



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95296 (13) C2

(51) МПК

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

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

(54) КОНДЕНСОВАНІ ЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ

1

2

(21) а200900604

(22) 26.06.2007

(24) 25.07.2011

(86) PCT/JP2007/063208, 26.06.2007

(31) 2006-177099

(32) 27.06.2006

(33) JP

(46) 25.07.2011, Бюл.№ 14, 2011 р.

(72) ЯСУМА ЦУНЕО, JP, НЕГОРО НОБУЮКИ, JP,
ЯМАШІТА МАСАЮКИ, JP, ІТОУ МАСАХІРО, JP(73) ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІ-
ТЕД, JP

(56) EP1630152 A 01.03.2006

WO2005063729 A 14.07.2005

EP1726580 A 29.11.2006

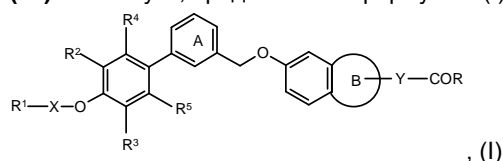
EP1559422 A 03.08.2005

EP1698624 A 06.09.2006

EP1731505 A 13.12.2006

TRALDI, O.; ET AL.: ORGANIC MASS
SPECTROMETRY, vol. 20, no. 1, 1985, pages 53-57,
XP002460665

(57) 1. Сполука, представлена формулою (I):



в якій

 R^1 означає R^6-SO_2- (де R^6 є замісником) або не-
обов'язково заміщену 1,1-
діоксидотетрагідротіопіранільну групу; X означає зв'язок або двовалентну вуглеводневу
групу; R^2 і R^3 є однаковими або різними і кожний означає
атом водню, атом галогену, необов'язково заміщену
вуглеводневу групу або необов'язково заміщену
гідроксильну групу; R^4 і R^5 є однаковими або різними і кожний означає
 C_{1-6} алкільну групу, необов'язково заміщену гідрок-
сильною(ими) групою(ами);кільце A означає бензольне кільце, що необов'яз-
ково додатково має замісник(и), вибраний(и) з ато-
ма галогену, необов'язково заміщеної вуглеводне-
вої групи, необов'язково заміщеної гідроксильної
групи та необов'язково заміщеної аміногрупи;кільце B є 5-7-членним кільцем; Y означає зв'язок або CH_2 ; і R означає необов'язково заміщену гідроксильну
групу,
або її сіль.2. Сполука за п. 1, в якій R^1 означає R^6-SO_2- (де R^6
є замісником).3. Сполука за п. 2, в якій R^6 означає C_{1-6} алкільну
групу.4. Сполука за п. 1, в якій X означає C_{1-6} алкіленову
групу.5. Сполука за п. 1, в якій R^2 і R^3 є однаковими або
різними і кожний означає атом водню, атом гало-
гену або C_{1-6} алкільну групу.6. Сполука за п. 1, в якій R^4 і R^5 є однаковими або
різними і кожний означає C_{1-6} алкільну групу.7. Сполука за п. 1, в якій кільце A означає незамі-
щене бензольне кільце.8. Сполука за п. 1, в якій кільце B є тетрагідрофу-
раном.9. Сполука за п. 1, в якій Y означає CH_2 .10. Сполука за п. 1, в якій R означає гідроксильну
групу.

11. Сполука за п. 1, яка вибрана з:

[(3S)-6-({4'-[4-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідро-2H-
тіопіран-4-іл]метокси}-2',6'-диметилбіфеніл-3-
іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтової
кислоти,[(3S)-6-({2',6'-диметил-4'-[3-
(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-
2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтової кислоти,[(3S)-6-({3'-фтор-2',6'-диметил-4'-[3-
(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-
2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтової кислоти,[(3S)-6-({3'-хлор-2',6'-диметил-4'-[3-
(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-
2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтової кислоти,[(3S)-6-({3',5'-дихлор-2',6'-диметил-4'-[3-
(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-
2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтової кислоти та[(3S)-6-({2',6'-діетил-4'-[3-
(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-
2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтової кислоти.12. [(3S)-6-({4'-[4-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідро-
2H-тіопіран-4-іл]метокси}-2',6'-диметилбіфеніл-3-

(13) C2

(11) 95296

(19) UA

іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота або її сіль.

13. [(3S)-6-({2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота або її сіль.

14. [(3S)-6-({3'-фтор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота або її сіль.

15. [(3S)-6-({3'-хлор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота або її сіль.

16. [(3S)-6-({3',5'-дихлор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота або її сіль.

17. [(3S)-6-({2',6'-діетил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота або її сіль.

18. Проліки сполуки за п. 1.

19. Модулятор функції GPR40 рецептора, який містить сполуку за п. 1 або її проліки.

20. Фармацевтичний засіб, який містить сполуку за п. 1 або її проліки.

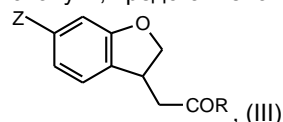
21. Фармацевтичний засіб за п. 20, який є засобом для профілактики або лікування діабету.

22. Спосіб профілактики або лікування діабету у ссавця, який полягає у введенні ссавцю ефективної кількості сполуки за п. 1 або її проліків.

23. Застосування сполуки за п. 1 або її проліків для виготовлення засобу для профілактики або лікування діабету.

24. (6-Гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота або її солі.

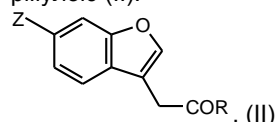
25. Спосіб одержання оптично-активної форми сполуки, представленої формулою (III):



в якій

Z означає атом галогену або необов'язково заміщену гідроксильну групу; а

R означає необов'язково заміщену гідроксильну групу, або її солі, згідно з яким піддають сполуку, представлену формулою (II):



в якій кожний символ є таким, як визначено вище, або її сіль реакції асиметричного відновлення.

Представлений винахід відноситься до нових конденсованих циклічних сполук, що мають модулюючу дію на функцію GPR40 рецепторів.

Як агоністи GPR40 рецепторів, що є придатними як засоби для профілактики або лікування діабету та подібних захворювань, були описані наступні сполуки.

(1) WO2004/041266 описує регулятор функції GPR40 рецептора, який містить сполуку, що має ароматичне кільце та групу, здатну вивільняти катіон.

(2) WO2004/106276 описує сполуки, представлені наступною формулою (I):



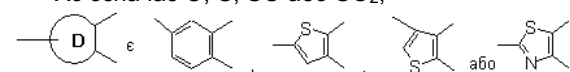
в якій

Ag означає необов'язково заміщену циклічну групу;

кільце A є необов'язково заміщеним кільцем (кільце не повинно бути тiazолом, оксазолом, імідазолом та піразолом);

Xa і Xb кожний є зв'язком або спейсером, що має 1 - 5 атомів в головному ланцюзі;

Xc означає O, S, SO або SO₂;

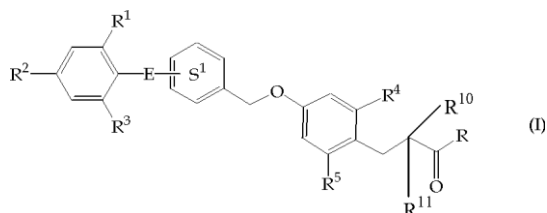


кільце B є 5 - 7-членним кільцем;

Xd означає зв'язок, CH або CH₂; та

R¹ означає необов'язково заміщену гідроксильну групу.

(3) WO2005/063729 описує сполуки, представлені наступною формулою (I):



в якій

R¹, R³, R⁴ і R⁵ кожний означає атом водню, атом галогену, необов'язково заміщену вуглеводневу групу або необов'язково заміщену гідроксильну групу;

R¹⁰ і R¹¹ кожний означає атом водню, атом галогену або C₁₋₆ алкоксигрупу;

R означає необов'язково заміщену гідроксильну групу або необов'язково заміщену аміногрупу;

R² означає атом галогену, нітрогрупу, необов'язково заміщену вуглеводневу групу, необов'язково заміщену гідроксильну групу, необов'язково заміщену аміногрупу, необов'язково заміщену меркаптогрупу, необов'язково заміщену ацильну групу або необов'язково заміщена гетероциклічну групу;

E означає зв'язок, необов'язково заміщену C₁₋₄ алкіленову групу, -W¹-O-W²-, -W¹-S-W²- або -W¹-N(R⁶)-W²- (де W¹ і W² кожний означає зв'язок або необов'язково заміщену C₁₋₃ алкіленову групу, а R⁶ означає атом водню, необов'язково заміщену ацильну групу або необов'язково заміщену вуглеводневу групу); і

кільце S¹ є необов'язково додатково заміщене замісником(ами), вибраним(и) з атома галогену,

необов'язково заміщеної вуглеводневої групи, необов'язково заміщеної гідроксильної групи та необов'язково заміщеної аміногрупи;

за умови, що R^1 і R^3 не повинні бути одночасно Н.

Однак, жодний з документів не розкриває конкретно сполуки даного винаходу.

Як дигідробензофуранові сполуки, що є придатними як проміжні сполуки синтезу, були описані наступні сполуки.

(1) WO2004/106276 описує метил (6-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл)ацетат.

(2) Helvetica Chimica Acta (1982), 65(6), 1837-1852 описує оптичне розділення 7-метокси-3-(карбоксиметил)-2,3-дигідробензофурану.

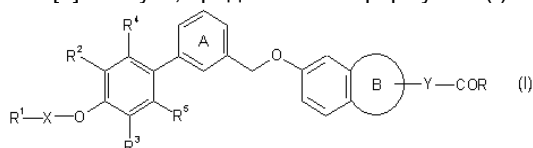
(3) WO01/14358 описує оптичне розділення 3-(карбоксиметил)-2,3-дигідробензофурану.

Представлений винахід стосується одержання нових конденсованих циклічних сполук, що мають модулюючу дію на функцію GPR40 рецепторів, які є придатними як стимулятори секреції інсуліну або засоби для профілактики або лікування діабету та подібні.

Винахідники інтенсивно провели різні дослідження і встановили, що сполуки, представлені наступною формулою (I), неочікувано виявляють надзвичайно гарну агоністичну активність відносно GPR40 рецепторів, виявляють чудові властивості як фармацевтичні продукти, такі як стабільність та ін., зокрема мають низьку токсичність, і виявляють гарні фармакокінетичні характеристики, такі як стійкість в крові та подібні, на основі їх специфічної хімічної структури і, таким чином, можуть бути безпечними та корисними як фармацевтичні засоби для профілактики або лікування у свавців патологій або захворювань, пов'язаних з GPR40 рецепторами, що є кінцевим результатом представленого винаходу.

Таким чином, даний винахід відноситься до

[1] сполуки, представлені формулою (I):



в якій

R^1 означає R^6-SO_2- (де R^6 є замісником) або необов'язково заміщену 1,1-діоксидотетрагідротіопіранільну групу;

X означає зв'язок або двовалентну вуглеводневу групу;

R^2 і R^3 є однаковими або різними і кожний означає атом водню, атом галогену, необов'язково заміщену вуглеводневу групу або необов'язково заміщену гідроксильну групу;

R^4 і R^5 є однаковими або різними і кожний означає C_{1-6} алкільну групу, необов'язково заміщена гідроксильною(ими) групою(ами);

кільце A означає бензольне кільце, що необов'язково додатково має замісник(и), вибраний(и) з атома галогену, необов'язково заміщеної вуглеводневої групи, необов'язково заміщеної гідроксильної групи та необов'язково заміщеної аміногрупи;

кільце B є 5 - 7-членним кільцем;

Y означає зв'язок або CH_2 ; і

R означає необов'язково заміщену гідроксильну групу,

або її солі (нижче згадуваної скорочено як сполука (I));

[2] сполуки (I), в якій R^1 означає R^6-SO_2- (де R^6 є замісником);

[3] сполуки, згадуваної вище в пункті [2], в якій R^6 означає C_{1-6} алкільну групу;

[4] сполуки (I), в якій X означає C_{1-6} алкіленову групу;

[5] сполуки (I), в якій R^2 і R^3 є однаковими або різними і кожний означає атом водню, атом галогену або C_{1-6} алкільну групу;

[6] сполуки (I), в якій R^4 і R^5 є однаковими або різними і кожний означає C_{1-6} алкільну групу;

[7] сполуки (I), в якій кільце A означає незаміщене бензольне кільце;

[8] сполуки (I), в якій кільце B є тетрагідрофураном;

[9] сполуки (I), в якій Y означає CH_2 ;

[10] сполуки (I), в якій R означає гідроксильну групу;

[11] сполуки (I), яка вибрана з

[(3S)-6-({4'-[(4-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіопіран-4-іл)метокси]-2',6'-диметилбіфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтової кислоти,

[(3S)-6-({2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтової кислоти,

[(3S)-6-({3'-фтор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтової кислоти,

[(3S)-6-({3'-хлор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтової кислоти,

[(3S)-6-({3',5'-дихлор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтової кислоти, та

[(3S)-6-({2',6'-діетил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтової кислоти;

[12] проліків сполуки (I);

[13] модулятора функції GPR40 рецептора, який включає сполуку (I) або її проліки;

[14] фармацевтичного засобу, який містить сполуку (I) або її проліки;

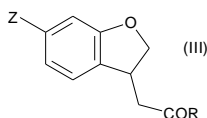
[15] фармацевтичного засобу, що згадується вище в п. [14], який є засобом для профілактики або лікування діабету;

[16] способу профілактики або лікування діабету у свавця, який полягає у введенні свавцю ефективної кількості сполуки (I) або її проліків;

[17] застосування сполуки (I) або її проліків для виготовлення засобу для профілактики або лікування діабету;

[18] (6-Гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл)оцтової кислоти або її солі;

[19] способу одержання оптично-активної форми сполуки, представлені формулою (III):

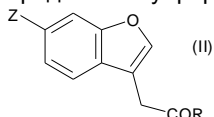


в якій

Z означає атом галогену або необов'язково заміщену гідроксильну групу; а

R означає необов'язково заміщену гідроксильну групу,

або її солі (нижче згадуваної скорочено як сполука (III)), згідно з яким піддають сполуку, представлену формулою (II):



в якій кожний символ є таким як визначено вище,

або її сіль (нижче згадувану скорочено як сполука (II)) реакції асиметричного відновлення; та подібним.

Сполуки представленого винаходу мають дуже високу агоністичну активність відносно GPR40 рецепторів, проявляючи назвичайні властивості як фармацевтичні продукти, такі як стабільність та подібні, зокрема, мають низьку токсичність та проявляють гарні кінетичні характеристики, такі як стійкість в крові і т.ін., і таким чином, можуть бути безпечними та корисними для профілактики або лікування патологій або захворювань, пов'язаних з GPR40 рецепторами, у ссавців.

Детальний опис винаходу

Якщо не зазначено інше, як "атом галогену" в даному описі можна зазначити атом фтору, атом хлору, атом бромю та атом йоду.

Якщо не зазначено інше, як "необов'язково заміщена вуглеводнева група" в даному описі може бути зазначена, наприклад, "необов'язково заміщена C₁₋₆ алкільна група", "необов'язково заміщена C₂₋₆ алкенільна група", "необов'язково заміщена C₂₋₆ алкінільна група", "необов'язково заміщена C₃₋₈ циклоалкільна група", "необов'язково заміщена C₆₋₁₄ арильна група", "необов'язково заміщена C₇₋₁₆ аралкільна група" та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "C₁₋₆ алкільна група" в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, неопентил, гексил та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "C₂₋₆ алкенільна група" в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, вініл, пропеніл, ізопропеніл, 2-бутен-1-іл, 4-пентен-1-іл, 5-гексен-1-іл та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "C₂₋₆ алкінільна група" в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, 2-бутин-1-іл, 4-пентин-1-іл, 5-гексин-1-іл та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "C₃₋₈ циклоалкільна група" в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "C₆₋₁₄ арильна група" в даному описі можуть бути зазначені, напри-

клад, феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, 2-біфеніліл, 3-біфеніліл, 4-біфеніліл, 2-антрин та їм подібні. C₆₋₁₄ Арил може бути частково насиченим, і як частково насичений C₆₋₁₄ арил може бути зазначений, наприклад, тетрагідронафтил та йому подібні.

Якщо не зазначено інше, як "C₇₋₁₆ аралкільна група" в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, бензил, фенетил, дифенілметил, 1-нафтилметил, 2-нафтилметил, 2,2-дифенілетил, 3-фенілпропіл, 4-фенілбутил, 5-фенілпентил, 2-біфенілілметил, 3-біфенілілметил, 4-біфенілілметил та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "необов'язково заміщена гідроксильна група" в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, "гідроксильна група", "необов'язково заміщена C₁₋₆ алкоксигрупа", "необов'язково заміщена гетероциклілоксигрупа", "необов'язково заміщена C₆₋₁₄ арилоксигрупа", "необов'язково заміщена C₇₋₁₆ аралкілоксигрупа" та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "C₁₋₆ алкоксигрупа" в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, трет-бутокси, пентилокси, гексилокси та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкоксигрупа" в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, метоксиметокси, метоксиетокси, етоксиметокси, етоксииетокси та їм подібні.

Як "гетероциклілоксигрупа" в даному описі нижче може бути зазначена гідроксильна група, заміщена "гетероциклічною групою". Як приклади гетероциклілоксигрупи, яким надають перевагу, можуть бути зазначені тетрагідропіранілокси, тіазолілокси, піридиллокси, піразолілокси, оксазолілокси, тієнілокси, фуриллокси та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "C₆₋₁₄ арилоксигрупа" в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, фенокси, 1-нафтилокси, 2-нафтилокси та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "C₇₋₁₆ аралкілокси група" в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, бензилокси, фенетилокси та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "необов'язково заміщена меркаптогрупа" в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, "меркаптогрупа", "необов'язково заміщена C₁₋₆ алкілтіогрупа", "необов'язково заміщена гетероциклілтіогрупа", "необов'язково заміщена C₆₋₁₄ арилтіогрупа", "необов'язково заміщена C₇₋₁₆ аралкілтіогрупа" та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "C₁₋₆ алкілтіогрупа" в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, метилтіо, етилтіо, пропілтіо, ізопропілтіо, бутилтіо, втор-бутилтіо, трет-бутилтіо та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "гетероциклілтіогрупа" в даному описі може бути зазначена нижче меркаптогрупа, заміщена "гетероциклічною групою". Як приклади гетероциклілтіогрупи, яким надають перевагу, можуть бути зазначені тетрагідропіранілтіо, тіазолілтіо, піридилтіо, піразолілтіо, оксазолілтіо, тієнілтіо, фурилтіо та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "C₆₋₁₄ арилтіогрупа" в даному описі можуть бути зазначені, напри-

клад, фенілтіо, 1-нафтилтіо, 2-нафтилтіо та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як “C₇₋₁₆ аралкілтіо-група” в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, бензилтіо, фенетилтіо та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як “гетероциклічна група” в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, 5-14-членна (моноциклічна, біциклічна або трициклічна) гетероциклічна група, яка містить як кільцеутворювальний атом, крім атомів вуглецю, 1-4 гетероатоми одного або двох видів, вибрані з атома азоту, атома сірки та атома кисню, переважно (i) 5-14-членна (переважно 5-10-членна) ароматична гетероциклічна група, (ii) 5-10-членна неароматична гетероциклічна група та їм подібні. Серед них перевагу надають 5- або 6-членній ароматичній гетероциклічній групі. Зокрема, можуть бути зазначені ароматичні гетероциклічні групи, такі як тієніл (наприклад, 2-тієніл, 3-тієніл), фурил (наприклад, 2-фурил, 3-фурил), піридил (наприклад, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил), тіазоліл (наприклад, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл, 5-тіазоліл), оксазоліл (наприклад, 2-оксазоліл, 4-оксазоліл, 5-оксазоліл), піразиніл, піримідиніл (наприклад, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл), піроліл (наприклад, 1-піроліл, 2-піроліл, 3-піроліл), імідазоліл (наприклад, 1-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл), піразоліл (наприклад, 1-піразоліл, 3-піразоліл, 4-піразоліл), триазоліл (наприклад, 1-триазоліл, 2-триазоліл), тетразоліл, піридазиніл (наприклад, 3-піридазиніл, 4-піридазиніл), ізотіазоліл (наприклад, 3-ізотіазоліл, 4-ізотіазоліл, 5-ізотіазоліл), ізоксазоліл (наприклад, 3-ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл, 5-ізоксазоліл), індоліл (наприклад, 1-індоліл, 2-індоліл, 3-індоліл), 2-бензотіазоліл, 2-бензоксазоліл, бензімідазоліл (наприклад, 1-бензімідазоліл, 2-бензімідазоліл), бензо[b]тієніл (наприклад, 2-бензо[b]тієніл, 3-бензо[b]тієніл), бензо[b]фураніл (наприклад, 2-бензо[b]фураніл, 3-бензо[b]фураніл), хіноліл (наприклад, 2-хіноліл, 3-хіноліл, 4-хіноліл, 5-хіноліл, 8-хіноліл), ізохіноліл (наприклад, 1-ізохіноліл, 3-ізохіноліл, 4-ізохіноліл, 5-ізохіноліл) та їм подібні;

неароматичні гетероциклічні групи, такі як піролідиніл (наприклад, 1-піролідиніл, 2-піролідиніл, 3-піролідиніл), оксазолідиніл (наприклад, 2-оксазолідиніл), імідазолініл (наприклад, 1-імідазолініл, 2-імідазолініл, 4-імідазолініл), піперидиніл (наприклад, піперидино, 2-піперидиніл, 3-піперидиніл, 4-піперидиніл), піперазиніл (наприклад, 1-піперазиніл, 2-піперазиніл), морфолініл (наприклад, 2-морфолініл, 3-морфолініл, морфоліно), тіоморфолініл (наприклад, 2-тіоморфолініл, 3-тіоморфолініл, тіоморфоліно), тетрагідропіраніл та їм подібні,

та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як “C₁₋₆ алкілкарбонільна група” в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, ацетил, ізобутаноїл, ізопентаноїл та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як “C₁₋₆ алкоксикарбонільна група” в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл,

пропоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як “C₃₋₈ циклоалкілкарбонільна група” в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, циклопентилкарбоніл, циклогексилкарбоніл та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як “C₆₋₁₄ арилкарбонільна група” в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, бензоїл, 1-нафтоїл, 2-нафтоїл та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як “C₇₋₁₆ аралкілкарбонільна група” в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, фенілацетил, 2-фенілпропаноїл та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як “C₆₋₁₄ арилоксикарбонільна група” в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, феноксикарбоніл, нафтилоксикарбоніл та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як “C₇₋₁₆ аралкілоксикарбонільна група” в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, бензилоксикарбоніл, фенетилоксикарбоніл та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як “азотмістка гетероциклікарбонільна група” в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, піролідинілкарбоніл, піперидинокарбоніл та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як “C₁₋₆ алкілсульфонільна група” в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, метилсульфоніл, етилсульфоніл та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як “C₆₋₁₄ арилсульфонільна група” в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, фенілсульфоніл, 1-нафтилсульфоніл, 2-нафтилсульфоніл та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як “C₁₋₆ алкілсульфінільна група” в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, метилсульфініл, етилсульфініл та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як “C₆₋₁₄ арилсульфінільна група” в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, фенілсульфініл, 1-нафтилсульфініл, 2-нафтилсульфініл та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як “необов'язково естерифікована карбоксильна група” в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, карбоксильна група, C₁₋₆ алкоксикарбонільна група, C₆₋₁₄ арилоксикарбонільна група, C₇₋₁₆ аралкілоксикарбонільна група та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як “необов'язково галогенована C₁₋₆ алкільна група” в даному описі може бути зазначена вищезгадана “C₁₋₆ алкільна група”, необов'язково заміщена 1 - 5 вищезгаданими “атомами галогену”. Наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, трет-бутіл, ізобутіл, трифторметил та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як “необов'язково галогенована C₁₋₆ алкоксигрупа” в даному описі може бути зазначена вищезгадана “C₁₋₆ алкоксигрупа”, необов'язково заміщена 1 - 5 вищезгаданими “атомами галогену”. Наприклад, метокси, етокси, ізопропокси, трет-бутокс, трифторметокс та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як “моно- або ді-C₁₋₆ алкіламіногрупа” в даному описі може бути зазна-

чена аміногрупа, що моно- або дизаміщена вищезгаданою(ими) "C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами)". Наприклад, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, диметиламіно, діетиламіно та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "моно- або ді-C₆₋₁₄ ариламіногрупа" в даному описі може бути зазначена аміногрупа, що моно- або дизаміщена вищезгаданою(ими) "C₆₋₁₄ арильною(ими) групою(ами)". Наприклад, феніламіно, дифеніламіно, 1-нафтиламіно, 2-нафтиламіно та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "моно- або ді-C₇₋₁₆ аралкіламіногрупа" в даному описі може бути зазначена аміногрупа, що моно- або дизаміщена вищезгаданою(ими) "C₇₋₁₆ аралкільною(ими) групою(ами)". Наприклад, бензиламіно, фенетиламіно та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "N-C₁₋₆ алкіл-N-C₆₋₁₄ ариламіногрупа" в даному описі може бути зазначена аміногрупа, яка заміщена вищезгаданою "C₁₋₆ алкільною групою" та вищезгаданою "C₆₋₁₄ арильною групою". Наприклад, N-метил-N-феніламіно, N-етил-N-феніламіно та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "N-C₁₋₆ алкіл-N-C₇₋₁₆ аралкіламіногрупа" в даному описі може бути зазначена аміногрупа, яка заміщена вищезгаданою "C₁₋₆ алкільною групою" та вищезгаданою "C₇₋₁₆ аралкільною групою". Наприклад, N-метил-N-бензиламіно, N-етил-N-бензиламіно та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "моно- або ді-C₁₋₆ алкілкарбамоїльна група" в даному описі може бути зазначена карбамоїльна група, яка моно- або дизаміщена вищезгаданою(ими) "C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами)". Наприклад, метилкарбамоїл, етилкарбамоїл, диметилкарбамоїл, діетилкарбамоїл, етилметилкарбамоїл та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "моно- або ді-C₆₋₁₄ арилкарбамоїльна група" в даному описі може бути зазначена карбамоїльна група, яка моно- або дизаміщена вищезгаданою(ими) "C₆₋₁₄ арильною(ими) групою(ами)". Наприклад, фенілкарбамоїл, 1-нафтилкарбамоїл, 2-нафтилкарбамоїл та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "моно- або ди-C₃₋₈ циклоалкілкарбамоїльна група" в даному описі може бути зазначена карбамоїльна група, яка моно- або дизаміщена вищезгаданою(ими) "C₃₋₈ циклоалкільною(ими) групою(ами)". Наприклад, можуть бути зазначені циклопропілкарбамоїл та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "моно- або ді-C₇₋₁₆ аралкілкарбамоїльна група" в даному описі може бути зазначена карбамоїльна група, яка моно- або дизаміщена вищезгаданою(ими) "C₇₋₁₆ аралкільною(ими) групою(ами)". Наприклад, можуть бути зазначені бензилкарбамоїл та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "моно- або ди-5-7-членна гетероциклілкарбамоїльна група" в даному описі може бути зазначена карбамоїльна група, яка моно- або дизаміщена 5-7-членною(ими) гетероциклічною(ими) групою(ами). Як 5-7-членна гетероциклічна група може бути зазначена гетероциклічна група, яка містить як кільцеутворювальний атом, крім атомів вуглецю, 1-4 гетероатоми одного або двох видів, вибрані з атома азоту, атома сірки та атома кисню. Прикла-

