемішуючи з 2 еквівалентами 1N HCl з наступним видаленням води і висушуванням під вакуумом.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,00 (д, 2H), 8,78 (д, 1H), 8,25 (д, 2H), 8,08 (т, 1H), 7,60 (т, 1H), 7,42 (м, 3H), 7,11 (м, 1H), 6,81 (д, 1H), 6,72 (м, 3H), 4,65 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,49 (с, 2H).

Приклад 3d

(3-(((1-Метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно)метил)фенокси)оцтова кислота•2ТФК

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,93 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,76 (д, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,26 (д, 2H), 7,09 (т, 1H), 6,75 (д, 2H), 6,68 (с, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,41 (с, 2H), 4,35 (с, 2H), 3,76 (с, 3H); МС 498 (М+).

Приклад 3е

(3-(((Піридин-3-сульфоніл)-(4-піридин-2-ілбензил)аміно)метил)фенокси)оцтова кислота•HCl

На Стадії А не використовували триетиламін. ТФК сіль перетворювали у HCl сіль, перемішуючи з 2 еквівалентами 1N HCl з наступним видаленням води і висушуванням під вакуумом. МС 490 (М+1), 488 (М-1).

Приклад 3f

(3-(((1-Метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-піридин-2-ілбензил)аміно)метил)фенокси)-оцтова кислота•HCl

На Стадії А не використовували триетиламін. ТФК сіль перетворювали у HCl сіль, перемішуючи з 2 еквівалентами 1N HCl з наступним видаленням води і висушуванням під вакуумом. МС 493 (М+1), 491 (М-1).

Приклад 3g

(3-(((Піридин-3-сульфоніл)-(4-піридин-3-ілбензил)аміно)метил)фенокси)оцтова кислота•HCl

На Стадії А не використовували триетиламін. ТФК сіль перетворювали у HCl сіль, перемішуючи з 2 еквівалентами 1N HCl з наступним видаленням води і висушуванням під вакуумом. МС 490 (М+1), 488 (М-1).

Приклад 3h

(3-(((1-Метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-піридин-3-ілбензил)аміно)метил)-фенокси)оцтова кислота•HCl

На Стадії А не використовували триетиламін. ТФК сіль перетворювали у HCl сіль, перемішуючи з 2 еквівалентами 1N HCl з наступним видаленням води і висушуванням під вакуумом. МС 493 (М+1), 491 (М-1).

Приклад 3і

(3-(((Піридин-3-сульфоніл)-(4-піридин-4-ілбензил)аміно)метил)фенокси)оцтова кислота•HCl

На Стадії А не використовували триетиламін. ТФК сіль перетворювали у HCl сіль, перемішуючи з 2 еквівалентами 1N HCl з наступним видаленням води і висушуванням під вакуумом. МС 490 (М+1), 488 (М-1).

Приклад 4

5-(3-((3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

Стадія А: Одержання сульфонаміду

5-(3-((3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонової метилового естеру.

Розчин 5-(3-(3-(3-хлорфеніл)пропіламіно)пропіл)тіофен-2-карбонової кислоти метилового естеру (з Приготування 8, 0,0855г, 0,243ммоль), триетиламін (0,0541г, 0,534ммоль) і гідрохлорид піридин-3-сульфонілхлориду (з Приготування 2, 0,0572г, 0,267ммоль) в 10мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  об'єднували при 0°C і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Органічний розчин промивали водою, насиченим  $\text{NaHCO}_3$  і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували під вакуумом одержуючи вказану в заголовку Стадії А сполуку, у вигляді масла. МС 494 (М+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

5-(3-((3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота.

Розчин 5-(3-((3-(3-хлорфеніл)пропіл)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонової кислоти метилового естеру одержаного в Прикладі 4, Стадія А (0,119г, 0,241ммоль), в 5мл EtOH і 0,72мл 1N NaOH перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш підкислювали до pH 6,2 і шари розділяли. Органічний розчин промивали водою, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували під вакуумом одержуючи вказану в заголовку сполуку (16мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,00 (д, 1H, J=8), 7,70 (д, 1H, J=4), 7,30-7,60 (м, 6H), 6,75 (д, 1H, J=4), 3,20 (м, 4H), 2,95 (т, 2H, J=7), 2,60 (т, 2H, J=7), 1,70-2,00 (м, 4H); МС 478 (М+1), 476 (М-1).

Приклади 4а-4h

Сполуки Прикладів 4а-4h одержували з прийятних вихідних матеріалів за способом подібним до

способу Прикладу 4.

Приклад 4а

5-(3-((3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-(4-метоксибензолсульфоніл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70 (д, 1H, J=7), 7,00-7,40 (м, 8H), 6,80 (д, 1H, J=4), 3,89 (с, 3H), 3,10 (м, 4H), 2,95 (т, 2H, J=7), 2,50 (т, 2H, J=7), 1,70-2,00 (м, 2H); МС 508 (M+1), 506 (M-1).

Приклад 4b

5-(3-((Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніл)-(3-(3-хлорфеніл)пропіл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,00-7,70 (м, 8H), 6,70 (д, 1H, J=4), 3,05 (м, 4H), 2,90 (т, 2H, J=7), 2,54 (т, 2H, J=7), 1,72-1,92 (м, 2H); МС 536 (M+), 535 (M-1).

Приклад 4с

5-(3-(Бензолсульфоніл-(3-(3-хлорфеніл)пропіл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,70-7,92 (м, 11H), 3,26 (м, 4H), 3,05 (м, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 1,70 (м, 2H); МС 578 (M+1), 576 (M-1).

Приклад 4d

5-(3-((3-(3-Хлорфеніл)пропіл)фенілметансульфоніламіно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (д, 1H, J=4), 7,00-7,40 (м, 9H), 6,85 (д, 1H, J=4), 3,00 (м, 4H), 2,60 (м, 2H), 2,40 (м, 2H), 1,60-1,80 (м, 2H); МС 490 (M-1).

Приклад 4е

5-(3-((3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)пропіл)фуран-2-карбонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,00 (м, 1H), 8,70 (м, 1H), 8,00 (д, 1H, J=6), 7,50 (м, 1H), 6,80-7,04 (м, 6H), 3,20 (м, 4H), 2,78 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 1,62-2,00 (м, 4H); МС 463 (M+1), 461 (M-1).

Приклад 4f

5-(3-((3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-(нафтален-2-сульфоніл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,40 (д, 1H, J=2), 7,00-8,00 (м, 11H), 6,80 (д, 1H, J=4), 3,20 (м, 4H), 2,82 (т, 2H, J=7), 2,60 (т, 2H, J=7), 1,80-2,00 (м, 2H); МС 528,9 (M+1).

Приклад 4g

5-(3-((3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-(нафтален-1-сульфоніл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (д, 1H, J=5), 6,95-8,22 (м, 11H), 6,70 (д, 1H, J=4), 3,20 (м, 4H), 2,40 (т, 2H, J=7), 1,72-1,95 (м, 4H); МС 528,9 (M+1).

Приклад 4h

5-(3-((2-Ацетиламіно-4-метилтіазол-5-сульфоніл)-(3-(3-хлорфеніл)пропіл)аміно)пропіл)-тіофен-2-карбонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61 (д, 1H, J=4), 7,00-7,30 (м, 4H), 3,60 (д, 1H, J=3,8), 2,80 (т, 2H, J=7,0), 2,60 (т, 2H, J=6,8), 2,40 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,70-2,00 (м, 4H); МС 556 (M+1), 554 (M-1).

Приклад 5

5-(3-((3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-(піридин-3-карбоніл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

Стадія А: Одержання амідів

5-(3-((3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-(піридин-3-карбоніл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонової кислоти метиловий естер.

Розчин 5-(3-(3-(3-хлорфеніл)пропіламіно)пропіл)тіофен-2-карбонової кислоти метилового естеру (з Приготування 8, 0,075г, 0,213ммоль), DCC (0,0483г 0,234ммоль) і нікотинову кислоту (0,0289г, 0,234ммоль) в 10мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли в 15мл EtOAc і не розчинний залишок видаляли фільтруванням. Органічний розчин промивали водою потім насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували під вакуумом одержуючи вказану в заголовку Стадії А сполуку, у вигляді масла (113мг). МС 457 (M+).

Стадія В: Гідроліз естеру

Стадію В виконували аналогічно до способу Стадії В, Приклад 4. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (д, 1H, J=8), 6,80-7,70 (м, 8H), 6,60 (д, 1H, J=4), 3,25 (м, 4H), 2,80 (м, 2H), 2,45 (м, 2H), 1,60-2,05 (м, 4H); МС 443 (M+1), 441 (M-1).

Приклади 5а-5b

Сполуки Прикладів 5а-5b одержували з прийнятих вихідних матеріалів за способом подібним до способу Прикладу 5.

Приклад 5а

5-(3-((3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-(піридин-2-іацетил)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (м, 1H), 7,00-7,80 (м, 8H), 6,60 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,32 (м, 4H), 2,72 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 1,70-2,00 (м, 4H); МС 457 (M+1), 455 (M-1).

Приклад 5b

5-(3-((3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-(піридин-3-іацетил)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60-7,80 (м, 2H), 7,00-7,50 (м, 7H), 6,70 (д, 1H, J=4), 3,60 (с, 2H), 3,10-3,40 (м, 4H), 2,80 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 1,70-2,00 (м, 4H); МС 457 (M+1), 455 (M-1).

Приклад 6

5-(3-((2-Хлорбензолсульфоніл)-(3-(3-хлорфеніл)пропіл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

Стадія А: Одержання амідів

5-(3-((2-Хлорбензолсульфоніл)-(3-(3-хлорфеніл)пропіл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонової кислоти трет-бутиловий естер.

Одержували готовий розчин 5-(3-(3-(3-хлорфеніл)пропіламіно)пропіл)тіофен-2-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (з Приготування 9, 0,10г, 0,254ммоль) в 10мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і додавали 1мл розчину (0,010г, 0,0254ммоль) до 4мл флакончику. До цього розчину додавали триетиламін (0,78мл, 0,056ммоль) і 2-хлорбензолсульфонілхлорид (0,0059г, 0,028ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і розводили 2мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний розчин промивали 3мл 5,5% водного розчину

HCl (2 рази) і 3мл насиченого розчину бікарбонату (2 рази). Органічний шар сушили над  $MgSO_4$  і концентрували до одержання вказаної в заголовку Стадії А сполуки (10мг).

Стадія В: Гідроліз естеру

5-(3-((2-Хлорбензолсульфоніл)-(3-(3-хлорфеніл)пропіл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота.

Розчин 5-(3-((2-хлорбензолсульфоніл)-(3-(3-хлорфеніл)пропіл)аміно)пропіл)-тіофен-2-карбонової кислоти трет-бутилового естеру одержаного в Прикладі 6, Стадія А (0,010г, 0,010ммоль) в 4N HCl в 1,4-діоксані (3мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Крізь реакційну суміш пропускали HCl (г) визначаючи завершення реакції за тонкошаровою хроматографією. Реакційну суміш концентрували під вакуумом. Одержаний органічний залишок піддавали азеотропуванню з  $CCl_4$  до одержання порошку (5мг).  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,00 (д, 1H, J=4), 7,00-7,72 (м, 8H), 6,75 (д, 1H, J=4), 3,20-3,40 (м, 4H), 2,81 (м, 2H), 2,52 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,20 (м, 2H); МС 509,9 (M-1).

Приклади 6а-6j

Сполуки Прикладів 6а-6j одержували з прийнятих вихідних матеріалів за способом подібним до способу Прикладу 6.

Приклад 6а

5-(3-((3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-(2,5-диметилбензолсульфоніл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,70 (д, 1H, J=7), 7,00-7,40 (м, 7H), 6,80 (д, 1H, J=4), 3,32 (м, 4H), 2,50 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 1,84 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,22 (м, 2H); МС 506,1 (M+1), 504,1 (M-1).

Приклад 6b

5-(3-((3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-(2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-6-сульфоніл)аміно)-пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,80-7,92 (м, 9H), 3,20 (м, 4H), 2,80 (м, 2H), 1,75-2,00 (м, 4H), 1,20 (м, 2H); МС 594,0 (M-1+Cl).

Приклад 6с

5-(3-((4-(2-Карбоксибензоїламіно)бутан-1-сульфоніл)-(3-(3-хлорфеніл)пропіл)аміно)-пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,70 (д, 1H, J=6), 7,62 (д, 1H, J=4), 7,55 (д, 1H, J=8), 7,45-7,20 (м, 6H), 6,80-6,90 (м, 10H), 3,22 (м, 4H), 2,70 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 1,80-2,00 (м, 4H), 1,22 (м, 2H); МС 620,1 (M-1).

Приклад 6d

5-(3-((3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-(4-(3,5-діоксо-4,5-дигідро-3H-[1,2,4]триазин-2-іл)-бензолсульфоніл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,60-7,92 (м, 4H), 6,80 (м, 7H), 3,22 (м, 4H), 2,80 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 1,22 (м, 2H); МС 587,1 (M-1).

Приклад 6е

5-(3-((3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-(2-метоксикарбонілбензолсульфоніл)аіціно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,75 (д, 1H, J=4), 7,00-7,70 (м, 8H), 6,85 (д, 1H, J=4), 3,90 (с, 3H), 3,31 (м, 4H), 2,70 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 1,82-2,00 (м, 4H), 1,20 (м, 2H); МС 534,1 (M-1).

Приклад 6f

5-(3-((4-Бромбензолсульфоніл)-(3-(3-хлорфеніл)пропіл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,75 (д, 1H, J=4), 7,00-7,70 (м, 8H), 6,80 (д, 1H, J=4), 3,10 (м, 4H), 2,86 (м, 2H), 2,55 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,80 (м, 2H); МС 557,9 (M+1), 555,9 (M-1).

Приклад 6g

5-(3-((3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-(4-(1,1-диметилпропіл)бензолсульфоніл)аміно)пропіл)-тіофен-2-карбонова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,95 (д, 1H, J=4), 7,00-7,80 (м, 8H), 6,80 (д, 1H, J=4), 3,20 (м, 4H), 2,80 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 1,30 (с, 3H), 1,70-1,90 (м, 4H), 1,55 (м, 2H), 0,60 (т, 3H, J=7); МС 548 (M+1).

Приклад 6h

5-(3-((3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-(3,5-диметилізоксазол-4-сульфоніл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,95-7,40 (м, 4H), 6,80 (д, 1H, J=8), 6,75 (д, 1H, J=8), 2,91 (м, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,40 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,72-1,92 (м, 4H), 1,20 (м, 2H); МС 495 (M-1).

Приклад 6і

5-(3-((3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-(2,5-диметоксибензолсульфоніл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,70 (д, 1H, J=4), 7,00-7,50 (м, 7H), 6,80 (д, 1H, J=4), 4,00 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,25 (м, 4H), 2,85 (м, 2H), 2,52 (м, 2H), 1,70-2,00 (м, 2H); МС 538,1 (M+1), 536,1 (M-1).

Приклад 6j

5-(3-((3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-(2-фторбензолсульфоніл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

$^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,00-8,00 (м, 9H), 6,80 (д, 1H, J=7,2), 3,30 (м, 4H), 2,85 (м, 2H), 2,55 (м, 2H), 1,70-2,00 (м, 4H), 1,20 (м, 2H); МС 494,1 (M-1).

Приклад 7

5-(3-(1-(3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-3-етилуреїдо)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

Стадія А: Приєднання ізоціанату

5-(3-(1-(3-(3-Хлофеніл)-пропіл)-3-етилуоеїдо)пропіл)тіофен-2-карбонової кислоти трет-бутиловий естер.

Одержували готовий розчин 5-(3-(3-(3-хлорфеніл)пропіламіно)пропіл)-тіофен-2-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (з Приготування 9, 0,10г, 0,254ммоль) в 10мл  $CH_2Cl_2$  і додавали 1мл (0,010г, 0,0254ммоль) до 4мл флакончику. Додавали триетиламін (0,7мл, 0,051ммоль) і етилізоціанат (0,004г, 0,051ммоль) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин розводили 2мл  $CH_2Cl_2$ . Органічний розчин промивали 3мл 5,5% водного розчину HCl (2 рази) після чого 3мл насиченого розчину бікарбонату (2 рази). Органічний шар сушили над  $MgSO_4$  і концентрували до одержання вказаної в заголовку Стадії А сполуки (10мг).

Стадія В: Гідроліз естеру

Стадію В виконували за способом аналогічним до способу Стадії В, Приклад 6. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70 (д, 1H, J=4), 7,00-7,40 (м, 4H), 6,80 (д, 1H, J=4), 3,20 (м, 6H), 2,80 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 1,80-2,00 (м, 4H), 1,05 (т, 3H, J=7); МС 409,1 (M+1), 407,1 (M-1).

Приклади 7a-7j

Сполуки Прикладів 7a-7j одержували з прийнятих вихідних матеріалів за способом подібним до способу Прикладу 7.

Приклад 7a

5-(3-(1-(3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-3-ізопропілуреїдо)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70 (д, 1H, J=4), 7,00-7,40 (м, 4H), 6,80 (д, 1H, J=4), 3,20 (м, 4H), 2,85 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 1,75-2,00 (м, 4H), 1,05 (д, 6H, J=7); МС 423,1 (M+1), 421,1 (M-1).

Приклад 7b

5-(3-(1-(3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-3-фенілуреїдо)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (д, 1H, J=7), 7,00-7,50 (м, 9H), 6,80 (д, 1H, J=4), 3,20 (м, 4H), 2,90 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 1,80-2,00 (м, 4H); МС 457,1 (M+1), 455,2 (M-1).

Приклад 7c

5-(3-(1-(3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-3-(3,4-дихлорфеніл)уреїдо)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,80-7,60 (м, 9H), 3,20 (м, 4H), 2,90 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 1,86-2,00 (м, 4H); МС 527,0 (M+1), 525,0 (M-1).

134

Приклад 7d

5-(3-(1-(3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-3-пропілуреїдо)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70 (д, 1H, J=4), 7,00-7,30 (м, 4H), 6,80 (д, 1H, J=4), 3,20-3,30 (м, 5H), 2,95 (т, 2H, J=7), 2,60 (т, 2H, J=7), 1,70-2,00 (м, 4H), 0,95 (т, 3H, J=7); МС 423 (M+1), 421 (M-1).

Приклад 7e

5-(3-(3-(4-Хлорфеніл)-1-(3-(3-хлорфеніл)пропіл)уреїдо)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70 (д, 1H, J=4), 7,00-7,30 (м, 8H), 6,80 (д, 1H, J=4), 3,22 (м, 4H), 2,90 (м, 2H), 2,65 (м, 2H), 1,69-2,02 (м, 4H); МС 491 (M+1), 489 (M-1).

Приклад 7f

5-(3-(1-(3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-3-(2,3-дихлорфеніл)уреїдо)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70 (шс, 1H), 7,00-7,30 (м, 7H), 6,80 (шс, 1H), 3,20 (м, 4H), 2,80 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 1,75-2,00 (м, 4H); МС 527 (M+1), 525,1 (M-1).

Приклад 7g

5-(3-(1-(3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-3-(3,5-дихлорфеніл)уреїдо)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70 (д, 1H, J=4), 7,00-7,30 (м, 7H), 6,80 (д, 1H, J=4), 3,20 (м, 4H), 2,80 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 1,70-2,00 (м, 4H); МС 527,1 (M+1), 525,1 (M-1).

Приклад 7h

5-(3-(1-(3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-3-(2,6-дифторфеніл)уреїдо)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70 (д, 1H, J=4), 7,00-7,30 (м, 7H), 6,80 (д, 1H, J=4), 3,20 (м, 4H), 2,86 (м, 2H), 2,65 (м, 2H), 1,73-1,95 (м, 4H); МС 493,1 (M+1), 491,1 (M-1).

Приклад 7i

5-(3-(1-(3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-3-(4-фторфеніл)уреїдо)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70 (шс, 1H), 7,00-7,60 (м, 8H), 6,80 (шс, 1H), 3,30 (м, 4H), 2,90 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 1,80-2,00 (м, 4H); МС 475,1 (M+1), 473,1 (M-1).

Приклад 7j

5-(3-(3-Бутил-1-(3-(3-хлорфеніл)пропіл)уреїдо)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70 (шс, 1H), 7,00-7,20 (м, 4H), 6,80 (шс, 1H), 3,20 (м, 6H), 2,90 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 1,70-2,00 (м, 4H), 0,95 (т, 3H, J=6,8); МС 437,2 (M+1), 435,2 (M-1).

Приклад 8

5-(3-((3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-піролідин-1-карбоніл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

Стадія А: Одержання аміду

5-(3-(1-(3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-3-етилуреїдо)пропіл)тіофен-2-карбонової кислоти трет-бутиловий естер.

Одержували готовий розчин 5-(3-(3-(3-хлорфеніл)пропіламіно)пропіл)-тіофен-2-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (з Приготування 9, 0,10г, 0,254ммоль) в 10мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і додавали 1мл (0,010г, 0,0254ммоль) до 4мл флакончику. Додавали триетиламін (0,7мл, 0,051ммоль) і етилізотиоціанат (0,004г, 0,051ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводили 2мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і органічний розчин промивали 3мл 5,5% водного розчину HCl (2 рази) і потім 3мл насиченого розчину бікарбонату (2 рази). Органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували до одержання вказаної в заголовку Стадії А сполуки (10мг).

Стадія В: Гідроліз естеру

Стадію В виконували за способом аналогічним до способу Стадії В, Приклад 6. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70 (д, 1H, J=4), 7,00-7,40 (м, 4H), 6,80 (д, 1H, J=4), 3,20 (м, 8H), 2,80 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 1,70-2,00 (м, 8H), 1,20 (м, 4H); МС 435,1 (M+1), 433,2 (M-1).

Приклади 8a-8c

Сполуки Прикладів 8a-8c одержували з прийнятих вихідних матеріалів за способом подібним до способу Прикладу 8.

Приклад 8a

5-(3-((3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-(морфолін-4-карбоніл)аміно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 (д, 1H, J=4), 7,00-7,40 (м, 4H), 6,80 (д, 1H, J=4), 3,60 (м, 4H), 3,00-3,20 (м, 8H), 2,80 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 1,70-2,00 (м, 4H); МС 451,1 (M+1), 449,2 (M-1).

Приклад 8b 5-(3-((3-(3-Хлорфеніл)пропіл)-ізопропоксикарбоніламіно)пропіл)тіофен-2-карбонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,70 (д, 1H, J=4), 7,00-7,30 (м, 4H), 6,80 (д, 1H, J=4), 3,20 (м, 4H), 2,80 (т, 2H),



J=6,7), 2,60 (т, 2H, J=6,7), 1,80-2,00 (м, 4H), 1,01 (д, 6H); МС 424 (M+1), 422 (M-1).

Приклад 8с

5-(3-((3-Хлорфеніл)пропіл)-пропоксикарбоніламіно)пропілтіофен-2-карбонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70 (шс, 1H), 7,00-7,30 (м, 4H), 6,80 (шс, 1H), 4,00 (т, 2H, J=6,8), 3,30 (м, 4H), 2,80 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 1,40-2,00 (м, 6H), 0,90 (т, 3H, J=7); МС 424 (M+1), 422,2 (M-1).

Приклад 9

(3-(((4-Бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

Стадія А: Відновне амінування

(3-(((4-Бутилбензиламіно)метил)феніл)оцтової кислоти метиловий естер.

Розчин 4-бутилбензиламіну (з Приготування 15, 0,918г, 6ммоль) в MeOH додавали до 4N HCl в діоксані (0,75мл, 3ммоль) і потім додавали (3-формілфеніл)оцтової кислоти метиловий естер (з Приготування 13, 0,534г, 3,0ммоль). Додавали NaCNBH<sub>3</sub> (0,194мл, 3ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розводили EtOAc і додавали 2N NaOH. Органічний розчин сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували під вакуумом. Продукт очищали за допомогою флеш хроматографії (50% гексан, 50% EtOAc, 0,1% Et<sub>3</sub>N) одержуючи вказану в заголовку Стадії А сполуку. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,08-7,38 (м, 8H), 3,75 (с, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,62 (с, 2H), 2,61 (т, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,37 (м, 2H), 0,92 (т, 3H); МС 326 (M+1).

Стадія В: Одержання аміду

(3-(((4-Бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оїтової кислоти метиловий естер.

Стадію В виконували за способом аналогічним до способу Стадії В Прикладу 1, одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Стадія С: Пдроліз естеру

(3-(((4-Бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота.

Стадію С виконували за способом аналогічним до способу Стадії С, Приклад 1, одержуючи вказану в заголовку сполуку. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,99 (шс, 1H), 8,74 (шс, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,36 (шс, 1H), 7,20-7,25 (м, 2H), 6,95-7,19 (м, 6H), 4,33 (с, 4H), 3,354 (с, 2H), 2,54 (м, 2H), 1,54 (м, 2H), 1,32 (м, 2H), 0,91 (т, 3H).

