



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86773** (13) **C2**

(51) МПК (2009)

**C07C 205/00**

**C07C 255/54** (2006.01)

**C07C 311/08** (2006.01)

**C07C 311/29** (2006.01)

**C07C 317/22** (2006.01)

**C07C 317/36** (2006.01)

**C07C 323/60** (2006.01)

**C07C 323/65** (2006.01)

**C07C 323/67** (2006.01)

**C07D 213/70** (2006.01)

**C07D 215/20** (2006.01)

**C07D 215/36** (2006.01)

**C07D 239/34** (2006.01)

**A61K 31/192** (2006.01)

**A61P 11/06** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ФЕНОКСІОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

1

2

(21) a200601339

(22) 18.08.2004

(24) 25.05.2009

(86) PCT/GB2004/003551, 18.08.2004

(31) 0302281-1

(32) 21.08.2003

(33) SE

(31) 0412448.3

(32) 04.06.2004

(33) GB

(46) 25.05.2009, Бюл.№ 10, 2009 р.

(72) БОННЕРТ РОДЖЕР ВІКТОР, ПЕЙТЛ АНІЛ,  
ТОМ СТІВЕН

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ

(56) GB 2031408 A, 23.04.1980

WO 03066047 A, 14.08.2003

WO 03068744 A1, 21.03.2003

AMIN J. H. ET AL. "The Fries reaction: part VI - the rearrangement of aryl p-toluenesulphonates and a convenient method for the synthesis of hydroxy-diarylsulphones" JOURNAL OF SCIENTIFIC & INDUSTRIAL RESEARCH, vol. 13B, 1954, pages 181-183

MEUNIER L. ET AL. "Photochemical behaviour of dichlorprop [(+/-)-2-(2,4-dichlorophenoxy)propanoic acid] in aqueous solution" PEST MANAGEMENT SCIENCE, vol. 58, no. 8, August 2002 (2002-08), pages 845-852

BROWN J. P. ET AL. "Some chlorinated hydroxyphenylacetic acids" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY., 1955, pages 3681-3687

GAUNT J. K. ET AL. "Metabolism of 4-chloro-2-methylphenoxyacetate by a soil pseudomonad" BIOCHEMICAL JOURNAL, vol. 122, 1971, pages 519-526

CAVIL G. W. K. ET AL. "The chemistry of plant-growth regulators. Part I. 2,4-Dichloro-6-hydroxyphenoxyacetic acid and related compounds" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1954, pages 565-569

THUILLIER G. "Derives des acides aryloxyacetiques a activite neurotrope" CHIMIE THERAPEUTIQUE, vol. 1, no. 2, 1966, pages 82-86

INUKAI Y. ET AL. "ortho-Disubstituted F-benzenes. III. Preparation of (F-benzoheterocyclic compounds from F-benzoic acid and F-phenol, and the reactions of some intermediary F-benzoyl- and F-phenoxy compounds" BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, vol. 54, no. 11, November 1981 (1981-11), pages 3447-3452

GALLO G. G. ET AL. "Spirodioxolanonarenes. II. Synthesis of a halogenated 1,4-dioxaspiro[4,5]deca-7,9-diene-2,6-dione" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 30, no. 5, May 1965 (1965-05), pages 1657-1658

SELVI S. ET AL. "Vilsmeier cyclisation of 2-aminophenoxyacetic acid" SYNTHETIC

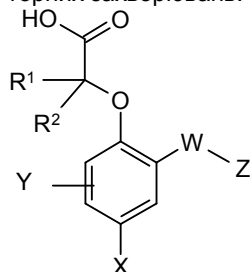
(13) **C2**

(11) **86773**

(19) **UA**

COMMUNICATIONS, vol. 31, no. 14, July 2001 (2001-07), pages 2199-2202

(57) 1. Застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольову у виготовленні медикаменту для лікування респіраторних захворювань:



де:

W є O, S(O)<sub>n</sub> (n дорівнює 0, 1 або 2), NR<sup>15</sup>, CR<sup>1</sup>OR<sup>2</sup> або CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

X - галоген, ціано або C<sub>1-2</sub>алкіл, як варіант, заміщений одним або більше атомами галогену;

Y - гідроген, галоген, CN, нітро, SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, OR<sup>4</sup>, SR<sup>4</sup>, SOR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіл або C<sub>1-6</sub>алкіл, причому останні 4 групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, OR<sup>6</sup> і NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup> (n дорівнює 0, 1 або 2);

Z - арил або гетероарил, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з гідрогену, галогену, CN, OH, SH, нітро, CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup>, SOR<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, NHCOR<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>COR<sup>9</sup>, арилу, гетероарили, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкілу або C<sub>1-6</sub>алкілу, причому останні 4 групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкілу, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup> (n дорівнює 0, 1 або 2), CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> і NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>.

R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> незалежно репрезентують атом гідрогену, галоген, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіл або C<sub>1-6</sub>алкільну групу, причому останні 4 групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкілу, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OR<sup>6</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup> (n дорівнює 0, 1 або 2);

або

R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> разом можуть утворювати 3-8-членне кільце, яке, як варіант, містить один або більше атомів, вибраних з O, S, NR<sup>6</sup>, і яке саме, як варіант, заміщене одним або більше C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілами або галогенами;

R<sup>3</sup> репрезентує C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіл або C<sub>1-6</sub>алкіл, кожний з яких може бути, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкілу, OR<sup>6</sup> і NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup> (n дорівнює 0, 1 або 2), CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> і NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> незалежно репрезентують гідроген, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіл або C<sub>1-6</sub>алкіл, причому останні 2 групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкілу, OR<sup>6</sup> і NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup> (n дорівнює 0, 1 або 2), CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> і NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

або

R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-8-членне насичене гетероциклічне кільце, яке, як варіант, містить один або більше атомів, вибраних з O, S(O)<sub>n</sub> (n дорівнює 0, 1 або 2), NR<sup>8</sup>, і яке саме, як варіант, заміщене галогеном або C<sub>1-3</sub>алкілом;

R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> незалежно репрезентують атом гідрогену або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл;

R<sup>8</sup> - гідроген, C<sub>1-4</sub>алкіл, -COC<sub>1-4</sub>алкіл, CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>алкіл, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> або CONR<sup>6</sup>C<sub>1-4</sub>алкіл;

R<sup>9</sup> репрезентує арил, гетероарил, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкіл або C<sub>1-6</sub>алкіл, причому останні 2 групи можуть бути, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкілу, арилу, гетероарили, OR<sup>6</sup> і NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup> (n дорівнює 0, 1 або 2), CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> і NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup> незалежно репрезентують арил або гетероарил, гідроген, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкіл або C<sub>1-6</sub>алкіл, причому останні 2 групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкілу, арилу, гетероарили, OR<sup>6</sup> і NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup> (n дорівнює 0, 1 або 2), CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> і NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

або

R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup> разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-8-членне насичене гетероциклічне кільце, яке, як варіант, містить один або більше атомів, вибраних з O, S(O)<sub>n</sub> (n дорівнює 0, 1 або 2), NR<sup>8</sup>, і яке саме, як варіант, заміщене галогеном або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілом;

R<sup>12</sup> репрезентує атом гідрогену або C<sub>1-6</sub>алкіл, який може бути заміщений одним або більше атомами галогену, і

R<sup>15</sup> репрезентує атом гідрогену, C<sub>1-6</sub>алкіл, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> або COR<sup>6</sup>.

2. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що W є O, S(O)<sub>n</sub> (n дорівнює 0, 1 або 2), CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> або NR<sup>15</sup>, де R<sup>15</sup> є гідрогеном або метилом.

3. Застосування за п. 1 або п. 2, яке **відрізняється** тим, що R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> є незалежно гідрогеном або C<sub>1</sub>-алкілом.

4. Застосування за будь-яким з пп. 1-3, яке **відрізняється** тим, що Y є гідрогеном, галогеном або C<sub>1</sub>-алкілом.

5. Застосування за будь-яким з пп. 1-4, яке **відрізняється** тим, що Z є фенілом, піридиллом або піримідиллом, кожний з яких, як варіант, заміщений галогеном, CN, SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup>, SOR<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, NHCOR<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>COR<sup>9</sup>.

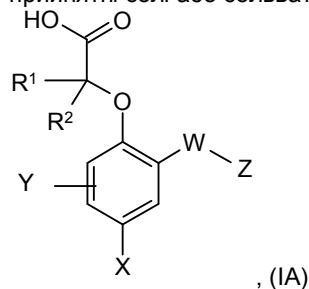
6. Застосування за будь-яким з пп. 1-4, яке **відрізняється** тим, що Z є фенілом, як варіант, заміщеним галогеном, CN, SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup>, SOR<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, NHCOR<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>COR<sup>9</sup>.

7. Застосування за будь-яким з пп. 1-6, яке **відрізняється** тим, що сполука формули (I) вибрана з таких сполук:

[4-хлор-2-[[4-(етилсульфоніл)феніл]тіо]феноксі]оцтова кислота,  
[4-хлор-2-[[4-(етилсульфоніл)-2-метилфеніл]тіо]феноксі]оцтова кислота,  
[2-[[4-(етилсульфоніл)феніл](гідрокси)метил]-4-(трифлуорметил)феноксі]оцтова кислота



{4-хлор-2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл](метил)аміно]феноксі]оцтова кислота,  
 {4-хлор-2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл](етил)аміно]феноксі]оцтова кислота,  
 (2-[[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно]-4-флуорфеноксі]оцтова кислота,  
 {2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феноксі]феноксі]оцтова кислота,  
 {4-хлор-2-[4-(метилсульфоніл)-3-(трифлуорметил)феноксі]феноксі]оцтова кислота,  
 [4-хлор-2-(хінолін-8-ілтіо)феноксі]оцтова кислота,  
 (2S)-2-[4-хлор-2-(4-нітрофеноксі)феноксі]пропанова кислота,  
 (2S)-2-(2-[[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно]-4-флуорфеноксі]пропанова кислота,  
 2-(2-[[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно]-4-флуорфеноксі)-2-метилпропанова кислота,  
 [2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно]-4-(трифлуорметил)феноксі]оцтова кислота,  
 [2-[[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно]-4-(трифлуорметил)феноксі]оцтова кислота  
 і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.



де

W - O, S, CH<sub>2</sub>, NH або NMe;

X - галоген або C<sub>1-6</sub>алкіл, який може бути заміщений одним або більше атомами галогену;

Y - гідроген, галоген або C<sub>1-6</sub>алкіл;

Z - феніл, піридин або піримідил, кожний з яких, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, C<sub>1-3</sub>алкілу, як варіант, заміщеного одним або більше атомами галогену, SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup>, SOR<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, NHCOR<sup>9</sup> NR<sup>9</sup>COR<sup>9</sup>;

R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> незалежно репрезентують гідроген або C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> незалежно репрезентують атом гідрогену або C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sup>8</sup> - гідроген, C<sub>1-4</sub>алкіл, -COC<sub>1-4</sub>алкіл, CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>алкіл, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> або CONR<sup>6</sup>C<sub>1-4</sub>алкіл;

R<sup>9</sup> - C<sub>1-6</sub>алкіл, як варіант, заміщений галогеном, і

R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup> незалежно репрезентують гідроген або C<sub>1-6</sub>алкіл,

за умови, що сполуки:

2-[4-метил-2-(бензил)феноксі]оцтова кислота,

2-[4-хлор-2-(бензил)феноксі]пропанова кислота,

2-[4-бром-2-(4-хлорфеноксі)феноксі]пропанова кислота і

2-[4-хлор-2-(4-хлорфеноксі)феноксі]пропанова кислота

виключені;

коли X - хлор, Y - 3-метил, R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> є обидві гідрогеном і W є CH<sub>2</sub>, то Z не є фенілом.

9. Сполука за п. 8, яка **відрізняється** тим, що W є O або NH.

10. Сполука за п. 8, яка **відрізняється** тим, що W є O.

11. Сполука за будь-яким з пп. 8-10, яка **відрізняється** тим, що R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> є незалежно гідрогеном або метилом.

12. Сполука за будь-яким з пп. 8-11, яка **відрізняється** тим, що X є флуором або хлором.

13. Сполука за будь-яким з пп. 8-12, яка **відрізняється** тим, що Y є гідрогеном.

14. Сполука за будь-яким з пп. 8-13, яка **відрізняється** тим, що Z є фенілом, заміщеним у 4-й позиції замісником вибраним з SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> або NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, де R<sup>9</sup> є метилом або етилом, і заміщеним у 2-й або 3-й позиції замісником, вибраним з флуору, хлору або C<sub>1-3</sub>алкілу, як варіант, заміщеного одним або більше атомами галогену.

15. Сполука за п. 8, яка **відрізняється** тим, що вибрана з таких сполук:

[4-хлор-2-[[4-(етилсульфоніл)феніл]тіо]феноксі]оцтова кислота,

[4-хлор-2-[[4-(етилсульфоніл)-2-

метилфеніл]тіо]феноксі]оцтова кислота,

[4-хлор-2-[4-(етилсульфоніл)феноксі]феноксі]оцтова кислота,

[4-хлор-2-[[4-(метилсульфоніл)феніл]аміно]феноксі]оцтова кислота,

(4-хлор-2-[[2-хлор-4-

(метилсульфоніл)феніл]тіо]феноксі]оцтова кислота,

(4-хлор-2-[[2-хлор-4-

(етилсульфоніл)феніл]тіо]феноксі]оцтова кислота,

(4-хлор-2-[[4-

(метилсульфоніл)феніл]тіо]феноксі]оцтова кислота,

{4-хлор-2-[[5-хлорпіридин-2-іл]тіо]феноксі]оцтова кислота,

{4-хлор-2-[[2-хлор-4-ціанофеніл]тіо]феноксі]оцтова кислота,

(4-хлор-2-[[2-

(метилсульфоніл)феніл]тіо]феноксі]оцтова кислота,

(4-хлор-2-[[4-

(метилсульфоніл)феніл]сульфініл]феноксі]оцтова кислота,

(4-хлор-2-[[4-

(метилсульфоніл)феніл]сульфоніл]феноксі]оцтова кислота,

[4-хлор-2-[[4-

[(метиламіно)карбоніл]феніл]тіо]феноксі]оцтова кислота,

(2S)-2-(4-хлор-2-[[4-

(метилсульфоніл)феніл]тіо]феноксі]пропанова кислота,

(2R)-2-(4-хлор-2-[[4-

(метилсульфоніл)феніл]тіо]феноксі]пропанова кислота,

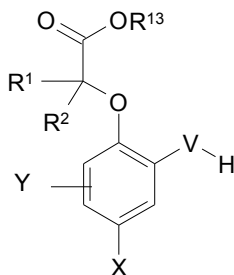
(2S)-2-(4-хлор-2-[[2-хлор-4-

(метилсульфоніл)феніл]тіо]феноксі]пропанова кислота,

(2S)-2-(4-хлор-2-[[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]тіо]фенокси)пропанова кислота,  
 2-(4-хлор-2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]тіо]фенокси)-2-метилпропанова кислота,  
 {4-хлор-2-[4-(метилсульфоніл)фенокси]фенокси}оцтова кислота,  
 {4-хлор-2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]фенокси}оцтова кислота,  
 {4-хлор-2-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)фенокси]фенокси}оцтова кислота,  
 (2S)-2-{4-хлор-2-[4-(метилсульфоніл)фенокси]фенокси}пропанова кислота,  
 (2S)-2-{4-хлор-2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]фенокси}пропанова кислота,  
 (2S)-2-{4-хлор-2-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)фенокси]фенокси}пропанова кислота,  
 {4,5-дихлор-2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]фенокси}оцтова кислота,  
 {2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]-4,5-дифлуорфенокси}оцтова кислота,  
 2-{4-хлор-2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]фенокси}-2-метилпропанова кислота,  
 (4-хлор-2-[[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно]фенокси}оцтова кислота,  
 (4-хлор-2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно]фенокси}оцтова кислота,  
 [2-{[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]тіо}-4-(трифлуорметил)фенокси]оцтова кислота,  
 (2S)-2-[2-{[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]тіо}-4-(трифлуорметил)фенокси]пропанова кислота,  
 [2-{[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]тіо}-4-(трифлуорметил)фенокси]оцтова кислота,  
 (2S)-2-[2-{[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]тіо}-4-(трифлуорметил)фенокси]пропанова кислота,  
 [2-{4-[(диметиламіно)сульфоніл]феніл]тіо}-4-(трифлуорметил)фенокси]оцтова кислота,  
 [2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]-4-(трифлуорметил)фенокси]оцтова кислота,  
 [2-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)фенокси]-4-(трифлуорметил)фенокси]оцтова кислота,  
 2-[2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]-4-(трифлуорметил)фенокси]бутанова кислота,  
 [2-{4-[(диметиламіно)сульфоніл]фенокси}-4-(трифлуорметил)фенокси]оцтова кислота,  
 (2S)-2-[2-{4-[(диметиламіно)сульфоніл]фенокси}-4-(трифлуорметил)фенокси]пропанова кислота,  
 {2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]-4-флуорфенокси}оцтова кислота,  
 {2-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)фенокси]-4-флуорфенокси}оцтова кислота,  
 2-{2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]-4-флуорфенокси}-2-метилпропанова кислота,  
 (2-{[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]тіо}-4-флуорфенокси)оцтова кислота,

(2-{[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]тіо}-4-флуорфенокси)оцтова кислота,  
 2-(2-{[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]тіо}-4-флуорфенокси)-2-метилпропанова кислота,  
 (2-{2-хлор-4-[(етилсульфоніл)аміно]фенокси}-4-флуорфенокси)оцтова кислота,  
 (2S)-2-(4-хлор-2-[[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно]фенокси)пропанова кислота,  
 2-(4-хлор-2-[[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно]фенокси)-2-метилпропанова кислота,  
 (2S)-2-(4-хлор-2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно]фенокси)пропанова кислота,  
 2-(4-хлор-2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно]фенокси)-2-метилпропанова кислота,  
 [4-хлор-2-(піримідин-5-ілокси)фенокси]оцтова кислота,  
 [4-хлор-2-(хінолін-3-ілокси)фенокси]оцтова кислота,  
 (2-{[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно}-4-флуорфенокси)оцтова кислота,  
 (2S)-2-(2-{[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно}-4-флуорфенокси)пропанова кислота,  
 {4-хлор-2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл](метил)аміно]фенокси}оцтова кислота,  
 {4-хлор-2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл](етил)аміно]фенокси}оцтова кислота,  
 (2-{[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно}-4-флуорфенокси)оцтова кислота,  
 {4-хлор-2-[4-(метилсульфоніл)-3-(трифлуорметил)фенокси]фенокси}оцтова кислота,  
 [4-хлор-2-(хінолін-8-ілтіо)фенокси]оцтова кислота,  
 (2S)-2-[4-хлор-2-(4-нітрофенокси)фенокси]пропанова кислота,  
 (2S)-2-(2-{[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно}-4-флуорфенокси)пропанова кислота,  
 2-(2-{[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно}-4-флуорфенокси)-2-метилпропанова кислота,  
 [2-{[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно}-4-(трифлуорметил)фенокси]оцтова кислота,  
 [2-{[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно}-4-(трифлуорметил)фенокси]оцтова кислота,  
 [2-[4-(етилсульфоніл)бензил]-4-(трифлуорметил)фенокси]оцтова кислота,  
 [4-хлор-2-(3-ціанобензил)фенокси]оцтова кислота і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.  
 16. Сполука формули (IA) за будь-яким з пп. 8-15, призначена для застосування у терапії.  
 17. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (IA) за будь-яким з пп. 8-15 або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації з фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами.  
 18. Застосування сполуки формули (IA) або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 8-15 у виготовленні медикаменту для лікування хвороб, при яких сприятливою є модуляція активності рецептора CRTh2.  
 19. Застосування за п. 18, яке **відрізняється** тим, що хворобою є астма або риніт.  
 20. Спосіб одержання сполуки формули (I), при якому здійснюють:

взаємодію сполуки формули (V) із сполукою формули (VII):



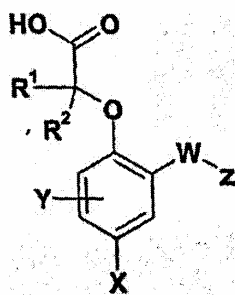
Z-L<sup>1</sup>, (V), (VII)

де X, Y і Z ідентичні визначенням у формулі (I) або є захищеними їх похідними, V є S, NR<sup>6</sup> або O, R<sup>13</sup> є H або C<sub>1-10</sub>алкільною групою, а L<sup>1</sup> є йодидом, бромідом, хлоридом, флуоридом або активованим спиртом,

Винахід стосується заміщених феноксиоцтових кислот як корисних фармацевтичних сполук для лікування респіраторних розладів, фармацевтичних композицій, що містять їх, і способів їх приготування.

В EPA 1 170 594 описано методи ідентифікації сполук, корисних у лікуванні хворобливих станів, опосередкованих простагландином D2, лігандом для самотнього рецептора CRTH2. У GB 1356834 описано ряд сполук з антизапальною, анальгезичною і жарознижуючою активністю. Було виявлено, що деякі феноксиоцтові кислоти є активними на рецепторі CRTH2 і тому можуть бути потенційно корисними при лікуванні різних респіраторних хвороб, включаючи астму і COPD.

Згідно з першим аспектом, винахід стосується способу лікування людських хвороб або станів, в яких є сприятливою модуляція активності рецептора CRTH2, який включає введення пацієнту сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату:



(I)

де:

W – O, S(O)<sub>n</sub> (n дорівнює 0,1 або 2), NR<sup>15</sup>, CR<sup>1</sup>OR<sup>2</sup> або CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

X – гідроген, галоген, ціано, нітро, S(O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>, OR<sup>12</sup> або C<sub>1-6</sub>алкіл, який може бути заміщений одним або більше атомами галогену;

Y вибрана з гідрогену, галогену, CN, нітро, SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, OR<sup>4</sup>, SR<sup>4</sup>, SOR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>3</sup>, C<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>циклоалкілу або C<sub>1-6</sub>алкілу, причому останні 4 групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, OR<sup>6</sup> і NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup> (n дорівнює 0, 1 або 2);

Z – арил або гетероарил, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з

ї, як варіант, після цього у будь-якому порядку:

- видалення будь-якої захисної групи,
- гідролізування естерної групи R<sup>13</sup> до відповідної кислоти,
- окислення сульфідів до сульфоксидів або сульфонів,
- утворення фармацевтично прийнятної солі.

21. Сполука формули (VII) за п. 20, яка **відрізняється** тим, що вибрана з таких сполук:

- 2-(4-хлор-2-гідроксифенокси)-2-метилпропанова кислота,
- (4-флуор-2-гідроксифенокси)оцтова кислота,
- 2-(4-флуор-2-гідроксифенокси)-2-метилпропанова кислота,
- (2S)-2-(4-хлор-2-гідроксифенокси)пропанова кислота.