дами "моно- або ди-5-7-членної гетероциклілкарбамоїльної групи", яким надається перевага, є 2-піридилкарбамоїл, 3-піридилкарбамоїл, 4-піридилкарбамоїл, 2-тієнілкарбамоїл, 3-тієнілкарбамоїл та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "моно- або ді-C₁₋₆ алкілсульфамоїльна група" в даному описі може використовуватися сульфамоїльна група, яка моно- або дизаміщена вищезгаданою(ими) "C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами)", наприклад, метилсульфамоїл, етилсульфамоїл, диметилсульфамоїл, діетилсульфамоїл та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "моно- або ді-C₆₋₁₄ арилсульфамоїльна група" в даному описі може використовуватися сульфамоїльна група, яка моно- або дизаміщена вищезгаданою(ими) "C₆₋₁₄ арильною(ими) групою(ами)", наприклад, фенілсульфамоїл, дифенілсульфамоїл, 1-нафтилсульфамоїл, 2-нафтилсульфамоїл та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "моно- або ді-C₇₋₁₆ аралкілсульфамоїльна група" в даному описі може використовуватися сульфамоїльна група, яка моно- або дизаміщена вищезгаданою(ими) "C₇₋₁₆ аралкільною(ими) групою(ами)", наприклад, бензилсульфамоїл та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "необов'язково заміщена C₁₋₆ алкільна група", "необов'язково заміщена C₂₋₆ алкенільна група", "необов'язково заміщена C₂₋₆ алкінільна група", "необов'язково заміщена C₁₋₆ алкоксигрупа" та "необов'язково заміщена C₁₋₆ алкілтіогрупа" в даному описі можуть бути зазначені, наприклад, "C₁₋₆ алкільна група", "C₂₋₆ алкенільна група", "C₂₋₆ алкінільна група", "C₁₋₆ алкоксигрупа" та "C₁₋₆ алкілтіогрупа", кожна з яких необов'язково має від 1 до 5 замісників в придатних положеннях, вибраних з

- (1) атома галогену;
- (2) гідроксильної групи;
- (3) аміногрупи;
- (4) нітрогрупи;
- (5) ціаногрупи;

(6) гетероциклічної групи (переважно, фурилу, піридилу, тієнілу, піразолілу, тіазолілу, оксазолілу), необов'язково заміщеної 1 - 3 замісниками, вибраними з атома галогену, гідроксильної групи, аміногрупи, нітрогрупи, ціаногрупи, необов'язково галогенованої C₁₋₆ алкільної групи, моно- або ді-C₁₋₆ алкіламіногрупи, C₆₋₁₄ арильної групи, моно- або ді-C₆₋₁₄ ариламіногрупи, C₃₋₈ циклоалкільної групи, C₁₋₆ алкоксигрупи, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкоксигрупи, C₁₋₆ алкілтіогрупи, C₁₋₆ алкілсульфінільної групи, C₁₋₆ алкілсульфонільної групи, необов'язково естерифікованої карбоксильної групи, карбамоїльної групи, тіокарбамоїльної групи, моно- або ді-C₁₋₆ алкілкарбамоїльної групи, моно- або ді-C₆₋₁₄ арилкарбамоїльної групи, сульфамоїльної групи, моно- або ді-C₁₋₆ алкілсульфамоїльної групи та моно- або ді-C₆₋₁₄ арилсульфамоїльної групи;

- (7) моно- або ді-C₁₋₆ алкіламіногрупи;
- (8) моно- або ді-C₆₋₁₄ ариламіногрупи;
- (9) моно- або ді-C₇₋₁₆ аралкіламіногрупи;
- (10) N-C₁₋₆ алкіл-N-C₆₋₁₄ ариламіногрупи;
- (11) N-C₁₋₆ алкіл-N-C₇₋₁₆ аралкіламіногрупи;
- (12) C₃₋₈ циклоалкільної групи;

(13) необов'язково галогенованої C_{1-6} алкокси-групи;

(14) C_{1-6} алкілтіогрупи;

(15) C_{1-6} алкілсульфінільної групи;

(16) C_{1-6} алкілсульфонільної групи;

(17) необов'язково естерифікованої карбокси-льної групи;

(18) C_{1-6} алкілкарбонільної групи;

(19) C_{3-8} циклоалкілкарбонільної групи;

(20) C_{6-14} арилкарбонільної групи;

(21) карбамоїльної групи;

(22) тіокарбамоїльної групи;

(23) моно- або ді- C_{1-6} алкілкарбамоїльної гру-пи;

(24) моно- або ді- C_{6-14} арилкарбамоїльної гру-пи;

(25) моно- або ді-5-7-членної гетероциклікар-бамоїльної групи;

(26) C_{1-6} алкілкарбоніламіногрупи (наприклад, ацетиламіно, пропіонаміно), необов'язково замі-щеної карбоксильною(ими) групою(ами);

(27) C_{6-14} арилоксигрупи, необов'язково замі-щеної 1 - 3 замісниками, вибраними з атома гало-гену, гідроксильної групи, аміногрупи, нітрогрупи, ціаногрупи, необов'язково галогенованої C_{1-6} алкі-льної групи, моно- або ді- C_{1-6} алкіламіногрупи, C_{6-14} арильної групи, моно- або ді- C_{6-14} ариламіногру-пи, C_{3-8} циклоалкільної групи, C_{1-6} алкоксигрупи, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкоксигрупи, C_{1-6} алкілтіогрупи, C_{1-6} алкілсульфінільної групи, C_{1-6} алкілсульфоні-льної групи, необов'язково естерифікованої карбо-ксильної групи, карбамоїльної групи, тіокарбамої-льної групи, моно- або ді- C_{1-6} алкілкарбамоїльної групи, моно- або ді- C_{6-14} арилкарбамоїльної групи, сульфамойльної групи, моно- або ді- C_{1-6} алкілсу-льфамойльної групи та моно- або ді- C_{6-14} арилсу-льфамойльної групи;

(28) C_{6-14} арильної групи, необов'язково замі-щеної 1 - 3 замісниками, вибраними з атома гало-гену, гідроксильної групи, аміногрупи, нітрогрупи, ціаногрупи, необов'язково галогенованої C_{1-6} алкі-льної групи, моно- або ді- C_{1-6} алкіламіногрупи, C_{6-14} арильної групи, моно- або ді- C_{6-14} ариламіногру-пи, C_{3-8} циклоалкільної групи, C_{1-6} алкоксигрупи, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкоксигрупи, C_{1-6} алкілтіогрупи, C_{1-6} алкілсульфінільної групи, C_{1-6} алкілсульфоні-льної групи, необов'язково естерифікованої карбо-ксильної групи, карбамоїльної групи, тіокарбамої-льної групи, моно- або ді- C_{1-6} алкілкарбамоїльної групи, моно- або ді- C_{6-14} арилкарбамоїльної групи, сульфамойльної групи, моно- або ді- C_{1-6} алкілсу-льфамойльної групи та моно- або ді- C_{6-14} арилсу-льфамойльної групи;

(29) гетероциклілоксигрупи;

(30) сульфамойльної групи;

(31) моно- або ді- C_{1-6} алкілсульфамойльної групи;

(32) моно- або ді- C_{6-14} арилсульфамойльної групи;

(33) C_{7-16} аралкілоксигрупи, необов'язково за-міщеної 1 - 3 замісниками, вибраними з атома га-логену, гідроксильної групи, аміногрупи, нітрогру-пи, ціаногрупи, необов'язково галогенованої C_{1-6} алкі-льної групи, моно- або ді- C_{1-6} алкіламіногрупи, C_{6-14} арильної групи, моно- або ді- C_{6-14} ариламіно-

групи, C_{3-8} циклоалкільної групи, C_{1-6} алкоксигрупи, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкоксигрупи, C_{1-6} алкілтіогрупи, C_{1-6} алкілсульфінільної групи, C_{1-6} алкілсульфоні-льної групи, необов'язково естерифікованої карбо-ксильної групи, карбамоїльної групи, тіокарбамої-льної групи, моно- або ді- C_{1-6} алкілкарбамоїльної групи, моно- або ді- C_{6-14} арилкарбамоїльної групи, сульфамойльної групи, моно- або ді- C_{1-6} алкілсу-льфамойльної групи та моно- або ді- C_{6-14} арилсу-льфамойльної групи;

та їм подібних.

Як "необов'язково заміщена C_{3-8} циклоалкіль-на група", "необов'язково заміщена C_{6-14} арильна група", "необов'язково заміщена C_{7-16} аралкільна група", "необов'язково заміщена гетероциклічна група", "необов'язково заміщена гетероциклілокси-група", "необов'язково заміщена C_{6-14} арилокси-група", "необов'язково заміщена C_{7-16} аралкілокси-група", "необов'язково заміщена гетероциклілтіогрупа", "необов'язково заміщена C_{6-14} арилтіогрупа" та "необов'язково заміщена C_{7-16} аралкілтіогрупа" в даному описі можуть бути за-значені, наприклад, " C_{3-8} циклоалкільна група", " C_{6-14} арильна група", " C_{7-16} аралкільна група", "гете-роциклічна група", "гетероциклілоксигрупа", " C_{6-14} арилоксигрупа", " C_{7-16} аралкілоксигрупа", "гетеро-циклілтіогрупа", " C_{6-14} арилтіогрупа" та " C_{7-16} арал-кілтіогрупа", кожна з яких необов'язково має від 1 до 5 замісників в придатних положеннях, вибра-них з

(1) атома галогену;

(2) гідроксильної групи;

(3) аміногрупи;

(4) нітрогрупи;

(5) ціаногрупи;

(6) необов'язково заміщеної C_{1-6} алкільної гру-пи;

(7) необов'язково заміщеної C_{2-6} алкенільної групи;

(8) необов'язково заміщеної C_{2-6} алкінільної групи;

(9) C_{6-14} арильної групи, необов'язково замі-щеної 1 - 3 замісниками, вибраними з атома гало-гену, гідроксильної групи, аміногрупи, нітрогрупи, ціаногрупи, необов'язково галогенованої C_{1-6} алкі-льної групи, моно- або ді- C_{1-6} алкіламіногрупи, C_{6-14} арильної групи, моно- або ді- C_{6-14} ариламіногру-пи, C_{3-8} циклоалкільної групи, C_{1-6} алкоксигрупи, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкоксигрупи, C_{1-6} алкілтіогрупи, C_{1-6} алкілсульфінільної групи, C_{1-6} алкілсульфоні-льної групи, необов'язково естерифікованої карбо-ксильної групи, карбамоїльної групи, тіокарбамої-льної групи, моно- або ді- C_{1-6} алкілкарбамоїльної групи, моно- або ді- C_{6-14} арилкарбамоїльної групи, сульфамойльної групи, моно- або ді- C_{1-6} алкілсу-льфамойльної групи та моно- або ді- C_{6-14} арилсу-льфамойльної групи;

(10) C_{6-14} арилоксигрупи, необов'язково замі-щеної 1 - 3 замісниками, вибраними з атома га-логену, гідроксильної групи, аміногрупи, нітрогрупи, ціаногрупи, необов'язково галогенованої C_{1-6} алкі-льної групи, моно- або ді- C_{1-6} алкіламіногрупи, C_{6-14} арильної групи, моно- або ді- C_{6-14} ариламіногру-пи, C_{3-8} циклоалкільної групи, C_{1-6} алкоксигрупи, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкоксигрупи, C_{1-6} алкілтіогрупи,

C₁₋₆ алкілсульфінільної групи, C₁₋₆ алкілсульфонільної групи, неонов'язково естерифікованої карбоксильної групи, карбамоїльної групи, тіокарбамоїльної групи, моно- або ді-C₁₋₆ алкілкарбамоїльної групи, моно- або ді-C₆₋₁₄ арилкарбамоїльної групи, сульфамойльної групи, моно- або ді-C₁₋₆ алкілсульфамойльної групи та моно- або ді-C₆₋₁₄ арилсульфамойльної групи;

(11) C₇₋₁₆ аралкілоксигрупи, неонов'язково заміщеної 1 - 3 замісниками, вибраними з атома галогену, гідроксильної групи, аміногрупи, нітрогрупи, ціаногрупи, неонов'язково галогенованої C₁₋₆ алкільної групи, моно- або ді-C₁₋₆ алкіламіногрупи, C₆₋₁₄ арильної групи, моно- або ді-C₆₋₁₄ ариламіногрупи, C₃₋₈ циклоалкільної групи, C₁₋₆ алкоксигрупи, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкоксигрупи, C₁₋₆ алкілтіогрупи, C₁₋₆ алкілсульфінільної групи, C₁₋₆ алкілсульфонільної групи, неонов'язково естерифікованої карбоксильної групи, карбамоїльної групи, тіокарбамоїльної групи, моно- або ді-C₁₋₆ алкілкарбамоїльної групи, моно- або ді-C₆₋₁₄ арилкарбамоїльної групи, сульфамойльної групи, моно- або ді-C₁₋₆ алкілсульфамойльної групи та моно- або ді-C₆₋₁₄ арилсульфамойльної групи;

(12) гетероциклічної групи (переважно, фурилу, піридилу, тієнілу, піразолілу, тіазолілу, оксазолілу), неонов'язково заміщеної 1 - 3 замісниками, вибраними з атома галогену, гідроксильної групи, аміногрупи, нітрогрупи, ціаногрупи, неонов'язково галогенованої C₁₋₆ алкільної групи, моно- або ді-C₁₋₆ алкіламіногрупи, C₆₋₁₄ арильної групи, моно- або ді-C₆₋₁₄ ариламіногрупи, C₃₋₈ циклоалкільної групи, C₁₋₆ алкоксигрупи, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкоксигрупи, C₁₋₆ алкілтіогрупи, C₁₋₆ алкілсульфінільної групи, C₁₋₆ алкілсульфонільної групи, неонов'язково естерифікованої карбоксильної групи, карбамоїльної групи, тіокарбамоїльної групи, моно- або ді-C₁₋₆ алкілкарбамоїльної групи, моно- або ді-C₆₋₁₄ арилкарбамоїльної групи, сульфамойльної групи, моно- або ді-C₁₋₆ алкілсульфамойльної групи та моно- або ді-C₆₋₁₄ арилсульфамойльної групи;

(13) моно- або ді-C₁₋₆ алкіламіногрупи;

(14) моно- або ді-C₆₋₁₄ ариламіногрупи;

(15) моно- або ді-C₇₋₁₆ аралкіламіногрупи;

(16) N-C₁₋₆ алкіл-N-C₆₋₁₄ ариламіногрупи;

(17) N-C₁₋₆ алкіл-N-C₇₋₁₆ аралкіламіногрупи;

(18) C₃₋₈ циклоалкільної групи;

(19) неонов'язково заміщеної C₁₋₆ алкоксигрупи;

(20) неонов'язково заміщеної C₁₋₆ алкілтіогрупи;

(21) C₁₋₆ алкілсульфінільної групи;

(22) C₁₋₆ алкілсульфонільної групи;

(23) неонов'язково естерифікованої карбоксильної групи;

(24) C₁₋₆ алкілкарбонільної групи;

(25) C₃₋₈ циклоалкілкарбонільної групи;

(26) C₆₋₁₄ арилкарбонільної групи;

(27) карбамоїльної групи;

(28) тіокарбамоїльної групи;

(29) моно- або ді-C₁₋₆ алкілкарбамоїльної групи;

(30) моно- або ді-C₆₋₁₄ арилкарбамоїльної групи;

(31) моно- або ді-5-7-членної гетероциклікарбамоїльної групи;

(32) сульфамойльної групи;

(33) моно- або ді-C₁₋₆ алкілсульфамойльної групи;

(34) моно- або ді-C₆₋₁₄ арилсульфамойльної групи;

(35) C₁₋₆ алкілкарбоніламіногрупи (наприклад, ацетиламіно, пропіонаміно), неонов'язково заміщеної карбоксильною(ими) групою(ами);

(36) гетероциклілоксигрупи;

та їм подібних.

Якщо не зазначено інше, як "неонов'язково заміщена аміногрупа" в даному описі може бути зазначена аміногрупа, неонов'язково заміщена 1 або 2 замісниками, вибраними з

(1) неонов'язково заміщеної C₁₋₆ алкільної групи;

(2) неонов'язково заміщеної C₂₋₆ алкенільної групи;

(3) неонов'язково заміщеної C₂₋₆ алкінійної групи;

(4) неонов'язково заміщеної C₃₋₈ циклоалкільної групи;

(5) неонов'язково заміщеної C₆₋₁₄ арильної групи;

(6) неонов'язково заміщеної C₁₋₆ алкоксигрупи;

(7) неонов'язково заміщеної ацильної групи;

(8) неонов'язково заміщеної гетероциклічної групи (переважно, фурилу, піридилу, тієнілу, піразолілу, тіазолілу, оксазолілу);

(9) сульфамойльної групи;

(10) моно- або ді-C₁₋₆ алкілсульфамойльної групи;

(11) моно- або ді-C₆₋₁₄ арилсульфамойльної групи;

та їм подібних.

Якщо "неонов'язково заміщеною аміногрупою" є аміногрупа, яка заміщена 2 замісниками, такі замісники можуть утворювати азотмісткий гетероцикл разом із сусіднім атомом азоту. Як "азотмісткий гетероцикл" може бути зазначений, наприклад, 5-7-членний азотмісткий гетероцикл, який містить як кільцеутворювальний атом, крім атомів вуглецю, щонайменше один атом азоту та неонов'язково додатково містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з атома кисню, атома сірки та атома азоту. Як приклади азотмісткого гетероциклу, яким надають перевагу, можуть бути зазначені піролідін, імідазолідін, піразолідін, піперидін, піперазин, морфолін, тіоморфолін, тіазолідін, оксазолідін та їм подібні.

Якщо не зазначено інше, як "неонов'язково заміщена ацильна група" в даному описі можуть бути зазначені групи, представлені формулами: -COR⁷, -CO-OR⁷, -SO₂R⁷, -SOR⁷, -PO(OR⁷)(OR⁸), -CO-NR^{7a}R^{8a} та -CS-NR^{7a}R^{8a}, в яких R⁷ і R⁸ є однаковими або різними, і кожний означає атом водню, неонов'язково заміщену вуглеводневу групу або неонов'язково заміщену гетероциклічну групу, а R^{7a} і R^{8a} є однаковими або різними, і кожний означає атом водню, неонов'язково заміщену вуглеводневу групу або неонов'язково заміщену гетероциклічну групу, або R^{7a} і R^{8a} можуть утворювати

необов'язково заміщений азотмісткий гетероцикл разом із сусіднім атомом азоту, та їм подібні.

Як "азотмісткий гетероцикл" у "необов'язково заміщеному азотмісткому гетероциклі", який R^{7a} та R^{8a} утворюють разом із сусіднім атомом азоту, може бути зазначений, наприклад, 5-7-членний азотмісткий гетероцикл, який містить як кільцеутворювальний атом, крім атомів вуглецю, щонайменше один атом азоту та необов'язково додатково містить 1 - 2 гетероатоми, вибрані з атома кисню, атома сірки та атома азоту. Як приклади "азотмісткого гетероциклу", яким надають перевагу, можуть бути зазначені піролідін, імідазолідін, піразолідін, піперидин, піперазин, морфолін, тіоморфолін, тiazолідін, оксазолідін та їм подібні.

Азотмісткий гетероцикл необов'язково має 1 - 2 замісники в придатних положеннях. Як такі замісники можуть бути зазначені гідроксильна група, необов'язково галогенована C_{1-6} алкільна група, C_{6-14} арильна група, C_{7-16} аралкільна група та подібні.

Як приклади "необов'язково заміщеної ацильної групи", яким надають перевагу, можуть бути зазначені:

формільна група;
карбоксильна група;
карбамоїльна група;
 C_{1-6} алкілкарбонільна група;
 C_{1-6} алкоксикарбонільна група;
 C_{3-8} циклоалкілкарбонільна група;
 C_{6-14} арилкарбонільна група;
 C_{7-16} аралкілкарбонільна група;
 C_{6-14} арилоксикарбонільна група;
 C_{7-16} аралкілоксикарбонільна група;
моно- або ді- C_{1-6} алкілкарбамоїльна група;
моно- або ді- C_{6-14} арилкарбамоїльна група;
моно- або ді- C_{3-8} циклоалкілкарбамоїльна група;
моно- або ді- C_{7-16} аралкілкарбамоїльна група;
 C_{1-6} алкілсульфонільна група;
 C_{6-14} арилсульфонільна група, необов'язково заміщена нітрогрупою(ами);
азотмістка гетероциклікарбонільна група;
 C_{1-6} алкілсульфінільна група;
 C_{6-14} арилсульфінільна група;
тіокарбамоїльна група;
сульфамоїльна група;
моно- або ді- C_{1-6} алкілсульфамоїльна група;
моно- або ді- C_{6-14} арилсульфамоїльна група;
моно- або ді- C_{7-16} аралкілсульфамоїльна група;
та подібні.

Кожний символ у формулі (I) описується детально наступним чином.

R^1 означає R^6-SO_2- (де R^6 є замісником) або необов'язково заміщену $1,1$ -діоксидотетрагідротіопіранільну групу.

В даному контексті як "замісник" для R^6 може бути зазначена "необов'язково заміщена вуглеводнева група", "необов'язково заміщена гетероциклічна група", "необов'язково заміщена гідроксильна група", "необов'язково заміщена аміногрупа", "необов'язково заміщена меркаптогрупа", "ціаногрупа", "необов'язково заміщена ацильна група", "атом галогену" та подібні.

R^6 переважно означає необов'язково заміщену вуглеводневу групу, більш переважно C_{1-6} алкільну групу (переважно, метил, етил).

"1,1-Діоксидотетрагідротіопіранільна група" у "необов'язково заміщеній $1,1$ -діоксидотетрагідротіопіранільній групі" для R^1 необов'язково має 1 - 5 замісників, переважно 1 - 3 замісники, в придатних положеннях. Як "замісник" можуть використовуватися групи, що наведені як приклади замісників вищезгаданої "необов'язково заміщеної C_{3-8} циклоалкільної групи". Якщо "1,1-діоксидотетрагідротіопіранільна група" має два або більше замісників, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

"Замісником" переважно є гідроксильна група та подібні.

R^1 переважно означає C_{1-6} алкілсульфонільну групу (переважно, метилсульфоніл, етилсульфоніл) або $1,1$ -діоксидотетрагідротіопіранільну групу, кожна з яких є необов'язково заміщеною 1 - 3 замісниками, вибраними з гідроксильної групи та їй подібних, більш переважно C_{1-6} алкілсульфонільну групу (переважно, метилсульфоніл, етилсульфоніл), або $1,1$ -діоксидотетрагідротіопіранільну групу, необов'язково заміщену гідроксильною(ими) групою(ами).

В іншому втіленні R^1 переважно означає R^6-SO_2- (де R^6 є замісником), більш переважно C_{1-6} алкілсульфоніл група (переважно, метилсульфоніл, етилсульфоніл).

X означає зв'язок або двовалентну вуглеводневу групу.

Як "двовалентна вуглеводнева група" для X може бути зазначена, наприклад, двовалентна ланцюгова вуглеводнева група, двовалентна циклічна вуглеводнева група, двовалентна ланцюгово-циклічна вуглеводнева група. Зокрема,

(1) C_{1-10} алкіленова група (наприклад, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-CHCH_3-$, $-C(CH_3)_2-$, $-(CH(CH_3))_2-$, $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$);

(2) C_{2-10} алкеніленова група (наприклад, $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$);

(3) C_{2-10} алкініленова група (наприклад, $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$);

(4) C_{3-8} циклоалкіленова група (наприклад, 1,2-циклопропілен, 1,3-циклобутилен, 1,3-циклопентилен, 1,3-циклогексилен, 1,4-циклогексилен, 1,4-циклогептилен, 1,5-циклооктилен);

(5) C_{6-14} ариленова група (наприклад, феніленова (наприклад, 1,2-фенілен, 1,3-фенілен, 1,4-фенілен), нафтиленова (наприклад, 1,2-нафтилен, 1,3-нафтилен, 1,4-нафтилен, 1,5-нафтилен, 1,6-нафтилен, 1,7-нафтилен, 1,8-нафтилен, 2,3-нафтилен, 2,6-нафтилен, 2,7-нафтилен), біфеніленова (наприклад, 2,2'-біфенілен, 3,3'-біфенілен, 4,4'-біфенілен) та подібні. C_{6-14} Арилен може бути частково насиченим, і як частково насичений C_{6-14} арилен може бути зазначений, наприклад, тетрагідронафтилен та подібні);

(6) комбінація будь-яких двох груп, вибраних із зазначених вище груп (1) - (5) (наприклад, метилен-фенілен, фенілен-метилен, етилен-фенілен, фенілен-етилен, метилен-циклогексilen, циклогексilen-метилен, метилен-нафтилен, нафтилен-метилен);

та їм подібні.

X переважно означає зв'язок або C_{1-10} алкіленову групу (переважно, C_{1-6} алкіленову групу, більш переважно C_{1-3} алкіленову групу з лінійним ланцюгом), більш переважно - C_{1-6} алкіленову групу (переважно C_{1-3} алкіленову групу з лінійним ланцюгом, більш переважно $-(CH_2)_3-$).

