



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94915 (13) C2

(51) МПК

C07C 317/22 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

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

(54) ПОХІДНІ БІФЕНІЛОКСІОЦТОВОЇ КИСЛОТИ, ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ, ОПОСЕРЕДКОВАНОЇ ПРОСТАГЛАНДИНАМИ (ВАРІАНТИ)

1

2

(21) а200803525

(22) 05.10.2006

(24) 25.06.2011

(86) PCT/GB2006/003697, 05.10.2006

(31) 0520324.5

(32) 06.10.2005

(33) GB

(31) 0525082.4

(32) 09.12.2005

(33) GB

(31) 0602800.5

(32) 11.02.2006

(33) GB

(46) 25.06.2011, Бюл.№ 12, 2011 р.

(72) ЛУКЕР ТІМОТІ ДЖОН, GB, МОХАММЕД РУХ-САНА ТАСНЕМ, GB, ДІКІНСОН МАРК, GB, ТОМ СТІВЕН, GB

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

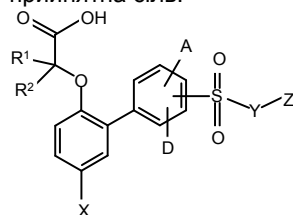
(56) WO 2004089885 A, 21.10.2004

WO 2004089884 A, 21.10.2004

WO 2005018529 A, 03.03.2005

WO 2005105727 A, 10.11.2005

(57) 1. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль:



, (I)

в якій:

A та D є незалежно вибраними з групи: гідроген, галоген, нітрil, C₁₋₃алкіл, C₁₋₃алкоксил, причому останні 2 групи можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше атомами галогену;X - галоген або C₁₋₃алкіл, який необов'язково заміщено одним або більше атомами галогену;

Y - зв'язок;

Z - феніл або нафтил, що необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкоксил;R¹ та R², незалежно, - атом гідрогену або C₁₋₃алкіл.

2. Сполука за п. 1, в якій X - хлор, флуор або метил.

3. Сполука за п. 1 або 2, в якій група SO₂-Y-Z знаходиться у 4-позиції фенільного кільця.4. Сполука за п. 1 або 2, в якій група SO₂-Y-Z знаходиться у 4-позиції фенільного кільця, орто відносно обох груп A та D.5. Сполука за п. 1 або 2, в якій група SO₂-Y-Z знаходиться у 4-позиції фенільного кільця, орто відносно групи A та мета відносно групи D.6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, в якій групи A та D, незалежно, - гідроген, галоген або C₁₋₃алкіл (останній необов'язково заміщено атомами галогену).7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, в якій A - гідроген, галоген або CF₃.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, в якій D - гідроген, галоген або метил.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, в якій A та D є незалежно вибраними з групи: гідроген та галоген.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, в якій R¹ та R², незалежно, - гідроген або C₁₋₃алкіл.11. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, в якій R¹ та R², незалежно, - гідроген або метил.12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, в якій Z - феніл, необов'язково заміщений галогеном або C₁₋₆алкоксил.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, в якій Z - феніл, необов'язково заміщений галогеном.

14. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, в якій Z - феніл, необов'язково заміщений флуором.

15. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-14, вибрана з групи:

{[5-хлор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]оксі}оцтова кислота;

{[3',5-дифлуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]оксі}оцтова кислота;

(2S)-2-[[3',5-дифлуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси]пропанова кислота;

{[5-хлор-3'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл]оксі}оцтова кислота;

{[2',5-дифлуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]оксі}оцтова кислота;

{[5-хлор-2'-флуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]оксі}оцтова кислота;

{[5-флуор-4'-(фенілсульфоніл)-3'-

(трифлуорметил)біфеніл-2-іл]оксі}оцтова кислота;

(13) C2

(11) 94915

(19) UA

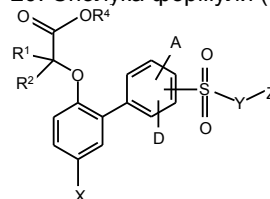
(2S)-2-((5-хлор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл)окси)пропанова кислота;
 ((5-хлор-2'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл)окси)оцтова кислота;
 (2S)-2-((5-хлор-2'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл)окси)пропанова кислота;
 (2S)-2-((3',5-дифлуор-4'-[(2-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл)окси)пропанова кислота;
 (2S)-2-((3',5-дифлуор-4'-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл)окси)пропанова кислота;
 (2S)-2-((3',5-дифлуор-4'-[(3-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл)окси)пропанова кислота;
 ((5-хлор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]-2'-метилбіфеніл-2-іл)окси)оцтова кислота;
 (2S)-2-([2'-хлор-5-флуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси)пропанова кислота;
 ((3'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]-5-метилбіфеніл-2-іл)окси)оцтова кислота;
 ((5-хлор-4'-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл)окси)оцтова кислота;
 ((4'-[(2-хлорфеніл)сульфоніл]-3',5-дифлуорбіфеніл-2-іл)окси)оцтова кислота;
 (2S)-2-([3'-хлор-5-флуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси)пропанова кислота;
 ((4'-[(3-хлорфеніл)сульфоніл]-2',5-дифлуорбіфеніл-2-іл)окси)оцтова кислота;
 ((2'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]-5-метилбіфеніл-2-іл)окси)оцтова кислота;
 ((3'-флуор-5-метил-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл)окси)оцтова кислота;
 ((5-хлор-3',5'-дифлуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл)окси)оцтова кислота;
 та її фармацевтично прийнятні солі.
 16. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-15 для застосування у терапії.
 17. Спосіб лікування хвороби, опосередкованої простагландинами, при якому призначають пацієнту терапевтично ефективну кількість сполуки фор-

мули (I) або фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-15.

18. Спосіб лікування хвороби, опосередкованої простагландином D2, при якому призначають пацієнту терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-15.

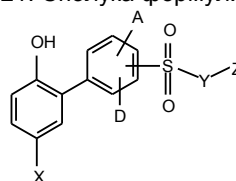
19. Спосіб лікування респіраторної хвороби, як-то астма та риніт, у пацієнта, який потерпає від вказаної хвороби або має ризик її виникнення, при якому призначають пацієнту терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольову за будь-яким з пп. 1-15.

20. Сполука формули (II):



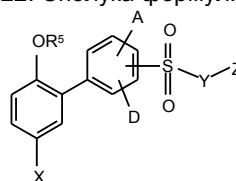
, (II)
 в якій X, A, D, Y, Z, R¹ та R² мають значення, вказані у формулі (I), а R⁴ означає C₁₋₁₀алкіл.

21. Сполука формули (III):



, (III)
 в якій X, A, D, Y та Z мають значення, вказані у формулі (I).

22. Сполука формули (V):

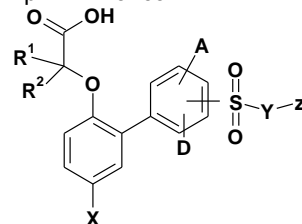


, (V)
 в якій X, A, D, Y та Z мають значення, вказані у формулі (I), а R⁵ означає бензил або C₁₋₆алкіл.

Заявлений винахід стосується заміщених феноксіоцтових кислот як корисних фармацевтичних сполук для лікування респіраторних розладів, фармацевтичних композицій, які їх містять, та способів їх отримання.

WO2004089884 та WO2004089885 розкривають ряд феноксіоцтових кислот, що є активними стосовно рецептору CRTh2. Зараз виявлено, що деякі сполуки у загальних рамках WO2004089884 та WO2004089885, але не розкриті там конкретно, виявляють несподівано високу потужність стосовно рецептору CRTh2 разом із чудовими фармакокінетичними властивостями для ряду тварин, та як наслідок, як очікують, є потенційно корисними для лікування різних респіраторних хвороб, охоплюючи астму та COPD.

Згідно з першим аспектом винахід тому стосується сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі:



(I)

у котрій:

A та D є незалежно вибраними з групи: гідроген, галоген, нітрил, C₁₋₃ алкіл, C₁₋₃ алкоксил (останні 2 групи можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше атомами галогену);

X - галоген, або C₁₋₃ алкіл, що необов'язково заміщено одним або більше атомами галогену;

Y - зв'язок;

Z - арил або гетероарил, що заміщено одним або більше вибраним з групи: гідроген, галоген, нітрil, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкоксил, SO₂C₁₋₆алкіл, гетероарил; останні 4 групи можуть бути необов'язково заміщеними вибраним з групи: галоген, нітрil або SO₂C₁₋₆алкіл;

R¹ та R², незалежно, - атом гідрогену, або C₁₋₃ алкіл;

або

R¹ та R² разом можуть утворювати 3-8-членне кільце, що необов'язково містить один або більше атомів, вибраних з O, S, NR³ та саме необов'язково заміщено одним або більше C₁₋₃ алкілами; та

R³ - гідроген або C₁₋₆ алкіл.

У контексті представленого опису, якщо не вказане інше, алкіл або алкільна частина у заміснику може бути нерозгалуженою або розгалуженою.

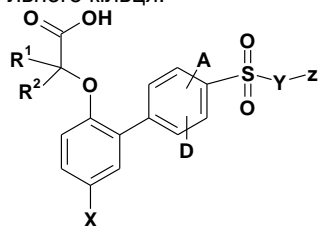
Арил є визначеним як феніл, нафтил або біфеніл;

Гетероарил є визначеним як 5-7-членне ароматичне кільце або може бути 6,6- або 6,5-конденсованим біциклічним кільцем, що необов'язково містить один або більше гетеро атомів, вибраних з N, S O. Біциклічне кільце може бути зв'язаним через карбон або нітроген та може бути приєднаним через 5-6-членне кільце та може бути повністю або частково насиченим.

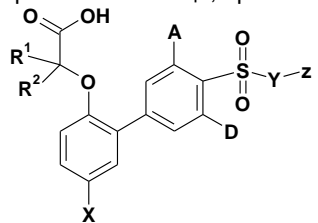
Приклади охоплюють піридин, піримідин, тіазол, оксазол, піразол, імідазол, фуран, ізоксазол, пірол, ізотіазол та азулен, нафтил, інден, хінолін ізохінолін, індол, індолізін, бензо[b]фуран, бензо[b]тіофен, 1H-індазол, бензимидазол, бензтіазол, бензоксазол, пурин, 4H-хінолізин, цинолін, фталазин, хіназолін, хіноксалін, 1,8-нафтиридин, птеридин, хінолон та 1,2-метилендіоксибензол.

Переважно X - хлор, флуор або метил.

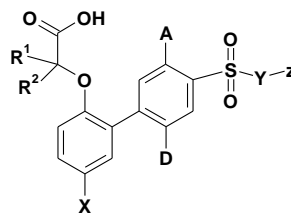
Переважно група SO₂-Y-Z є у 4-позиції фенільного кільця:-



Більш переважно група SO₂-Y-Z є у 4-позиції фенільного кільця, орто стосовно обох груп A та D:



Найбільш переважно група SO₂-Y-Z є у 4-позиції фенільного кільця, орто стосовно групи A та мета стосовно групи D:-



Переважно групами A та D є незалежно гідроген, галоген або C₁₋₃ алкіл (останній необов'язково заміщено атомами галогену); більш переважно A - гідроген, галоген або CF₃; D - гідроген, галоген або метил; найбільш переважно A та D є незалежно вибраними з групи: гідроген та галоген.

Переважно R¹ та R², незалежно, - гідроген або C₁₋₃ алкіл, більш переважно гідроген або метил.

Переважно Y - зв'язок.

Переважно Z - феніл, необов'язково заміщений галогеном або C₁₋₆ алкоксилем; більш переважно, Z - феніл, необов'язково заміщений галогеном; найбільш переважно Z - феніл, необов'язково заміщений флуором.

Кращі сполуки винаходу охоплюють:

{[5-Хлор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси}оцтову кислоту;

{[3',5-Дифлуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси}оцтову кислоту;

(2S)-2-{[3',5-Дифлуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси}пропанову кислоту;

{[5-Хлор-3'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл]окси}оцтову кислоту;

{[2',5-Дифлуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси}оцтову кислоту;

{[5-Хлор-2'-флуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси}оцтову кислоту;

{[5-флуор-4'-(фенілсульфоніл)-3'-(трифлуорметил)біфеніл-2-іл]окси}оцтову кислоту;

(2S)-2-{[5-хлор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл]окси}пропанову кислоту;

{[5-хлор-2'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл]окси}оцтову кислоту;

(2S)-2-{[5-хлор-2'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл]окси}пропанову кислоту;

(2S)-2-{[3',5-дифлуор-4'-[(2-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл]окси}пропанову кислоту;

(2S)-2-{[3',5-дифлуор-4'-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл]окси}пропанову кислоту;

(2S)-2-{[3',5-дифлуор-4'-[(3-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл]окси}пропанову кислоту;

{[5-хлор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]-2'-метилбіфеніл-2-іл]окси}оцтову кислоту;

(2S)-2-{[2'-хлор-5-флуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси}пропанову кислоту;

{[3'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]-5-метилбіфеніл-2-іл]окси}оцтову кислоту;

{[5-хлор-4'-[(4-

метоксифеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл)окси)оцтову кислоту;

((4'-[(2-хлорфеніл)сульфоніл]-3',5-дифлуорбіфеніл-2-іл)окси)оцтову кислоту;

(2S)-2-[[3'-хлор-5'-флуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси]пропанову кислоту;

((4'-[(3-хлорфеніл)сульфоніл]-2',5-дифлуорбіфеніл-2-іл)окси)оцтову кислоту;

((2'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]-5-метилбіфеніл-2-іл)окси)оцтову кислоту;

{[3'-флуор-5-метил-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси}оцтову кислоту;

{[5-хлор-3',5'-дифлуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси}оцтову кислоту;

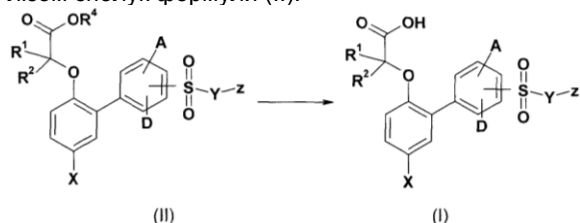
та її фармацевтично прийнятні солі.

Деякі сполуки формули (I) можуть існувати у стереоізомерних формах. Треба розуміти, що винахід стосується усіх геометричних та оптичних ізомерів сполук формули (I) та їх суміші, охоплюючи рацемати. Таутомери та їх суміші також утворюють аспект заявленого винаходу.