гідрогену, галогену, CN, OH, SH, нітро, CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup>, SOR<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, NHCOR<sup>9</sup>, NR<sup>9</sup>COR<sup>9</sup>, арилу, гетероарилу, C<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкінілу, C<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>циклоалкілу або C<sub>1-6</sub>алкілу, причому останні 4 групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, C<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>циклоалкілу, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup> (n дорівнює 0, 1 або 2), CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> і NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>.

R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> незалежно репрезентують атом гідрогену, галоген, C<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>алкініл, C<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>циклоалкіл або C<sub>1-6</sub>алкільну групу, причому останні 4 групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, C<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>циклоалкілу, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OR<sup>6</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup> (n дорівнює 0,1 або 2);

або

R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> разом можуть утворювати 3-8-членне кільце, яке, як варіант, містить один або більше атомів, вибраних з O, S, NR<sup>6</sup>, і саме, як варіант, заміщене одним або більше C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкілами або галогенами;

R<sup>3</sup> репрезентує C<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>циклоалкіл або C<sub>1-6</sub>алкіл, кожний з яких може бути, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, C<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>циклоалкілу, OR<sup>6</sup> і NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup> (n дорівнює 0, 1 або 2), CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> і NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> незалежно репрезентують гідроген, C<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>циклоалкіл або C<sub>1-6</sub>алкіл, причому останні 2 групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, C<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>циклоалкілу, OR<sup>6</sup> і NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup> (n дорівнює 0, 1 або 2), CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> і NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

або

R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-8-членне насичене гетероциклічне кільце, яке, як варіант, містить один або більше атомів, вибраних з O, S(O)<sub>n</sub> (n дорівнює 0, 1 або 2), NR<sup>6</sup>, і саме, як варіант, заміщене галогеном або C<sub>1-3</sub>алкілом;

R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> незалежно репрезентують атом гідрогену або C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкіл;

R<sup>8</sup> – гідроген, C<sub>1-4</sub>алкіл, -COC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, CO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> або CONR<sup>6</sup>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл;

R<sup>9</sup> репрезентує арил, гетероарил, C<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>циклоалкіл або C<sub>1-6</sub>алкіл, причому останні 2 групи можуть бути, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, C<sub>3</sub>-С<sub>7</sub>циклоалкілу, арилу,

гетероарилу,  $OR^6$  і  $NR^6R^7$ ,  $S(O)_nR^6$  (n дорівнює 0, 1 або 2),  $CONR^6R^7$ ,  $NR^6COR^7$ ,  $SO_2NR^6R^7$  і  $NR^6SO_2R^7$ ;

$R^{10}$  і  $R^{11}$  незалежно репрезентують арил або гетероарил, гідроген,  $C_3$ - $C_7$ циклоалкіл або  $C_{1-6}$ алкіл, причому останні 2 групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_3$ - $C_7$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу,  $OR^6$  і  $NR^6R^7$ ,  $S(O)_nR^6$  (n дорівнює 0, 1 або 2),  $CONR^6R^7$ ,  $NR^6COR^7$ ,  $SO_2NR^6R^7$  і  $NR^6SO_2R^7$ ;

або

$R^{10}$  і  $R^{11}$  разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати 3-8-членне насичене гетероциклічне кільце, яке, як варіант, містить один або більше атомів, вибраних з O,  $S(O)_n$  (n дорівнює 0, 1 або 2),  $NR^8$ , і саме, як варіант, заміщене галогеном або  $C_{1-3}$ алкілом,

$R^{12}$  репрезентує атом гідрогену або  $C_{1-6}$ алкіл, який може бути заміщений одним або більше атомами галогену, і

$R^{15}$  репрезентує атом гідрогену,  $C_{1-6}$ алкіл,  $SO_2R^6$  або  $COR^6$ . Приклади арилу включають феніл і нафтил.

Гетероарил визначають як 5-7-членне ароматичне кільце, або він може бути 6,6- або 6,5-злитим біциклічним кільцем, які, як варіант, містять один або більше гетероатомів, вибраних з N, S і O. Приклади включають піридин, піримідин, тiazол, оксазол, піразол, імідазол, фуран, ізоксазол, пірол, ізотіазол і азулен, нафтил, інден, хінолін, ізохінолін, індол, індолізін, бензо[b]фуран, бензо[b]тіофен, 1H-індазол, бензімідазол, бензотіазол, бензоксазол, пурин, 4H-хінолізин, цинолін, фталазін, хіназолон, хіноксалін, 1,8-нафтиридин, птіридин і хінолон.

Арильні або гетероарильні групи можуть бути, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з гідрогену, галогену,  $CN$ , OH, SH, нітро,  $CO_2R^6$ ,  $SO_2R^9$ ,  $OR^9$ ,  $SR^9$ ,  $SOR^9$ ,  $SO_2NR^{10}R^{11}$ ,  $CONR^{10}R^{11}$ ,  $NR^{10}R^{11}$ ,  $NHSO_2R^9$ ,  $NR^9SO_2R^9$ ,  $NR^6CO_2R^6$ ,  $NHCOR^9$ ,  $NR^6COR^9$ , арилу, гетероарилу,  $C_2$ - $C_6$ алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ алкінілу,  $C_3$ - $C_7$ циклоалкілу або  $C_{1-6}$ алкілу, причому останні 4 групи, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_3$ - $C_7$ циклоалкілу,  $OR^6$ ,  $NR^6R^7$ ,  $S(O)_nR^6$  (n дорівнює 0, 1 або 2),  $CONR^6R^7$ ,  $NR^6COR^7$ ,  $SO_2NR^6R^7$  і  $NR^6SO_2R^7$ . Замісники можуть знаходитись у будь-якій придатній позиції на арильному і гетероарильному кільці, включаючи атоми нітрогену.

У даному описі, якщо не вказано інше, алкільна або алкенільна група, або алкільний або алкенільний компонент у групі замісника можуть бути лінійними або розгалуженими.

Гетероциклічне кільце, визначене для  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^{10}$  і  $R^{11}$ , є насиченим гетероциклом, приклади включають морфолін, ацетидин, піролідін, піперидин і піперазин.

Деякі сполуки формули (I) можуть існувати у стереоізомерних формах. Винахід включає всі геометричні і оптичні ізомери сполук формули (I) і їх суміші, включаючи рацемати. Винахід включає також таутомери і їх суміші.

Бажаним є варіант, коли W є O,  $S(O)_n$  (n дорівнює 0, 1 або 2),  $CR^1R^2$  або  $NR^{15}$ , де  $R^{15}$  є гідрогеном або метилом.

Більш бажаним є варіант, коли W є O,  $CH_2$  або  $NR^{15}$ , де  $R^{15}$  є гідрогеном або метилом. Краще, коли W є O,  $CH_2$  або NH, найкраще, коли W є O.

Бажаним є варіант, коли X є галогеном, зокрема, флуором і хлором, або  $C_{1-2}$ алкілом, як варіант, заміщеним одним або більше атомами галогену, наприклад,  $CF_3$ .

Більше бажаним є варіант, коли X є флуором, хло-

ром або трифлуорметилом. Найкраще, коли X є флуором або хлором.

Бажаним є варіант, коли Y є гідрогеном, галогеном, зокрема, флуором і хлором або  $C_{1-6}$ алкілом, наприклад, метилом.

Більш бажано, коли Y є гідрогеном або галогеном, зокрема флуором і хлором. Найкраще, коли Y є гідрогеном.

Бажаним є варіант, коли Z - феніл, піридил або піримідил, як варіант, заміщені, як визначено вище; більше бажаним є варіант, коли Z - феніл, як варіант, заміщений, як зазначено вище.

Бажані замісники для всіх груп Z включають зазначені вище замісники, зокрема галоген, CN,  $C_{1-3}$ алкіл, як варіант, заміщені одним або більше атомами галогену,  $SO_2R^9$ ,  $OR^9$ ,  $SR^9$ ,  $SOR^9$ ,  $SO_2NR^{10}R^{11}$ ,  $CONR^{10}R^{11}$ ,  $NHSO_2R^9$ ,  $NR^9SO_2R^9$ ,  $NHCOR^9$  або  $NR^9COR^9$ . Бажаним є варіант, коли  $R^9$  - метил або етил.

Більше бажані замісники для всіх груп Z включають галоген, зокрема флуор і хлор,  $C_{1-3}$ алкіл, як варіант, заміщений одним або більше атомами галогену,  $SO_2R^9$ ,  $SO_2NR^{10}R^{11}$ ,  $NHSO_2R^9$  або  $NR^9SO_2R^9$ .

Бажаним є варіант, коли Z є фенілом, заміщеним одним або двома замісниками, бажано, у 4-й позиції, вибраними з  $SO_2R^9$ ,  $SO_2NR^{10}R^{11}$ ,  $NHSO_2R^9$  або  $NR^9SO_2R^9$ . Бажаним є варіант, коли  $R^9$  є метилом або етилом. Бажаним є варіант, коли  $R^{10}$  і  $R^{11}$  є обидві метилом.

Бажаним є варіант, коли Z є фенілом, заміщеним двома замісниками, бажано, у 4-й позиції, вибраними з  $SO_2R^9$ ,  $SO_2NMe_2$ ,  $NHSO_2R^9$  або  $NR^9SO_2R^9$ , де  $R^9$  - метил або етил, а замісник у 2-й або 3-й позиції вибраний з флуору, хлору або  $C_{1-3}$ алкілу, як варіант, заміщеного одним або більше атомами галогену.

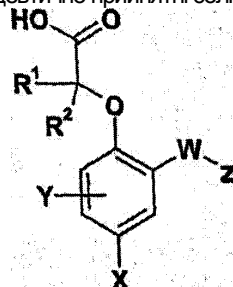
Бажаним є варіант, коли  $R^1$  і  $R^2$  є незалежно гідрогеном або  $C_{1-3}$ алкілом.

Більше бажано,  $R^1$  і  $R^2$  є незалежно гідрогеном або метилом.

Бажаним є варіант, коли  $R^1$  є алкілом, а  $R^2$  є гідрогеном у кислотному ланцюгу, бажано, S-ізомері.

Бажані сполуки формули (I) включають, зазначені тут сполуки, як у формі вільної основи, так і у формі фармацевтично прийнятних солей і сольватів.

В іншому аспекті винахід включає підмножину сполук формули (I), тобто сполуки формули (IA) або їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати:



(IA)

де:

W - O,  $CH_2$ ,  $S(O)_n$  (n дорівнює 0, 1 або 2) або  $NR^{15}$ , де  $R^{15}$  - гідроген або метил; X - галоген або  $C_{1-3}$ алкіл, який може бути заміщений одним або більше атомами галогену;

Y - гідроген, галоген або  $C_{1-6}$ алкіл;

Z - феніл, піридил або піримідил, кожний з яких, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN,  $C_{1-3}$ алкілу, як варіант,

заміщеного одним або більше атомами галогену,  $\text{SO}_2\text{R}^9$ ,  $\text{OR}^9$ ,  $\text{SR}^9$ ,  $\text{SOR}^9$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $\text{NHSO}_2\text{R}^9$ ,  $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^9$ ,  $\text{NHCOR}^9\text{NR}^9\text{COR}^9$ ;

$\text{R}^1$  і  $\text{R}^2$  незалежно репрезентують гідроген або  $\text{C}_{1-6}$  алкіл;

$\text{R}^6$  і  $\text{R}^7$  незалежно репрезентують атом гідрогену або  $\text{C}_{1-6}$  алкіл;

$\text{R}^8$  - гідроген,  $\text{C}_{1-4}$  алкіл,  $-\text{COC}_{1-4}$  алкіл,  $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$  алкіл,  $\text{SO}_2\text{R}^6$  або  $\text{CONR}^6\text{C}_{1-4}$  алкіл;

$\text{R}^9$  -  $\text{C}_{1-6}$  алкіл, як варіант, заміщений галогеном, і

$\text{R}^{10}$  і  $\text{R}^{11}$  незалежно репрезентують гідроген або  $\text{C}_{1-6}$  алкіл, за умови, що:

- сполуки-2-[4-метил-2-(бензил)феноксид]-пропанова кислота, 2-[4-хлор-2-(бензил)феноксид]-пропанова кислота, 2-[4-бром-2-(4-хлорфеноксид)феноксид]-пропанова кислота і 2-[4-хлор-2-(4-хлорфеноксид)феноксид]-пропанова кислота виключені;

- коли X - флуор і W є S, то Z не є 5-флуор-2-гідроксифеніл,

- коли X - хлор, Y - 3-метил,  $\text{R}^1$  і  $\text{R}^2$  є обидві гідрогеном і W є  $\text{CH}_2$ , то Z не є феніл. Бажаним є варіант, коли W є O,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{S(O)}_n$  (n дорівнює 0, 1 або 2) або  $\text{NR}^{15}$ , де  $\text{R}^{15}$  є гідрогеном або метилом, або якщо W є O, S,  $\text{CH}_2$ , NH або  $\text{NMe}_1$  більше бажано, W є O,  $\text{CH}_2$  або NH, навіть більш бажаним є варіант, коли W є O або NH, найкраще, коли W є O.

Бажаним є варіант, коли  $\text{R}^1$  і  $\text{R}^2$  є незалежно гідрогеном або метилом. Більш бажаним є варіант, коли  $\text{R}^1$  і  $\text{R}^2$  є обидві гідрогеном або одна є гідрогеном, а інша метилом.

Бажаним є варіант, коли X є галогеном, зокрема, флуором і хлором, або  $\text{C}_{1-2}$  алкілом, як варіант, заміщеним одним або більше атомами галогену, наприклад,  $\text{CF}_3$ .

Більше бажаним є варіант, коли X є флуором, хлором або трифлуорметилом. Найкраще, коли X є флуором або хлором.

Бажаним є варіант, коли Y є гідрогеном, галогеном, зокрема, флуором і хлором або  $\text{C}_{1-6}$  алкілом, наприклад, метилом.

Більше бажаним є варіант, коли Y є гідрогеном або галогеном, зокрема, флуором і хлором. Найкраще, коли Y - гідроген.

Бажаним є варіант, коли Z є фенілом, заміщеним двома замісниками, бажано, у 4-й позиції, вибраними з  $\text{SO}_2\text{R}^9$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $\text{NHSO}_2\text{R}^9$  або  $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^9$ , а замісник у 2-й або 3-й позиції вибраний з флуору, хлору або  $\text{C}_{1-6}$  алкілу, як варіант, заміщеного одним або більше атомами галогену. Бажаним є варіант, коли  $\text{R}^9$  є метилом або етилом. Бажаним є варіант, коли  $\text{R}^{10}$  і  $\text{R}^{11}$  є обидві метилом.

Бажані сполуки формули (IA) включають такі сполуки:

[4-хлор-2-[[4-(етилсульфоніл)феніл]тіо]феноксид]-оцтова кислота,

[4-хлор-2-[[4-(етилсульфоніл)-2-метилфеніл]тіо]феноксид]-оцтова кислота,

[4-хлор-2-[4-(етилсульфоніл)феноксид]феноксид]-оцтова кислота,

[4-хлор-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]аміно]феноксид]-оцтова кислота,

(4-хлор-2-[[2-хлор-4-

(метилсульфоніл)феніл]тіо]феноксид)-оцтова кислота,

(4-хлор-2-[[2-хлор-4-

(етилсульфоніл)феніл]тіо]феноксид)-оцтова кислота,

(4-хлор-2-[[4-

(метилсульфоніл)феніл]тіо]феноксид)-оцтова кислота, [4-хлор-2-[[5-хлорпіридин-2-іл]тіо]феноксид]-оцтова кислота;

[4-хлор-2-[[2-хлор-4-ціанофеніл]тіо]феноксид]-оцтова кислота,

(4-хлор-2-[[2-

(метилсульфоніл)феніл]тіо]феноксид)-оцтова кислота,

(4-хлор-2-[[4-

(метилсульфоніл)феніл]сульфоніл]феноксид)-оцтова кислота,

(4-хлор-2-[[4-

(метилсульфоніл)феніл]сульфоніл]феноксид)-оцтова кислота,

[4-хлор-2-[[4-

[(метиламіно)карбоніл]феніл]тіо]феноксид]-оцтова кислота,

(2S)-2-(4-хлор-2-[[4-

(метилсульфоніл)феніл]тіо]феноксид)-пропанова кислота,

(2R)-2-(4-хлор-2-[[4-

(метилсульфоніл)феніл]тіо]феноксид)-пропанова кислота,

(2S)-2-(4-хлор-2-[[2-хлор-4-

(метилсульфоніл)феніл]тіо]феноксид)-пропанова кислота,

(2S)-2-(4-хлор-2-[[2-хлор-4-

(етилсульфоніл)феніл]тіо]феноксид)-пропанова кислота,

2-(4-хлор-2-[[2-хлор-4-

(метилсульфоніл)феніл]тіо]феноксид)-2-метилпропанова кислота,

[4-хлор-2-[4-(метилсульфоніл)феноксид]феноксид]-

оцтова кислота,

[4-хлор-2-[2-хлор-4-

(метилсульфоніл)феноксид]феноксид)-оцтова кислота,

[4-хлор-2-[2-хлор-4-

(етилсульфоніл)феноксид]феноксид)-оцтова кислота,

(2S)-2-[4-хлор-2-[4-

(метилсульфоніл)феноксид]феноксид)-пропанова кислота,

(2S)-2-[4-хлор-2-[2-хлор-4-

(метилсульфоніл)феноксид]феноксид)-пропанова кислота,

(2S)-2-[4-хлор-2-[2-хлор-4-

(етилсульфоніл)феноксид]феноксид)-пропанова кислота,

[4,5-дихлор-2-[2-хлор-4-

(метилсульфоніл)феноксид]феноксид)-оцтова кислота,

[2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феноксид]-4,5-

дифлуорфеноксид]-оцтова кислота,

2-[4-хлор-2-[2-хлор-4-

(метилсульфоніл)феноксид]феноксид)-2-метилпропанова кислота,

(4-хлор-2-[[2-хлор-4-

(етилсульфоніл)феніл]аміно]феноксид)-оцтова кислота,

(4-хлор-2-[[2-хлор-4-

(метилсульфоніл)феніл]аміно]феноксид)-оцтова кислота,

[2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]тіо]-4-

(трифлуорметил)феноксид]-оцтова кислота,

(2S)-2-[2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]тіо]-4-

(трифлуорметил)-феноксид]-пропанова кислота,

[2-[[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]тіо]-4-

(трифлуорметил)феноксид]-оцтова кислота,

(2S)-2-[2-[[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]тіо]-4-

(трифлуорметил)феноксид]-пропанова кислота,

[2-[[4-[(диметиламіно)сульфоніл]феніл]тіо]-4-

(трифлуорметил)феноксид]-оцтова кислота і

[2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феноксид]-4-

(трифлуорметил)феноксид]-оцтова кислота,

[2-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феноксид]-4-

(трифлуорметил)феноксид]-оцтова кислота,

2-[2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феноксид]-4-

(трифлуорметил)феноксид]-бутанова кислота,

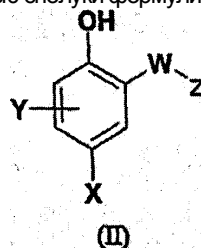


[2-{4-[(диметиламіно)сульфоніл]фенокси}-4-(трифлуорметил)фенокси]-оцтова кислота,  
 (2S)-2-[2-{4-[(диметиламіно)сульфоніл]фенокси}-4-(трифлуорметил)-фенокси]-пропанова кислота,  
 {2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]-4-флуорфенокси]-оцтова кислота,  
 {2-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)фенокси]-4-флуорфенокси]-оцтова кислота,  
 2-[2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]-4-флуорфенокси]-2-метил-пропанова кислота,  
 (2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]тіо)-4-флуорфенокси]-оцтова кислота,  
 (2-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]тіо)-4-флуорфенокси]-оцтова кислота,  
 2-(2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]тіо)-4-флуорфенокси)-2-метил-пропанова кислота,  
 (2-{2-хлор-4-[(етилсульфоніл)аміно]фенокси}-4-флуорфенокси)-оцтова кислота,  
 (2S)-2-(4-хлор-2-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно)фенокси)-пропанова кислота,  
 2-(4-хлор-2-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно)фенокси)-2-метилпропанова кислота,  
 (2S)-2-(4-хлор-2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно)фенокси)-пропанова кислота,  
 2-(4-хлор-2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно)фенокси)-2-метилпропанова кислота,  
 [4-хлор-2-(піримідин-5-ілокси)фенокси]-оцтова кислота,  
 [4-хлор-2-(хінолін-3-ілокси)фенокси]-оцтова кислота,  
 (2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно)-4-флуорфенокси]-оцтова кислота,  
 (2S)-2-(2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно)-4-флуорфенокси)-пропанова кислота,  
 {4-хлор-2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл](метил)аміно}фенокси]-оцтова кислота,  
 {4-хлор-2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл](етил)аміно}фенокси]-оцтова кислота,  
 (2-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно)-4-флуорфенокси]-оцтова кислота,  
 {2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]фенокси]-оцтова кислота,  
 {4-хлор-2-[4-(метилсульфоніл)-3-(трифлуорметил)фенокси]фенокси]-оцтова кислота,  
 [4-хлор-2-(хінолін-8-ілтіо)фенокси]-оцтова кислота,  
 (2S)-2-[4-хлор-2-(4-гітхофенокси)фенокси]-пропанова кислота,  
 (2S)-2-(2-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно)-4-флуорфенокси)-пропанова кислота,  
 2-(2-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно)-4-флуорфенокси)-2-метил-пропанова кислота,  
 [2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно)-4-(трифлуорметил)фенокси]-оцтова кислота,  
 [2-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно)-4-(трифлуорметил)фенокси]-оцтова кислота,  
 [2-[4-(етилсульфоніл)бензил]-4-(трифлуорметил)фенокси]-оцтова кислота,  
 [4-хлор-2-(3-ціанобензил)фенокси]-оцтова кислота,  
 їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.  
 Сполука формули (I) може бути перетворена у фармацевтично прийнятну сіль або сольват, бажано, в осно-

вно-адитивну сіль, наприклад, натрієву, калієву, кальцієву, алюмінієву, літієву, магнієву, цинкову, бензатинову, хлорпрокаїнову, холінову, трет-бутиламінову, діетаноламінову, етаноламінову, етилдіамінову, меглумінову, трометамінову або прокаїнову, або у кислото-адитивну сіль, наприклад, гідрохлорид, гідробромід, фосфат, ацетат, фумарат, малеат, тартрат, цитрат, оксалат, метансульфонат або p-толуолсульфонат.