R^2 і R^3 є однаковими або різними, і кожний означає атом водню, атом галогену, необов'язково заміщену вуглеводневу групу або необов'язково заміщену гідроксильну групу.

Переважно, R^2 і R^3 є однаковими або різними і кожний означає:

атом водню;

атом галогену; або

C_{1-6} алкілну групу (переважно, метил),

і більш переважно, R^2 і R^3 кожний означає атом водню.

R^4 і R^5 є однаковими або різними, і кожний означає C_{1-6} алкілну групу, необов'язково заміщену гідроксильною(ими) групою(ами).

Переважно, R^4 і R^5 є однаковими або різними, і кожний означає C_{1-6} алкілну групу, і більш переважно, R^4 і R^5 кожний означає метил.

Кільце A означає бензольне кільце, яке необов'язково додатково має замісник(и), вибраний(і) з атома галогену, необов'язково заміщеної вуглеводневої групи, необов'язково заміщеної гідроксильної групи та необов'язково заміщеної аміногрупи.

Кільце A переважно означає бензольне кільце, яке необов'язково додатково має 1 - 3 замісники, вибрані з

атома галогену;

C_{1-6} алкільної групи, необов'язково заміщеної 1 - 3 C_{6-14} арилоксигрупами (переважно, фенокси);

C_{1-6} алкоксигрупи, необов'язково заміщеної 1 - 3 C_{6-14} арильними групами (переважно, фенілом); та

C_{6-14} арилоксигрупи (переважно, фенокси),

більш переважно, бензольне кільце, яке необов'язково додатково має 1 - 3 замісники, вибрані з атома галогену, C_{1-6} алкільної групи та C_{1-6} алкоксигрупи, особливо переважно, незаміщене бензольне кільце.

Кільце B означає 5-7-членне кільце.

Як "5-7-членне кільце" для кільця B можуть бути зазначені, наприклад, 5-7-членні ароматичні кільця, такі як бензольне кільце, 5-7-членний ароматичний гетероцикл та подібні; 5-7-членні неароматичні кільця, такі як 5-7-членний аліциклічний вуглеводень, 5-7-членний неароматичний гетероцикл та подібні.

Як 5-7-членний ароматичний гетероцикл може бути зазначений, наприклад, 5-7-членний моноциклічний ароматичний гетероцикл, який містить як кільцеутворювальний атом, крім атомів вуглецю, 1 - 4 гетероатоми, вибрані з атома кисню, атома сірки та атома азоту.

Як приклади моноциклічного ароматичного гетероциклу, яким надають перевагу, можуть бути зазначені фуран, тіофен, піридин, піримідин, піридазин, піразин, пірол, імідазол, піразол, ізоксазол, ізотіазол, оксазол, тіазол, оксадіазол, тіадіазол, триазол, тетразол, триазин та подібні.

Як 5-7-членний аліциклічний вуглеводень може бути зазначений насичений або ненасичений аліциклічний вуглеводень, що має 5 - 7 атомів вуглецю, наприклад, C_{5-7} циклоалкан, C_{5-7} циклоалкен та їм подібні.

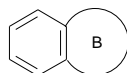
Як приклади C_{5-7} циклоалкану, яким надають перевагу, можуть бути зазначені циклопентан, циклогексан, циклогептан та їм подібні.

Як приклади C_{5-7} циклоалкену, яким надають перевагу, можуть бути зазначені циклопентен, циклогексен, циклогептен та їм подібні.

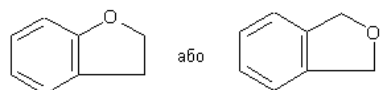
Як 5-7-членний неароматичний гетероцикл може бути зазначений, наприклад, 5-7-членний моноциклічний неароматичний гетероцикл, який містить як кільцеутворювальний атом, крім атомів вуглецю, 1 - 4 гетероатоми, вибрані з атома кисню, атома сірки та атома азоту.

Як приклади моноциклічного неароматичного гетероциклу, яким надають перевагу, можуть бути зазначені дигідрофуран, тетрагідрофуран, дигідротіофен, тетрагідротіофен, піролідин, піролін, піразолідин, піразолін, піперидин, піперазин, морфолін, тіоморфолін, гексаметиленімін, оксазолідин, оксазолін, тіазолідин, тіазолін, імідазолідин, імідазолін, азепан, оксазепан, тетрагідропіридин, дигідропіридин та їм подібні.

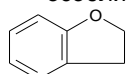
Кільце B є переважно 5-7-членним моноциклічним неароматичним гетероциклом, більш переважно, тетрагідрофураном. Тобто, кільце, представлене як



є



особливо переважно



Y означає зв'язок або CH_2 .

Y означає переважно CH_2 .

R означає необов'язково заміщену гідроксильну групу.

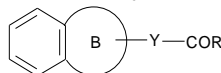
В даному контексті "замісником", який необов'язково має "необов'язково заміщена гідроксильна група", є переважно C_{1-6} алкільна група.

R означає переважно гідроксильну групу; або

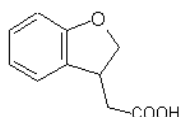
C_{1-6} алкоксигрупу (переважно, метокси),

більш переважно - гідроксильну групу.

У формулі (I) структурний фрагмент:



є переважно (2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл)оцтовою кислотою, а саме



Зокрема, сполука (I), яка має структурний фрагмент ((3S)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл)оцтової кислоти, виявляє чудову активність як агоніста GPR40 рецепторів, і такій сполуці надається перевага.

Як приклади сполуки (I), яким надають перевагу, можуть бути зазначені наступні сполуки.

[Сполука A]

Сполука (I), в якій

R^1 означає C_{1-6} алкілсульфонільну групу (переважно, метилсульфоніл, етилсульфоніл) або 1,1-діоксидотетрагідротіопіранільну групу, кожна з яких є необов'язково заміщеною 1 - 3 замісниками, вибраними з гідроксильної групи і подібних.

[R^1 означає переважно C_{1-6} алкілсульфонільну групу (переважно, метилсульфоніл, етилсульфоніл), або 1,1-діоксидотетрагідротіопіранільну групу, необов'язково заміщену гідроксильною(ими) групою(ими)];

X означає зв'язок або C_{1-6} алкіленову групу (переважно, C_{1-3} алкіленову групу з лінійним ланцюгом);

R^2 і R^3 є однаковими або різними і кожний означає

атом водню;

атом галогену; або

C_{1-6} алкільну групу (переважно, метил);

R^4 і R^5 є однаковими або різними і кожний означає C_{1-6} алкільну групу (переважно, метил);

кільце A означає бензольне кільце, яке необов'язково додатково має 1 - 3 замісники, вибрані з атома галогену, C_{1-6} алкільної групи та C_{1-6} алкоксигрупи (переважно, незаміщене бензольне кільце);

кільце B означає 5-7-членний моноциклічний неароматичний гетероцикл (переважно, тетрагідрофуран);

Y означає CH_2 ; і

R означає гідроксильну групу або C_{1-6} алкоксигрупу;

[R означає переважно гідроксильну групу].

[Сполука B]

Сполука (I), в якій

R^1 означає C_{1-6} алкілсульфонільну групу (переважно, метилсульфоніл, етилсульфоніл) або 1,1-діоксидотетрагідротіопіранільну групу, кожна з яких є необов'язково заміщеною 1 - 3 замісниками, вибраними з гідроксильної групи і подібних.

[R^1 означає переважно C_{1-6} алкілсульфонільну групу (переважно, метилсульфоніл, етилсульфоніл), або 1,1-діоксидотетрагідротіопіранільну групу, необов'язково заміщену гідроксильною(ими) групою(ими)];

X означає зв'язок або C_{1-6} алкіленову групу (переважно, C_{1-3} алкіленову групу з лінійним ланцюгом);

R^2 і R^3 є однаковими або різними і кожний означає

атом водню;

атом галогену; або

C_{1-6} алкільну групу (переважно, метил);

R^4 і R^5 є однаковими або різними і кожний означає C_{1-6} алкільну групу (переважно, метил, етил), необов'язково заміщену гідроксильною(ими) групою(ими);

[переважно, R^4 і R^5 є однаковими або різними і кожний означає C_{1-6} алкільну групу (переважно, метил)];

кільце A означає бензольне кільце, яке необов'язково додатково має 1 - 3 замісники, вибрані з атома галогену;

C_{1-6} алкільної групи, необов'язково заміщеної 1 - 3 C_{6-14} арилоксигрупами (переважно, фенокси);

C_{1-6} алкоксигрупа, необов'язково заміщеної 1 - 3 C_{6-14} арильними групами (переважно, фенілом); та

C_{6-14} арилоксигрупи (переважно, фенокси);

[кільце A переважно означає бензольне кільце, яке необов'язково додатково має 1 - 3 замісники, вибрані з атома галогену, C_{1-6} алкільної групи та C_{1-6} алкоксигрупи, особливо переважно означає незаміщене бензольне кільце];

кільце B означає 5-7-членний моноциклічний неароматичний гетероцикл (переважно, тетрагідрофуран);

Y означає CH_2 ; і

R означає гідроксильна групу або C_{1-6} алкоксигрупу;

[R переважно означає гідроксильну групу].

[Сполука C]

Сполука (I), яка вибрана з наступних сполук:

[(3S)-6-({4'-[(4-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)метокси]-2',6'-диметилбіфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота (Приклад 6),

[(3S)-6-({2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота (Приклад 10),

[(3S)-6-({3'-фтор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота (Приклад 13),

[(3S)-6-({3'-хлор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота (Приклад 22),

[(3S)-6-({3',5'-дихлор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота (Приклад 24), та

[(3S)-6-({2',6'-діетил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота (Приклад 26).

Як сіль сполуки (I) можуть бути зазначені, наприклад, солі металів, сіль амонію, солі з органічними основами, солі з неорганічними кислотами, солі з органічними кислотами, солі з основним або кислотними амінокислотами та їм подібні.

Приклади солей металів, яким надається перевага, включають солі лужних металів, такі як сіль натрію, сіль калію та подібні; солі лужноземельних металів, такі як сіль кальцію, сіль магнію, сіль барію та подібні; сіль алюмінію та подібні.

Приклади солей з органічними основами, яким надається перевага, включають солі з триметиламіном, триетиламіном, піридином, піколіном, 2,6-лїтидином, етаноламіном, діетаноламіном, триетаноламіном, циклогексиламіном, діциклогексиламіном, N,N'-дїбензилетїлендіаміном та подібні.

Приклади солей з неорганічними кислотами, яким надається перевага, включають солі з хлорводневою кислотою, бромоводневою кислотою, азотною кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною.

Приклади солей з органічними кислотами, яким надається перевага, включають солі з мурашиною кислотою, оцтовою кислотою, трифтороцтовою кислотою, фталевою кислотою, фумаролою кислотою, щавлевою кислотою, винною кислотою, малеїною кислотою, лимонною кислотою, бурштиною кислотою, яблучною кислотою, метансульфоною кислотою, бензолсульфоною кислотою, п-толуолсульфоною кислотою та іншими.

Приклади солей з основними амінокислотами, яким надається перевага, включають солі з аргїніном, лїзином, орнітином та інші. Приклади солей з кислотними амінокислотами, яким надається перевага, включають солі з аспарагіною кислотою, глютаміною кислотою та іншими.

Серед зазначених вище солей перевага надається фармакологічно-прийнятним солям.

Проліками сполуки (I) є сполука, яка перетворюється у сполуку (I) під дією фермента, шлункової кислоти і т.п. у фізіологічних умовах живого організму, тобто, сполука, яка перетворюється у сполуку (I) шляхом ферментного окислення, відновлення, гідролізу і т.п.; сполука, яка перетворюється у сполуку (I) шляхом гідролізу і т.п. під дією шлункової кислоти, і подібні.

Приклади проліків сполуки (I) включають сполуку, в якій аміногрупа сполуки (I) ацильована, алкільована або фосфорильована (наприклад, сполуку, в якій аміногрупа сполуки (I) є ейкозаноїльованою, аланільованою, пентиламінокарбонільованою, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолєн-4-їл)метоксикарбонільованою, тетрагідрофуранільованою, піролідилметильованою, півалоїлоксиметильованою або трет-бутильованою); сполуку, в якій гідроксильна група сполуки (I) є ацильованою, алкільованою, фосфорильованою або борованою

(наприклад, сполуку, в якій гідроксильна група сполуки (I) є ацильованою, пальмітоїльованою, пропаноїльованою, півалоїльованою, сукцинільованою, фумарильованою, аланільованою або диметиламінометилкарбонільованою); сполуку, в якій карбоксильна група сполуки (I) є естерифікованою або амідованою (наприклад, сполуку, в якій карбоксильна група сполуки (I) C₁₋₆ алкілестерифікованою, фенїлестерифікованою, карбоксиметилестерифікованою, диметиламінометилестерифікованою, півалоїлоксиметилестерифікованою, етоксикарбонїлоксиетилестерифікованою, фталїдилестерифікованою, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолєн-4-їл)метилестерифікованою, циклогексїлоксикарбонїлетилестерифікованою або метиламідованою) та подібні. Серед них перевага надається сполуці, в якій карбоксильна група сполуки (I) естерифікована C₁₋₆ алкільною групою, такою як метил, етил, трет-бутил та подібні. Такі сполуки можуть бути отримані із сполуки (I) згідно з відомими методиками.

Проліками сполуки (I) може бути сполука, яка перетворюється у сполуку (I) у фізіологічних умовах, як це описано в Development of Pharmaceutical Products, vol. 7, Molecule Design, 163-198, Hirokawa Shoten (1990).

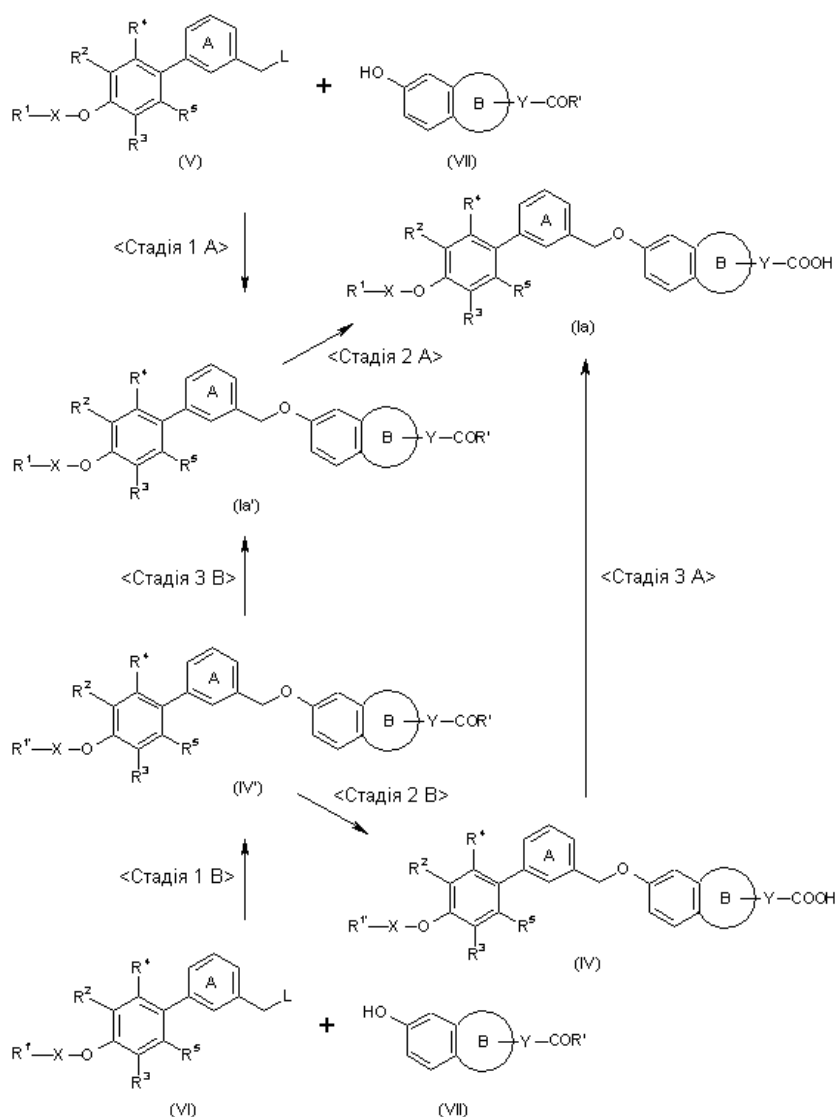
Нижче пояснюються способи одержання сполуки (I).

Кожний символ сполуки в схематичному зображенні на наступних схемах є таким, як визначено вище, якщо не описано особливим чином. Кожна сполука, описана на схемах, може утворювати сіль, оскільки вона не інгїбує реакцію, і як така сіль може бути зазначена будь-яка сіль, подібна до солей сполуки (I).

Сполука, отримана на кожній стадії, може також бути використана як сировинний продукт у формі реакційної суміші на наступній стадії реакції, або може бути виділена з реакційної суміші згідно із стандартними методами і в подальшому легко очищена способами розділення, такими як перекристалїзація, дистиляція, хроматографія і подібні.

Сполука (I) (наприклад, сполуки, представлені формулами (Ia) та (Ia') (скорочено згадувані як сполука (Ia) та сполука (Ia'), відповідно)) можуть бути отримані, наприклад, згідно з методикою, представленою на наступній Схемі 1, або за методикою, аналогічною їй.

Схема 1



де $R^{1'}$ означає R^6 -S- (де R^6 є таким, як визначено вище) або тетрагідротіопіранільну групу, R^7 означає необов'язково заміщену C_{1-6} алкоксигрупу, L є відхідною групою або гідроксильною групою, а інші символи є такими, як визначено вище.

<Стадія 1A>

(i) Якщо L є гідроксильною групою, сполука (Ia') може бути отримана шляхом здійснення реакції Міцунобу між сполукою, представленою формулою (V) та сполукою, представленою формулою (VII) (скорочено - сполука (V) та сполука (VII), відповідно) (Synthesis, 1981, стор. 1-27).

В реакції Міцунобу сполука (V) та сполука (VII) взаємодіють в присутності азодикарбонільної сполуки (наприклад, діетилазодикарбоксилату, діізопропілазодикарбоксилату, 1,1'-(азодикарбоніл)діпіперидину) та фосфіну (наприклад, трифенілфосфіну, трибутилфосфіну).

Кількість сполуки (VII), яка повинна використовуватися, загалом складає від приблизно 0,2 до

приблизно 5 моль, переважно від приблизно 0,5 до приблизно 2 моль, на 1 моль сполуки (V).

Кількості азодикарбонільної сполуки та фосфіну, які повинні використовуватися, загалом складають від приблизно 1 до приблизно 5 моль, переважно від приблизно 1 до приблизно 2 моль, на 1 моль сполуки (V), відповідно.

Реакцію переважно здійснюють, використовуючи розчинник, який інертний до реакції. Оскільки в процесі реакції розчинник особливим чином не обмежується, то перевагу надають, наприклад, етерам, таким як діетиловий етер, діізопропіловий етер, дифеніловий етер, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксигетан та подібні; ароматичним вуглеводням, таким як бензол, толуол та подібні; насиченим вуглеводням, таким як циклогексан, гексан та подібні; амідам, таким як N,N -диметилформамід, N,N -диметилацетамід, гексаметилфосфорамід та подібні; галогенованим вуглеводням, таким як, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлоретан та подібні;

нітрилам, таким як ацетонітрил, пропілнітрил та подібні; кетонам, таким як ацетон, етилметилкетон та подібні; сульфоксидам, таким як диметилсульфоксид та подібні; змішаним розчинниками та подібним.

Температура реакції загалом лежить в межах від -20 до 200°C, переважно 0 - 100°C. Час реакції загалом складає від 5 хвилин до 100 годин, переважно від 30 хвилин до 72 годин.

(ii) Коли L є відхідною групою, сполука (Ia') може бути отримана взаємодією сполуки (V) із сполукою (VII) в присутності основи.

Як відхідну групу для L можна зазначити, наприклад, атом галогену, необов'язково галогенована C₁₋₆ алкілсульфонілоксигрупа (наприклад, метансульфонілокси, етансульфонілокси, трихлорметансульфонілокси, трифторметансульфонілокси), C₆₋₁₀ арилсульфонілоксигрупа, що необов'язково має замісник(и) [наприклад, C₆₋₁₀ арилсульфонілоксигрупа (наприклад, фенілсульфонілокси, нафтилсульфонілокси), що необов'язково має 1 - 3 замісники, вибрані з C₁₋₆ алкільної групи, C₁₋₆ алкоксигрупи та нітрогрупи та подібних; зокрема, фенілсульфонілокси, м-нітрофенілсульфонілокси, п-толуолсульфонілокси та подібні], ацилоксигрупа (наприклад, трихлорацетокси, трифторацетокси) та подібні.

Як основу можна зазначити, наприклад, гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид літію, гідроксид натрію, гідроксид калію та подібні; гідроксиди лужноземельних металів, такі як гідроксид барію та подібні; карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію та подібні; гідрокарбонати лужних металів, такі як гідрокарбонат натрію та подібні; фосфати лужних металів, такі як трикалійфосфат та подібні; ацетати, такі як ацетат натрію, ацетат амонію та подібні; ароматичні аміни, такі як піридин, лутидин та подібні; третинні аміни, такі як триетиламін, трипропіламін, трибутиламін, N-етилдіізопропіламін, циклогексильдиметиламін, 4-диметиламінопіридин, N,N-диметиланілін, N-метилпіперидин, N-метилпіролідин, N-метилморфолін та подібні; гідриди лужних металів, такі як гідрид натрію, гідрид калію та подібні; амідні металів, такі як амід натрію, діізопропіламід літію, гексаметилдисилазид літію та подібні; алкоксиди лужних металів, які мають 1 - 6 атомів вуглецю, такі як метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид натрію, трет-бутоксид калію та подібні; органолітєві сполуки, такі як метиллітій, н-бутиллітій, втор-бутиллітій, трет-бутиллітій та подібні, та подібні.

Кількість сполуки (VII), яка повинна використовуватися, загалом складає від приблизно 0,2 до приблизно 10 моль, переважно від приблизно 0,5 до приблизно 2 моль на 1 моль сполуки (V).

Кількість основи, яка повинна використовуватися, загалом складає від приблизно 1 до приблизно 10 моль, переважно від приблизно 1 до приблизно 3 моль на 1 моль сполуки (V).

Реакцію переважно здійснюють, використовуючи розчинник, інертний до реакції. Як приклади таких розчинників можуть бути зазначені розчинники, що згадуються на Стадії 1A-(i).

Температура реакції загалом складає від -70 до 150°C, переважно від -20 до 100°C. Час реакції загалом становить від 10 хвилин до 100 годин, переважно від 20 хвилин до 72 годин.

< Стадія 1B >

Сполука, представлена формулою (IV') (скорочено згадувана як сполука (IV')) може бути отримана взаємодією сполуки, представленої формулою (VI), (скорочено згадуваної як сполука (VI)) із сполукою (VII) згідно з методикою, представленою на Стадії 1A, або за методикою, аналогічною їй.

< Стадія 2A >

Сполука (Ia) може бути отримана шляхом здійснення гідролізу сполуки (Ia').

Реакцію гідролізу здійснюють, використовуючи кислоту або основу, згідно із загальноприйнятими способами.

Як кислоту можна зазначити, наприклад, мінеральні кислоти, такі як хлороводнева кислота, сірчана кислота та подібні; кислоти Л'юїса, такі як трихлорид бору, трибромід бору та подібні; органічні кислоти, такі як трифтороцтова кислота, п-толуолсульфонова кислота та подібні, та подібні. Кислота Л'юїса може використовуватися одночасно з тіолом або сульфідом.

Як основу можна зазначити, наприклад, гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид літію, гідроксид натрію, гідроксид калію та подібні; гідроксиди лужноземельних металів, такі як гідроксид барію та подібні; карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію та подібні; алкоксиди лужних металів, що мають 1 - 6 атомів вуглецю, такі як метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид калію та подібні; органічні основи (включаючи гідрати), такі як триетиламін, імідазол, формамідин та подібні, та подібні.

Кількість кислоти або основи, яка повинна використовуватися, загалом складає від приблизно 0,5 до приблизно 10 моль, переважно від приблизно 0,5 до приблизно 6 моль на 1 моль сполуки (Ia').

Реакцію гідролізу здійснюють без розчинника або використовуючи розчинник, інертний до реакції. Оскільки в процесі реакції розчинник особливим чином не обмежується, то перевагу надають, наприклад, спиртам, таким як метанол, етанол, пропанол та подібні; ароматичним вуглеводням, таким як бензол, толуол та подібні; насиченим вуглеводням, таким як циклогексан, гексан та подібні; органічним кислотам, таким як мурашина кислота, оцтова кислота та подібні; етерам, таким як тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксиетан та подібні; амідам, таким як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід та подібні; галогенованим вуглеводням, таким як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлоретан та подібні; нітрилам, таким як ацетонітрил, пропіонітрил та подібні; кетонам, таким як ацетон, етилметилкетон та подібні; сульфоксидам, таким як диметилсульфоксид та подібні; воді; змішаним розчинниками та подібним.

Температура реакції загалом становить від -10 до 200°C, переважно 0 - 120°C. Час реакції загалом складає від 10 хвилин до 100 годин, переважно від 10 хвилин до 24 годин.

< Стадія 2В>

Сполука (IV) може бути отримана шляхом здійснення гідролізу сполуки (IV').

Реакцію гідролізу здійснюють згідно з методикою, наведеною для Стадії 2А або за методикою, аналогічною їй.

< Стадія 3А>

Сполука (Ia) може бути отримана шляхом здійснення реакції окисдування сполуки (IV).

Реакцію окисдування загалом здійснюють, використовуючи окисдант згідно із загальноприйнятими методиками. Як окисдант можна зазначити, наприклад, пероксид водню, пероцтову кислоту, м-хлорпербензойну кислоту, трет-бутилгідрпероксид, пероксисульфат калію, мета-періодат натрію, перборат натрію, гіпохлорит натрію, азотну кислоту, хромову кислоту, дихромат натрію, перманганат калію, оксид осмію(VII), оксид рутенію(VII), дихлорид іodobензолу, діацетат іodobензолу, галоген, озон, синглетний кисень та подібні.