Приклади 9а-9д

Сполуки Прикладів 9а-9д одержували з прийнятних вихідних матеріалів за способом подібним до способу Прикладу 9.

Приклад 9а

(3-((Бензолсульфоніл-(4-бутилбензил)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (д, 2H), 7,46-7,58 (м, 3H), 7,24 (с, 1H), 7,14 (м, 2H), 6,86-6,98 (м, 5H), 4,29 (д, 4H), 3,51 (с, 2H), 2,52 (т, 2H), 1,53 (м, 2H), 1,30 (м, 2H), 0,90 (т, 2H); МС 450 (M-1).

Приклад 9б

(3-(((4-Бутилбензил)-(тіофен-2-сульфоніл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (м, 2H), 7,16 (м, 2H), 6,89-7,14 (м, 7H), 4,27 (д, 4H), 3,52 (с, 2H), 2,49 (т, 2H), 1,51 (м, 2H), 1,29 (м, 2H), 0,88 (т, 2H); МС 456 (M-1).

Приклад 9с

(3-(((4-Ацетиламінобензолсульфоніл)-(4-бутилбензил)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 (м, 2H), 7,49 (д, 2H), 7,06-7,23 (м, 6H), 6,91 (д, 1H), 6,68 (с, 1H), 4,30 (д, 4H), 3,44 (с, 2H), 2,54 (т, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,54 (м, 2H), 1,29 (м, 2H), 0,89 (т, 2H); МС 507 (M-1).

Приклад 9д

(3-(((Бензо[1,2,5]оксадіазол-4-сульфоніл)-(4-бутилбензил)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,94 (д, 1H), 7,88 (д, 2H), 7,36 (т, 1H), 7,07 (с, 2H), 6,90-6,96 (м, 6H), 5,3 (д, 4H), 3,46 (с, 2H), 2,46 (т, 2H), 1,47 (м, 2H), 1,26 (м, 2H), 0,88 (т, 2H); МС 4,92 (M-1).

Приклад 10

(3-(((1-Метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно)метил)фенікси)-оцтова кислота•HCl

Стадія А: Відновне амінування

(3-(((4-Піримідин-2-ілбензиламіно)метил)фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Стадію А виконували за способом аналогічним до способу Стадії А Прикладу 1.

Стадія В: Одержання аміду

(3-(((1-Метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно)метил)фенокси)-оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Стадію В виконували за способом аналогічним до способу Стадії В, Приклад 1, використовуючи в якості основи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну.

Стадія С: Гідроліз естеру

(3-(((1-Метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно)метил)фенікси)-оцтова кислота•HCl.

Розчин (3-(((1-метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно)метил)фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру одержаному в Прикладі 10, Стадія В (0,094г, 0,17ммоль) в 1N HCl в діетиловому етері перемішували 20 хвилин до утворення осаду. До суміші додавали 1мл води і 1мл діоксану і реакційну суміш перемішували 3 години. Розчинник видалляли під вакуумом, азетропували з етанолом до одержання вказаної в заголовку сполуки, у вигляді твердої речовини (54мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,09 (м, 2H), 8,95 (шс, 1H), 8,24 (д, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,13 (м, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,76 (д, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,92 (с, 3H); МС 494 (M+1).

Приклади 11а-11z, 12а-12z

Сполуки Прикладів 11а-11z, 12а-12z одержували з прийнятних вихідних матеріалів за способом подібним до способу Прикладу 1, варіюючи час реакції, температуру і реагенти, як вказано.

Приклад 11а

3-(3-[[Бензолсульфоніл-(4-піразин-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Відновне амінування

3-{3-[(4-піразин-2-ілбензиламіно)метил]феніл}пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з гідрохлориду 3-(3-амінометилфеніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Приготування 44, і 4-піразин-2-іл-бензальдегіду, Приготування 27, використовуючи спосіб описаний в Прикладі 1, Стадія А, окрім того, що імін утворювався в MeOH при кип'ятінні протягом 2г. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,01 (с, 1H), 8,62 (дд, 1H), 8,49 (д, 1H), 7,98 (д, 2H), 7,66 (м, 1H), 7,54-7,43 (м, 3H), 7,24 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,94 (т, 2H), 2,63 (т, 2H); МС 362 (M+1).

Стадія В: Одержання аміду

3-(3-[[Бензолсульфоніл-(4-піразин-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували з 3-{3-[(4-піразин-2-ілбензиламіно)метил]феніл}пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А, і бензолсульфонілхлориду слідуєчи способу описаному в Прикладі 1, Стадія В, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (с, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,50 (д, 1H), 7,87 (м, 4H), 7,63 (м, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,17 (д, 2H), 7,12 (м, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 6,78 (с, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 2,78 (т, 2H), 2,47 (т, 2H); МС 502 (M+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

3-(3-[[Бензолсульфоніл-(4-піразин-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуєчи способу описаному в Прикладі 1, Стадія, С з 3-(3-[[бензолсульфоніл-(4-піразин-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія В. МС 486 (M-1).

Приклад 11b

3-(3-[[Бензолсульфоніл-(4-піридин-3-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Відновне амінування

3-{3-[(4-піридин-3-ілбензиламіно)метил]феніл}пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з гідрохлориду 3-(3-амінометилфеніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Приготування 44, і 4-піридин-3-ілбензальдегіду, Приготування 23, використовуючи спосіб описаний в Прикладі 1, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,81 (д, 1H), 8,55 (дд, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,53 (д, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,33 (м, 1H), 7,26-7,18 (м, 3H), 7,07 (д, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 2,92 (т, 2H), 2,61 (т, 2H); МС 361 (M+1).

Стадія В: Одержання аміду

3-(3-[[Бензолсульфоніл-(4-піридин-3-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували з 3-{3-[(4-піридин-3-ілбензиламіно)метил]феніл}пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А, і бензолсульфонілхлориду слідуєчи способу описаному в Прикладі 1, Стадія В, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 7,87 (м, 3H), 7,61 (м, 1H), 7,54 (м, 2H), 7,40 (м, 3H), 7,18 (м, 3H), 7,03 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,79 (т, 2H), 2,48 (т, 2H); МС 501 (M+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

3-(3-[[Бензолсульфоніл-(4-піридин-3-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуєчи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-[[бензолсульфоніл-(4-піридин-3-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,14 (с, 1H), 8,63 (д, 1H), 8,46 (д, 1H), 7,90 (м, 3H), 7,63 (м, 3H), 7,40 (д, 2H), 7,22 (м, 2H), 6,91 (м, 3H), 6,75 (д, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 2,81 (т, 2H), 2,56 (т, 2H); МС 485 (M-1).

Приклад 11c

7-[(Піридин-2-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]гептанова кислота

Стадія А: Відновне амінування

7-(4-Тіазол-2-ілбензиламіно)гептанової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуєчи способу описаному в Стадії А, Приклад 1, з гідрохлориду 7-аміногептанової кислоти метилового естеру, Приготування 1, і 4-тіазол-2-іл-бензальдегіду, Приготування 25. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (д, 2H), 7,84 (д, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,30 (д, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,62 (т, 2H), 2,29 (т, 2H), 1,61 (м, 2H), 1,51 (м, 2H), 1,33 (м, 4H); МС 333 (M+1).

Стадія В: Одержання сульфонаміду

7-[(Піридин-2-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]гептанової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували слідуєчи способу описаному в Стадії А, Приклад 1, з 7-(4-тіазол-2-ілбензиламіно)гептанової кислоти метилового естеру, Стадія А, і гідрохлориду піридин-2-сульфонілхлориду, Приготування 47. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,06 (д, 1H), 8,81 (м, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,91 (д, 2H), 7,86 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,34 (м, 3H), 4,39 (с, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,15 (т, 2H), 2,21 (т, 2H), 1,48 (м, 2H), 1,37 (м, 2H), 1,15 (м, 4H); МС 474 (M+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

7-[(Піридин-2-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]гептанова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуєчи способу описаному в Стадії С, Приклад 1, з 7-[(піридин-2-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]гептанової кислоти метилового естеру, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,07 (с, 1H), 8,81 (м, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,87 (м, 3H), 7,48 (м, 1H), 7,37 (м, 3H), 4,37 (с, 2H), 3,14 (т, 2H), 2,23 (т, 2H), 1,51 (м, 2H), 1,48 (м, 2H), 1,13 (м, 4H).

Приклад 11d

3-[(4-Бутилбензил)-(1-метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)аміно]метил]феніл)оцтова кислота

Стадія А: Одержання аміду

3-[(4-Бутилбензил)-(1-метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)аміно]метил]феніл)оцтової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували слідуєчи способу описаному в Стадії В, Приклад 1, з 3-[(4-бутилбензиламіно)метил]феніл)оцтової кислоти метилового естеру, одержаного на Стадії А, Приклад 9, і 1-метил-1H-імідазол-4-сульфонілхлориду. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,18-7,02

(м, 8H), 4,38 (с, 4H), 3,71 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 2,55 (т, 2H), 1,55 (м, 2H), 1,32 (м, 2H), 0,91 (т, 3H); МС 470 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-[[4-Бутилбензил)-(1-метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)аміно]метил]феніл)оцтова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії С, Приклад 1, з 3-[[4-бутилбензил)-(1-метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)аміно]метил]феніл)оцтової кислоти метилового естеру, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,15-6,99 (м, 8H), 4,36 (с, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 2,54 (т, 2H), 1,54 (м, 2H), 1,32 (м, 2H), 0,91 (т, 3H); МС 454 (M-1).

Приклад 11e

3-(3-[[1-Метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Відновне амінування

3-{3-[[4-Тіазол-2-ілбензиламіно]метил]феніл}пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з гідрохлориду 3-(3-амінометилфеніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Приготування 44, і 4-тіазол-2-іл-бензальдегіду, Приготування 25, використовуючи спосіб описаний в Прикладі 1, Стадія А, окрім того, що імін утворювався в MeOH при кип'ятінні протягом 2г. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (д, 2H), 7,85 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,31 (д, 1H), 7,28-7,09 (м, 4H), 3,84 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,94 (т, 2H), 2,63 (т, 2H); МС 367 (M+1).

Стадія В: Одержання аміду

3-(3-[[1-Метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували з 3-{3-[[4-тіазол-2-ілбензиламіно]метил]феніл}пропіонової кислоти метилового естеру,

Стадія А, і 1-метил-1H-імідазол-4-сульфонілхлориду слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія В. МС 511 (M+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

3-(3-[[1-Метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-[[1-метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (д, 2H), 7,69 (д, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,19 (д, 2H), 7,15-6,99 (м, 3H), 6,88 (с, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 2,80 (т, 2H), 2,50 (т, 2H); МС 495 (M-1).

Приклад 11f

7-[[4-Піразол-1-ілбензил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно]гептанова кислота

Стадія А: Відновне амінування

7-(4-Піразол-1-ілбензиламіно)гептанової кислоти метиловий естер. Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з гідрохлориду 7-аміногептанової кислоти метилового естеру, Приготування 1, і 4-піразол-1-іл-бензальдегіду, Приготування 42, використовуючи спосіб описаний в Прикладі 1, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (м, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,63 (д, 2H), 7,39 (д, 2H), 6,45 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,61 (т, 2H), 2,29 (т, 2H), 1,63-1,32 (м, 4H), 1,25 (м, 4H); МС 316 (M+1).

Стадія В: Одержання аміду

7-[[4-Піразол-1-ілбензил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно]гептанової кислоти метиловий естер. Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували з 7-(4-піразол-1-ілбензиламіно)гептанової кислоти метилового естеру, Стадія А, і гідрохлориду піридин-2-сульфонілхлориду, Приготування 47, слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія В, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,06 (м, 1H), 8,80 (дд, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,65 (д, 2H), 7,48 (м, 1H), 7,36 (д, 2H), 6,46 (д, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,14 (т, 2H), 2,21 (т, 2H), 1,48 (м, 2H), 1,36 (м, 2H), 1,25 (м, 4H); МС 457 (M+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

7-[[4-Піразол-1-ілбензил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно]гептанова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 7-[[4-піразол-1-ілбензил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно]гептанової кислоти метилового естеру, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,07 (д, 1H), 8,82 (дд, 1H), 8,12 (м, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,62 (д, 2H), 7,48 (м, 1H), 7,41 (д, 2H), 6,48 (м, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,13 (т, 2H), 2,22 (т, 2H), 1,47 (м, 2H), 1,32 (м, 2H), 1,17 (м, 4H); МС 441 (M-1).

Приклад 11g

7-[[4-Піразол-1-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]гептанова кислота

Стадія А: Одержання аміду

7-[[4-Піразол-1-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]гептанової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з 7-(4-піразол-1-ілбензиламіно)гептанової кислоти метилового естеру, Приклад 11f, Стадія А, і гідрохлориду піридин-3-сульфонілхлориду, Приготування 2, слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія В, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,70 (м, 1H), 7,99-7,87 (м, 3H), 7,71 (д, 1H), 7,63 (д, 2H), 7,46 (м, 1H), 7,42 (д, 2H), 6,46 (дд, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,25 (т, 2H), 2,20 (т, 2H), 1,46 (м, 2H), 1,34 (м, 2H), 1,25 (м, 4H); МС 457 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

7-[[4-Піразол-1-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]гептанова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 7-[[4-піразол-1-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]гептанової кислоти метилового естеру, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71 (м, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,90 (м, 2H), 7,74 (д, 1H), 7,60 (д, 2H), 7,48 (м, 3H), 6,47 (м, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,24 (т, 2H), 2,20 (т, 2H), 1,46 (м, 2H), 1,29 (м, 2H), 1,12 (м, 2H), 1,05 (м, 2H); МС 441 (M-1).

Приклад 11h

3-(3-[[Бензолсульфоніл)-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Відновне амінування

3-{3-[(4-піразол-1-ілбензиламіно)метил]феніл}пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з гідрохлориду 3-(3-амінометилфеніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Приготування 44, і 4-піразол-1-ілбензальдегіду, Приготування 42, використовуючи спосіб описаний в Прикладі 1, Стадія А, окрім того, що імін утворювався в MeOH при кип'ятінні 2г.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81 (с, 1H), 7,44 (д, 2H), 7,32 (д, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,17 (м, 3H), 7,07 (д, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 2,92 (т, 2H), 2,61 (т, 2H); МС 350 (M+1).

Стадія В: Одержання аміду

3-{3-[[Бензолсульфоніл-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил]феніл}пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували з 3-{3-[(4-піразол-1-ілбензиламіно)метил]феніл}пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А, і бензолсульфонілхлориду слідуєчи способу описаному в Прикладі 1, Стадія В, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,87 (д, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,64-7,53 (м, 3H), 7,20 (м, 5H), 7,11 (м, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,84 (д, 1H), 6,78 (д, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,31 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,78 (т, 2H), 2,47 (т, 2H); МС 490 (M+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

3-{3-[[Бензолсульфоніл-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил]феніл}пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуєчи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-{3-[[бензолсульфоніл-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил]феніл}пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія В.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (деякі сигнали) 4,44 (с, 2H), 4,36 (с, 2H), 2,88 (т, 2H), 2,65 (т, 2H); МС 474 (M-1).

Приклад 11i

7-{[(Піридин-3-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно]гептанова кислота

Стадія А: Відновне амінування

7-(4-Піримідин-2-ілбензиламіно)гептанової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з гідрохлориду 7-аміногептанової кислоти метилового естеру, Приготування 1, і 4-піримідин-2-ілбензальдегіду, Приготування 21, використовуючи спосіб описаний в Прикладі 1, Стадія А.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,78 (д, 2H), 8,37 (д, 2H), 7,42 (д, 2H), 7,16 (т, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 2,62 (т, 2H), 2,28 (т, 2H), 1,55 (м, 4H), 1,32 (м, 4H); МС 328 (M+1).

Стадія В: Одержання аміду

7-{[(Піридин-3-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно]гептанової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували з 7-(4-піримідин-2-ілбензиламіно)гептанової кислоти метилового естеру, Стадія А, і гідрохлориду піридин-3-сульфонілхлориду, Приготування 2, слідуєчи способу описаному в Прикладі 1, Стадія В, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,07 (д, 1H), 8,80 (м, 3H), 8,37 (д, 2H), 8,10 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,19 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,15 (т, 2H), 2,20 (т, 2H), 1,48 (м, 2H), 1,38 (м, 2H), 1,14 (м, 4H); МС 469 (M+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

7-{[(Піридин-3-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно]гептанова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуєчи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 7-{[(піридин-3-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно]гептанової кислоти метилового естеру, Стадія В.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,08 (с, 1H), 8,82 (м, 3H), 8,29 (д, 2H), 8,13 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,42 (д, 2H), 7,24 (м, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,14 (т, 2H), 2,22 (т, 2H), 1,48 (м, 2H), 1,32 (м, 2H), 1,14 (м, 2H), 1,06 (м, 2H); МС 453 (M-1).

Приклад 11j

7-{[(1-Метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]гептанова кислота

Стадія А: Відновне амінування

7-(4-Тіазол-2-ілбензиламіно)гептанової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з гідрохлориду 7-аміногептанової кислоти метилового естеру, Приготування 1, і 4-тіазол-2-ілбензальдегіду, Приготування 25, використовуючи спосіб описаний в Прикладі 1, Стадія А.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,91 (д, 2H), 7,84 (д, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,30 (д, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,62 (т, 2H), 2,29 (т, 2H), 1,61 (м, 2H), 1,51 (м, 2H), 1,33 (м, 4H); МС 333 (M+1).

Стадія В: Одержання аміду

7-{[(1-Метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]гептанової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували з 7-(4-тіазол-2-ілбензиламіно)гептанової кислоти метилового естеру, Стадія А, і 1-метил-1H-імідазол-4-сульфонілхлориду слідуєчи способу описаному в Прикладі 1, Стадія В, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,90 (д, 2H), 7,85 (д, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,43 (м, 3H), 7,32 (д, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 3,20 (т, 2H), 2,20 (т, 2H), 1,48 (м, 2H), 1,40 (м, 2H), 1,15 (м, 4H); МС 477 (M+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

7-{[(1-Метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]гептанова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуєчи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 7-{[(1-метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]гептанової кислоти метилового естеру, Стадія В.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,87 (м, 3H), 7,48-7,34 (м, 4H), 7,32 (д, 1H), 4,46 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,19 (т, 2H), 2,21 (т, 2H), 1,48 (м, 2H), 1,31 (м, 2H), 1,24 (м, 2H), 1,16 (м, 2H).

Приклад 11k

5-{3-[(Піридин-3-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]пропіл}тіофен-2-карбонова кислота

Стадія А: Відновне амінування

5-{3-(4-Тіазол-2-ілбензиламіно)пропіл}тіофен-2-карбонової кислоти метиловий естер. Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з 5-(3-амінопропіл)тіофен-2-карбонової кислоти метилового естеру, Приготування 5, і 4-тіазол-2-ілбензальдегіду, Приготування 25, використовуючи спосіб описаний в Прикладі 1, Стадія А, окрім N,N-діізопропілетиламіну, який використовували замість триетиламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,97-7,32 (м, 7H), 6,72 (д, 1H, J=4Гц), 3,82 (с, 3H), 3,70 (с, 2H), 2,91 (т, 2H, J=7Гц), 2,62 (т, 2H, J=7Гц), 1,90 (м, 2H); МС 373 (M+1).

Стадія В: Одержання аміду

5-{3-[(Піридин-3-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]пропіл}тіофен-2-карбонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували з 5-{3-(4-тіазол-2-ілбензиламіно)пропіл}тіофен-2-карбонової кислоти метилового естеру, Стадія А, і гідрохлориду піридин-3-сульфонілхлориду, Приготування 2, слідуючи способу описаному в Приклад 1, Стадія В, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. МС 514 (M+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

5-{3-[(Піридин-3-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]пропіл}тіофен-2-карбонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 5-{3-[(піридин-3-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]пропіл}тіофен-2-карбонової кислоти метилового естеру, Стадія В, використовуючи в якості розчинника EtOH, замість MeOH. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,12 (д, 1H, J=4 Гц), 8,81 (д, 1H, J=5Гц), 8,17-7,21 (м, 9H), 6,61 (д, 1H, J=4Гц), 4,41 (с, 2H), 3,25 (т, 2H, J=6,5Гц), 2,72 (т, 2H, J=6,5Гц), 1,73 (м, 2H); МС 498 (M-1).

Приклад 11l

5-{3-[(3-Хлорфеніл)пропіл]циклопропансульфоніламіно}пропіл}тіофен-2-карбонова кислота

Стадія А: Одержання аміду

5-{3-[(3-Хлорфеніл)пропіл]циклопропансульфоніламіно}пропіл}тіофен-2-карбонової кислоти метиловий естер.

До розчину 5-{3-[(3-хлорфеніл)пропіламіно]пропіл}тіофен-2-карбонової кислоти метилового естеру (51,5мг, 0,1463ммоль), Приготування 8, в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10мл) при 0°C додавали циклопропансульфонілхлорид (22,6мг, 0,161ммоль) і триетиламін (0,45мл, 0,32ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували 48г. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником 48г і додатково додавали триетиламін (0,45мл) і циклопропансульфонілхлорид (22,6мг). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником 7,5г, охолоджували до кімнатної температури і перемішували 72г. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником 24г. Органічний розчин послідовно промивали 5,5% водною HCl, водою, насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний розчин сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували одержуючи вказану в заголовку Стадії А сполуку (78,1мг). МС 456 (M+).

Стадія В: Гідроліз естеру

5-{3-[(3-Хлорфеніл)пропіл]циклопропансульфоніламіно}пропіл}тіофен-2-карбонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 5-{3-[(3-хлорфеніл)пропіл]циклопропансульфоніламіно}пропіл}тіофен-2-карбонової кислоти метилового естеру, Стадія А, окрім того, що реакцію проводили в EtOH. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (д, 1H, J=3,4Гц), 7,42-7,00 (м, 4H), 6,62 (д, 1H, J=3,4Гц), 3,25 (м, 2H), 2,92 (м, 2H), 2,31 (м, 1H), 2,20 (м, 2H), 1,32-0,90 (м, 4H); МС 440 (M-1).

Приклад 11m

3-{3-[(Піридин-3-сульфоніл)-(4-піридин-3-ілбензил)аміно]метил}феніл}пропіонова кислота

Стадія А: Відновне амінування

3-{3-[(4-Піридин-3-ілбензиламіно)метил]феніл}пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з гідрохлориду 3-(3-амінометилфеніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Приготування 44, і 4-піридин-3-ілбензальдегіду, Приготування 23, використовуючи спосіб описаний в Прикладі 1, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79 (с, 1H), 8,55 (м, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,53 (д, 2H), 7,46 (д, 2H), 7,32 (м, 1H), 7,22 (м, 3H), 7,09 (д, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 2,92 (т, 2H), 2,61 (т, 2H).

Стадія В: Одержання аміду

3-{3-[(Піридин-3-сульфоніл)-(4-піридин-3-ілбензил)аміно]метил}феніл}пропіонової кислоти метиловий естер. Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували з 3-{3-[(4-піридин-3-ілбензиламіно)метил]феніл}пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А, і гідрохлориду піридин-3-сульфонілхлориду, Приготування 2, слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія В, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (д, 1H), 8,80 (м, 2H), 8,60 (д, 1H), 8,06 (м, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,44 (м, 4H), 7,21 (д, 2H), 7,15 (м, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,92 (д, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,82 (т, 2H), 2,51 (т, 2H); МС 502 (M+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

3-{3-[(Піридин-3-сульфоніл)-(4-піридин-3-ілбензил)аміно]метил}феніл}пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-{3-[(піридин-3-сульфоніл)-(4-піридин-3-ілбензил)аміно]метил}феніл}пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,02 (с, 1H), 8,89 (м, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,58 (м, 1H), 8,08 (м, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,44 (м, 4H), 7,21 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 6,87 (м, 2H), 4,37 (с, 2H), 4,34 (с, 2H), 2,83 (т, 2H), 2,54 (т, 2H); МС 486 (M-1).