У процесах, що розглядаються в описі винаходу, деякі функціональні групи у вихідних реагентах або проміжних сполуках можуть потребувати захисту захисними групами. Приготування сполуки формули (I) може на певній стадії включати видалення однієї або більше захисних груп. Захист і зняття захисту функціональними групами детально описані у "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J. W. F. McComie, Plenum Press (1973), і "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd ed., T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Сполуки формули (I) можуть бути приготовлені реакцією сполуки формули (II):



в якій W, X, Y і Z ідентичні визначенням у формулі (I) або є їх захищеними похідними, з сполукою формули (III):  

$$L-CR^1R^2CO_2R^{13} \quad (III)$$

де  $R^1$  і  $R^2$  ідентичні визначенням у формулі (I) або є їх захищеними похідними,  $R^{13}$  є H або  $C_{1-10}$  алкільною групою, а L є відщеплюваною групою, і, як варіант, виконанням у будь-якому порядку операцій:

- видалення будь-якою захисної групи
- гідроліз естерної групи  $R^{13}$  до відповідної кислоти
- окислення сульфідів до сульфоксидів або сульфонів

- утворення фармацевтично прийнятної солі.

Цю реакцію можна проводити у придатному розчиннику, наприклад, ДМФ, використовуючи основу, наприклад, карбонат калію тощо. Придатні групи  $R^{13}$  включають  $C_{1-6}$  алкільні групи, наприклад, метил, етил або трет-бутил. Придатною відщеплюваною групою L є, наприклад, галоген, зокрема, хлор або бром. L може бути також гідроксил, і тоді з сполукою (II) можна провести реакцію Міцунобу, використовуючи, наприклад, трифенілфосфін і діетил-азодикарбоксилат.

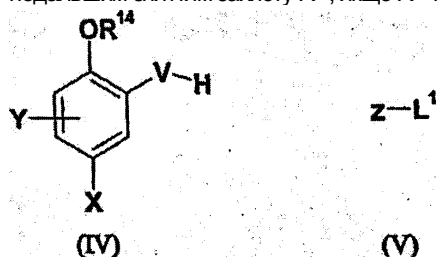
Гідроліз естерної групи  $R^{13}$  можна проводити за звичайними процедурами, наприклад, обробкою метилових і етилових естерів водним гідроксидом натрію, і обробкою трет-бутилових естерів кислотами, наприклад, трифлуороцтовою кислотою.

Бажані інтермедіати формули (II) включають:

- 4-хлор-2-[4-(етилсульфоніл)-2-метилфеніл]тіо-фенол,
- 4-хлор-2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]тіо-фенол,
- 4-хлор-2-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]тіо-фенол,
- 4-хлор-2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]фенол,
- 4-хлор-2-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)фенокси]фенол,
- 2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]тіо-4-(трифлуорметил)фенол,

2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]тіо]-4-флуорфенол,  
4-хлор-2-[[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно]фенол,  
2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно]-4-флуорфенол,  
2-[[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно]-4-флуорфенол,  
2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно]-4-(трифлуорметил)фенол,  
2-[[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно]-4-(трифлуорметил)фенол

Сполуки формули (II) можуть бути приготовлені реакцією сполуки формули (IV) з сполукою формули (V) з подальшим зняттям захисту  $R^{14}$ , якщо  $R^{14}$  не є H:

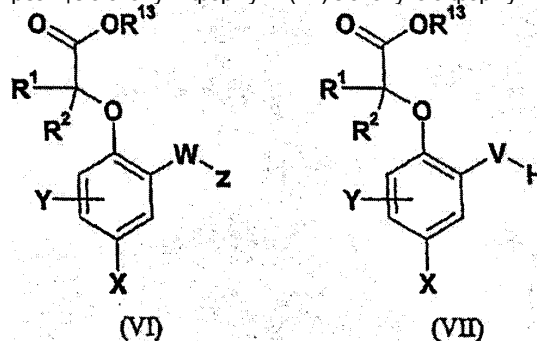


де X, Y і Z ідентичні визначенням у формулі (I) або є їх захищеними похідними, V є S,  $NR^6$  або O,  $R^{14}$  є H або придатною захисною групою, наприклад, бензилом,  $L^1$  є йодидом, бромідом, хлоридом, флуоридом або активованим спиртом, наприклад, трифлатом.

Цю реакцію можна проводити у придатному розчиннику, наприклад, 1-метил-2-піролідиноні, з основою, наприклад, карбонатом калію, бажано, при підвищеній тем-

пературі. Реакцію можна також каталізувати паладієвим або мідним каталізатором. Бажані інтермедіати формули (V) включають 3-хлор-4-флуорфеніл-метилсульфонат і 3-хлор-4-флуорфенілетил-сульфонат.

Послідовність описаних вище операцій можна змінити, наприклад, сполуку формули (VI) можна отримати реакцією сполуки формули (VII) з сполукою формули (V).



Бажані інтермедіати формули (VII) включають 2-(4-хлор-2-гідроксифенокси)-2-метилпропанову кислоту, (4-флуор-2-гідроксифенокси)-оцтову кислоту, 2-(4-флуор-2-гідроксифенокси)-2-метилпропанову кислоту, (28)-2-(4-хлор-2-гідроксифенокси)-пропанову кислоту.

Сполуки формули (I) можуть бути приготовлені з сполук формули (VIII) шляхом утворення органометалевої сполуки (IX) з подальшою реакцією з електрофілом, наприклад, (X) або (XI), і потім зняттям захисту  $R^{14}$  за Схемою 1.

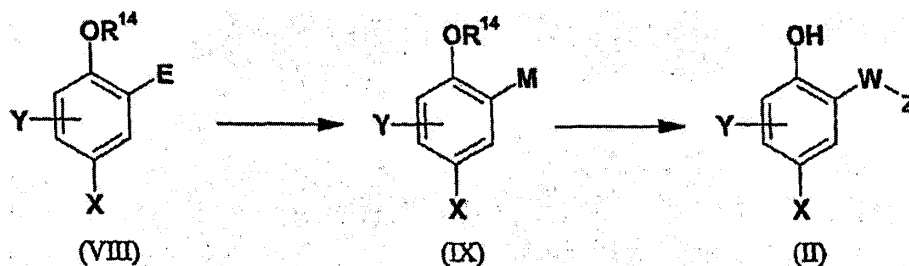
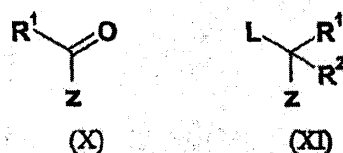


Схема 1

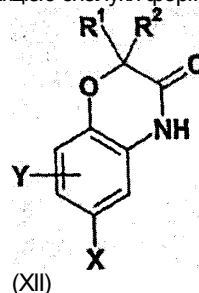


де X, Y ідентичні визначенням у формулі (I) або є їх захищеними похідними, W є  $CR^1OR^2$  або  $CR^1R^2$ ,  $R^{13}$  визначена у формулі (IV), E - гідроген або галоген і M - метал, наприклад, Na або Li. Наприклад, якщо  $R^{14}$  є бензилом, а E є бромом, бутиллітій може бути використаний для отримання інтермедіату (IX), в якому  $M=Li$ . Реакцію проводять при  $-78^\circ C$  у ТГФ, потім гасять електрофілом, наприклад, (X) або (XI). Якщо  $R^2 = OH$ , її можна видалити відновленням, наприклад, гідрогенуванням у присутності Pd/C. Після цього можна видалити захисну групу  $R^{14}$ .

Сполуки формули (IV), де V = S, можна приготувати реакцією сполуки формули (IX) з сульфуром.

Сполуки формули (I), в яких W = N, можна отримати

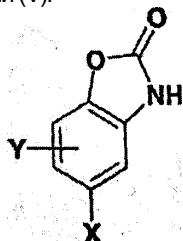
реакцією сполуки формули (XII) з сполукою формули (V)



де X, Y,  $R^1$  і  $R^2$  ідентичні визначенням у формулі (I)

або є їх захищеними похідними. Цю реакцію можна проводити у придатному розчиннику, наприклад, 1-метил-2-піролідіноні з основою, наприклад, карбонатом калію, бажано при підвищеній температурі.

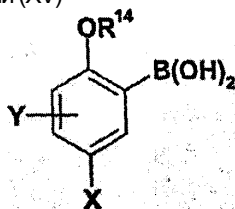
Сполуки формули (II), в яких  $W = N$ , можна приготувати реакцією сполуки формули (XIII) з сполукою формули (V).



(XIII)

Цю реакцію можна проводити у придатному розчиннику, наприклад, 1-метил-2-піролідіноні, з основою, наприклад, карбонатом калію, бажано при підвищеній температурі.

Сполуки формули (II), в яких  $W = C$ , можна приготувати реакцією сполуки формули (XIV) з сполукою формули (XV)



(XIV)

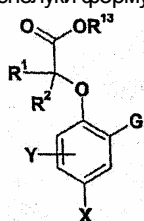


(XV)

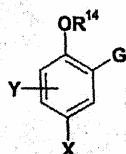
в якій  $X, Y, R^1, R^2, R^{14}, Z$  і  $L$  ідентичні визначеним вище або є їх захищеними похідними.

Цю реакцію можна проводити у придатному розчиннику, наприклад, етилен глікольдиметилловому етері з основою, наприклад, карбонатом натрію, з паладієвим катализатором, бажано, при підвищеній температурі.

Сполуки формули (I) і сполуку формули (II), можуть бути приготовлені реакцією сполуки формули (XVI) або сполуки формули (XVII) з сполукою формули (XVIII)



(XVI)



(XVII)



(XVIII)

де  $X, Y, R^1, R^2, R^{13}, R^{14}, Z$  і  $W$  ідентичні визначеним вище або є їх захищеними похідними,  $G$  - галоген, трифлат або борна кислота. Цю реакцію можна проводити у придатному розчиннику, наприклад, ізопропанолі, з основою, наприклад, карбонатом калію, з металевим катализатором, наприклад, мідним, бажано, при підвищеній температурі.

Згідно з ще одним аспектом, винахід включає застосування нової сполуки формули (I)/(IA) і її фармацевтично прийнятної солі або сольову у терапії.

Сполуки формули (I) є активні як фармацевтичні препарати, зокрема, як модулятори активності рецептора CRTh2, і можуть бути використані у лікуванні (терапевтичному або профілактичному) станів/хвороб у людини або іншої тварини, загострених або спричинених надлишко-

вим або нерегульованим продукуванням PGD2 і його метаболітів. Приклади таких станів/хвороб включають:

(1) (респіраторний тракт) - обструктивні хвороби дихальних шляхів, включаючи: астму, зокрема, бронхіальну, алергічну, невіддільну, зовнішню, викликану вправами, викликану ліками (включаючи викликану аспірином і NSAID) і викликану пилом, переміжну і повторну, всіх рівнів загострення, і інші хвороби, спричинені гіперреактивністю дихальних шляхів; хронічна обструктивна легенева хвороба (COPD); бронхіт, включаючи інфекційний і еозинофільний; емфізема; бронхоектаз; цистозний фіброз; саркоїдоз; фермерські легені і споріднені хвороби; гіперсенситивна пневмонія; фіброз легенів, включаючи криптогенний фіброзний альвеоліт, ідіопатичні внутрішні пневмонії, ускладнення анти-неопластичної терапії фіброзу і хронічну інфекцію, включаючи туберкульоз і аспергіліоз і інші прибокові інфекції; ускладнення трансплантації легенів; васкуліт і тромботичні розлади судин легенів і легенева гіпертонія; протикашлева активність, включаючи лікування хронічного кашлю, пов'язаного з запальними і секреторними станами дихальних шляхів, і ятрогенний кашель; гострий і хронічний риніти, включаючи медикаментозний і вазомоторний; постійний і сезонний алергічний риніти, включаючи rhinitis nervosa (синдром лихоманку); носові поліпи; гостру вірусну інфекцію, включаючи звичайну простуду і інфекцію, викликану респіраторним сівклітинним вірусом, грип, корона-вірус (включаючи SARS) і аденовірус.

(2) (кістки і суглоби) артритиди, пов'язані з або такі, що включають остеоартрит/остеоартроз, первісний і вторинний, з, наприклад, уродженою дисплазією стегон; цервікальний і люмбарний спондиліт, біль у спині і шії; ревматоїдний артрит і хвороба Стила; серонегативні спонділоартропатії, включаючи анкілозний спондиліт, псоріазний артрит, реактивний артрит і недиференційована спондартропатія; септичний артрит і інші інфекційні артритиди і кісткові розлади, наприклад, туберкульоз, включаючи хворобу Потта і синдром Понсе;

гострий і хронічний викликаний кристалами синовіт, включаючи уратну подагру, хвороба відкладення пірофосфату кальцію і запалення зв'язок, пов'язане з апатитом кальцію, бурсальне і синовіальне запалення; хвороба Бесета і вторинний синдром Шегрена; системний склероз і обмежена склеродермія; системна червона вовчанка, змішана хвороба з'єднувальної тканини і недиференційована хвороба з'єднувальної тканини; запальні міопатії, включаючи дерматоміозит і поліміозит; ревматична поліміалгія; підлітковий артрит, включаючи ідіопатичні запальні артритиди з будь-яким кістковим розподіленням і споріднені синдроми, і ревматична лихоманка з її системними ускладненнями; васкулітиди, включаючи артерит гігантських клітин, артерит Такаюса, синдром Чурга-Штрауса, нодозний поліартерит, мікроскопічний поліартерит, і васкулітиди, пов'язані з вірусною інфекцією, гіперсенситивні реакції, криоглобуліни і паранотіти; біль у нижній частині спини; родинна середземноморська лихоманка, синдром Макла-Веллса і родинні ірландська лихоманка, хвороба Кікучі; викликані ліками артритиди, тендонітиди і міопатії.

(3) (шкіра) псоріаз, атопічний дерматит, контактний дерматит або інші екзематозні дерматози і затримані гіперсенситивні реакції; фіто- і фотодерматит; себорейний дерматит, герпетичний дерматит, плоский лишай, склерозний атрофічний лишай, гангренозна піодерма, саркоїд шкіри, дискоїдна червона вовчанка, пемфігус, пемфігоїд, бульбозний епідермоліз, кропивни-

ця, ангіодема, васкулітиди, токсичні еритеми, шкірні еозинофілії, гніздова плісивість, облисіння чоловічого типу, синдром Світа, синдром Вебера-Христіана, Мультиформна еритема; целюліт, інфекційний і неінфекційний; панікуліт; шкірні лімфопроліферативні захворювання; рак шкіри і інші диспластичні пошкодження; викликані ліками розлади, включаючи медикаментозний дерматит.

(4) (очі) блефарит; кон'юнктивіт, включаючи постійний і весняний алергічний; ірит; передній і задній увеїти; хороїдит; аутоімунні, дегенеративні або запальні розлади сітчатки; офтальміт, включаючи симпатетичний; саркоїдоз; інфекції, включаючи вірусні, грибові і бактеріальні.

(5) (шлунково-кишковий тракт) глосит, гінгівіт, періодонтит, озофагіт, включаючи реф-люкс; еозинофільний гастроентерит, мастоцитоз, хвороба Крона, коліт, включаючи виразковий; проктит, анальний зуд; черевна хвороба, синдром подразнення кишечника і харчові алергії з дією, віддаленою від кишечника, наприклад, мігрень, ринітом або екземою.

(6) (абдомінальні) гепатит, включаючи аутоімунний, алкоголічний і вірусний; фіброз і цироз печінки; холецистит; панкреатит, як гострий, так і хронічний.

(7) (сечостатевої) нефрит, включаючи інтерстиціальний і гломерулонефрит; нефротичний синдром; цистит, включаючи гострий і хронічний (інтерстиціальний) і виразка Гуннера; гострий і хронічний уретрит, простатит, епідидиміт, оофорит і сальпінгіт; вульвовагініт; хвороба Пейроні; ерекційна дисфункція (чоловіча і жіноча).

(8) (відторплення трансплантату) гостре і хронічне, наприклад, після трансплантації нирок, серця, печінки, легень, кісткового мозку, шкіри або роговиці, або після переливання крові; або хронічна хвороба реакції хазіяна на трансплантат;

(9) (ЦНС) хвороба Альцгеймера і інші розлади, пов'язані з слабоумством, включаючи CJD і nvCJD; амілоїдоз; множинний склероз і інші демієлінаційні синдроми; церебральний атеросклероз і васкуліт; скроневий артерит; міастенія gravis; гострий і хронічний біль (гострий, переміжний або постійний, центрального або периферійного походження), включаючи внутрішній біль, головний біль, мігрень, тригемінальна невралгія, атипичний лицевий біль, біль у суглобах і кістках, біль від раку і інвазії пухлини, нейропатичні больові синдроми, включаючи діабетичний, післягерпетичний і пов'язані з ВІЛ нейропатії; нейросаркоїдоз; ускладнення у центральній і периферійній нервових системах, викликані зловживаннями, інфекційними або аутоімунними процесами.

(10) Інші аутоімунні і алергічні розлади, включаючи тироїдит Хашимото, хворобу Грейвса, хворобу Адисона, цукровий діабет, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, еозинофільний фасцит, гіпер-IgE синдром, антифосфоліпідний синдром.

(11) Інші розлади з запальним або імунологічним компонентом, включаючи СНІД, проказу, синдром Цезарі і паранеопластичні синдроми.

(12) (серцево-судинні); атеросклероз, що вражає коронарну і периферійну циркуляцію; перикардит; міокардит, запальні і аутоімунні кардіоміопатії, включаючи міокардитичний саркоїд; ішемічні реперфузійні травми; ендокардит, вальвуліт і аортит, включаючи інфекційні (наприклад, сифілітичні); васкулітиди; розлади проксимальної і периферійної вен, включаючи флебіти і тромбоз, зокрема, тромбоз глибоких вен і ускладнення варикозних вен.

(13) (онкологія) лікування звичайних раків, включаючи пухлини простати, грудей, легень, яєчника, підшлун-

кової залози, товстої і прямої кишки, шлунку, шкіри і мозку і злоякісні утворення, що вражають кістковий мозок (включаючи лейкоз) і лімфопроліферативні системи, наприклад, лімфома Ходжкіна і не-Ходжкіна; профілактика і лікування метастазної хвороби і рецидиви пухлини і паранеопластичних синдромів.

(14) Хвороби, пов'язані з підвищеним рівнем PGD<sub>2</sub> або його метаболітів.

Отже, винахід включає сполуку формули (IA) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, визначені вище, для застосування у терапії.

Бажано, використовувати сполуки (I)/(IA) винаходу для лікування хвороб, при яких рецептор хемокіну належить до субродина рецептора CRTh2.

Зокрема, станами, які можна лікувати сполуками винаходу, є астма, риніт і інші хвороби, в яких має місце підвищений рівень PGD<sub>2</sub> або його метаболітів. Бажано використовувати сполуки винаходу для лікування астми або риніту.

Згідно з іншим аспектом, винахід включає застосування сполуки формули (I)/(IA) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, визначені вище, у виготовленні медикаменту для використання у терапії.

Винахід, крім того, стосується комбінованих терапій, в яких сполуку формули (I)/(IA) або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або естер, здатний до гідролізу *in vivo*, або фармацевтичну композицію або рецептуру, що містить сполуку формули (I)/(IA) одночасно або у певній послідовності, або як комбінований препарат, вводять пацієнту разом з іншим терапевтичним агентом або з агентами для лікування одного або більше перелічених станів.

Зокрема, для лікування запальних хвороб ревматоїдного артриту, псоріазу, запальної кишкової хвороби, COPD, астми і алергічного риніту сполуки винаходу можна комбінувати з агентами, наприклад, інгібіторами фактора альфа некрозу пухлини (TNF- $\alpha$ ), наприклад, анти-TNF моноклональними антитілами (наприклад, Remicade, CDP-870 і адапимабам, молекулами імуніглобуліну рецептора TNF (наприклад, Enbrel); неселективні інгібітори циклооксигенази (COX)-1/COX-2 з локальним або системним введенням (наприклад, піроксикам, дик-лофенак, пропіонової кислоти, наприклад, напроксен, флупіпрофен, фенпрофен, кетопрофен і ібупрофен, фенамати, наприклад, міфенамова кислота, індометацин, суліндак, азапро-пазон, піразолони, наприклад, фенілбутазон, саліцилати, наприклад, аспірин), інгібітори COX-2 (наприклад, мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, лумарооксиб, па-рекоксиб і еторікоксиб); глюкокортикостероїди (з локальним, пероральним, внутрішньом'язовим, внутрішньовенним або інтраартикулярним введенням); метотрексат, лефуномід; гід-роксипорохін, d-пеніциламін, аурафонін або інші парентеральні або пероральні препарати золота.

Винахід також стосується комбінації сполуки винаходу з інгібітором біосинтезу лейко-трієну, інгібітором 5-ліпоксигенази (5-LO) або антагоністом протеїну активування 5-ліпоксигенази (FLAP), наприклад, цілейтоном; ABT-761; фінлейтоном; тепоксаліном; Abbott-79175; Abbott-85761;

N-(5-заміщений)-тіофен-2-алкілсульфонатамідами; 2,6-ди-трет-бутилфенол гідрозонами; метокситетрагідропіранами, наприклад, Zeneca ZD-2138; сполуками SB-210661; заміщеними піридинілом 2-ціанонафтаїновими сполуками, наприклад, L-739,010; 2-ціанохіноліновими сполуками, наприклад, L-746,530; індоловими і хіноліновими сполуками, наприклад, МК-

591, МК-886, і BAYx 1005.

Винахід також включає комбінації сполуки винаходу з антагоністом рецептора для лейкотрієнів (LT)B<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> і LTE<sub>4</sub>, вибраних з групи, яку складають фенотіадин-3-Is, наприклад, L-651,392; амідіносполуками, наприклад, CGS-25019с; бензоксаламінами, наприклад, онтазолостом; бензолкарбоксимідамідами, наприклад, BUL 284/260; і з такими сполуками, як, наприклад, зафірлукаст, аблукаст, монтелукаст, пранлукаст, верлукаст (МК-679), RG-12525, Ro-245913, іралукаст (CGP 45715A) і BAY x 7195.

Винахід також стосується комбінації сполуки винаходу з інгібітором фосфодіестерази (PDE), наприклад, метилксантінами, включаючи теофілін і амінофілін; і селективними інгібіторами ізоензиму PDE, включаючи інгібітори PDE4, інгібітори ізоформи PDE4D і інгібітори PDE5.

Винахід, крім того, стосується комбінації сполуки винаходу з антагоністами рецептора гістаміну типу 1, наприклад, цетиризином, лоратадином, деслоратадином, фексофенадином, акривастином, терфенадином, астемізолом, азеластином, левокабастином, хлорфеніраміном, прометазином, циклізином і мізоластином з пероральним, локальними або парентеральним введенням.

Винахід також стосується комбінації сполуки винаходу з антагоністом рецептора гістаміну типу 2.

Винахід також стосується комбінації сполуки винаходу з антагоністом рецептора гістаміну типу 4.

Винахід, крім того, стосується комбінації сполуки винаходу з симпатоміметичного вазо-констрикторним агентом агоніста рецептора адленорецептора альфа-1/альфа-2, наприклад, пропілгекседрином, фенілефрином, фенілпропаноламіном, ефедрином, псевдоефедрином, нафазолінгідрохлоридом, оксиметазолінгідрохлоридом, тетрагідрозолінгідрохлоридом, ксилосиметазолінгідрохлорид, трамазолінгідрохлорид і етилнорепінефрингідрохлоридом.