Кількість окисданту, яка повинна використовуватися, приблизно визначається згідно з видом окисданту. Загалом вона складає від приблизно 0,25 до приблизно 10 моль, переважно від приблизно 0,5 до приблизно 5 моль на 1 моль сполуки (IV).

Реакцію переважно здійснюють, використовуючи розчинник, інертний до реакції. Як приклади

таких розчинників можуть бути зазначені розчинники, що згадуються на Стадії 2А.

Температура реакції загалом становить від -10 до 200°C, переважно 0 - 120°C. Час реакції загалом складає від 10 хвилин до 100 годин, переважно від 10 хвилин до 24 годин.

< Стадія 3В>

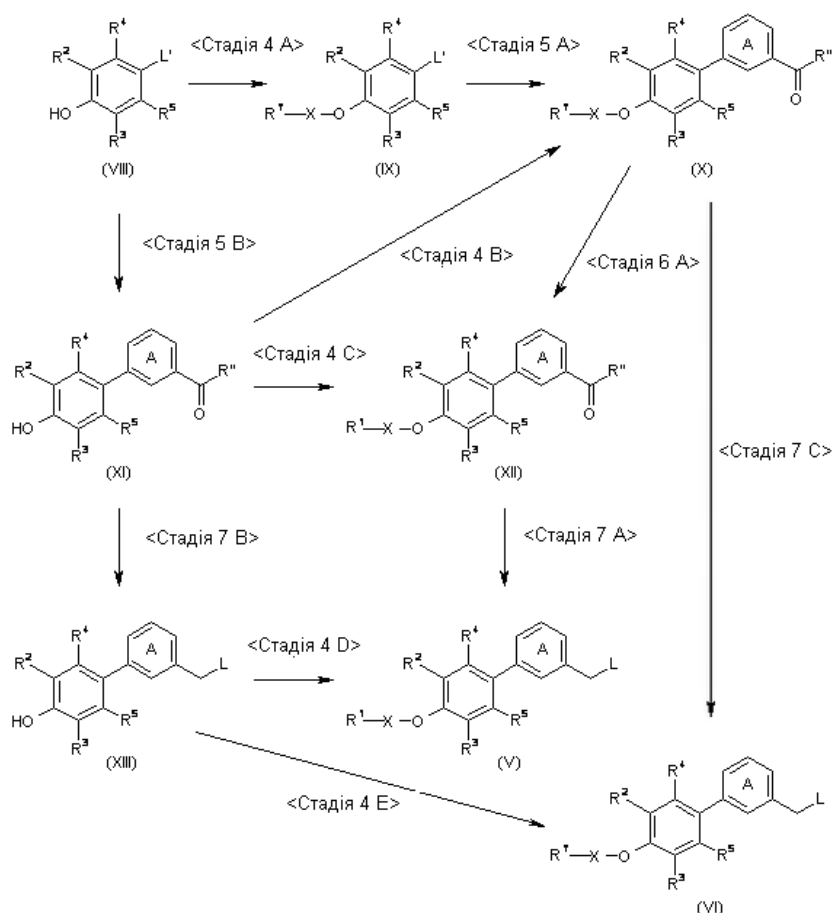
Сполука (Ia') може бути отримана шляхом здійснення реакції окисдування сполуки (IV').

Реакцію окисдування здійснюють за методикою, наведеною для Стадії 3А, або за методикою, аналогічною їй.

Сполука (VII), використовувана у вищезазначеній Схемі 1, може бути отримана, наприклад, згідно з методиками, описаними в Journal of Medicinal Chemistry, том.39, стор. 4928-4934, 1996; Bioorganic and Medicinal Chemistry, том.9, стор. 1325-1335, 2001; Heterocycles, том.41, стор. 647-650, 1995; Journal of Medicinal Chemistry, том.43, стор. 2049-2063, 2000; Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1, стор. 2895-2900, 1996 та подібні, або методиками, аналогічними зазначеній.

Сполука (V) та сполука (VI), використовувана у вищезазначеній Схемі 1, може бути отримана, наприклад, згідно із способом, представленим на наступній Схемі 2, або способом, аналогічним йому.

Схема 2



де R'' означає атом водню або необов'язково заміщену C₁₋₆ алкоксигрупу, L' означає відхідну групу, а інші символи є такими, як визначено вище.

Як приклади «відхідної групи» для L' можна зазначити, наприклад, групи, що наведені для вищевказаної L.

<Стадія 4A>

Сполука, представлена формулою (IX) (скорочено як сполука (IX)), може бути отримана взаємодією сполуки, представленої формулою (VIII) (скорочено як сполука (VIII)), із сполукою, представленою формулою: R¹-X-L'' (скорочено як сполука R¹-X-L''), або 1-окса-6-тіаспіро[2.5]октаном згідно з методикою, наведеною на Стадії 1A, або методикою, аналогічною їй.

Тут L'' означає відхідну групу або гідроксильну групу, а інші символи є такими як визначено вище. Як приклади «відхідної групи» для L'' можна зазначити, наприклад, групи, що наведені для вищевказаної L.

<Стадія 4B>

Сполука, представлена формулою (X) (скорочено як сполука (X)), може бути отримана взаємодією Сполуки, представленої формулою (XI) (скорочено як сполука (XI)), із сполукою R¹-X-L'' або 1-окса-6-тіаспіро[2.5]октаном згідно з методикою, наведеною на Стадії 1A, або методикою, аналогічною їй.

<Стадія 4C>

Сполука, представлена формулою (XII) (скорочено як сполука (XII)) може бути отримана взаємодією сполуки (XI) із Сполукою, представленою формулою: R¹-X-L'' (скорочено як сполука R¹-X-L'') або 1-окса-6-тіаспіро[2.5]октан 6,6-діоксидом згідно з методикою, наведеною на Стадії 1A, або методикою, аналогічною їй.

<Стадія 4D>

Сполука (V) може бути отримана взаємодією Сполуки, представленої формулою (XIII) (скорочено як сполука (XIII)) із сполукою R¹-X-L'' або 1-окса-6-тіаспіро[2.5]октан 6,6-діоксидом згідно з методикою, наведеною на Стадії 1A, або методикою, аналогічною їй.

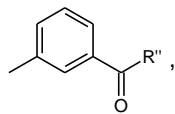
<Стадія 4E>

Сполука (VI) може бути отримана взаємодією сполуки (XIII) із сполукою R¹-X-L'' або 1-окса-6-тіаспіро[2.5]октаном згідно з методикою, наведеною на Стадії 1A, або методикою, аналогічною їй.

<Стадія 5A>

Сполука (X) може бути отримана шляхом реакції сполучення сполуки (IX) та Сполуки, представленої формулою: Ar-M (скорочено як сполука Ar-M); або перетворенням групи L' сполуки (IX) на метал (наприклад, калій, натрій, літій, магній, мідь, цинк, олово, талій та подібні, вони можуть бути змішані) згідно з методикою, відомою per se, та здійсненням реакції сполучення одержаної сполуки та Сполуки, представленої формулою: Ar-L''' (скорочено як сполука Ar-L''').

Тут Ar означає



M означає метал (наприклад, калій, натрій, літій, магній, мідь, цинк, олово, талій та подібні, вони можуть бути змішані), L''' означає відхідну групу, а інші символи є такими як визначено вище. Як приклади «відхідної групи» для L''' можна зазначити, наприклад, групи, що наведені для вищевказаної L.

Реакцію сполучення загалом здійснюють в присутності основи. Як основу можна зазначити, наприклад, гідриди лужних металів, такі як гідрид натрію, гідрид калію та подібні; гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид літію, гідроксид натрію, гідроксид калію та подібні; гідроксиди лужноземельних металів, такі як гідроксид магнію, гідроксид кальцію, гідроксид барію та подібні; карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію та подібні; гідрокарбонати лужних металів, такі як гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію та подібні; фосфати лужних металів, такі як трикалійфосфат та подібні; алкоксиди лужних металів, які мають 1 - 6 атомів вуглецю, такі як метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид натрію та подібні; органічні основи, такі як триметиламін, триетиламін, діізопропілетиламін, піридин, піколін, N-метилпіролідін, N-метилморфолін, 1,5-діазабіцикло[4.3.0]-5-нонен, 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]-7-ундецен та подібні; органолітієві сполуки, такі як метиллітій, н-бутиллітій, втор-бутиллітій, трет-бутиллітій та подібні; амідні металів, такі як амід натрію, діізопропіламід літію, літій гексаметилдісилазид та подібні; та подібні.

Кількість сполуки Ar-M або сполуки Ar-L''', що повинна використовуватися, загалом складає від приблизно 0,1 до приблизно 10 моль, переважно від приблизно 0,5 до приблизно 2 моль на 1 моль сполуки (IX). Кількість основи, що повинна використовуватися, загалом складає від приблизно 1 до приблизно 20 моль, переважно від приблизно 1 до приблизно 5 моль на 1 моль сполуки (IX).

Реакцію сполучення переважно здійснюють, використовуючи розчинник, інертний до реакції. Оскільки в процесі реакції розчинник особливим чином не обмежується, то перевагу надають, наприклад, спиртам, таким як метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, бутанол, трет-бутанол та подібні; етерам, таким як 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий етер, трет-бутилметиловий етер, діізопропіловий етер, 1,2-диметоксиетан та подібні; естерам, таким як етилформіат, етилацетат, н-бутилацетат та подібні; галогенованим вуглеводням, таким як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, трихлоретилен та подібні; вуглеводням, таким як н-гексан, бензол, толуол та подібні; амідам, таким як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід та подібні; нітрилам, таким як ацетонітрил, пропіонітрил та подібні; сульфоксидам, таким як диметилсуль-

фоксид та подібні; сульфолану; гексаметилфосфораміду; воді; змішаним розчинникам та подібним.

Реакція сполучення може промотуватися металевим каталізатором, який використовується у випадках необхідності. Як металевий каталізатор, можуть використовуватися комплекси металів, що мають різні ліганди, і можуть бути зазначені, наприклад, сполуки паладію [наприклад, ацетат паладію(II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), хлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II), дихлорбіс(триетилфосфін)паладій(II), трис(добензиліденацетон)дипаладій-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил, комплекс ацетату паладію(II) та 1,1'-біс(дифенілфосфін)фероцену]; сполуки нікелю [наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)нікель(0), хлорид біс(триетилфосфін)нікелю(II), хлорид біс(трифенілфосфін)нікелю(II)]; сполуки родію [наприклад, хлорид трис(трифенілфосфін)родію(III)]; сполуки кобальту; сполуки міді [наприклад, оксид міді, хлорид міді(II)]; сполуки платини та подібні. Серед цих сполук перевагу надають сполукам паладію, сполукам нікелю та сполукам міді.

Кількість металевого каталізатора, яка повинна використовуватися, загалом складає від приблизно 0,000001 від приблизно 5 моль, переважно від приблизно 0,0001 від приблизно 0,2 моль на 1 моль сполуки (IX). Якщо в цій реакції використовують металевий каталізатор, що є нестабільним до кисню, реакцію переважно здійснюють в потоці інертного газу (наприклад, в аргоні або азоті).

Температура реакції загалом становить від -10 до 250°C, переважно від 0 до 150°C. Оскільки час реакції змінюється в залежності від виду сполуки (IX), сполуки Ag-M або сполуки Ag-L⁺, металевого каталізатора, основи та розчинника, температури реакції та подібних параметрів, він загалом становить від 1 хвилини до 200 годин, переважно від 5 хвилин до приблизно 100 годин.

<Стадія 5B>

Сполука (XI) може бути отримана шляхом реакції сполучення сполуки (VIII) та сполуки Ag-M.

Реакція сполучення може здійснюватися згідно з методикою, наведеною на Стадії 5A, або методикою, аналогічною їй.

<Стадія 6A>

Сполука (XII) може бути отримана шляхом здійснення реакції окисдування сполуки (X).

Реакцію окисдування здійснюють за методикою, наведеною для Стадії 3A, або за методикою, аналогічною їй.

<Стадія 7A>

Сполука (V) може бути отримана із сполуки (XII).

Сполука (V), в якій L є гідроксильною групою [далі інколи скорочена згадувана як сполука (V')], може бути отримана шляхом здійснення реакції відновлення сполуки (XII).

Реакцію відновлення загалом здійснюють з використанням відновного агента у відповідності із загальноприйнятою методикою. Як відновний агент можуть бути зазначені, наприклад, гідриди металів, такі як гідрид алюмінію, гідрид діізобутилалюмінію, гідрид трибутилолова та поді-

бні; комплекси гідридів металів, такі як натрійціаноборогідрид, натрійтриацетоксиборогідрид, натрійборогідрид, літійалюмінійгідрид та подібні; боранові комплекси, такі як борантетрагідрофурановий комплекс, борандиметилсульфідний комплекс та подібні; алкілборани, такі як гексилборан, дизамілборан та подібні; диборан; метали, такі як цинк, алюмій, олово, залізо та подібні; лужні метали, такі як натрій, літій та подібні/рідкий аміак (відновлення Бірча) та подібні.

Кількість відновного агента, яка повинна використовуватися, відповідним чином визначається в залежності від виду відновного агента. Наприклад, кількість гідриду металу, комплексу гідридів металів, боранового комплексу, алкілборану або диборану, яка повинна використовуватися, загалом складає від приблизно 0,25 до приблизно 10 моль, переважно від приблизно 0,5 до приблизно 5 моль на 1 моль сполуки (XII), а кількість металу (містить лужні метали, використовувані для відновлення Бірча), яка повинна використовуватися, загалом складає від приблизно 1 до приблизно 20 моль, переважно від приблизно 1 до приблизно 5 моль на 1 моль сполуки (XII).

Реакцію відновлення переважно здійснюють, використовуючи розчинник, інертний до реакції. Оскільки в процесі реакції розчинник особливим чином не обмежується, то перевагу надають, наприклад, спиртам, таким як метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, трет-бутанол та подібні; етерам, таким як діетиловий етер, діізопропіловий етер, дифеніловий етер, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксиетан та подібні; ароматичним вуглеводням, таким як бензол, толуол та подібні; насиченим вуглеводням, таким як циклогексан, гексан та подібні; амідам, таким як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, гексаметилфосфорамід та подібні; органічним кислотам, таким як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, трифтороцтова кислота, метансульфонова кислота та подібні; змішаним розчинникам та подібним.

Температура реакції загалом становить від -20 до 100°C, переважно від 0 до 80°C. Оскільки час реакції змінюється в залежності від реагента або розчинника, який використовується, він загалом складає від 10 хвилин до 100 годин, переважно від 30 хвилин до 50 годин.

Сполука (V), в якій L є відхідною групою, може бути отримана взаємодією сполуки (V') з галогенувальним агентом або сульфонілювальним агентом.

Як галогенувальний агент може використовуватися, наприклад, тіонілхлорид, трибромід фосфору та подібні. В цьому випадку може бути отримана сполука (V), в якій L означає атом галогену (наприклад, хлор, бром).

Взаємодію сполуки (V') з галогенувальним агентом здійснюють без розчинника або з використанням розчинника, інертного до реакції. Як розчинники, інертні до реакції можуть бути зазначені, наприклад, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю та подібні; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол та подібні; етери, такі як діетиловий

етер, діізопропіловий етер, трет-бутилметиловий етер, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксигетан та подібні; естери, такі як метилацетат, етилацетат, н-бутилацетат, трет-бутилацетат та подібні; та подібні. Альтернативно, галогенувальний агент може використовуватися в надлишковій кількості для заміни розчинника.

Кількість галогенувального агента, яка повинна використовуватися, загалом складає від приблизно 1 до приблизно 10 моль, переважно від приблизно 1 до приблизно 5 моль на 1 моль сполуки (V').

Температура реакції загалом становить від -20 до 100°C, переважно від 0 до 80°C. Час реакції загалом становить від 10 хвилин до 100 годин, переважно від 30 хвилин до 48 годин.

Як сульфоніювальні агенти можуть використовуватися, наприклад, сульфонілгалогеніди, такі як метансульфонілхлорид, бензолсульфонілхлорид, п-толуолсульфонілхлорид та подібні; ангідриди сульфенової кислоти, такі як метансульфоновий ангідрид, трифторметансульфоновий ангідрид та подібні; та подібні. В цьому випадку може бути отримана сполука (V), в якій L означає, наприклад, метансульфонілокси, бензолсульфонілокси, п-толуолсульфонілокси, трифторметансульфонілокси та подібні.

Взаємодія сполуки (V') з сульфоніювальним агентом загалом здійснюють в розчиннику, інертному до реакції, в присутності основи. Як приклади розчинника, інертного до реакції, можуть бути зазначені розчинники, що наведені у вищезгаданій реакції сполуки (V') з галогенувальним агентом.

Кількість сульфоніювального агента, яка повинна використовуватися, загалом складає від приблизно 1 до приблизно 10 моль, переважно від приблизно 1 до приблизно 5 моль на 1 моль сполуки (V').

Як приклади основи можуть бути зазначені, наприклад, аміни, такі як триетиламін, N-метилморфолін та подібні; гідрокарбонати лужних металів, такі як гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію та подібні; карбонати лужних металів, такі як карбонат калію та подібні, та подібні.

Кількість основи, яка повинна використовуватися, загалом складає від приблизно 1 до приблизно 10 моль, переважно від приблизно 1 до приблизно 5 моль на 1 моль сполуки (V').

Температура реакції загалом становить від -20 до 100°C, переважно від -10 до 80°C. Час реакції загалом складає від 10 хвилин до 24 годин, переважно від 30 хвилин до 8 годин.

<Стадія 7B>

Сполука (XIII) може бути отримана із сполуки (XI) згідно з методикою, наведеною для Стадії 7A, або за методикою, аналогічної їй.

<Стадія 7C>

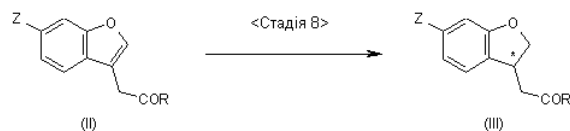
Сполука (VI) може бути отримана із сполуки (X) згідно з методикою, наведеною для Стадії 7A, або за методикою, аналогічної їй.

Сполука (VIII), сполука R¹-X-L'', сполука R¹-X-L'', сполука Ar-M та сполука Ar-L'', використовувані у вищезазначеній Схемі 2, є комерційно доступними та можуть бути також отримані згідно з методи-

кою, відомою per se, або за методикою, аналогічної їй.

Сполука (VII), зокрема, оптично-активна форма (6-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл)оцтової кислоти (яка є особливо корисною сполукою) або її сіль, або сполука (III), включаючи сполуку, наведену на схемі, може бути отримана, наприклад, згідно з методикою, представленою на наступній Схемі 3, або за методикою, аналогічною їй.

Схема 3



де атом вуглецю, позначений зірочкою * є асиметричним атомом вуглецю, а інші символи є такими, як визначено вище.

<Стадія 8>

Оптично-активна форма сполуки (III) може бути отримана, піддіючи сполуку (II) реакції асиметричного відновлення.

Реакцію асиметричного відновлення переважно здійснюють шляхом гідрювання з використанням оптично-активного родій-фосфінового комплексу як каталізатора, в присутності основи.

Оптично-активний родій-фосфіновий комплекс може бути отриманий шляхом взаємодії оптично-активного фосфіну та родієвого комплексу згідно з відомою методикою, і виділення та очищення відомими засобами (наприклад, концентруванням, екстрагуванням розчинником, фракціонуванням, кристалізацією, перекристалізацією, хроматографією).

Оптично-активний родій-фосфіновий комплекс також може бути отриманий додаванням оптично-активного фосфіну та родієвого комплексу до реакційної системи.

В цьому випадку час та порядок додавання оптично-активного фосфіну та родієвого комплексу до реакційної системи особливим чином не обмежується, і вони можуть додаватися одночасно до реакційної системи, або додаватися окремо з рознесенням у часі.

Як оптично-активний фосфін може бути зазначений, наприклад, 2,2'-біс-(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (нижче інколи скорочено зазначений як BINAP); BINAP-похідні, які мають замісник(и) (наприклад, C₁₋₆ алкільну групу, C₆₋₁₄ арильну групу та подібні) на нафтильному кільці BINAP, наприклад, 2,2'-біс-(дифенілфосфіно)-6,6'-диметил-1,1'-бінафтил; BINAP-похідні, у яких нафтильне кільце BINAP є частково гідрованим, наприклад, 2,2'-біс-(дифенілфосфіно)-5,6,7,8,5',6',7',8'-оксигідро-1,1'-бінафтил (H8 BINAP); BINAP-похідні, які мають 1 - 5 замісників (наприклад, C₁₋₆ алкільну групу та подібні) на одному бензольному кільці, зв'язаному з атомом фосфору BINAP, наприклад, 2,2'-біс-(ди-п-толілфосфіно)-1,1'-бінафтил (тол-BINAP), 2,2'-біс[біс(3,5-диметилфеніл)фосфіно]-1,1'-бінафтил (ксил-BINAP); 2,2'-біс(дициклогексилфосфіно)-6,6'-диметил-1,1'-біфеніл (BICHER),

2,3-біс(дифенілфосфіно)бутан (CHIRAPHOS), 1-циклогексил-1,2-біс(дифенілфосфіно)етан

(CYCPHOS), 1,2-біс[(2-метоксифеніл)фенілфосфіно]етан (DIPAMP), 1,2-біс(дифенілфосфіно)пропан (PROPHOS), 2,4-біс(дифенілфосфіно)пентан (SKEWPHOS), 1-[1',2-біс(дифенілфосфіно)фероценіл]етилендіамін (BPPFA), 1-заміщений-3,4-біс(дифенілфосфіно)піролідин (DEGPHOS), 2,3-O-ізопропіліден-2,3-дигідрокси-1,4-біс(дифенілфосфіно)бутан (DIOP), заміщений-1,2-бісфосфоранобензол (DuPHOS), заміщений-1,2-бісфосфораноетан (BPE), 5,6-біс(дифенілфосфіно)-2-норборнен (NORPHOS), N,N'-біс(дифенілфосфіно)-N,N'-біс(1-фенілетил)етилендіамін (PNNP), 2,2'-дифенілфосфіно-1,1'-бісциклопентил (BICP), 4,12-біс(дифенілфосфіно)-[2,2]-парациклофан (PhanePHOS), N-заміщена-N-дифенілфосфіно-1-[2-(дифенілфосфіно)фероценіл]етиламін (BoPhoz), 1-[2-(2-заміщений-фосфіно)фероценіл]етил-2-заміщений-фосфін (Josiphos), 1-[2-(2'-2-заміщений-фосфінофеніл)фероценіл]етил-2-заміщений-фосфін (Walpos), 2,2'-біс(α-N,N-диметиламінофенілметил)-1,1'-біс(2-заміщений-фосфіно)фероцен (Mandyphos), 2-заміщений-фосфіно-2-[α-(N,N-диметиламіно)-о-2-заміщений-фосфінофенілметил]фероцен (Taniaphos), 1,1-біс(2-заміщений-фосфотано)фероцен (FerroTANE), заміщений-Solphos та подібні. Серед них перевага надається DIOP, DuPHOS, BPE, BoPhoz, Josiphos, Walpos, Mandyphos, Taniaphos, FerroTANE та подібним, і особлива перевага надається FerroTANE та BPE.

Як родієвий комплекс може бути зазначений, наприклад, ацетилацетонатобіс(циклооктен)родій(I), ацетилацетонатобіс(етилен)родій(I), ацетилацетонатобіс(1,5-циклооктадієн)родій(I), біс(1,5-циклооктадієн)родій тетрафторборат(I), (1,5-циклооктадієн)родій трифторметансульфонат(I), хлорбіс(циклооктен)родій(I) димер, хлорбіс(етилен)родій(I) димер, хлор(1,5-циклооктадієн)родій(I) димер, хлор(дикарбоніл)родій(I) димер, хлорнорборнандієнродій(I) димер, хлортрис(трифенілфосфін)родій(I), гідрокси(1,5-циклооктадієн)родій(I) димер, дикарбонілацетилацетонатородій(I), дикарбоніл(пентаметилциклопентадієніл)родій(III) та подібні. Серед них перевагу надають біс(1,5-циклооктадієн)родій тетрафторборату(I) та (1,5-циклооктадієн)родій трифторметансульфонату(I), і особливу перевагу надають (1,5-циклооктадієн)родій трифторметансульфонату (II).

Хоча кількість оптично-активного родій-фосфінового комплексу, яка повинна використовуватися, змінюється в залежності від реакційного резервуару, способу здійснення реакції та подібних вона складає, наприклад, від приблизно 0,1 до приблизно 0,00001 моль, переважно від приблизно 0,02 до приблизно 0,0001 моль на 1 моль сполуки (II).

Як основу, яка використовується в цій реакції, можна зазначити, наприклад, гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид калію, гідроксид натрію,

гідроксид цезію та подібні; алкоксиди лужних металів, що мають 1 - 6 атомів вуглецю, такі як метоксид літію, метоксид натрію, метоксид калію, етоксид літію, етоксид натрію, етоксид калію, пропоксид літію, пропоксид натрію, пропоксид калію, ізопропоксид літію, ізопропоксид натрію, ізопропоксид калію, трет-бутоксид калію та подібні; тіоалкоксиди лужних металів, що мають 1 - 6 атомів вуглецю, такі як тіометоксид натрію та подібні; та подібні. Серед них перевага надається гідроксидам лужних металів та алкоксидам лужних металів, і особлива перевага надається алкоксидам лужних металів, що мають 1 - 6 атомів вуглецю.

Кількість основи, яка використовується складає від приблизно 0,01 до приблизно 100 моль, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 10 моль на 1 моль сполуки (II).

Таку реакцію загалом здійснюють в розчиннику. Хоча розчинник особливим чином не обмежується, оскільки є інертним до реакції і може розчиняти вихідну сполуку та каталізатор, можуть використовуватися, наприклад, ароматичні вуглеводні, такі як толуол, ксилол та подібні; аліфатичні вуглеводні, такі як гептан, гексан та подібні; галогеновані вуглеводні, такі як метиленхлорид та подібні; етери, такі як діетиловий етер, тетрагідрофуран та подібні; спирти, такі як метанол, етанол, 2-пропанол, бутанол, бензиловий спирт та подібні; нітрилої, такі як ацетонітрил та подібні; аміді, такі як N,N-диметилформамід та подібні; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид та подібні; та подібні. Такі розчинники можуть використовуватися в суміші в придатних співвідношеннях. Розчинником переважно є спирт, особлива перевага надається метанолу.