Приклад 11n

3-{3-[(Піридин-2-сульфоніл)-(4-піридин-3-ілбензил)аміно]метил}феніл}пропіонова кислота

Стадія А: Одержання аміду

3-{3-[(Піридин-2-сульфоніл)-(4-піридин-3-ілбензил)аміно]метил}феніл}пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з 3-{3-[(4-піридин-3-ілбензиламіно)метил]феніл}пропіонової кислоти метилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 11m, і гідрохлориду піридин-2-сульфонілхлориду, Приготування 47, слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія В, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79 (с, 1H), 8,69 (д, 1H), 8,59 (д, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,88 (м, 2H), 7,49-7,38 (м, 4H), 7,24 (м, 2H), 7,11 (м, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,80 (т, 2H), 2,49 (т, 2H); МС 502 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-(((Піридин-2-сульфоніл)-(4-піридин-3-ілбензил)аміно)метил)феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-(((піридин-2-сульфоніл)-(4-піридин-3-ілбензил)аміно)метил)феніл)-пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,84 (с, 1H), 8,69 (м, 1H), 8,55 (д, 1H), 7,97 (м, 2H), 7,87 (м, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,37 (м, 2H), 7,22 (м, 2H), 7,02 (м, 2H), 6,89 (м, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 2,80 (т, 2H), 2,52 (т, 2H); МС 486 (М-1).

Приклад 11о

3-(3-(((4-Піразол-1-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Відновне амінування

3-(3-(((4-Піразол-1-ілбензиламіно)метил)феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з гідрохлориду 3-(3-амінометилфеніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Приготування 44, і 4-піразол-1-ілбензальдегіду, Приготування 42, використовуючи спосіб описаний в Прикладі 1, Стадія А, окрім того, що імін утворювався в MeOH при кип'ятінні 2г. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 (дд, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,65 (д, 2H), 7,45 (д, 2H), 7,28-7,19 (м, 3H), 7,10 (д, 1H), 6,45 (дд, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,94 (т, 2H), 2,63 (т, 2H); МС 350 (М+1).

Стадія В: Одержання аміду

3-(3-(((4-Піразол-1-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували з 3-(3-(((4-піразол-1-ілбензиламіно)метил)феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А, і гідрохлориду піридин-3-сульфонілхлориду, Приготування 2, слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія В, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,03 (с, 1H), 8,77 (д, 1H), 8,04 (м, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,54 (м, 2H), 7,42 (м, 1H), 7,14 (м, 3H), 7,07 (м, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,44 (дд, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,62 (с, 3H), 2,79 (т, 2H), 2,49 (т, 2H); МС 491 (М+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

3-(3-(((4-Піразол-1-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-(((4-піразол-1-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)феніл)-пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,08 (шс, 1H), 8,85 (м, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,47 (д, 2H), 7,14 (м, 3H), 7,07 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,34 (с, 2H), 2,82 (т, 2H), 2,52 (т, 2H); МС 475 (М-1).

Приклад 11р

3-(3-(((4-Піразол-1-ілбензил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно)метил)феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Одержання аміду

3-(3-(((4-Піразол-1-ілбензил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно)метил)феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з 3-(3-(((4-піразол-1-ілбензиламіно)метил)феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, одержаного на Стадії А, Приклад 11о, і гідрохлориду піридин-2-сульфонілхлориду, Приготування 47, слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія В, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,66 (м, 1H), 7,96 (м, 1H), 7,85 (м, 2H), 7,68 (д, 1H), 7,50 (д, 2H), 7,46 (м, 1H), 7,16 (д, 2H), 7,09 (м, 1H), 6,99 (д, 1H), 6,92 (д, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,43 (м, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 2,78 (т, 2H), 2,48 (т, 2H); МС 491 (М+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-(((4-Піразол-1-ілбензил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно)метил)феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-(((4-піразол-1-ілбензил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно)метил)феніл)-пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,75 (м, 1H), 8,04 (м, 1H), 7,93 (м, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,39 (д, 2H), 7,16-6,99 (м, 5H), 6,80 (с, 1H), 6,46 (д, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 2,78 (т, 2H), 2,47 (т, 2H); МС 475 (М-1).

Приклад 11г

3-(3-(((1-Метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-піразол-1-ілбензил)аміно)метил)феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Одержання аміду

3-(3-(((1-Метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-піразол-1-ілбензил)аміно)метил)феніл)-пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з 3-(3-(((4-піразол-1-ілбензиламіно)метил)феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А, Приклад 11о, і 1-метил-1H-імідазол-4-сульфонілхлориду слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія В, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 (д, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,54 (м, 3H), 7,39 (д, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,14 (м, 1H), 7,04-6,97 (м, 3H), 6,45 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 2,83 (т, 2H), 2,53 (т, 2H); МС 494 (М+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-(((1-Метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-піразол-1-ілбензил)аміно)метил)феніл)-пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-(((1-метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-піразол-1-ілбензил)аміно)метил)феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,18 (д, 2H), 7,11 (м, 1H), 7,02 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 6,44 (м, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,36 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,79 (т, 2H), 2,47 (т, 2H); МС 478 (М-1).

Приклад 11г

3-(3-(((Піридин-3-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно)метил)феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Одержання аміду

3-(3-(((Піридин-3-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно)метил)феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з 3-{3-[(4-тіазол-2-ілбензиламіно)метил]феніл}пропіонової кислоти метилового естеру, 11е, і гідрохлориду піридин-3-сульфонілхлориду, Приготування 2, слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія В, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (д, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,87 (м, 2H), 7,79 (д, 2H), 7,47 (м, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,18 (д, 2H), 7,12 (м, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,80 (т, 2H), 2,50 (т, 2H); МС 508 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-[[Піридин-3-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-[[піридин-3-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,72 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,64 (д, 2H), 7,49 (м, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,13 (д, 2H), 7,07 (м, 1H), 6,98 (м, 2H), 6,80 (с, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,42 (с, 2H), 2,76 (т, 2H), 2,46 (т, 2H); МС 492 (M-1).

Приклад 11s

3-(3-[[Піридин-2-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Одержання аміду

3-(3-[[Піридин-2-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з 3-{3-[(4-тіазол-2-ілбензиламіно)метил]феніл}пропіонової кислоти метилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 11е, і гідрохлориду піридин-2-сульфонілхлориду, Приготування 47, слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія В, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (с, 1H), 8,80 (д, 1H), 8,05 (м, 1H), 7,84 (м, 3H), 7,43 (м, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,15 (м, 3H), 7,06 (д, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,36 (с, 3H), 2,82 (т, 2H), 2,51 (т, 2H); МС 508 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-[[Піридин-2-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-[[піридин-2-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,03 (с, 1H), 8,80 (м, 1H), 8,13 (м, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,71 (д, 2H), 7,47 (м, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,12 (м, 3H), 7,06 (м, 1H), 6,92 (д, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 2,80 (т, 2H), 2,51 (т, 2H); МС 492 (M-1).

Приклад 11t

3-(3-[[Бензолсульфоніл)-(4-піримідин-5-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Відновне амінування

3-(3-[[4-Піримідин-5-ілбензиламіно]метил]феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з гідрохлориду 3-(3-амінометилфеніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Приготування 44, і 4-піримідин-5-ілбензальдегіду, Приготування 26, використовуючи спосіб описаний в Прикладі 1, Стадія А, окрім того, що імін утворювався в MeOH при кип'ятінні 2г. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,19 (с, 1H), 8,92 (с, 2H), 7,55 (м, 4H), 7,25 (м, 3H), 7,11 (д, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,95 (т, 2H), 2,63 (т, 2H); МС 362 (M+1).

Стадія В: Одержання аміду

3-(3-[[Бензолсульфоніл)-(4-піримідин-5-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували з 3-{3-[(4-піримідин-5-ілбензиламіно)метил]феніл}пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А, і бензолсульфонілхлориду слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія В, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,20 (с, 1H), 8,90 (с, 2H), 7,88 (м, 2H), 7,62 (м, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,42 (д, 2H), 7,21 (д, 2H), 7,12 (м, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 6,78 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,78 (т, 2H), 2,47 (т, 2H).

Стадія С: Гідроліз естеру

3-(3-[[Бензолсульфоніл)-(4-піримідин-5-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-[[бензолсульфоніл)-(4-піримідин-5-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,19 (с, 1H), 8,93 (с, 2H), 7,89 (м, 2H), 7,63 (м, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,43 (д, 2H), 7,21 (д, 2H), 7,11 (м, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,33 (с, 2H), 2,80 (т, 2H), 2,52 (т, 2H); МС 486 (M-1).

Приклад 11u

3-(3-[[Піридин-3-сульфоніл)-(4-піримідин-5-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Одержання аміду

3-(3-[[Піридин-3-сульфоніл)-(4-піримідин-5-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з 3-{3-[(4-піримідин-5-ілбензиламіно)метил]феніл}пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А, Приклад 11t, і гідрохлориду піридин-3-сульфонілхлориду, Приготування 2, слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія В, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,20 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,92 (с, 2H), 8,81 (с, 1H), 8,08 (м, 1H), 7,46 (м, 3H), 7,26 (м, 2H), 7,15 (м, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,82 (т, 2H), 2,50 (т, 2H).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-[[Піридин-3-сульфоніл)-(4-піримідин-5-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-[[піридин-3-сульфоніл)-(4-піримідин-5-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,20 (с, 1H), 8,98 (д, 1H), 8,93 (с, 2H), 8,79 (д, 1H), 8,15 (м, 1H),

7,48 (м, 3H), 7,31 (д, 2H), 7,20-7,09 (м, 2H), 6,95 (с, 1H), 6,91 (д, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 2,87 (т, 2H), 2,58 (т, 2H); МС 487 (М-1).

Приклад 11v

3-(3-((Піридин-2-сульфоніл)-(4-піримідин-5-ілбензил)аміно)метил)фенілпропіонова кислота

Стадія А: Одержання аміду

3-(3-((Піридин-2-сульфоніл)-(4-піримідин-5-ілбензил)аміно)метил)фенілпропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з 3-(3-((4-піримідин-5-ілбензиламіно)метил)феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А, Приклад 11t, і гідрохлориду піридин-2-сульфонілхлориду, Приготування 47, слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія В, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,20 (с, 1H), 8,90 (с, 2H), 8,70 (д, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,42 (д, 2H), 7,29 (д, 2H), 7,10 (м, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,93 (д, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,79 (т, 2H), 2,48 (т, 2H); МС 503 (М+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-((Піридин-2-сульфоніл)-(4-піримідин-5-ілбензил)аміно)метил)фенілпропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-((піридин-2-сульфоніл)-(4-піримідин-5-ілбензил)аміно)метил)фенілпропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,19 (с, 1H), 8,94 (с, 2H), 8,71 (м, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,42 (д, 2H), 7,29 (д, 2H), 7,09 (м, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,92 (м, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 2,81 (т, 2H), 2,54 (т, 2H); МС 487 (М-1).

Приклад 11w

3-(3-((4-Хлорбензолсульфоніл)-(4-піримідин-5-ілбензил)аміно)метил)фенілпропіонова кислота

Стадія А: Одержання аміду

3-(3-((4-Хлорбензолсульфоніл)-(4-піримідин-5-ілбензил)аміно)метил)фенілпропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з 3-(3-((4-піримідин-5-ілбензиламіно)метил)феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А, Приклад 11t, і 4-хлорбензолсульфонілхлориду, слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія В, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,20 (с, 1H), 8,91 (с, 2H), 7,78 (д, 2H), 7,49 (д, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,23 (м, 2H), 7,14 (м, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,80 (т, 2H), 2,49 (т, 2H); МС 536 (М+).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-((4-Хлорбензолсульфоніл)-(4-піримідин-5-ілбензил)аміно)метил)фенілпропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-((4-хлорбензолсульфоніл)-(4-піримідин-5-ілбензил)аміно)метил)фенілпропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,20 (с, 1H), 8,92 (с, 2H), 7,79 (д, 2H), 7,50 (д, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,23 (м, 2H), 7,14 (м, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 2,82 (т, 2H), 2,55 (т, 2H); МС 522 (М+).

Приклад 11x

3-(3-((4-Піразин-2-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)фенілпропіонова кислота

Стадія А: Відновне амінування

3-(3-((4-Піразин-2-ілбензиламіно)метил)феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з гідрохлориду 3-(3-амінометилфеніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Приготування 44, і 4-піразин-2-ілбензальдегіду, Приготування 27, використовуючи спосіб описаний в Прикладі 1, Стадія А, окрім того, що імін утворювався в MeOH при кип'ятінні 2г. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,02 (д, 1H), 8,61 (м, 1H), 8,48 (д, 1H), 7,98 (д, 2H), 7,49 (д, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,19 (м, 2H), 7,09 (д, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,94 (т, 2H), 2,63 (т, 2H); МС 362 (М+1).

Стадія В: Одержання аміду

3-(3-((4-Піразин-2-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)фенілпропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували з 3-(3-((4-піразин-2-ілбензиламіно)метил)феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А, і гідрохлориду піридин-3-сульфонілхлориду, Приготування 2, слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія В, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,06 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,80 (д, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,06 (м, 1H), 7,89 (д, 2H), 7,43 (м, 1H), 7,23 (м, 2H), 7,15 (м, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,92 (д, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,82 (т, 2H), 2,50 (т, 2H); МС 502 (М+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

3-(3-((4-Піразин-2-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)фенілпропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-((4-піразин-2-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно)метил)фенілпропіонової кислоти метилового естеру, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,02 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,13 (м, 1H), 7,78 (д, 2H), 7,46 (м, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,13 (м, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,93 (д, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,34 (с, 2H), 2,82 (т, 2H), 2,53 (т, 2H); МС 487 (М-1).

Приклад 11v

3-(3-((4-Піразин-2-ілбензил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно)метил)фенілпропіонова кислота

Стадія А: Одержання аміду

3-(3-((4-Піразин-2-ілбензил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно)метил)фенілпропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з 3-(3-((4-піразин-2-ілбензиламіно)метил)феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 11x, і гідрохлориду піридин-2-сульфонілхлориду, Приготування 47, слідуючи способу описаному в Прикладі 1,



Стадія В, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,98 (д, 1H), 8,69 (м, 1H), 8,62 (м, 1H), 8,50 (д, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,86 (м, 3H), 7,48 (м, 1H), 7,26 (м, 2H), 7,11 (м, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,80 (т, 2H), 2,49 (т, 2H); МС 503 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-(((4-Піразин-2-ілбензил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно)метил)феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-(((4-піразин-2-ілбензил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно)метил)феніл)-пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,96 (с, 1H), 8,73 (д, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,74 (д, 2H), 7,51 (м, 1H), 7,23 (м, 2H), 7,12 (м, 1H), 7,04 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 2,80 (т, 2H), 2,52 (т, 2H); МС 487 (M-1).

Приклад 11z

3-(3-(((1-Метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно)метил)феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Відновне амінування

3-(3-(((4-Піримідин-2-ілбензиламіно)метил)феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з гідрохлориду 3-(3-амінометилфеніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Приготування 44, і 4-піримідин-2-ілбензальдегіду, Приготування 21, використовуючи спосіб описаний в Прикладі 1, Стадія А, окрім того, що імін утворювався в MeOH після кип'ятінні реакційної суміші 2г.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,79 (д, 2H), 8,40 (д, 2H), 7,49 (д, 2H), 3,88 (с, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,94 (т, 2H), 2,63 (т, 2H).

Стадія В: Одержання аміду

3-(3-(((1-Метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно)метил)феніл)-пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії В, Приклад 1, з 3-(3-(((4-піримідин-2-ілбензиламіно)метил)феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, одержаному на Стадії А, і 1-метил-1H-імідазол-4-сульфонілхлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,81 (м, 2H), 8,30 (д, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,28-7,20 (м, 3H), 7,14 (м, 1H), 7,04-6,63 (м, 3H), 4,46 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 2,83 (т, 2H), 2,52 (т, 2H); МС 506 (M+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

3-(3-(((1-Метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно)метил)феніл)-пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-(((1-метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно)метил)феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія В.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,80 (д, 2H), 8,04 (д, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,25-6,99 (м, 6H), 6,88 (с, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 2,81 (т, 2H), 2,52 (т, 2H); МС 490 (M-1).

Приклад 12a

3-(3-(((4-Хлорбензолсульфоніл)-(4-піразин-2-ілбензил)аміно)метил)феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Одержання аміду

3-(3-(((4-Хлорбензолсульфоніл)-(4-піразин-2-ілбензил)аміно)метил)феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з 3-(3-(((4-піразин-2-ілбензиламіно)метил)феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 11x, і 4-хлорбензолсульфонілхлориду, слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія В, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,99 (с, 1H), 8,62 (м, 1H), 8,51 (д, 1H), 7,89 (д, 2H), 7,79 (д, 2H), 7,49 (д, 2H), 7,22 (м, 2H), 7,14 (м, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 2,80 (т, 2H), 2,49 (т, 2H); МС 536 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-(((4-Хлорбензолсульфоніл)-(4-піразин-2-ілбензил)аміно)метил)феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-(((4-хлорбензолсульфоніл)-(4-піразин-2-ілбензил)аміно)метил)феніл)-пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,05 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 7,91 (д, 2H), 7,86 (д, 2H), 7,59 (д, 2H), 7,27 (д, 2H), 7,09 (м, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,35 (с, 2H), 2,72 (т, 2H), 2,42 (с, 2H); МС 520 (M-1).

Приклад 12b

3-(3-[[Бензолсульфоніл-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Одержання аміду

3-(3-[[Бензолсульфоніл-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з 3-(3-[[4-тіазол-2-ілбензиламіно]метил]феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, одержаному на Стадії А: Приклад 11e, і бензолсульфонілхлориду, слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія В, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,87 (м, 3H), 7,80 (д, 2H), 7,62 (м, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,33 (д, 1H), 7,11 (м, 3H), 7,03 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 6,78 (с, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,79 (т, 2H), 2,48 (т, 2H); МС 507 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-[[Бензолсульфоніл-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-[[бензолсульфоніл-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,86 (м, 3H), 7,67-7,53 (м, 5H), 7,34 (с, 1H), 7,06 (м, 3H), 6,98 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 2,75 (т, 2H), 2,46 (т, 2H); МС 491 (M-1).

Приклад 12c

7-[[Піридин-3-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]гептанова кислота

Стадія А: Одержання аміду

7-[(Піридин-3-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]гептанової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з 7-(4-тіазол-2-ілбензиламіно)гептанової кислоти метилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 11с, і гідрохлориду піридин-3-сульфонілхлориду, Приготування 2, слідуєчи способу Прикладу 1, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,06 (д, 1H), 8,80 (м, 1H), 8,09 (м, 1H), 7,91 (д, 2H), 7,86 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,34 (м, 3H), 4,39 (с, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,15 (т, 2H), 2,21 (т, 2H), 1,48 (м, 2H), 1,37 (м, 2H), 1,14 (м, 4H); МС 474 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

7-[(Піридин-3-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]гептанова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуєчи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 7-[(піридин-3-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]гептанової кислоти метилового естеру, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,07 (с, 1H), 8,81 (м, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,87 (м, 3H), 7,48 (м, 1H), 7,39 (д, 2H), 7,36 (д, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,14 (т, 2H), 2,23 (т, 2H), 1,48 (м, 2H), 1,30 (м, 2H), 1,14 (м, 2H), 1,07 (м, 2H); МС 458 (M-1).

Приклад 12d

7-[(4-Піразин-2-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]гептанова кислота

Стадія А: Відновне амінування

7-(4-Піразин-2-ілбензиламіно)гептанової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з гідрохлориду 7-аміногептанової кислоти метилового естеру, Приготування 1, і 4-піразин-2-ілбензальдегіду, Приготування 27, використовуючи спосіб описаний в Прикладі 1, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,01 (д, 1H), 8,61 (м, 1H), 8,48 (д, 1H), 7,97 (д, 2H), 7,46 (д, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,63 (т, 2H), 2,29 (т, 2H), 1,62 (м, 2H), 1,54 (м, 2H), 1,33 (м, 4H); МС 328 (M+1).

Стадія В: Одержання аміду

7-[(4-Піразин-2-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]гептанової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з 7-(4-піразин-2-ілбензиламіно)гептанової кислоти метилового естеру, Стадія А, і гідрохлориду піридин-3-сульфонілхлориду, Приготування 2, слідуєчи способу Прикладу 1, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,04 (д, 1H), 8,99 (д, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,60 (дд, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,08 (м, 1H), 7,95 (м, 2H), 7,46-7,39 (м, 3H), 4,40 (с, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,14 (т, 2H), 2,18 (т, 2H), 1,45 (м, 2H), 1,36 (м, 2H), 1,12 (м, 4H).

Стадія С: Гідроліз естеру

7-[(4-Піразин-2-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]гептанова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуєчи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 7-[(4-піразин-2-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]гептанової кислоти метилового естеру, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,07 (м, 1H), 9,01 (д, 1H), 8,82 (дд, 1H), 8,63 (м, 1H), 8,55 (м, 1H), 8,13 (м, 1H), 7,92 (д, 2H), 7,47 (м, 3H), 4,41 (с, 2H), 3,15 (т, 2H), 2,23 (т, 2H), 1,48 (м, 2H), 1,33 (м, 2H), 1,13 (м, 4H); МС 453 (M-1).

Приклад 12e

7-[(4-Імідазол-1-ілбензил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно]гептанова кислота

Стадія А: Відновне амінування

7-(4-Імідазол-1-ілбензиламіно)гептанової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з гідрохлориду 7-аміногептанової кислоти метилового естеру, Приготування 1, і 4-імідазол-1-ілбензальдегіду, Приготування 43, використовуючи спосіб описаний в Прикладі 1, Стадія А, окрім того, що імін утворюєався в MeOH після кип'ятіння реакційної суміші 1г. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (м, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,62 (т, 2H), 2,29 (т, 2H), 1,61 (м, 2H), 1,52 (м, 2H), 1,33 (м, 4H).

Стадія В: Одержання аміду

7-[(4-Імідазол-1-ілбензил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно]гептанової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з 7-(4-імідазол-1-ілбензиламіно)гептанової кислоти метилового естеру, Стадія А, і гідрохлориду піридин-2-сульфонілхлориду, Приготування 47, слідуєчи способу Прикладу 1, Стадія В, з часом реакції 20г і використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,70 (м, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,48 (м, 3H), 7,34 (д, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,25 (т, 2H), 2,19 (т, 2H), 1,45 (м, 2H), 1,34 (м, 2H), 1,13 (м, 4H).

Стадія С: Гідроліз естеру

7-[(4-Імідазол-1-ілбензил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно]гептанова кислота.

Суміш 7-[(4-імідазол-1-ілбензил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно]гептанової кислоти метилового естеру (52мг), порції ліпази підшлункової залози (81мг), ацетону (1мл) і фосфатного буферу (pH=7, 5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 20г. Продукт екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3х). Органічний розчин сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували одержуючи вказану в заголовку сполуку (44мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,71 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,07-7,98 (м, 2H), 7,64-7,54 (м, 6H), 7,19 (с, 1H), 4,57 (с, 2H), 3,29 (т, 2H), 2,15 (т, 2H), 1,41 (м, 2H), 1,33 (м, 2H), 1,13 (м, 4H).

Приклад 12f

3-(3-[[Бензолсульфоніл-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Одержання аміду

3-(3-[[Бензолсульфоніл-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували слідуєчи способу описаному в Стадії В, Приклад 1, з 3-{3-[[4-піримідин-2-ілбензиламіно]метил]феніл}-пропіонової кислоти метилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 11z, і бензолсульфонілхлориду, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79 (м, 2H), 8,27 (дд, 2H), 7,88 (м, 2H), 7,61 (м, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,18 (м, 1H), 7,12 (м, 3H), 7,03 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,79 (т, 2H), 2,48 (т, 2H); МС 502 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-[[Бензолсульфоніл-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-{{бензолсульфоніл-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно}метил}феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (д, 2H), 8,07 (м, 2H), 7,92 (м, 2H), 7,63 (м, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,24 (м, 1H), 7,10 (м, 3H), 7,01 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 2,79 (т, 2H), 2,51 (т, 2H); МС 486 (M-1).

Приклад 12g

3-(3-{{(Піридин-2-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно}метил}феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Одержання амиду

3-(3-{{(Піридин-2-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно}метил}феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії В, Приклад 1, з 3-{3-[[4-піримідин-2-ілбензиламіно]метил]феніл}пропіонової кислоти метилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 11z, і гідрохлориду піридин-2-сульфонілхлориду, Приготування 47, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (д, 2H), 8,68 (м, 1H), 8,27 (д, 2H), 7,98 (м, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,20 (м, 3H), 7,12 (м, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,80 (т, 2H), 2,50 (т, 2H); МС 503 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-{{(Піридин-2-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно}метил}феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-{{(піридин-2-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно}метил}феніл)-пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,82 (д, 2H), 8,75 (м, 1H), 8,06 (м, 3H), 7,92 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,17 (м, 2H), 7,10 (м, 1H), 7,01 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 2,80 (т, 2H), 2,53 (т, 2H); МС 487 (M-1).