Сполуку формули (I) вище можна перетворювати у фармацевтично прийнятну її сіль або сольват, переважно основно-адитивну сіль з катіоном, як-то натрій, калій, кальцій, алюміній, літій, магній, цинк, бензатин, хлорпрокаїн, холін, діетаноламін, етаноламін, етилдіамін, трет-бутиламін, меглумін, трометамін або прокаїн, або кислотно-адитивну сіль, як-то гідрохлорид, гідробромід, фосфат, ацетат, фумарат, малеат, тартрат, цитрат, оксалат, метансульфонат або п-толуолсульфонат.

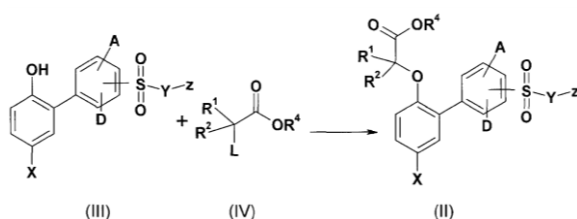
Спеціалістам треба розуміти, що у процесях заявленого винаходу деякі функціональні групи у початкових реагентах або інтермедіатах можуть потребувати захисту захисними групами. Таким чином, отримання сполуки формули (I) може залучати, на прийнятному етапі, видалення одної або більше захисних груп. Захист та зняття захисту функціональних груп повністю описано у 'Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), та 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Сполуки формули (I) можна отримувати гідролізом сполук формули (II):



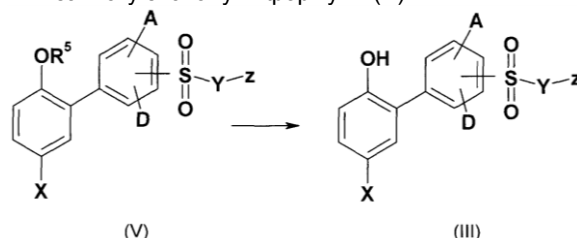
у котрих X, A, D, Y, Z, R¹ та R² є визначеними у формулі (I) або є захищеними похідними. R⁴ - C₁-C₁₀ алкіл. Придатні групи R⁴ охоплюють метил, етил або трет-бутил. Гідроліз естерної групи R⁴ можна проводити, застосовуючи звичайні способи, наприклад, обробкою метил- та етил-естерів водним натрій гідроксидом, та обробкою трет-бутил-естерів кислотами, як-то трифлуороцтова кислота.

Сполуки формули (II) можна отримувати реакцією сполуки формули (III) зі сполукою формули (IV):



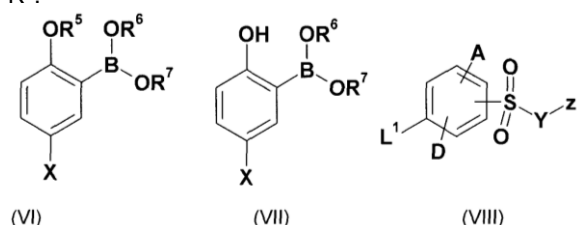
у котрих X, A, D, Y, Z, R¹, R² є визначеними у формулі (I) або є захищеними похідними. L є придатною відщеплюваною групою, як-то галоген або активований спирт, зокрема хлор, бром або тозилат. Реакцію можна проводити у придатному розчиннику, як-то ацетонітрил або ДМФ, застосовуючи основу, як-то калій карбонат тощо. L може також бути гідроксилом так, щоб реакцію Міцунобу можна було проводити зі сполукою (II), застосовуючи, наприклад, трифенілфосфін та діетилазодикарбоксилат. Сполуки формули (II) є новими та утворюють додаткову частину цього винаходу.

Сполуки формули (III) можна отримувати зняттям захисту зі сполуки формули (V):



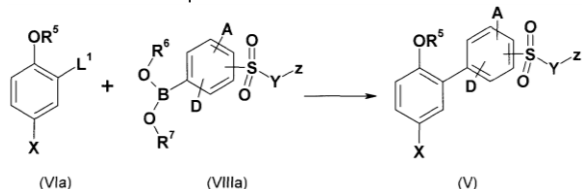
у котрій X, A, D, Y та Z є визначеними у формулі (I) або є захищеними похідними. R⁵ є придатною захисною групою, як-то, бензил або C₁₋₆ алкіл, як-то метил. Захисну групу R⁵ можна видаляти, застосовуючи придатний засіб деалкілювання, як-то BBr₃ у придатному розчиннику, як-то ДХМ тощо. Якщо R⁵ - бензил, тоді його можна також видаляти, застосовуючи стандартні умови гідрогенування, як-то паладій на вугіллі у придатному органічному розчиннику під атмосферою водню у герметизованій посудині. Сполуки формули (V) є новими та утворюють додаткову частину цього винаходу.

Сполуки формули (III) та сполуки формули (V) можна отримувати реакцією сполуки формули (VI) або сполуки формули (VII) зі сполукою формули (VIII) сполученням Сузукі, а потім зняттям захисту R⁵:



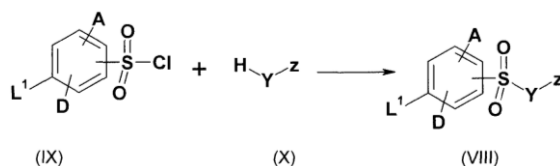
у котрих X, A, D, Y та Z є визначеними у формулі (I) або є їх захищеними похідними, R⁵ визначено для сполуки формули (V). L¹ є придатною відщеплюваною групою, як-то галоген або активований спирт; відповідно бром, йод або трифлат. Сполуки формули (VI) є комерційно доступними або можна отримувати як показано раніше у WO2004089884 та WO2004089885.

Вищенаведені етапи можуть також бути зворотними. Наприклад, сполуки формули (V) можна отримувати реакцією сполуки формули (VIa) зі сполукою формули (VIIIa), застосовуючи сполучення Сузуки, а потім видаленням захисної групи як показано вище.



у котрих X, A, D, Y та Z є визначеними у формулі (I) або є їх захищеними похідними, L¹, R⁵ та R⁶ показано вище.

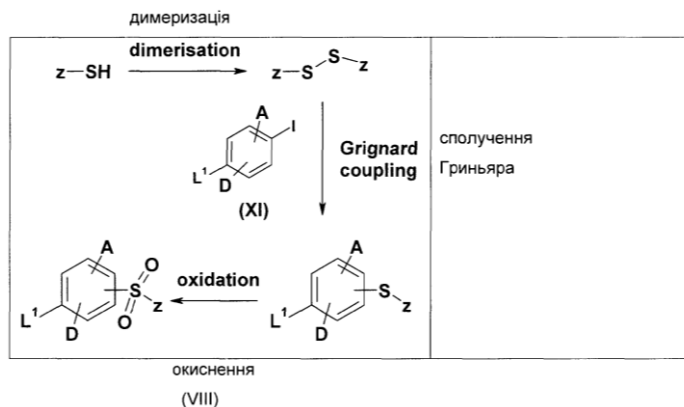
Сполуки формули (VIII) можна отримувати реакцією сполуки формули (IX) зі сполукою формули (X):



у котрих A, D, Y та Z є визначеними у формулі (I) або є їх захищеними похідними, L¹ показано вище.

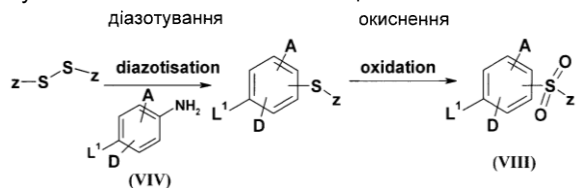
Реакцію можна проводити у мікрохвильовці при підвищених температурах або можна проводити сполук формули (IX) зі сполукою формули (X) при підвищених температурах, як-то умовах кип'ятіння під зворотним холодильником. Реакції проводять, застосовуючи як каталізатор кислоту Льюїса, як-то ферум (III) хлорид.

Сполуки формули (VIII) можуть також бути утвореними як показано нижче:



у котрій A, D та Z є визначеними у формулі (I) або є її захищеними похідними, L¹ є придатною відщеплюваною групою, як показано вище. Тіол димеризують реакцією із сульфурилхлоридом у придатному органічному розчиннику, як-то дихлорметан, при низьких температурах, переважно 0 °C. Альтернативно тіол димеризують реакцією із гексаметилдисилазаном та ДМСО у придатному органічному розчиннику, як-то ацетонітрил. Дисульфід може тоді реагувати із арилгалогеніди, зокрема арилідодиди сполуки формули (XI), застосовуючи стандартні умови сполучення Гриньяра. Утворений сульфід може тоді бути окисненим, застосовуючи стандартні способи окиснення, відомі спеціалістам, як-то реакцією із mCPBA у дихлорметані тощо.

Альтернативно, сполуки формули (VIII) можуть також бути утвореними з дисульфиду реакцією з аніліном формули (VIV), застосовуючи умови діазотування, переважно, застосовуючи ізоамілінітрил у придатному розчиннику, як-то ацетонітрил тощо, при підвищених температурах. Утворений сульфід було окиснено як показано вище.



у котрих A, D та Z є визначеними у формулі (I) або є її захищеними похідними, L¹ є придатною відщеплюваною групою, як показано вище.

Сполуки формули (VIV) є комерційно доступними або можуть бути легко отриманими, застосовуючи літературні способи, відомі спеціалістам.

Згідно з наступним аспектом, заявлений винахід стосується застосування сполуки формули (I), її проліків, фармацевтично прийнятної солі або сольвату для застосування у терапії.

Сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі мають активність як фармацевтичні засоби, зокрема як модулятори активності рецептору CRTh2, та можуть бути застосовуваними у лікуванні (терапевтичному або профілактичному) станів/хвороб у людей та інших тварин, котрі є загостреними або викликаними надлишковим або нерегульованим продукуванням PGD₂ та його метаболітів.

Сполука винаходу або її фармацевтично прийнятна сіль можуть бути застосовуваними у лікуванні наступного:

1. респіраторний тракт: обструктивні хвороби дихальних шляхів, у тому числі астма, у тому числі бронхіальна, алергічна, притаманна, непритаманна, індукована фізичним навантаженням, індукована ліками (охоплюючи індуковану аспірином та нестероїдним протизапальним засобом - NSAID) та індукована пилом астма, переміжна та тривала

та будь-якої суворості, та іншими чинниками гіперреактивності дихальних шляхів, хронічна обструктивна легенева хвороба (COPD), бронхіт, охоплюючи інфекційний та еозинофільний бронхіт, емфізема, бронхоектаз, кистозний фіброз, саркоїдоз, легені фермера та пов'язані хвороби, пневмоніт з гіперчутливістю, фіброз легенів, охоплюючи криптогенний фіброзувальний альвеоліт, ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії, антинеопластична терапія, що ускладнює фіброз, та хронічні інфекції, охоплюючи туберкульоз та аспергиллоз та інші грибові інфекції, ускладнення від трансплантації легенів, судинні та тромбозні розлади судинної системи легенів, та легенева гіпертензія, активність проти кашлю, охоплюючи лікування хронічного кашлю, асоційованого із запальними та секреторними станами дихальних шляхів, та ятрогенного кашлю, гострий та хронічний риніт, охоплюючи медикаментозний риніт, та вазомотори риніт, перенніаль та seasonal алергічний риніт, охоплюючи поліноз (сінна лихоманка), назальний поліпоз, гостра вірусна інфекція, охоплюючи загальну застуду, та інфекція внаслідок респіраторного синцитіального вірусу, грипу, коронавірусу (охоплюючи SARS) та аденовірусу;

2. кістки та суглоби: артритиди, асоційовані або охоплюючи остеоартрит/остеоартроз, первинний та вторинний до, наприклад, уроджена дисплазія стегна; шийний та поперековий спондиліт, та поперековий та шийний біль; ревматоїдн артрит та хвороба Стилла; серонегативн спондилоартропатії, охоплюючи анкілозувальний спондиліт, псоріазний артрит, реактивний артрит та недиференційована спондартропатія; септичний артрит та інші пов'язані з інфекцією артропатії та розлади кісток, як-то туберкульоз, охоплюючи хворобу Поттса та синдром Понсе; гострий та хронічний індукований кристалами синовіт, охоплюючи уратну подагру, хвороба з відкладенням кальцій пірофосфату, та пов'язані з кальцій апатитом сухожилля, синовіально-сумкове та синовіальне запалення; хвороба Бехчета; первинний та вторинний синдром Шегрена; системний склероз та обмежена склеродерма; системний червоний вовчак, змішана хвороба сполучних тканин, та недиференційована хвороба сполучних тканин; запальні міопатії, охоплюючи дерматомиозити та поліміозити; ревматична поліміалгія; ювенільний артрит, охоплюючи ідіопатичні запальні артритиди будь-якого розподілення серед суглобів та асоційовані синдроми, та ревматична лихоманка та її системні ускладнення; васкулітиди, охоплюючи артеріїт велетенських клітин, артеріїт Такайясу, гранулематозний алергічний ангіїт, нодозний поліартеріїт, мікроскопічний поліартеріїт, та васкулітиди, асоційовані з вірусною інфекцією, реакції з гіперчутливістю, криоглобуліни, та парапротейні; поперековий біль; спадкова середньоземноморська лихоманка, синдром Мюкле-Веллса, та спадкова ірландська лихоманка, хвороба Кікучі; індуковані ліками артралгії, тендинітиди та міопатії;

3. біль та реконструкція сполучних тканин внаслідок м'язово-скелетного пошкодження [наприклад, спортивного пошкодження] або хвороби: артритиди (наприклад, ревматоїдний артрит,

остеоартрит, подагра або кристало-артропатія), інші хвороби суглобів (як-то переродження між хребтових дисків або переродження скронево-щелепового суглоба), хвороба реконструкції кісток (як-то остеопороз, хвороба Педжета або остеонекроз), поліхондрити, склеродерма, змішаний розлад сполучних тканин, спондилоартропатії або зубні хвороби (як-то періодонтит);

4. шкіра: псоріаз, атопічний дерматит, контактний дерматит або інші екзематозні дерматози, та реакції гіперчутливості затриманого типу; фіто- та фотодерматит; себорейний дерматит, герпетиформний дерматит, плоский лишай, склерозний та атрофічний лишай, гангренозна піддермія, шкірний саркоїд, дискоїдний червоний вовчак, пемфігус, пемфігоїд, булезний епідермоліз, кропивниця, ангіоневротичний набряк, васкулітиди, токсичні еритеми, шкірна еозінофілія, кругова алопеція, чоловіче облісіння, синдром Світа, синдром Вебера-Христіана, ексудативна мультиформна еритема; целюліт, інфекційний та неінфекційний; панікуліт; шкірні лімфоми, немеланомний рак шкіри та інші диспластичні ураження; індуковані ліками розлади, охоплюючи фіксований медикаментозний дерматит;