Вищезгадані розчинники переважно використовуються в реакції після сушіння та деаерації.

Кількість розчинника, яка повинна використовуватися, придатним чином визначається згідно з розчинністю сполуки (II) та іншим. Наприклад, коли як розчинник використовується спирт (переважно метанол), реакція протікає в умовах, які змінюються від системи, що майже вільна від розчинника, до системи, в якій спиртовий розчинник міститься в не менш, ніж 100-кратній ваговій кількості відносно сполуки (II). Загалом, розчинник переважно використовують у кількості від приблизно 2- до приблизно 50-кратної вагової кількості відносно сполуки (II).

Гідрування можна здійснювати за допомогою будь-якої періодичної реакції та безперервної реакції. Крім того, гідрування здійснюють в присутності водню, при цьому тиск водню становить, наприклад, 1 - 200 атм, переважно 1 - 10 атм.

Температура реакції загалом становить від -30°C до 100°C, переважно 10°C - 80°C, більш переважно 20°C - 50°C. Час реакції загалом складає 0,5 - 48 год, переважно 1 - 24 год.

Оптично-активна форма сполуки (III), отримана реакцією асиметричного відновлення, може бути очищена відомими засобами (наприклад, фракційною перекристалізацією, на хіральній колонці).

В кожній із вищезазначених реакцій, якщо вихідна сполука має як замісник аміногрупу, карбок-

сильну групу, гідроксильну групу або меркаптогрупу, в ці групи можуть вводитися захисні групи, зазвичай використовувані в хімії білків, та подібні. Цільова сполука може бути отримана, при необхідності, шляхом видалення захисної групи після реакції.

Як аміно-захисну групу можна використовувати, наприклад, формільну групу; C_{1-6} алкілкарбонільну групу (наприклад, ацетильну, пропіонільну), бензоїльну групу, C_{1-6} алкоксикарбонільну групу (наприклад, метоксикарбонільну, етоксикарбонільну, трет-бутоксикарбонільну (Boc)), алілоксикарбонільну групу (Alloc), фенілоксикарбонільну групу, флуоренілметилоксикарбонільну групу (Fmoc), C_{7-10} аралкілоксикарбонільну групу (наприклад, бензилоксикарбонільну), тритильну групу, фталоїльну групу, дитіасукциноїльну групу та N,N-диметиламінометиленову групу, кожна з яких необов'язково має замісник(и), та подібні. Як замісник використовують, наприклад, фенільну групу, атом галогену, C_{1-6} алкілкарбонільну групу (наприклад, ацетильну, пропіонільну, валерильну), необов'язково галогеновану C_{1-6} алкоксигрупу, нітрогрупу та подібні. Кількість замісників складає приблизно 1 - 3.

Як карбоксильну захисну групу можна використовувати, наприклад, C_{1-6} алкільну групу, алільну групу, бензильну групу, фенільну групу, тритильну групу та триалкілсилільну групу (наприклад, триметилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, триізопропілсиліл), кожна з яких необов'язково має замісник(и), та подібні. Як замісник використовують, наприклад, атом галогену, формільну групу, C_{1-6} алкілкарбонільну групу (наприклад, ацетил, пропіоніл, валерил), необов'язково галогеновану C_{1-6} алкоксигрупу, нітрогрупу, C_{1-6} алкільну групу, C_{6-10} арильну групу (наприклад, феніл, нафтил) та подібні. Кількість замісників складає приблизно 1 - 3.

Як гідрокси-захисну групу можна використовувати, наприклад, формільну групу; C_{1-6} алкільну групу, C_{7-10} аралкільну групу, C_{1-6} алкілкарбонільну групу (наприклад, ацетил, пропіоніл), бензоїльну групу, фенілоксикарбонільну групу, C_{7-10} аралкілоксикарбонільну групу (наприклад, бензилоксикарбоніл), C_{7-10} аралкілкарбонільну групу (наприклад, бензилкарбоніл), тетрагідропіранільну групу, тетрагідрофуранільну групу, фуранільну групу та триалкілсилільну групу (наприклад, триметилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, триізопропілсиліл), кожна з яких необов'язково має замісник(и), та подібні. Як замісник використовують, наприклад, атом галогену, C_{1-6} алкільну групу, C_{7-10} аралкільну групу (наприклад, бензил), C_{6-10} арильну групу (наприклад, феніл, нафтил), C_{1-6} алкоксигрупу, нітрогрупу та подібні. Кількість замісників складає приблизно 1 - 4.

Як меркапто-захисну групу можна зазначити, наприклад, C_{1-6} алкільну групу та C_{7-20} аралкільну групу (наприклад, бензил, тритил), кожна з яких необов'язково має замісник(и), та подібні. Як замісник використовують, наприклад, атом галогену, C_{1-6} алкільну групу, фенільну групу, C_{7-10} аралкільну групу (наприклад, бензил), C_{1-6} алкоксигрупу, нітрогрупу та подібні. Кількість замісників складає приблизно 1 - 4.

Для видалення захисної групи використовують спосіб відомий per se, або спосіб, аналогічний йому. Наприклад, використовують обробку кислотою, основою, УФ-променями, гідразином, фенілгідрaziном, натрій N-метилдитіокарбаматом, тетрабутиламонійфторидом, паладій(II) ацетатом та подібними або використовують відновлення.

На кожній із вищезазначених стадій реакції, при необхідності, сполука представленого винаходу може бути синтезована з подальшим використанням гідролізу, зняття захисту, ацилювання, алкілювання, гідрування, оксидування, відновлення, подовження вуглецевого ланцюга та реакції обміну замісниками поодиноці або в комбінації двох або кількох з них. Для цих реакцій застосовують, наприклад, методи, описані в Shin Jikken Kagaku Koza, томи 14 та 15, 1977 (Maruzen Press) та подібні.

Коли цільовий продукт отримують у вільній формі вищезгаданими реакціями, продукт може бути перетворений у сіль загальноприйнятими методами, а коли його отримують у вигляді солі, продукт може бути перетворений у вільну форму або іншу сіль загальноприйнятими методами. Отримана таким чином сполука представленого винаходу може бути виділена з реакційної суміші та очищена відомими засобами, такими як, фазовий перехід, концентрування, екстрагування розчинником, фракціонування, кристалізація, перекристалізація, хроматографія та подібні.

Якщо сполука (I) присутня у вигляді конфігураційного ізомеру (стереоізомеру), діастереомеру, конформеру або подібних, кожна з них при необхідності може бути виділений вищезазначеними методами розділення та очищення. Крім того, якщо сполука (I) знаходиться у формі рацематів, вони можуть бути розділені на S- та R-форми будь-яким зручним оптичним розділенням.

Якщо сполука (I) включає стереоізомери, як ізомери поодиноці, так і суміші кожного ізомеру включені в обсяг представленого винаходу.

Крім того, сполука (I) може бути гідратом або негідратом. Гідрат сполуки (I) зазвичай виявляє чудову стабільність при зберіганні.

Сполука (I) може бути мічена ізотопом (наприклад, 3H , ^{14}C , ^{35}S та подібними) або іншими.

Оскільки сполука (I) та її проліки (надалі разом скорочено названі як сполука представленого винаходу) мають модулюючу дію на функцію GPR40 рецепторів, зокрема, на агоністичну активність GPR40 рецепторів, та має низьку токсичність (наприклад, вплив на гематологічні параметри, такі як кількість червоних кров'яних клітин, величина гематокриту, концентрація гемоглобіну, MCH, MCHC, MCV, кількість тромбоцитів, кількість лейкоцитів, кількість ретикулоцитів крові, класифікація лейкоцитів та подібні; біохімічні параметри крові, такі як загальний білок, альбумін, співвідношення A/G, глюкоза, загальний холестерин, тригліцериди, сечовинний азот, креатинін, загальний білірубін, AST, ALT, LDH, ALP, CK, Na, K, Cl, кальцій, неорганічний фосфор, ретинол (вітамін А) та подібні) та незначні побічні ефекти (наприклад, гостра токсичність, хронічна токсичність, генетична токсичність, репродуктивна токсичність, кардіотоксич-

ність, взаємодія з лікарськими препаратами, канцерогенність), вони є придатними як безпечні модулятори функції GPR40 рецепторів, переважно GPR40 агоністи.

Сполуки представленого винаходу виявляють чудову модулюючу дію на функцію GPR40 рецепторів у ссавців (наприклад, мишей, щурів, хом'ячків, кроликів, котів, собак, корів, овець, мавп, людей), і є придатними як модулятори фізіологічної дії, в яку залучається GPR40 рецептор, або як засоби для профілактики або лікування патології або хвороби, в які залучається GPR40 рецептор.

Виявляючи специфічну дію, сполука представленого винаходу є придатною як модулятор секреції інсуліну (переважно, стимулятор секреції інсуліну), гіпоглікемічний агент та протектор панкреатичних β клітин.

Зокрема, сполука представленого винаходу, на основі її агоністичної активності по відношенню до GPR40 рецепторів, є придатною для використання як стимулятор секреції інсуліну, залежний від рівня глюкози в крові. Тобто, на відміну від сульфонілсечовин, сполука представленого винаходу є придатною як стимулятор секреції інсуліну, що не викликає гіпоглікемії.

Крім того, сполука представленого винаходу є придатною як засіб для профілактики або лікування захворювань, таких як діабет, знижена толерантність до глюкози, кетоз, ацидоз, діабетичні ускладнення (наприклад, діабетична нейропатія, діабетична нефропатія, діабетична ретинопатія, макроангіопатія, діабетична гангрена), макулярна едема, гіперліпідемія, геніальні розлади, шкірні захворювання, артропатія, остеопенія, артеріосклероз, тромбозні захворювання, диспепсія, розлади пам'яті та навчання, депресія та маніакальний синдром, шизофренія, розлади дефіциту уваги, пов'язані з гіперактивністю, розлади зору, розлади апестату (наприклад, булімія), ожиріння, гіпоглікемія, гіпертензія, набряки, інсулінорезистентність, нестабільний діабет, жирова атрофія, інсулінова алергія, інсулінома, ліпотоксичність, гіперінсулінемія, рак (наприклад, рак молочної залози), метаболічний синдром, імунні захворювання (наприклад, імунodefіцит), запальні захворювання (наприклад, ентерит, артрит, алергія), розсіяний склероз, гостра ниркова недостатність та подібні. В даному контексті діабет включає діабет типу I, діабет типу II, гестаційний діабет та діабет гладких. Крім того, гіперліпідемія включає гіпертригліцеридемію, гіперхолестеринемію, гіпо-високої густини-ліпопротеїнемію, пообідню гіперліпідемію та подібні захворювання.

Для діагностики діабету Японське Діабетичне Товариство в 1999 році запропонувало нові діагностичні критерії.

Згідно з цією доповіддю діабет є станом, що виявляє будь-який рівень глюкози в крові натщесерце (концентрація глюкози в плазмі крові, взятої з вени) не менший, ніж 126 мг/дл, рівень глюкози в тесті на толерантність через 2 години після орального прийому 75 г глюкози (75 г OGTT) (концентрація глюкози в плазмі крові, взятої з вени) не менший, ніж 200 мг/дл, та рівень глюкози в крові після прийому їжі (концентрація глюкози в плазмі

крові, взятої з вени) не менший, ніж 200 мг/дл. Стан, що не підпадає під визначений вище діабет і відрізняється від "стану, що виявляє рівень глюкози в крові натщесерце (концентрація глюкози в плазмі крові, взятої з вени) менший, ніж 110 мг/дл або рівень глюкози в тесті на толерантність через 2 години після орального прийому 75 г глюкози (75 г OGTT) (концентрація глюкози в плазмі крові, взятої з вени) менший, ніж 140 мг/дл" (нормальний тип) називається "пограничним станом".

Крім того, ADA (Американське Діабетичне Товариство) та ВООЗ доповіли про нові критерії для діагностики діабету.

Згідно з цими доповідями діабет є станом, що виявляє будь-який рівень глюкози в крові натщесерце (концентрація глюкози в плазмі крові, взятої з вени) не менший, ніж 126 мг/дл, рівень глюкози в тесті на толерантність через 2 години після орального прийому 75 г глюкози (концентрація глюкози в плазмі крові, взятої з вени) не менший, ніж 200 мг/дл.

Згідно з вищезазначеними доповідями АДТ та ВООЗ порушенням толерантності до глюкози є стан, що виявляє рівень глюкози в тесті на толерантність через 2 години після орального прийому 75 г глюкози (75 г OGTT) (концентрація глюкози в плазмі крові, взятої з вени) не менший, ніж 140 мг/дл та менший, ніж 200 мг/дл. Згідно з доповіддю АДТ стан, що виявляє рівень глюкози в крові натщесерце (концентрація глюкози в плазмі крові, взятої з вени) менший, ніж 110 мг/дл та менший, ніж 126 мг/дл, називається ПРГН (порушення рівня глюкози натщесерце). Згідно з доповіддю ВООЗ ПРГН (порушення рівня глюкози натщесерце) означає стан, що виявляє рівень глюкози в крові натщесерце (концентрація глюкози в плазмі крові, взятої з вени) менший, ніж 110 мг/дл та менший, ніж 126 мг/дл, і він називається ПГН (порушена глікемія натщесерце).

Сполука представленого винаходу може також використовуватися як агент для профілактики або лікування діабету, пограничного стану, порушення механізму засвоювання глюкози, ПРГН (порушення рівня глюкози натщесерце) та ПГН (порушеної глікемії натщесерце), як визначено згідно з вищезазначеними новими діагностичними критеріями. Крім того, сполука представленого винаходу може запобігати прогресуванню пограничного стану, порушення механізму засвоювання глюкози, ПРГН (порушення рівня глюкози натщесерце) та ПГН (порушеної глікемії натщесерце) в діабет.

Сполука представленого винаходу є також придатною для використання як терапевтичний засіб для діабету з сульфонілсечовинною вторинною недостатністю та забезпечення чудового ефекту секреції інсуліну та гіпоглікемічного ефекту для пацієнтів, хворих на діабет, для яких сульфонілсечовинні сполуки та швидкодіючі стимулятори секреції інсуліну не забезпечують вплив секреції інсуліну і, таким чином, не забезпечують достатній гіпоглікемічний ефект.

Як сульфонілсечовинні сполуки тут можуть бути зазначені сполуки, що мають сульфонілсечовинний скелет або їх похідні (наприклад, толбутамід, глібенкламід, гліклазид, хлорпропамід,

толазамід, ацетогексамід, глікопірамід, глімепірид, гліпізид, глібузол та подібні).

Як швидкодіючий стимулятор секреції інсуліну можна зазначити сполуку, що промотує секрецію інсуліну з панкреатичних β клітин таким же чином, як і сульфонілсечовинна сполука, хоча вона не має сульфонілсечовинного скелету, таку як сполуки глініду (наприклад, репаглінід, сенаглінід, натеглінід, мітіглінід або гідрат їх кальцієвої солі і т.п.), та подібні.

Сполука представленого винаходу проявляє низьку токсичність і може безпечно вводитися орально або парентерально (наприклад, місцевим, ректальним, внутрішньовенним шляхом) у формі сполуки даного винаходу як такої або після змішування з фармакологічно прийнятним носієм з одержанням фармацевтичного препарату згідно з методикою, відомою *per se*, застосовуваною для загальних способів виробництва фармацевтичних препаратів.

Дозованою формою вищезазначеної фармацевтичної композиції є, наприклад, оральна форма, така як таблетки (включаючи, сублінгвальні таблетки та таблетки, що здатні розпадатися у ротовій порожнині), капсули (включаючи, м'які капсули та мікрокапсули), гранули, порошки, пастилки, сиропи, емульсії, суспензії та подібні; або парентеральні форма, така як ін'єкції (наприклад, підшкірні ін'єкції, внутрішньовенні ін'єкції, внутрішньом'язові ін'єкції, внутрішньоочеревинні ін'єкції, крапельні інфузії), зовнішні форми (наприклад, трансдермальні препарати, мазі), супозиторії (наприклад, ректальні супозиторії, вагінальні супозиторії), драже, назальні препарати, легеневі препарати (інгаляції), офтальмічні препарати та подібні.

Такі препарати можуть бути препаратами контролюваного вивільнення (наприклад, мікрокапсулами уповільненого вивільнення), такими як препарати швидкого вивільнення, препарати уповільненого вивільнення та подібні.

Вміст сполуки представленого винаходу у фармацевтичному препараті складає від приблизно 0,01 до приблизно 100 ваг.% відносно загальної ваги препарату. Хоча доза змінюється в залежності від суб'єкта, якому призначають лікування, шляху введення, захворювання, стану та ін., сполуку представленого винаходу (як активний інгредієнт) можна орально вводити пацієнту, хворому на діабет (з вагою тіла приблизно 60 кг) в кількості від приблизно 0,01 до приблизно 30 мг/кг ваги тіла на день, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 20 мг/кг ваги тіла на день, більш переважно від приблизно 1 до приблизно 20 мг/кг ваги тіла на день, яка може даватися за один прийом або кількома порціями на день.

Як вищезазначений фармакологічно прийнятний носій можна зазначити різні органічні або неорганічні носії, зазвичай використовувані як компоненти при виготовленні препаратів. Наприклад, для твердих препаратів можна зазначити ексципієнт, лубрикант, зв'язувальний агент та дезінтегрант; для рідких препаратів - розчинник, добавки, що сприяють розчиненню, суспендувальний агент, ізотонічний, буфер та заспокійливий засіб та подібні. У випадку необхідності можуть використовуватися

загальноприйняті добавки, такі як консерванти, антиоксиданти, забарвлювальні агенти, підсоложувальні агенти, адсорбенти, змочувальні засоби та подібні.

Як ексципієнти можуть бути зазначені, наприклад, лактоза, цукроза, D-маніт, крохмаль, кукурудзяний крохмаль, кристалічна целюлоза, малов'язка безводна кремнієва кислота та подібні.

Як лубриканти можуть бути зазначені, наприклад, стеарат магнію, стеарат кальцію, тальк, колоїдний оксид кремнію та подібні.

Як зв'язувальні речовини можна зазначити, наприклад, кристалічну целюлозу, цукроз, D-манті, декстрин, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, полівінілпіролідон, крохмаль, сахарозу, желатин, метилцелюлозу, натрійкарбоксиметилцелюлозу та подібні.

Як дезінтегрант можна зазначити, наприклад, крохмаль, карбоксиметилцелюлозу, кальційкарбоксиметилцелюлозу, карбоксиметилкрохмальнатрій, L-гідроксипропілцелюлозу та подібні.

Як розчинник можна зазначити, наприклад, воду для ін'єкцій, спирт, пропіленгліколь, макрогол, кунжутну олію, кукурудзяну олію, оливову олію та подібні.

Як допоміжні засоби розчинення можна зазначити, наприклад, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, D-маніт, бензилбензоат, етанол, трисамінометан, холестерол, триетаноламін, карбонат натрію, цитрат натрію та подібні.

Як суспендувальний агент можна зазначити, наприклад, поверхнево-активні речовини, такі як стеарилтриетаноламін, лаурилсульфат натрію, лауриламінпропіонат, лецитин, хлорид бензалконію, хлорид бензетонію, моностеарат гліцерину та подібні; гідрофільні полімери, такі як полівініловий спирт, полівінілпіролідон, натрійкарбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза та подібні, та подібні.

Як ізотонічний агент можна зазначити, наприклад, глюкозу, D-сорбит, хлорид натрію, гліцерин, D-маніт та подібні.

Як буфер можна зазначити, наприклад, буфери, такі як фосфатний, ацетатний, карбонатний, цитратний та подібні; та подібні.

Як заспокійливий засіб можна зазначити, наприклад, бензиловий спирт та подібні.

Як консервант можна зазначити, наприклад, гідроксибензоати, хлорбутанол, бензиловий спирт, фенетиловий спирт, дегідрооцтову кислоту, сорбінову кислоту та подібні.

Як антиоксидант можна зазначити, наприклад, сульфіти, аскорбінову кислоту, α -токоферол та подібні.

Як забарвлювальний агент можна зазначити, наприклад, водорозчинні харчові смоляні пігменти (наприклад, харчові барвники, такі як Харчові Барвники Червоні №№ 2 і 3, Харчові Барвники Жовті №№ 4 і 5, Харчові Барвники Блакитні №№ 1 і 2 та подібні), водонерозчинні фарбові пігменти (наприклад, алюмінієва сіль вищезгаданого водорозчинного харчового смоляного пігменту та подібні), натуральні пігменти (наприклад, β -каротин, хлорофіл, червоний оксид заліза і т.п.) та подібні.

Як підсоложувальний агент може бути зазначений, наприклад, сахарин-натрій, дикалію гліцирризинат, аспартам, стевія та подібні.

Крім того, сполука представленого винаходу може використовуватися в комбінації з лікарськими засобами, відмінними від сполуки представленого винаходу.

Як лікарські препарати, які можуть використовуватися у комбінації із сполукою представленого винаходу (іноді у цьому документі нижче скорочено згадувані як супутні лікарські препарати), наприклад, можуть бути згадані інші терапевтичні агенти для лікування діабету, терапевтичні агенти для лікування діабетичних ускладнень, терапевтичні агенти для лікування гіперліпідемії, антигіпертизивні агенти, агенти проти ожиріння, хіміотерапевтичні агенти, імунотерапевтичні агенти, протизапальні агенти, антитромботичні агенти, терапевтичні агенти для лікування остеопорозу, вітаміни, агенти проти деменції, терапевтичні агенти для лікування полакіурії або нетримання сечі, терапевтичні агенти для лікування дизурії та подібні. Зокрема, можуть бути згадані наступні агенти.

Приклади інших терапевтичних агентів для лікування діабету включають препарати інсуліну (наприклад, тваринні препарати інсуліну, одержані з підшлункової залози корів або свиней; людські препарати інсуліну, генетично синтезовані з використанням *Escherichia coli* або дріжджів; цинк-інсулін; протамін-цинк-інсулін; фрагмент або похідне інсуліну (наприклад, INS-1), оральний інсуліновий препарат), модулятори функції PPAR (наприклад, піоглітазон або його солі (переважно гідрохлоридні), росиглітазон або його солі (переважно малеатні), Регліксан, Нетоглітазон, FK-614, Ривоглітазон, сполуки описані в WO01/38325, Тесалгітазар, Параглітазар, Мураглітазар, ONO-5816, Едаглітазон, LM-4156, Метаглітасен (MBX-102), Навеглітазар, MX-6054, LY-510929, Балаглітазон, T-131 або їх солі, THR-0921), інгібітори α -глюкозидази (наприклад, воглібос, акарбос, міглітол, еміглітат), бігуаніди (наприклад, фенформін, метформін, буформін або їх солі (наприклад, гідрохлоридні, фумаратні, сукцинатні)), засоби, що підсилюють секрецію інсуліну [сульфонілсечовина (наприклад, толбутамід, глібенкламід, гліклазид, хлорпропамід, толазамід, ацетогексамід, гліклопірамід, глімепірид), репаглінід, сенаглінід, мітіглінід або гідрат їх калієвої солі, натеглінід], агоністи GLP-1 рецептора [наприклад, агент GLP-1, GLP-1 MR, NN-2211, AC-2993 (ексендин-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131], інгібітори дипептидилпептидази IV (наприклад, NVP-DPP-278, PT-100, P32/98, P93/01, NVP-DPP-728, Віддагліптин, Саксагліптин, T-6666, ситагліптин, TS-021, алогліптин або їх солі (переважно бензоатні), 2-[[6-[(3R)-3-аміно-1-піперидиніл]-3,4-дигідро-3-метил-2,4-діоксо-1(2H)-піримідиніл]метил]-4-фторбензонітрил або його солі (переважно сукцинатні), 2-[2-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)-5-фтор-6-оксо-6H-піримідин-1-ілметил]бензонітрил або його солі (переважно тарtratні)), агоністи β 3 (наприклад, AJ-9677), агоністи аміліну (наприклад, прамлінтид), інгібітори фосфотирозинфосфатази (наприклад, ванадат натрію), інгібітори

глюконеогенезу (наприклад, інгібітори глікагенфосфорилази, інгібітори глюкоза-6-фосфатази, антагоністи глюкагону), інгібітори SGLT (співтранспортер натрію-глюкози) (наприклад, T-1095), інгібітори 11 β -гидроксистероїд дегідрогенази (наприклад, BVT-3498), адипонектин або його агоністи, інгібітори IKK (наприклад, AS-2868), препарати, що покращують резистентність до лептину, агоністи рецепторів соматостатину (сполуки описані в WO01/25228, WO03/42204, WO98/44921, WO98/45285, WO99/22735), активатори глюкокінази (наприклад, RO-4389620, PSN-010), GIP (глюкозозалежний інсулінотропний пептид), PACAP (гіпофізарний активуючий аденілциклазу поліпептид), агоніст GPR119 (наприклад, PSN119-1) та їм подібні.

Приклади терапевтичних агентів для лікування діабетичних ускладнень включають інгібітори альдозоредуктази (наприклад, Толпрестат, Епалпрестат, Зенарестат, Зополрестат, Фідарестат, Міналрестат, ранірестат, CT-112), нейротропні фактори та препарати, що їх підвищують (наприклад, NGF, NT-3, BDNF, промоутери продукування-секреції нейротрофіну описані в WO01/14372 (наприклад, 4-(4-хлорфеніл)-2-(2-метил-1-імідазоліл)-5-[3-(2-метилфенокси)пропіл]оксазол)), інгібітори протеїнкінази C (PKC) (наприклад, рубоксистаурину мезилат), інгібітори AGE (наприклад, ALT-945, пімагедин, піратоксантин, N-фенацилтіазолбромід (ALT-766), EXO-226, ALT-711, Піридорин, Піридоксамін), поглиначі активної форми кисню (наприклад, тіоктова кислота), церебральні вазодилататори (наприклад, тіапурид), агоністи рецепторів соматостатину (наприклад, BIM23190), інгібітори апоптозу сигнал-регулюючої кінази-1 (ASK-1) та подібні.