Приклад 12h

3-(3-{{(Піридин-3-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно}метил}феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Одержання амиду

3-(3-{{(Піридин-3-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно}метил}феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії В, Приклад 1, з 3-{3-[[4-піримідин-2-ілбензиламіно]метил]феніл}пропіонової кислоти метилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 11z, і гідрохлориду піридин-3-сульфонілхлориду, Приготування 2, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,03 (д, 1H), 8,77 (м, 3H), 8,29 (д, 2H), 8,03 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,15 (м, 4H), 7,04 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,62 (с, 3H), 2,80 (т, 2H), 2,49 (т, 2H); МС 487 (M-1).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-{{(Піридин-3-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно}метил}феніл)пропіонова кислота. Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-{{(піридин-3-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно}метил}феніл)-пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (с, 1H), 8,81 (м, 3H), 8,16 (м, 3H), 7,49 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,16 (м, 3H), 7,06 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,35 (с, 2H), 2,84 (т, 2H), 2,56 (т, 2H); МС 487 (M-1).

Приклад 12i

3-(3-[[4-Хлорбензолсульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Одержання амиду

3-(3-[[4-Хлорбензолсульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії В, Приклад 1, з 3-{3-[[4-піримідин-2-ілбензиламіно]метил]феніл}пропіонової кислоти метилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 11z, і 4-хлорбензолсульфонілхлориду, використовуючи триетиламін замість N,N-днізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (м, 2H), 8,28 (д, 2H), 7,76 (д, 2H), 7,46 (д, 2H), 7,15 (м, 4H), 7,03 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 2,79 (т, 2H), 2,48 (т, 2H); МС 536 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-[[4-Хлорбензолсульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-{{(4-хлорбензолсульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно}метил}феніл)-пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (д, 2H), 8,09 (д, 2H), 7,83 (д, 2H), 7,53 (д, 2H), 7,11 (м, 4H), 7,02 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,76 (с, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 2,80 (т, 2H), 2,53 (т, 2H); МС 520 (M-1).

Приклад 12j

3-(3-{{Бензолсульфоніл-(4-піразол-1-ілбензил)аміно}метил}феніл)-2-метилпропіонова кислота

Стадія А: Відновлення

3-(3-Ціанофеніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Суміш 3-(3-ціанофеніл)акрілової кислоти метилового естеру (3,24г, 17,31ммоль), одержаному на Стадії В, Приготування 44, і паладій на вугіллі (10%, 0,600г) в EtOAc (30мл) гідрували при 25псі в шейкері Парра 1г. Каталізатор видаляли фільтруванням крізь Целіт і розчин концентрували під вакуумом. Хроматографія середнього тиску (6:1 гексан:EtOAc), одержали вказану в заголовку Стадії А сполуку, у вигляді чистого масла (2,98г). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50-7,36 (м, 4H), 3,65 (с, 3H), 2,97 (т, 2H), 2,63 (т, 2H); МС 190 (M+1).

Стадія В: Алкілювання

3-(3-Ціанофеніл)-2-метилпропіонової кислоти метиловий естер.

До розчину 3-(3-ціанофеніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А (220мг, 1,16ммоль) в ТГФ (5мл) при -78°C додавали біс(триметилсиліл)амід натрію (1М в ТГФ, 1,2мл, 1,2ммоль). Реакційну суміш перемішували 0,5г і додавали MeI (0,08мл, 1,28ммоль). Через 1г, додавали насичений розчин NaHCO<sub>3</sub>:вода

(1:1) і реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Водний розчин промивали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3х) і об'єднані органічні розчини сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували. Хроматографія середнього тиску (6:1 гексан:EtOAc), одержали вказану в заголовку Стадії В сполуку, у вигляді безбарвного масла (62мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50-7,34 (м, 4Н), 3,62 (с, 3Н), 3,01 (м, 1Н), 2,71 (м, 2Н), 1,16 (д, 3Н).

Стадія С: Відновлення

3-(3-Амінометилфеніл)-2-метилпропіонової кислоти метиловий естер.

Суміш 3-(3-ціанофеніл)-2-метилпропіонової кислоти метилового естеру, Стадія В (62мг, 0,30ммоль) і паладій на вугіллі (10%, 50мг) в MeOH (10мл), EtOAc (10мл) і гідроксид амонію (5мл) підрували при 40псі протягом 24г. Каталізатор видаляли фільтруванням крізь Целіт використовуючи MeOH. Розчинник видаляли під вакуумом. Хроматографували (1:1 гексан:EtOAc до  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH:NH<sub>4</sub>OH, 95:5:0,1) одержуючи вказану в заголовку Стадії С сполуку (45мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,31-7,14 (м, 4Н), 3,94 (с, 2Н), 3,59 (с, 3Н), 2,96 (м, 1Н), 2,72 (м, 2Н), 1,12 (д, 3Н); МС 208 (М+1).

Стадія D: Відновне амінування

2-Метил-3-{3-[(4-піразол-1-ілбензиламіно)метил]феніл}пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії D сполуку одержували з 3-(3-амінометилфеніл)-2-метилпропіонової кислоти метилового естеру, Стадія С, і 4-піразол-1-ілбензальдегіду, Приготування 42, використовуючи спосіб описаний в Прикладі 1, Стадія А, окрім того, що основу не використовували.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,90 (м, 1Н), 7,66 (м, 3Н), 7,41 (м, 2Н), 7,24-7,02 (м, 4Н), 6,45 (м, 1Н), 3,81 (с, 2Н), 3,77 (с, 2Н), 3,61 (с, 3Н), 3,01 (дд, 1Н), 2,76-2,60 (м, 2Н), 1,14 (д, 3Н); МС 364 (М+1).

Стадія E: Одержання аміду

3-(3-{[Бензолсульфоніл-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил}феніл)-2-метилпропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії E сполуку одержували з 2-метил-3-{3-[(4-піразол-1-ілбензиламіно)метил]феніл}пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія D, і бензолсульфонілхлориду, слідуєчи способу описаному в Прикладі 1, Стадія В, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну і часом реакції 4г.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,87 (м, 3Н), 7,69 (м, 1Н), 7,61 (м, 1Н), 7,54 (м, 4Н), 7,10 (м, 3Н), 6,98 (д, 1Н), 6,85 (д, 1Н), 6,75 (с, 1Н), 6,44 (м, 1Н), 4,31 (с, 2Н), 4,29 (с, 2Н), 3,61 (с, 3Н), 2,87 (дд, 1Н), 2,61-2,47 (м, 2Н), 1,06 (д, 3Н); МС 504 (М+1).

Стадія F: Гідроліз естеру

3-(3-{[Бензолсульфоніл-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил}феніл)-2-метилпропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуєчи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-{[бензолсульфоніл-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил}феніл)-2-метилпропіонової кислоти метилового естеру, Стадія E, окрім того, що гідроліз проводили в MeOH при кип'ятінні 24г.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,14 (м, 1Н), 7,90 (м, 2Н), 7,69-7,53 (м, 6Н), 7,17 (м, 2Н), 7,07 (м, 1Н), 6,99 (м, 1Н), 6,90 (м, 1Н), 6,79 (с, 1Н), 6,49 (м, 1Н), 4,34 (с, 2Н), 4,31 (с, 2Н), 2,79 (м, 1Н), 2,50 (м, 2Н), 1,02 (д, 3Н); МС 488 (М-1).

Приклад 12к

3-(3-{[(1-Метил-1Н-імідазол-4-сульфоніл)-(4-піразин-2-ілбензил)аміно]метил}феніл)-пропіонова кислота

Стадія А: Одержання аміду

3-(3-{[(1-Метил-1Н-імідазол-4-сульфоніл)-(4-піразин-2-ілбензил)аміно]метил}феніл)-пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували слідуєчи способу описаному в Стадії В, Приклад 1, з 3-{3-[(4-піразин-2-ілбензиламіно)метил]феніл}пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А, Приклад 11а, і 1-метил-1Н-імідазол-4-сульфонілхлориду, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,99 (д, 1Н), 8,63 (м, 1Н), 8,50 (д, 1Н), 7,88 (д, 2Н), 7,55 (с, 1Н), 7,42 (с, 1Н), 7,32 (д, 2Н), 7,13 (м, 1Н), 7,04-6,97 (м, 3Н), 4,47 (с, 2Н), 4,41 (с, 2Н), 3,75 (с, 3Н), 3,65 (с, 3Н), 2,82 (т, 2Н), 2,51 (т, 2Н); МС 506 (М+1).

Стадія B: Гідроліз естеру

3-(3-{[(1-Метил-1Н-імідазол-4-сульфоніл)-(4-піразин-2-ілбензил)аміно]метил}феніл)-пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуєчи способу описаному в Прикладі 1, Стадія, С з 3-(3-{[(1-метил-1Н-імідазол-4-сульфоніл)-(4-піразин-2-ілбензил)аміно]метил}феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,96 (с, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 7,78 (д, 2Н), 7,59 (с, 1Н), 7,44 (с, 1Н), 7,28 (д, 2Н), 7,11 (м, 1Н), 7,01 (м, 2Н), 6,93 (с, 1Н), 4,47 (с, 2Н), 4,38 (с, 2Н), 3,74 (с, 3Н), 2,81 (т, 2Н), 2,52 (т, 2Н).

Приклад 12м

3-(3-{[Бензолсульфоніл-4-феніл-4-ілметиламіно]метил}феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Відновне амінування

3-(3-{[Біфеніл-4-ілметил]аміно]метил}феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з гідрохлориду 3-(3-амінометилфеніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Приготування 44, і біфеніл-4-карбальдегіду використовуючи спосіб описаний в Прикладі 1, Стадія А, окрім того, що імін утворювався в MeOH при кип'ятінні 3г.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55 (м, 4Н), 7,40 (м, 4Н), 7,32 (м, 1Н), 7,29-7,22 (м, 2Н), 7,17 (м, 1Н), 7,07 (д, 1Н), 3,82 (с, 2Н), 3,79 (с, 2Н), 3,64 (с, 3Н), 2,93 (т, 2Н), 2,61 (т, 2Н); МС 360 (М+1).

Стадія B: Одержання аміду

3-{3-[(Бензолсульфонілбіфеніл-4-ілметиламіно)метил]феніл}пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії B сполуку одержували слідуєчи способу описаному в Стадії В, Приклад 1, з 3-(3-{[біфеніл-4-ілметил]аміно]метил}феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А, і бензолсульфонілхлориду, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,85 (д, 2Н), 7,60-7,29 (м, 10Н), 7,08 (м, 3Н), 7,01 (д, 1Н), 6,88 (д, 1Н), 6,78 (с, 1Н), 4,33 (с, 2Н), 4,32 (с, 2Н), 3,63 (с, 3Н), 2,78 (т, 2Н), 2,47 (т, 2Н); МС 500 (М+1).

Стадія C: Гідроліз естеру

3-{3-[(Бензолсульфонілбіфеніл-4-ілметиламіно)метил]феніл}пропіонова кислота. Вказану в заголовку сполуку одержували слідуєчи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-{3-[(бензолсульфонілбіфеніл-

4-ілметиламіно)метил]феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія В.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,85 (м, 2H), 7,60-7,29 (м, 10H), 7,13-7,01 (м, 4H), 6,88 (д, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 2,78 (т, 2H), 2,52 (т, 2H); МС 484 (M-1).

Приклад 12n

3-(3-[[Бензолсульфоніл-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Відновне амінування

3-(3-[[2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з гідрохлориду 3-(3-амінометилфеніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Приготування 44, і 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-карбальдегіду використовуючи спосіб описаний в Прикладі 1, Стадія А, окрім того, що імін утворювався в MeOH при кип'ятінні 3г.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,26-7,16 (м, 3H), 7,07 (д, 1H), 6,85-6,78 (м, 3H), 4,24 (с, 4H), 3,75 (с, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,94 (т, 2H), 2,62 (т, 2H); МС 342 (M+1).

Стадія В: Одержання аміду

3-(3-[[Бензолсульфоніл-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)аміно]метил]феніл)-пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії В, Приклад 1, з 3-(3-[[2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А, і бензолсульфонілхлориду, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84 (м, 2H), 7,60-7,49 (м, 3H), 7,14 (м, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,69 (д, 1H), 6,51 (м, 2H), 4,29 (с, 2H), 4,20 (м, 6H), 3,67 (с, 3H), 2,81 (т, 2H), 2,51 (т, 2H).

Стадія С: Пдроліз естеру

3-(3-[[Бензолсульфоніл-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)аміно]метил]феніл)-пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-[[бензолсульфоніл-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія В.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,82 (дд, 2H), 7,59-7,47 (м, 3H), 7,12 (м, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,67 (д, 1H), 6,49 (м, 2H), 4,26 (с, 2H), 4,18 (с, 4H), 4,16 (с, 2H), 2,81 (т, 2H), 2,55 (т, 2H); МС 466 (M-1).

Приклад 12o

3-(3-[[2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Одержання аміду

3-(3-[[2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно]метил]феніл)-пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії В, Приклад 1, з 3-(3-[[2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 12n, і гідрохлориду піридин-2-сульфонілхлориду, Приготування 47, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,66 (м, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,15-6,91 (м, 4H), 6,68-6,54 (м, 3H), 4,45 (с, 2H), 4,36 (с, 2H), 4,19 (с, 4H), 3,68 (с, 3H), 2,82 (т, 2H), 2,53 (т, 2H); МС 483 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-[[2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно]метил]феніл)-пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-[[2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілметил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,65 (м, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,12 (м, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,55 (м, 2H), 4,43 (с, 2H), 4,33 (с, 2H), 4,17 (с, 4H), 2,81 (т, 2H), 2,56 (т, 2H); МС 467 (M-1).

Приклад 12p

3-(3-[[4-Хлорбензолсульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Одержання аміду

3-(3-[[4-Хлорбензолсульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії В, Приклад 1, з 3-(3-[[4-тіазол-2-ілбензиламіно]метил]феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 11 є, і 4-хлорбензолсульфонілхлориду, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,85 (д, 1H), 7,81 (д, 2H), 7,77 (д, 2H), 7,48 (д, 2H), 7,32 (д, 1H), 7,12 (м, 3H), 7,04 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 2,80 (т, 2H), 2,49 (т, 2H).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-[[4-Хлорбензолсульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-[[4-хлорбензолсульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84 (д, 1H), 7,82 (дд, 2H), 7,68 (д, 2H), 7,51 (д, 2H), 7,34 (м, 1H), 7,13-7,01 (м, 4H), 6,92 (д, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 2,78 (т, 2H), 2,49 (т, 2H).

Приклад 12q

3-(3-[[Біфеніл-4-ілметил-(піридин-2-сульфоніл)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Одержання аміду

3-(3-[[Біфеніл-4-ілметил-(піридин-2-сульфоніл)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії В, Приклад 1, з 3-(3-[[біфеніл-4-ілметил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 12m, і гідрохлориду піридин-2-сульфонілхлориду, Приготування 47, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,65 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,83 (м,

1H), 7,51 (дд, 2H), 7,45-7,29 (м, 6H), 7,16-7,10 (м, 3H), 7,08-6,90 (м, 3H), 4,50 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 2,79 (т, 2H), 2,49 (т, 2H); МС 501 (М+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-[[Біфеніл-4-ілметил-(піридин-2-сульфоніл)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-[[біфеніл-4-ілметил-(піридин-2-сульфоніл)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (м, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,53 (дд, 2H), 7,47-7,31 (м, 6H), 7,18-7,11 (м, 3H), 7,04-6,93 (м, 3H), 4,52 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 2,82 (т, 2H), 2,56 (т, 2H); МС 485 (М-1).

Приклад 12г

3-(3-[[Біфеніл-4-ілметил-метансульфоніламіно]метил]феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Одержання аміду

3-(3-[[Біфеніл-4-ілметил-метансульфоніламіно]метил]феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії В, Приклад 1, з 3-(3-[[біфеніл-4-ілметил]аміно]метил]феніл)-пропіонової кислоти метилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 12м, і метансульфонілхлориду, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 (м, 4H), 7,44-7,23 (м, 6H), 7,14 (м, 3H), 4,35 (с, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 2,92 (т, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,59 (т, 2H).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-[[Біфеніл-4-ілметил-метансульфоніламіно]метил]феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-[[біфеніл-4-ілметил-метансульфоніламіно]метил]феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57 (м, 4H), 7,45-7,24 (м, 6H), 7,15 (м, 3H), 4,36 (с, 2H), 4,34 (с, 2H), 2,94 (т, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,66 (т, 2H); МС 422 (М-1).

Приклад 12с

3-(3-[[4-трет-Бутилбензил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Відновне амінування

3-(3-[[4-трет-Бутилбензиламіно]метил]феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з гідрохлориду 3-(3-амінометилфеніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Приготування 44, і 4-трет-бутилбензальдегіду використовуючи спосіб описаний в Прикладі 1, Стадія А, окрім того, що імін утворювався в MeOH при кип'ятінні 3г. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 (м, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,18 (м, 2H), 7,08 (д, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,94 (т, 2H), 2,63 (т, 2H), 1,31 (с, 9H); МС 340 (М+1).

Стадія В: Одержання аміду

3-(3-[[4-трет-Бутилбензил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії В, Приклад 1, з 3-(3-[[4-трет-бутилбензиламіно]метил]феніл)-пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А, і гідрохлориду піридин-2-сульфонілхлориду, Приготування 47 використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (м, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,41 (мі 1H), 7,17 (д, 2H), 7,09 (м, 1H), 6,99 (м, 3H), 6,92 (м, 2H), 4,48 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,80 (т, 2H), 2,51 (т, 2H), 1,24 (т, 9H); МС 481 (М+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

3-(3-[[4-трет-Бутилбензил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-[[4-трет-бутилбензил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно]метил]феніл)-пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (м, 1H), 7,92 (м, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,19 (д, 2H), 7,12 (м, 1H), 7,02 (м, 3H), 6,94 (м, 2H), 4,48 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 2,82 (т, 2H), 2,57 (т, 2H), 1,26 (т, 9H); МС 465 (М-1).

Приклад 12т

3-(3-[[Бензолсульфоніл-(4-трет-бутилбензил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Одержання аміду

3-(3-[[Бензолсульфоніл-(4-трет-бутилбензил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії В, Приклад 1, з 3-(3-[[4-трет-бутилбензиламіно]метил]феніл)-пропіонової кислоти метилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 12с, і бензолсульфонілхлориду, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (дд, 2H), 7,56 (м, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,19 (д, 2H), 7,10 (м, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,94 (д, 2H), 6,86 (д, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,79 (т, 2H), 2,49 (т, 2H), 1,25 (с, 9H); МС 480 (М+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-[[Бензолсульфоніл-(4-трет-бутилбензил)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-[[бензолсульфоніл-(4-трет-бутилбензил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (дд, 2H), 7,59-7,47 (м, 3H), 7,21 (д, 2H), 7,12 (м, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,95 (д, 2H), 6,88 (д, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,30 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 2,81 (т, 2H), 2,55 (т, 2H), 1,26 (с, 9H); МС 464 (М-1).

Приклад 12у

3-(3-[[Бензолсульфонілбензофуран-2-ілметиламіно]метил]феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Відновне амінування

3-(3-[[Бензофуран-2-ілметил]аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з гідрохлориду 3-(3-амінометилфеніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Приготування 44, і бензофуран-2-карбальдегіду використовуючи спосіб описаний в Прикладі 1, Стадія А, окрім того, що імін утворювався в MeOH при кип'ятінні 3г. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (дд, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,25-7,14 (м, 5H), 7,07 (д, 1H), 6,55 (д, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 2,92 (т, 2H), 2,60 (т, 2H).

Стадія В: Одержання аміду

3-(3-((Бензолсульфонілбензофуран-2-ілметиламіно)метил)феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії В, Приклад 1, з 3-(3-((бензофуран-2-ілметил)аміно)метил)феніл)-пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А, і бензолсульфонілхлориду, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (м, 2H), 7,52-7,42 (м, 3H), 7,26-7,09 (м, 8H), 6,39 (д, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 2,88 (т, 2H), 2,57 (т, 2H).

Стадія С: Гідроліз естеру

3-(3-((Бензолсульфонілбензофуран-2-ілметиламіно)метил)феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-((бензолсульфонілбензофуран-2-ілметиламіно)метил)феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (м, 2H), 7,51-7,37 (м, 3H), 7,25-7,06 (м, 8H), 6,36 (д, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 2,86 (т, 2H), 2,58 (т, 2H); МС 448 (М-1).

Приклад 12v

3-(3-((Бензофуран-2-ілметил-(4-фторбензолсульфоніл)аміно)метил)феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Одержання аміду

3-(3-((Бензофуран-2-ілметил-(4-фторбензолсульфоніл)аміно)метил)феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії В, Приклад 1, з 3-(3-((бензофуран-2-ілметил)аміно)метил)-феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 12u, і 4-фторбензолсульфонілхлориду, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (м, 2H), 7,46 (м, 1H), 7,28-7,03 (м, 9H), 6,42 (с, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,90 (т, 2H), 2,58 (т, 2H).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-((Бензофуран-2-ілметил-(4-фторбензолсульфоніл)аміно)метил)феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-((бензофуран-2-ілметил-(4-фторбензолсульфоніл)аміно)метил)феніл)-пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (м, 2H), 7,45 (м, 1H), 7,24-7,03 (м, 9H), 6,41 (с, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 2,90 (т, 2H), 2,62 (т, 2H); МС 466 (М-1).

Приклад 12w

3-(3-(((2,3-Дигідробензофуран-5-ілметил)метансульфоніламіно)метил)феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Відновне амінування

3-(3-(((2,3-Дигідробензофуран-5-ілметил)аміно)метил)феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з гідрохлориду 3-(3-амінометилфеніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Приготування 44, і 2,3-дигідробензофуран-5-карбальдегіду використовуючи спосіб описаний в Прикладі 1, Стадія А, окрім того, що імін утворювався в MeOH при кип'ятінні 3г. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,23 (м, 4H), 7,07 (м, 2H), 6,73 (д, 1H), 4,54 (т, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,18 (т, 2H), 2,94 (т, 2H), 2,63 (т, 2H); МС 326 (М+1).

Стадія В: Одержання аміду

3-(3-(((2,3-Дигідробензофуран-5-ілметил)метансульфоніламіно)метил)феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії В, Приклад 1 з 3-(3-(((2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)аміно)-метил)феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А, і метансульфонілхлориду, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27 (м, 2H), 7,14 (м, 3H), 6,98 (д, 1H), 6,73 (д, 1H), 4,57 (т, 2H), 4,29 (с, 2H), 4,24 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,19 (т, 2H), 2,94 (т, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,61 (т, 2H).

Стадія С: Гідроліз естеру

3-(3-(((2,3-Дигідробензофуран-5-ілметил)метансульфоніламіно)метил)феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-(((2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)метансульфоніламіно)метил)-феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27 (м, 2H), 7,15 (м, 3H), 6,98 (д, 1H), 6,72 (д, 1H), 4,57 (т, 2H), 4,29 (с, 2H), 4,24 (с, 2H), 3,18 (т, 2H), 2,94 (т, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,66 (т, 2H); МС 388 (М-1).

Приклад 12x

3-(3-((Бензолсульфоніл-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)аміно)метил)феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Одержання аміду

3-(3-((Бензолсульфоніл-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)аміно)метил)феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії А, Приклад 1, з 3-(3-(((2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)аміно)метил)феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 12w, і бензолсульфонілхлориду, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (м, 2H), 7,58-7,47 (м, 3H), 7,10 (м, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,85 (д, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,68 (д, 1H), 6,56 (д, 1H), 4,50 (т, 2H), 4,26 (с, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,06 (т, 2H), 2,78 (т, 2H), 2,47 (т, 2H).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-((Бензолсульфоніл-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)аміно)метил)феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-((бензолсульфоніл-(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)аміно)метил)-феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (дд, 2H), 7,59-7,47 (м, 3H), 7,11 (м, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,88 (м, 2H), 6,73 (с, 1H), 6,68 (м, 1H), 6,56 (д, 1H), 4,50 (т, 2H), 4,26 (с, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,06 (т, 2H), 2,78 (т, 2H), 2,52 (т, 2H); МС 450 (М-1).