5. очі: блефарит; кон'юнктивіт, охоплюючи багаторічний та весняний алергічний кон'юнктивіт; ірит; передній та задній увеїт; хороїдит; аутоімунні; дегенеративні або запальні розлади, що вражають сітчатку; офтальміт, охоплюючи симпатичний офтальміт; саркоїдоз; інфекції, охоплюючи вірусну, грибову та бактеріальну;

6. шлунково-кишковий тракт: глосит, гінгівіт, пародонтит; запалення стравоходу, охоплюючи рефлюкс; еозинофільний гастро-ентерит, мастоцитоз, хвороба Крона, коліт, охоплюючи виразковий коліт, проктит, анальний зуд; брюшна хвороба, синдром подразненого кишечника, та пов'язані з їжею алергії, котрі можуть мати ефекти, віддалені від кишечника (наприклад, мігрень, риніт або екзема);

7. абдомінальні: гепатит, охоплюючи аутоімунний, алкогольний та вірусний; фіброз та цироз печінки; холецистит; панкреатит, гострий та хронічний;

8. genitourinary: nephritis, охоплюючи інтерстиціальні та glomerulonephritis; nephrotic синдром; цистит, охоплюючи гострий та хронічний (інтерстиціальн) цистит та Hunner's виразк; гострий та хронічний уретрит, простатит, епідидиміт, оофорит та сальпінгіт; вульвовагініт; фібропластична індурація статевого члена; еректильна дисфункція (самців та самиць);

9. відторгнення алотрансплантата: гострий та хронічний після, наприклад, трансплантації нирок, серця, печінки, легенів, кісткового мозку, шкіри або рогівки, або після переливання крові; або хронічна хвороба трансплантат проти хазяїна;

10. ЦНС: хвороба Альцгеймера та інші деменційні розлади, охоплюючи хворобу Крейцфельда-Якоба (CJD) та nvCJD; амілоїдоз; розсіяний склероз та інші демієлінізувальні синдроми; мозковий атеросклероз та васкуліт; темпоральний артеріїт; бульбоспінальний параліч; гострий та хронічний біль (гострий, переміжний або тривалий, центра-

льного чи периферійного походження), охоплюючи вісцеральний біль, головний біль, мігрень, тригемінальну невралгію, звичайний лицевий біль, біль суглобів та кісток, біль від раку та інвазії пухлини, синдроми невропатичного болю, охоплюючи діабетичний, постгерпетичний, та асоційовані з ВІЛ невропатії; нейросаркоїдоз; ускладнення центральної чи периферійної нервової системи від зловживання, інфекційних або аутоімунних процесів;

11. інші аутоімунні та алергічні розлади, охоплюючи тироїдит Хашимото, хворобу Граве, Адисонову хворобу, цукровий діабет, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, еозинофільний фасцит, гіпер-IgE-синдром, антифосфоліпідний синдром;

12. інші розлади із запальним або імунологічним компонентом; охоплюючи синдром набутого імунодефіциту (СНІД), проказу, ретикулярну еритродермію, та паранеопластичні синдроми;

13. серцево-судинні: атеросклероз, ураження коронарної та периферійної циркуляції; перикардит; міокардит, запальні та аутоімунні кардіоміопатії, охоплюючи міокардіальний саркоїд; ішемічні реперфузійні пошкодження; ендокардит, вальвуліт, та аортит, охоплюючи інфекційний (наприклад, сифілітичний); васкулітиди; розлади проксимальних та периферійних вен, охоплюючи флебіт та тромбоз, охоплюючи глибокий тромбоз вен та ускладнення варикозних вен;

14. онкологія: лікування загальних видів раку, охоплюючи простату, молочні залози, легені, яєчник, підшлункову залозу, кишечник, шлунок, пухлини шкіри та мозку та злоякісності, що вражають кістковий мозок (охоплюючи лейкемії) та лімфопроліферативні системи, як-то лімфома Ходжкіна та неХоджкіна; охоплюючи попередження та лікування метастатичних хвороб та рецидивів пухлин, та паранеопластичних синдромів; та,

15. шлунково-кишковий тракт: брюшна хвороба, проктит, еозинофільний гастро-ентерит, мастоцитоз, хвороба Крона, виразковий коліт, мікроскопічний коліт, недетерминативний коліт, розлад подразненого кишечника, синдром подразненого кишечника, незапальна діарея, пов'язані з їжею алергії, котрі мають ефекти, віддалені від кишечника, наприклад, мігрень, риніт та екзема.

16. Хвороби, асоційовані зі збільшеними рівнями PGD₂ або його метаболітів.

Таким чином, заявлений винахід стосується сполуки формули (I), або її фармацевтично-прийнятної солі або сольову, які визначено вище, для застосування у терапії.

Переважно сполуки винаходу застосовують для лікування хвороб, у котрих рецептор хемокіну належить до підродини CRTh2 рецептору.

Конкретні стани, котрі можна лікувати сполуками винаходу є астма, риніт та інші хвороби, у котрих збільшені рівні PGD₂ або його метаболітів. Краще сполуки винаходу застосовувати для лікування астми.

Згідно з наступним аспектом, заявлений винахід стосується застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично-прийнятної солі або сольову, які визначено вище, у виробництві медикаменту для застосування у терапії.

Згідно з наступним аспектом, заявлений вина-

хід стосується застосування сполуки формули (I), або її фармацевтично-прийнятної солі або сольову, які визначено вище, у виробництві медикаменту для застосування у терапії у комбінації з ліками, застосовуваними для лікування астми та риніту (як-то інгаляційні та пероральні стероїди, інгаляційні агоністи β2-рецептору та пероральні антагоністи рецептору лейкотриєну).

Винахід крім того стосується комбінаційної терапії, де сполука винаходу, або її фармацевтично-прийнятна сіль, або фармацевтична композиція або композиція, що містить сполуку винаходу, є призначеною разом або послідовно, або як комбінований препарат із ще одним терапевтичним засобом або засобами, для лікування одного або більше з перерахованих станів.

Зокрема, для лікування запальних хвороб, як-то (але без обмеження цим) ревматоїдний артрит, остеоартрит, астма, алергічний риніт, хронічна обструктивна легенева хвороба (COPD), псоріаз, та запальна хвороба кишечника, сполуки винаходу можуть бути комбінованими із засобами, перерахованими нижче:

Нестероїдні антизапальні засоби (далі NSAID), охоплюючи неселективні інгібітори циклооксигенази COX-1 / COX-2, застосовувані місцево або системно (як-то піроксикам, диклофенак, пропіонік кислоти, як-то напроксен, флурбіпрофен, фенпрофен, кетопрофен та ібупрофен, фенамати, як-то мефенамінова кислота, індометацин, суліндак, азапропазон, піразолони, як-то фенілбутазон, саліцилати, як-то аспірин); селективні інгібітори COX-2 (як-то мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, люмаросоксиб, парекоксиб та еторікоксиб); цикло-оксигеназа, що інгібує донори нітроген оксиду (CINOD); глюкокортикостероїди (призначені місцевим, пероральним, внутрішньом'язовим, внутрішньовенним, або внутрішньосуглобовим шляхами); метотрексат; лефлуномід; гідроксихлорокін; d-пеніциламін; ауранофін або інші парентеральні або пероральні препарати золота; анагетіки; діасереїн; внутрішньосуглобові терапевтичні засоби, як-то похідні гіалуронової кислоти; та харчові добавки, як-то глюкозамін.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу, або її фармацевтично-прийнятної солі разом із цитокіном або агоністом або антагоністом функції цитокіну, (охоплюючи засоби, котрі діють на шляхи передачі сигналу цитокіну, як-то модулятори системи SOCS), охоплюючи альфа-, бета-, та гамма-інтерферони; інсуліноподібний фактор росту тип I (IGF-1); інтерлейкіни (IL), охоплюючи IL1 до 17, та антагоністи інтерлейкінів або інгібітори, як-то анакіра; пухлин некроз фактор альфа (TNF-α) інгібітори, як-то антиTNF моноклональний антитіло (наприклад, інфліксимаб; адаліумаб, та CDP-870) та антагоністи рецептору TNF, охоплюючи молекули імуноглобуліну (як-то етанерцепт) та низько-молекулярні засоби, як-то пентоксифілін.

На додаток винахід стосується комбінації сполуки винаходу, або її фармацевтично-прийнятної солі, із моноклональним антитілом, що націлює В-лімфоцити (як-то CD20 (ритуксимаб), MRA-aIL16R

та Т-лімфоцити, CTLA4-Ig, HuMax II-15).

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі із модулятором функції рецептору цитокіну, як-то антагоніст CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 та CCR11 (для родини C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 та CXCR5 (для родини C-X-C) та CX₃CR1 для родини C-X₃-C.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі із інгібітором матриксної металопротеази (MMP), тобто, стромелізину, колагенази, та желатинази, а також агреканизи; особливо колагенази-1 (MMP-1), колагенази-2 (MMP-8), колагенази-3 (MMP-13), стромелізіну-1 (MMP-3), стромелізіну-2 (MMP-10), та стромелізіну-3 (MMP-11) та MMP-9 та MMP-12, охоплюючи такі засоби, як доксициклін.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі та інгібітору біосинтезу лейкотриєну, інгібітору 5-ліпоксигенази (5-LO) або антагоністу білку активування 5-ліпоксигенази (FLAP), як-то; зилейтон; ABT-761; фенлейтон; тепоксалін; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-заміщений)-тіофен-2-алкілсульфонамід; 2,6-ді-трет-бутилфенолгідрозони; метокситетрагідропірани, як-то Zeneca ZD-2138; сполука SB-210661; піридиніл-заміщена сполука 2-ціанонафталіну, як-то L-739,010; сполука 2-ціанохіноліну, як-то L-746,530; або сполука індоли або хіноліну, як-то MK-591, MK-886, та BAY x 1005.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі та антагоністу рецептору лейкотриєнів (LT) B₄, LTC₄, LTD₄, та LTE₄, вибраних з групи: фенотіазин-3-1s, як-то L-651,392; амідіносполуки, як-то CGS-25019c; бензоксаламіни, як-то онтазоласт; бензолкарбоксимідаміди, як-то BIII 284/260; та сполуки, як-то зафірлукаст, аблукаст, монтелукаст, пранлукаст, верлукаст (MK-679), RG-12525, Ro-245913, іралукаст (CGP 45715A), та BAY x 7195.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі та інгібітору фосфодіестерази (PDE), як-то метилксантанін, охоплюючи теофілін та амінофілін; селективний інгібітор ізоферменту PDE, охоплюючи інгібітор PDE4 інгібітор ізоформи PDE4D, або інгібітор PDE5.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі та антагоністу рецептору гістаміну типу 1, як-то цетиризин, лоратадин, деслоратадин, фексофенадин, акривастин, терфенадин, астемізол, азеластин, левокабастин, хлорфенірамін, прометазин, циклізин, або мізоластин; застосовуваного перорально, місцево або парентерально.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі та інгібітору протонних насосів (як-то омепразоле) або гастропротективного антагоністу рецептору гістаміну тип 2.

Заявлений винахід крім того стосується комбі-

нації сполуки винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі та антагоністу рецептору гістаміну типу 4.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі та судинозвужувальний симпатоміметик адреноміметик альфа-1/альфа-2, як-то пропілгекседрин, фенілефрин, фенілпропаноламін, ефедрин, псевдоефедрин, нафазолін гідрохлорид, оксиметазолін гідрохлорид, тетрагідрозоліне гідрохлорид, ксилометазолін гідрохлорид, трамазолін гідрохлорид або етилнорепінефрин гідрохлорид.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі та антихолінергічних засобів, охоплюючи антагоніст мускаринового рецептору (M1, M2, та M3), як-то атропін, гіосцин, гікопіролат, іпратропіум бромід, тіотропіум бромід, окситропіум бромід, пірензепін або телензепін.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі та бета-адреноміметіку (охоплюючи бета-рецептор підтипів 1-4), як-то орципреналін, салбутамол, формотерол, салметерол, тербуталін, орципреналін, бітолтерол мезилат, або пірбутерол, або його хіральний енантіомер.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі та хрому, як-то натрій кромоглікат або недокроміл натрій.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі із глюкокортикоїд, як-то флунізолід, триамцинолон ацетонід, беклометазон дипропіонат, будезонід, флутиказон пропіонат, циклезонід або мометазон фураат.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі із засобом, що модулює рецептор ядерного гормону, як-то PPAR.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі разом із імуноглобуліном (Ig) або препаратом Ig або антагоністом чи антитілом, що модулює функцію Ig, як-то антиIgE (наприклад, омалізумаб).

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі та ще одного системного або місцево-застосовуваного антизапального засобу, як-то талідомід або його похідне, ретиноїд, дитранол або кальципотриол.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі та комбінації аміносаліцилатів та сульфапіридину, як-то сульфазалазин, месалазин, балсалазид, та олсалазин; та імуномодуляторних засобів, як-то тіопурини, та кортикостероїди, як-то будезонід.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі разом із антибактеріальним засобом, як-то похідне пеніциліну, тетрациклін, макролід, бета-лактам, флуорхінолон, метронідазол,

інгальційні аміноглікозиди; протівірусні засіб, охоплюючи ацикловір, фамцикловір, валацикловір, ганцикловір, цидофовір, амантадин, римантадин, рибавірин, занамавір та оселтамавір; інгібітор протеази, як-то індінавір, нелфінавір, ритонавір, та саквінавір; інгібітор нуклеозидної зворотної транскриптази, як-то диданозин, ламівудин, ставудин, залцитабін або зидовудин; або інгібітор нуклеозидної зворотної транскриптази, як-то невірапін або еіавіренз.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі та серцево-судинного засобу, як-то блокатор каналу кальцію, бета-адреноблокатор, інгібітор ангіотензин-перетворювального ферменту (ACE), антагоніст рецептору ангіотензину-2; засіб зниження ліпідів, як-то статин або фібрат; модулятор морфології клітин крові, як-то пентоксифілін; тромболітик, або антикоагулянт, як-то інгібітор агрегації тромбоцитів.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі та засобу для центральної нервової системи, як-то антидепресант (як-то сертралін), засіб проти хвороби Паркінсона лік (як-то депреніл, L-допа, ропінірол, праміпексол, інгібітор МАОВ, як-то селегін та разагілін, інгібітор *comP*, як-то тасмар, інгібітор A-2, інгібітор перепоглинання допаміну, антагоніст NMDA, агоніст нікотину, агоніст допаміну або інгібітор нейрональної синтази нітроген монооксиду), або ліки проти хвороби Альцгеймера, як-то донепезил, ривастигмін, такрин, інгібітор COX-2, пропентофілін або метрифонат.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі та засобу для лікування гострого або хронічного болю, як-то центрально або периферійно діючий анальгетик (наприклад, опіоїд або його похідне), карбамазепін, фенутоїн, натрій валпроат, амітриптилін або інші антидепресанти, парацетамол, або нестероїдний антизапальний засіб.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі разом із парентерально або місцево-застосовуваним (охоплюючи інгальційний) локальним анестезувальним засобом, як-то лігнокаїн або його похідне.