Приклади терапевтичних агентів для лікування гіперліпідемії включають інгібітори HMG-CoA редуктази (наприклад, правастатин, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, пітавастатин, росувастатин або їх солі (наприклад, натрієва сіль, кальцієва сіль)), інгібітори скваленсинтази (наприклад, сполуки описані в WO97/10224, такі як N-[[[(3R,5S)-1-(3-ацетокси-2,2-диметилпропіл)-7-хлор-5-(2,3-диметоксифеніл)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагідро-4,1-бензоксазепін-3-іл]ацетил]піперидин-4-оцтова кислота), фібратні сполуки (наприклад, безафібрат, клофібрат, симфібрат, клінофібрат), антиоксиданти (наприклад, ліпоєва кислота, пробукол), інгібітори ACAT (наприклад, Авасиміб, Ефлуциміб, Пактиміб), аніонообмінні смоли (наприклад, колестірамін), пробукол, препарати нікотинової кислоти (наприклад, нікомол, ніцеритрол), етилейкозапентат, рослинні стероли (наприклад, соєвий стерол, γ -оризанол) та їм подібні.

Приклади антигіпертизивних агентів включають інгібітори ангіотензин-перетворюючого фермента (наприклад, каптопріл, еналапріл, делапріл), антагоністи ангіотензину II (наприклад, лосартан, кандесартан цілсексетіл, епросартан, валсартан, телмісартан, ірбесартан, олмесартан медоксоміл, тасосартан, 1-[[2'-(2,5-дигідро-5-оксо-4H-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл]метил]-2-етокси-1H-бензімідазол-7-карбонова кислота), блокатори кальцієвих каналів (наприклад, маніді-

пін, ніфедипін, амлодипін, ефонідипін, нікардипін), активатори калієвих каналів (наприклад, левкромакалім, L-27152, AL0671, NIP-121), клонідин та подібні.

Приклади агентів проти ожиріння включають агенти проти ожиріння, що діють на центральну нервову систему (наприклад, дексфенфлурамін, фенфлурамін, фентермін, сібутрамін, амфепрамон, дексамфетамін, мазиндол, фенілпропаноламін, клобензорекс; антагоністи MCH рецепторів (наприклад, SB-568849; SNAP-7941; сполуки описані в WO01/82925 і WO01/87834); антагоністи нейропептиду Y (наприклад, CP-422935); антагоністи канабіноїдних рецепторів (наприклад, SR-141716, SR-147778); антагоністи греліну; інгібітори 11β -гідроксистероїд дегідрогенази (наприклад, BVT-3498)), інгібітори панкреатичної ліпази (наприклад, орлістат, цетилістат (ATL-962)), агоністи $\beta 3$ (наприклад, AJ-9677), пептидні анорексанти (наприклад, лептин, CNTF (Ціліарний Нейротрофний Фактор)), агоністи холецистокініну (наприклад, лінтітрипт, FPL-15849), препарат, що стримує апетит (наприклад, P-57), інгібітори ACC2 (наприклад, CP-640186) та подібні.

Приклади діуретиків включають похідні ксантину (наприклад, саліцилат натрію і теобромін натрію, саліцилат кальцію і теобромін кальцію), препарати тіазиду (наприклад, етіазид, циклопентіазид, трихлорметіазид, гідрохлортіазид, гідрофлуметіазид, бензилгідрохлортіазид, пенфлутизид, політіазид, метиклотіазид), препарати против альдостерону (наприклад, спіронолактон, триамтерен), інгібітори карбонат-дегідратази (наприклад, ацетазоламід), хлорбензолсульфонамідні препарати (наприклад, хлорталідон, мефрусид, індапамід), азосемід, ізосорбід, етакринова кислота, піретанід, буметанід, фуросемід та подібні.

Приклади хіміотерапевтичних агентів включають алкілувальні агенти (наприклад, циклофосфамід, іфосфамід), антиметаболіти (наприклад, метотрексат, 5-фторурацил), протипухлинні антибіотики (наприклад, мітоміцин, адриаміцин), протипухлинні агенти рослинного походження (наприклад, вінкристин, віндесин, Таксол), цисплатин, карбоплатин, етопозид та подібні. Поміж ними, перевага надається Фуртулону або НеоФуртулону, які є похідними 5-фторурацилу, та подібні.

Приклади імунотерапевтичних агентів включають мікроорганізми або бактеріальні компоненти (наприклад, похідні мураміл-дипептидів, Піцибаніл), полісахариди, що мають імунно-потенціюючу активність (наприклад, лентінан, шизофілан, крістин), цитокіни, одержані за допомогою методів генетичної інженерії (наприклад, інтерферон, інтерлейкін (IL)), колонієстимулюючі фактори (наприклад, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, еритропоїєтин) та подібні. Поміж ними, перевага надається інтерлейкінам таким як IL-1, IL-2, IL-12 та подібні.

Приклади протизапальних агентів включають нестероїдні протизапальні агенти, такі як аспірин, ацетамінофен, індометацин та подібні.

Приклади антитромботичних агентів включають гепарини (наприклад, натрій гепарин, кальцій гепарин, натрій дальтепарин), варфарин (напри-

клад, калій варфарин), анти-тромбінові лікарські засоби (наприклад, аргатробан), тромболітичні агенти (наприклад, урокіназа, тізокіназа, альтеплаза, натеплаза, монтеплаза, памітеплаза), інгібітори агрегації тромбоцитів (наприклад, гідрохлорид тіклопідину, цилостазол, етил ікосапентат, натрій берапрост, гідрохлорид сарпогрелату) і їм подібні.

Приклади терапевтичних агентів для лікування остеопорозу включають алфакальцидол, кальцітриол, елкатонін, кальцітонін лососа, естріол, іприфлавіон, памідронат динатрію, гідрат алендронату натрію, інкадронат динатрію, ризедронат динатрію та подібні.

Приклади вітамінів включають вітамін B₁, вітамін B₁₂ та подібні.

Приклади агентів проти деменції включають такрин, донепезил, ривастигмін, галантамін та подібні.

Приклади терапевтичних агентів для лікування полакіурії або нетримання сечі включають флавоксату гідрохлорид, оксibuтиніну гідрохлорид, пропіверину гідрохлорид та подібні.

Приклади терапевтичних агентів для лікування дизурії включають інгібітори ацетилхолін-естерази (наприклад, дистигмін) та подібні.

Приклади комбінованих препаратів включають препарати, що мають покращуючу дію при кахексії, встановлену у тваринних моделях і клінічних умовах, такі як інгібітори циклоксигенази (наприклад, індометацин), похідні прогестерону (наприклад, мегестролу ацетат), глюкокортикоїди (наприклад, дексаметазон), препарати метоклопраміду, препарати тетрагідроканабінолу, засоби, що покращують метаболізм жирів (наприклад, ейкозапентанова кислота), гормони росту, IGF-1, антитіла до факторів, що індують кахексію, таких як TNF- α , LIF, IL-6, онкостатин M та подібних, та подібні можуть використовуватися у комбінації з сполукою представленого винаходу.

Крім того, Прикладами супутніх препаратів, що промотують регенерацію нервової системи можуть також бути зазначені (наприклад, Y-128, VX853, просаптид), антидепресанти (наприклад, дезіпрамін, амітриптилін, іміпрамін), протіепілептичні засоби (наприклад, ламотригін, Трилептал, Кеппра, Зонегран, Прегабалін, Харкосерид, карбамазепін), анти аритмічні засоби (наприклад, мексилетин), ліганди ацетилхолінових рецепторів (наприклад, ABT-594), антагоністи рецепторів ендотеліну (наприклад, ABT-627), інгібітори захоплення моноаміну (наприклад, трамадол), наркотичні аналгетики (наприклад, морфін), агоністи GABA рецепторів (наприклад, габапентин, габапентин MR агент), агоністи $\alpha 2$ рецепторів (наприклад, клонідин), локальні аналгетики (наприклад, капсаїцин), заспокійливі лікарські засоби (наприклад, бензодіазепіни), інгібітори фосфодіестерази (наприклад, силденафіл), агоністи рецепторів допаміну (наприклад, апоморфін), мідазолам, Кетоконазол та подібні можуть також застосовуватися у комбінації з сполукою представленого винаходу.

Комбінація лікарських препаратів є переважно інсуліновою препаративною формою, модулятором функції PPAR (переважно піоглітазоном або

його гідрохлоридом), інгібітором α -глюкозидази (переважно воглібосом), бігуанідом (переважно метформіном або його гідрохлоридом), сульфонілсечовиною (переважно глібенкламід, глімепірид), мітіглінідом або гідратом його кальцієвої солі, нагеллінідом, інгібітором дипептидилпептази IV (переважно алогліптіном або його бензоатом, 2-[[6-[(3R)-3-аміно-1-піперидиніл]-3,4-дигідро-3-метил-2,4-діоксо-1(2H)-піримідиніл]метил]-4-фторбензонітрил або його сукцинатом, 2-[2-(3-(R)-амінопіперидин-1-іл)-5-фтор-6-оксо-6H-піримідин-1-ілметил]бензонітрил або його тартратом) та подібні.

Комбінуванням сполуки представленого винаходу із супутнім лікарським засобом можна досягти відмінних результатів, таких як

(1) зменшення дози сполуки представленого винаходу або супутнього лікарського засобу, порівняно з окремим призначенням сполуки представленого винаходу або супутнього лікарського засобу,

(2) можливе встановлення тривалого періоду лікування шляхом вибору супутнього лікарського засобу, що проявляє дію та механізм, відмінні від дії та механізму сполуки представленого винаходу,

(3) можливе створення тривалого лікувального ефекту шляхом вибору супутнього лікарського засобу, що проявляє дію та механізм, відмінні від дії та механізму сполуки представленого винаходу,

(4) синергічний ефект, забезпечений комбінуванням застосування сполуки представленого винаходу та супутнього лікарського засобу, та подібні.

Коли сполука представленого винаходу та супутній лікарський засіб застосовуються у комбінації, час введення сполуки представленого винаходу і супутнього лікарського засобу не обмежений і вони, можуть призначатися суб'єкту одночасно або зі зміщенням у часі. Доза супутнього лікарського засобу може бути встановлена на основі клінічної застосовуваної дози, і може бути вибрана відповідно у залежності від суб'єкта, якому вони призначаються, шляху введення, захворювання, яке лікують, комбінації лікарських засобів та подібного.

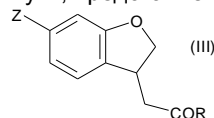
Як методика введення сполуки представленого винаходу і супутнього лікарського засобу, можуть бути зазначені наступні способи: (1) Сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб виготовляються одночасно з одержанням однієї препаративної форми, яку і вводять. (2) Сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб виготовляються окремо з одержанням двох видів препаративних форм, які вводяться одночасно тим же самим шляхом. (3) Сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб виготовляються окремо з одержанням двох видів препаративних форм, які вводяться тим же самим шляхом, але зі зміщенням у часі. (4) Сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб виготовляються окремо з одержанням двох видів препаративних форм, які вводяться одночасно різними шляхами. (5) Сполука представленого

винаходу і супутній лікарський засіб виготовляються окремо з одержанням двох видів препаративних форм, які вводяться різними шляхами зі зміщенням у часі (наприклад, сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб вводяться в одному порядку, або у зворотному порядку), та їм подібні.

Представлений винахід також стосується (6-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл)оцтової кислоти, яка є придатною для використання сполукою як вихідний матеріал для одержання сполуки представленого винаходу або її солі.

Сполуку можна одержувати, наприклад, відповідно до способу, описаного у наведеному нижче Прикладі 17. Сполука може бути рацематом або у оптично активній формі. Як солі сполуки можна зазначити солі, що подібні до солі сполуки (I), надаючи перевагу солі металу заданої сполуки.

Крім того, представлений винахід стосується способу одержання оптично-активної форми сполуки, представлені формулою (III):



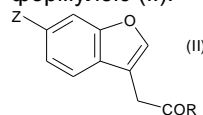
в якій

Z означає атом галогену або необов'язково заміщену гідроксильну групу; та

R іозначає необов'язково заміщену гідроксильну групу,

або її солі,

згідно з яким піддають сполуку, представлену формулою (II):



в якій кожний символ є таким як визначено вище,

або її солі

асиметричній відновлювальній реакції.

В даному тексті Z переважно означає гідроксильну групу або C₁₋₆ алкоксигрупу, більш переважно гідроксильну групу.

R означає переважно гідроксильну групу або C₁₋₆ алкоксигрупу, більш переважно гідроксильну групу.

Як солі сполуки (II) та сполуки (III) можна зазначити сполуки, що є подібними до солей сполуки (I), перевага надається, відповідно, солям металів.

ПРИКЛАДИ

Представлений винахід надалі докладно пояснюється наступними Порівняльними прикладами, Прикладами, Прикладами рецептур та Експериментальними прикладами, які є тільки допоміжними прикладами, які не можуть розглядатися як обмежувальні, та можуть бути змінені без відходу від рамок представленого винаходу.

Термін "кімнатна температура", що використується у наступних Порівняльних прикладах і Прикладах, означає інтервал, як правило, від приблизно 10°C до приблизно 35°C. Хімічний вихід є виходом виділення (моль/моль%) або одержанням за допомогою високоєфективної рідинної хроматографії. Оптичну чистоту (асиметричний вихід) оп-

тично активних форм оцінювали відповідно до енантіомерного надлишку (% е.е.). Енантіомерний надлишок визначали за наступною формулою:

енантіомерний надлишок (% е.е.) = $100 \times [(R)-(S)] / [(R)+(S)]$ або $100 \times [(S)-(R)] / [(R)+(S)]$

де (R) і (S) кожний є областю кожного енантіомера у вискоєфективній рідинній хроматографії.

Використовуваний для хроматографії розчинник, виражали в об'ємних %, а інші "%" означають в масових %.

ОН протон, NH протон і т.д., що не можуть бути підтверджені через розмитий максимум спектрами протонного ЯМР, у дані не включали.

Інші позначення, що включені у цей документ, означають наступне:

с: синглет

д: дуплет

т: триплет

к: квартет

м: мультиплет

ш: широкий

J: константа розщеплення

Гц: Герц

CDCl₃: дейтерохлороформ

DMSO-d₆: дейтеродиметилсульфоксид

¹H ЯМР: протонний ядерний магнітний резонанс

(R,R)-Me-BPE: (+)-1,2-біс((2R,5R)-2,5-диметилфосфорано)етан

(S,S)-Et-FerroTANE: (-)-1,1'-біс((2S,4S)-2,4-діетилфосфотано)фероцен

У наступних Порівняльних прикладах і Прикладах температуру плавлення, мас-спектр (МС) та спектр ядерного магнітного резонансу (ЯМР) знімали за наступних умов.

Засоби для вимірювання температури плавлення: використовували пристрій для мікровимірювання температури плавлення Yanagimoto або пристрій для вимірювання температури плавлення Büchi, типу B-545.

Засоби для вимірювання МС: Waters Corporation ZMD, Waters Corporation ZQ2000 або Micromass Ltd., платформа II

Іонізаційний метод: Електророзпилювальна іонізація (ESI) або Хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI). Якщо спеціально не зазначено, використовується ESI.

Засоби для вимірювання ЯМР: Varian Inc. Varian Gemini 200 (200 МГц), Varian Gemini 300 (300 МГц), Bruker BioSpin Corp. AVANCE 300, JEOL JNM-AL400.

У Порівняльних прикладах і Прикладах очищення за допомогою препаративної ВЕРХ здійснювали за наступних умов.

Засоби для препаративної ВЕРХ: Gilson, Inc., система очищення з високою пропускною здатністю

колонка: YMC Combiprep ODS-A S-5 мкм, 20 X 50 мм

розчинник:

Розчин А; вода, що містить 0,1% трифтороцтової кислоти,

Розчин В; ацетонітрил, що містить 0,1% трифтороцтової кислоти

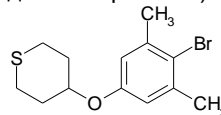
градієнтний цикл А: 0,00 хв. (Розчин А/Розчин В = 90/10), 1,20 хв. (Розчин А/Розчин В = 90/10), 4,75 хв. (Розчин А/Розчин В = 0/100), 7,30 хв. (Розчин А/Розчин В = 0/100), 7,40 хв. (Розчин А/Розчин В = 90/10), 7,50 хв. (Розчин А/Розчин В = 90/10).

градієнтний цикл В: 0,00 хв. (Розчин А/Розчин В = 95/5), 1,00 хв. (Розчин А/Розчин В = 95/5), 5,20 хв. (Розчин А/Розчин В = 5/95), 6,40 хв. (Розчин А/Розчин В = 5/95), 6,50 хв. (Розчин А/Розчин В = 95/5), 6,60 хв. (Розчин А/Розчин В = 95/5).

швидкість протікання: 25 мл/хв, метод виявлення: УФ 220 нм

У Прикладах, числове значення у круглих дужках у "часі утримання" за умов вискоєфективної рідинної хроматографії представляє собою співвідношення кожного оптичного ізомеру, одержано у суміші оптичних ізомерів.

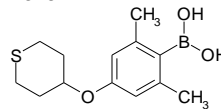
Порівняльний Приклад 1 4-(4-Бром-3,5-диметилфенокси)тетрагідро-2Н-тіопіран



До розчину 4-бром-3,5-диметилфенолу (0,201 г, 1,00 ммоль), тетрагідро-2Н-тіопіран-4-олу (0,130 г, 1,10 ммоль) та трифенілфосфіну (0,341 г, 1,30 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл) додавали діетилазодикарбоксилат (40% розчин у толуолі, 0,591 мл, 1,30 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. До одержаної суміші додавали тетрагідро-2Н-тіопіран-4-ол (0,0591 г, 0,500 ммоль), трифенілфосфін (0,157 г, 0,600 ммоль) і діетилазодикарбоксилат (40% розчин у толуолі, 0,272 мл, 0,600 ммоль) і суміш перемішували протягом наступних 1,5 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок очищували з використанням колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 0:100 - 20:80), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,261 г, вихід 86%) у вигляді безбарвних кристалів.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,93-2,07 (2H, м), 2,10-2,23 (2H, м), 2,37 (6H, с), 2,49-2,61 (2H, м), 2,85-2,98 (2H, м), 4,26-4,35 (1H, м), 6,65 (2H, с).

Порівняльний Приклад 2 [2,6-Диметил-4-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-ілокси)феніл]борна кислота

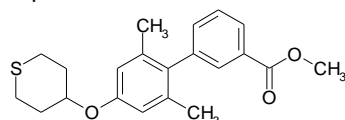


До розчину 4-(4-бром-3,5-диметилфенокси)тетрагідро-2Н-тіопірану (3,01 г, 10,0 ммоль) у тетрагідрофурані (50 мл) краплями додавали розчин н-бутиллітію у гексані (1,6 М, 6,57 мл, 10,5 ммоль) при -78°C і реакційну суміш перемішували протягом 1,5 год. при тій же температурі. Додавали триізопропілборат (6,92 мл, 30,0 ммоль) і суміш перемішували протягом ночі, протягом якої суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Після охолодження суміші на льоду додавали 2 М хлорводневу кислоту (50 мл) і суміш перемішували протягом 2,5 год. Водний шар і органічний шар відокремлювали, і органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і наси-

ченим водним розчином гідрокарбонату натрію одночасно, коригуючи реакцію до нейтральної. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок промивали холодним гексаном, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,89 г, вихід 71%) у вигляді безбарвних кристалів.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,90-2,06 (2H, м), 2,09-2,23 (2H, м), 2,35 (6H, с), 2,48-2,62 (2H, м), 2,83-2,98 (2H, м), 4,28-4,40 (1H, м), 6,51 (2H, с), 6,59 (2H, с).

Порівняльний Приклад 3 Метил 2',6'-диметил-4'-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-ілокси)біфеніл-3-карбоксилат

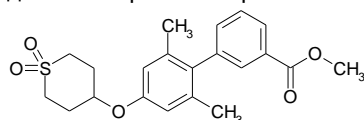


Таким же чином як у Порівняльному Прикладі 6, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвних кристалів з [2,6-диметил-4-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-ілокси)феніл]борної кислоти і метил 3-бромбензоату.

вихід 86%.

температура плавлення 69-71°C.

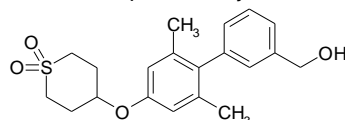
Порівняльний Приклад 4 Метил 4'-[(1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)окси]-2',6'-диметилбіфеніл-3-карбоксилат



До розчину метил 2',6'-диметил-4'-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-ілокси)біфеніл-3-карбоксилату (1,56 г, 4,38 ммоль) у етилацетаті (20 мл) додавали м-хлорпербензойну кислоту (65%, 2,44 г, 9,20 ммоль), при охолодженні на льоду і суміш перемішували протягом 16 год., протягом яких суміш залишали поступово нагріватися до кімнатної температури. До реакційної суміші додавали етилацетат. Реакційну суміш промивали сумішшю насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію і водного розчину тіосульфату натрію, потім промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з суміші етилацетат-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,45 г, вихід 85%) у вигляді безбарвних кристалів.

Температура плавлення 180°C.

Порівняльний Приклад 5 {4'-[(1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)окси]-2',6'-диметилбіфеніл-3-іл}метанол

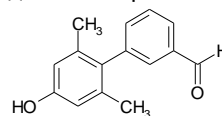


До розчину метил 4'-[(1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)окси]-2',6'-диметилбіфеніл-3-карбоксилату (0,128 г, 0,33 ммоль) у тетрагідрофурані (2 мл) додавали маленькими частинами літійалюмінійгідрид (80%, 15,7 мг, 0,33 ммоль), при охолодженні на льоду і суміш перемішували при тій же температурі протягом 1,5 год. До реакційної

суміші додавали маленькими частинами декагідрат сульфату натрію (0,106 г, 0,33 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Нерозчинну речовину відфільтровували через целіт і фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,111 г, вихід 93%) у вигляді безбарвного аморфного порошку.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,76 (1H, т, J=5,6Гц), 2,00 (6H, с), 2,29-2,44 (2H, м), 2,44-2,58 (2H, м), 2,87-3,02 (2H, м), 3,37-3,53 (2H, м), 4,63-4,70 (1H, м), 4,74 (2H, д, J=5,6Гц), 6,68 (2H, с), 7,05 (1H, дт, J=7,4, 1,5Гц), 7,12 (1H, с), 7,31-7,38 (1H, м), 7,42 (1H, т, J=7,4Гц).

Порівняльний Приклад 6 4'-Гідрокси-2',6'-диметилбіфеніл-3-карбальдегід



4-Бром-3,5-диметилфенол (10,3 г, 51,0 ммоль) і (3-формілфеніл)борну кислоту (7,67 г, 51,2 ммоль) розчиняли у суміші 1 М водного розчину карбонату натрію (150 мл), етанолу (50 мл) і толуолу (150 мл). Після витіснення кисню аргонном додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (2,95 г, 2,55 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 24 год. в атмосфері аргону. Реакційну суміш залишали охолоджуватися і додавали воду. Суміш розводили етилацетатом і нерозчинну речовину відфільтровували через целіт. Органічний шар фільтрату промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 10:90 - 40:60), одержуючи вказану в заголовку сполуку (9,53 г, вихід 83%) у вигляді блідо-жовтих кристалів.

МС m/z 227 мкМ + Н⁺.

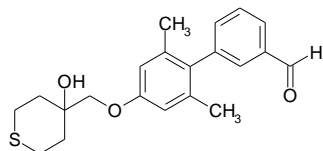
Порівняльний Приклад 7 1-Окса-6-тіаспіро[2,5]октан



До суспензії йодиду триметилсульфоксонію (37,1 г, 165,1 ммоль) у диметилсульфоксиді (120 мл) повільно додавали гідрід натрію (60% у маслі, 6,10 г, 152,4 ммоль), при кімнатній температурі і суміш перемішували протягом 1 год. у атмосфері азоту. До реакційної суміші краплями додавали розчин тетрагідро-4H-тіопіран-4-ону (14,8 г, 127,0 ммоль) у диметилсульфоксиді (60 мл) протягом 20 хв. і реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 14 год. Одержану суміш розводили водою і екстрагували діетиловим етером. Органічний шар промивали послідовно водою і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок залишали відстоюватися при кімнатній температурі і осаджені кристали промивали невеликою кількістю гексану і сушили, одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,22 г, вихід 50%) у вигляді безбарвних голкоподібних кристалів.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,69-1,82 (2H, м), 1,93-2,09 (2H, м), 2,56-2,73(4H, м), 2,85-3,01 (2H, м).

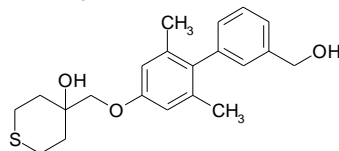
Порівняльний Приклад 8 4'-[(4-Гідрокситетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)метокси]-2',6'-диметилбifenіл-3-карбальдегід



До розчину 1-окса-6-тіаспіро[2,5]октану (6,33 г, 48,6 ммоль) і 4'-гідрокси-2',6'-диметилбifenіл-3-карбальдегіду (10,0 г, 44,2 ммоль) у N,N-диметилформаміді (150 мл) додавали карбонат калію (6,11 г, 44,2 ммоль), при кімнатній температурі і суміш перемішували при 100°C протягом 12 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, залишок нейтралізували 1 М хлорводневою кислотою і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з діізопропілового етеру, одержуючи вказану в заголовку сполуку (12,3 г, вихід 78%) у вигляді безбарвних кристалів.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,77-1,91 (2H, м), 2,00 (6H, с), 2,06-2,16 (2H, м), 2,19 (1H, с), 2,42-2,53 (2H, м), 3,04-3,18 (2H, м), 3,81 (2H, с), 6,69 (2H, с), 7,41 (1H, дт, J=7,5, 1,5Гц), 7,59 (1H, т, J=7,5Гц), 7,66 (1H, т, J=1,5Гц), 7,87 (1H, дт, J=7,5, 1,5Гц), 10,05 (1H, с).