Приклад 12y

3-(3-(((2,3-Дигідробензофуран-5-ілметил)-(4-фторбензолсульфоніл)аміно)метил)феніл)пропіонова

кислота

Стадія А: Одержання аміду

3-(3-[[2,3-Дигідробензофуран-5-ілметил]-(4-фторбензолсульфоніл)аміно]метил}феніл)-пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії А, Приклад 1, з 3-(3-[[2,3-дигідробензофуран-5-ілметил]аміно]метил}феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 12w, і 4-фторбензолсульфонілхлориду, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (м, 2H), 7,14 (м, 3H), 7,03 (д, 1H), 6,88 (м, 2H), 6,79 (с, 1H), 6,71 (д, 1H), 6,58 (д, 1H), 4,51 (т, 2H), 4,25 (с, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,08 (т, 2H), 2,80 (т, 2H), 2,50 (т, 2H).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-[[2,3-Дигідробензофуран-5-ілметил]-(4-фторбензолсульфоніл)аміно]метил}феніл)-пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-{3-[[2,3-дигідробензофуран-5-ілметил]-(4-фторбензолсульфоніл)аміно]метил}феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (м, 2H), 7,14 (м, 3H), 7,03 (д, 1H), 6,89 (м, 2H), 6,79 (с, 1H), 6,70 (д, 1H), 6,58 (д, 1H), 4,51 (т, 2H), 4,25 (с, 2H), 4,20 (с, 2H), 3,07 (т, 2H), 2,81 (т, 2H), 2,55 (т, 2H); МС 468 (M-1).

Приклад 12z

3-(3-[[Бензолсульфоніл-(4-ізобутилбензил)аміно]метил}феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Відновне амінування

3-{3-[[4-Ізобутилбензиламіно]метил}феніл}пропіонової кислоти метиловий естер.

Розчин гідрохлориду 3-(3-амінометилфеніл)пропіонової кислоти метилового естеру (400мг, 1,74ммоль), 4-ізобутилбензальдегід (311мг, 1,91ммоль) і триетиламін (0,26мл, 1,91ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4г. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (590мг, 2,78ммоль) і реакційну суміш перемішували 20г. Додавали водний розчин NaHCO<sub>3</sub> і водний розчин промивали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний розчин сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Хроматографували (65% EtOAc в гексані) одержуючи вказану в заголовку Стадії А сполуку (178мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,26-7,04 (м, 8H), 3,77 (с, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 2,91 (т, 2H), 2,60 (т, 2H), 2,41 (д, 2H), 1,80 (м, 1H), 0,85 (м, 6H); МС 340 (M+1).

Стадія В: Одержання аміду

3-(3-[[Бензолсульфоніл-(4-ізобутилбензил)аміно]метил}феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії А, Приклад 1, з 3-{3-[[4-ізобутилбензиламіно]метил}феніл}пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А, і бензолсульфонілхлориду, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (дд, 2H), 7,57 (м, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,11 (м, 1H), 7,03-6,86 (м, 6H), 6,79 (с, 1H), 4,29 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,80 (т, 2H), 2,50 (т, 2H), 2,40 (д, 2H), 1,80 (м, 1H), 0,86 (м, 6H); МС 480 (M+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

3-(3-[[Бензолсульфоніл-(4-ізобутилбензил)аміно]метил}феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-{3-[[бензолсульфоніл-(4-ізобутилбензил)аміно]метил}феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (д, 2H), 7,58-7,46 (м, 3H), 7,10 (м, 1H), 7,02-6,84 (м, 6H), 6,78 (с, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 2,79 (т, 2H), 2,53 (т, 2H), 2,38 (д, 2H), 1,77 (м, 1H), 0,84 (м, 6H); МС 464 (M-1).

Приклад 13a-z, 14a-14e

Сполуки Прикладів 13a-13z, 14a-14e одержували з прийнятних вихідних матеріалів за способом подібним до способу Прикладу 13, варіюючи час реакції, температуру і реагенти, як вказано.

Приклад 13a

(3-[[Бензолсульфоніл-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль

Стадія А: Відновне амінування

{3-[[4-Піразол-1-ілбензиламіно]метил}фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з (3-амінометилфенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Приготування 20, і 4-піразол-1-ілбензальдегіду, Приготування 42, використовуючи спосіб описаний в Прикладі 3, Стадія А, окрім того, що не викривували триетиламін. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (м, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,63 (д, 2H), 7,41 (д, 2H), 7,23 (м, 1H), 6,94 (м, 2H), 6,78 (дд, 1H), 6,44 (дд, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,77 (с, 2H), 1,47 (с, 9H); МС 394 (M+1).

Стадія В: Одержання аміду

(3-[[Бензолсульфоніл-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували з {3-[[4-піразол-1-ілбензиламіно]метил}фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А, і бензолсульфонілхлориду слідуючи способу описаному в Прикладі 3, Стадія В, з часом реакції 2г. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (д, 1H), 7,86-7,49 (м, 8H), 7,07 (м, 3H), 6,73 (д, 1H), 6,60 (д, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,42 (м, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 1,46 (с, 9H); МС 534 (M+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

(3-[[Бензолсульфоніл-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль.

ТФК сіль одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 3, Стадія С, з (3-[[бензолсульфоніл-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія В. HCl сіль одержували розчиняючи ТФК сіль в ТГФ (2мл) і потім додавали 0,18мл 1N HCl. Розчин концентрували під вакуумом, азеотропували з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3х) одержуючи вказану в заголовку сполуку. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,16 (д, 1H), 7,89-7,51 (м, 8H), 7,17 (д, 2H), 7,06 (т, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,67 (д, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,52 (м, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,34 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 1,46 (с, 9H); МС 476 (M-1).

Приклад 13b



(3-[[4-Піразин-2-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль

Стадія А: Відновне амінування

{3-[[4-Піразин-2-ілбензиламіно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з (3-амінометилфенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Приготування 20, і 4-піразин-2-ілбензальдегіду, Приготування 27, використовуючи спосіб описаний в Прикладі 3, Стадія А, окрім того, що не використовували триетиламін. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,00 (с, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,47 (д, 1H), 7,96 (д, 2H), 7,62 (м, 1H), 7,47 (д, 2H), 7,22 (м, 1H), 6,94 (м, 1H), 6,76 (дд, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,78 (с, 2H), 1,46 (с, 9H); МС 406 (M+1).

Стадія В: Одержання аміду

(3-[[4-Піразин-2-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували з {3-[[4-піразин-2-ілбензиламіно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А, і гідрохлориду піридин-3-сульфонілхлориду, Приготування 2, слідуючи способу описаному в Прикладі 3, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (с, 1H), 8,97 (м, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,03 (м, 1H), 7,88 (м, 2H), 7,42 (м, 1H), 7,23 (м, 2H), 7,13 (м, 1H), 6,66 (м, 1H), 6,65 (м, 2H), 4,43 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,35 (с, 2H), 1,47 (с, 9H); МС 547 (M+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

(3-[[4-Піразин-2-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 3, Стадія С, з (3-[[4-піразин-2-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]-метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія В. HCl сіль одержували слідуючи способу описаному в Стадії С, Приклад 13а, одержуючи вказану в заголовку сполуку. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,25 (с, 1H), 9,16 (д, 1H), 9,00 (м, 2H), 8,87 (д, 1H), 8,66 (д, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,04 (м, 2H), 7,45 (м, 2H), 7,10 (м, 1H), 6,81 (д, 1H), 6,73 (м, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 4,50 (с, 2H); МС 489 (M-1).

Приклад 13с

(3-[[4-Піразол-1-ілбензил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти ТФК сіль

Стадія А: Одержання аміду

(3-[[4-Піразол-1-ілбензил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з {3-[[4-піразол-1-ілбензиламіно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А, Приклад 13а, і гідрохлориду піридин-2-сульфонілхлориду, Приготування 47, слідуючи способу описаному в Прикладі 3, Стадія В, з часом реакції 2г. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,66 (м, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,85 (м, 2H), 7,68 (д, 1H), 7,49 (д, 2H), 7,45 (м, 1H), 7,16 (д, 2H), 7,08 (т, 1H), 6,70 (м, 3H), 6,43 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 1,46 (с, 9H); МС 535 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

(3-[[4-Піразол-1-ілбензил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти ТФК сіль.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 3, Стадія С, з (3-[[4-піразол-1-ілбензил)-(піридин-2-сульфоніл)аміно]метил]-фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,68 (м, 1H), 8,15 (м, 1H), 7,96 (м, 2H), 7,68 (д, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,55 (д, 2H), 7,24 (д, 2H), 7,09 (т, 1H), 6,73 (м, 3H), 6,49 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,46 (с, 2H); МС 477 (M-1).

Приклад 13d

(3-[[Бензолсульфоніл-(4-піридин-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти натрієва сіль

Стадія А: Відновне амінування

{3-[[4-Піридин-2-ілбензиламіно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з (3-амінометилфенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Приготування 20, і 4-піридин-2-ілбензальдегіду, Приготування 22, використовуючи спосіб описаний в Прикладі 3, Стадія А, окрім того, що не використовували триетиламін. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (д, 1H), 7,94 (д, 2H), 7,72 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,22 (м, 2H), 6,95 (м, 2H), 6,78 (дд, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,78 (с, 2H), 1,47 (с, 9H); МС 405 (M+1).

Стадія В: Одержання аміду

(3-[[Бензолсульфоніл-(4-піридин-2-ілбензил)аміно]-метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували з {3-[[4-піридин-2-ілбензиламіно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А, і бензолсульфонілхлориду слідуючи способу описаному в Прикладі 3, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (д, 1H), 7,86 (м, 4H), 7,77-7,51 (м, 5H), 7,24 (м, 1H), 7,11 (м, 3H), 6,76 (дд, 1H), 6,64 (д, 1H), 6,59 (д, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,35 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 1,48 (с, 9H); МС 545 (M+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

(3-[[Бензолсульфоніл-(4-піридин-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти натрієва сіль.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 3, Стадія С, з (3-[[бензолсульфоніл-(4-піридин-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія В. ТФК сіль розводили EtOAc і водою і водний розчин підлугувували до pH 11 NaOH (1N). Водний розчин підкислювали гліциновою кислотою до pH 5 і промивали EtOAc (3x). Органічний розчин сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували, азеотропували з толуолом, одержуючи вільну кислоту (128мг). Кислоту розчиняли в суміші ацетон (4мл), MeOH (4мл) і вода (0,5мл) і додавали NaHCO<sub>3</sub> (22мг, 0,258ммоль) додавали. Реакційну суміш перемішували 24г і концентрували під вакуумом, азеотропували з EtOH (3x) і CHCl<sub>3</sub> (1x) одержуючи вказану в заголовку натрієву сіль (137мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,56 (дд, 1H),

7,89-7,76 (м, 6H), 7,65-7,56 (м, 3H), 7,33 (м, 1H), 7,21 (д, 2H), 7,05 (т, 1H), 6,74 (д, 1H), 6,63 (м, 2H), 4,40 (с, 2H), 4,31 (с, 2H), 4,21 (с, 2H); МС 487 (М-1).

#### Приклад 13е

{3-[[Бензолсульфоніл-(4-піридин-3-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти натрієва сіль

Стадія А: Відновне амінування

{3-[[4-Піридин-3-ілбензиламіно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з (3-амінометилфенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Приготування 20, і 4-піридин-3-ілбензальдегіду, Приготування 23, використовуючи спосіб описаний в Прикладі 3, Стадія А, окрім того, що не використовували триетиламін. <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,82 (д, 1H), 8,56 (м, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,53 (д, 2H), 7,45 (д, 2H), 7,34 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 6,96 (м, 2H), 6,78 (дд, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,80 (с, 2H), 1,47 (с, 9H); МС 405 (М+1).

Стадія В: Одержання аміду

{3-[[Бензолсульфоніл-(4-піридин-3-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували з {3-[[4-піридин-3-ілбензиламіно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А, і бензолсульфонілхлориду слідуєчи способу описаному в Прикладі 3, Стадія В. <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 7,89 (м, 3H), 7,60 (и, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,41 (м, 3H), 7,17 (д, 2H), 7,10 (т, 1H), 6,74 (м, 1H), 6,64 (д, 1H), 6,58 (д, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,34 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 1,48 (с, 9H); МС 545 (М+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

{3-[[Бензолсульфоніл-(4-піридин-3-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти натрієва сіль.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуєчи способу описаному в Прикладі 3, Стадія С, з {3-[[бензолсульфоніл-(4-піридин-3-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія В. Натрієву сіль одержували слідуєчи способу описаному в Стадії С, Приклад 13d. <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,74 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,05 (дд, 1H), 7,88 (дд, 2H), 7,67-7,47 (м, 6H), 7,23 (д, 2H), 7,05 (т, 1H), 6,74 (д, 1H), 6,63 (д, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 4,20 (с, 2H); МС 487 (М-1).

#### Приклад 13f

{3-[[Бензолсульфоніл-(4-піридин-4-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтова кислота натрієва сіль

Стадія А: Відновне амінування

{3-[[4-Піридин-4-ілбензиламіно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з (3-амінометилфенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Приготування 20, і 4-піридин-4-ілбензальдегіду, Приготування 24, використовуючи спосіб описаний в Прикладі 3, Стадія А, окрім того, що не використовували триетиламін. <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (дд, 2H), 7,60 (дд, 2H), 7,47 (м, 4H), 7,24 (м, 1H), 6,96 (м, 2H), 6,78 (дд, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,80 (с, 2H), 1,47 (с, 9H); МС 405 (М+1).

Стадія В: Одержання аміду

{3-[[Бензолсульфоніл-(4-піридин-4-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували з {3-[[4-піридин-4-ілбензиламіно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А, і бензолсульфонілхлориду слідуєчи способу описаному в Прикладі 3, Стадія В, з часом реакції 3г. <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (д, 2H), 7,86 (дд, 2H), 7,62-7,46 (м, 7H), 7,17 (д, 2H), 7,07 (т, 1H), 6,71 (дд, 1H), 6,60 (д, 1H), 6,54 (с, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 1,46 (с, 9H); МС 545 (М+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

{3-[[Бензолсульфоніл-(4-піридин-4-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти натрієва сіль.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуєчи способу описаному в Прикладі 3, Стадія С, з {3-[[бензолсульфоніл-(4-піридин-4-ілбензил)аміно]метил]-фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія В. Натрієву сіль одержували слідуєчи способу описаному в Стадії С, Приклад 13d. <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,56 (шс, 2H), 7,89 (д, 2H), 7,68-7,59 (м, 7H), 7,25 (д, 2H), 7,04 (т, 1H), 6,74 (д, 1H), 6,63 (д, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 4,20 (с, 2H); МС 487 (М-1).

#### Приклад 13g

{3-[[Піридин-3-сульфоніл)-(4-піримідин-5-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль

Стадія А: Відновне амінування

{3-[[4-Піримідин-5-ілбензиламіно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з (3-амінометилфенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер, Приготування 20, і 4-піримідин-5-ілбензальдегіду, Приготування 26, використовуючи спосіб описаний в Прикладі 3, Стадія А, окрім того, що час реакції утворення іміну 1,5г і не використовували триетиламін. <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,18 (с, 1H), 8,93 (с, 2H), 7,65 (м, 1H), 7,48 (м, 3H), 7,24 (м, 1H), 6,94 (м, 2H), 6,77 (д, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 1,46 (с, 9H); МС 406 (М+1).

Стадія В: Одержання аміду

{3-[[Піридин-3-сульфоніл)-(4-піримідин-5-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували з {3-[[4-піримідин-5-ілбензиламіно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер, Стадія А, і гідрохлориду піридин-3-сульфонілхлориду, Приготування 2, слідуєчи способу описаному в Прикладі 3, Стадія В. <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,19 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,89 (с, 2H), 8,79 (дд, 1H), 8,06 (м, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,24 (м, 2H), 7,12 (т, 1H), 6,74 (дд, 1H), 6,66 (м, 2H), 4,42 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,34 (с, 2H), 1,47 (с, 9H); МС 547 (М+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

{3-[[Піридин-3-сульфоніл)-(4-піримідин-5-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуєчи способу описаному в Прикладі 3, Стадія С, з {3-

{[(піридин-3-сульфоніл)-(4-піримідин-5-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія В. HCl сіль одержували слідуючи способу описаному в Стадії С, Приклад 13а. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,40 (с, 2H), 9,17 (м, 1H), 9,00 (м, 1H), 8,80 (м, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,72-7,29, (м, 5H), 7,10 (м, 1H), 6,80-6,65 (м, 3H), 4,65 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 4,47 (с, 2H); МС 489 (М+1).

Приклад 13h

(3-{[(4-Піразол-1-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]метил}фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль

Стадія А: Відновне амінування

{3-{[(4-Піразол-1-ілбензиламіно)метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер. Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з (3-амінометилфенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Приготування 20, і 4-піразол-1-ілбензальдегіду, Приготування 42, використовуючи спосіб описаний в Прикладі 3, Стадія А, окрім того, що не використовували триетиламін. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 (м, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,63 (д, 2H), 7,41 (д, 2H), 7,23 (м, 1H), 6,93 (м, 2H), 6,77 (дд, 1H), 6,44 (м, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,77 (с, 2H), 1,47 (с, 9H); МС 394 (М+1).

Стадія В: Одержання аміду

(3-{[(4-Піразол-1-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]метил}фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували з {3-{[(4-піразол-1-ілбензиламіно)метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А, і гідрохлориду піридин-3-сульфонілхлориду, Приготування 2, слідуючи способу описаному в Прикладі 3, Стадія В, з часом реакції 2г. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (с, 1H), 8,78 (д, 1H), 8,03 (дд, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,55 (д, 2H), 7,42 (м, 1H), 7,13 (м, 3H), 6,76 (д, 1H), 6,66 (м, 2H), 6,45 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 4,33 (с, 2H), 1,47 (с, 9H); МС 535 (М+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

(3-{[(4-Піразол-1-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]метил}фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 3, Стадія С, з (3-{[(4-піразол-1-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]метил}-фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія В. HCl сіль одержували слідуючи способу описаному в Стадії С, Приклад 13а. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,15 (м, 1H), 9,02 (м, 1H), 8,88 (м, 1H), 8,26 (м, 1H), 8,18 (м, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,39 (м, 2H), 7,12 (т, 1H), 6,82-6,72 (м, 3H), 6,58 (м, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,49 (с, 2H); МС 477 (М-1).

Приклад 13i

(3-{[(4-Хлорбензолсульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтова кислота

Стадія А: Відновне амінування

{3-{[(4-Тіазол-2-ілбензиламіно)метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з (3-амінометилфенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Приготування 20, і 4-тіазол-2-ілбензальдегіду, Приготування 25, слідуючи способу описаному в Прикладі 3, Стадія А, окрім того, що не використовували триетиламін. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (д, 2H), 7,82 (д, 1H), 7,39 (д, 2H), 7,28 (д, 1H), 7,22 (м, 1H), 6,92 (м, 2H), 6,77 (м, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,76 (с, 2H), 1,46 (с, 9H); МС 411 (М+1).

Стадія В: Одержання аміду

(3-{[(4-Хлорбензолсульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували з {3-{[(4-тіазол-2-ілбензиламіно)метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А, і 4-хлорбензолсульфонілхлориду слідуючи способу описаному в Прикладі 3, Стадія В, з часом реакції 96г. МС 584 (М+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

(3-{[(4-Хлорбензолсульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтова кислота.

До (3-{[(4-хлорбензолсульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру (48мг), Стадія В, додавали HCl в діоксані (4М, 3мл) при кімнатній температурі і залишали на 24г. Реакційну суміш концентрували під вакуумом, азеотропували з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> одержуючи вказану в заголовку сполуку (32мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20-6,80 (м, 11H), 6,75 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,23 (с, 2H), 4,16 (с, 2H); МС 526 (М-1).

Приклад 13j

(3-{[Бензолсульфоніл-(4-піразин-2-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль

Стадія А: Одержання аміду

(3-{[Бензолсульфоніл-(4-піразин-2-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з {3-{[(4-піразин-2-ілбензиламіно)метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 13b, і бензолсульфонілхлориду слідуючи способу описаному в Прикладі 3, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,97 (с, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,49 (м, 1H), 7,87 (м, 4H), 7,61-7,51 (м, 3H), 7,26-7,08 (м, 3H), 6,75 (м, 1H), 6,63 (м, 1H), 6,58 (м, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,34 (с, 2H), 4,31 (с, 2H), 1,47 (с, 9H); МС 546 (М+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

(3-{[Бензолсульфоніл-(4-піразин-2-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 3, Стадія С, з (3-{[бензолсульфоніл-(4-піразин-2-ілбензил)аміно]метил}-фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А. HCl сіль одержували слідуючи способу описаному в Стадії С, Приклад 13а. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,18 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,91 (м, 4H), 7,69-7,58 (м, 3H), 7,26 (м, 2H), 7,05 (м, 1H), 6,69 (м, 2H), 6,57 (м, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 4,30 (с, 2H); МС 488 (М-1).

Приклад 13k

(3-[[1-Метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль

Стадія А: Одержання аміду

(3-[[1-Метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з {3-[(4-піразол-1-ілбензиламіно)метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 13h, і 1-метил-1H-імідазол-4-сульфонілхлориду слідуючи способу описаному в Прикладі 3, Стадія В, з часом реакції 2г. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,52 (д, 2H), 7,48 (д, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,23 (д, 2H), 7,10 (т, 1H), 6,73 (м, 3H), 6,42 (м, 1H), 4,41 (с, 4H), 4,36 (с, 2H), 3,70 (с, 3H), 1,46 (с, 9H); МС 538 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

(3-[[1-Метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил]фенокси)-оцтової кислоти гідрохлоридна сіль.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 3, Стадія С, з (3-[[1-метил-1H-імідазол-4-сульфоніл)-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія В. HCl сіль одержували слідуючи способу описаному в Стадії С, Приклад 13a. МС 480 (M-1).

Приклад 13i

(3-[[Бензолсульфоніл-(4-імідазол-1-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль

Стадія А: Відновне амінування

{3-[(4-Імідазол-1-ілбензиламіно)метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з (3-амінометилфенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Приготування 20, і 4-імідазол-1-ілбензальдегіду, Приготування 43, використовуючи спосіб описаний в Прикладі 3, Стадія А, окрім того, що не використовували триетиламін. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (с, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,28 (д, 2H), 7,22 (м, 2H), 7,13 (м, 1H), 6,89 (м, 2H), 6,73 (м, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,74 (с, 2H), 1,43 (с, 9H); МС 394 (M+1).

Стадія В: Одержання аміду

(3-[[Бензолсульфоніл-(4-імідазол-1-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували з {3-[(4-імідазол-1-ілбензиламіно)метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А, і бензолсульфонілхлориду слідуючи способу описаному в Прикладі 3, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (м, 3H), 7,62-7,52 (м, 3H), 7,22 (м, 6H), 7,15 (т, 1H), 6,71 (д, 1H), 6,61 (д, 1H), 6,56 (с, 1); МС 534 (M+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

(3-[[Бензолсульфоніл-(4-імідазол-1-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 3, Стадія С, з (3-[[бензолсульфоніл-(4-імідазол-1-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія В. HCl сіль одержували слідуючи способу описаному в Стадії С, Приклад 13a. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,67 (с, 1H), 7,91 (д, 2H), 7,67-7,59 (м, 3H), 7,46 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,27-7,18 (м, 4H), 6,85 (т, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,67 (д, 1H), 6,34 (дд, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,36 (с, 2H), 4,26 (с, 2H); МС 476 (M-1).

Приклад 13m

(3-[[4-Імідазол-1-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль

Стадія А: Одержання аміду

(3-[[4-Імідазол-1-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер. Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з {3-[(4-імідазол-1-ілбензиламіно)метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 13i, і гідрохлориду піридин-3-сульфонілхлориду, Приготування 2, слідуючи способу описаному в Прикладі 3, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,04 (д, 1H), 8,80 (дд, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,44 (дд, 1H), 7,22 (м, 6H), 7,11 (т, 1H), 6,73 (дд, 1H), 6,64 (м, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 1,47 (с, 9H).

Стадія В: Гідроліз естеру

(3-[[4-Імідазол-1-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 3, Стадія С, з (3-[[4-імідазол-1-ілбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія В. HCl сіль одержували слідуючи способу описаному в Стадії С, Приклад 13a. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD, деякі сигнали) δ 4,67 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,48 (с, 2H); МС 477 (M-1).

Приклад 13n

(3-[[4-Піразол-1-ілбензил)-(тіофен-2-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль

Стадія А: Одержання аміду

(3-[[4-Піразол-1-ілбензил)-(тіофен-2-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

До розчину {3-[(4-піразол-1-ілбензиламіно)метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру (78,9мг, 0,200ммоль), одержаному на Стадії А, Приклад 13a, триетиламіну (44,6мг, 0,221ммоль) і дихлоретану (10мл) додавали тіофен-2-сульфонілхлорид (40,3мг, 0,221ммоль). Реакційну суміш перемішували 24г і ще додавали триетиламін (0,221ммоль) і тіофен-2-сульфонілхлорид (40,3мг, 0,221ммоль). Після перемішування 24г при кімнатній температурі реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником 24г і охолоджували до кімнатної температури. Органічний розчин послідовно промивали 5,5% HCl, водою, насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний розчин сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Піддавали флеш хроматографії

(CHCl<sub>3</sub>:MeOH 99:1) одержуючи вказану в заголовку Стадії А сполуку (58мг). МС 539 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

(3-[[4-Піразол-1-ілбензил)-(тіофен-2-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 13і, Стадія С, з (3-[[4-піразол-1-ілбензил)-(тіофен-2-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,22-6,80 (м, 10H), 6,72 (м, 2H), 6,64 (с, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,36 (с, 2H); МС 481 (M-1).