Сполуку заявленого винаходу, або її фармацевтично прийнятну сіль, можна також застосовувати у комбінації із антиостеопорозним засобом, охоплюючи гормональний засіб, як-то ралоксифен, або біфосфонат, як-то алендронат.

Заявлений винахід крім того стосується комбінації сполуки винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі разом із а: (i) інгібітор триптази; (ii) антагоніст фактору активування тромбоцитів (PAF); (iii) інгібітор ферменту перетворення інтерлейкінів (ICE); (iv) інгібітор IMPDH; (v) інгібітори адгезійних молекул, охоплюючи антагоніст VLA-4; (vi) катепсин; (vii) інгібітор кінази, як-то інгібітор тирозинкінази (як-то Btk, Itk, Jak3 або MAP, наприклад, гефітініб або іматиніб мезилат), серин / треонін-кіназа (як-то інгібітор MAP кіназ, як-то p38,

JNK, білкових кіназ A, B або C, або IKK), або кіназу, залучену у клітинний цикл регулювання (як-то цилін-залежна кіназа); (viii) інгібітор глюкоза-6-фосфат-дегідрогенази; (ix) кінін-B.sub1. - або B.sub2. -антагоніст рецептору; (x) антиподагричний засіб, наприклад, колхіцин; (xi) інгібітор ксантин-оксидази, наприклад, алопуринол; (xii) урикозуричний засіб, наприклад, пробенецид, сульфінпіразон або бензбромарон; (xiii) стимулятор секреції гормону росту; (xiv) фактор трансформувального росту (TGFβ); (xv) похідний від тромбоцитів фактор росту (PDGF); (xvi) фактор росту фібробластів, наприклад, основний фактор росту фібробластів (bFGF); (xvii) фактор стимуляції колоній гранулоцитів-макрофагів (GM-CSF); (xviii) капсаїциновий крем; (xix) тахікінін NK.sub1. або антагоніст рецептору NK.sub3., як-то NKP-608C, SB-233412 (талнетант) або D-4418; (xx) інгібітор еластази, як-то UT-77 або ZD-0892; (xxi) інгібітор ферменту перетворення TNF-альфа (TACE); (xxii), інгібітор індукованої нітроген монооксидом синтази (iNOS); (xxiii) гомологічна рецептору хемоатрактанту молекула, експресована на TH2-клітинах, (як-то антагоніст CRTH2); (xxiv) інгібітор P38; (xxv) засіб модулювання функції Toll-подібних рецепторів (TLR), (xxvi) засіб модулювання активності of пуринергічних рецепторів, як-то P2X7; або (xxvii) інгібітор активації фактору транскрипції, як-то NFκB, API, або STATS.

Сполуку винаходу, або її фармацевтично прийнятну сіль можна також застосовувати у комбінації із існуючим терапевтичним засобом для лікування раку, наприклад, придатні засоби охоплюють:

(i) антипроліферативні/антинеопластичні ліки або їх комбінація, які застосовувані у медичній онкології, як-то засіб алкілювання (наприклад, цис-платин, карбоплатин, циклофосфамід, нітроген-іприт, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан або нітрозосечовина); антиметаболіт (наприклад, антифолат, як-то флуорпіримідин типу 5-флуорурацил або тегафур, ралтитрексед, метотрексат, цитозин арабінозид, гідроксисечовина, гемситабін або паклітаксел); антипухлинний антибіотик (наприклад, антрациклін, як-то адріаміцин, блеоміцин, доксорубіцин, дауноміцин, епірубіцин, ідарубіцин, мітоміцин-С, дактиномицин або мітраміцин); антимітотичний засіб (наприклад, алкалоїд вінка, як-то вінкрістин, вінбластин, віндезин або вінорелбін, або таксоїд, як-то таксол або таксотер); або інгібітор топоізомерази (наприклад, епіподофілотоксин, як-то етопозид, теніпозид, амсакрин, топотекан або камптотецин);

(ii) цитостатичний засіб, як-то антиестроген (наприклад, тамоксифен, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен або йодоксифен), даун-регулятор рецептору естрогену (наприклад, фулвестрант), антиандроген (наприклад, бісфалутамід, флутамід, нілутамід або ципротерон ацетат), антагоніст LHRH або агоніст LHRH (наприклад, гoserелін, лейпрорелін або бусерелін), прогестоген (наприклад, мегестрол ацетат), інгібітор ароматази (наприклад, як анастрозол, летрозол, воразол або екземестан) або інгібітор 5α-редуктази, як-то фінастерид;

(iii) засіб, котрий інгібує інвазію ракових клітин (наприклад, металопротеїназ інгібітор типу мари-мастату або інгібітор активатору функції рецептору плазмвногену урокінази);

(iv) інгібітор функції фактору росту, наприклад: фактор росту антитіл (наприклад, антиegbb2-антитіло трастузумаб, або антиegbb1 антитіл цету-ксимаб[C225]), інгібітор фарнезил-трансферази, інгібітор тирозин-кінази або інгібітор серин/треонін-кінази, інгібітор родини ерідермальнрго фактору росту (наприклад, інгібітор EGFR-родини тирозин-кіназ, як-то N-(3-хлор-4-флуорфеніл)-7-метокси-6-(3-морфолінопропокси)-хіназолін-4-амін (гефітініб, AZD1839), N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксіетокси)хіназолін-4-амін (ерлотиніб, OSI-774) або 6-акриламід-N-(3-хлор-4-флуорфеніл)-7-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (CI 1033)), інгібітор родини похідного від тромбоцитів фактору росту, або інгібітор родини фактору росту гепатоцитів;

(v) антиангіогенний засіб, як-то засіб, котрий інгібує ефекти фактору росту васкулярного ендотелію (наприклад, антиваскулярне антитіло до фактору росту ендотеліальних клітин бевацизумаб, сполука, розкрита у WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 або WO 98/13354), або сполука, що діє за ще одним механізмом (наприклад, ліномід, інгібітор функції інтегрину $\alpha v \beta 3$ або ангіостатин);

(vi) руйнівний засіб судин, як-то комбретастан A4, або сполука, розкрита у WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 або WO 02/08213;

(vii) засіб, застосовуваний у антисенсовій терапії, наприклад, засіб, що стосується одної з цілей, перерахованих вище, як-то ISIS 2503, антирас антисенс;

(viii) засіб, застосовуваний у підході генної терапії, наприклад, підходи для заміни аберантних генів, як-то підходи з аберантним p53 або аберантним BRCA1 або BRCA2, GDEPT (ген-спрямована терапія ферментними проліками), як-то підходи, застосовуючи цитозин-деаміназу, тимідин-кіназу або бактеріальний фермент нітроредуктазу, та підходи для збільшення толерантності пацієнта до хемотерапії або радіотерапії, як-то генна терапія резистентності до багатьох ліків; або

(ix) засіб, застосовуваний у імунотерапевтичному підході, наприклад, ex-vivo та in vivo підходи для збільшення імуногенності клітин пухлин пацієнта, як-то трансфекція цитокінами, як-то інтерлейкін 2, інтерлейкін 4 або фактор стимуляції колоній гранулоцитів-макрофагів, підходи для зниження енергії T-клітин, підходи, застосовуючи трансфектовані імунні клітини, як-то цитокін-трансфектовані дендритні клітини, підходи, застосовуючи цитокін-трансфектовані лінії клітин пухлин та підходи, застосовуючи антидіотипічні антитіла.

Згідно з ще одним аспектом, заявлений винахід стосується застосування сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, які визначені вище, у виробництві медикаменту для лікування хвороб або станів людей, у котрих є корисною модуляція активності рецептору CRTh2.

У контексті представленого опису термін "те-

рапія" також охоплює "профілактику" якщо не вказане інше. Терміни "терапевтичний" та "терапевтично" слід розуміти відповідно.

Винахід також стосується способу лікування хвороби, опосередкованої PGD2 або його метаболітами, де протаноїд приєднується до його рецептору (особливо рецептору CRTh2), котрий полягає у призначенні пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або проліків, що визначено вище.

Винахід також стосується способу лікування запальних хвороб, особливо псоріаз, у пацієнта, який потерпає від вказаної хвороби, або при ризику її виникнення, котрий полягає у призначенні пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, що визначено вище.

Для вищезгаданого терапевтичного застосування призначене дозування повинне, безумовно, варіювати залежно від застосовуваної сполуки, режиму застосування, потрібного лікування та показаного розладу.

Для вищезгаданого терапевтичного застосування призначене дозування повинне, безумовно, варіювати залежно від застосовуваної сполуки, режиму застосування, потрібного лікування та показаного розладу.

Сполуку формули (I), проліки та її фармацевтично прийнятні солі та сольвати можна застосовувати саму по собі але треба загалом призначати у формі фармацевтичної композиції, у котрій сполука/сіль/сольват формули (I) (активний інгредієнт) є в асоціації з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм. Залежно від режиму застосування, фармацевтична композиція повинна переважно містити від 0,05 до 99 мас.%, більш переважно від 0,05 до 80 мас.%, найпереважно від 0,10 до 70 мас.%, та навіть ще перше важніше від 0,10 до 50 мас.%, активного інгредієнту, усі проценти є на основі загальної маси композиції.

Заявлений винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, що визначено вище, в асоціації з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Фармацевтичні композиції можуть бути призначеними місцево (наприклад, до легенів та/або дихальних шляхів або до шкіри) у формі розчинів, суспензій, гептафлуоралканових аерозолів та сухих порошкових композицій; або системно, наприклад, пероральним застосуванням у формі таблеток, капсул, сиропів, порошків або гранул, або парентеральним застосуванням у формі розчинів або суспензій, або підшкірним застосуванням чи ректальним застосуванням у формі супозиторіїв або трансдермально. Переважно сполука винаходу є призначеною перорально.

Винахід далі ілюстровано наступними необмежувальними прикладами, у котрих, якщо не вказане інше:

(i) при наявності, дані ^1H ЯМР представлено у формі величин дельта для головних діагностичних

протонів, у частинах на мільйон (млн⁻¹) відносно тетраметилсилану (ТМС) як внутрішнього стандарту;

(ii) мас-спектри (МС): показано загалом тільки іони, котрі показують вихідну масу, якщо не вказане інше;

(iii) заголовні сполуки прикладів та способів були названі згідно із правилами IUPAC, застосовуючи програму ACD/name та ACD/name (version 8,0) від Advanced Chemical Development Inc, Canada;

(iv) якщо не вказане інше, зворотно-фазову ВЕРХ проводили, застосовуючи Symmetry, NovaPak або Ex-Terra зворотно-фазову колонку з силікагелем;

(v) розчинники були висушеними MgSO₄ або Na₂SO₄

(vi) застосовують наступні скорочення:

EtOAc етилацетат

Етер діетил-етер

MgSO₄ безводний магній сульфат

Na₂SO₄ безводний натрій сульфат

HCl хлоридна кислота

ДХМ дихлорметан

ДМСО диметилсульфоксид

MCPBA 3-хлорпероксибензойна кислота

(Aldrich 77% макс)

NaHCO₃ натрій гідрокарбонат

ТФОК трифлуороцтова кислота

Pd(dppf)Cl₂ [1,1'-

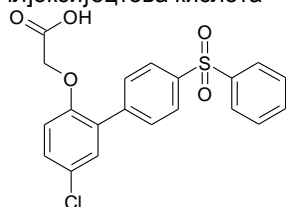
Біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), комплекс із дихлорметаном

ТГФ тетрагідрофуран

NaOH натрій гідроксид

Приклад 1

{[5-Хлор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси}оцтова кислота



(i) 2'-(Бензилокси)-5'-хлорбіфеніл-4-іл феніл сульфон

5-Хлор-2-(фенілметокси)феніл]-боронову кислоту (отримано способом WO2004089885A1) (0,5 г) у діоксані (20 мл) було оброблено 1-бром-4-(фенілсульфоніл)бензолом (0,57 г), отримано способом застосовуванням у JACS (1952), 74, 394-7. Натрій карбонат (0,40 г) та паладій(дифенілфосфіно)фероцен дихлорид (0,070 г) були доданими та суміш гріли до 80°C протягом 16 годин. Суміш було розведено водою, екстраговано етилацетатом, висушено та випарено під зменшеним тиском, отримуючи оливу. Оливу було очищено хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю ізогексан/діетил-етер 2:1, отримуючи підзаголовну сполуку як білий твердий матеріал, вихід 0,9 г.

¹H ЯМР CDCl₃: δ 8,00-7,92 (4H, m), 7,67-7,49 (5H, m), 7,30-7,19 (7H, m), 7,02-6,95 (1H, d), 5,08 (2H, s).

(ii) 5-Хлор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-ол

Продукт з прикладу 1 етапу (i) (0,9 г) було оброблено 1,0 М бор трибромідом у ДХМ (3,10 мл) у сухому ДХМ (20 мл) та перемішувало при кімнатній температурі протягом 1 годин. Суміш гасили у льодяній воді та екстрагували ДХМ, сушили (MgSO₄) та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи підзаголовну сполуку, вихід 0,9 г

МС: IEP(-ve) 343(M-1)

(iii) трет-Бутил {[5-хлор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси}ацетат

Колбу завантажували трет-бутилбромацетатом (0,42 мл), сухим ДМФ (20 мл), калій карбонатом (0,36 г) та продуктом з прикладу 1 етапу (ii) (0,9 г) та тоді перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш гасили у воді та екстрагували діетил-етером, сушили (MgSO₄) та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи оливу. Оливу було очищено хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю ізогексан/діетил-етер 2:1, отримуючи підзаголовну сполуку як безбарвну оливу, вихід 0,6 г.

МС: IEP (+ve) 476(M+NH₄)

(iv) {[5-Хлор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси}оцтова кислота

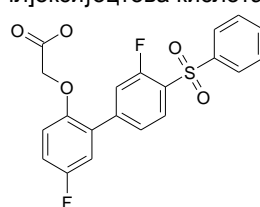
Заголовну сполуку було отримано з продукту з етапу (iii) (0,6 г), котрий перемішували у ТФОК/ДХМ (1:1, 10 мл) протягом ночі. Суміш було концентровано під зменшеним тиском, отримуючи оливу. Залишок було очищено зворотно-фазовою ВЕРХ, вихід 0,31 г.