Винахід також стосується комбінації сполуки винаходу з антихолінергічними агентами, включаючи антагоністи рецептора мускарину ( M1, M2 і M3), наприклад, атропін, піосцин, глі-копіролат, іпратропіумбромід, тіопропіумбромід, окситропіумбромід; пірензепін і телензепін.

Винахід включає також комбінацію сполуки винаходу з агоністом бета-адренорецептора (включаючи бета-рецептор субтипів 1-4), наприклад, ізопреналіном, салбутамолом, формотеролом, сальматеролом, тетрабуталіном, орсипреналіном, бітолтеролмезилатом і пірбутеролом.

Винахід також стосується комбінації сполуки винаходу з хромоном, включаючи хромоглікат і недохроміл натрію.

Крім того, винахід стосується комбінації сполуки винаходу з міметиком інсуліноподібного фактора росту типу I (IGF-1).

Винахід також стосується комбінації сполуки винаходу з інгальційними глюкокортикоїдами, наприклад, флунізолідом, триамцинолонацетонідом, беклометазондипропіонатом, будесонідом, флутиказономпропіонатом, циклесонідом і мометазонфуроатом.

Винахід також включає комбінацію сполуки винаходу з інгібітором матричної метало-протеази (MMP), тобто стромелізінами, колагеназами і желатиназами, а також з агреганазою; зокрема колагеназою-1 (MMP-1), колагеназою-2 (MMP-8), колагеназою-3 (MMP-13), стромелізином-1 (MMP-3), стромелізином-2 (MMP-10) і стромелізином-3 (MMP-11) і MMP-9 і MMP-12.

Винахід стосується також комбінації сполуки винаходу з модуляторами функції рецептора хемокіну, наприклад, антагоністів CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 і CCR11 (для родини C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 і CXCR5 (для родини C-x-C) і CX<sub>3</sub>CR1 для родини C-X<sub>3</sub>-C.

Крім того, винахід стосується комбінації сполуки винаходу з цитокіном або модулятором функції цитокіну, включаючи альфа-, бета-, і гамма-інтерферон; інтерлейкінами (IL), включаючи IL1-15 і антагоністами або інгібіторами інтерлейкіну, включаючи агенти, які діють на сигнальні шляхи цитокіну.

Винахід також включає комбінацію сполуки винаходу з імуноглобуліном (I g) або препаратом з Ig або антагоністом або антитілом, що модулюють функцію I g, наприклад, анти-IdE (омалізумабом).

Винахід, крім того, стосується комбінації сполуки винаходу з іншими системними або локальними антизапальними агентами, включаючи талідомід і його похідні, ретиноїдами, ди-транолом і кальціпотріолом.

Винахід також стосується комбінації сполуки винаходу з антибактеріальним агентом, включаючи похідні пеніциліну, тетрацикліні, макроліди, бета-лактами, флуорхінолони і інгальційні аміноглікозиди; і антивірусними агентами, включаючи ацикловір, фамцикловір, валацикловір, ганцикловір, цидофос; амантадин, примантадин; рибавірин; занамавір і осель-тамавір; інгібіторами протеази, наприклад, індинавір, нельфінавір, ритонавір і сакінавір; інгібіторами зворотної транскриптази нуклеозиду, наприклад, диданозином, ламівудиним, ставудиним, зальцитабіном, зидовудиним; інгібіторами нуклеозидної зворотної транскриптази, наприклад, невірапіном, ефавірэнцом.

Винахід також включає комбінації сполуки винаходу з серцево-судинними агентами, наприклад, блокерами каналу кальцію, блокерами бета-адренорецептора, інгібіторами ензиму перетворення ангіотензину (ACE), антагоністами рецептора ангіотензину-2; ліпідознижуючими агентами, наприклад, статином і фібратами; модуляторами морфології кров'яних клітин, наприклад, пентоксифуліном; тромболітиками, і антикоагулянтами, включаючи інгібітори агрегування тромбоцитів.

Винахід стосується також комбінації сполуки винаходу з ЦНС-агентами, наприклад, антидепресантами (наприклад, сертраліном), анти-паркінсонними ліками (наприклад, де-пренілом, L-dopa, Requip, Mirapex, інгібіторами MAOB, зокрема, селегіном і разагіліном, інгібіторами ссрP, наприклад, Tasmag, інгібіторами A-2, інгібіторами реабсорбції допаміну, антагоністами NMDA, агоністами нікотину, агоністами допаміну і інгібіторами синтази нейронного нітрооксиду) і анти-альцгеймерними ліками, наприклад, донепециломі, такином, інгібіторами COX-2, пропентофіліном або метрифонатом.

Винахід, крім того, включає комбінацію сполуки винаходу з агентами для лікування гострого і хронічного болю, включаючи анальгетики центральної і периферійної дії, наприклад, аналоги і похідні опіоїда, карбамазепін, фенітоїн, вальпроат натрію, амітриптилін і інші антидепресанти і нестероїдні анти-запальні агенти.

Винахід стосується, крім того, комбінації сполуки винаходу з анестетиками, наприклад, лігнокаїном парентерального або локального застосування.

Винахід також стосується комбінації сполуки винаходу з (i) інгібіторами триптази; (ii) антагоністами фактора активації тромбоцитів (PAF); (iii) інгібіторами ензиму кон-

версії інтер-лейкіну (ICE); (iv) інгібіторами IMPDH; (v) інгібіторами адресії молекул, включаючи антагоністи VLA-4; (vi) катепсинами; (vii) інгібіторами кінази MAP; (viii) інгібіторами фосфатної дегідрогенази глюкози-6; (ix) антагоністами рецептора кінін-B.subl. і -B.sub2.; (x) антиподагричними агентами, наприклад, колхіцином; (xi) інгібіторами оксидази ксантину, наприклад, алопуринолом; (xii) урикозуричними агентами, наприклад, пробеніцидом, сульфінпіразоном і бензо-бромароном; (xiii) сокогонними гормоном росту; (xiv) трансформуючим фактором росту (TGF $\alpha$ ); (xv) тромбоцитним фактором росту (PDGF); (xvi) фактором росту фібробласту, основним фактором росту фібробласту (bFGF); (xvii) фактором стимуляції колонії гранулоцитних макрофагів (GM-CSF); (xviii) капсациновим кремом; (xix) антагоністами рецептора Tachykinin NK.subl. і NK.sub3., вибраними з групи, яку складають NKP-608C; SB-233412 (тальнетант); і D-4418; (xx) інгібіторами еластази, вибраними з групи, яку складають UT-77 і ZD-0892; (xxi) інгібіторами ензиму конверсії TNF (TACE); (xxii) інгібіторами синтезу індукованого нітрооксиду (iNOS) або (xxiii) молекулами гомологічного рецептора хамоатрактанта, експресованих на клітинах TH2, антагоністами (CRT2); (xxiv) інгібіторами P38.

Сполуки винаходу можуть також бути використані у комбінації з анти-остеопорозними агентами, включаючи гормональні агенти, наприклад, ралоксифен, і біфосфонатами, наприклад, алендронатом.

Сполуки винаходу можуть також бути використані у комбінації з існуючими терапевтичними агентами для лікування остеоартриту. Придатні агенти для комбінації включають стандартні нестероїдні антизапальні агенти (NSAID), наприклад, піроксикам, диклофенак, пропіонієві кислоти, наприклад, напроксен, флубіпрофен, фенпрофен, кетопрофен і ібупрофен, фенамати, наприклад, міфенамова кислота, індометацин, суліндак, азапропазон, піразолони, наприклад, фенілбутазон, саліцилати, наприклад, аспірин), інгібітори COX-2, наприклад, мелоксикам, цефекоксид, рофекоксид, вальдедоксид, лумароксид, парекоксид і еторикоксид, альгезики і інтраартикулярні терапії, наприклад, кортикостероїди і похідні галауронової кислоти і живильні добавки, наприклад, глюкозамін.

Сполуки винаходу придатні для використання у комбінації з існуючими терапевтичними агентами для лікування раку. Придатні агенти для такої комбінації включають:

(i) антипроліферативні/антинеопластичні ліки і їх комбінації, згідно з їх використанням у медичній онкології, наприклад, алкілювальні агенти (наприклад, цисплатин, карбоплатин, циклофосфамід, нітрогенна гірчиця, мельфалан, хлорамбуцил, бісульфан і нітрозомочевини); антиметаболіти (наприклад, антифолати, наприклад, флуорпіримідини, зокрема, 5-флуорурацил і тегафур, ральтитрексед, метотрексат, цитозинарабінозид, гідроксимочевина, гемцитабін і паклітаксел; антипухлинні антибіотики (наприклад, антрацикліни, зокрема, адриаміцин, блеомицин, доксорубіцин, дауномицин, епірубіцин, ідарабіцин, мітоміцин-С, дактиномицин і мітраміцин); антимітотичні агенти (наприклад, алкалоїди барвінка, зокрема, вінкристин, вінбластин, віндезин і вінорелбін, і таксоїди, зокрема, таксол і таксотер); і інгібітори топоізомераз (наприклад, епіподофілотоксини, зокрема, етопозид і теніпозид, амсакрин, топотекан і камптецидин);

(ii) цитобластичні агенти, наприклад, антиестрогени (наприклад, тамоксифен, торомі-фен, ралоксифен, дролоксифен і йодоксифен), знижуючі регулятори рецептора

естрогену (наприклад, фульвестрант), антиандрогени (наприклад, бікалутамід, флутамід, нілутамід і ацетат ципротерону), антагоністи LHRH або агоністи LHRH (наприклад, гозерелін, лейпро-релін і бізурелін), прогестогени (наприклад, ацетат мегестролу), інібітори ароматази (наприклад, анастрозол, летрозол, воразол і екземестан) і інібітори 5 $\alpha$ -редуктази, наприклад, фінастерид;

(iii) агенти, що інгібують інвазію ракових клітин (наприклад, інгібітори металопротеїнази, зокрема, матрикстат, і інгібітори рецепторної функції активатора плазміногену); (iv) інгібітори функції фактора росту, наприклад, фактора росту антиглі, фактора росту рецептора антиглі (наприклад, анти-erb2 антиглічний трастузумаб і анти-erb1 антиглічний цетуксимаб [C225]), інгібітори трансферази фарнезилу, інгібітори кінази тирозину і інгібітори кінази серин/треоніну, наприклад, інгібітори родини епідермального фактора росту (наприклад, інгібітори кінази родини тирозину EGFR, наприклад, N-(3-хлор-4-флуорфеніл)-7-метокси-6-(3-морфолілпропокси)кумазолін-4-амін (гефітініб, AZD1839), N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксметокси)хіназолін-4-амін (ерлотиніб, OS1-774) і 6-акриламід-N-(3-хлор-4-флуорфеніл)-7-(3-морфолілпропокси)-хіназолін-4-амін (C11033)), наприклад, інгібітори родини фактора росту тромбоцитів, зокрема, інгібітори родини фактора росту гепатоцитів;

(V) антиангіогенні агенти, наприклад, ті, що інгібують дію васкулярноендотеліального фактора росту, (наприклад, антиглі бевацизумаб проти васкулярноендотеліального фактора росту, сполуки, наприклад, описані у міжнародних заявках WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 і WO 98/13354) і сполуки, що діють за іншими механізмами (наприклад, ліномід, інгібітори функції інтегрину  $\alpha\text{v}\beta3$  і ангіостатин);

(vi) судинні пошкоджуючі агенти, наприклад, комбрестатин A4 і сполуки, описані у міжнародних заявках WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 і WO 02/08213;

(vii) антисенсибілізуючі терапії, наприклад, спрямовані проти хвороб, перелічених вище, наприклад, ISiS 2503;

(viii) методи генної терапії, включаючи, наприклад, методи заміни аберантних генів, наприклад, аберантного p53 або аберантного BRCA1 або BRCA2, GDEPT (спрямована не ген ензимна терапія), наприклад, з використанням деамінази цитозину, кінази тидину або бактеріального ензиму нітроредуктази, і методи підвищення толерантності пацієнта до хемотерапії або радіотерапії, наприклад, генна терапія для підвищення стійкості до ліків; і

(ix) методи імунотерапії, включаючи, методи ex-vivo і in-vivo підвищення імуногенності пухлинних клітин пацієнта, наприклад, трансфекція цитокінами, наприклад, інтерлейкіном 2, інтерлейкіном 4 або фактором стимуляції колонії гранулоцитних макрофагів, методи зниження енергії T-клітин, методи використання трансфєкованих імунних клітин, наприклад, транс-фєкованих цитокіном дендритних клітин, метод використання трансфєкованих цитокіном пухлинних тканинних ліній і методи використання анти-ідіотипних антиглі.

Згідно з іншим аспектом, винахід включає застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, визначених вище, у виготовленні медикаменту для лікування людських хвороб або станів, в яких сприятливою є модуляція активності рецептора CRT2.

Уданому описі термін "терапія" також включає "профілактику", якщо не зазначено інше. Терміни "терапевтичний" і "терапевтично" слід інтерпретувати відповідно.

Винахід також включає спосіб лікування хвороб, опосередкованих PGD2 його метаболітами, в яких простаноїд зв'язується з його рецептором (зокрема, рецептором CRTh2), який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, сольовату або проліків, визначених вище.

Винахід включає також спосіб лікування запальної хвороби, зокрема, споріазу, у пацієнта, що страждає від нього або ризикує захворіти зазначеною хворобою, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольовату, визначених вище.

Для описаного вище терапевтичного застосування, дози введення пацієнту є різними і залежать від сполуки, що використовується, способу введення, бажаного лікування і діагностованого розладу.

Сполука формули (I), її проліки і фармацевтично прийнятні солі і сольвати можна використовувати як такі, але звичайно їх вводять пацієнту у формі фармацевтичної композиції, в якій сполука формули (I)/сіль/сольват (активний інгредієнт) знаходиться у суміші з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм. Залежно від способу введення, фармацевтична композиція, бажано, включає від 0,05% до 99%, більше бажано, від 0,05% до 80%, краще від 0,10% до 70% і найкраще від 0,10% до 50% (за масою, від повної маси композиції) активного інгредієнта.

Отже, винахід включає фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, або сольват, визначені вище, разом з фармацевтично прийнятними ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Фармацевтичні композиції можна вводити пацієнту локально (наприклад, у легені і/або дихальні шляхи або у шкіру) у формі розчинів, суспензій, гептафлуоралканових аерозолів і сухих порошкових рецептур; або системно, наприклад, пероральним введенням у формі таблеток, капсул, сиропів, порошоків або гранул, або парентеральним введенням у формі розчинів або суспензій, або підшкірним введенням або ректальним введенням у формі супозиторіїв або трансдермально. Сполуку винаходу бажано вводити перорально.

Винахід ілюструється наведеними далі необмежуваними прикладами, в яких, якщо не зумовлено інше:

(i) дані  $^1\text{H}$  ЯМР наведені у формі дельта-значень для головних діагностичних протонів у 1/млн відносно тетраметилсилану (TMS) як внутрішнього стандарту;

(ii) мас-спектр (MS): взагалі лише іони, які вказують первісну масу, і, якщо не зумовлено інше, наведена маса іону є масою позитивного іону -  $(\text{M}+\text{H})^+$ ;

(iii) цільові сполуки прикладів і методи поименовані згідно з ACD/name (версія 6,0) від Advanced Chemical Development Inc, Canada;

(iv) якщо не зумовлено інше, зворотно-фазову ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія) проводять, використовуючи зворотно-фазову силікатну колонку Symmetry, Nova-Pak або Ex-Terra;

(v) розчинники видаляють сушінням над  $\text{MgSO}_4$  або  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ;

(vi) кінцеві сполуки приготавляють як вільні кислоти або придатні солі, наприклад, натрієві;

(vii) аббревіатури:

EtOAc Етилацетат

ДХМ Дихлорметан

NMP N-метилпіролідін

ДМФ N,N-диметилформамід

ТГФ тетрагідрофуран

mcpba 3-хлорпероксибензойна кислота (Aldrich, макс. 77%)

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cb}$

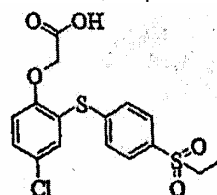
[1,1-

біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), комплекс з ДХМ

RT кімнатна температура.

Приклад 1

[4-хлор-2-[[4-(етилсульфоніл)феніл]тіо]феноксид]оцтова кислота, натрієва сіль



(i) 5-хлор-2-метокси-бензолтіол

Трифенілфосфін (11,4 г) додають порціями з перемішуванням до 5-хлор-2-метоксибензолсульфонілхлориду (3,0 г) у ТГФ (30 мл). Додають воду (4 мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі 2 год., після чого реакцію, розбавляють водою (25 мл), потім 2М розчином гідроксиду натрію і промивають етером. Водний шар підкислюють 2М гідрохлорною кислотою і екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать і випарюють під зниженим тиском, вихід 3,1 г. MS: ESI (-ve) 173 (M-1)

(ii) 4-хлор-2-[[4-(етилсульфоніл)феніл]тіо]-1-метоксибензол. Карбонат калію (0,315 г) додають з перемішуванням до продукту операції (i) (0,4 г) і етил-(4-бромфеніл)-сульфонату (0,285 г) у NMP (10 мл) і суміш нагрівають при 90°C 1 год. Суміш розділяють між водою/етилацетатом, органіку відокремлюють, сушать, і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають хроматографією на кремнеземі з елюентом 25% етилацетат/ізоексан. Вихід 0,4 г.

$^1\text{H}$  ЯМР  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7,76-6,91 (7H, m); 3,81 (3H, s); 3,13-3,06 (2H, q); 1,30-1,22 (3H, t).

(iii) 4-хлор-2-[[4-(етилсульфоніл)феніл]тіо]-фенол. Розчин триброміду бору (1М у ДХМ, 2,3 мл) повільно додають з перемішуванням до продукту операції (ii) (0,4 г) у ДХМ (20 мл) при 0°C Через 0,5 год. додають ще 4 мл розчину триброміду бору і суміш перемішують 1 год. Реакцію гасять подрібненим льодом і розділяють між водою і ДХМ. Органіку відокремлюють, сушать і випарюють під зниженим тиском, вихід 0,3 г. MS: ESI (-ve) 327 (M-1)

(iv) [4-хлор-2-[[4-(етилсульфоніл)феніл]тіо]феноксид]оцтова кислота, 1,1-диметил-етиловий естер. Суміш продукту операції (iii) (0,3 г), третбутилбромацетат (0,15 мл) і карбонат калію (0,13 г) у ДМФ (20 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розділяють між водою і етилацетатом, органіку відокремлюють, сушать і випарюють під зниженим тиском. Вихід 0,55 г. MS: ESI (+ve) 460 (M+NH<sub>4</sub>).

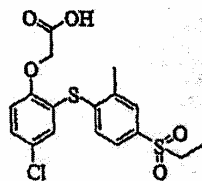
(v) [4-хлор-2-[[4-(етилсульфоніл)феніл]тіо]феноксид]оцтова кислота, натрієва сіль. Трифлуороцтову кислоту (10 мл) додають до розчину продукту операції (iv) (0,55 г) у ДХМ (10 мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш випарюють під зниженим тиском і залишок очищають зворотно-фазовою ВЕРХ.

Натрієву сіль отримують, використовуючи гідроксид натрію, вихід 0,21 г.

$^1\text{H}$  ЯМР DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7,74-7,71 (2H, гл); 7,49-6,90 (4H, m); 6,90-6,88 (1H, d); 4,16 (2H, s); 3,26-3,22 (2H, q); 1,11-1,06 (3H, t). MS: ESI (-ve) 385 (M-1).

Приклад 2

[4-хлор-2-[[4-(етилсульфоніл)-2-метилфеніл]тіо]фенокси]-оцтова кислота, натрієва сіль



(i) 1-бром-4-(етилтіо)-2-метилбензол. Бром (2,2 мл) додають до розчину 1-(етилтіо)-3-метилбензолу (6,6 г) в оцтовій кислоті (20 мл) при 0°C Суміш перемішують при кімнатній температурі 2 год., потім розчинник видаляють під зниженим тиском. Залишок очищають хроматографією на кремнеземі з елюентом ДХМ. Вихід 6,6 г. MS: APCl (+ve): 247/9 (M+1).

(ii) 1-бром-4-(етилсульфоніл)-2-метилбензол. 3-хлорпероксибензойну кислоту (чистота 70%, 11,8 г) додають до розчину продукту операції (i) (5 г) у ДХМ (60 мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 4 год. Суміш розділяють між ДХМ і водним розчином метабісульфіту натрію, органіку промивають водним розчином гідрокарбонату натрію, водою, сушать і випарюють під зниженим тиском. Вихід 5,73 г.

$^1\text{H}$  ЯМР CDCl $_3$ :  $\delta$  7,76-7,73 (2H, m); 7,58-7,56 (1H, m); 3,10 (2H, q); 2,49 (3H, s); 1,28 (3H, t).

(iii) 4-хлор-2-[[4-(етилсульфоніл)-2-метилфеніл]тіо]-1-метоксибензол. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (ii), використовуючи продукт операції (ii). Вихід 0,25 г.

$^1\text{H}$  ЯМР CDCl $_3$ :  $\delta$  7,70-6,9 (6H, m); 3,82 (3H, s); 3,13-3,06 (2H, q); 2,48 (3H, s); 1,30-1,22 (3H, t).

(iv) 4-хлор-2-[[4-(етилсульфоніл)-2-метилфеніл]тіо]фенол. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (iii), використовуючи продукт операції (iii). Вихід 0,3 г. MS: ESI (-ve) 341 (M-D-

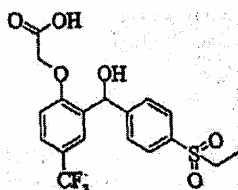
(v) [4-хлор-2-[[4-(етилсульфоніл)-2-метилфеніл]тіо]фенокси]-оцтова кислота, 1,1-диметилетилловий естер. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (iv), використовуючи продукт операції (iv). Вихід 0,5 г. MS: ESI (+ve) 474 (M+NH $_4$ ).

(vi) [4-хлор-2-[[4-(етилсульфоніл)-2-метилфеніл]тіо]сренокси]-оцтова кислота, натрієва сіль. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (v), використовуючи продукт операції (v). Вихід 0,225 г.

$^1\text{H}$  ЯМР DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7,73-7,72 (1H, d) 7,55-7,52 (1H, dd); 7,41-7,38 (1H, dd); 7,27-7,21 (2H, m); 6,89-6,87 (1H, d); 4,14 (2H, s); 3,27-3,22 (2H, q); 2,42 (3H, s); 1,10-1,07 (3H, t). MS: ESI (-ve) 399 (M-1).