Приклад 13о

(3-[[Бензолсульфоніл-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти натрієва сіль

Стадія А: Відновне амінування

(3-[[4-Піримідин-2-ілбензиламіно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з (3-амінометилфенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Приготування 20, і 4-піримідин-2-ілбензальдегіду, Приготування 21, використовуючи спосіб описаний в Прикладі 3, Стадія А, окрім того, що не використовували триетиламін. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (д, 2H), 8,38 (д, 2H), 7,46 (д, 2H), 7,23 (м, 1H), 7,17 (м, 1H), 6,95 (м, 2H), 6,78 (дд, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 1,47 (с, 9H); МС 406 (M+1).

Стадія В: Одержання аміду

(3-[[Бензолсульфоніл-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували з {3-[[4-піримідин-2-ілбензиламіно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А, і бензолсульфонілхлориду слідуючи способу описаному в Прикладі 3, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (дд, 2H), 8,27 (д, 2H), 7,87 (м, 2H), 7,59-7,50 (м, 3H), 7,18 (м, 1H), 7,11 (м, 3H), 6,75 (д, 1H), 6,64 (д, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,35 (с, 2H), 4,31 (с, 2H), 1,48 (с, 9H); МС 546 (M+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

(3-[[Бензолсульфоніл-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти натрієва сіль.

ТФК сіль одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 3, Стадія С, з (3-[[бензолсульфоніл-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія В. Натрієву сіль одержували слідуючи способу описаному в Стадії С, Приклад 13d, використовуючи в якості розчинника MeOH (5мл) і воду (1мл). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,80 (д, 2H), 8,23 (д, 2H), 7,89 (м, 2H), 7,67-7,56 (м, 3H), 7,32 (м, 1H), 7,21 (д, 2H), 7,06 (м, 1H), 6,75 (дд, 1H), 6,63 (м, 2H), 4,41 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 4,21 (с, 2H); МС 488 (M-1).

Приклад 13р

(3-[[5-Піридин-2-ілтіофен-2-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль

Стадія А: Одержання аміду

(3-[[5-Піридин-2-ілтіофен-2-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

До розчину {3-[[4-тіазол-2-ілбензиламіно]метил]фенокси}оцтової кислоти трет-бутилового естеру (111мг, 0,270ммоль), одержаному на Стадії А, Приклад 13і, триетиламіну (120мг, 1,19ммоль) і дихлоретану (10мл) додавали 5-піридин-2-ілтіофен-2-сульфонілхлорид (77,2мг, 0,297ммоль). Реакційну суміш перемішували 72г і ще додавали 5-піридин-2-ілтіофен-2-сульфонілхлорид (38,5мг). Реакційну суміш додатково перемішували 48г. Органічний розчин послідовно промивали 5,5% HCl, водою, насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний розчин сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Піддавали флеш хроматографії (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 99:1) одержуючи вказану в заголовку Стадії А сполуку (58мг). МС 633 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

(3-[[5-Піридин-2-ілтіофен-2-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 13і, Стадія С, з (3-[[5-піридин-2-ілтіофен-2-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтова кислота трет-бутилового естеру, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,75 (д, J=5,2Гц, 1H), 8,39 (т, J=7,5Гц, 1H), 8,20 (д, J=8,1Гц, 1H), 8,15 (д, J=3,7Гц, 1H), 8,00-7,40 (м, 8H), 7,10 (т, J=8,1Гц, 1H), 6,80 (д, J=7,5Гц, 1H), 6,75 (д, J=5,3Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,42 (с, 2H); МС 575 (M-1).

Приклад 13q

(3-[[3,5-Диметилізоксазол-4-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль

Стадія А: Одержання аміду

(3-[[3,5-Диметилізоксазол-4-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

До розчину {3-[[4-піримідин-2-ілбензиламіно]метил]фенокси}оцтової кислоти трет-бутилового естеру (83,3мг, 0,2054ммоль), одержаному на Стадії А, Приклад 13о, в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> додавали триетиламін (0,94мл, 0,68ммоль) і 3,5-диметилізоксазол-4-сульфонілхлорид (44,2мг, 0,226ммоль) і реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, ще додавали триетиламін (0,94мл) і 3,5-диметилізоксазол-4-сульфонілхлорид (44мг). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником 72г і охолоджували до кімнатної температури. Органічний розчин послідовно промивали 5,5% водною HCl, водою, насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний розчин сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Піддавали флеш хроматографії (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 99:1) одержуючи вказану в заголовку Стадії А сполуку (61мг). МС 565 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

(3-[[3,5-Диметилізоксазол-4-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 3, Стадія С, з (3-[[3,5-диметилізоксазол-4-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А. НСІ сіль одержували обробляючи ТФК сіль НСІ в діоксані (4М), як описано на Стадії С, Приклад 13і. <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (д, 1Н, J=4,1Гц), 8,25 (д, 1Н, J=2,9Гц), 7,55-6,71 (м, 8Н), 6,62 (м, 1Н), 4,55 (с, 2Н), 4,52 (с, 2Н), 4,45 (с, 2Н), 2,62 (с, 3Н), 2,43 (с, 3Н); МС 507 (М-1).

Приклад 13г

(3-[[Піридин-2-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти натрієва сіль

Стадія А: Одержання аміду

(3-[[Піридин-2-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з {3-[[4-піримідин-2-ілбензиламіно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 13о, і гідрохлориду піридин-2-сульфонілхлориду, Приготування 47, слідуючи способу описаному в Прикладі 3, Стадія В. <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (д, 2Н), 8,67 (д, 1Н), 8,26 (д, 2Н), 7,96 (д, 1Н), 7,85 (м, 1Н), 7,44 (м, 1Н), 7,19-7,09 (м, 4Н), 6,73 (м, 3Н), 4,54 (с, 2Н), 4,48 (с, 2Н), 4,40 (с, 2Н), 1,48 (с, 9Н); МС 547 (М+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

(3-[[Піридин-2-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти натрієва сіль.

ТФК сіль одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 3, Стадія С, з (3-[[піридин-2-сульфоніл)-(4-піримідин-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія В. Натрієву сіль одержували слідуючи способу описаному в Стадії С, Приклад 13d, використовуючи в якості розчинника MeOH (5мл) і воду (1мл). <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,79 (д, 2Н), 8,65 (д, 1Н), 8,23 (д, 2Н), 7,96 (м, 2Н), 7,56 (м, 1Н), 7,31 (м, 1Н), 7,27 (д, 2Н), 7,04 (м, 1Н), 6,72 (д, 1Н), 6,66 (м, 2Н), 4,56 (с, 2Н), 4,44 (с, 2Н), 4,22 (с, 2Н); МС 489 (М-1).

Приклад 13s

(3-[[4-Тіазол-2-ілбензил)-(тіофен-2-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтова кислота

Стадія А: Одержання аміду

(3-[[4-Тіазол-2-ілбензил)-(тіофен-2-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

До розчину {3-[[4-тіазол-2-ілбензиламіно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру (87,3мг, 0,213ммоль), одержаному на Стадії А, Приклад 13і, триетиламіну (47,3мг, 0,234ммоль) і дихлоретану (10мл) додавали тіофен-2-сульфонілхлорид (42,7мг, 0,234ммоль). Реакційну суміш перемішували 24г і ще додавали триетиламін (0,234ммоль) і тіофен-2-сульфонілхлорид (42,7мг, 0,234ммоль). Реакційну суміш перемішували додатково 24г. Органічний розчин послідовно промивали 5,5% НСІ, водою, насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний розчин сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Піддавали флеш хроматографії (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 99:1) одержуючи вказану в заголовку Стадії А сполуку (63мг). МС 556 (М+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

(3-[[4-Тіазол-2-ілбензил)-(тіофен-2-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 13і, Стадія С, з (3-[[4-тіазол-2-ілбензил)-(тіофен-2-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А. <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20-7,00 (м, 9Н), 6,73 (м, 3Н), 6,62 (с, 1Н), 4,46 (с, 2Н), 4,41 (с, 2Н), 4,32 (с, 2Н); МС 499 (М-1).

Приклад 13t

(3-[[4-Піразол-1-ілбензил)-(піролідин-1-карбоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль

Стадія А: Одержання аміду

(3-[[4-Піразол-1-ілбензил)-(піролідин-1-карбоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Розчин {3-[[4-піразол-1-ілбензиламіно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру (15мг, 0,038ммоль), одержаному на Стадії А, Приклад 13а, піролідин-1-карбонілхлориду (5ек) і триетиламіну (5ек) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1-2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 72г. Додавали додаткову порцію піролідин-1-карбонілхлориду (5ек) і триетиламіну (5ек) і реакційну суміш перемішували 24г і потім видаляли тріс(2-аміноетил)амін на полімерній основі. Реакційну суміш перемішували 24г і смолу видаляли фільтруванням з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний розчин послідовно промивали 5,5% водною НСІ і насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічний розчин концентрували і використовували на Стадія В без подальшої очистки.

Стадія В: Гідроліз естеру

(3-[[4-Піразол-1-ілбензил)-(піролідин-1-карбоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 13і, Стадія С, з (3-[[4-піразол-1-ілбензил)-(піролідин-1-карбоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А. <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,35 (с, 1Н), 7,95-7,20 (м, 9Н), 6,55 (с, 1Н), 4,65 (с, 2Н), 4,39 (с, 2Н), 4,33 (с, 2Н), 3,42 (м, 4Н), 1,82 (м, 4Н); МС 433 (М-1).

Приклад 13u

(3-[[4-Хлорбензолсульфоніл)-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль

Стадія А: Одержання аміду

(3-[[4-Хлорбензолсульфоніл)-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Розчин {3-[[4-піразол-1-ілбензиламіно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру (15мг, 0,038ммоль), одержаному на Стадії А, Приклад 13а, 4-хлорбензолсульфонілхлориду (5ек) і триетиламіну

(5ек) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1-2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 72г. Додавали додаткову порцію піролідін-1-карбонілхлориду (5ек) і триетиламіну (5ек) і реакційну суміш перемішували 24г і потім додавали тріс(2-аміноетил)амін на полімерній основі. Реакційну суміш перемішували 24г і смолу видаляли фільтруванням з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний розчин послідовно промивали 5,5% водною  $\text{HCl}$  і насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний розчин концентрували і використовували на Стадія В без подальшої очистки.

Стадія В: Гідроліз естеру

(3-[[[4-Хлорбензолсульфоніл)-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 13і, Стадія С, з (3-[[[4-хлорбензолсульфоніл)-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,37 (с, 1Н), 8,00-6,72 (м, 13Н), 6,55 (с, 1Н), 4,61 (с, 2Н), 4,43 (с, 2Н), 4,39 (с, 2Н); МС 510 (М-1).

Приклад 13v

(3-[[[4-Піразол-1-ілбензил)-(5-піридин-2-ілтіофен-2-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль

Стадія А: Одержання аміду

(3-[[[4-Піразол-1-ілбензил)-(5-піридин-2-ілтіофен-2-сульфоніл)аміно]метил]фенікси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Розчин {3-[[[4-піразол-1-ілбензиламіно]метил]-фенокси]оцтової кислоти трет-бутилового естеру (15мг, 0,038ммоль), одержаному на Стадії А, Приклад 13а, 5-піридин-2-ілтіофен-2-сульфонілхлориду (5ек) і триетиламіну (5ек) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1-2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 72г. Додавали додаткову порцію піролідін-1-карбонілхлориду (5ек) і триетиламіну (5ек) і реакційну суміш перемішували 24г і потім додавали тріс(2-аміноетил)амін на полімерній основі. Реакційну суміш перемішували 24г і смолу видаляли фільтруванням з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний розчин послідовно промивали 5,5% водною  $\text{HCl}$  і насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний розчин концентрували і використовували на Стадія В без подальшої очистки.

Стадія В: Гідроліз естеру

(3-[[[4-Піразол-1-ілбензил)-(5-піридин-2-ілтіофен-2-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)-оцтової кислоти гідрохлоридна сіль.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 13і, Стадія С, з (3-[[[4-піразол-1-ілбензил)-(5-піридин-2-ілтіофен-2-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,61 (с, 1Н), 8,00-6,72 (м, 15Н), 6,46 (с, 1Н), 4,49 (с, 2Н), 4,39 (с, 2Н), 4,32 (с, 2Н); МС 559 (М-1).

Приклад 13w

(3-[[[4-Метоксибензолсульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтова кислота

Стадія А: Одержання аміду

(3-[[[4-Метоксибензолсульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер. Одержували готовий розчин  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,515мл) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80мл) і 2мл додавали до {3-[[[4-тіазол-2-ілбензиламіно]метил]фенокси]оцтової кислоти трет-бутилового естеру (29,80мг, 0,0726ммоль), одержаному на Стадії А, Приклад 13і. Одержували розчин 4-метоксибензолсульфонілхлориду (17мг, 0,084ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1мл) і ДМФА (1мл) і 0,56мл додавали до реакційної суміші. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24г і розводили водним розчином  $\text{HCl}$  (0,5N, 1мл). Водний розчин промивали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 рази) і об'єднані органічні розчини сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували. Очищали ВЕРХ з оберненою фазою, використовуючи в якості розчинника градієнт вода:ацетонітрил:0,1%ТФК, одержуючи вказану в заголовку Стадії А сполуку (20,4мг). МС 581 (М+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

(3-[[[4-Метоксибензолсульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтова кислота.

До розчину (3-[[[4-метоксибензолсульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]-фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2мл) при 0°C додавали холодну ТФК (1мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1г. Реакційну суміш концентрували використовуючи потік азоту. Додавали додаткову порцію  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1мл) і розчин концентрували використовуючи потік азоту. Цю процедуру повторювали і залишок сушили під вакуумом одержуючи вказану в заголовку сполуку (24,6мг). МС 524 (М-1).

Приклад 13x

(3-[[[5-Хлортіофен-2-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтова кислота

Стадія А: Одержання аміду

(3-[[[5-Хлортіофен-2-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії А, Приклад 13w, з {3-[[[4-тіазол-2-ілбензиламіно]метил]-фенокси]оцтової кислоти трет-бутилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 13і, і 5-хлортіофен-2-сульфонілхлориду з наступними виключеннями. Сульфонілхлорид розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1мл) і 0,28мл додавали до реакційної суміші.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (д, 1Н), 7,79 (д, 2Н), 7,43 (д, 1Н), 7,34 (д, 1Н), 7,24 (м, 3Н), 7,13 (м, 1Н), 6,94 (д, 1Н), 6,76 (м, 1Н), 6,68 (м, 2Н), 4,41 (с, 2Н), 4,35 (с, 2Н), 4,30 (с, 2Н), 1,48 (с, 9Н); МС 591 (М+).

Стадія В: Гідроліз естеру

(3-[[[5-Хлортіофен-2-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії В, Приклад 13w, з (3-[[[5-хлортіофен-2-сульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]-фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А. МС 524 (М-1).

Приклад 13v

(3-[[[3-Фторбензолсульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил]фенокси)оцтова кислота

Стадія А: Одержання аміду

(3-[(3-Фторбензолсульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії А, Приклад 13w, з {3-[(4-тіазол-2-ілбензиламіно)метил}фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 13i, і 3-фторбензолсульфонілхлориду з наступними виключеннями. Сульфонілхлорид розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1мл) і 0,28мл додавали до реакційної суміші. МС 569 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

(3-[(3-Фторбензолсульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії В, Приклад 13w, з (3-[(3-фторбензолсульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А. МС 534 (M-1).

Приклад 13z

(3-[(4-Метоксибензолсульфоніл)-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтова кислота

Стадія А: Одержання аміду

(3-[(4-Метоксибензолсульфоніл)-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії А, Приклад 13w, з {3-[(4-піразол-1-ілбензиламіно)метил}-фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 13a, і 4-метоксибензолсульфонілхлориду. МС 564 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

(3-[(4-Метоксибензолсульфоніл)-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії В, Приклад 13w, з (3-[(4-метоксибензолсульфоніл)-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил}-фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,14 (м, 1H), 7,81 (д, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,54 (д, 2H), 7,19 (м, 2H), 7,09 (м, 3H), 6,72 (м, 2H), 6,60 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,87 (с, 3H); МС 507 (M-1).

Приклад 14a

(3-[(5-Хлортіофен-2-сульфоніл)-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтова кислота

Стадія А: Одержання аміду

(3-[(5-Хлортіофен-2-сульфоніл)-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії А, Приклад 13w, з {3-[(4-піразол-1-ілбензиламіно)метил}фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 13a, і 5-хлортіофен-2-сульфонілхлориду з наступними виключеннями. Сульфонілхлорид розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1мл) і 0,28мл додавали до реакційної суміші. МС 574 (M+).

Стадія В: Гідроліз естеру

(3-[(5-Хлортіофен-2-сульфоніл)-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії В, Приклад 13w, з (3-[(5-хлортіофен-2-сульфоніл)-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил}-фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А. МС 517 (M-1).

Приклад 14b

(3-[(3-Фторбензолсульфоніл)-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтова кислота

Стадія А: Одержання аміду

(3-[(3-Фторбензолсульфоніл)-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії А, Приклад 13w, з {3-[(4-піразол-1-ілбензиламіно)метил}фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 13a, і 3-фторбензолсульфонілхлориду з наступним винятком. Сульфонілхлорид розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1мл) і 0,28мл додавали до реакційної суміші. МС 552 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

(3-[(3-Фторбензолсульфоніл)-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії В, Приклад 13w, з (3-[(3-фторбензолсульфоніл)-(4-піразол-1-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А. МС 495 (M-1).

Приклад 14c

(3-[(3-Хлорбензолсульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтова кислота

Стадія А: Одержання аміду

(3-[(3-Хлорбензолсульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії А, Приклад 13w, з {3-[(4-тіазол-2-ілбензиламіно)метил}фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 13i, і 3-хлорбензолсульфонілхлориду з наступним винятком. Сульфонілхлорид розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1мл) і 0,28мл додавали до реакційної суміші. МС 585 (M+).

Стадія В: Гідроліз естеру

(3-[(3-Хлорбензолсульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії В, Приклад 13w, з (3-[(3-хлорбензолсульфоніл)-(4-тіазол-2-ілбензил)аміно]метил}фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А. МС 529 (M+).

Приклад 14d

(3-[(4-Піразол-1-ілбензил)-(тіазол-2-сульфоніл)аміно]метил}фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль

Стадія А: Одержання аміду

(3-[(4-Піразол-1-ілбензил)-(тіазол-2-сульфоніл)аміно]метил}фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий



естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії В, Приклад 3, з {3-[(4-піразол-1-ілбензиламіно)метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 13а, і тiazол-2-сульфонілхлориду, Приготування 45, з часом реакції 3г. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,95 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,59 (дд, 1H), 7,54 (д, 2H), 7,15 (м, 3H), 6,74 (м, 3H), 6,44 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,42 (с, 2H), 1,49 (с, 9H); МС 541 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

{3-[(4-Піразол-1-ілбензил)-(tiazол-2-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти гідрохлоридна сіль.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії С, Приклад 3, з {3-[(4-піразол-1-ілбензил)-(tiazол-2-сульфоніл)аміно]метил]-фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, Стадія А, з часом реакції 2г. ТФК сіль перетворювали у хлорводневу сіль, як описано на Стадії С, Приклад 13а. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,02 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,39 (д, 2H), 7,18 (д, 2H), 7,13 (м, 1H), 6,81 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,50 (с, 2H), 4,53 (с, 4H), 4,43 (с, 2H); МС 483 (M-1).

Приклад 14е

{3-[(4-трет-Бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти натрієва сіль

Стадія А: Відновне амінування

{3-[(4-трет-Бутилбензиламіно)метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

До розчину {3-амінометилфенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру одержаному на Стадії С, Приготування 20, (0,497г, 2,09ммоль) в MeOH (8мл) додавали 4-трет-бутилбензальдегід (0,33мл, 1,97ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2г. Розчину охолоджували до 0°C і однією порцією додавали боргідрид натрію (0,119г, 3,15ммоль). Суміш перемішували 10 хвилин, і до розчину додавали 1:1 розчин вода:водний насичений розчин бікарбонату натрію. Продукт екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3х) і об'єднані органічні розчини сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували під вакуумом. Продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (EtOAc і потім 5% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) одержуючи вказану в заголовку Стадії А сполуку (0,691г) у вигляді чистого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30-7,38 (м, 2H), 7,19-7,28 (м, 3H), 6,87-6,96 (м, 2H), 6,77 (д, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,75 (с, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,30 (с, 9H); МС 384 (M+1).

Стадія В: Одержання аміду

{3-[(4-трет-Бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер. До розчину {3-[(4-трет-бутилбензиламіно)метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру (10,0г, 26,1ммоль), одержаному на Стадії А, в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75мл) при 0°C додавали триетиламін (8,0мл, 57,4ммоль) і гідрохлорид піридин-3-сульфонілхлориду (6,10г, 28,7ммоль), Приготування 2. Суміш перемішували 0,5г, льодяну баню прибирали і суміш додатково перемішували 1,5г. Додавали розчин 1:1 вода:водний насичений розчин бікарбонату натрію і продукт екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3х). Об'єднані органічні розчини сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрували під вакуумом і продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (2:1 Гексан: EtOAc) одержуючи вказану в заголовку Стадії В сполуку (11,0г) у вигляді чистого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,01 (с, 1H), 8,75 (д, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,11-7,23 (м, 3H), 6,97 (д, 2H), 6,71 (д, 1H), 6,65 (д, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,32 (с, 4H), 1,48 (с, 9H), 1,26 (с, 9H); МС 525 (M+1).

Стадія С: Гідроліз естеру

{3-[(4-трет-Бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтова кислота. До розчину {3-[(4-трет-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру (11,0г, 21,0ммоль), одержаному на Стадії В, в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50мл) при 0°C додавали трифтороцтову кислоту (25мл). Через 10 хвилин льодяну баню прибирали і суміш перемішували ще 1,5г. Додавали додаткову порцію 5мл трифтороцтової кислоти, суміш перемішували 30 хвилин і реакційну суміш концентрували під вакуумом. Залишок азеотропували з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3х), і одержане масло розділяли між водою і EtOAc. Водну фазу підлюговували до pH 5,0 1N NaOH і одержаний твердий осад (4,86г) відокремлювали фільтруванням. Фільтровані шари розділяли і водний шар екстрагували EtOAc (2 рази). Об'єднані органічні розчини сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом одержуючи білу піну (2,64г). Твердий осад і білу піну об'єднували і перекристалізували з етанолу одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,68г) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,91 (с, 1H), 8,71 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,22 (д, 2H), 7,11 (т, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,71-6,92 (м, 2H), 6,65 (с, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,36 (с, 4H), 1,25 (с, 9H); МС 469 (M+1).

Стадія Р: Одержання солі

{3-[(4-трет-Бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]метил]фенокси)оцтової кислоти натрієва сіль.

До розчину {3-[(4-трет-бутилбензил)-(піридин-3-сульфоніл)аміно]метил]-фенокси)оцтової кислоти (5,68г, 12,13ммоль), одержаній на Стадії С, в 10:1 MeOH:вода (66мл) додавали бікарбонат натрію (1,02г, 12,13ммоль) і суміш перемішували 18г при кімнатній температурі. Суміш азеотропували з етанолом і концентрували під вакуумом одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,95г) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,88 (с, 1H), 8,71 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,24 (д, 2H), 7,04-7,11 (м, 3H), 6,78 (д, 1H), 6,68 (м, 2H), 4,37 (с, 2H), 4,35 (с, 2H), 4,25 (с, 2H), 1,25 (с, 9H); МС 469 (M+1).

Приклади 15а-15g

Сполуки Прикладів 15а-15g одержували з прийнятних вихідних матеріалів за способом подібним до способу Прикладу 1, варіюючи час реакції, температуру і реагенти, як вказано.

Приклад 15а

3-{3-[(Бензолсульфонілбензо[1,3]діоксол-5-ілметиламіно)метил]феніл}пропіонова кислота

Стадія А: Відновне амінування

3-{3-[(Бензо[1,3]діоксол-5-ілметил)аміно]метил]феніл}пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з гідрохлориду 3-(3-амінометилфеніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Приготування 44, і бензо[1,3]діоксол-5-карбальдегіду використовуючи спосіб описаний в Прикладі 1, Стадія А, окрім того, що імін утворювався в MeOH при кип'ятінні 4г. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27-6,74 (м, 7H), 5,90 (с, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 2,92 (т, 2H), 2,62 (т,

2H); MS 328 (M+1).