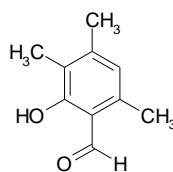
Порівняльний Приклад 9 4'-[(3'-Гідроксиметил)-2,6-диметилбifenіл-4-іл]оксиметилтетрагідро-2H-тіопіран-4-ол



До розчину 4'-[(4-гідрокситетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)метокси]-2',6'-диметилбifenіл-3-карбальдегіду (2,12 г, 5,95 ммоль) у суміші розчинників тетрагідрофурану (8 мл) і метанолу (4 мл) додавали борогідрид натрію (0,225 г, 5,95 ммоль), при охолодженні на льоду і суміш перемішували при тій же температурі протягом 20 хв. Реакційний розчин концентрували при зниженому тиску, до залишку додавали водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,87 г, вихід 88%) у вигляді безбарвних кристалів.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,70 (1H, т, J=5,8Гц), 1,76-1,90 (2H, м), 2,01 (6H, с), 2,05-2,16 (2H, м), 2,20 (1H, с), 2,40-2,53 (2H, м), 3,03-3,18 (2H, м), 3,80 (2H, с), 4,73 (2H, д, J=5,8Гц), 6,67 (2H, с), 7,02-7,09 (1H, м), 7,12 (1H, с), 7,31-7,37 (1H, м), 7,41 (1H, т, J=7,4Гц).

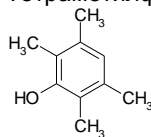
Порівняльний Приклад 10 2-Гідрокси-3,4,6-триметилбензальдегід



Розчин 2,3,5-триметилфенолу (13,6 г, 100 ммоль,) у дихлорметані (20 мл) охолоджували на льоду, краплями додавали тетрахлорид титану (41,7 г, 220 ммоль) протягом 0,5 год., у атмосфері азоту і реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Додавали краплями дихлорметил-метиловий етер (11,5 г, 100 ммоль) і суміш перемішували протягом наступних 6 год. Реакційну суміш обробляли насиченим водним розчином хлориду амонію і екстрагували дихлорметаном. Екстракт промивали послідовно розведеною хлорводневою кислотою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 5:95 - 50:50), одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,58 г, вихід 40%) у вигляді блідо-коричневих кристалів.

МС m/z 165 мкМ + Н)+.

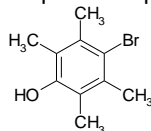
Порівняльний Приклад 11 2,3,5,6-Тетраметилфенол



2-Гідрокси-3,4,6-триметилбензальдегід (6,58 г, 40,1 ммоль) розчиняли у метанолі (120 мл), додавали 10% паладій на вугіллі (продукт, що містить 50% води, 1,0 г) у атмосфері азоту (при тиску у балоні) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 22 год. Каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Осаджені кристали переокристалізовували з метанолу, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,73 г, вихід 12%) у вигляді безбарвних кристалів. Материнський розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи другу партію (5,10 г, вихід 85%).

МС m/z 151 мкМ + Н)+.

Порівняльний Приклад 12 4-Бром-2,3,5,6-тетраметилфенол

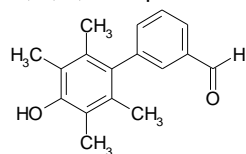


До суспензії 2,3,5,6-тетраметилфенолу (5,10 г, 34,0 ммоль) в оцтовій кислоті (90 мл) краплями додавали розчин бром (1,98 мл, 38,6 ммоль) в оцтовій кислоті (30 мл) при кімнатній температурі і суміш перемішували протягом 5 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розводили етилацетатом і промивали послідовно водним розчином тіосульфату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Осаджені кристали

промивали петролейним етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,10 г, вихід 66%) у вигляді блідо-жовтих кристалів. Материнській розчин концентрували при зниженому тиску і промивали петролейним етером, одержуючи другу партію (1,38 г, вихід 18%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 2,23 (6H, c), 2,40 (6H, c), 4,59 (1H, c).

Порівняльний Приклад 13 4'-Гідрокси-2',3',5',6'-тетраметилбіфеніл-3-карбальдегід

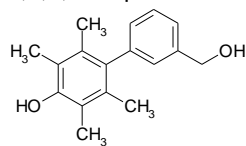


Таким же чином як у Порівняльному Прикладі 6, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвних кристалів з 4-бром-2,3,5,6-тетраметилфенолу і (3-формілфеніл)борної кислоти.

вихід 79%.

МС m/z 255 мкМ + Н)+.

Порівняльний Приклад 14 3'-(Гідроксиметил)-2,3,5,6-тетраметилбіфеніл-4-ол

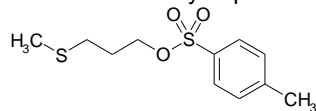


Розчин

4'-гідрокси-2',3',5',6'-тетраметилбіфеніл-3-карбальдегіду (2,03 г, 8,00 ммоль) у суміші розчинників метанолу (10 мл) і тетрагідрофурану (20 мл) охолоджували на льоду, додавали борогідрид натрію (90%, 0,336 г, 8,00 ммоль) і суміш перемішували протягом 2 год. у атмосфері азоту. Реакційну суміш обробляли розведеною хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Одержані кристали перекристалізовували з суміші гептан-етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,90 г, вихід 93%) у вигляді безбарвних кристалів.

температура плавлення 152-153°C.

Порівняльний Приклад 15 3-(Метилтіо)пропіл 4-метилбензолсульфонат

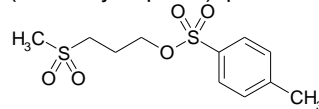


Розчин 3-(метилтіо)-1-пропанолу (5,30 г, 50,0 ммоль), триетиламіну (10,5 мл, 75,0 ммоль) і N,N,N',N'-тетраметил-1,6-гександіаміну (0,861 г, 5,00 ммоль) у толуолі (50 мл) охолоджували на льоду і краплями додавали розчин п-толуолсульфонілхлориду (14,3 г, 75,0 ммоль) в толуолі (50 мл), в атмосфері азоту. Після завершення додавання краплями, суміш перемішували протягом 3 год., протягом яких суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним суль-

фатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 10:90 - 40:60), одержуючи вказану в заголовку сполуку (12,2 г, вихід 94%) у вигляді безбарвного масла.

МС m/z 261 мкМ + Н)+.

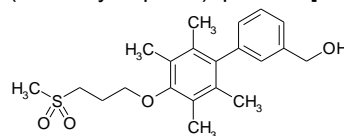
Порівняльний Приклад 16 3-(Метилсульфоніл)пропіл 4-метилбензолсульфонат



До розчину 3-(метилтіо)пропіл 4-метилбензолсульфонату (12,2 г, 46,9 ммоль) в метанолі (250 мл) краплями додавали розчин пероксисульфату калію (торгове найменування: OXONE, 57,7 г, 93,8 ммоль) у воді (250 мл) при охолодженні на льоду. Після завершення додавання краплями, суміш перемішували протягом 20 год., протягом яких суміш залишали поступово нагріватися до кімнатної температури. Метанол випаровували при зниженому тиску і суміш розводили водою, і органічну речовину екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Осаджені кристали промивали сумішшю етилацетат-гептан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (13,1 г, вихід 96%) у вигляді безбарвних кристалів.

МС m/z 293 мкМ + Н)+.

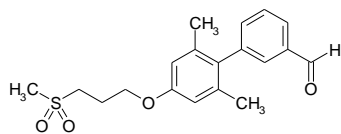
Порівняльний Приклад 17 {2',3',5',6'-Тетраметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метанол



До розчину 3'-(гідроксиметил)-2,3,5,6-тетраметилбіфеніл-4-олу (0,616 г, 2,40 ммоль) і 3-(метилсульфоніл)пропіл 4-метилбензолсульфонату (1,05 г, 3,60 ммоль) у N,N-диметилформаміді (5 мл) додавали карбонат калію (0,597 г, 4,32 ммоль) і суміш перемішували при 90°C протягом 12 год. у атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали послідовно 1 М водним розчином гідроксиду натрію і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 40:60 - 80:20) і одержані кристали перекристалізовували з суміші гептан-етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,577 г, вихід 85%) у вигляді безбарвних кристалів.

температура плавлення 132-134°C.

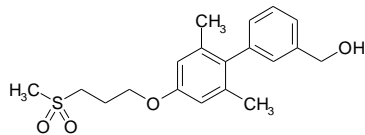
Порівняльний Приклад 18 2',6'-Диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-карбальдегід



До розчину 4'-гідрокси-2',6'-диметилбіфеніл-3-карбальдегіду (2,26 г, 10,0 ммоль) і 3-(метилсульфоніл)пропіл 4-метилбензолсульфонату (3,51 г, 12,0 ммоль) у N,N-диметилформаміді (20 мл) додавали карбонат калію (1,80 г, 13,0 ммоль) і суміш перемішували при 90°C протягом 24 год. у атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали послідовно 1 М водним розчином гідроксиду натрію і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 40:60 - 80:20) і одержані кристали перекристалізовували з суміші гептан-етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,68 г, вихід 77%) у вигляді безбарвних кристалів.

MS m/z 347 мкМ + Н)+.

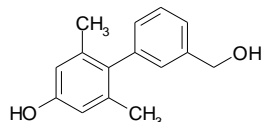
Порівняльний Приклад 19 {2',6'-Диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метанол



Розчин 2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-карбальдегіду (2,66 г, 7,68 ммоль) у суміші розчинників метанолу (10 мл) і тетрагідрофурану (20 мл) охолоджували на льоду, додавали борогідрид натрію (90%, 0,323 г, 7,68 ммоль) і суміш перемішували протягом 6 год. у атмосфері азоту. Реакційну суміш обробляли розведеною хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Одержані кристали перекристалізовували з суміші гептан-етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,60 г, вихід 97%) у вигляді безбарвних кристалів.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,68 (1H, т, J=5,9Гц), 2,00 (6H, с), 2,30-2,40 (2H, м), 2,97 (3H, с), 3,24-3,31 (2H, м), 4,13 (2H, т, J=5,7Гц), 4,73 (2H, д, J=5,9Гц), 6,64 (2H, с), 7,03-7,08 (1H, м), 7,12 (1H, с), 7,31-7,37 (1H, м), 7,41 (1H, т, J=7,5Гц).

Порівняльний Приклад 20 3'-(Гідроксиметил)-2,6-диметилбіфеніл-4-ол

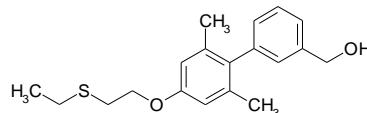


Розчин 4'-гідрокси-2',6'-диметилбіфеніл-3-карбальдегіду (6,95 г, 30,7 ммоль) у суміші розчинників метанолу (30 мл) і тетрагідрофурану (60 мл) охолоджували на льоду, додавали борогідрид натрію (90%, 1,29 г, 30,7 ммоль) і суміш перемішували протягом 20 год. у атмосфері азоту, протягом яких суміш залишали поступово нагріватися до

кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, залишок обробляли розведеною хлорводневою кислотою і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Одержані кристали перекристалізовували з суміші гептан-етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,56 г, вихід 93%) у вигляді безбарвних кристалів.

температура плавлення 175°C.

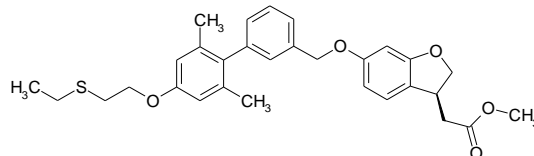
Порівняльний Приклад 21 {4'-[2-(Етилтіо)етокси]-2',6'-диметилбіфеніл-3-іл}метанол



До розчину 3'-(гідроксиметил)-2,6-диметилбіфеніл-4-олу (1,83 г, 8,00 ммоль) і 2-хлоретилетилсульфіду (1,07 мл, 12,0 ммоль) у N,N-диметилформаміді (15 мл) додавали карбонат калію (1,33 г, 9,60 ммоль) і йодид калію (0,132 г, 0,800 ммоль), і суміш перемішували при 95°C протягом 24 год. у атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали послідовно 1 М водним розчином гідроксиду натрію і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 10:90 - 50:50), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,19 г, вихід 47%) у вигляді безбарвного масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,31 (3H, т, J=7,3Гц), 1,67 (1H, т, J=5,8Гц), 2,00 (6H, с), 2,67 (2H, к, J=7,3Гц), 2,92 (2H, т, J=7,0Гц), 4,16 (2H, т, J=7,0Гц), 4,73 (2H, д, J=5,8Гц), 6,66 (2H, с), 7,06 (1H, дт, J=7,3, 1,3Гц), 7,12 (1H, с), 7,30-7,36 (1H, м), 7,41 (1H, т, J=7,3Гц).

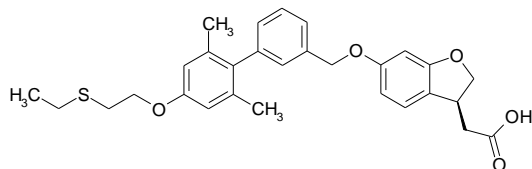
Порівняльний Приклад 22 Метил [(3S)-6-({4'-[2-(етилтіо)етокси]-2',6'-диметилбіфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетат



Розчин метил [(3S)-6-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату (0,250 г, 1,20 ммоль), {4'-[2-(етилтіо)етокси]-2',6'-диметилбіфеніл-3-іл}метанолу (0,380 г, 1,20 ммоль) і трибутилфосфіну (0,388 г, 1,92 ммоль) у толуолі (20 мл) перемішували, 1,1'-додавали (азодикарбоніл)дипіперидин (0,484 г, 1,92 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. у атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали гексан (10 мл), осаджену нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 5:95 - 40:60), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,363 г, вихід 60%) у вигляді блідо-жовтого масла.

МС m/z 507 мкМ + Н)+.

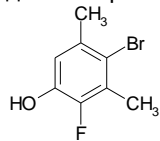
Порівняльний Приклад 23 [(3S)-6-({4'-[2-(етилтіо)етокси]-2',6'-диметилбіфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота



До розчину метил [(3S)-6-({4'-[2-(етилтіо)етокси]-2',6'-диметилбіфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату (0,358 г, 0,707 ммоль) у суміші розчинників метанолу (1,5 мл) і тетрагідрофурану (3 мл) додавали 2 М водний розчин гідроксиду натрію (0,750 мл) і суміш перемішували при 50°C протягом 1,5 год. Реакційну суміш розводили водою, підкислювали 1 М хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,309 г, вихід 89%) у вигляді безбарвного масла.

МС m/z 493 мкМ + Н)+.

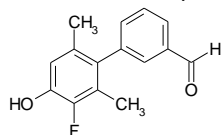
Порівняльний Приклад 24 4-Бром-2-фтор-3,5-диметилфенол



До розчину 4-бром-3,5-диметилфенолу (2,00 г, 9,95 ммоль) в 1,2-дихлоретані (20 мл) додавали трифлат N-фторпіридинію (6,15 г, 24,9 ммоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 7 год. Реакційну суміш обробляли 1 М водним розчином тіосульфату та екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали послідовно водою і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 0:100 - 30:70), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,790 г, вихід 36%) у вигляді безбарвного масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,29-2,36 (6H, м), 5,04 (1H, д, J=4,0Гц), 6,79 (1H, д, J=9,0Гц).

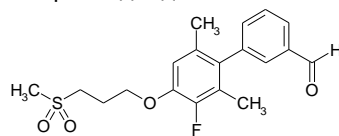
Порівняльний Приклад 25 3'-Фтор-4'-гідрокси-2',6'-диметилбіфеніл-3-карбальдегід



Таким же чином як у Порівняльному Прикладі 6, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвних кристалів з 4-бром-2-фтор-3,5-диметилфенолу і (3-формілфеніл)борної кислоти. вихід 49%.

МС m/z 245 мкМ + Н)+.

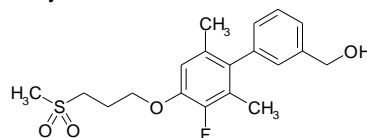
Порівняльний Приклад 26 3'-Фтор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-карбальдегід



До розчину 3'-фтор-4'-гідрокси-2',6'-диметилбіфеніл-3-карбальдегіду (2,44 г, 10,0 ммоль) і 3-(метилсульфоніл)пропіл 4-метилбензолсульфонату (3,51 г, 12,0 ммоль) у N,N-диметилформаміді (20 мл) додавали карбонат калію (1,80 г, 13,0 ммоль) і суміш перемішували при 90°C протягом 24 год. у атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали послідовно 1 М водним розчином гідроксиду натрію і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 40:60 - 80:20) і одержані кристали перекристалізовували з суміші гептан-етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,45 г, вихід 95%) у вигляді безбарвних кристалів.

МС m/z 365 мкМ + Н)+.

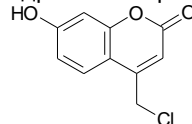
Порівняльний Приклад 27 {3'-Фтор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метанол



Розчин 3'-фтор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-карбальдегіду (2,77 г, 8,00 ммоль) у суміші розчинників метанолу (10 мл) і тетрагідрофурану (20 мл) охолоджували на льоду, додавали борогідрид натрію (90%, 0,336 г, 8,00 ммоль) і суміш перемішували протягом 8 год. у атмосфері азоту. Реакційну суміш обробляли розведеною хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 40:60 - 80:20) і одержані кристали перекристалізовували з суміші гептан-етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,75 г, вихід 94%) у вигляді безбарвних кристалів.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,67 (1H, т, J=5,9Гц), 1,91-1,95 (3H, м), 1,97 (3H, с), 2,32-2,45 (2H, м), 2,98 (3H, с), 3,27-3,35 (2H, м), 4,20 (2H, т, J=5,8Гц), 4,74 (2H, д, J=5,9Гц), 6,70 (1H, д, J=8,3Гц), 7,03 (1H, д, J=7,5Гц), 7,10 (1H, с), 7,32-7,47 (2H, м).

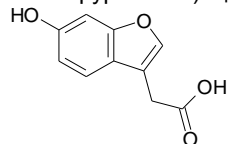
Порівняльний Приклад 28 4-(Хлорметил)-7-гідрокси-2H-хромен-2-он



При охолодженні льодом, етил 4-хлорацетат (14,0 г, 85,0 ммоль) розчиняли у концентрованій сірчаній кислоті (30 мл), додавали невеликими частинами резорцин (8,81 г, 80,0 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш виливали у льодяну воду і осаджену тверду речовину збирали фільтруванням, промивали водою і сушили повітрям, одержуючи вказану в заголовку сполуку (14,1 г, вихід 84%) у вигляді бежевого порошку.

МС m/z 211 мкМ + Н)⁺.

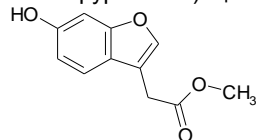
Порівняльний Приклад 29 (6-Гідрокси-1-бензофуран-3-іл)оцтова кислота



4-(Хлорметил)-7-гідрокси-2Н-хромен-2-он (10,9 г, 51,8 ммоль) розчиняли у 1 М водному розчині гідроксиду натрію (500 мл) і суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 2 год. Реакційну суміш залишали охолоджуватися, підкислювали концентрованою сірчаною кислотою і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,27 г, вихід 83%) у вигляді коричневих кристалів.

МС m/z 193 мкМ + Н)⁺.

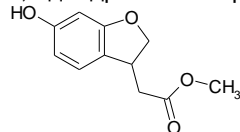
Порівняльний Приклад 30 Метил (6-гідрокси-1-бензофуран-3-іл)ацетат



(6-Гідрокси-1-бензофуран-3-іл)оцтова кислоту (9,85 г, 51,3 ммоль) суспендували у метанолі (45 мл), додавали концентровану сірчану кислоту (5 мл) і суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 4 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, додавали воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 10:90 - 50:50) і одержані кристали перекристалізовували з суміші етилацетат-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (7,38 г, вихід 70%) у вигляді біло-жовтих призм.

МС m/z 207 мкМ + Н)⁺.

Порівняльний Приклад 31 Метил (6-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл)ацетат

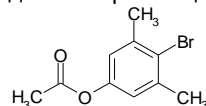


До розчину метил (6-гідрокси-1-бензофуран-3-іл)ацетату (11,4 г, 55,3 ммоль) в метанолі (100 мл) додавали 10% паладій на вугіллі (продукт з 50%

вмістом води, 2 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. у атмосфері азоту (при тиску в балоні). Каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 20:80 - 50:50) і одержану тверду речовину перекристалізовували з суміші етилацетат-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,74 г, вихід 76%) у вигляді безбарвних призм.

МС m/z 209 мкМ + Н)⁺.

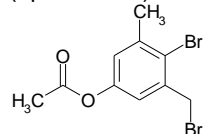
Порівняльний Приклад 32 4-Бром-3,5-диметилфенілацетат



До розчину 4-бром-3,5-диметилфенолу (10,1 г, 50,0 ммоль) у піридині (13 мл) додавали ангідрид оцтової кислоти (7,66 г, 38,6 ммоль) і суміш перемішували при 50°C протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджували на льоду, розводили 0,5 М хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (12,1 г, вихід 99%) у вигляді жовтого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 2,28 (3H, c), 2,40 (6H, c), 6,82 (2H, c).

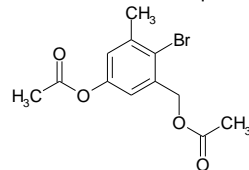
Порівняльний Приклад 33 4-Бром-3-(бромметил)-5-метилфенілацетат



Суспензію 4-бром-3,5-диметилфенілацетату (12,1 г, 49,8 ммоль), N-бромсукцинамиду (9,79 г, 55,0 ммоль) і 2,2'-азобісізобутиронітрилу (82,1 мг, 0,500 ммоль) у тетрагліцериді вуглецю (100 мл) перемішували при 75°C протягом 5 год. у атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували на льоду і концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили діетиловим етером, нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 0:100 - 25:75), одержуючи вказану в заголовку сполуку (11,7 г, вихід 73%) у вигляді безбарвних кристалів.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 2,29 (3H, c), 2,43 (3H, c), 4,60 (2H, c), 6,97 (1H, d, J=2,7Гц), 7,07 (1H, d, J=2,7Гц).

Порівняльний Приклад 34 5-Ацетокси-2-бром-3-метилбензилацетат

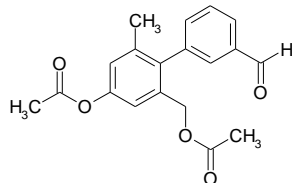


До розчину 4-бром-3-(бромметил)-5-метилфенілацетату (11,7 г, 36,3 ммоль) у N,N-

диметилформаміді (60 мл) додавали ацетат натрію (5,96 г, 72,6 ммоль) і суміш перемішували при 70°C протягом 4 год. у атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали етилацетат і суміш промивали послідовно водою і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 0:100 - 25:75), одержуючи вказану в заголовку сполуку (7,29 г, вихід 67%) у вигляді блідо-жовтого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,15 (3H, с), 2,30 (3H, с), 2,42 (3H, с), 5,18 (2H, с), 6,95-7,03 (2H, м).

Порівняльний Приклад 35 (4-Ацетокси-3'-форміл-6-метилбіфеніл-2-іл)метилацетат

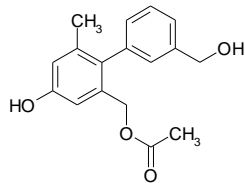


Таким же чином як у Порівняльному Прикладі 6, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді жовтого масла з 5-ацетокси-2-бром-3-метилбензилацетату і (3-формілфеніл)борної кислоти.

вихід 50%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,00 (3H, с), 2,03 (3H, с), 2,33 (3H, с), 4,74 (2H, с), 7,02 (1H, д, J=2,5Гц), 7,07 (1H, д, J=2,5Гц), 7,43-7,48 (1H, м), 7,62 (1H, т, J=7,6Гц), 7,71 (1H, т, J=1,7Гц), 7,88-7,93 (1H, м), 10,05 (1H, с).

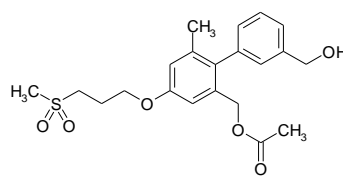
Порівняльний Приклад 36 [4-Гідрокси-3'-(гідроксиметил)-6-метилбіфеніл-2-іл]метилацетат



До розчину (4-ацетокси-3'-форміл-6-метилбіфеніл-2-іл)метилацетату (1,63 г, 4,99 ммоль) у суміші розчинників тетрагідрофурану (10 мл) і метанолу (5 мл) додавали борогідрид натрію (90%, 0,210 г, 5,00 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при тій же температурі протягом 3 год. у атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали водний розчин лимонної кислоти і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 20:80 - 80:20), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,02 г, вихід 71%) у вигляді безбарвного масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,00 (3H, с), 2,01 (3H, с), 4,72 (2H, с), 4,75 (2H, с), 5,20 (1H, ш с), 6,73 (1H, д, J=2,5Гц), 6,78 (1H, д, J=2,5Гц), 7,05-7,11 (1H, м), 7,15 (1H, с), 7,31-7,43 (2H, м).

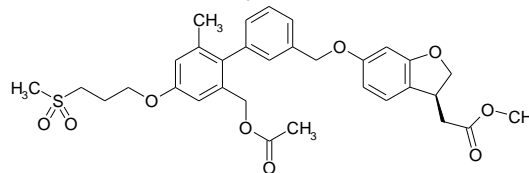
Порівняльний Приклад 37 [3'-(Гідроксиметил)-6-метил-4-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-2-іл]метилацетат



До розчину [4-гідрокси-3'-(гідроксиметил)-6-метилбіфеніл-2-іл]метилацетату (1,02 г, 3,56 ммоль) і 3-(метилсульфоніл)пропіл 4-метилбензолсульфонату (1,25 г, 4,27 ммоль) у N,N-диметилформаміді (10 мл) додавали карбонат калію (0,640 г, 4,32 ммоль) і суміш перемішували при 90°C протягом 21 год. у атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 50:50 - 100:0), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,87 г, вихід 60%) у вигляді безбарвного масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,81 (1H, т, J=6,0Гц), 2,01 (3H, с), 2,03 (3H, с), 2,31-2,43 (2H, м), 2,97 (3H, с), 3,24-3,32 (2H, м), 4,16 (2H, т, J=5,7Гц), 4,72 (2H, д, J=6,0Гц), 4,76 (2H, с), 6,78 (1H, д, J=2,5Гц), 6,83 (1H, д, J=2,5Гц), 7,05-7,10 (1H, м), 7,15 (1H, с), 7,32-7,43 (2H, м).