Приклад 3

[2-[[4-(етилсульфоніл)феніл](гідрокси)метил]-4-(трифлуорметил)фенокси]-оцтова кислота



(i) Бензил 2-бром-4-(трифлуорметил)феніловий етер. Бензилбромід (21,4 мл) додають з перемішуванням до суміші 2-бром-4-трифлуорметилфенолу (46,4 г) і карбонату калію (39 г) у ДМФ (200 мл). Через 18 год. суміш розділяють між діетилетером і водою, органічний шар промивають водою, 2М розчином гідроксиду натрію, водою, сушать і розчинник випарюють під зниженим тиском. Вихід 58,7 г.

$^1\text{H}$  ЯМР CDCl $_3$ :  $\delta$  7,83 (1H, s); 7,51-7,32 (6H, m); 6,98 (1H, d); 5,21 (2H, s).

(ii) [2-(бензилокси)-5-(трифлуорметил)феніл][4-(етилтіо)феніл]метанол. Розчин бутіл-літію (1,6М у гексані, 1,03 мл) додають з перемішуванням до продукту операції (i) (0,5 г) у діетилетері (20 мл) при -78°C Через 1 год. додають 4-етилсульфанілбензальдегід (0,25 г) і перемішують ще 1 год. Реакцію гасять водою, екстрагують діетилетером і органічний шар сушать і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають хроматографією на кремнеземі з елюентом 50% діетилетер/ізогексан. Вихід 0,7 г.

$^1\text{H}$  ЯМР CDCl $_3$ :  $\delta$  7,36-7,13 (12H, m); 6,04-6,03 (1H, d); 5,05 (2H, s); 2,96-2,89 (2H, q); 2,64-2,62 (1H, d); 1,33-1,28 (3H, t). MS: ESI(+ve) 401 (M-OH).

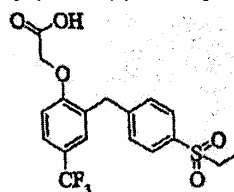
(iii) [2-(бензилокси)-5-(трифлуорметил)феніл][4-(етилсульфоніл)феніл]метанол. Цю сполуку отримують, як у прикладі 2, опер, (ii), використовуючи продукт операції (ii). Вихід 0,45 г. MS: ESI (+ve) 468 (M+NH $_4$ ).

(iv) 2-[[4-(етилсульфоніл)феніл](гідрокси)метил]-4-(трифлуорметил)фенол. Суміш продукту операції (iii) (0,225 г), 10% паладію на карбоні (0,05 г) в етанолі (20 мл) гідрогенують при 1 бар протягом 45 хвил. Після фільтрування розчинник випарюють під зниженим тиском. Вихід 0,22 г. MS: ESI (-ve) 359 (M-H).

(v) [2-[[4-(етилсульфоніл)феніл](гідрокси)метил]-4-(трифлуорметил)фенокси]-оцтова кислота. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (iv) і (v), використовуючи продукт операції (iv). Вихід 0,045 г.

$^1\text{H}$  ЯМР DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7,80-7,52 (6H, m); 7,07-7,04 (1H, d); 6,12 (1H, s); 4,46 (2H, s); 3,41 (1H, bm); 3,27-3,20 (2H, q); 1,09-1,04 (3H, t). MS: ESI (+ve) 436 (M+NH $_4$ ).

[2-[[4-(етилсульфоніл)бензил]-4-(трифлуорметил)фенокси]-оцтова кислота



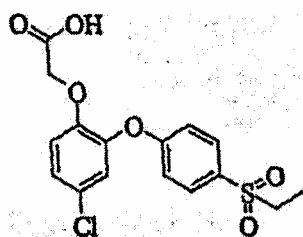
(i) 2-[[4-(етилсульфоніл)бензил]-4-(трифлуорметил)фенол. Суміш продукту прикладу 3, опер, (iii) (0,225 г), 10% паладію на карбоні (0,05 г) і оцтову кислоту (2 краплі) в етанолі (20 мл) гідрогенують при 3 бар протягом 2 год., потім при 5 бар ще 5 год. Після фільтрування розчинник випарюють під зниженим тиском. Вихід 0,16 г. MS: ESI (-ve) 343 (M-H).

(ii) [2-[[4-(етилсульфоніл)бензил]-4-(трифлуорметил)фенокси]-оцтова кислота. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (iv) і (v), використовуючи продукт операції (i). Вихід 0,11 г.

$^1\text{H}$  ЯМР DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7,75-7,46 (6H, гл); 6,92-6,89 (1H, d); 4,21 (2H, s); 4,10 (2H, s); 3,31-3,19 (2H, q); 1,09-1,04 (3H, t). MS: ESI (-ve) 401 (M-H). Приклад 5

[4-хлор-2-[[4-(етилсульфоніл)фенокси]фенокси]-оцтова кислота, натрієва сіль





(i) (4-хлор-2-метоксифенокси)-оцтова кислота, етиловий естер. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (iv), використовуючи етилбромацетат і 4-хлор-2-метоксифенол. Вихід 2,7 г.

$^1\text{H}$  ЯМР  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  6,88-6,74 (3H, m); 4,64 (2H, s); 4,29-4,21 (2H, q); 3,88-3,87 (3H, s); 1,30-1,20 (3H, t).

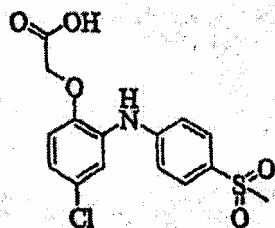
(ii) (4-хлор-2-гідроксифенокси)-оцтова кислота. Суміш продукту операції (i) (2,7 г) у 48%-му водному гідроброміді (30 мл) підігрівують під зворотним холодильником протягом 2 год. Розчинник випарюють, залишок промивають водою і сушать, вихід 1,7 г.  $^1\text{H}$  ЯМР  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta$  6,89-6,72 (3H, m); 4,66 (2H, m); 3,79 (1H, s).

(iii) [4-хлор-2-[4-(етилсульфоніл)фенокси]фенокси]-оцтова кислота, натрієва сіль. Карбонат цезію (0,2 г) додають з перемішуванням до суміші продукту операції (ii) (0,3 г), етил-(4-бром-феніл)-сульфонату (0,37 г) і йодиду міді (5 моль%) у NMP (20 мл) і суміш нагрівають при  $170^\circ\text{C}$  (масляна баня) 10 год. Суміш гасять 1M розчином гідроксиду натрію і екстрагують етилацетатом. Водний шар підкислюють гідрохлорною кислотою і екстрагують етилацетатом. Органічний екстракт сушать і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, натрієву сіль утворюють, використовуючи гідроксид натрію. Вихід 0,068 г.

$^1\text{H}$  ЯМР  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta$  7,81-6,91 (7H, m); 4,06 (2H, s); 3,26-3,21 (2H, q); 1,11-1,08 (3H, t). MS: ESI (-ve) 369 (M-1).

#### Приклад 6

[4-хлор-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]аміно]фенокси]-оцтова кислота



(i) (4-хлор-2-нітрофенокси)-оцтова кислота, етиловий естер. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (iv), використовуючи етилбромацетат і 4-хлор-2-нітрофенол. Вихід 1,4 г.

(ii) 6-хлор-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он. Порошок заліза (1,4 г) додають до розчину продукту операції (i) (1,4 г) в оцтовій кислоті (30 мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі 1 год. Суміш фільтрують і фільтрат випарюють під зниженим тиском. Вихід 0,44 г.

$^1\text{H}$  ЯМР  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta$  8,43 (1H, m); 6,92-6,81 (3H, m); 4,61 (2H, s).

(iii) [4-хлор-2-[4-(метилсульфоніл)феніл]аміно]фенокси]-оцтова кислота. Карбонат калію (0,265 г) додають до розчину продукту операції (ii) (0,44 г) і 4-флуорфенілметилсульфонату (0,331 г) у NMP (20 мл) і суміш нагрівають при  $120^\circ\text{C}$  15 год.

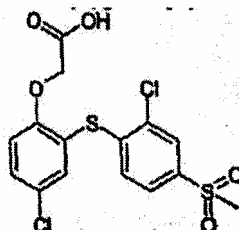
Реакцію розбавляють водою і екстрагують етилаце-

татом, органіку сушать і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, вихід 0,096 г.

$^1\text{H}$  ЯМР  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta$  11,33 (1H, s); 7,72-7,69 (2H, d); 7,31-7,30 (1H, m); 7,20-7,00 (3H, m); 6,92-6,89 (1H, d); 4,14 (2H, s); 3,11 (3H, s). MS: APCI (+ve) 356 (M+H).

#### Приклад 7

(4-хлор-2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]тіо)фенокси)-оцтова кислота



(i) 3-хлор-4-флуорфенілметилсульфід. Йодометан (1,15 мл) додають з перемішуванням до суміші 3-хлор-4-флуорбензолтіолу (3,0 г), карбонату калію (2,48 г) у ДМФ (20 мл) і залишають на ніч. Реакцію розбавляють водою і екстрагують діетилетером, органіку сушать і випарюють під зниженим тиском, вихід 4,3 г.

$^1\text{H}$  ЯМР:  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7,31-7,14 (2H, m), 7,13-7,03 (1H, m), 3,23-3,21 (3H, s).

(ii) 3-хлор-4-флуорфенілметилсульфонат. Цю сполуку отримують, як у прикладі 2, опер, (ii), використовуючи продукт операції (i). Вихід 3,8 г.

$^1\text{H}$  ЯМР:  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  8,06-8,03 (1H, m), 7,89-7,84 (1H, m), 7,38-7,32 (1H, m), 3,08 (3H, s).

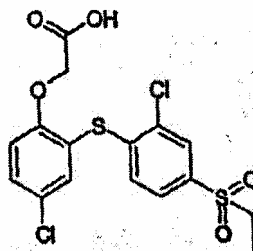
(iii) 4-хлор-2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]тіо)фенол. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (i)-(iii), використовуючи продукт операції (ii). MS: ESI (-ve) 347 (M-1).

(iv) (4-хлор-2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]тіо)ч $^1$ енокси)-оцтова кислота. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (iv)-(v), використовуючи продукт операції (iii). Вихід 0,158 г.

$^1\text{H}$  ЯМР:  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta$  13,12 (1H, bs), 7,997-7,99 (1H, m), 7,69-7,58 (3H, m), 7,18-6,97 (2H, d), 4,80 (2H, s), 3,24 (3H, s). MS: ESI (-ve) 406 (M-1).

#### Приклад 8

(4-хлор-2-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]тіо)фенокси)-оцтова кислота, натрієва сіль



(i) 3-хлор-4-флуорфенілметилсульфонат. Цю сполуку отримують, як у прикладі 7, опер. (i)-(ii), використовуючи йодетан.

$^1\text{H}$  ЯМР:  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  8,01-7,98 (1H, d), 7,84-7,79 (1H, m), 7,37-7,31 (1H, m), 3,17-3,09 (2H, q), 1,33-1,26 (3H, t).

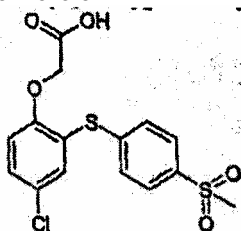
(ii) 4-хлор-2-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]тіо)фенол. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (i)-(iii), використовуючи продукт операції (i). MS: ESI (-ve) 362 (M-1).

(iii) (4-хлор-2-[[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]тіо]фенокси)-оцтова кислота, натрієва сіль. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер. (iv)-(v), використовуючи продукт операції (ii), вихід 0,19 г.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,90-7,89 (1H, d), 7,61-7,58 (1H, d), 7,53-7,49 (2H, m), 7,29-7,27 (1H, d), 6,95-6,92 (1H, d), 4,17 (2H<sub>s</sub> s), 3,34-3,30 (2H, m), 1,14-1,08 (3H, m). MS: ESI (-ve) 420(M-1).

Приклад 9

(4-хлор-2-[[4-(метилсульфоніл)феніл]тіо]фенокси)-оцтова кислота



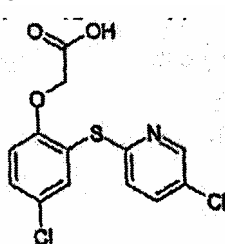
(i) 4-хлор-2-[[4-(метилсульфоніл)феніл]тіо]фенол. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер. (i)-(iii), використовуючи метил-(4-бром-феніл)сульфон, вихід 0,98 г. MS: ESI(-ve) 313(M-1).

(ii) трет-бутил (4-хлор-2-[[4-(метилсульфоніл)феніл]тіо]фенокси)ацетат. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер. (iv), використовуючи продукт операції (i), вихід 0,95 г. MS: ESI (+ve) 443(MtNH<sub>4</sub>).

(iii) (4-хлор-2-[[4-(метилсульфоніл)феніл]тіо]фенокси)оцтова кислота. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер. (v), використовуючи продукт операції (ii), вихід 0,165 г.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,80-7,77 (2H, m), 7,47-7,41 (3H, m), 7,38-7,37 (1H, d), 6,93-6,91 (1H, d), 4,27 (2H, s), 3,19 (3H, s). MS: ESI (-ve) 371 (M-1). Приклад 10

(4-хлор-2-[[5-хлорпіридин-2-іл]тіо]фенокси)-оцтова кислота

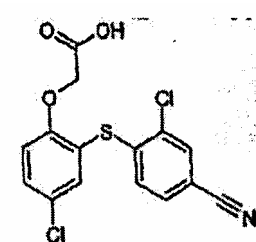


Цю сполуку отримують, як у прикладі 1.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,46-8,45 (1H, m), 7,76-7,73 (1H, d), 7,59-7,58 (1H, d), 7,52-7,50 (1H, d), 7,10-7,04 (2H, m), 4,74 (2H, s). MS: ESI(-ve) 329(M-1).

Приклад 11

(4-хлор-2-[[2-хлор-4-ціанофеніл]тіо]фенокси)-оцтова кислота



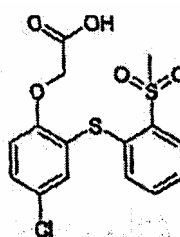
Цю сполуку отримують, як у прикладі 1.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,07 (1H, d), 7,62-7,57 (3H, m), 7,16-7,12 (1H, m), 6,90-6,87 (1H, d), 4,75 (2H, s). MS: ESI(-

ve) 353 (M-1).

Приклад 12

(4-хлор-2-[[2-(метилсульфоніл)феніл]тіо]фенокси)-оцтова кислота

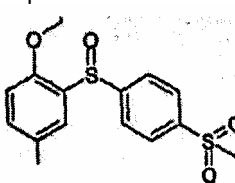


Цю сполуку отримують, як у прикладі 1.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 13,05 (1H, bs), 7,94-7,92 (1H, d), 7,60-7,42 (4H, m), 7,42-7,08 (2H, m), 4,67 (2H, s), 3,44 (3H, s). MS: ESI (-ve) 371 (M-1).

Приклад 13

(4-хлор-2-[[4-(метилсульфоніл)феніл]сульфініл]фенокси)-оцтова кислота, натрієва сіль



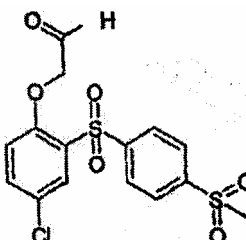
(i) трет-бутил (4-хлор-2-[[4-(метилсульфоніл)феніл]сульфініл]фенокси)-ацетат. 3-хлорпероксибензойну кислоту (чистота 70%, 0,2 г) додають до розчину продукту прикладу 9, опер. (ii), (0,35 г) у ДХМ (10 мл) і перемішують при 0°C протягом 1 год. Суміш розділяють між ДХМ і водним розчином метабісульфіту натрію, органіку промивають водним розчином гідрокарбонату натрію, водою, сушать і випарюють під зниженим тиском. Вихід 0,34 г. MS: APCI (-ve) 388 (M-тоет-б'їтил).

(ii) (4-хлор-2-[[4-(метилсульфоніл)феніл]сульфініл]фенокси)-оцтова кислота, натрієва сіль. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер. (v), використовуючи продукт операції (i), вихід 0,071 г.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,33-8,31 (2H, d), 8,01-7,99 (2H, d), 7,56-7,55 (1H, d), 7,45-7,42 (1H, d), 6,95-6,93 (1H, d), 4,30-4,22 (2H, q), 3,24 (3H, s). MS: APCI (+ve) 389(M+1).

Приклад 14

(4-хлор-2-[[4-(метилсульфоніл)феніл]сульфоніл]фенокси)-оцтова кислота



(i) трет-бутил (4-хлор-2-[[4-(метилсульфоніл)феніл]сульфоніл]фенокси)-ацетат. 3-хлорпероксибензойну кислоту (чистота 70%, 0,4 г) додають до розчину продукту прикладу 9, опер. (ii) (0,35 г) у ДХМ (10 мл) і перемішують при 0°C протягом 1 год. Суміш розділяють між ДХМ і водним розчином метабісульфіту натрію, органіку промивають водним розчином гідрокарбонату натрію, водою, сушать і випарюють під зниженим тиском. Вихід 0,34 г. MS: APCI (-ve) 388 (M-тоет-б'їтил).

рокарбонату натрію, водою, сушать і випарюють під зниженим тиском. Вихід 0,36 г.

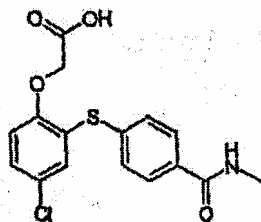
(ii) (4-хлор-2-[[4-(метилсульфоніл)феніл]сульфоніл]фенокси)-оцтова кислота. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (v), використовуючи продукт операції (i), вихід 0,108 г.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,35-8,32 (2H, d), 8,10-8,06 (2H, d), 7,96-7,95 (1H, d), 7,71-7,68 (1H, d), 7,08-7,06 (1H, d), 4,46 (2H, s), 3,27 (3H, s). MS: ESI (-ve) 403 (M-1).

Приклад 15

[4-хлор-2-[[4-

[(метиламіно)карбоніл]феніл]тіо]фенокси]-оцтова кислота



(i) етил 4-[(5-хлор-2-метоксифеніл)тіо]бензоат. Суміш продукту прикладу 1, опер, (i) (0,5 г), етил-4-флуорбензоату (0,32 мл), 25%-го (за масою) флуориду калію на алюмінії (1,25 г) і 18-краун-6 (8 мг) у DMSO (20 мл) нагрівають при 140°C протягом 4 год. Суміш охолоджують, розбавляють етилацетатом (100 мл), фільтрують і фільтрат промивають водою, розсоллом, сушать і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають хроматографією на кремнеземі з елюентом ДХМ/ізогексан (2:1), вихід 0,24 г. MS: ESI(+ve) 323 (M+1).

(ii) 4-[(5-хлор-2-метоксифеніл)тіо]бензойна кислота. Суміш продукту операції (i) (0,24 г), гідроксид літію (0,036 г) у метанолі (30 мл) і воді (5 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, потім підкислюють 2M гідрохлорною кислотою. Суміш екстрагують етилацетатом, органіку сушать і випарюють під зниженим тиском, вихід 0,23 г. MS: ESI (-ve) 293 (M-1).

(iii) 4-[(5-хлор-2-метоксифеніл)тіо]-N-метилбензамід. Суміш продукту операції (ii) (0,23 г), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодімідгідрохлориду (0,22 г), 1-гідроксибензотриазолу (0,15 г), N,N-діізопропілетиламіну (0,3 г) і метиламіну (2M у ТГФ, 0,78 мл) у ДМФ (10 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Додають воду і суміш екстрагують етилацетатом, органіку сушать і випарюють під зниженим тиском, вихід 0,24 г. MS: ESI (+ve) 308 (M+1).

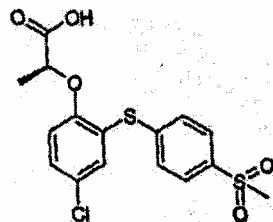
(iv) [4-хлор-2-[[4-[(метиламіно)карбоніл]феніл]тіо]фенокси]-оцтова кислота. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (iii)-(v), використовуючи продукт операції (iii), вихід 0,119 г.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 13,12 (1H, be), 8,47-8,46 (1H, m), 7,82-7,80 (2H, m), 7,40-7,34 (3H, m), 7,04-7,01 (2H, m), 4,78 (2H, v), 2,66 (3H, s). MS: ESI (-ve) 350 (M-1).

Приклад 16

(2S)-2-(4-хлор-2-[[4-

(метилсульфоніл)феніл]тіо]фенокси)-пропанова кислота



(i) трет-бутил (2S)-2-(4-хлор-2-[[4-(метилсульфоніл)феніл]тіо]фенокси)-пропаноат. Діізопропілазодикарбоксилат (0,19 мл) додають з перемішуванням до продукту прикладу 9, опер, (i) (0,3 г), трифенілфосфіну (0,25 г), R-трет-бутиллактату (0,14 г) у ТГФ (10 мл). Через 2 год. розчинник випарюють під зниженим тиском і залишок очищають хроматографією на кремнеземі з елюентом діетилетер/ізогексан (2:1), вихід 0,6 г. MS: ESI (+ve) 460 (M+NH<sub>4</sub>).

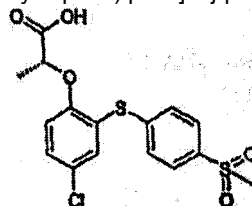
(ii) (2S)-2-(4-хлор-2-[[4-(метилсульфоніл)феніл]тіо]фенокси)-пропанова кислота. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (v), використовуючи продукт операції (i), вихід 0,15 г.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,82-7,80 (2H, m), 7,46-7,39 (4H, m), 6,95-6,93 (1H, d), 4,66-4,64 (1H, m), 3,18 (3H, S), 1,25-1,23 (3H, d). MS: ESI (-ve) 385 (M-1).

Приклад 17

(2R)-2-(4-хлор-2-[[4-

(метилсульфоніл)феніл]тіо]фенокси)-пропанова кислота



(i) Метил (2R)-2-(4-хлор-2-[[4-(метилсульфоніл)феніл]тіо]фенокси)-пропаноат. Цю сполуку отримують, як у прикладі 16, опер, (i), використовуючи S-метиллактат, вихід 0,35 г. MS: ESI(+ve)418(M+NH<sub>4</sub>).

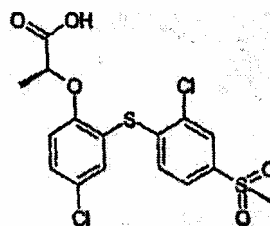
(ii) (2R)-2-(4-хлор-2-[[4-(метилсульфоніл)феніл]тіо]фенокси)-пропанова кислота. Цю сполуку отримують, як у прикладі 15, опер, (ii), використовуючи продукт операції (i), вихід 0,13 г.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,82-7,79 (2H, m), 7,47-7,40 (4H, m), 6,96-6,94 (1H, d), 4,70-4,67 (1H, q), 3,18 (3H, S), 1,26-1,12 (3H, d). MS: ESI(-ve) 385 (M-1).