Стадія В: Одержання аміду

3-(3-[(Бензолсульфонілбензо[1,3]діоксол-5-ілметиламіно)метил]феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії А, Приклад 1, з 3-(3-[(бензо[1,3]діоксол-5-ілметил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А, і бензолсульфонілхлориду, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (д, 2H), 7,62-7,50 (м, 3H), 7,13 (м, 1H), 7,03 (м, 1H), 6,88 (м, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,62 (д, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,46 (д, 1H), 5,90 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,81 (т, 2H), 2,50 (т, 2H).

Стадія С: Гідроліз естеру

3-(3-[(Бензолсульфонілбензо[1,3]діоксол-5-ілметиламіно)метил]феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-[(бензолсульфонілбензо[1,3]діоксол-5-ілметиламіно)метил]феніл)-пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 (д, 2H), 7,61-7,50 (м, 3H), 7,13 (м, 1H), 7,04 (м, 1H), 6,88 (м, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,61 (д, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,46 (м, 1H), 5,90 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 2,82 (т, 2H), 2,55 (т, 2H); MS 452 (M-1).

Приклад 15b

3-(3-[(Бензо[1,3]діоксол-5-ілметил-(4-фторбензолсульфоніл)аміно)метил]феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Одержання аміду

3-(3-[(Бензо[1,3]діоксол-5-ілметил-(4-фторбензолсульфоніл)аміно)метил]феніл)-пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії А, Приклад 1, з 3-(3-[(бензо[1,3]діоксол-5-ілметил)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 15a, і 4-фторбензолсульфонілхлориду, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (м, 2H), 7,17 (м, 3H), 7,05 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,64 (д, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,48 (м, 1H), 5,91 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,83 (т, 2H), 2,52 (т, 2H).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-[(Бензо[1,3]діоксол-5-ілметил-(4-фторбензолсульфоніл)аміно)метил]феніл)-пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-[(бензо[1,3]діоксол-5-ілметил-(4-фторбензолсульфоніл)аміно)метил]феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (м, 2H), 7,19-7,04 (м, 4H), 6,90 (д, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,63 (д, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,48 (д, 1H), 5,90 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 2,84 (т, 2H), 2,58 (т, 2H); MS 470 (M-1).

Приклад 15c

3-(3-[(Метансульфоніл-(4-феноксibenзил)аміно)метил]феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Відновне амінування

3-(3-[(4-Феноксibenзиламіно)метил]феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували з гідрохлориду 3-(3-амінометилфеніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Приготування 44, і 4-феноксibenзальдегіду використовуючи спосіб описаний в Прикладі 12z, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37-6,95 (м, 13H), 3,82 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 2,93 (т, 2H), 2,63 (т, 2H); MS 376 (M+1).

Стадія В: Одержання аміду

3-(3-[(Метансульфоніл-(4-феноксibenзил)аміно)метил]феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії А, Приклад 1, з 3-(3-[(4-феноксibenзиламіно)метил]феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А і метансульфонілхлориду, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36-7,24 (м, 5H), 7,14 (м, 4H), 6,97 (м, 4H), 4,31 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,94 (т, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,61 (т, 2H).

Стадія С: Гідроліз естеру

3-(3-[(Метансульфоніл-(4-феноксibenзил)аміно)метил]феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-[(метансульфоніл-(4-феноксibenзил)аміно)метил]феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія В. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35-7,22 (м, 5H), 7,11 (м, 4H), 6,96 (м, 4H), 4,31 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 2,93 (т, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,65 (т, 2H).

Приклад 15d 3-(3-[(4-Піразол-1-ілбензил)-(тіазол-2-сульфоніл)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Одержання аміду

3-(3-[(4-Піразол-1-ілбензил)-(тіазол-2-сульфоніл)аміно]метил]феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії А, Приклад 1, з 3-(3-[(4-піразол-1-ілбензиламіно)метил]феніл)-пропіонової кислоти метилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 11h, і тіазол-2-сульфонілхлориду, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,54 (д, 2H), 7,19-7,12 (м, 3H), 7,04 (м, 1H), 6,93 (м, 2H), 6,44 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 2,82 (т, 2H), 2,51 (т, 2H), MS 497 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-[(4-Піразол-1-ілбензил)-(тіазол-2-сульфоніл)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-[(4-піразол-1-ілбензил)-(тіазол-2-сульфоніл)аміно]метил]феніл)-пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (м, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,13 (м, 3H), 7,02 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 6,44 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 2,80 (т, 2H), 2,50 (т, 2H); MS 481 (M-1).

Приклад 15e

3-(3-[(4-трет-Бутилбензил)-(тіазол-2-сульфоніл)аміно]метил]феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Одержання амідів

3-(3-(((4-трет-Бутилбензил)-(тіазол-2-сульфоніл)аміно)метил)феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії А, Приклад 1, з 3-{3-(((4-трет-бутилбензиламіно)метил)феніл)-пропіонової кислоти метилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 12s, і тіазол-2-сульфонілхлориду, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,23 (д, 2H), 7,14 (м, 1H), 7,04 (м, 3H), 6,98 (м, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,84 (т, 2H), 2,54 (т, 2H), 1,27 (с, 9H); МС 487 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-(((4-трет-Бутилбензил)-(тіазол-2-сульфоніл)аміно)метил)феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 1, Стадія С, з 3-(3-(((4-трет-бутилбензил)-(тіазол-2-сульфоніл)аміно)метил)феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А з наступними виключеннями. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником 1,5г і охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш підлугували до рН=5 і водний розчин промивали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3х). Об'єднані органічні шари сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Піддавали флеш хроматографії (98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) одержуючи вказану в заголовку сполуку. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,24-6,93 (м, 3H), 4,47 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 2,84 (т, 2H), 2,58 (т, 2H), 1,26 (с, 9H); МС 471 (м, 1).

Приклад 15f

3-(3-(((4-Піримідин-2-ілбензил)-(тіазол-2-сульфоніл)аміно)метил)феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Одержання амідів

3-(3-(((4-Піримідин-2-ілбензил)-(тіазол-2-сульфоніл)аміно)метил)феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії А, Приклад 1, з 3-{3-(((4-піримідин-2-ілбензиламіно)метил)феніл)пропіонової кислоти метилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 11z, і тіазол-2-сульфонілхлориду, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (д, 2H), 8,30 (д, 2H), 7,96 (д, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,24-7,13 (м, 4H), 7,05 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 2,82 (т, 2H), 2,51 (т, 2H); МС 509 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-(((4-Піримідин-2-ілбензил)-(тіазол-2-сульфоніл)аміно)метил)феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 15e, Стадія В, з 3-(3-(((4-піримідин-2-ілбензил)-(тіазол-2-сульфоніл)аміно)метил)феніл)-пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79 (д, 2H), 8,18 (д, 2H), 7,98 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,25-7,11 (м, 4H), 7,05-6,98 (м, 2H), 6,87 (с, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 2,81 (т, 2H), 2,54 (т, 2H); МС 493 (M-1).

Приклад 15g

3-(3-(((4-Піразин-2-ілбензил)-(тіазол-2-сульфоніл)аміно)метил)феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Одержання амідів

3-(3-(((4-Піразин-2-ілбензил)-(тіазол-2-сульфоніл)аміно)метил)феніл)пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії А сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії А, Приклад 1, з 3-{3-(((4-піразин-2-ілбензиламіно)метил)феніл)-пропіонової кислоти метилового естеру, одержаному на Стадії А, Приклад 11a, і тіазол-2-сульфонілхлориду, використовуючи триетиламін замість N,N-діізопропілетиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,88 (д, 2H), 7,60 (д, 1H), 7,26 (д, 2H), 7,13 (м, 1H), 7,04 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 2,81 (т, 2H), 2,52 (т, 2H); МС 509 (M+1).

Стадія В: Гідроліз естеру

3-(3-(((4-Піразин-2-ілбензил)-(тіазол-2-сульфоніл)аміно)метил)феніл)пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Прикладі 15e, Стадія В, з 3-(3-(((4-піразин-2-ілбензил)-(тіазол-2-сульфоніл)аміно)метил)феніл)-пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,69 (д, 2H), 7,56 (д, 1H), 7,09 (д, 2H), 6,95 (м, 1H), 6,88 (м, 1H), 6,76 (м, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 2,62 (т, 2H), 2,30 (т, 2H); МС 493 (M-1).

Приклад 16a

3-[3-((Бензолсульфоніл-[3-(3,5-дихлорфеніл)пропіл]аміно)-метил)феніл]пропіонова кислота

Стадія А: Алкілювання

3-[3-((Бензолсульфоніл-[3-(3,5-дихлорфеніл)аліл]аміно)метил)феніл]пропіонової кислоти метиловий естер.

Слідуючи способу описаному в Стадії А, Приклад 2, 3-[3-(бензолсульфоніламінометил)феніл]пропіонової кислоти метиловий естер алкілювали 1-(3-бромпропеніл)-3,5-дихлорбензолом, одержуючи вказану в заголовку Стадії А сполуку. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (дд, 2H), 7,63 (м, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,22 (м, 2H), 7,07 (м, 3H), 6,93 (с, 2H), 6,11 (д, 1H), 5,77 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,87 (д, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,87 (т, 2H), 2,54 (т, 2H).

Стадія В: Гідрування

3-[3-((Бензолсульфоніл-[3-(3,5-дихлорфеніл)пропіл]аміно)метил)феніл]пропіонової кислоти метиловий естер.

Суміш 3-[3-((бензолсульфоніл-[3-(3,5-дихлорфеніл)аліл]аміно)-метил)феніл]пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія А (237мг), PtO<sub>2</sub> (30мг), і MeOH, гідрували в апараті Парра при тиску 50псі протягом 2г. Каталізатор видаляли фільтруванням крізь Целіт і легколетючі домішки видаляли під вакуумом, одержуючи вказану в заголовку сполуку (240мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (д, 2H), 7,76-7,50 (м, 3H), 7,23 (м, 1H), 7,07 (м, 4H), 6,74 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,09 (т, 2H), 2,90 (т, 2H), 2,56 (т, 2H), 2,37 (т, 2H), 1,56 (м, 2H).

Стадія С: Гідроліз естеру

3-[3-({Бензолсульфоніл-[3-(3,5-дихлорфеніл)пропіл]аміно}метил)феніл]пропіонова кислота.

Слідуючи основній методиці описаній на Стадії С, Приклад 1, 3-[3-({бензолсульфоніл-[3-(3,5-дихлорфеніл)пропіл]аміно}метил)феніл]пропіонової кислоти метиловий естер, Стадія В, піддавали гідролізу, одержуючи вказану в заголовку сполуку. <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (дд, 2Н), 7,62-7,48 (м, 3Н), 7,26-7,09 (м, 5Н), 6,74 (с, 2Н), 4,27 (с, 2Н), 3,10 (т, 2Н), 2,91 (т, 2Н), 2,62 (т, 2Н), 2,38 (т, 2Н), 1,56 (м, 2Н); МС 506 (М+).

Приклад 16b

3-[3-({Бензолсульфоніл-[2-(3-хлорфенокси)етил]аміно}-метил)феніл]пропіонова кислота

Стадія А: Алкілювання

3-[3-({Бензолсульфоніл-[2-(3-хлорфенокси)етил]аміно}метил)феніл]пропіонової кислоти метиловий естер.

Слідуючи способу описаному в Стадії А, Приклад 2, 3-[3-(бензолсульфоніламінометил)феніл]пропіонової кислоти метиловий естер алкілювали 1-(2-брометокси)-3-хлорбензолом, одержуючи вказану в заголовку Стадії А сполуку. <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (дд, 2Н), 7,60-7,49 (м, 3Н), 7,22 (д, 1Н), 7,13-7,06 (м, 4Н), 6,88 (м, 1Н), 6,60 (д, 1Н), 6,52 (м, 1Н), 4,42 (с, 2Н), 3,88 (с, 2Н), 3,65 (с, 3Н), 3,47 (т, 2Н), 2,87 (т, 2Н), 2,54 (т, 2Н).

Стадія С: Гідроліз естеру

3-[3-({Бензолсульфоніл-[2-(3-хлорфенокси)етил]аміно}-метил)феніл]пропіонова кислота.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії С, Приклад 1, з 3-[3-({бензолсульфоніл-[2-(3-хлорфенокси)етил]аміно}метил)феніл]пропіонової кислоти метилового естеру, Стадія В. <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 (дд, 2Н), 7,60-7,49 (м, 3Н), 7,23 (м, 1Н), 7,10 (м, 4Н), 6,88 (м, 1Н), 6,60 (м, 1Н), 6,52 (м, 1Н), 4,43 (с, 2Н), 3,88 (т, 2Н), 3,47 (т, 2Н), 2,87 (т, 2Н), 2,59 (т, 2Н).

Приготування 1

Гідрохлорид 7-аміногептанової кислоти метилового естеру. Розчин 7-аміногептанової кислоти (3,0г, 21,0ммоль), в 25мл MeOH і 2,4мл концентрованої HCl нагрівали із зворотнім холодильником 4 годин і перемішували при кімнатній температурі протягом 60г. Суміш концентрували під вакуумом одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,3г). <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,62 (с, 3Н), 2,89 (м, 2Н), 2,31 (т, 2Н), 1,62 (м, 4Н), 1,37 (м, 4Н).

Приготування 2

Гідрохлорид піридин-3-сульфонілхлориду. Вказану в заголовку сполуку одержували використовуючи спосіб описаний Karaman, R. і співробітники J. Am. Chem. Soc. 114, 12, 1992, 4889-4898.

Приготування 3

3-(3-Хлорфеніл)пропіональдегід.

Розчин 1-хлор-3-йодбензолу (9,63г, 40,38ммоль), алілового спирту (5,86г, 100,96ммоль), бікарбонату натрію (8,48г, 100,96ммоль), тетрабутиламоній хлориду (11,22г, 40,38ммоль) і Pd(OAc)<sub>2</sub> (317мг, 1,413ммоль) в 25мл ДМФА перемішували при 50°C протягом 16г. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою і водний розчин промивали EtOAc. Органічний розчин промивали водою і потім насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували під вакуумом. Продукт очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (9:1 гексан:EtOAc) одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді масла (5,04г).

Приготування 4

5-(3-Оксопропіл)тіофен-2-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Стадія А: Одержання естеру

5-Бромтіофен-2-карбонової кислоти трет-бутиловий естер.

До розчину безводного MgSO<sub>4</sub> (11,60г, 96,4ммоль) в 100мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> додавали концентровану H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1,45мл, 24,1ммоль) і суміш перемішували 15 хвилин і потім додавали 5-бромтіофен-2-карбонову кислоту (5,0г, 24,1ммоль). Після перемішування протягом 1 хвилини, додавали трет-бутанол (11,6г, 20ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16г. Реакційну суміш гасили насиченим NaHCO<sub>3</sub>. Шари розділяли, водний шар екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, і об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>. Органічний розчин концентрували одержуючи чисте масло, яке очищали за допомогою хроматографії середнього тиску (3% EtOAc в гексані) одержуючи вказану в заголовку Стадії А сполуку (4,97г). <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (д, 1Н), 7,02 (д, 1Н), 1,54 (с, 9Н).

Стадія В: Одержання альдегіду

5-(3-Оксопропіл)тіофен-2-карбонової кислоти трет-бутиловий естер.

До розчину 5-бромтіофен-2-карбонової кислоти трет-бутилового естеру одержаного способом Приготування 4, Стадія А, (0,50г, 1,89ммоль) в 5мл ДМФА додавали аліловий спирт (0,51мл, 7,57ммоль) і потім NaHCO<sub>3</sub> (0,397г, 4,72ммоль), тетрабутиламоній хлорид (0,525г, 1,89ммоль), і ацетат паладію (0,021г, 0,094ммоль). Реакційну суміш поміщали на масляну баню з температурою 65°C і нагрівали до 90°C протягом 2г. Суміш розводили EtOAc і 25мл води і тверду речовину видаляли фільтруванням крізь Целіт®. Шари розділяли і органічний розчин промивали водою (4х), сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували до темного масла, яке очищали за допомогою хроматографії середнього тиску (7:1 гексан: EtOAc) одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,190г). <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,80 (с, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 6,78 (д, 1Н), 3,14 (т, 2Н), 2,86 (т, 2Н), 1,54 (с, 9Н).

Приготування 5

5-(3-Амінопропіл)тіофен-2-карбонової кислоти метиловий естер

Стадія А

5-(3-трет-Бутоксикарбоніламінопроп-1-ініл)тіофен-2-каобонової кислоти метиловий естер.

Суміш проп-2-нілкарбамінової кислоти трет-бутилового естеру (з Приготування 41, 1,67г, 0,011ммоль), 5-бромтіофен-2-карбонової кислоти метилового естеру (2,50г, 0,011ммоль), тетракістрифенілфосфін(0) паладію (0,622г, 0,0538ммоль), CuI (0,102г, 0,538ммоль) і триетиламіну (1,57мл, 0,011ммоль) в 50мл ацетонітрилу нагрівали із зворотнім холодильником 16г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної

температури, розводили 75мл EtOAc, промивали 5,5% HCl, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували під вакуумом до масла. Продукт очищали за допомогою флеш хроматографії (9:1 до 4:1 гексан:EtOAc) одержуючи вказану в заголовку Стадії А сполуку, у вигляді масла (2,06г). MC 313 (M+18).

#### Стадія В

5-(3-трет-Бутоксикарбоніламінопропіл)тіофен-2-карбонової кислоти метиловий естер.

Розчин 5-(3-трет-бутоксикарбоніламіно-проп-1-ініл)тіофен-2-карбонової кислоти метилового естеру, одержували в Приготуванні 5, Стадія А, (2,06г) і 10% Pd/C (1,03г) в 50мл MeOH гідрували в апараті Парра при тиску H<sub>2</sub> 50псі протягом 16г. Реакційну суміш фільтрували крізь Целіт® за допомогою MeOH і фільтрат концентрували під вакуумом одержуючи вказану в заголовку Стадії В сполуку, у вигляді твердої речовини (1,93г) MC 317 (M+18).

#### Стадія С

5-(3-Амінопропіл)тіофен-2-карбонової кислоти метиловий естер.

Розчин 5-(3-трет-бутоксикарбоніламінопропіл)тіофен-2-карбонової кислоти метилового естеру, одержували в Приготуванні 5, Стадія В, (0,118г, 0,5ммоль) в 50мл MeOH охолоджували до 0°C і насичували HCl (г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Розчин концентрували до твердої речовини, яку розділяли між EtOAc і насиченим NaHCO<sub>3</sub>. Шари розділяли, і об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували під вакуумом одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді масла (399мг). MC 200 (M+1).

#### Приготування 6

Гідрохлоридна сіль 5-(3-амінопропіл)фуран-2-карбонової кислоти метилового естеру. Сполуку Приготування 6 одержували з прийнятних вихідних матеріалів за способом подібним до способу Приготування 5 з наступними винятками: (1) гідрування на Стадії В здійснювали 5,5г; і (2) на Стадії С, реакційну суміш перемішували 16г при кімнатній температурі і концентрували під вакуумом одержуючи вказану в заголовку сполуку, у вигляді хлорводневої солі.

#### Приготування 7

5-(3-Амінопропіл)тіофен-2-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

#### Стадія А

Проп-2-інілкарбаїнової кислоти бензиловий естер.

До розчину пропаргіламіну (6,4г, 71,2ммоль) в піридині (100мл) протягом 0,5г додавали бензилхлорформіат (13,37г, 78,2ммоль) в 100мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували 16г і розчинник видаляли під вакуумом. Залишок розчиняли в EtOAc і органічний розчин промивали водою (2 рази). Органічний розчин промивали розведеною водною HCl і потім насиченим NaHCO<sub>3</sub>. Органічний розчин сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували, і концентрували під вакуумом одержуючи вказану в заголовку Стадії А сполуку (4,43г).

#### Стадія В

5-(3-Бензилоксикарбоніламінопроп-1-ініл)тіофен-2-карбонової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказану в заголовку Стадії В сполуку одержували з прийнятних вихідних матеріалів за способом подібним до способу використаного на Стадії А, Приготування 5.

#### Стадія С

5-(3-Амінопропіл)тіофен-2-карбонової кислоти трет-бутиловий естер.

До розчину 5-(3-бензилоксикарбоніламіно-проп-1-ініл)тіофен-2-карбонової кислоти трет-бутилового естеру, одержували в Приготуванні 7, Стадія В, (1,0г, 2,69ммоль) в 15мл MeOH і 2,69мл 1N HCl (вод) додавали Pd(OH)<sub>2</sub>. Суміш гідрували в апараті Парра при тиску H<sub>2</sub> 45псі протягом 16г. Суміш фільтрували крізь Целіт®, каталізатор відокремлювали і реакційну суміш збовтували ще 6г. Суміш фільтрували крізь Целіт® і концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли в CCl<sub>4</sub> і обробляли Et<sub>2</sub>O. Продукт виділяли у вигляді твердої речовини (360мг).

#### Приготування 8

5-(3-(3-(3-Хлорфеніл)пропіламіно)пропіл)тіофен-2-карбонової кислоти метиловий естер.

Розчин 5-(3-амінопропіл)тіофен-2-карбонової кислоти метилового естеру (з Приготування 5, Стадія С, 0,118г, 0,5ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (0,071г, 0,55ммоль) в 10мл MeOH перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і додавали 3-(3-хлорфеніл)пропіональдегід (з Приготування 3, 0,093г, 0,55ммоль). Суміш перемішували 90 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, додавали NaBH<sub>4</sub> (30,3мг, 0,801ммоль) і суміш перемішували 30 хвилин. Реакційну суміш гасили 1:1 NaHCO<sub>3</sub>:H<sub>2</sub>O і промивали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> екстракт промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували під вакуумом, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді масла (171мг). MC 352 (M+1).

#### Приготування 9-10

Сполуки Приготувань 9 і 10 одержували з прийнятних вихідних матеріалів за способом подібним до способу Приготування 8

#### Приготування 9

5-(3-(3-(3-Хлорфеніл)пропіламіно)пропіл)тіофен-2-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

#### Приготування 10

5-(3-(3-(3-Хлорфеніл)пропіламіно)пропіл)фуран-2-карбонової кислоти метиловий естер MC 336 (M+1).

#### Приготування 11

(3-Формілфенокси)оцтової кислоти метиловий естер.

Суміш (3-формілфенокси)оцтової кислоти (3,6г, 20,0ммоль), карбонату калію (3,30г, 23,9ммоль) і метилйодиду (1,86г, 30,0ммоль) в 25мл ДМФА нагрівали до 110°C протягом 2 годин і перемішували при кімнатній температурі протягом 16г. Суміш розводили водою і водний розчин екстрагували EtOAc. Органічний розчин промивали водою, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували під вакуумом. Продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (4:1 гексан:EtOAc) одержуючи вказану в

заголовку сполуку, у вигляді блідо-жовтого масла (3,4г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,94 (с, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,23 (м, 1H), 4,68 (с, 2H), 3,79 (с, 3H).

Приготування 12

3-(3-Хлорфеніл)пропіламін

Стадія А

3-(3-Хлорфеніл)акріламід.

Розчин 3-(3-хлорфеніл)акрілової кислоти (Aldrich, 15,0г, 82,15ммоль) в 50мл тіонілхлориду нагрівали із зворотнім холодильником 30 хвилин. Залишок тіонілхлориду видаляли перегонкою при атмосферному тиску. Залишок азеотропували з бензолом під вакуумом одержуючи 17,288г оранжевого масла. Масло розчиняли в 25мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і розчин повільно додавали до рідкого  $\text{NH}_3$  (20мл, 80,07ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (50мл) при  $-78^\circ\text{C}$ . Одержану суспензію нагрівали до кімнатної температури і концентрували під вакуумом одержуючи вказану в заголовку Стадії А сполуку у вигляді сірої твердої речовини (19,38г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,57 (с, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,36 (м, 1H), 6,64 (д, 1H); МС 182 (M+1), 180 (M-1).

Стадія В

3-(3-Хлорфеніл)пропіламін.