¹H ЯМР: ДМСО-d₆: δ 8,03-7,62 (9H, m), 7,42-7,39 (2H, m), 7,08-7,05 (1H, d), 4,74 (2H, s).

МС: IEP (-ve) 401 (M-1)

Приклад 2

{[3',5-Дифлуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси}оцтова кислота



(i) 4-Бром-2-флуор-1-(фенілсульфоніл)бензол

4-Бром-2-флуор-бензолсульфонілхлорид (2 г), бензол (1,3 мл) та ферум (III) хлорид (35 мг) гріли у герметизованій тубі, застосовуючи мікрохвилі при 200 Вт протягом 15 с. Після охолодження очистка колонковою флеш-хроматографією (елюент 20% EtOAc/Гексан) дала підзаголовну сполуку як твердий матеріал, вихід 1,8 г.

¹H ЯМР ДМСО-d₆: δ 8,03 - 7,95 (3H, m), 7,84 (1H, dd), 7,80 - 7,65 (4H, m)

(ii) 3',5-Дифлуор-2-метокси-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл

До розчину/суспензії продукту з частини (i) (0,55 г), 5-флуор-2-метокси-фенілборонов кислот (0,3 г) у толуолі (6 мл), етанолі (4 мл) та 2M Na₂CO₃ (3 мл) було додано тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0,05 г). Суміш гріли до 85°C протягом 3 годин, концентрували під зменшеним тиском, отримуючи сирий матеріал. Залишок було суспендовано у воді, екстраговано етилацетатом, промито розсоллом, висушено

(MgSO₄) та концентровано під зменшеним тиском. Очистка, застосовуючи колонкову флеш-хроматографію (елюент 10% діетил-етер/гексан) дала підзаголовну сполуку, вихід 0,39 г.

¹H ЯМР ДМСО-d₆: δ 8,08 (1H, t), 8,00 (2H, d), 7,81 - 7,55 (5H, m), 7,28 (2H, m), 7,17 (1H, m), 3,77 (3H, s).

(iii) 3',5-Дифлуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-ол

Продукт з етапу ii) (0,44 г) було оброблено 1,0M бор трибромідом у ДХМ (3,7 мл) у ДХМ (10 мл) та перемішувало при 0°C протягом 18 годин. Суміш гасили у льодяній воді та екстрагували EtOAc; сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, отримуючи підзаголовну сполуку, вихід 0,39 г.

¹H ЯМР ДМСО-d₆: δ 9,97 (1H, s), 8,07 (1H, t), 7,99 (2H, d), 7,80 - 7,60 (5H, m), 7,25 (1H, m), 7,10 (1H, m), 6,96 (1H, m).

(iv) трет-Бутил {[3',5-дифлуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси}ацетат

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (iii).

¹H ЯМР ДМСО-d₆: δ 8,09 (1H, t), 8,00 (2H, d), 7,80 - 7,65 (5H, m), 7,34 (1H, m), 7,25 (1H, m), 7,07 (1H, m), 4,71 (2H, s), 1,37 (9H, s).

(v) {[3',5-Дифлуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси}оцтова кислота

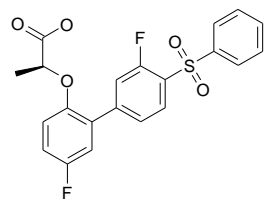
Заголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iv), застосовуючи продукт з частини (iv).

¹H ЯМР ДМСО-d₆: δ 13,08 (1H, s), 8,08 (1H, t), 8,00 (2H, d), 7,80 - 7,66 (5H, m), 7,33 (1H, m), 7,24 (1H, m), 7,09 (1H, m), 4,75 (2H, s).

МС: APCI-ve 403 (M-1)

Приклад 3

(2S)-2-[[3',5-Дифлуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси]пропанова кислота



(i) трет-Бутил (2S)-2-[[3',5-дифлуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси]пропаноат

Діізопропіл азодикарбоксилат (0,19 мл) було додано до розчину продукту прикладу 2 частин (iii) (250 мг), трет-бутил (R)-(+)-лактату (141 мг) та трифенілфосфіну (252 мг) у тетрагідрофурані (10 мл) при 0°C. Через 20 хвилин льодяну баню видаляли та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш було тоді абсорбовано на силікагель та очищено, застосовуючи колонкову флеш-хроматографію (елюент 10% етилацетат/гексан), отримуючи підзаголовну сполуку як оливу, вихід 140 мг.

¹H ЯМР ДМСО-d₆: δ 8,09 (1H, t), 8,00 (2H, m), 7,81 - 7,66 (5H, m), 7,34 (1H, m), 7,24 (1H, m), 7,02 (1H, m), 4,91 (1H, q), 1,40 (3H, d), 1,34 (9H, s).

(ii) (2S)-2-[[3',5-Дифлуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси]пропанова кислота

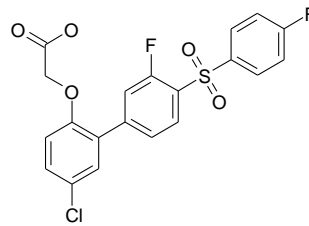
Заголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iv), застосовуючи продукт з етапу (i).

¹H ЯМР ДМСО-d₆: δ 8,08 (1H, t), 8,00 (2H, d), 7,80 - 7,67 (5H, m), 7,33 (1H, m), 7,23 (1H, m), 7,02 (1H, m), 4,95 (1H, q), 1,42 (3H, d).

МС: APCI-ve 417 (M-1)

Приклад 4

((5-Хлор-3'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл]окси)оцтова кислота



(i) 4-Бром-2-флуор-1-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]бензол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (i), застосовуючи 4-бром-2-флуорбензолсульфонілхлорид та флуорбензол.

¹H ЯМР ДМСО-d₆: δ 8,04 (2H, m), 7,99 (1H, t), 7,86 (1H, d), 7,75 (1H, dd), 7,51 (2H, m).

(ii) 5-Хлор-3'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]-2-метоксибіфеніл

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (ii), застосовуючи продукт з етапу (i) та 5-хлор-2-метоксифеніл-боронову кислоту.

¹H ЯМР ДМСО-d₆: δ 8,1-8,05 (3H, m), 7,65-7,44 (6H, m), 7,19 (1H, d), 3,78 (3H, s).

(iii) 5-Хлор-3'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-ол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (ii).

¹H ЯМР ДМСО-d₆: δ 10,27 (1H, s), 8,09-8,04 (3H, m), 7,7 (1H, dd), 7,63 (1H, dd), 7,52 (2H, m), 7,41 (1H, d), 7,29 (1H, dd), 6,99 (1H, d).

(iv) трет-бутил ((5-Хлор-3'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл]окси)ацетат

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (iii).

¹H ЯМР ДМСО-d₆: δ 8,11-8,05 (3H, m), 7,73-7,66 (2H, m), 7,56-7,43 (4H, m), 7,09 (1H, m), 4,74 (2H, s), 1,38 (9H, s).

(v) ((5-Хлор-3'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл]окси)оцтова кислота

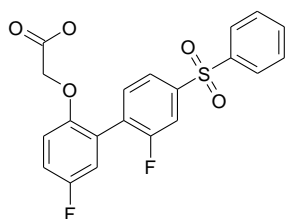
Заголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iv), застосовуючи продукт з етапу (iv).

¹H ЯМР ДМСО-d₆: δ 13,13 (1H, s), 8,10-8,05 (3H, m), 7,73 (1H, s), 7,7 (1H, dd), 7,53 (2H, dt), 7,49 (1H, d), 7,44 (1H, dd), 7,11 (1H, d), 4,78 (2H, s).

МС: APCI(-ve) 436(M-1)

Приклад 5

[[2',5-Дифлуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси]оцтова кислота



i) 1-Бром-2-флуор-4-(фенілсульфоніл)бензол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (i), застосовуючи 4-бром-3-флуорбензолсульфонілхлорид та бензол.

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 8,04-7,97 (4H, m), 7,74 (2H, m), 7,65 (2H, m).

ii) 2,5'-Дифлуор-2'-метоксибіфеніл-4-іл феніл сульфон

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (ii), застосовуючи продукт з етапу (i) та 5-флуор-2-метоксифенілборонову кислоту.

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 8,07 (2H, m), 7,91 (1H, dd), 7,85 (1H, dd), 7,75 (1H, m), 7,7-7,61 (3H, m), 7,29 (1H, m), 7,21 (1H, dd), 7,15 (1H, dd), 3,72 (3H, s).

iii) 2',5'-Дифлуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-ол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (ii).

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 9,77 (1H, s), 8,06 (2H, d), 7,89 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,78-7,63 (4H, m), 7,12 (2H, m), 6,93 (1H, m).

iv) {[2',5'-Дифлуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси}оцтова кислота

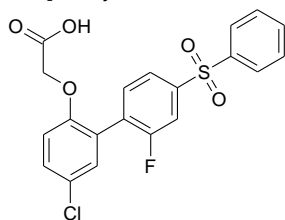
Заголовну сполуку було отримано способами прикладу 1 етапу (iii) та з прикладу 1 етапу iv), застосовуючи продукт з етапу (iii).

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 12,97 (1H, s), 8,07 (2H, m), 7,91 (1H, dd), 7,85 (1H, dd), 7,77-7,64 (4H, m), 7,29-7,21 (2H, m), 7,05 (1H, dd), 4,67 (2H, s).

МС: АРСІ(-ve) 403(M-1)

Приклад 6

{[5-Хлор-2'-флуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси}оцтова кислота



i) 5'-Хлор-2-флуор-2'-метоксибіфеніл-4-іл феніл сульфон

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (ii), застосовуючи продукт з прикладу 5 етапу (i) та 5-хлор-2-метоксибензол-боронову кислоту.

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 8,08-8,05 (2H, m), 7,91 (1H, dd), 7,84 (1H, dd), 7,75 (1H, m), 7,7-7,62 (3H, m), 7,50 (1H, dd), 7,37 (1H, d), 7,17 (1H, d), 3,73 (3H, s).

ii) 5-Хлор-2'-флуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-ол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (iii), застосовуючи продукт

з етапу (i).

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 10,09 (1H, s), 8,08-8,05 (2H, m), 7,89 (1H, dd), 7,83 (1H, dd), 7,77-7,72 (1H, m), 7,69-7,64 (3H, m), 7,32-7,27 (2H, m), 6,96 (1H, dd).

iii) {[5-Хлор-2'-флуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси}оцтова кислота

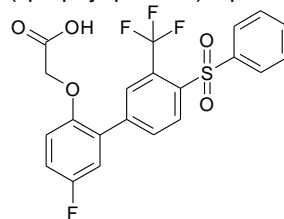
Заголовну сполуку було отримано способами прикладу 1 етапу (iii) та з прикладу 1 етапу (iv), застосовуючи продукт з етапу (ii).

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 13,02 (1H, s), 8,09-8,06 (2H, m), 7,92 (1H, dd), 7,85 (1H, dd), 7,77-7,65 (4H, m), 7,46 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,06 (1H, d), 4,7 (2H, s).

МС: АРСІ(-ve) 419 (M-1)

Приклад 7

{[5-флуор-4'-(фенілсульфоніл)-3'-(трифлуорметил)біфеніл-2-іл]окси}оцтова кислота



i) 4-бром-1-(фенілсульфоніл)-2-(трифлуорметил)бензол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (i), застосовуючи 4-бром-2-(трифлуорметил)бензолсульфонілхлорид та бензол.

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 8,35 (1H, d), 8,25 (1H, dd), 8,21 (1H, d), 7,88 (2H, d), 7,76-7,72 (1H, m), 7,67-7,62 (2H, m).

ii) 5'-флуор-2'-метокси-3-(трифлуорметил)біфеніл-4-іл феніл сульфон

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (ii), застосовуючи продукт з етапу (i) та 5-флуор-2-метоксибензол-боронову кислоту.

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 8,47 (1H, d), 8,12 (1H, dd), 8,09 (1H, d), 7,92 (2H, d), 7,77-7,64 (3H, m), 7,40 (1H, dd), 7,31 (1H, td), 7,20 (1H, dd), 3,78 (3H, s).

iii) 5-флуор-4'-(фенілсульфоніл)-3'-(трифлуорметил)біфеніл-2-ол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (ii).

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 10,06 (1H, s), 8,47 (1H, d), 8,21-8,15 (2H, m), 7,91 (2H, d), 7,77-7,62 (3H, m), 7,35 (1H, dd), 7,14 (1H, m), 6,99 (1H, dd).

iv) трет-бутил {[5-флуор-4'-(фенілсульфоніл)-3'-(трифлуорметил)біфеніл-2-іл]окси}ацетат

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (iii).

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 8,47 (1H, s), 8,25 (1H, d), 8,17 (1H, m), 7,92 (2H, d), 7,74 (1H, m), 7,66 (2H, m), 7,42 (1H, m), 7,28 (1H, m), 7,13 (1H, m), 4,74 (2H, s), 1,36 (9H, s).

v) {[5-флуор-4'-(фенілсульфоніл)-3'-(трифлуорметил)біфеніл-2-іл]окси}оцтова кислота

Заголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iv), застосовуючи продукт з ета-

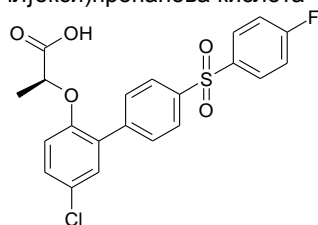
пу (iv).

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 13,10 (1H, s), 8,47 (1H, d), 8,31 (1H, d), 8,18 (1H, dd), 7,92 (2H, d), 7,74 (1H, m), 7,66 (2H, t), 7,42 (1H, dd), 7,28 (1H, td), 7,15 (1H, dd), 4,78 (2H, s).

МС: АРСІ(-ve) 453 (M-1)

Приклад 8

(2S)-2-((5-хлор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл)окси)пропанова кислота



i) 4-бромфеніл 4-флуорфеніл сульфон

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (i), застосовуючи 4-флуорбензолсульфонілхлорид та бромбензол.

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 8,1-8,02 (2H, m), 7,94-7,82 (4H, m), 7,53-7,44 (2H, m).

ii) 5-хлор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]-2-метоксибіфеніл

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (ii), застосовуючи продукт з етапу (i) та 5-хлор-2-метоксибензол-боронову кислоту.