Приклад 18

(2S)-2-(4-хлор-2-[[2-хлор-4-

(метилсульфоніл)феніл]тіо]фенокси)-пропанова кислота, натрієва сіль



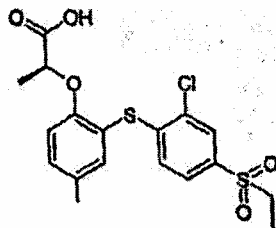
Цю сполуку отримують, як у прикладі 16, використовуючи продукт прикладу 7, опер, (iii), вихід 0,2 г.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,96-7,95 (1H, m), 7,67-7,63 (1H, m), 7,49-7,45 (2H, m), 7,35-7,32 (1H, m), 6,93-6,90 (1H, d), 4,27-4,20 (1H, q), 3,23 (3H, s), 1,17-1,06 (3H, d). MS: ESI (-ve) 419/421 (M-1).

Приклад 19

(2S)-2-(4-хлор-2-[[2-хлор-4-

<етилсульфоніл)феніл]тіо]фенокси)-пропанова кислота, натрієва сіль

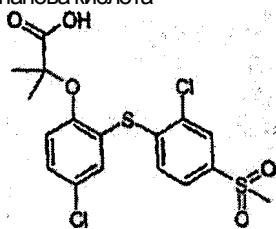


Цю сполуку отримують, як у прикладі 16, використовуючи продукт прикладу 8, опер. (ii), вихід 0,54 г.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,90-7,89 (1H, m), 7,62-7,47 (3H<sub>5</sub> т), 7,30-7,28 (1H, d), 6,95-6,92 (1H, d), 4,35-4,32 (1H, q), 3,39-3,29 (2H, q), 1,13-1,05 (6H, d+t). MS: ESI (-ve) 433 (M-1).

Приклад 20

2-(4-хлор-2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенілтіо]фенокси]-2-метилпропанова кислота

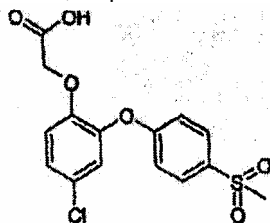


Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер. (iv), використовуючи продукт прикладу 7, опер. (iii) і трет-бутил-2-бромізобутірат, вихід 0,028 г.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,02-8,01 (1H, m), 7,73-7,69 (1H, m), 7,56-7,50 (2H, m), 7,12-6,95 (2H, d), 3,25 (3H, s), 1,33 (6H, s). MS: ESI(-ve) 433/435 (M-1).

Приклад 21

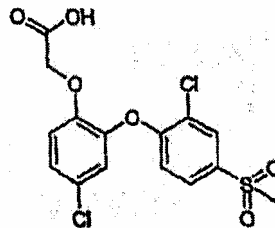
{4-хлор-2-[4-(метилсульфоніл)фенокси]фенокси}-оцтова кислота, натрієва сіль



Суміш продукту прикладу 5, опер. (ii) (0,3 г), метил-(4-флуорфеніл)сульфонат (0,226 карбонат калію (0,18 г) у NMP (20 мл) нагрівають при 160°C протягом 2 год. Суміш розділяють між етилацетатом і 2M гідрохлорною кислотою, органіку відокремлюють, сушать і випарки під зниженим тиском. Залишок очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, натрієву сіль утворюють з гідроксиду натрію. Вихід 0,103 г. <sup>1</sup>H ЯМР DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,85-7,80 (1H, d), 7,25-7,14 (5H, d), 6,95-6,91 (1H, d), 4,10 (2H, s), 3,17 (3H, s). MS: ESI(-ve) 355 (M-1).

Приклад 22

{4-хлор-2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]фенокси}-оцтова кислота, натрієва сіль

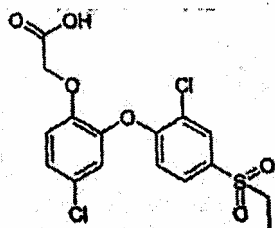


Цю сполуку отримують, як у прикладі 21, використовуючи продукт прикладу 5, опер. i прикладу 7, опер. (ii), вихід 0,132 г.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,05-8,04 (1H, m), 7,73-7,71 (1H, m), 7,28-7,25 (2H, m), 7,18-7 (1H, m), 6,96-6,94 (1H, m), 4,11 (2H, s), 3,24 (3H, s). MS: ESI (-ve) 389 (M-1).

Приклад 23

{4-хлор-2-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)фенокси]фенокси}-оцтова кислота

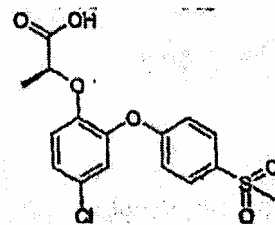


Цю сполуку отримують, як у прикладі 21, використовуючи продукт прикладу 5, опер. (ii), i прикладу 8, опер. (i), вихід 0,296 г.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,00-7,99 (1H, d), 7,72-7,68 (1H, m), 7,34-7,32 (2H, m), 7,07-7,04 (d), 4,41 (2H, S), 3,39-3,29 (2H, q), 1,15-1,07 (3H, t). MS: ESI (-ve) 403/405 (M-1).

Приклад 24

(2S)-2-{4-хлор-2-[4-(метилсульфоніл)фенокси]фенокси}-пропанова кислота, натрієва сіль



(i)

4-хлор-1-метокси-2-[4-(метилсульфоніл)фенокси]бензол. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер. (ii), використовуючи 5-хлор-2-метоксифенол, вихід 0,35 г. <sup>1</sup>H ЯМР: CDCl<sub>3</sub>: δ 7,88-7,85 (2H, d), 7,27-6,95 (5H, m), 3,78 (3H, s), 3,06-3,05 (3H, s).

(ii)

4-хлор-2-[4-(метилсульфоніл)фенокси]фенол. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер. (iii), використовуючи продукт операції (i), вихід 0,17 г. MS: APCI (-ve) 297 (M-1).

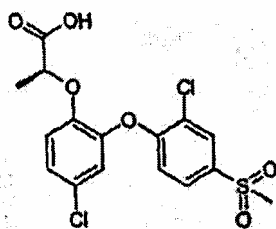
(iii)

(2S)-2-{4-хлор-2-[4-(метилсульфоніл)фенокси]фенокси}-пропанова кислота, натрієва сіль. Цю сполуку отримують, як у прикладі 16, використовуючи продукт операції (ii), вихід 0,063 г.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,85-7,80 (2H, m), 7,22-7,16 (4H, m), 6,93-6,90 (1H, d), 4,19-4,12 (1H, q), 3,14 (3H, S), 1,11-1,06 (3H, d). MS: ESI (-ve) 369 (M-1).

Приклад 25

(2S)-2-{4-хлор-2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]фенокси}-пропанова кислота



(i) 3-хлор-4-(5-хлор-2-метоксифенокси)фенілметилсульфонат. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (ii), використовуючи продукт прикладу 7, опер, (ii) і 5-хлор-2-метоксифенол. Вихід 4,0 г. MS: ESI (+ve) 363 (M+NH<sub>4</sub>).

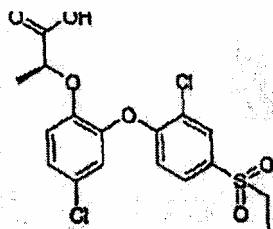
(ii) 4-хлор-2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]азенол. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (iii), використовуючи продукт операції (i). Вихід 3,0 г. MS: ESI (-ve) 331 (M-1).

(iii) (2S)-2-{4-хлор-2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]пропанова кислота. Цю сполуку отримують, як у прикладі 16, використовуючи продукт операції (ii). Вихід 0,206 г.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,09-8,08 (1H, m), 7,78-7,75 (1H, m), 7,39-7,32 (2H, m), 7,09-7,07 (1H, d), 7,00-6,98 (1H, d), 4,87480 (1H, q), 3,24 (3H, s), 1,25-1,15 (3H, d). MS: ESI (-ve) 403/405 (M-1).

Приклад 26

(2S)-2-{4-хлор-2-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)фенокси]фенокси}-пропанова кислота



(i) 4-хлор-2-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)фенокси]-1-метоксибензол. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (ii), використовуючи продукт прикладу 8, опер, (i), і 5-хлор-2-метоксифенол. Вихід 3,30 г. MS: ESI (+ve) 378 (M+NH<sub>4</sub>).

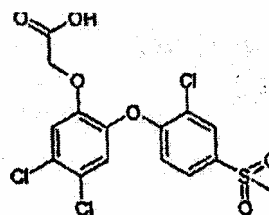
(ii) 4-хлор-2-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)фенокси]фенол. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (iii), використовуючи продукт операції (i). Вихід 3,10 г. ESI (-ve) 345 (M-1).

(iii) Метил (2S)-2-{4-хлор-2-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)фенокси]фенокси}пропаноат. Цю сполуку отримують, як у прикладі 16, опер, (i), використовуючи продукт операції (ii) і R-метиллактат. Вихід 2,30 г. MS: ESI (+ve) 435 (M+NH<sub>4</sub>).

(iv) (2S)-2-{4-хлор-2-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)фенокси]фенокси}-пропанова кислота. Суміш продукту операції (iii) (2,3 г) і гідроксид літію (0,303 г) у воді (10 мл) і ТГФ (10 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш розбавляють водою, екстрагують діетиловим етером, потім водний шар підкислюють 2М гідрохлорною кислотою і екстрагують етилацетатом. Етилацетатний шар сушать, випарюють під зниженим тиском і залишок очищують зворотно-фазовою ВЕРХ.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-CJ6: δ 7,99-7,67 (2H, m), 7,33-6,95 (4H, m), 4,36-4,34 (1H, q), 3,35-3,29 (2H, q), 1,25-1,15 (6H, m). MS: ESI (-ve) 417/419 (M-1).

Приклад 27  
{4,5-дихлор-2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]фенокси}-оцтова кислота

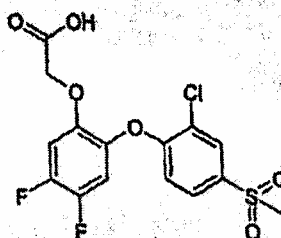


Суміш гідриду натрію (60%-на (за масою) дисп. в олії, 0,223 г) і 4,5-дихлоркатехол (1 г) у ДМФ (10 мл) перемішують при кімнатній температурі 15 хвил. Додають трет-бутилбромацетат (0,9 мл), перемішують при кімнатній температурі 2 год., потім додають карбонат калію (0,77 г) і продукт прикладу 7, опер, (ii), (0,7 г) і суміш нагрівають при 90°C протягом 14 год. Суміш розділяють між 2М розчином гідроксиду натрію і діетиловим етером, водний шар підкислюють 2М гідрохлорною кислотою і екстрагують етилацетатом. Етилацетатний шар сушать, випарюють під зниженим тиском і залишок очищують зворотно-фазовою ВЕРХ. Вихід 0,349 г.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,06-7,71 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,27-7,13 (2H, m), 4,32 (2H, s), 3,24 (3H, s). MS: ESI (-ve) 423/425 (M-1).

Приклад 28

{2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]-4,5-дифлуорфенокси}-оцтова кислота



(i) 4,5-дифлуор-2-метоксифенол. Тіометоксид натрію (0,4 г) додають до розчину 1,2-дифлуор-4,5-диметоксибензолу (1,0 г) у ДМФ (10 мл) при кімнатній температурі, потім нагрівають при 100°C 4 год., додають ще 0,8 г тіометоксиду натрію і суміш гріють ще 2 год. Суміш охолоджують, розділяють між етилацетатом і 2М гідрохлорною кислотою, органіку сушать і випарюють під зниженим тиском, вихід 1,05 г.

(ii) трет-бутил (4,5-дифлуор-2-метоксифенокси)ацетат. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (iv), використовуючи продукт операції (i), вихід 0,75 г.

<sup>1</sup>H ЯМР: CDCl<sub>3</sub>: δ 6,76-6,70 (2H, m), 4,51 (2H, s), 3,84 (3H, s), 1,48 (9H, s).

(iii) (4,5-дифлуор-2-гідроксифенокси)-оцтова кислота. Суміш продукту операції (ii) (0,75 г) і хлорид літію (0,345 г) у ДМФ (20 мл) нагрівають при 150°C 5 год., охолоджують і розділяють між етилацетатом і 2М гідрохлорною кислотою. Органіку сушать і випарюють під зниженим тиском, вихід 0,7 г.

(iv) {2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]-4,5-дифлуорфенокси}-оцтова кислота. Суміш гідриду натрію (60%-на (за масою) дисп. в олії, 0,275 г) і продукту операції (iii) (0,7 г) у ДМФ (10 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 15 хвил. Додають продукт прикладу 7, опер, (ii), (0,715 г) і суміш нагрівають при 85°C протя-

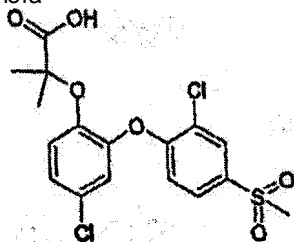
гом 15 год. Суміш розділяють між 2М розчином гідроксиду натрію і діети́лєтером, водний шар підкислюють 2М гідрохлорною кислотою і екстрагують етилацетатом. Етилацетатний шар сушать, випарюють під зниженим тиском і залишок очищають зворотно-фазовою ВЕРХ. Вихід 0,076 г.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,07 (1H, s), 7,76-7,73 (1H, m), 7,59-7,54 (1H, m), 7,43-7,38 (1H, m), 6,98-6,96 (1H, m), 4,69(2H, s), 3,24 (3H, s). MS: ESI (-ve) 391 (M-1).

Приклад 29

2-[4-хлор-2-[2-хлор-4-

(метилсульфоніл)фенокси]фенокси]-2-метил-пропанова кислота



(i) 2-(бензилокси)-4-хлорфенолсульфурідхлорид (0,965 мл) додають з перемішуванням до 2-(бензилокси)фенолу (2,0 г) у сухому толуолі (20 мл) при 0°C. Суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом ночі, потім охолоджують до 0°C, гасять льодом з водою і потім екстрагують етилацетатом. Органіку сушать, випарюють під зниженим тиском і залишок очищають хроматографією на кремнеземі з елюентом ДХМ/ізогексан (1:1). Вихід 1,5 г. MS: ESI (-ve) 233 (M-1).

(ii) 2-[2-(бензилокси)-4-хлорфенокси]-2-метил-пропанова кислота. Порошок гідроксиду натрію (0,253 г) додають з перемішуванням до суміші продукту операції (i) (1,5 г) і 1,1,1-трихлор-2-метилпропанолу (3,0 г) в ацетоні (40 мл) при 0°C. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 год. суміш охолоджують до 0°C і додають ще гідроксиду натрію (0,253 г). Після повторення у третій раз суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, потім гасять 2М гідрохлорною кислотою і екстрагують етилацетатом. Органіку сушать, випарюють під зниженим тиском і залишок очищають хроматографією на кремнеземі з елюентом діети́лєтер/ізогексан (1:1). Вихід 1,4 г.

(iii) 2-(4-хлор-2-гідроксифенокси)-2-метил-пропанова кислота. Суміш продукту операції (ii) (1,4 г) і 10% Pd/C (0,14 г) в етилацетаті (30 мл) гідрогенують при 2 бар протягом 3 год. потім фільтрують через брουνмілерит. Фільтрат випарюють під зниженим тиском, вихід 0,6 г. MS: ESI (-ve) 229 (M-1).

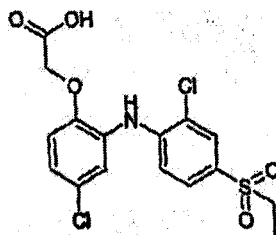
(iv) 2-[4-хлор-2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]фенокси]-(бенокси)-2-метил-пропанова кислота. Цю сполуку отримують, як у прикладі 28, опер. (iv), використовуючи продукт операції (iii). Вихід 0,039 г.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,08-8,07 (1H, s), 7,78-7,75 (1H, m), 7,39-7,39 (1H, m), 7,28-7,25 (1H, m), 7,06-6,98 (2H, m), 3,24 (3H, s), 1,22 (6H, s). MS: ESI (-ve) 417 (M-1).

Приклад 30

(4-хлор-2-[2-хлор-4-

{етилсульфоніл}феніл]аміно}фенокси)-оцтова кислота



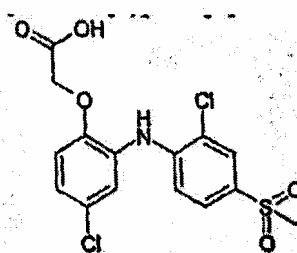
Суміш продукту прикладу 8, опер. (i), (0,21 г), 6-хлор-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он (0,15 г) і карбонат калію (0,23 г) у ДМФ підігрівують у мікрохвильовій печі (СЕМ, 50 Вт) при 120°C протягом 5 хвил. Суміш нагрівають при 140°C ще 5 хвил., охолоджують і розділяють між етилацетатом і 2М гідрохлорною кислотою. Органіку відокремлюють, промивають розсоллом, сушать і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, вихід 0,08 г.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,82 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,57 (1H, d), 7,33(1 H, s), 7,17 (1H, d), 7,10 (1H, d), 7,07 (1H, d), 4,51 (2H, s), 3,24 (2H, q), 1,10 (3H, t). MS: APCI (-ve) 402 (M-1).

Приклад 31

(4-хлор-2-[2-хлор-4-

(метилсульфоніл)феніл]аміно}фенокси)-оцтова кислота



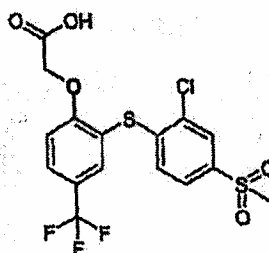
Цю сполуку отримують, як у прикладі 30, використовуючи продукт прикладу 7, опер. (ii). Вихід 1,54 г.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 13,14 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,61 (1H, d), 7,35(1 H, s), 7,22 (1H, d), 7,09 (1H, d), 6,99 (1H, d), 4,77 (2H, s), 3,18 (3H, s). MS: APCI (+ve) 391 (M+1).

Приклад 32

[2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]тіо]-4-

{трифлуорометил}фенокси]-оцтова кислота



(i) 2-(бензилокси)-5-(трифлуорометил)бензолтіол. Розчин бутиллітію (1,6М у гексані, 18,5 мл) додають краплями з перемішуванням до 2-(бензилокси)-5-трифлуорометилтіофенолу (7,0 г) у сухому діети́лєтері (40 мл) при -78°C. Через 40 хвил. додають сульфур (0,68 г), суміш перемішують при -78 С протягом 1 год., гасять розчином 2М NaOH і екстрагують діети́лєтером. Водний шар підкислюють, екстрагують етилацетатом, етилацетатний шар сушать і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають хроматографією на кремнеземі з елюентом діети́лєтер/ізогексан 1:6, вихід 4,40 г. MS: ESI (-ve) 283 (M-1).

(ii) 4-[2-(бензилокси)-5-(трифлуорометил)феніл]тіо]-3-

хлорфенілметил-сульфонат. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер. (ii), використовуючи продукт операції (i) і продукт прикладу 7, опер. (ii), вихід 0,43 г.

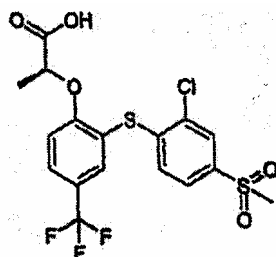
<sup>1</sup>H ЯМР: CDCl<sub>3</sub>: δ 7,89-6,81 (11H, m), 5,13 (2H, s), 3,00 (3H, s).

(iii) 2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]тіо]-4-(трифлуорметил)фенол. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер. (iii), використовуючи продукт операції (ii), вихід 0,22 г. MS: ESI (-ve) 381/383 (M-1).

(iv) [2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]тіо]-4-(трифлуорметил)фенокси]-оцтова кислота. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер. (iv-v), використовуючи продукт операції (iii), вихід 0,054 г.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,998-7,99 (1H, s), 7,90-7,88 (2H, m), 7,67-7,65 (1H, d), 7,28-7,26 (1H, d), 7,03-7,01 (1H, d), 4,77 (2H, s), 3,23 (3H, s). MS: ESI(-ve) 438 (M-1). Приклад 33

(2S)-2-[2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]тіо]-4-(трифлуорметил)фенокси]пропанова кислота, натрієва сіль

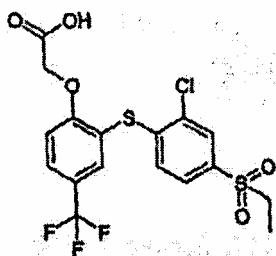


Цю сполуку отримують, як у прикладі 16, використовуючи продукт прикладу 32, опер. (iii).

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,97 (1H, s), 7,82-7,80 (2H, m), 7,66-7,65 (1H, m), 7,31-7,28 (1H, d), 7,10-7,07 (1H, d), 4,54-4,49 (1H, q), 2,99 (3H, s), 1,20-1,18 (3H, d). MS: ESI (-ve) 453 (M-1).

Приклад 34

[2-[[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]тіо]-4-(трифлуорметил)фенокси]-оцтова кислота, натрієва сіль

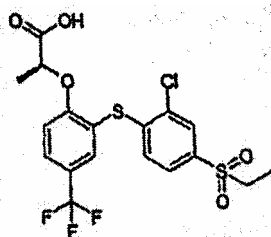


Цю сполуку отримують, як у прикладі 32, використовуючи продукт прикладу 8, опер. (iii).

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,90-7,81 (3H, m), 7,59-7,56 (1H, d), 7,30-7,27 (1H, d), 7,10-7,08 (1H, d), 4,27 (2H, s), 3,39-3,29 (2H, q), 1,10-1,07 (3H, t). MS: ESI(-ve) 453 (M-1).

Приклад 35

(2S)-2-[2-[[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]тіо]-4-(трифлуорметил)фенокси]пропанова кислота, натрієва сіль

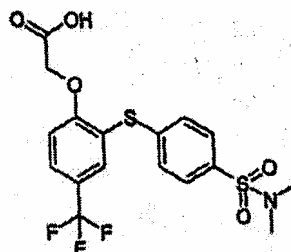


Цю сполуку отримують, як у прикладі 16 і прикладі 32.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,90-7,78 (3H, m), 7,60-7,57 (1H, m), 7,37-7,35 (1H, d), 7,06-7,04 (1H, d), 4,37435 (1H, q), 3,34-3,29 (2H, q), 1,14-1,05 (6H, d+t). MS: ESI(-ve) 467 (M-1).

Приклад 36

[2-[[4-(диметиламіно)сульфоніл]феніл]тіо]-4-(трифлуорметил)фенокси]-оцтова кислота, натрієва сіль



(i) 4-флуор-N,N-диметилбензолсульфонамід. Диметиламіногідроклід (1,27 г) додають до розчину 4-флуорбензолсульфонілхлориду (3,0 г) і N,N-діізопропілетиламіну (5,37 мл) у ДХМ (30 мл), суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год., розбавляють водою, екстрагують ДХМ, сушать і випарюють під зниженим тиском, вихід 3,0 г.