1,0 М розчин  $\text{LiAlH}_4$  в ТГФ (6,0мл) додавали по краплям до суспензії 3-(3-хлорфеніл)акріламіду, одержаного в Приготуванні 12, Стадія А, (1,0г, 5,51ммоль) в 30мл ТГФ при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували 5г. Додавали додаткову порцію 4мл 1М  $\text{LiAlH}_4$  і реакційну суміш перемішували 18г. Додавали додаткову порцію 2мл 1М  $\text{LiAlH}_4$  і реакційну суміш перемішували 24г. Реакційну суміш додаючи по краплям гасили водою. Суміш концентрували під вакуумом, видаляючи ТГФ, і розводили водою. Водний розчин екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічний розчин промивали водою, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли в  $\text{CHCl}_3$  і органічний розчин промивали 1М  $\text{HCl}$ . Водний розчин підлогували до рН 11 1М  $\text{NaOH}$  і продукт екстрагували  $\text{CHCl}_3$ . Органічний розчин сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували під вакуумом одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла (0,134г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,20-7,22 (м, 3H), 7,16 (м, 1H), 2,74 (т, 2H), 2,61 (т, 2H), 1,74 (м, 2H); МС 170 (M+1).

Приготування 13

(3-Формілфеніл)оцтової кислоти метиловий естер

Стадія А

(3-Ціанофеніл)оцтової кислоти метиловий естер.

Азот пропускали крізь суміш (3-бромфеніл)оцтової кислоти метилового естеру (22,85г, 99,78ммоль),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (7,25г, 61,75ммоль) і ДМФА (100мл) протягом 5 хвилин і потім додавали тетракістрифенілфосфін(0) паладію (4,60г, 3,98ммоль). Суміш нагрівали 3г при  $80^\circ\text{C}$  і охолоджували до кімнатної температури. Додавали водний 2N  $\text{NH}_4\text{OH}$  і продукт екстрагували  $\text{EtOAc}$  (3х). Органічний розчин промивали 2N  $\text{NH}_4\text{OH}$  (2 рази) і потім насиченим водним розчином хлориду натрію (2 рази). Органічний розчин сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували під вакуумом. Піддавали флеш хроматографії (6:1 гексан: $\text{EtOAc}$ ) одержуючи вказану в заголовку Стадії А сполуку, у вигляді масла (15,19г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57-7,41 (м, 4H), 3,706 (с, 3H), 3,703 (с, 2H).

Стадія В

(3-Формілфеніл)оцтової кислоти метиловий естер.

Суміш (3-ціанофеніл)оцтової кислоти метилового естеру одержували в Приготуванні 13, Стадія А, (1,56г, 8,91ммоль), алюмонікелевий сплав (1,63г) і 75% мурашину кислоту (25мл) нагрівали із зворотнім холодильником 1,75г. Суміш охолоджували до кімнатної температури і тверду речовину видаляли фільтруванням крізь Целіт® за допомогою киплячого  $\text{EtOH}$ . Додавали воду і водний розчин промивали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3х). Обережно до органічного розчину додавали насичений водний розчин  $\text{NaHCO}_3$  до одержання рН приблизно 8-9. Органічний розчин промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували. Залишок піддавали флеш хроматографії (5:1 гексан: $\text{EtOAc}$ ) одержуючи вказану в заголовку сполуку, у вигляді чистого і безбарвного масла (870мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,98 (с, 1H), 7,77 (м, 2H), 7,55-7,46 (м, 2H), 3,68 (с, 5H).

Приготування 14

3-((Піридин-3-сульфоніламіно)метил)феніл)оцтової кислоти метиловий естер. До розчину гідрохлориду (3-амінометилфеніл)оцтової кислоти метилового естеру (з Приготування 18, 0,56г) і діізопропіламіну (2,2мл) в 10мл дихлорметану додавали піридин-3-сульфонілхлорид (з Приготування 2, 0,601г, 2,83ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16г. Додавали 1N водну  $\text{HCl}$  і розчин промивали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний розчин промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували під вакуумом одержуючи вказану в заголовку сполуку. Залишок піддавали флеш хроматографії на силікагелі (2:1 гексан: $\text{EtOAc}$ ) одержуючи вказану в заголовку сполуку, у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,91 (с, 1H), 8,71 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,05-7,24 (м, 4H), 5,87 (шс, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,52 (с, 2H).

Приготування 15

Спосіб А

4-Бутилбензиламін.

Розчин 4-бутилбензонітрилу (3,63г, 22,8ммоль) в ТГФ (10мл) поміщали в трьохгорлу круглодонну колбу споряджену колонкою Vigreux і вкороченою дистиляційною насадкою. Розчин нагрівали із зворотнім холодильником і по краплям 15 хвилин додавали  $\text{BH}_3$ -метилсульфідний комплекс (2,0М в ТГФ, 15мл, 30ммоль). Метилсульфід відлітав з реакційної суміші протягом 1г і розчин охолоджували до кімнатної температури. Через воронку повільно додавали водну  $\text{HCl}$  (6N, 25мл) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і однією порцією додавали  $\text{NaOH}$  (7,0г). Водний розчин промивали  $\text{EtOAc}$  (3х) і органічний розчин сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували одержуючи вказану в заголовку Спосіб А сполуку (4,01г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34 (м, 2H), 7,24 (м, 2H), 4,04 (с, 2H), 2,62 (т, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,34 (м, 2H), 0,92 (т, 3H).

Спосіб В

Гідрохлорид 4-бутилбензиламіну.

Розчин 4-бутилбензонітрилу (30,09г) в EtOH (380мл) і HCl (4N в діоксані, 50мл, 200ммоль) гідрували при 50псі в апараті Парра в присутності 10% паладію на вугіллі (6,09г). Каталізатор видаляли фільтруванням крізь Целіт® і розчин концентрували під вакуумом. Залишок суспендували в Et<sub>2</sub>O і фільтрували одержуючи гідрохлорид 4-бутилбензиламіну, у вигляді майже білої твердої речовини (32,47г). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,33 (д, 2H), 7,22 (д, 2H), 4,04 (с, 2H), 2,60 (т, 2H), 1,56 (м, 2H), 1,31 (м, 2H), 0,89 (т, 3H).

Використовуючи прийнятні вихідні матеріали, одержували сполуки Приготувань 16-18 за способом подібним до способу Приготування 15.

Приготування 16

2-(3,5-Дихлорфенокси)етиламін.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи Способу А, Приготування 15.

Приготування 17

2-(3-Хлорфенокси)етиламін.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи Способу А, Приготування 15.

Приготування 18

Гідрохлорид (3-амінометилфеніл)оцтової кислоти метилового естеру.

Вказану в заголовку сполуку одержували з (3-ціанофеніл)оцтової кислоти метилового естеру (з Приготування 13, Стадія А) використовуючи методику описану в Приготуванні 15, Спосіб В, окрім того, що гідрування виконували в MeOH. Каталізатор видаляли фільтруванням і органічний розчин концентрували під вакуумом. Одержану тверду речовину перемішували в EtOAc і фільтрували одержуючи вказану в заголовку сполуку, у вигляді твердої білої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,42-7,32 (м, 4H), 4,09 (с, 2H), 3,69 (с, 2H), 3,67 (с, 3H); МС 180 (M+1).

Приготування 19

транс-1-(3-Бромпропеніл)-3,5-дихлорбензол

Стадія А

1-(3,5-ДихлорФеніл)проп-2-ен-1-ол.

Розчин 3,5-дихлорбензальдегіду (7,5г, 43ммоль) в ТГФ (75мл) охолоджували до 0°C і по краплям додавали вінілмагнійбромід (1М в ТГФ, 48мл, 48ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували 16г. Додавали водну HCl (1N) і EtOAc. Водний розчин промивали EtOAc і органічний розчин сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Залишок використовували на наступній Стадії без подальшої очистки.

Стадія В

Залишок одержаний на Стадії А, розчиняли в Et<sub>2</sub>O і крізь розчин повільно протягом 15 хвилин пропускали газоподібний HBr. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24г і додавали воду і EtOAc. Водний розчин екстрагували EtOAc і органічний розчин сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Очищали за допомогою флеш хроматографії (гексан) одержуючи вказану в заголовку Приготування 19 сполуку (6,91г). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24 (с, 3H), 6,53 (д, 1H), 6,40 (м, 1H), 4,10 (м, 2H).

Приготування 20

(3-Амінометилфенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер

Стадія А

(3-Формілфенокси)оцтової кислоти трет-бутилозій естер.

До розчину 3-гідроксибензальдегіду (5,00г, 40,9ммоль) в ДМФА (40мл) додавали 1М трет-бутоксид калію в трет-бутанолі (40,9мл, 40,9ммоль). Реакційну суміш перемішували 2 хвилини і додавали трет-бутилбромацетат (6,61мл, 40,9ммоль). Реакційну суміш перемішували 1 годину і гасили 200мл води. Продукт екстрагували EtOAc і органічний розчин промивали водою, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували під вакуумом. Очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (9:1 гексан:EtOAc) одержуючи вказану в заголовку Стадії А сполуку у вигляді чистого масла (3,53г). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,94 (с, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,21 (м, 1H), 4,56 (с, 2H), 1,45 (с, 9H).

Стадія В

(3-(Гідроксиімінометил)фенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

До розчину (3-формілфенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру, одержували в Приготуванні 20, Стадія А, (2,05г, 8,68ммоль) в MeOH (30мл) додавали NH<sub>4</sub>OH-HCl (0,66г, 9,54ммоль) і піридин (3,5мл, 43,4ммоль) і реакційну суміш перемішували 2 години. MeOH видаляли під вакуумом і залишок розводили EtOAc і 1N HCl. Шари розділяли і водний розчин промивали EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували під вакуумом одержуючи вказану в заголовку Стадії В сполуку (1,99г). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07 (с, 1H), 7,23-7,28 (м, 2H), 7,12 (м, 1H), 6,93 (д, 1H), 4,51 (с, 2H), 1,46 (с, 9H).

Стадія С

(3-Амінометилфенокси)оцтової кислоти трет-бутиловий естер.

До розчину (3-(гідроксиімінометил)фенокси)оцтової кислоти трет-бутилового естеру одержували в Приготуванні 20, Стадія В, (2,25г, 5,96ммоль) в EtOH (10мл) додавали нікель Ренея (приблизно 1г, промивали водою і потім EtOH) в 100мл EtOH. Додавали EtOH (90мл), що необхідні для претворення. Додавали гідроксид амонію (10мл) і суміш збовтували при тиску H<sub>2</sub> 45псі 4 години. Каталізатор видаляли фільтруванням крізь Целіт® і розчин концентрували до чистого масла. Очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (96,5/3,5/0,1 до 9/1/0,1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) одержуючи вказану в заголовку сполуку, у вигляді жовтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,23 (м, 1H), 6,92 (м, 2H), 6,72 (д, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,82 (с, 2H), 1,96 (м, 2H), 1,46 (с, 9H); МС 238 (M+1).

Приготування 21

4-Піримідин-2-іл-бензальдегід.

Розчин 2-бромпіримідину (1,00г, 6,3ммоль) і тетракістрифенілфосфін(0) паладію (0,218г, 0,189ммоль) в диметилловому етері етиленгліколю (30мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Додавали розчин 4-формілбензолборної кислоти (1,14г, 7,61ммоль) і бікарбонату натрію (1,58г, 18,9ммоль)

в 15мл води і реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником 16г. Суміш розводили водою і  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Шари розділяли і водний розчин промивали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували під вакуумом. Залишок очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (10% до 30% гексан в  $\text{EtOAc}$ ) одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,979г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,11 (с, 1H), 8,83 (с, 2H), 8,82 (с, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,23 (с, 2H)

Приготування 22-27

Сполуки Приготувань 22-27 одержували з прийнятних вихідних матеріалів за способом подібним до способу Приготування 21.

Приготування 22

4-Піридин-2-ілбензальдегід

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,09 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,16 (с, 2H), 7,95 (с, 2H), 7,79 (с, 2H), 7,29 (м, 1H); МС 184 (М+1).

Приготування 23

4-Піридин-3-ілбензальдегід

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,04 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,91 (м, 1H), 7,75 (м, 2H), 7,39 (м, 1H); МС 184 (М+1).

Приготування 24

4-Піридин-4-ілбензальдегід

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,03 (с, 1H), 8,70 (с, 2H), 7,99 (с, 2H), 7,79 (с, 2H), 7,52 (с, 2H); МС 184 (М+1).

Приготування 25

4-Тіазол-2-ілбензальдегід

МС 189 (М+).

Приготування 26

4-Піримідин-5-ілбензальдегід

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,03 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,00 (с, 2H), 8,03 (м, 2H), 7,76 (м, 2H).

Приготування 27

4-Піразин-2-ілбензальдегід

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,03 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,21 (д, 2H), 8,03 (д, 2H).

Приготування 28

1-(2-Брометокси)-3,5-дихлорбензол.

До розчину  $\text{NaOH}$  (2,45г, 61,3ммоль) у воді (20мл) додавали 3,5-дихлорфенол (5г, 30,7ммоль). Розчин нагрівали із зворотнім холодильником 1г і охолоджували до кімнатної температури. Додавали 1,2-диброметан (11,52г, 61,3ммоль) і реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником 24г. Охолоджений розчин розводили  $\text{EtOAc}$  і органічний розчин послідовно промивали  $\text{HCl}$  (1N, 1х), водою (1х) і насиченим водним розчином хлориду натрію (1х). Органічний розчин сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували. Очищали за допомогою флеш хроматографії (гексан до 5%  $\text{EtOAc}$  в гексані) одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,79г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,98 (м, 1H), 6,82 (м, 2H), 4,25 (т, 2H), 3,61 (т, 2H).

Приготування 29

1-(2-Брометокси)-3-хлорбензол.

Сполуку Приготування 29 одержували з прийнятних вихідних матеріалів за способом подібним до способу Приготування 28.

Приготування 30

4-[(1-Ацетилокси)гексил]бензилбромід

Стадія А: Реакція Грін'яра і захист

4-((1-Ацетилокси)гексил)толуол.

Пентилмагнійбромід (2,0М в  $\text{Et}_2\text{O}$ , 25мл, 50ммоль) повільно додавали до п-толілбензальдегіду (5,0мл, 42,4ммоль) в ТГФ (50мл) при 0°C. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували 3г. Додавали водну 1N  $\text{HCl}$  і водний розчин екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічний розчин промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували. Залишок розчиняли в піридині (35мл) і додавали  $\text{As}_2\text{O}$  (10мл). Реакційну суміш перемішували 24г і розводили водою. Продукт екстрагували  $\text{EtOAc}$  (3х) і органічний розчин промивали 1N  $\text{HCl}$  і потім насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували. Продукт очищали за допомогою флеш хроматографії (10%  $\text{EtOAc}$ /гексан) одержуючи 4-((1-ацетилоокси)гексил)толуол (2,082г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,12-7,28 (м, 4H), 5,69 (т, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,88 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,27 (м, 6H), 0,86 (м, 3H); МС 252 (М+18).

Стадія В: Бромування бензилу

Суміш 4-[(1-ацетилокси)гексил]толуолу, одержували в Приготуванні 30, Стадія А, (2,082г, 8,89ммоль), N-бромсукциніміду (1,58г, 8,89ммоль) і каталітичну кількість 2,2'-азобісізобутиронітрилу в тетрахлориді вуглецю (30мл) нагрівали із зворотнім холодильником 2г. Реакційну суміш охолоджували і промивали водним  $\text{NaHCO}_3$  (насиченим), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували. Продукт очищали за допомогою флеш хроматографії (5%  $\text{EtOAc}$ /гексан) одержуючи вказану в заголовку Приготування 30 сполуку (2,67г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34-7,40 (м, 4H), 5,70 (т, 1H), 4,47 (с, 2H), 2,06 (с, 3H), 1,86 (м, 1H), 1,73 (м, 1H), 1,27 (м, 6H), 0,85 (м, 3H).

Приготування 31

1-Метил-1H-індол-2-карбальдегід.

Вказана в заголовку сполуку може бути одержана використовуючи спосіб описаний Comins і співробітники в J. Org. Chem., 52, 1, 104-9, 1987.

Приготування 32

5-Фенілфуран-2-карбальдегід.

Вказана в заголовку сполуку може бути одержана використовуючи спосіб описаний D'Auria і співробітники в Heterocycles, 24, 6, 1575-1578, 1986.

Приготування 33



4-Фенетилсульфанілбензальдегід.

Вказана в заголовку сполуку може бути одержана використовуючи спосіб описаний Clark і співробітники в EP 332331.

Приготування 34

3-Гідрокси-4-пропоксibenзальдегід.

Вказана в заголовку сполуку може бути одержана використовуючи спосіб описаний Веке в Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 14, 325-8, 1958.

Приготування 35

4-Форміл-N-метилбензолсульфонамід.

Вказана в заголовку сполуку може бути одержана використовуючи спосіб описаний Koetschet в Helv. Chim. Acta., 12, 682, 1929.

Приготування 36

4-Хлортіофен-2-карбальдегід.

Вказана в заголовку сполуку може бути одержана використовуючи спосіб описаний Raggon і співробітники в Org. Prep. Proced. Int.; EN, 27, 2, 233-6, 1995.

Приготування 37

4-циклогексилбензиламін.

Вказана в заголовку сполуку може бути одержана використовуючи спосіб описаний Meglio і співробітники в Farmaco Ed. Sci.; IT; 35, 3, 191-202, 1980.

Приготування 38

4-Імідазол-1-іл-бензальдегід.

Вказану в заголовку сполуку може бути одержана використовуючи спосіб описаний Sircar і співробітники в J. Med. Chem. 30, 6, 1023-9, 1987.

Приготування 39

4-(2-Окспіролідін-1-іл)бензальдегід.

Вказана в заголовку сполуку може бути одержана використовуючи спосіб описаний Kukalenko в Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.), 8, 43, 1972.

Приготування 40

2-(3-Хлорфенілсульфаніл)етиламін.

Вказана в заголовку сполуку може бути одержана використовуючи спосіб описаний Elz і співробітники в Fed. Rep. Ger. Sci. Pharm., 56, 4, 229-234, 1988.

Приготування 41

Проп-2-інілкарбамінової кислоти трет-бутиловий естер.

Вказана в заголовку сполуку може бути одержана використовуючи спосіб описаний в J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1985, 2201-2208.

Приготування 42

4-Піразол-1-ілбензальдегід

Стадія А

4-Піразол-1-ілбензонітрил.

До розчину 4-фторбензонітрилу (1,5г, 12,35ммоль) і піразолу (0,843г, 12,38ммоль) в ДМФА (10мл) додавали NaH (60% в маслі, 0,644г, 16,09ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 145°C протягом 20г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили водою і EtOAc. Водний шар промивали EtOAc (3х) і об'єднані органічні шари промивали водою (4х). Органічний розчин сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Хроматографія середнього тиску (4:1 гексан:EtOAc), одержуючи 4-піразол-1-ілбензонітрил (1,6г) у вигляді твердої білої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 (д, 1H), 7,82 (д, 2H), 7,73 (м, 3H), 6,87 (д, 1H); MC 170 (M+1).

Стадія В

4-Піразол-1-ілбензальдегід.

До розчину 4-піразол-1-ілбензонітрилу (1,6г, 9,47ммоль), одержаному на Стадії А, Приготування 42, в 75% водній мурашиній кислоті (36мл) додавали сплав нікелю Ренея (1,6г). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником 1,25г і охолоджували до кімнатної температури. Тверді речовини видаляли фільтруванням крізь Целіт використовуючи при цьому гарячий EtOH. Розчин розводили водою і CHCl<sub>3</sub>. Водний шар промивали CHCl<sub>3</sub> (3х). До органічного розчину обережно додавали водний розчин NaHCO<sub>3</sub> до одержання рН приблизно 8. Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Очищали за допомогою хроматографії середнього тиску (2:1 гексан:EtOAc) одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,44г) у вигляді твердої білої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,99 (с, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,96 (д, 2H), 7,87 (д, 2H), 7,76 (д, 1H), 6,51 (м, 1H); MC 173 (M+1).

Приготування 43

4-Імідазол-1-ілбензальдегід

4-Імідазол-1-іл-бензальдегід. Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способом описаному в Приготуванні 42. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,04 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,02 (д, 2H), 7,58 (д, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,28 (с, 1H); MC 173 (M+1).

Приготування 44

Гідрохлорид 3-(3-амінометилфеніл)пропіонової кислоти метилового естеру

Стадія А

3-(3-Бромфеніл)акрілової кислоти метиловий естер.

Розчин 3-бромфенілакрілової кислоти (5,03г), MeOH (75мл) і концентровану HCl (1мл) нагрівали із зворотнім холодильником 3г і потім перемішували при кімнатній температурі 20г. Додавали насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> і водний розчин промивали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 рази). Органічний розчин сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували одержуючи вказаний в заголовку Стадії А естер (4,75г). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63-7,20 (м, 5H), 6,40 (д, 1H), 3,78 (с, 3H).

Стадія В

3-(3-Ціанофеніл)акрілової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку сполуку одержували з 3-(3-бромфеніл)акрілової кислоти метилового естеру, Стадія А, (4,75г, 19,72ммоль) слідуючи методиці описаній в Приготуванні 13, Стадія А, з часом реакції 5г. Очищали за допомогою хроматографії середнього тиску (9:1 гексан:EtOAc) одержуючи вказану в заголовку Стадії В сполуку (3,05г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75 (д, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,64-7,60 (м, 2H), 7,49 (м, 1H), 6,46 (д, 1H), 3,80 (с, 3H).

Стадія С

Гідрохлоридна сіль 3-(3-амінометилфеніл)пропіонової кислоти метилового естеру.

Суміш 3-(3-ціанофеніл)акрілової кислоти метилового естеру, Стадія В, (1,37г, 7,32ммоль), 10% паладій на вугіллі (1,0г) і HCl (4N в діоксані, 3мл) в MeOH (50мл) гідрували в апараті Парра при тиску 50псі протягом 65г. Каталізатор видаляли фільтруванням крізь Целіт і розчин концентрували одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,97г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,35-7,24 (м, 4H), 4,06 (с, 2H), 3,60 (с, 3H), 2,92 (т, 2H), 2,64 (т, 2H).

Приготування 45

Тіазол-2-сульфонілхлорид

До розчину тіазолу (2,5г, 85ммоль) в ТГФ (40мл) при  $-78^\circ\text{C}$  по краплям додавали  $\text{H-BuLi}$  (2,5М в гексані, 11,7мл, 29,4ммоль). Розчин перемішували 0,5г, і крізь реакційну суміш протягом приблизно 10 хвилин пропускали  $\text{SO}_2$  (г). Льодяну баню прибирали і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5г, ТГФ (приблизно 30мл) видаляли під вакуумом при кімнатній температурі і по краплям додавали  $\text{N-хлорсукцинімід}$  (4,3г, 32,3ммоль) в ТГФ (50мл). Реакційну суміш перемішували 45 хвилин і додавали воду (80мл). Водний розчин промивали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3х) і органічний розчин промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний розчин сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували досуха під вакуумом при кімнатній температурі. Залишок очищали за допомогою хроматографії середнього тиску (4:1 гексан:EtOAc) одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді масла бурштинового кольору (1,6г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,11 (д, 1H), 7,87 (д, 1H).

Приготування 46

3-[3-(Бензолсульфоніламінометил)феніл]пропіонової кислоти метиловий естер.

Вказану в заголовку сполуку одержували слідуючи способу описаному в Стадії В, Приклад 3, з бензолсульфонілхлориду і гідрохлориду 3-(3-амінометилфеніл)пропіонової кислоти метилового естеру, одержували в Приготуванні 44.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84 (д, 2H), 7,58-7,47 (м, 3H), 7,17 (м, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,99 (м, 2H), 4,62 (м, 1H), 4,10 (д, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,84 (т, 2H), 2,53 (т, 2H).

Приготування 47

1-(3-Бром-пропеніл)-3,5-дихлорбензол

Стадія А: Реакція Грин'яра

1-(3,5-Дихлорфеніл)-проп-2-ен-1-ол.

Розчин 3,5-дихлорбензальдегіду (7,5г, 43ммоль) в ТГФ (75мл) охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і по краплям додавали вінілмагнійбромід (1М в ТГФ, 48мл, 48ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Додавали водну HCl (1N) і EtOAc. Водний розчин екстрагували EtOAc і органічний розчин сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували. Залишок використовували на наступній стадії без подальшої очистки.

Стадія В: Бромування

1-(3-Бром-пропеніл)-3,5-дихлорбензол.

Залишок одержаний на Стадії А, розчиняли з  $\text{Et}_2\text{O}$  і крізь розчин повільно протягом 15 хвилин пропускали газоподібний  $\text{HBr}$ . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24г і додавали воду і EtOAc. Водний розчин екстрагували EtOAc і органічний розчин сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували. Очищали за допомогою флеш хроматографії (гексан) одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,91г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,24 (с, 3H), 6,53 (д, 1H), 6,40 (м, 1H), 4,10 (м, 2H).

Приготування 47

Гідрохлорид піридин-2-сульфонілхлориду.

Вказана в заголовку сполука може бути одержана використовуючи спосіб описаний Hanessian і співробітники в Heterocycles, 28, 1115-1120, 1989.