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 8,13-8,06 (2H, m), 8,00 (2H, dt), 7,73 (2H, dt), 7,54-7,38 (4H, m), 7,17 (1H, d), 3,76 (3H, s).

iii) 5-хлор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-ол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (ii).

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 10,14 (1H, s), 8,14-8,07 (2H, m), 8,01 (2H, d), 7,81 (2H, d), 7,54-7,46 (2H, m), 7,36 (1H, d), 7,29 (1H, dd), 6,99 (1H, d).

iv) трет-бутил (2S)-2-((5-хлор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл)окси)пропаноат

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 3 етапу (i), застосовуючи продукт з етапу (iii).

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 8,15-8,10 (2H, m), 8,03 (2H, d), 7,88 (2H, d), 7,54-7,42 (4H, m), 7,03-6,99 (1H, m), 4,95 (1H, q), 1,41 (3H, d), 1,36 (9H, s).

v) (2S)-2-((5-хлор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл)окси)пропанова кислота

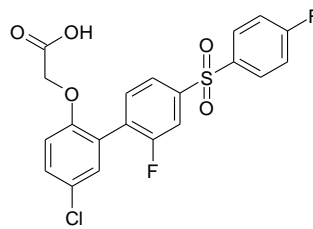
Заголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iv), застосовуючи продукт з етапу (iv).

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 8,12-8,07 (2H, m), 8,0 (2H, d), 7,87 (2H, d), 7,49 (2H, t), 7,43-7,38 (2H, m), 7,0 (1H, d), 4,95 (1H, q), 1,41 (3H, d).

МС: АРСІ(-ve) 433 (M-1)

Приклад 9

((5-хлор-2'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл)окси)оцтова кислота



i) 1-бром-2-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]бензол

Ферум(II) хлорид (0,5 г) було додано до суміші 4-бром-3-флуор-бензолсульфонілхлориду (2,5 г) та флуорбензолу (3 мл) та тоді перемішувало при кип'ятінні під зворотним холодильником протягом 18 годин. Колбу було охолоджено до кімнатної температури та залишок було розподілено між водним NaHCO_3 та ДХМ. Шар ДХМ було промито розсоллом, висушено (MgSO_4) та випарено під зменшеним тиском. Залишок було перекристалізовано з етанолу, отримуючи темно-жовті кристали.

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 8,15-7,98 (4H, m), 7,76 (1H, dd), 7,56-7,46 (2H, m).

ii) 5'-хлор-2-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]-2'-метоксибіфеніл

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (ii), застосовуючи продукт з етапу (i) та 5-хлор-2-метоксибензол-боронову кислоту.

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 8,12 (2H, dddd), 7,9 (1H, dd), 7,82 (1H, dd), 7,62 (1H, t), 7,51-7,44 (3H, m), 7,33 (1H, d), 7,14 (1H, d), 3,7 (3H, s).

iii) 5-хлор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-ол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (ii).

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 10,12 (1H, s), 8,2-8,14 (2H, m), 7,93 (1H, dd), 7,86 (1H, dd), 7,68 (1H, t), 7,52 (2H, t), 7,35-7,28 (2H, m), 6,98 (1H, d).

iv) трет-бутил ((5-хлор-2'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл)окси)ацетат

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (iii).

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 8,21-8,14 (2H, m), 7,95 (1H, dd), 7,89 (1H, dd), 7,74-7,68 (1H, m), 7,58-7,41 (4H, m), 7,05 (1H, d), 4,68 (2H, s), 1,36 (9H, s).

v) (2S)-2-((5-хлор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл)окси)пропанова кислота

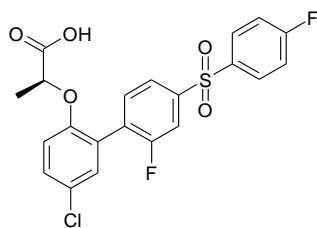
Заголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iv), застосовуючи продукт з етапу (iv).

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 8,18-8,13 (2H, m), 7,94 (1H, dd), 7,86 (1H, dd), 7,74-7,69 (1H, m), 7,54-7,48 (2H, m), 7,46 (1H, dd), 7,39 (1H, d), 7,06 (1H, d), 4,70 (2H, s).

МС: АРСІ(-ve) 437 (M-1)

Приклад 10

(2S)-2-((5-хлор-2'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл)окси)пропанова кислота



i) трет-бутил (2S)-2-((5-хлор-2'-флуор-4'-((4-флуорфеніл)сульфоніл)біфеніл-2-іл)окси)пропаноат

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 3 етап (i), застосовуючи продукт з прикладу 9 етапу (iii).

¹H ЯМР ДМСО-d₆: δ 8,21-8,14 (2H, m), 7,96 (1H, dd), 7,89 (1H, dd), 7,78-7,73 (1H, m), 7,56-7,46 (3H, m), 7,42 (1H, d), 7,0 (1H, d), 4,88 (1H, q), 1,36-1,33 (12H, m).

ii) (2S)-2-((5-хлор-2'-флуор-4'-((4-флуорфеніл)сульфоніл)біфеніл-2-іл)окси)пропанова кислота

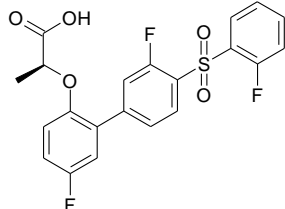
Заголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iv), застосовуючи продукт з етапу (ii).

¹H ЯМР ДМСО-d₆: δ 8,18-8,12 (2H, m), 7,93 (1H, dd), 7,87-7,79 (2H, m), 7,53-7,47 (2H, m), 7,42 (1H, dd), 7,37 (1H, d), 6,97 (1H, d), 4,78 (1H, q), 1,31 (3H, s).

МС: АРСІ(-ve) 451 (M-1)

Приклад 11

(2S)-2-((3',5'-дифлуор-4'-((2-флуорфеніл)сульфоніл)біфеніл-2-іл)окси)пропанова кислота



i) 1,1'-дитіобіс(2-флуорбензол)

Сульфурилхлорид (0,7 мл) було додано краплями до розчину 2-флуорбензолтіол (1,5 мл) у ДХМ (20 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвил, тоді концентрували під зменшеним тиском. Залишок було очищено хроматографією на силікагелі, елюючи ізогексаном, отримуючи підзаголовну сполуку як оливу, вихід 1,7 г.

МС: АРСІ(+ve) 254 (M+H)

ii) 4-бром-2-флуор-1-[(2-флуорфеніл)тіо]бензол

4-Бром-2-флуор-1-йодбензол (1,67 г) було додано до розчину ізопропілмагній хлориду (2,79 мл, 2M розчин у ТГФ) у ТГФ (8 мл), котрий було охолоджено до 0°C та перемішувано протягом ще 2 годин. Суміш було тоді додано до розчину продукту з етапу (i) у ТГФ (5 мл). Реакційній суміші давали досягти кімнатної температури протягом ночі, тоді перемішували при 40°C протягом 1 годин та 50°C протягом ще 1 годин. Реакційну суміш було охолоджено до кімнатної температури, розведено амоній хлоридом та екстраговано діетил-етером. Діетил-етерні фракції були висушеними (MgSO₄)

та випареними під зменшеним тиском, вихід 1,9 г. Застосовувано безпосередньо без наступної очистки.

МС: АРСІ(+ve) 302 (M+H)

iii) 4-бром-2-флуор-1-[(2-флуорфеніл)сульфоніл]бензол

МСПВА (2,58 г) було додано до розчину продукту з етапу ii) (1,8 г) у ДХМ (25 мл) при 0°C. Реакційній суміші давали досягти кімнатної температури та перемішували протягом 23 годин. Реакційну суміш було промито водним натрій метабісульфітом, водним NaHCO₃, висушено (MgSO₄) та тоді випарено під зменшеним тиском. Залишок було очищено хроматографією на силікагелі, елюючи ізогексаном, а тоді 4:1 ізогексан/етилацетатом, отримуючи підзаголовну сполуку як білий твердий матеріал, вихід 0,71 г.

¹H ЯМР CDCl₃: δ 8,16 (dd), 8,05 (1H, t), 7,67-7,62 (1H, m), 7,53 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,31 (1H, d), 7,13 (1H, t).

iv) 3',5'-дифлуор-4'-[(2-флуорфеніл)сульфоніл]-2-метоксибіфеніл

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (ii), застосовуючи продукт з етапу (iii) та 5-флуор-2-метоксибензол-боронову кислоту.

¹H ЯМР ДМСО-d₆: δ 8,12 (2H, dddd), 7,9 (1H, dd), 7,82 (1H, dd), 7,62 (1H, t), 7,51-7,44 (3H, m), 7,33 (1H, d), 7,14 (1H, d), 3,7 (3H, s).

v) 3',5'-дифлуор-4'-[(2-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-ол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (iv).

МС: АРСІ(-ve) 363 (M-H)

vi) метил (2R)-2-[(4-метилфеніл)сульфоніл]окси]пропаноат

Розчин метил (R)-(+)-лактату (6,66 г) в ацетонітрилі (33 мл) було охолоджено до 5°C та додано триетиламін (9,8 мл), а потім триметиламін гідрохлорид (0,62 г). Окремий розчин п-толуолсульфонілхлориду (11,6 г) в ацетонітрилі (33 мл) було додано краплями протягом 20 хвил, тримаючи температуру нижче 5°C. Реакційну суміш було профільтровано та концентровано. Діетил-етер та вода були доданими та органічну фракцію висушено (MgSO₄) та концентровано у вакуумі, отримуючи підзаголовну сполуку як жовту оливу (13,71 г).

¹H ЯМР CDCl₃: δ 7,82 (2H, d), 7,35 (2H, d), 4,95 (1H, q), 3,67 (3H, s), 2,45 (3H, s), 1,51 (3H, d).

vii) метил (2S)-2-((3',5'-дифлуор-4'-[(2-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл)окси)пропаноат

Продукт з етапу (v) (175 мг), продукт з етапу (vi) (124 мг) та калій карбонат (133 мг) в ацетонітрилі (10 мл) були завантаженими у колбу та перемішувано при 65°C протягом ночі. Реакційну суміш було охолоджено, розведено водою (20 мл) та екстраговано діетил-етером. Комбіновані органічні екстракти були промитими розсолем, висушеними (MgSO₄) та концентрованими під зменшеним тиском. Залишок було очищено хроматографією на силікагелі, елюючи ізогексаном, тоді 4:1 сумішшю ізогексан/етилацетат, отримуючи підзаголовну

сполуку як безбарвну оливу, вихід 121 мг.

МС: APCI(+ve) 451 (M+H)

viii) (2S)-2-((3',5'-дифлуор-4'-[(2-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл)окси)пропанова кислота

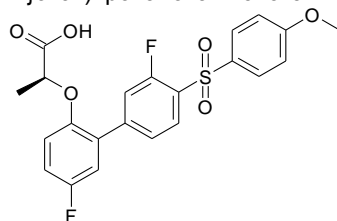
Продукт з етапу (vii) (121 мг), 1M NaOH (0,4 мл), ТГФ (2 мл) та ДХМ (2 мл) були завантажені у колбу та перемішували протягом 3 годин та тоді концентрованими під зменшеним тиском. Залишок було розчинено у EtOAc, промито 1M HCl. Органічну фазу було висушено (MgSO₄) та концентровано під зменшеним тиском, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий матеріал, вихід 63 мг.

¹H ЯМР DMSO-d₆: δ 8,12 (2H, q), 7,89-7,8 (2H, m), 7,75 (1H, dd), 7,56 (1H, t), 7,47 (1H, dd), 7,36 (1H, dd), 7,24 (1H, td), 7,03 (1H, dd), 4,96 (1H, q), 1,43 (3H, d).

МС: APCI(-ve) 435 (M-H)

Приклад 12

(2S)-2-((3',5'-дифлуор-4'-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл)окси)пропанова кислота



i) 4-бром-2-флуор-1-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]бензол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 9 етапу (i), застосовуючи 4-бром-2-флуорбензолсульфонілхлорид та анізол.

¹H ЯМР DMSO-d₆: δ 7,94 (1H, t), 7,89-7,85 (2H, m), 7,8 (1H, dd), 7,71-7,68 (1H, m), 7,18-7,14 (2H, m), 3,84 (3H, s).

ii) 2-(бензилокси)-3',5'-дифлуор-4'-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]біфеніл

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (ii), застосовуючи продукт з етапу (iii) та [2-(бензилокси)-5-флуорфеніл]боронову кислоту.

¹H ЯМР DMSO-d₆: δ 8,01 (1H, t), 7,9 (2H, d), 7,64 (1H, dd), 7,58 (1H, dd), 7,33-7,29 (6H, m), 7,26-7,23 (2H, m), 7,2-7,16 (2H, m), 5,12 (2H, s), 3,85 (3H, s).

iii) 3',5'-дифлуор-4'-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]біфеніл-2-ол

Суспензію продукту з етапу (ii) (838 мг) в оцтовій кислоті (30 мл) та 10% Pd/C (200 мг) перемішували під тиском водню 2 бар протягом 30 хв. Катализатор видаляли фільтруванням та фільтрат було випарено, отримуючи підзаголовну сполуку, вихід 630 мг.

¹H ЯМР DMSO-d₆: δ 8,04-7,99 (1H, m), 7,91 (2H, dd), 7,68 (1H, dd), 7,6 (1H, dd), 7,23 (1H, dd), 7,18 (2H, dd), 7,09 (1H, td), 6,95 (1H, dd), 3,85 (3H, s).

iv) трет-бутил (2S)-2-((3',5'-дифлуор-4'-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл)окси)пропанат

Підзаголовну сполуку було отримано спосо-

бом з прикладу 3 етап (i), застосовуючи продукт з етапу (iii).

¹H ЯМР DMSO-d₆: δ 8,08-8,02 (1H, m), 7,93 (2H, dd), 7,73 (1H, dd), 7,68 (1H, dd), 7,33 (1H, dd), 7,28-7,15 (3H, m), 7,02 (1H, dd), 4,91 (1H, q), 3,86 (3H, s), 1,41 (3H, d), 1,34 (9H, s).

v) (2S)-2-((3',5'-дифлуор-4'-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл)окси)пропанова кислота

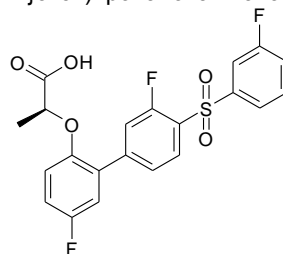
Заголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iv), застосовуючи продукт з етапу (iv).