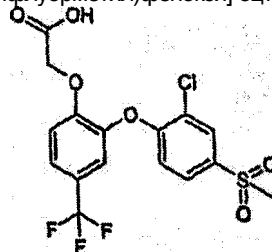
(ii)

[2-[[4-(диметиламіно)сульфоніл]феніл]тіо]-4-(трифлуорметил)фенокси]-оцтова кислота, натрієва сіль. Цю сполуку отримують, як у прикладі 32, використовуючи продукт операції (i).

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,73-7,71 (1H, m), 7,62-7,60 (3H, m), 7,51-7,49 (2H, d), 7,04-7,02 (1H, d), 4,25 (2H, s), 2,58 (6H, s). MS: ESI(-ve) 434 (M-1).

Приклад 37

[2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]-4-(трифлуорметил)фенокси]-оцтова кислота



(i) бензил 2-флуор-5-(трифлуорметил)феніловий етер. Суміш 5-(трифлуорметил)-2-флуорфенолу (2,0 г), бензилброміду (1,45 мл) і карбонату калію (1,65 г) у сухому ДМФ (20 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш гасять водою і тверду речовину фільтрують і сушать, вихід 2,20 г.

<sup>1</sup>H ЯМР: CDCl<sub>3</sub>: δ 7,47-7,14 (8H, m), 5,16 (2H, s).

(ii)

2-(бензилокси)-1-метокси-4-(трифлуорметил)бензол. Розчин метоксиду натрію у метанолі (25% за масою, 20 мл) і продукт операції (i) (1,20 г) нафівують при 100°C протягом 3 год. Суміш гасять водою (100 мл) і тверду речовину фільтрують і сушать, вихід 1,28 г.

<sup>1</sup>H ЯМР: CDCl<sub>3</sub>: δ 7,46-6,91 (8H, m), 5,15 (2H, s), 3,19 (3H, s).

(iii) 2-метокси-5-(трифлуорметил)фенол. Цю сполуку отримують, як у прикладі 29, опер. (iii), використовуючи продукт операції (ii), вихід 0,70 г. MS: ESI (-ve) 191 (M-1).

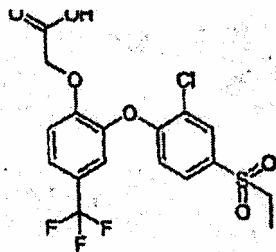
(iv) [2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]-4-(трифлуорметил)фенокси]-оцтова кислота. Цю сполуку

отримують, як у прикладі 1, опер. (ii-v), використовуючи продукт операції (iii).

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,08 (1H, m), 7,77-7,65 (3H, m), 7,33-7,30 (1H, d), 6,95-6,92 (1H, d), 4,79 (2H, s), 3,25 (3H, s). MS: ESI (-ve) 423 (M-1).

Приклад 38

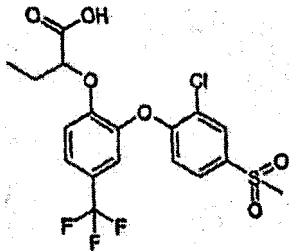
[2-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)фенокси]-4-(трифлуорметил)фенокси]-оцтова кислота



Цю сполуку отримують, як у прикладі 37, використовуючи продукт прикладу 8, опер. (i). <sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,99 (1H, s), 7,68-7,54 (3H, m), 7,20-7,18 (1H, d), 7,11-7,09 (1H, d), 4,20 (2H, s), 3,35-3,30 (2H, q), 1,12-1,08 (3H, t). MS: ESI (-ve) 437 (M-1).

Приклад 39

2-[2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]-4-(трифлуорметил)фенокси]-бутанова кислота, натрієва сіль

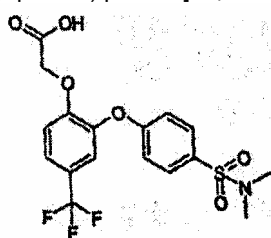


Цю сполуку отримують, як у прикладі 37, використовуючи етил-2-бутират.

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,05-8,04 (1H, v), 7,71-7,68 (1H, m), 7,57-7,56 (2H, m), 7,17-7,15 (1H, d), 7,05-7,03 (1H, d), 4,14-4,11 (1H, t), 3,20 (3H, v), 1,59-1,52 (2H, m), 0,52-0,49 (3H, t). MS: ESI (-ve) 451 (M-1).

Приклад 40

[2-{4-[(диметиламіно)сульфоніл]фенокси}-4-(трифлуорметил)фенокси]-оцтова кислота, натрієва сіль



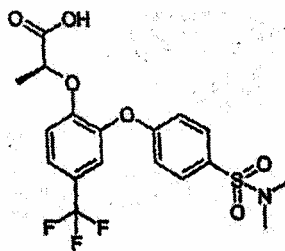
(i) 4-[2-гідрокси-5-(трифлуорметил)сренокси]-1,1,1-триметилбензолсульфонамід. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер. (ii-iii), використовуючи продукти прикладу 37, опер. (iii) і прикладу 36, опер. (i), вихід 0,95 г. MS: ESI (-ve) 360 (M-1).

(ii) [2-{4-[(диметиламіно)сульфоніл]фенокси}-4-(трифлуорметил)фенокси]оцтова кислота, натрієва сіль. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер. (iv-v), використовуючи продукт операції (i).

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,68-7,66 (2H, m), 7,56-7,54 (1H, d), 7,50-7,49 (1H, m), 7,20-7,07 (3H, m), 4,21 (2H, s), 2,58 (6H, s). MS: ESI (-ve) 418 (M-1).

Приклад 41

(2S)-2-[2-{4-[(диметиламіно)сульфоніл]фенокси}-4-(трифлуорметил)фенокси]-пропанова кислота, натрієва сіль

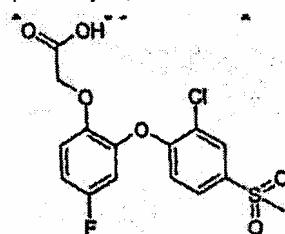


Цю сполуку отримують, як у прикладі 16, використовуючи продукт прикладу 40, опер. (i).

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,68-7,64 (2H, m), 7,55-7,51 (2H, m), 7,22-7,20 (2H, m), 7,07-7,05 (1H, d), 4,35-4,30 (1H, m), 2,57 (6H, s), 1,12-1,09 (3H, d). MS: ESI (-ve) 432 (M-1).

Приклад 42

{2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]-4-флуорфенокси}-оцтова кислота



(i) трет-бутил (4-флуор-2-метоксифенокси)ацетат. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер. (iv), використовуючи 4-флуор-2-метоксифенол, вихід 1,0 г. MS: ESI (-ve) 201 (M-t-бутил).

(ii) (4-флуор-2-гідроксифенокси)-оцтова кислота. Цю сполуку отримують, як у прикладі 28, опер. (iii), використовуючи продукт операції (i), вихід 0,72 г.

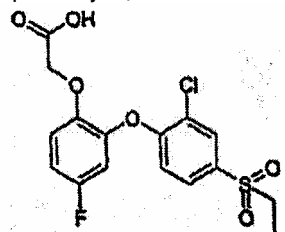
MS: ESI (-ve) 185 (M-1).

(iii) {2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]-4-флуорфенокси}-оцтова кислота. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер. (ii), використовуючи продукт операції (ii) і продукт прикладу 7, опер. (ii).

<sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,08 (1H, s), 7,78-7,75 (1H, d), 7,25-7,22 (1H, m), 7,16-7,15 (2H, m), 6,96-6,93 (1H, d), 4,69 (2H, s), 3,24 (3H, s). MS: ESI (-ve) 373 (M-1).

Приклад 43

{2-[2-хлор-4-(етилсульфоніл)фенокси]-4-флуорфенокси}-оцтова кислота

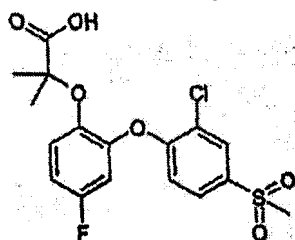


Цю сполуку отримують, як у прикладі 42, використовуючи продукт прикладу 8, опер. (i). <sup>1</sup>H ЯМР: DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,00-7,99 (1H, m), 7,72-7,69 (1H, d), 7,21-7,02 (4H, m), 4,43 (2H, s), 3,40-3,30 (2H, q), 1,12-1,07 (3H, t). MS: ESI (-ve) 387 (M-1).

Приклад 44

2-[2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]-4-флуорфенокси]-2-метил-пропанова кислота





(i) трет-бутил 2-(4-флуор-2-метоксифенокси)-2-метилпропаноат. Карбонат калію (0,97 г) додають до розчину 2-метокси-4-флуорфенолу (1,0 г) і трет-бутил-2-бромізобутирату (1,3 г) в ацетонітрилі (20 мл) і гріють під зворотним холодильником протягом 25 год. Суміш розбавляють водою і екстрагують етилацетатом, органіку сушать і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають хроматографією на кремнеземі з елюентом ізогексан:діетилетер 3:1, вихід 0,83 г.

$^1\text{H}$  ЯМР:  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  6,94-6,89 (1H, m), 6,64-6,59 (1H, m), 6,55-6,49 (1H, m), 3,79 (3H, s), 1,52-1,41 (15H, 2 x s).

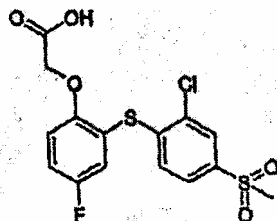
(ii) 2-(4-флуор-2-гідроксифенокси)-2-метилпропанова кислота. Цю сполуку отримують, як у прикладі 28, опер, (iii), використовуючи продукт операції (i), вихід 0,7 г. MS: ESI (-ve) 213 (M-1).

(iii) 2-{2-[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]-4-флуорфенокси}-2-метилпропанова кислота. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (ii), використовуючи продукт операції (ii), вихід 0,065 г.

$^1\text{H}$  ЯМР:  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta$  8,08-8,07 (1H, s), 7,79-7,75 (1H, d), 7,27-7,23 (1H, m), 7,12-7,09 (2H, m), 6,97-6,95 (1H, d), 3,24 (3H, s), 1,23 (6H, s). MS: ESI (-ve) 401 (M-1).

#### Приклад 45

(2-{[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]тіо}-4-флуорфенокси)-оцтова кислота



(i) 5-флуор-2-метоксибензолсульфонілхлорид. 4-флуоранізол (10,0 г) обережно додають до хлорсульфонової кислоти (45,81 г) при  $0^\circ\text{C}$ . Суміш перемішують при кімнатній температурі 2 год., потім гасять льодом з водою (500 мл) і тверду речовину фільтрують і сушать, вихід 16,50 г.

$^1\text{H}$  ЯМР:  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7,72-7,68 (1H, m), 7,44-7,38 (1H, m), 7,12-7,08 (1H, m), 4,05 (3H, s).

(ii) 5-флуор-2-метоксибензолтіол. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (i), використовуючи продукт операції (i). вихід 1,7 г. MS: ESI (-ve) 157 (M-1).

(iii) 3-хлор-4-{[5-флуор-2-метоксифеніл]тіо}фенілметил-сульфонат. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (ii), використовуючи продукт операції (ii) і продукт прикладу 7, опер, (ii), вихід 0,8 г.

$^1\text{H}$  ЯМР:  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7,91-7,90 (1H, s), 7,59-7,56 (1H, d), 7,26-7,17 (2H, m), 7,00-6,96 (1H, m), 6,82-6,79 (1H, d), 3,80 (3H, s), 3,03 (3H, s).

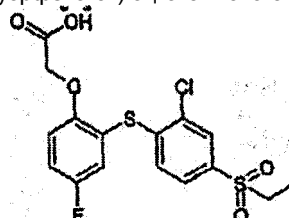
(iv) 2-{[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]тіо}-4-флуорфенол. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (iii), використовуючи продукт операції (iii), вихід 0,6 г. MS: ESI (-ve) 331 (M-1).

(v) (2-{[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]тіо}-4-флуорфенокси)-оцтова кислота. Гідрид натрію (60%-на дисп. в олії, 0,024 г) додають до продукту операції (iv) (0,20 г) у сухому ДМФ (10 мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвил. і потім додають метилбромацетат (0,060 мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі 2 год., розбавляють водою і екстрагують діетилетером. Органіку сушать і випарюють під зниженим тиском, отримуючи масло, яке розчиняють у ТГФ (20 мл) і воді (10 мл) і потім додають гідроксид натрію (0,037 г), перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, суміш підкислюють 2M HCl, екстрагують етилацетатом, органіку сушать і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають зворотно-фазовою ВЕРХ. Вихід 0,045 г.

$^1\text{H}$  ЯМР:  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta$  8,00-7,99 (1H, s), 7,70-7,66 (1H, d), 7,45-7,37 (2H, m), 7,18-7,14 (1H, m), 7,02-6,99 (1H, m), 4,77 (2H, s), 3,24 (3H, s). MS: ESI (-ve) 389 (M-1).

#### Приклад 46

(2-{[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]тіо}-4-флуорфенокси)-оцтова кислота

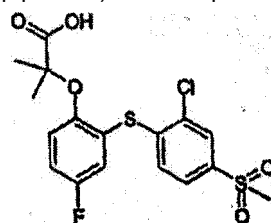


Цю сполуку отримують, як у прикладі 45, використовуючи продукт прикладу 8, опер, (i), вихід 0,029 г.

$^1\text{H}$  ЯМР:  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta$  7,92 (1H, s), 7,64-7,61 (1H, d), 7,44-7,34 (2H, m), 7,10-7,06 (2H, m), 4,55 (2H, s), 3,41-3,28 (2H, q), 1,11-1,06 (3H, t). MS: ESI (-ve) 403 (M-1).

#### Приклад 47

2-(2-{[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]тіо}-4-флуорфенокси)-2-метилпропанова кислота

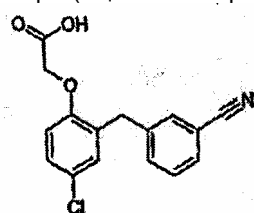


Цю сполуку отримують, як у прикладі 29, опер, (ii), використовуючи продукт прикладу 45, опер, (iv), вихід 0,05 г.

$^1\text{H}$  ЯМР:  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta$  7,98-7,97 (1H, s), 7,70-7,67 (1H, d), 7,32-7,20 (2H, m), 7,07-7,02 (2H, m), 3,24 (3H, s), 1,21 (6H, s). MS: ESI (-ve) 417 (M-1).

#### Приклад 48

[4-хлор-2-(3-ціанобензилфенокси)]-оцтова кислота



(i) 3-[2-(бензилокси)-5-хлорбензил]бензонітрил. Суміш 2-бензилокси-5-хлорфеніл-борної кислоти (2,1 г), 3-ціанобензилброміду у (1,57 г), карбонату натрію (1,7 г) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (0,46 г) в етиленгліколь-диметилетері (30 мл) нагрівають при  $80^\circ\text{C}$  5 год.

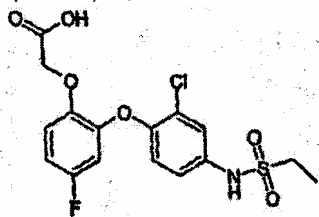
Суміш охолоджують, розділяють між водою і діети́летером, органіку відокремлюють, сушать і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають хроматографією на кремнеземі з елюентом 5% етилацетат/ізогексан, вихід 0,53 г.  $^1\text{H}$  ЯМР DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7,68-7,24 (11H, m); 7,08 (1H, d); 5,10 (2H, s); 3,97 (2H, s).

(ii) [4-хлор-2-(3-ціанобензил)фенокси]-оцтова кислота. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (iii-v), використовуючи продукт операції (i), вихід 0,175 г.

$^1\text{H}$  ЯМР DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7,81 (1H, s); 7,68-7,63 (2H, m); 7,47 (1H, t); 7,34 (1H, d); 7,24 (1H, dd); 6,93 (1H, d); 4,74 (2H, s); 3,99 (2H, s). MS: APCI (-ve) 300/302 (M-1).

Приклад 49

(2-{2-хлор-4-[(етилсульфоніл)аміно]фенокси}-4-флуорфенокси)-оцтова кислота



(i) 2-хлор-1-(5-флуор-2-метоксифенокси)-4-нітробензол. Гідрид натрію (60%-на дисп. в олії, 0,281 г) додають до розчину 5-флуор-2-метоксифенолу (1,0 г) у ДМФ (20 мл) і перемішують при кімнатній температурі 30 хвил. Додають 2-хлор-1-флуор-4-нітробензол (1,23 г) і суміш перемішують при кімнатній температурі 15 год., потім розбавляють водою і екстрагують діети́летером. Органіку сушать і випарюють під зниженим тиском, вихід 1,95 г. MS: ESI (-ve) 296 (M-1).

(ii) 3-хлор-4-(5-флуор-2-метоксицфенокси)анілін. Порошок заліза (2,0 г) додають до розчину продукту операції (i) (1,95 г) в оцтовій кислоті (40 мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрують і фільтрат випарюють під зниженим тиском. Залишок розділяють між водним розчином гідрокарбонату натрію і етилацетатом, органіку сушать і випарюють під зниженим тиском. MS: ESI (+ve) 268 (M+1).

(iii) 2-(4-аміно-2-хлорфенокси)-4-флуорфенол. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (iii), використовуючи продукт операції (ii), вихід 0,75 г. MS: ESI (-ve) 252 (M-1).

(iv) трет-бутил [2-(4-аміно-2-хлорфенокси)-4-флуорфенокси]ацетат. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (iv), використовуючи продукт операції (iii), вихід 0,38 г.

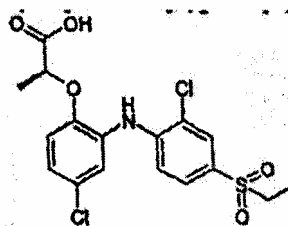
$^1\text{H}$  ЯМР  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  6,96-6,33 (6H, m); 4,62 (2H, s); 3,68 (2H, s); 1,47 (9H, s).

(v) (2-{2-хлор-4-[(етилсульфоніл)аміно]фенокси}-4-флуорфенокси)-оцтова кислота. Етансульфонілхлорид (0,05 мл) додають до розчину продукту операції (iv) (0,19 г) у піридині (10 мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчинник випарюють під зниженим тиском і залишок розчиняють у ДХМ (10 мл) і трифлуороцтовій кислоті (10 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 год. розчинник видаляють і залишок очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, вихід 0,062 г.

$^1\text{H}$  ЯМР DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7,36-6,74 (6H, m); 4,59 (2H, s); 3,16-3,08 (2H, q); 1,22-1,18 (3H, t). MS: ESI (-ve) 402 (M-1).

Приклад 50

(2S)-2-(4-хлор-2-[[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно]фенокси)-пропанова кислота



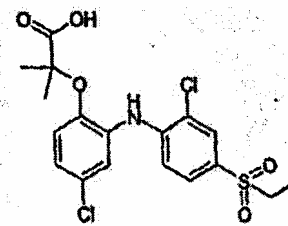
(i) 4-хлор-2-[[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно]фенол. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер, (ii), використовуючи продукт прикладу 8, опер, (i) (1,0 г) і 5-хлор-2-бензоксазолон (0,85 г), вихід 0,55 г. MS: ESI (-ve) 345 (M-1).

(ii) (2S)-2-(4-хлор-2-[[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно]фенокси)-пропанова кислота. Цю сполуку отримують, як у прикладі 16, використовуючи продукт операції (i) (0,24 г), вихід 0,04 г.

$^1\text{H}$  ЯМР DMSO- $d_6$ :  $\delta$  8,84 (1H, bs); 7,80 (1H, s); 7,58 (1H, s); 7,34 (1H, s); 7,17-7,06 (3H, m); 4,60 (1H, q); 3,24 (2H, q); 1,36 (3H, d); 1,09 (3H, t). MS: ESI (-ve) 416 (M-1).

Приклад 51

2-(4-хлор-2-[[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно]фенокси)-2-метилпропанова кислота



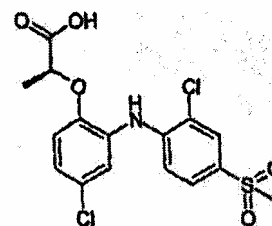
Цю сполуку отримують, як у прикладі 29, опер, (ii), використовуючи продукт прикладу 50, опер, (i), вихід 0,16 г.

$^1\text{H}$  ЯМР DMSO- $d_6$ :  $\delta$  8,15 (1H, bs); 7,83 (1H, s); 7,60 (1H, d); 7,36 (1H, s); 7,13 (1H, d); 7,01-6,94 (2H, m); 3,27 (2H, q); 1,38 (6H, v); 1,08 (3H, t).

MS: ESI (-ve) 430 (M-1).

Приклад 52

(2S)-2-(4-хлор-2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно]фенокси)-пропанова кислота

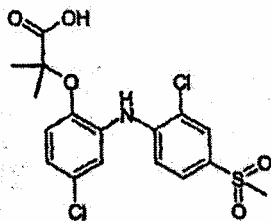


Цю сполуку отримують, як у прикладі 50, використовуючи продукт прикладу 7, опер, (ii), вихід 0,075 г.

$^1\text{H}$  ЯМР DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7,94 (1H, s); 7,88 (1H, s); 7,64 (1H, d); 7,37-7,32 (1H, m); 7,20-7,06 (3H, m); 4,89 (1H, q); 3,18 (3H, s); 1,38 (3H, d). MS: ESI (-ve) 402 (M-1).

Приклад 53

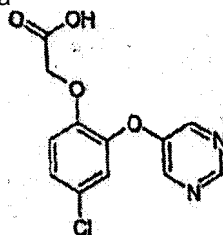
2-(4-хлор-2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно]фенокси)-2-метилпропанова кислота



Цю сполуку отримують, як у прикладі 50, опер, (i) і прикладі 29, опер, (ii), вихід 0,05 г.  $^1\text{H}$  ЯМР DMSO- $d_6$ :  $\delta$  7,86 (1H, s); 7,64 (1H, d); 7,28-7,22 (1H, m); 7,10-7,06 (2H, m); 7,02 (1H, d); 3,17 (3H, s); 1,39 (6H, s). MS:ESI (-ve) 416 (M-1).

Приклад 54

[4-хлор-2-(піримідин-5-ілокси)фенокси]-оцтова кислота

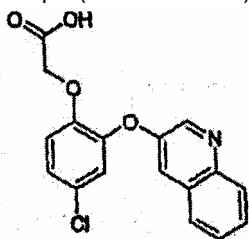


Суміш продукту прикладу 5, опер, (ii) (0,2 г), 5-бромпіримідину (0,308 г), тетраметилгептан-3,5-діону (0,046 г), карбонату цезію (0,65 г) і хлориду міді (0,045 г) у NMP (2 мл) нагрівають при 130°C протягом ночі, потім при 150°C. Суміш фільтрують, фільтрат промивають діетилетером, підкислюють до pH 4 2M гідрохлорною кислотою і екстрагують етилацетатом. Етилацетатний шар промивають водою, сушать і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають хроматографією на кремнеземі з елюентом етилацетатом/оцтова кислота. Вихід 0,007 г.

$^1\text{H}$  ЯМР DMSO- $d_6$ :  $\delta$  8,92 (1H, s); 8,52 (2H, s); 7,42 (1H, s); 7,33 (1H, dd); 7,13 (1H, d); 4,74 (2H, s). MS: ESI (-ve) 279 (M-1).

Приклад 55

[4-хлор-2-(хінолін-3-ілокси)фенокси]-оцтова кислота

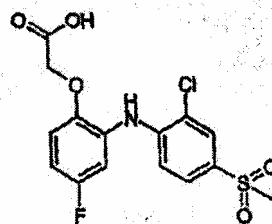


Цю сполуку отримують, як у прикладі 54, вихід 0,035 г.

$^1\text{H}$  ЯМР DMSO- $d_6$ :  $\delta$  8,00 (1H, d); 7,84 (1H, d); 7,67-7,63 (2H, m); 7,54 (1H, t); 7,38 (1H, d); 7,32 (1H, dd); 7,17 (1H, d); 4,74 (2H, s). MS: ESI (-ve) 328 (M-1).

Приклад 56

(2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно]-4-флуорфенокси)-оцтова кислота



(i) 2-хлор-4-(5-флуор-2-метоксифеніл)-4-(метилсульфоніл)анілін. Суміш 2-бром-4-флуоранізолю (6,0 г), 2-хлор-4-метилсульфоніланіліну (9,0 г), карбонату цезію (14,7 г), ацетату паладію (0,33 г) і 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-три-і-пропіл-1,1'-біфенілу (0,54 г) у діоксані (60 мл) нагрівають при 100°C протягом 20 год. Суміш охолоджують і розділяють між етилацетатом і водою. Органіку відокремлюють, промивають розсоллом, сушать і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають хроматографією на кремнеземі з елюентом 25% етилацетат/ізогексан. Вихід 3,2 г. MS:ESI (+ve) 330 (M+1).

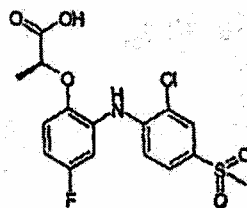
(ii) 2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно]-4-флуорфенол. Цю сполуку отримують, яку прикладі 1, опер, (iii), використовуючи продукт операції (i), вихід 2,2 г. MS:ESI (+ve) 316 (M+1).

(iii) (2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно]-4-флуорфенокси)-оцтова кислота. Трет-бутоксид натрію (0,073 г) додають до розчину продукту операції (ii) (0,2 г) у ТГФ (10 мл) і перемішують при кімнатній температурі 5 хвил. Додають етилбромацетат (0,078 мл), суміш перемішують протягом 1 год. і потім додають 2M розчин гідроксиду натрію (2 мл). Через 3 год. додають 2M гідрохлорну кислоту і суміш екстрагують етилацетатом. Органіку промивають розсоллом, сушать і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, вихід 0,11 г.

$^1\text{H}$  ЯМР DMSO- $d_6$ :  $\delta$  13,14 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,98 (t, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,18 (s, 3H). MS:ESI (-ve) 372 (M-1).

Приклад 57

(2S)-2-(2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно]-4-флуорфенокси)-пропанова кислота

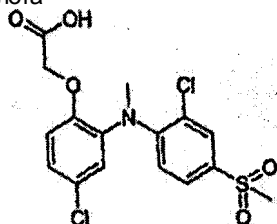


Діізопропілазодикарбоксилат (0,14 мл) додають з перемішуванням до продукту прикладу 56, опер, (ii) (0,2 г), трифенілфосфіну (0,18 г), R-метиллактату (0,1 г) у ТГФ (10 мл). Через 20 год. додають 1M розчин гідроксиду натрію (2 мл) і перемішують 4 год. Суміш розбавляють водою (30 мл), потім розділяють між етилацетатом і 2M гідрохлорною кислотою, органіку відокремлюють, промивають розсоллом, сушать і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, вихід 0,094 г.

$^1\text{H}$  ЯМР DMSO- $d_6$ :  $\delta$  13,23 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 4,86 (q, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,43 (d, 3H). MS:ESI (-ve) 386 (M-1).

Приклад 58

{4-хлор-2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл](метил)аміно]фенокси}-оцтова кислота

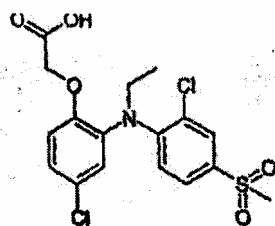


Гідрид натрію (60%-на дисп. в олії, 0,11 г) додають до розчину продукту прикладу 3 (0,5 г) у ДМФ (5 мл) і перемішують при кімнатній температурі 10 хвил. Додають метилйодид (1 мл), перемішують 5 год., потім додають метанол (2 мл) і 1М розчин гідроксиду натрію (3 мл). Після перемішування протягом 20 год. суміш підкислюють 2М гідрохлорною кислотою і екстрагують етилацетатом. Органіку промивають розсоллом, сушать і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, вихід 0,21 г.

<sup>1</sup>H ЯМР DMSO-d<sub>6</sub>: δ 13,01 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (s, 3H). MS:ESI (-ve) 402 (M-1).

Приклад 59

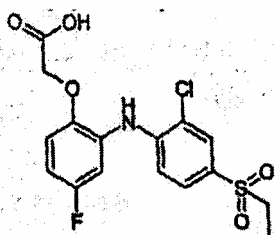
{4-хлор-2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл](етил)аміно]фенокси}-оцтова кислота



Цю сполуку отримують, як у прикладі 58, використовуючи йодетан, вихід 0,017 г. <sup>1</sup>H ЯМР DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,79 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,80 (q, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,13 (t, 3H). MS:ESI (-ve) 416(M-1).

Приклад 60

(2-[[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно]-4-флуорфенокси)-оцтова кислота



(i) 5-флуор-1,3-бензоксазол-2(3H)-он. Розчин 2-аміно-4-флуорсенолу (4,0 г), карбоніл-діімідазолу (1,7 г) у ДХМ (100 мл) і ацетонітрил (30 мл) перемішують при кімнатній температурі 5 год. Розчинник видаляють під зниженим тиском і залишок очищають хроматографією на кремнеземі з елюентом 30% етилацетат/ізогексан, вихід 4,0 г. MS:ESI (+ve) 154 (MH-1).

(ii) 2-[[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно]-4-флуорфенол. Суміш продукту операції (i) (1,38 г), продукту прикладу 8, опер. (i), (2,0 г) і карбонату калію (3,7 г) у NMP (20 мл) підігрівують у мікрохвильовій печі CEM

(100°C/50 Вт) протягом 15 хвил. Додають метанол (30 мл), потім 1М розчин гідроксиду натрію і реакцію перемішують при кімнатній температурі 3 год. Суміш підкислюють 2М гідрохлорною кислотою, екстрагують етилацетатом, органіку промивають водою, розсоллом, сушать і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають хроматографією на кремнеземі з елюентом 25% етилацетат/ізогексан, вихід 2,0 г.

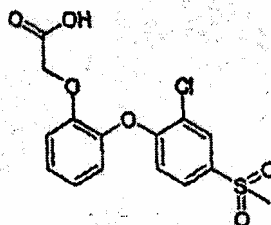
MS: ESI (+ve) 330 (M+1).

(iii) (2-[[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно]-4-флуорфенокси)-оцтова кислота. Цю сполуку отримують, як у прикладі 56, опер. (iii), використовуючи продукт операції (ii), вихід 0,35 г.

<sup>1</sup>H ЯМР DMSO-d<sub>6</sub>: δ 13,14 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,99 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,25 (q, 2H), 1,10 (t, 3H). MS:ESI (-ve) 386 (M-1).

Приклад 61

{2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)фенокси]фенокси]-оцтова кислота

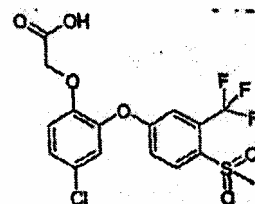


Гідрид натрію (60%-на дисп. в олії, 0,24 г) додають до розчину (2-гідроксифенокси)-оцтової кислоти (0,5 г) у ДМФ (20 мл) і перемішують при 40°C протягом 30 хвил. Додають продукт прикладу 7, опер. (ii) (0,62 г), потім суміш нагрівають при 75°C протягом 30 год. Додають 2М розчин гідроксиду натрію і екстрагують етилацетатом. Водний шар підкислюють 2М гідрохлорною кислотою і екстрагують етилацетатом. Органіку сушать, випарюють під зниженим тиском і залишок очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, вихід 0,21 г.

<sup>1</sup>H ЯМР DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,05-6,93 (7H, m); 4,47 (2H<sub>s</sub> s); 3,23 (3H, s). MS: APCI (-ve) 355 (M-1).

Приклад 62

{4-хлор-2-[4-(метилсульфоніл)-3-(трифлуорметил)фенокси]фенокси]-оцтова кислота



(i) 4-бром-2-(трифлуорметил)фенілметилсульфід. Суміш тіометоксиду натрію (0,317 г) і 5-бром-2-флуорбензотіофлуориду (1,0 г) у ДМФ (4 мл) нагрівають при 50°C протягом 1 год., потім вливають у воду і екстрагують ізогексаном. Органіку промивають розсоллом, сушать і випарюють під зниженим тиском. Вихід 0,762 г.

<sup>1</sup>H ЯМР DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7,74 (1H, d); 7,59 (1H, dd); 7,22 (1H, d); 2,51 (3H, s).

(ii) 4-бром-2-(трифлуорметил)фенілметилсульфонат. Цю сполуку отримують, як у прикладі 2, опер. (ii), використовуючи продукт операції (i), вихід 0,8 г.

(iii) метил {4-хлор-2-[4-(метилсульфоніл)-3-

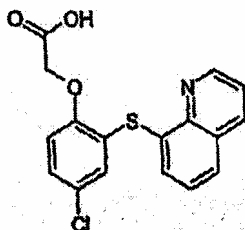
(трифлуорометил)фенокси]фенокси]-ацетат. Суміш трет-бутоксиду натрію (0,96 г), продукт прикладу 5, опер. (ii) (0,4 г) у DMSO (10 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год., потім додають продукт операції (ii) (0,66 г). Суміш нагрівають при 120°C 5 год., охолоджують і розділяють між етилацетатом і 2М гідрохлорною кислотою. Органіку відокремлюють, промивають водою, сушать і випарюють під зниженим тиском. Залишок естерифікують, використовуючи триметилдіазометан у ДХМ/метанолі, вихід 0,205 г.

$^1\text{H}$  ЯМР  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  8,22 (1H, d); 7,47 (1H, d); 7,27-7,13 (3H<sub>s</sub> m); 6,86 (1H, d); 4,61 (2H, s); 3,74 (3H, s); 3,17 (3H, s);

(iv) {4-хлор-2-[4-(метилсульфоніл)-3-(трифлуорометил)фенокси]фенокси]-оцтова кислота. 1М розчин гідроксиду натрію (0,5 мл) додають до розчину продукту операції (iii) (0,197 г) у метанолі (1 мл) і ТГФ (3 мл) і перемішують при кімнатній температурі 15 год. Розчинник випарюють під зниженим тиском і залишок розділяють між ДХМ і 2М гідрохлорною кислотою. Органіку сушать, випарюють під зниженим тиском і залишок рекристалізують з ДХМ-ізогексану, вихід 0,108 г.  $^1\text{H}$  ЯМР  $\text{DMSO}-d_6$ :  $\delta$  13,10 (1H, s); 8,16 (1H, d); 7,51 (1H, d); 7,46 (1H, d); 7,38 (1H, dd); 7,33 (1H, dd); 7,18 (1H, d); 4,75 (2H, s); 3,24 (3H, s). MS: APCI (-ve) 423 (M-1).

Приклад 63

[4-хлор-2-(хінолін-8-ілтіо)фенокси]-оцтова кислота



(i) трет-бутил (4-хлор-2-йодофенокси)-ацетат. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер. (iv), використовуючи 4-хлор-2-йодо-фенол (4,75 г), вихід 6,88 г.

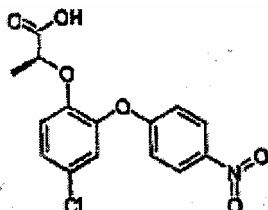
$^1\text{H}$  ЯМР  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7,77 (1H, d); 7,24 (1H, dd); 6,61 (1H, d); 4,55 (2H, s); 1,48 (9H, s)

(ii) [4-хлор-2-(хінолін-8-ілтіо)фенокси]-оцтова кислота. Суміш продукту операції (i) (0,262 г), 8-хінолінетіолгідрохлориду (0,141 г), йодиду міді (II) (7 мг), карбонату калію (0,295 г) і етиленгліколю (0,08 мл) в ізопропанолі (3 мл) нагрівають при 80°C протягом 48 год. Суміш розділяють між ДХМ і 2М гідрохлорною кислотою, органіку сушать, випарюють під зниженим тиском і залишок очищають хроматографією на кремнеземі з елюентом ДХМ:метанол:оцтова кислота (90:9:1). Залишок перетирають з діетиленом/метанолом, фільтрують і сушать, вихід 0,101 г.

$^1\text{H}$  ЯМР  $\text{DMSO}-d_6$ :  $\delta$  13,00 (1H, bs); 8,95 (1H, d); 8,42 (1H, d); 7,81 (1H, d); 7,63 (1H, dd); 7,57-7,37 (3H, m); 7,08 (2H, d); 4,79 (2H, s). MS: APCI (-ve) 344/6 (M-1).

Приклад 64

(2S)-2-[4-хлор-2-(4-нітрофенокси)фенокси]-пропанова кислота



(i) метил (2S)-2-(4-хлор-2-формілфенокси)-пропаноат. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер. (ii), використовуючи 5-хлор-2-гідроксibenальдегід і метил (2R)-2-(4-толуолсульфоніл)лактат.

$^1\text{H}$  ЯМР  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  10,50 (1H, s); 7,81 (1H, d); 7,44 (1H, dd); 6,79 (1H, d); 4,87 (1H, q); 3,77 (3H, s); 1,70 (3H, d).

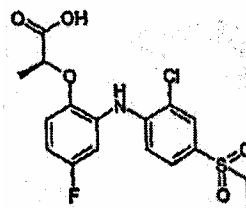
(ii) (2S)-2-(4-хлор-2-гідроксифенокси)-пропанова кислота. Цю сполуку отримують, як у прикладі 1, опер. (ii) і прикладі 26, опер. (iv), використовуючи продукт операції (i). MS: APCI (-ve) 215/7 (M-1).

(iii) (2S)-2-[4-хлор-2-(4-нітрофенокси)сбенокси]-пропанова кислота. До розчину (2S)-2-(4-хлор-2-гідроксифенокси)-пропанової кислоти (0,216 г) і 1-флуор-4-нітробензолу (0,127 г) у NMP (3 мл) додають карбонат калію (0,276 г) і реакцію нагрівають при 90°C протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури додають воду і діетилен. Водний шар відокремлюють і екстрагують діетиленом. Водний шар ізолюють, підкислюють до pH 2 і екстрагують діетиленом. Екстракт сушать і випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають хроматографією на кремнеземі з елюентом 30-50% етилацетат/ізогексан + 1% AcOH, вихід 0,2 г.

$^1\text{H}$  ЯМР  $\text{DMSO}-d_6$ :  $\delta$  8,22 (2H, d); 7,40 (1H, d); 7,34 (1H, dd); 7,09 (3H, m); 4,85 (1H, q); 1,26 (3H, d). MS: APCI (-ve) 336.

Приклад 65

(2S)-2-(2-[[2-хлор-4-(етилсульфоніл)4-еніламіно]-4-флуорфенокси]-пропанова кислота

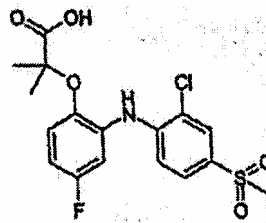


Цю сполуку отримують, як у прикладі 57, використовуючи продукт прикладу 60, опер. (ii)

$^1\text{H}$  ЯМР  $\text{DMSO}-d_6$ :  $\delta$  13,22 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,12 (m, 1H); 6,97 (m, 1H); 4,85 (q, 1H); 3,26 (q, 2H); 1,42 (d, 3H); 1,10 (t, 3H). MS: APCI (-ve) 400.

Приклад 66

2-(2-[[2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно]-4-флуорфенокси)-2-метил-пропанова кислота, натрієва сіль

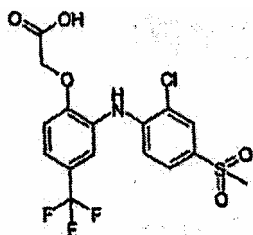


Цю сполуку отримують, як у прикладі 29, опер. (ii), використовуючи продукт прикладу 60, опер. (ii).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\text{DMSO}-d_6$ :  $\delta$  10,67 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,56 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,04 (m, 2H); 6,75 (m, 1H); 3,24 (q, 2H); 1,38 (s, 6H); 1,10 (t, 3H). MS: APCI (-ve) 414.

Приклад 67

[2-[[2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно]-4-(трифлуорометил)фенокси]-оцтова кислота



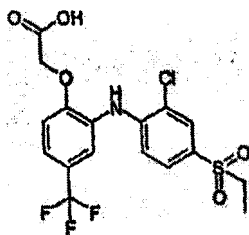
(i) 2-([2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно)-4-(трифлуорметил)фенол. Цю сполуку отримують, як у прикладі 60, опер. (ii), використовуючи 5-(трифлуорметил)-1,3-бензоксазол-2(3H)-он і продукт прикладу 7, опер. (ii). MS: ESI (+ve) 366 (M+1).

(ii) [2-([2-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно)-4-(трифлуорметил)фенокси]-оцтова кислота. Цю сполуку отримують, як у прикладі 56, опер. (iii), використовуючи продукт операції (i).

<sup>1</sup>H ЯМР DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,50 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,17 (s, 3H). MS:APCI (-ve) 422 (M-1).

Приклад 68

[2-([2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно)-4-(трифлуорметил)фенокси]-оцтова кислота



(i) 2-([2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно)-4-(трифлуорметил)фенол. Цю сполуку отримують, як у прикладі 60, опер. (ii), використовуючи 5-(трифлуорметил)-1,3-бензоксазол-2(3H)-он і продукт прикладу 8, опер. (i). MS: ESI (+ve) 380 (M+1).

(ii) [2-([2-хлор-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно)-4-(трифлуорметил)фенокси]-оцтова кислота. Цю сполуку отримують, як у прикладі 56, опер. (iii), використовуючи продукт операції (i).

<sup>1</sup>H ЯМР DMSO-d<sub>6</sub>: δ 13,18 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,24 (q, 2H), 1,10 (t, 3H). MS:APCI (-ve) 436 (M-1). Фармакологічні дані Аналіз на зв'язування ліганду

[<sup>3</sup>H]PGD<sub>2</sub> був придбаний від Perkin Elmer Life Sciences і мав питому активність 100-210 імп./ммоль. Інші хімічні компоненти мали чистоту для аналізу.

Клітини HEK, що експресують rhCRTh2/Ga16, зберігали у DMEM з 10%-ю сироваткою бичачого зародка (HyClone), 1 мг/мл генетицину, 2 мМ L-глутаміну і 1%

другорядної амінокислоти. Для приготування мембран були вирощені трансфековані клітини HEK у конфлюєнції з джерелами двошарової тканинної культури (Fisher, катал. №гТКТ-170-070Е). Максимальний рівень експресії рецептора індукували додаванням 500 мМ бутирату натрію протягом останніх 18 год. культури. Адерентні клітини промивали одноразово фосфатним буферованим розсолом (PBS, 50 мл на джерело клітин) і відділяли додаванням 50 мл на джерело клітин льодяного мембранного гомогенізаційного буфера [20 мМ HEPES (pH 7,4), 0,1 мМ дитіотреїтолу, 1 мМ EDTA, 0,1 мМ фенілметилсульфонілфлуориду і 100 мкг/мл бацитрацину. Клітини гранулювали центрифугуванням при 220 x g протягом 10 хвил. при 4°C, суспендували у половині первісного об'єму свіжого мембранного гомогенізаційного буфера і дробили гомогенізатором Poltron 2 x 20-сек. серіями, утримуючи колбу у льоді. Нероздрібнені клітини видаляли центрифугуванням при 220 x g протягом 10 хвил. при 4°C і мембранну фракцію гранулювали центрифугуванням при 90000 x g протягом 30 хвил. при 4°C. Отримані гранули суспендували у 4 мл мембранного гомогенізаційного буфера на джерело клітини і визначали вміст протеїну. Мембрани зберігали при -80°C у придатних аліквотах.

Всі аналізи проводили у білих 96-коміркових планшетах Corning NBS з прозорим дном (Fisher). Перед аналізом мембрани клітин HEK з CRTh2 були нанесені на кульки SPA PVT WGA (Amersham). Мембрани на кульках були інкубовані при звичайних 25 мкг протеїну мембрани на мг кульок при 4°C з постійним перемішуванням протягом ночі. (Оптимальну концентрацію покриття визначали для кожної партії мембран). Кульки гранулювали центрифугуванням (800 x g протягом 7 хвил. при 4°C), промивали одноразово аналітичним буфером (50 мМ HEPES, pH 7,4, з 5 хлориду магнію) і суспендували в аналітичному буфері з концентрацією кульок 10 мг/мл.

Кожний аналіз містив 20 мкл 6,25 нМ [<sup>3</sup>H]PGD<sub>2</sub>, 20 пл насичених мембраною кульок SPA в аналітичному буфері і 10 мкл розчину сполуки або 13,14-дигідро-15-кетопростагландину D<sub>2</sub> (DK-PGD<sub>2</sub>, для визначення неспецифічного зв'язування, хім. компанія Cayman). Сполуки і DK-PGD<sub>2</sub> розчиняли у DMSO і розбавляли у тому ж розчиннику до 100х бажаної кінцевої концентрації. Додаванням аналітичного буфера доводили кінцеву концентрацію до 10% DMSO (сполука при цьому мала 10х бажану кінцеву концентрацію) і цей розчин вносили на аналітичний планшет, який інкубували при кімнатній температурі 2 год. і вели підрахунок рідинним сцинтиляційним лічильником Wallac Microbeta (1 хвил. на комірку). Сполуки формули (I) мали значення ІK<sub>50</sub> < 10 нМ.

Зокрема, у прикладі 4 pK<sub>50so</sub> = 8,0, у прикладі 5 pK<sub>50</sub> = 8,0 і у прикладі 43 ІK<sub>50</sub> = 9,0.