¹H ЯМР DMSO-d₆: δ 8,01 (1H, t), 7,92 (2H, d), 7,86 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 7,26 (1H, dd), 7,20-7,12 (3H, m), 6,96 (1H, dd), 4,74 (1H, q), 3,85 (3H, s), 1,34 (3H, d).

МС: APCI(-ve) 447 (M-1)

Приклад 13

(2S)-2-((3',5'-дифлуор-4'-[(3-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл)окси)пропанова кислота



i) 1,1'-дитіобіс(3-флуорбензол)

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 11 етап (i), застосовуючи 3-флуорбензолтіол.

¹H ЯМР CDCl₃: δ 7,3-7,21 (6H, m), 6,92 (2H, tt).

ii) 4-бром-2-флуор-1-[(3-флуорфеніл)сульфоніл]бензол

Розчин продукту з етапу (i) (1,98 г) та ізоамілітрит (1,6 мл) у сухому ацетонітрилі (25 мл) перемішували при 50°C. 4-бром-2-флуоранілін (1,23 г) було додано порціями та реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 2 годин та тоді концентрували під зменшеним тиском. Залишок (2,1 г) було розчинено у ДХМ (25 мл) та було додано порціями MCPBA (6 г) при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш було промито водним натрієвим метабісульфітом, водним NaHCO₃, висушено (MgSO₄) та випарено під зменшеним тиском. Залишок було очищено хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 9:1 ізогексан/етилацетат, отримуючи підзаголовну сполуку як білий твердий матеріал (0,67 г).

¹H ЯМР CDCl₃: δ 7,96 (1H, td), 7,8 (1H, dq), 7,7 (1H, dq), 7,56-7,49 (2H, m), 7,33 (2H, dd).

iii) 3,5'-дифлуор-2'-метоксибіфеніл-4-іл 3-флуорфеніл сульфон

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (ii), застосовуючи продукт з етапу (ii) та 5-флуор-2-метоксибензол-боронову кислоту.

¹H ЯМР CDCl₃: δ 8,10 (1H, t), 7,85 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,54 (1H, td), 7,46 (1H, dd), 7,36-7,3 (2H, m), 7,07 (1H, ddd), 7,01 (1H, dd), 6,92 (1H, dd), 3,79 (3H, m).

iv) 3',5-дифлуор-4'-[(3-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-ол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (iii).

МС: APCI(-ve) 363 (M-H)

v) метил (2S)-2-[(3',5-дифлуор-4'-[(3-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл)окси]пропановат

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 11 етап (vii), застосовуючи продукт з етапу (iv) та продукт з прикладу 11 етап (vi).

¹H ЯМР CDCl₃: δ 8,11 (1H, t), 7,86 (2H, d), 7,76 (1H, d), 7,58-7,51 (2H, m), 7,47 (1H, dd), 7,33 (1H, dd), 7,04-6,98 (2H, m), 6,82-6,77 (1H, m), 4,72 (1H, q), 3,72 (3H, s), 1,51 (3H, d).

vi) (2S)-2-[(3',5-дифлуор-4'-[(3-флуорфеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл)окси]пропанова кислота

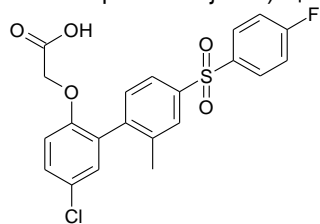
Заголовну сполуку було отримано способом з прикладу 11 етап (viii), застосовуючи продукт з етапу (v).

¹H ЯМР DMSO-d₆: δ 8,1 (1H, t), 7,87-7,736 (5H, m), 7,67 (1H, td), 7,33 (1H, dd), 7,24 (1H, td), 7,03 (1H, dd), 4,96 (1H, q), 1,43 (3H, d).

МС: APCI(-ve) 435 (M-H)

Приклад 14

{5-хлор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]-2'-метилбіфеніл-2-іл}окси)оцтова кислота



i) 4-бром-3-метилфеніл 4-флуорфеніл сульффон

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 9 етапу (i), застосовуючи 4-бром-3-метилбензол сульффонілхлорид та флуорбензол.

¹H ЯМР CDCl₃: δ 7,97-7,92 (2H, m), 7,77 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,59 (1H, dd), 7,19 (2H, t), 2,45 (3H, s).

ii) 5'-хлор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]-2'-метокси-2-метилбіфеніл

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (ii), застосовуючи продукт з етапу i) та 5-хлор-2-метоксибензол-боронову кислоту.

МС: APCI(+ve) 391 (M+H)

iii) 5-хлор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]-2'-метилбіфеніл-2-ол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (ii).

МС: APCI(-ve) 375 (M-H)

iv) трет-бутил {(5-хлор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]-2'-метилбіфеніл-2-іл)окси}ацетат

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (iii).

МС: APCI(+ve) 435 (M-tBu)

v) {(5-хлор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]-2'-

метилбіфеніл-2-іл)окси)оцтова кислота

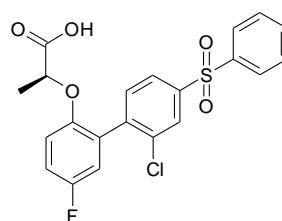
Заголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iv), застосовуючи продукт з етапу (iv).

¹H ЯМР DMSO-d₆: δ 8,10 (2H, ddd), 7,89 (1H, d), 7,8 (1H, dd), 7,49 (2H, tt), 7,43-7,39 (2H, m), 7,20 (1H, d), 6,99 (1H, d), 4,66 (2H, s), 2,2 (3H, s).

МС: APCI(-ve) 447 (M-1)

Приклад 15

(2S)-2-[(2'-хлор-5-флуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл)окси]пропанова кислота



i) 4-бром-3-хлорфеніл феніл сульффон

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 9 етапу (i), застосовуючи 4-бром-3-хлорбензолсульфонілхлорид та бензол.

¹H ЯМР DMSO-d₆: δ 8,19 (1H, d), 8,05-8,03 (3H, m), 7,83 (1H, dd), 7,74 (1H, t), 7,65 (2H, t).

ii) 2-хлор-5'-флуор-2'-метоксибіфеніл-4-іл феніл сульффон

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (ii), застосовуючи продукт з етапу (i) та 5-флуор-2-метоксибензол-боронову кислоту.

¹H ЯМР DMSO-d₆: δ 8,11-8,07 (3H, m), 7,96 (1H, dd), 7,78-7,73 (1H, m), 7,68 (2H, t), 7,59 (1H, d), 7,28 (1H, td), 7,16-7,11 (2H, m), 3,69 (3H, s).

iii) 2'-хлор-5-флуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-ол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (ii).

¹H ЯМР DMSO-d₆: δ 9,68 (1H, s), 8,09-8,06 (3H, m), 7,94 (1H, dd), 7,77-7,72 (1H, m), 7,7-7,65 (2H, m), 7,59 (1H, d), 7,10 (1H, td), 7,02 (1H, dd), 6,92 (1H, dd).

iv) трет-бутил (2S)-2-[(2'-хлор-5-флуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл)окси]пропановат

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 3 етап (i), застосовуючи продукт з етапу (iii).

¹H ЯМР DMSO-d₆: δ 8,12-8,06 (3H, m), 8,019-7,95 (1H, m), 7,79-7,72 (1H, m), 7,67 (3H, t), 7,25 (1H, td), 7,17 (1H, dd), 6,95 (1H, dd), 4,77-4,68 (1H, m), 1,32 (9H, s), 1,26 (3H, d).

v) (2S)-2-[(2'-хлор-5-флуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл)окси]пропанова кислота

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 3 етап (i), застосовуючи продукт з етапу (iii).

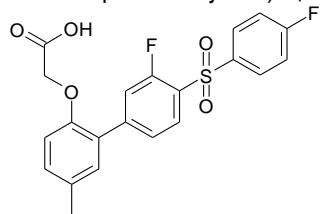
¹H ЯМР DMSO-d₆: δ 8,12-8,07 (3H, m), 7,97 (1H, dd), 7,8-7,65 (4H, m), 7,21 (1H, td), 7,14 (1H, dd), 6,96 (1H, dd), 4,69-4,6 (1H, m), 1,25 (3H, d).

МС: APCI(-ve) 433 (M-1)

Приклад 16

{(3'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]-5-

метилбіфеніл-2-іл}окси)оцтова кислота



i) 3-флуор-2'-метокси-5'-метилбіфеніл-4-іл 4-флуорфеніл сульфон

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (ii), застосовуючи продукт з прикладу 4 етапу (i) та (2-метокси-5-метилфеніл)боронову кислоту.

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 8,10-8,03 (3H, m), 7,60 (1H, dd), 7,55-7,50 (3H, m), 7,23 (1H, dd), 7,20 (1H, d), 7,04 (1H, d), 3,74 (3H, s), 2,28 (3H, s).

ii) 3'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]-5-метилбіфеніл-2-ол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (i).

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 9,71 (1H, s), 8,09-8,02 (3H, m), 7,68 (1H, dd), 7,59 (1H, dd), 7,54-7,49 (2H, m), 7,16 (1H, d), 7,05 (1H, dd), 6,86 (1H, d), 2,23 (3H, s).

iii) трет-бутил ((3'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]-5-метилбіфеніл-2-іл} окси)ацетат

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (ii).

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 8,09-8,04 (3H, m), 7,69-7,63 (2H, m), 7,55-7,49 (2H, m), 7,24 (1H, d), 7,19 (1H, dd), 6,93 (1H, d), 4,67 (2H, s), 2,28 (3H, s), 1,38 (9H, s).

iv) ((3'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]-5-метилбіфеніл-2-іл}окси)оцтова кислота

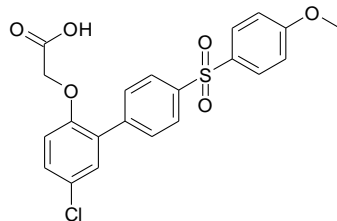
Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iv), застосовуючи продукт з етапу (iii).

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 8,1-8,03 (3H, m), 7,71-7,67 (2H, m), 7,55-7,49 (2H, m), 7,23 (1H, d), 7,19 (1H, dd), 6,95 (1H, d), 4,71 (2H, s), 2,27 (3H, s).

МС: APCI-ve 417 (M-1).

Приклад 17

((5-хлор-4'-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл}окси)оцтова кислота



1-бром-4-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]бензол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 9 етапу (i), застосовуючи 4-бромбензолсульфонілхлорид та анізол.

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 7,91-7,87 (2H, m), 7,86-7,80 (4H, m), 7,16-7,12 (2H, m), 3,83 (3H, s).

ii) 2-(бензилокси)-3',5'-дифлуор-4'-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]біфеніл

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (ii), застосовуючи продукт з етапу (i) та [2-(бензилокси)-5-хлорфеніл]боронову кислоту.

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 7,95-7,91 (4H, m), 7,77-7,74 (2H, m), 7,43 (1H, dd), 7,40 (1H, d), 7,31-7,29 (5H, m), 7,23 (1H, d), 7,16-7,13 (2H, m), 5,14 (2H, s), 3,83 (3H, s).

iii) 3',5'-дифлуор-4'-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]біфеніл-2-ол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 12 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (ii) та 10% Pd/C в оцтовій кислоті.

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 7,95-7,89 (4H, m), 7,76 (2H, dd), 7,32 (1H, d), 7,25 (1H, dd), 7,16 -7,11 (2H, m), 6,97 (1H, d), 3,83 (3H, d).

iv) трет-бутил ((5-хлор-4'-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл}окси)ацетат

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (iii) та трет-бутил бромацетат, що було застосовувано безпосередньо на етапі (v) без визначення характеристик.

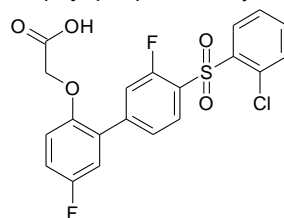
v) ((5-хлор-4'-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]біфеніл-2-іл}окси)оцтова кислота

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iv), застосовуючи продукт з етапу (iv).

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 7,42-7,39 (2H, m), 7,96-7,91 (4H, m), 7,42-7,39 (2H, m), 7,15 (2H, dd), 7,06 (1H, dd), 4,74 (2H, s), 3,83 (3H, s).

Приклад 18

((4'-[(2-хлорфеніл)сульфоніл]-3',5'-дифлуорбіфеніл-2-іл}окси)оцтова кислота



i) 1,1'-дитіобіс(2-хлорбензол)

Гексаметилдисилазан (4,4 мл) було додано при перемішуванні до розчину 2-хлорбензолтіолу (2,0 мл) та ДМСО (3,7 мл) у сухому ацетонітрилі при кімнатній температурі. Через 2 години білий осад було профільтровано та промито (холодним ацетонітрилом), отримуючи підзаголовну сполуку як білий твердий матеріал (2,27 г).

^1H ЯМР CDCl_3 : δ 7,56 (2H, dd), 7,36 (2H, dd), 7,26-7,14 (4H, m).

ii) 4-бром-1-[(2-хлорфеніл)сульфоніл]-2-флуорбензол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 13 етапу (ii), застосовуючи продукт з етапу (i) та 4-бром-2-флуоранілін.

^1H ЯМР CDCl_3 : δ 8,38 (1H, dt), 8,10 (1H, dd), 7,60-7,51 (3H, m), 7,45 (1H, dd), 7,29 (1H, dd).

iii) 2-хлорфеніл 3,5'-дифлуор-2'-метоксибіфеніл-4-іл сульфон

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (ii), застосовуючи продукт з етапу (ii) та 5-флуор-2-метоксибензол-боронову

кислоту, що було застосовувано безпосередньо на етапі (iv) без визначення характеристик.

iv) 4'-[(2-хлорфеніл)сульфоніл]-3',5-дифлуорбіфеніл-2-ол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (iii) та бор трибромід.

МС: MM(-ve) 379 (M-H)

v) трет-бутил ({4'-[(2-хлорфеніл)сульфоніл]-3',5-дифлуорбіфеніл-2-іл}окси)ацетат

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (iv), що було застосовувано безпосередньо на етапі (iv) без визначення характеристик.

vi) ({4'-[(2-хлорфеніл)сульфоніл]-3',5-дифлуорбіфеніл-2-іл}окси)оцтова кислота

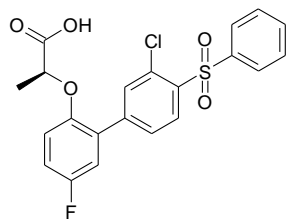
Заголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iv), застосовуючи продукт з етапу (v).

¹H ЯМР ДМСО-d₆: δ 8,32 (1H, d), 8,14 (1H, t), 7,82-7,67 (5H, m), 7,36 (1H, dd), 7,24 (1H, td), 7,09 (1H, dd), 4,74 (2H, s).

МС: MM(-ve) 437 (M-H).

Приклад 19

(2S)-2-{{3'-хлор-5-флуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл}окси}пропанова кислота



i) 4-бром-2-хлор-1-(фенілсульфоніл)бензол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 9 етапу (i), застосовуючи 4-бром-2-хлорбензолсульфонілхлорид та бензол.

МС: MM(-ve) 331 (M-H).

ii) 3'-хлор-5-флуор-2-метокси-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (ii), застосовуючи продукт з етапу (i) та 5-флуор-2-метоксибензол-боронову кислоту.

¹H ЯМР ДМСО-d₆: δ 8,37 (1H, dd), 8,00 (2H, dd), 7,61 (3H, dd), 7,53 (2H, td), 7,07 (1H, ddd), 7,02 (1H, dd), 6,92 (1H, dd), 3,79 (3H, s).

iii) 3'-хлор-5-флуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-ол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (ii).

МС: MM(-ve) 361 (M-H).

iv) метил (2S)-2-{{3'-хлор-5-флуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл}окси}пропанат

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 11 етапу (vii), застосовуючи продукт з етапу (iii) та продукт з прикладу 11 етапу (vi).

МС: MM(+ve) 449 (M+H).

v) (2S)-2-{{3'-хлор-5-флуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл}окси}пропанова кислота

Заголовну сполуку було отримано способом з

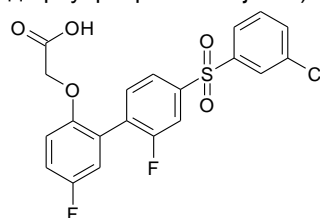
прикладу 11 етапу (viii), застосовуючи продукт з етапу (iv).

¹H ЯМР ДМСО-d₆: δ 8,32 (1H, d), 7,98-7,96 (3H, m), 7,93 (1H, dd), 7,76 (1H, tt), 7,67 (2H, t), 7,35 (1H, dd), 7,23 (1H, td), 7,03 (1H, dd), 4,95 (1H, q), 1,42 (3H, d).

МС: MM(-ve) 433 (M-H).

Приклад 20

{{4'-[(3-хлорфеніл)сульфоніл]-2',5-дифлуорбіфеніл-2-іл}окси)оцтова кислота



i) 1,1'-дитіобіс(3-хлорбензол)

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 11 етапу (i), застосовуючи 3-хлорбензолтіол.

МС: MM(+ve) 287 (M+H).

ii) 1-бром-4-[(3-хлорфеніл)сульфоніл]-2-флуорбензол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 13 етапу (ii), застосовуючи продукт з етапу (i) та 4-бром-3-флуоранілін.

¹H ЯМР CDCl₃: δ 7,91 (1H, t), 7,82 (1H, dt), 7,74 (1H, dd), 7,68 (1H, dd), 7,61 (1H, dd), 7,59-7,56 (1H, m), 7,48 (1H, t).

iii) 3-хлорфеніл 2,5'-дифлуор-2'-метоксибіфеніл-4-іл сульфон

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (ii), застосовуючи продукт з етапу (ii) та 5-флуор-2-метоксибензол-боронову кислоту.

МС: APCI(-ve) 393 (M-H).

iv) 4'-[(3-хлорфеніл)сульфоніл]-2',5-дифлуорбіфеніл-2-ол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (iii) та бор трибромід.

МС: APCI(-ve) 381 (M-H)

v) трет-бутил {{4'-[(3-хлорфеніл)сульфоніл]-2',5-дифлуорбіфеніл-2-іл}окси}ацетат

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (iv).

¹H ЯМР ДМСО-d₆: δ 8,10 (1H, t), 7,98 (2H, dd), 7,55-7,49 (3H, m), 7,45 (1H, dd), 7,07-7,02 (2H, m), 6,80 (1H, dd), 4,48 (2H, s), 1,44 (9H, s).

vi) {{4'-[(3-хлорфеніл)сульфоніл]-2',5-дифлуорбіфеніл-2-іл}окси)оцтова кислота

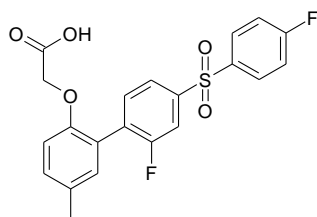
Заголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iv), застосовуючи продукт з етапу (v).

¹H ЯМР ДМСО-d₆: δ 8,09 (1H, t), 8,00 (2H, t), 7,77-7,72 (4H, m), 7,32 (1H, dd), 7,24 (1H, td), 7,09 (1H, dd), 4,74 (2H, s).

МС: MM(-ve) 437 (M-H).

Приклад 21

{{2'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]-5-метилбіфеніл-2-іл}окси)оцтова кислота



i) 2-флуор-2'-метокси-5'-метилбіфеніл-4-іл 4-флуорфеніл сульфон

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (ii), застосовуючи продукт з прикладу 9 етапу (i) та 5-метил-2-метоксибензол-боронову кислоту.

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 8,00 (2H, ddd), 7,73 (1H, dd), 7,66 (1H, dd), 7,49 (1H, dd), 7,24-7,18 (3H, m), 7,01 (1H, d), 6,89 (1H, d), 3,76 (3H, s), 2,31 (3H, s).

ii) 2'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]-5-метилбіфеніл-2-ол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (i).

МС: MM(-ve) 360 (M-H)

iii) трет-бутил {(2'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]-5-метилбіфеніл-2-іл)окси}ацетат

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (ii).

МС: MM(-ve) 472 (M-H).

v) {(2'-флуор-4'-[(4-флуорфеніл)сульфоніл]-5-метилбіфеніл-2-іл)окси}оцтова кислота

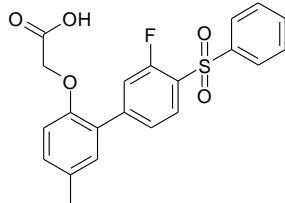
Заголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iv), застосовуючи продукт з етапу (iii).

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 8,14 (2H, ddd), 7,90 (1H, dd), 7,84 (1H, dd), 7,68 (1H, t), 7,50 (2H, dd), 7,20 (1H, dd), 7,09 (1H, s), 6,90 (1H, d), 4,62 (2H, s), 2,22 (3H, s).

МС: MM(-ve) 417 (M-H).

Приклад 22

{[3'-флуор-5-метил-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси}оцтова кислота



i) 3'-флуор-2-метокси-5-метил-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (ii), застосовуючи продукт з прикладу 2 етапу (i) та (2-метокси-5-метилфеніл)боронову кислоту.

МС: EP+ve 357 (M+1).

ii) 3'-флуор-5-метил-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-ол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (i).

МС: APCI-ve 341 (M-1).

iii) трет-бутил {[3'-флуор-5-метил-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси}ацетат

(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси}ацетат

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (ii).

МС: APCI-ve 401 (M-[t-бутил]).

iv) {[3'-флуор-5-метил-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси}оцтова кислота

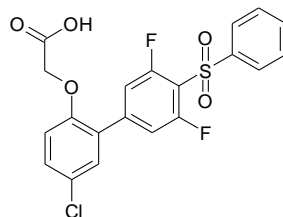
Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iv), застосовуючи продукт з етапу (iii).

^1H ЯМР ДМСО- d_6 : δ 8,06 (1H, t), 7,99 (2H, d), 7,77 (1H, tt), 7,70-7,66 (4H, m), 7,23 (1H, d), 7,18 (1H, dd), 6,94 (1H, d), 4,71 (2H, s), 2,27 (3H, s).

МС: APCI-ve 399 (M-1).

Приклад 23

{[5-хлор-3',5'-дифлуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси}оцтова кислота



i) 4-бром-2,6-дифлуорфеніл феніл сульфон

Розчин дифенілдисульфід (1,26 г) та ізоамілітрит (1,2 мл) у сухому ацетонітрилі (20 мл) перемішували при 50°C. 4-бром-2,6-дифлуоранілін (1,0 г) було додано порціями та реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 2 годин та тоді концентрували під зменшеним тиском. Залишок (2,1 г) було розчинено в оцтовій кислоті (7,5 мл) та гідроген пероксид (0,7 мл, 30% у воді) було додано та суміш перемішували протягом ночі при 100°C. Лід було додано, суміш перемішували протягом ще 30 хвилин та бежевий твердий матеріал відфільтровували (0,76 г) та переносили на наступний етап без наступної очистки.

ii) 5'-хлор-3,5-дифлуор-2'-метоксибіфеніл-4-іл феніл сульфон

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (ii), застосовуючи продукт з етапу (i) та 5-хлор-2-метоксибензол-боронову кислоту, що було застосовувано безпосередньо на етапі (iv) без визначення характеристик.

МС: MM(-ve) 394 (M-H).

iii) 4'-[(2-хлорфеніл)сульфоніл]-3',5-дифлуорбіфеніл-2-ол

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 2 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (ii) та бор трибромід.

МС: MM(-ve) 379 (M-H).

iv) трет-бутил {[5-хлор-3',5'-дифлуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси}ацетат

Підзаголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iii), застосовуючи продукт з етапу (iii), що було застосовувано безпосередньо на етапі (iv) без наступної очистки.

МС: EP(+ve) 495 (M+H).

v) {[5-хлор-3',5'-дифлуор-4'-(фенілсульфоніл)біфеніл-2-іл]окси}оцтова кислота

Заголовну сполуку було отримано способом з прикладу 1 етапу (iv), застосовуючи продукт з етапу (v).

¹H ЯМР ДМСО-d₆: δ 8,04 (2H, d), 7,81 (1H, tt), 7,71 (2H, t), 7,65 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,54 (1H, d), 7,46 (1H, dd), 7,12 (1H, d), 4,80 (2H, s).

МС: MM(-ve) 437 (M-H).

Фармакокінетичні дані на щурах

Фармакокінетичні дослідження IV та PO на щурах

Тест-зразки роблять при 1 мг/мл у прийнятному розчиннику та вводять у щурів Sprague Dawley через хвостову вену (IV, 1 мл/кг г) або через рот (PO, 3 мл/кг г). Зразки крові видаляють з хвостової вени (зворотний бік до застосування IV) у кілька точок часу та розміщують на льоді. Зразки крові центрифугують та плазму видаляють для аналізу. Зразки плазми тоді аналізують, застосовуючи МС/МС та концентрації вихідної сполуки визначають за стандартною кривою. Графік концентрація у плазмі - час аналізують, застосовуючи комерційну програму WinNonLin 3,1 (Pharsight, Mountain View, CA). Визначають фармакокінетичні параметри, як-то кліренс, розмір розподілення та напівперіод. Сполуки формули (I) мають напівперіод > 2,5 годин.

Фармакологічні дані

Аналіз приєднання ліганду

[³H]PGD₂ було отримано від Perkin Elmer Life Sciences із специфічною активністю 100-210 Ки/ммоль. Усі інші хімічні реагенти були аналітичного ґатунку.

Клітини НЕК, що експресують rhCRTh2 / Gα16 були звичайно вирощуваними у DMEM, що містить 10% сироватки коров'ячого зародка (HyClone), 1 мг/мл генетицину, 2 мМ L-глутаміну та 1% замінних амінокислот. Для отримання мембран липкі трансфектовані клітини НЕК вирощували до злиття у дво-шарових пристроях для культур тканин (Fisher, catalogue number TKT-170-070E). Максимальні рівні експресії рецепторів були індуковані додаванням 500 мМ натрій бутират протягом останніх 18 годин культури. Липучі клітини були промитими буферованим фосфатом фізіологічним розчином (PBS, 50 мл на пристрій для клітин) та відокремленими додаванням 50 мл на пристрій для клітин охолодженого льодом буферу для гомогенізування мембран [20 мМ ГЕПЕС (рН 7,4), 0,1 мМ дитіотреїтол, 1 мМ ЕДТА, 0,1 мМ фенілметилсульфонілфлуориду та 100 мкг/мл бацитрацину]. Клітини були осадженими центрифугуванням при 220хg протягом 10 хвилин при 4°C, ресуспен-

дованими у половині вихідного об'єму свіжого буферу для гомогенізування мембран та зруйнованими, застосовуючи гомогенізатор Poltron протягом 2 x 20 с, тримаючи трубу у льоді увесь час. Незруйновані клітини видаляли центрифугуванням при 220хg протягом 10 хвилин при 4°C та фракцію мембран було осаджено центрифугуванням при 90000хg протягом 30 хвилин при 4°C. Кінцеву гранулу було ресуспендовано у 4 мл буферу для гомогенізування мембран на пристрій для застосування клітин та було визначено вміст білку. Мембрани зберігали при -80°C у придатних аликвотах.

Усі аналізи були проведеними у білих 96-коміркових планшетах Corning з прозорим дном, NBS (Fisher). До аналізу мембрани клітин НЕК, що містять CRTh2, були нанесені на кульки SPA PVT WGA (Amersham). Для покриття мембрани були інкубованими із кульками звичайно при 25 мкг білку мембран на мг кульок при 4°C з постійним перемішуванням протягом ночі. (Оптимальні концентрації покриття були визначені для кожної партії мембран) Кульки були осадженими центрифугуванням (800хg протягом 7хвилин при 4°C), промитими буфером для аналізу (50 мМ ГЕПЕС рН 7,4, що містять 5 мМ магній хлорид) та у кінці ресуспендованими у буфері для аналізу при концентрації кульок 10 мг/мл.

Кожний аналіз містив 20 мкл 6,25 нМ [³H]PGD₂, 20 мкл насичених мембранами кульок SPA у буфері для аналізу та 10 мкл розчину сполук або 13,14-дигідро-15-кето простагландин D₂ (DK-PGD₂, для визначення неспецифічного приєднання, Cayman chemical company). Сполуки та DK-PGD₂ були розчиненими у ДМСО та розведеними у тому ж розчиннику до 100х потрібну кінцеву концентрацію. Буфер для аналізу було додано, отримуючи кінцеву концентрацію 10% ДМСО (сполуки були зараз при 10х потрібну кінцеву концентрацію) та це було розчином, доданим до планшету. Планшет було інкубовано при кімнатній температурі протягом 2 годин та підраховано на лічильнику сцинтиляції у рідині Wallac Microbeta (1 хвилина на комірку).

Сполуки формули (I) мають величини pK₅₀ білше 8,5.

Особливо сполука з прикладу 7 має величину pK₅₀ 8,5; сполука з прикладу 8 має величину pK₅₀ 8,8; сполука з прикладу 15 має величину pK₅₀ 8,8.