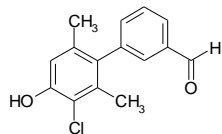
Порівняльний Приклад 38 Метил [(3S)-6-({2'-(ацетоксиметил)-6'-метил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетат



Розчин метил [(3S)-6-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату (0,208 г, 1,00 ммоль), {3'-(гідроксиметил)-6-метил-4-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-2-іл}метилацетату (0,360 г, 1,00 ммоль) і трибутилфосфіну (0,324 г, 1,60 ммоль) у толуолі (15 мл) перемішували, додавали 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (0,404 г, 1,60 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. у атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали гексан (8 мл), осаджену нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 30:70 - 70:30), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,432 г, вихід 79%) у вигляді безбарвного масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,01 (6H, с), 2,31-2,42 (2H, м), 2,50-2,61 (1H, м), 2,70-2,80 (1H, м), 2,98 (3H, с), 3,24-3,32 (2H, м), 3,72 (3H, с), 3,75-3,86 (1H, м), 4,12-4,18 (2H, м), 4,26 (1H, дд, J=9,2, 6,0Гц), 4,71-4,79 (3H, м), 5,04 (2H, с), 6,43-6,50 (2H, м), 6,78 (1H, д, J=2,5Гц), 6,83 (1H, д, J=2,5Гц), 7,02 (1H, д, J=7,9Гц), 7,07-7,12 (1H, м), 7,19 (1H, с), 7,36-7,45 (2H, м).

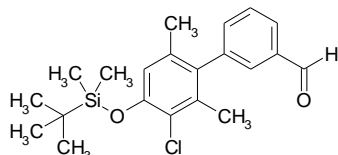
Порівняльний Приклад 39 3'-Хлор-4'-гідрокси-2',6'-диметилбifenіл-3-карбальдегід



До розчину 4'-гідрокси-2',6'-диметилбifenіл-3-карбальдегіду (11,3 г, 50,0 ммоль) у N,N-диметилформаміді (50 мл) додавали невеликими частинами N-хлорсукцинамід (6,68 г, 50,0 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 13 год. і потім до реакційної суміші при 50°C протягом 3 год. додавали N-хлорсукцинамід (1,34 г, 10,0 ммоль) і суміш перемішували при тій же температурі протягом 3 год. Знову додавали N-хлорсукцинамід (0,668 г, 5,00 ммоль) і продовжували перемішувати суміш при тій же температурі протягом 1 год. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 5:95 - 40:60), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,74 г, вихід 97%) у вигляді безбарвного масла.

МС m/z 261 мкМ + Н)+.

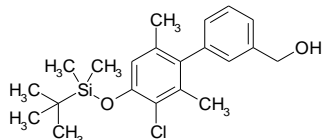
Порівняльний Приклад 40 4'-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-3'-хлор-2',6'-диметилбifenіл-3-карбальдегід



До розчину 3'-хлор-4'-гідрокси-2',6'-диметилбifenіл-3-карбальдегіду (1,41 г, 5,41 ммоль) і імідазолу (1,10 г, 16,2 ммоль) у N,N-диметилформаміді (10 мл) додавали трет-бутилдиметилхлорсилан (1,22 г, 8,09 ммоль) при кімнатній температурі і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. у атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 0:100 - 20:80), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,78 г, вихід 88%) у вигляді безбарвного масла.

МС m/z 375 мкМ + Н)+.

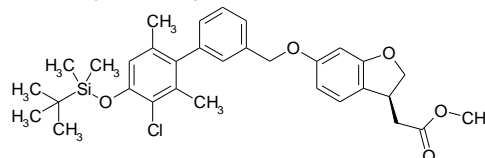
Порівняльний Приклад 41 4'-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-3'-хлор-2',6'-диметилбifenіл-3-іл)метанол



До розчину 4'-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-3'-хлор-2',6'-диметилбifenіл-3-карбальдегіду (1,78 г, 4,75 ммоль) у суміші розчинників у тетрагідрофурані (10 мл) і метанол (5 мл) додавали борогідрид натрію (90%, 90 мг, 2,38 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при тій же температурі протягом 2 год. у атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 5:95 - 40:60), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,74 г, вихід 97%) у вигляді безбарвного масла.

МС m/z 377 мкМ + Н)+.

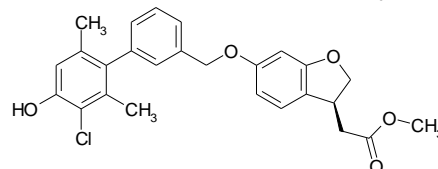
Порівняльний Приклад 42 Метил {[3S]-6-[(4'-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-3'-хлор-2',6'-диметилбifenіл-3-іл)метокси]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетат



Таким же чином як у Порівняльному Прикладі 22, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвних кристалів з 4'-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-3'-хлор-2',6'-диметилбifenіл-3-іл)метанолу і метил {[3S]-6-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату. вихід 77%.

МС m/z 567 мкМ + Н)+.

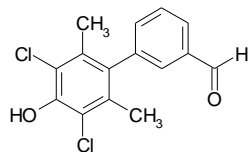
Порівняльний Приклад 43 Метил {[3S]-6-[(3'-хлор-4'-гідрокси-2',6'-диметилбifenіл-3-іл)метокси]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетат



До розчину метил {[3S]-6-[(4'-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-3'-хлор-2',6'-диметилбifenіл-3-іл)метокси]-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату (2,01 г, 3,54 ммоль) у тетрагідрофурані (20 мл) додавали 1 М розчин у тетрагідрофурані тетрабутиламоніфториду (3,9 мл, 3,9 ммоль) при кімнатній температурі і суміш перемішували при тій же температурі протягом 3 год. у атмосфері азоту. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, до залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 10:90 - 50:50), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,41 г, вихід 88%) у вигляді безбарвного масла.

МС m/z 453 мкМ + Н)+.

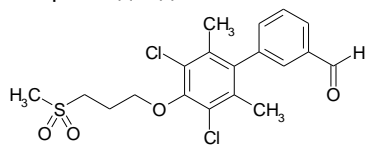
Порівняльний Приклад 44 3',5'-Дихлор-4'-гідрокси-2',6'-диметилбіфеніл-3-карбальдегід



До розчину 4'-гідрокси-2',6'-диметилбіфеніл-3-карбальдегіду (11,3 г, 50,0 ммоль) у N,N-диметилформаміді (50 мл) додавали невеликим частинами N-хлорсукцинамід (13,4 г, 100 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 год., і потім при 50°C протягом 2 год. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Осаджені кристали промивали сумішшю етилацетат-гептан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,88 г, вихід 60%) у вигляді безбарвних кристалів.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,03 (6H, c), 6,00 (1H, c), 7,35-7,40 (1H, m), 7,60-7,66 (2H, m), 7,88-7,94 (1H, m), 10,06 (1H, c).

Порівняльний Приклад 45 5'-Дихлор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-карбальдегід

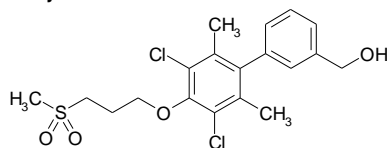


Таким же чином як у Порівняльному Прикладі 18, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвних кристалів з 3',5'-дихлор-4'-гідрокси-2',6'-диметилбіфеніл-3-карбальдегід і 3-(метилсульфоніл)пропіл 4-метилбензолсульфонат.

вихід 53%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,03 (6H, c), 2,37-2,48 (2H, m), 3,00 (3H, c), 3,44-3,51 (2H, m), 4,18 (2H, t, J=5,7Гц), 7,34-7,39 (1H, m), 7,61-7,68 (2H, m), 7,89-7,94 (1H, m), 10,06 (1H, c).

Порівняльний Приклад 46 [3',5'-Дихлор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл]метанол

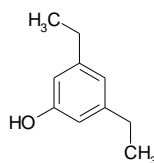


Таким же чином як у Порівняльному Прикладі 41, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвного масла з 3',5'-дихлор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-карбальдегіду.

вихід 98%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,76 (1H, t, J=5,7Гц), 2,03 (6H, c), 2,36-2,47 (2H, m), 3,00 (3H, c), 3,43-3,51 (2H, m), 4,16 (2H, t, J=5,7Гц), 4,75 (2H, d, J=5,7Гц), 6,97-7,03 (1H, m), 7,07-7,08 (1H, m), 7,36-7,48 (2H, m).

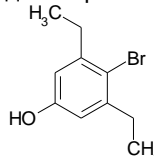
Порівняльний Приклад 47 3,5-Діетилфенол



Суміш 4-етилфенолу (25,7 г, 210 ммоль) і хлориду алюмінію (62,5 г, 469 ммоль) перемішували при 115°C протягом 4 год. у атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до 60°C і виливали у льодяну воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 0:100 - 25:75), одержуючи вказану в заголовку сполуку (12,3 г, вихід 78%) у вигляді червоно-коричневого масла.

МС m/z 151 мкМ + H)+.

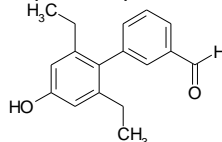
Порівняльний Приклад 48 4-Бром-3,5-діетилфенол



До розчину 3,5-діетилфенолу (9,30 г, 61,9 ммоль) в метанолі (100 мл) додавали тетрабутиламоній трибромід (29,8 г, 61,9 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 год. Розчинник випаровували при зниженому тиску, до залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 0:100 - 25:75) і одержані кристали перекристалізовували з гептану, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,85 г) у вигляді безбарвних кристалів. Материнський розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,68 г) у вигляді темно-коричневих кристалів (загалом 10,5 г, загальний вихід 74%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,21 (6H, t, J=7,6Гц), 2,73 (4H, k, J=7,6Гц), 4,65 (1H, c), 6,59 (2H, c).

Порівняльний Приклад 49 2',6'-Діетил-4'-гідроксибіфеніл-3-карбальдегід

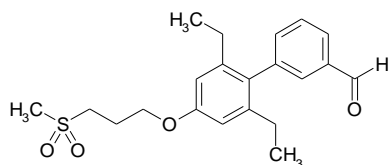


Таким же чином як у Порівняльному Прикладі 6, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді жовтого масла з 4-бром-3,5-діетилфенолу і (3-формілфеніл)борної кислоти.

вихід 68%.

МС m/z 255 мкМ + H)+.

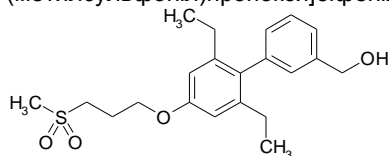
Порівняльний Приклад 50 2',6'-Діетил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-карбальдегід



До розчину 2',6'-діетил-4'-гідроксибіфеніл-3-карбальдегіду (2,44 г, 9,59 ммоль) і 3-(метилсульфоніл)пропіл 4-метилбензолсульфонату (3,36 г, 11,5 ммоль) у N,N-диметилформаміді (20 мл) додавали карбонат калію (1,73 г, 12,5 ммоль) і суміш перемішували при 90°C протягом 70 год. у атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 30:70 - 70:30), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,86 г, вихід 80%) у вигляді блідо-жовтого масла.

МС m/z 375 мкМ + Н)+.

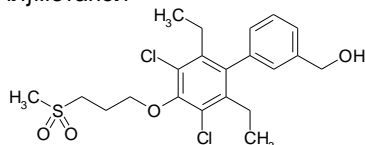
Порівняльний Приклад 51 {2',6'-Діетил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метанол



Розчин 2',6'-діетил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-карбальдегіду (2,86 г, 7,64 ммоль) у суміші розчинників метанолу (8 мл) і тетрагідрофурану (16 мл) охолоджували на льоду, додавали борогідрид натрію (90%, 0,161 г, 3,82 ммоль) і суміш перемішували протягом 2 год. у атмосфері азоту. Реакційну суміш обробляли 10% водним розчином лимонної кислоти і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 40:80 - 80:20) і одержані кристали перекристалізовували з суміші гептан-етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,41 г, вихід 84%) у вигляді безбарвних кристалів.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 1,01 (6H, т, J=7,5Гц), 1,66 (1H, т, J=5,9Гц), 2,24-2,42 (6H, м), 2,97 (3H, с), 3,25-3,33 (2H, м), 4,16 (2H, т, J=5,7Гц), 4,73 (2H, д, J=5,9Гц), 6,67 (2H, с), 7,06-7,10 (1H, м), 7,12-7,16 (1H, м), 7,32-7,43 (2H, м).

Порівняльний Приклад 52 {3',5'-Дихлор-2',6'-діетил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метанол

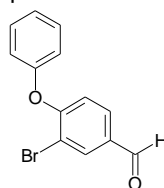


До розчину {2',6'-діетил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метанолу (0,377 г, 1,00 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) додава-

ли N-хлорсукцинамід (0,267 г, 2,00 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 15:85 - 50:50), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,260 г, вихід 58%) у вигляді безбарвного масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 0,94 (6H, т, J=7,4Гц), 1,74 (1H, т, J=5,6Гц), 2,36-2,48 (6H, м), 3,00 (3H, с), 3,44-3,53 (2H, м), 4,18 (2H, т, J=5,7Гц), 4,75 (2H, д, J=5,6Гц), 7,05-7,11 (1H, м), 7,14 (1H, с), 7,37-7,47 (2H, м).

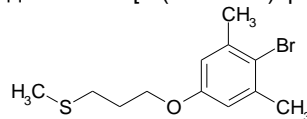
Порівняльний Приклад 53 3-Бром-4-феноксibenзальдегід



До розчину 3-бром-4-фторбензальдегіду (2,03 г, 10,0 ммоль) і фенолу (0,941 г, 10,0 ммоль) у N,N-диметилформаміді (10 мл) додавали карбонат калію (1,66 г, 12,0 ммоль) і суміш перемішували при 90°C протягом 16 год. у атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 0:100 - 15:85), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,27 г, вихід 82%) у вигляді блідо-жовтого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ : 6,90 (1H, д, J=8,5Гц), 7,05-7,11 (2H, м), 7,21-7,29 (1H, м), 7,38-7,47 (2H, м), 7,72 (1H, дд, J=8,5, 2,1Гц), 8,17 (1H, д, J=2,1Гц), 9,89 (1H, с).

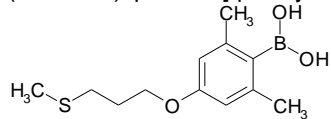
Порівняльний Приклад 54 2-Бром-1,3-диметил-5-[3-(метилтіо)пропокси]бензол



До розчину 4-бром-3,5-диметилфенолу (4,02 г, 20,0 ммоль), 3-(метилтіо)-1-пропанолу (2,12 г, 20,0 ммоль) і трибутилфосфіну (7,97 мл, 32,0 ммоль) у толуолі (320 мл) додавали 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (8,07 г, 32,0 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. у атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали гексан (160 мл), нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 0:100 - 25:75), одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,03 г, вихід 87%) у вигляді блідо-жовтого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,00-2,10 (2H, м), 2,12 (3H, с), 2,37 (6H, с), 2,67 (2H, т, J=7,1Гц), 4,02 (2H, т, J=6,1Гц), 6,65 (2H, с).

Порівняльний Приклад 55 {2,6-Диметил-4'-[3-(метилтіо)пропокси]феніл}борна кислота

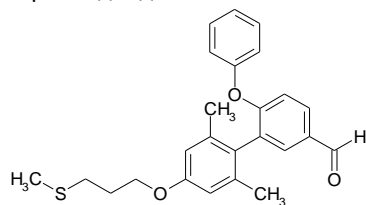


Таким же чином як у Порівняльному Прикладі 2, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвних кристалів з 2-бром-1,3-диметил-5-[3-(метилтіо)пропокси]бензолу.

вихід 87%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,00-2,10 (2H, м), 2,12 (3H, с), 2,36 (6H, с), 2,67 (2H, т, J=7,2Гц), 4,04 (2H, т, J=6,1Гц), 4,53 (2H, с), 6,55 (2H, с).

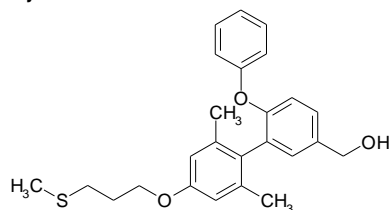
Порівняльний Приклад 56 2',6'-Диметил-4'-[3-(метилтіо)пропокси]-6-феноксифеніл-3-карбальдегід



3-Бром-4-феноксифеніл-3-карбальдегід (1,11 г, 4,00 ммоль), {2,6-диметил-4'-[3-(метилтіо)пропокси]феніл}борну кислоту (1,02 г, 4,00 ммоль), 2-дихлоргексилфосфін-2',6'-диметокси-1,1'-біфеніл (0,263 г, 0,640 ммоль) і фосфат трикалію (1,70 г, 8,00 ммоль) розчиняли у суміші розчинників толуолі (20 мл) і воді (4 мл). Після витіснення кисню аргонном, додавали тріс(дифенілдіенацетон)дипаладію(0) (0,147 г, 0,160 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 18 год. в атмосфері аргону. Реакційну суміш залишали охолоджуватися і додавали воду. Суміш розводили етилацетатом і нерозчинну речовину відфільтровували через целіт. Органічний шар фільтрату промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 0:100 - 20:80), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,13 г, вихід 70%) у вигляді жовтого масла.

МС m/z 407 мкМ + Н)+.

Порівняльний Приклад 57 {2',6'-Диметил-4'-[3-(метилтіо)пропокси]-6-феноксифеніл-3-іл}метанол

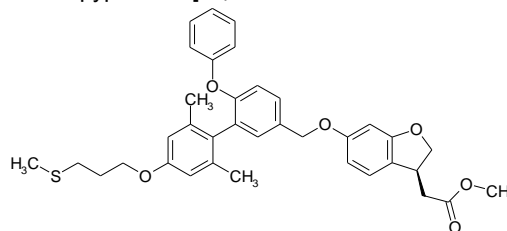


Таким же чином як у Порівняльному Прикладі 41, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвного масла з 2',6'-диметил-4'-[3-

(метилтіо)пропокси]-6-феноксифеніл-3-карбальдегід.
вихід 92%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,63 (1H, т, J=5,8Гц), 2,00-2,10(8H, м), 2,12 (3H, с), 2,68 (2H, т, J=7,2Гц), 4,04 (2H, т, J=6,1Гц), 4,69 (2H, д, J=5,8Гц), 6,61 (2H, с), 6,82-6,89 (2H, м), 6,93-7,04 (2H, м), 7,14 (1H, д, J=2,1Гц), 7,18-7,32 (3H, м).

Порівняльний Приклад 58 Метил [(3S)-6-({2',6'-диметил-4'-[3-(метилтіо)пропокси]-6-феноксифеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетат

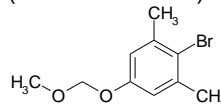


Таким же чином як у Порівняльному Прикладі 22, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвного масла з {2',6'-диметил-4'-[3-(метилтіо)пропокси]-6-феноксифеніл-3-іл}метанолу і метил [(3S)-6-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату.

вихід 71%.

МС m/z 599 мкМ + Н)+.

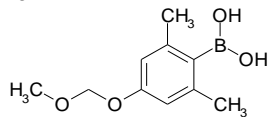
Порівняльний Приклад 59 2-Бром-5-(метоксиметокси)-1,3-диметилбензол



У атмосфері азоту до гідриду натрію (50% у маслі, 12,6 г, 264 ммоль) додавали гексан (50 мл). Одержану суміш перемішували протягом 30 сек. і залишали відстоюватися, і видаляли надосадкову рідину. До одержаної речовини додавали тетрагідрофуран (460 мл) і суміш охолоджували до 0°C. Повільно краплями додавали розчин 4-бром-3,5-диметилфенолу (53,0 г, 264 ммоль) у тетрагідрофурані (50 мл). Після завершення додавання краплями, суміш перемішували при 0°C протягом 10 хв., залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 20 хв. Потім, повільно додавали хлорметил-метилловий етер (22,3 г, 277 ммоль) при кімнатній температурі і суміш перемішували протягом 24 год. Реакційну суміш розводили 1 М водним розчином гідроксиду натрію (80 мл). При зниженому тиску випаровували тетрагідрофуран і залишок екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали послідовно 2 М водним розчином гідроксиду натрію і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 0:100 - 10:90), одержуючи вказану в заголовку сполуку (47,6 г, вихід 74%) у вигляді безбарвного масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,38 (6H, с), 3,47 (3H, с), 5,13 (2H, с), 6,79 (2H, с).

Порівняльний Приклад 60 [4-(Метоксиметокси)-2,6-диметилфеніл]борна кислота

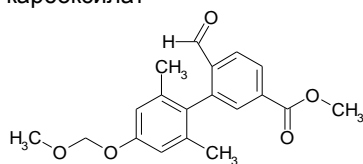


Таким же чином як у Порівняльному Прикладі 2, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвних кристалів з 2-бром-5-(метоксиметокси)-1,3-диметилбензолу.

вихід 91%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,36 (6H, c), 3,46 (3H, c), 4,65 (2H, c), 5,15 (2H, c), 6,68 (2H, c).

Порівняльний Приклад 61 Метил 6-форміл-4'-(метоксиметокси)-2',6'-диметилбіфеніл-3-карбоксилат

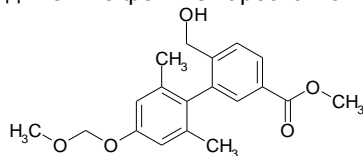


Таким же чином як у Порівняльному Прикладі 56, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді жовтого масла з [4-(метоксиметокси)-2,6-диметилфеніл]борної кислоти і метил 3-бром-4-формілбензоату.

вихід 79%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,94 (6H, c), 3,52 (3H, c), 3,95 (3H, c), 5,21 (2H, c), 6,84 (2H, c), 7,89-7,91 (1H, м), 8,06-8,10 (1H, м), 8,11-8,17 (1H, м), 9,73 (1H, д, J=0,8Гц).

Порівняльний Приклад 62 метил 6-(гідроксиметил)-4'-(метоксиметокси)-2',6'-диметилбіфеніл-3-карбоксилат

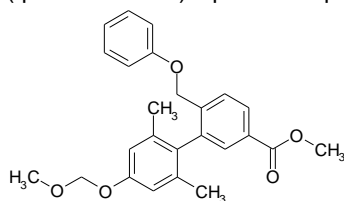


Таким же чином як у Порівняльному Прикладі 41, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвного масла з метил 6-форміл-4'-(метоксиметокси)-2',6'-диметилбіфеніл-3-карбоксилату.

вихід 93%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,58 (1H, т, J=5,9Гц), 1,92 (6H, c), 3,52 (3H, c), 3,91 (3H, c), 4,38 (2H, д, J=5,9Гц), 5,20 (2H, c), 6,81 (2H, c), 7,68 (1H, д, J=8,0Гц), 7,73 (1H, д, J=1,7Гц), 8,06 (1H, дд, J=8,0, 1,7Гц).

Порівняльний Приклад 63 Метил 4'-(метоксиметокси)-2',6'-диметил-6-(феноксиметил)біфеніл-3-карбоксилат



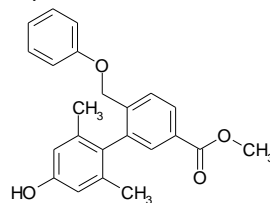
Таким же чином як у Порівняльному Прикладі 22, вказану в заголовку сполуку одержували у ви-

гляді безбарвного масла з метил 6-(гідроксиметил)-4'-(метоксиметокси)-2',6'-диметилбіфеніл-3-карбоксилату і фенолу.

вихід 96%.

МС m/z 407 мкМ + Н)+.

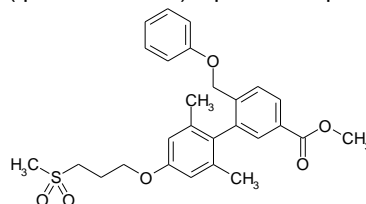
Порівняльний Приклад 64 Метил 4'-гідрокси-2',6'-диметил-6-(феноксиметил)біфеніл-3-карбоксилат



До розчину метил 4'-(метоксиметокси)-2',6'-диметил-6-(феноксиметил)біфеніл-3-карбоксилату (1,77 г, 4,35 ммоль) у суміші розчинників метанолу (10 мл) і диметоксиетану (5 мл) додавали 10% розчин гідрохлорид-метанол (1 мл) і суміш перемішували при 45°C протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 10:90 - 25:75), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,47 г, вихід 93%) у вигляді безбарвного аморфного порошку.

МС m/z 363 мкМ + Н)+.

Порівняльний Приклад 65 Метил 2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]-6-(феноксиметил)біфеніл-3-карбоксилат

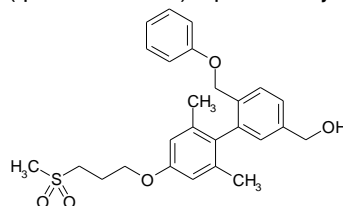


Таким же чином як у Порівняльному Прикладі 18, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвного масла з метил 4'-гідрокси-2',6'-диметил-6-(феноксиметил)біфеніл-3-карбоксилату і 3-(метилсульфоніл)пропіл 4-метилбензолсульфонату.

вихід 92%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,95 (6H, c), 2,28-2,42 (2H, м), 2,96 (3H, c), 3,22-3,32 (2H, м), 3,91 (3H, c), 4,13 (2H, т, J=5,4Гц), 4,68 (2H, c), 6,65 (2H, c), 6,77-6,85 (2H, м), 6,88-6,97 (1H, м), 7,17-7,28 (2H, м), 7,71-7,80 (2H, м), 8,07 (1H, дд, J=8,0, 1,9Гц).

Порівняльний Приклад 66 {2',6'-Диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]-6-(феноксиметил)біфеніл-3-іл}метанол

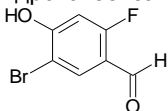


Таким же чином як у Порівняльному Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвного масла з метил 2',6'-диметил-4'-

[3-(метилсульфоніл)пропокси]-6-(феноксиметил)біфеніл-3-карбоксилату.
вихід 100%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,72 (1H, т, J=6,0Гц), 1,96 (6H, с), 2,29-2,41 (2H, м), 2,95 (3H, с), 3,23-3,31 (2H, м), 4,11 (2H, т, J=5,7Гц), 4,64 (2H, с), 4,74 (2H, д, J=6,0Гц), 6,63 (2H, с), 6,77-6,84 (2H, м), 6,88-6,96 (1H, м), 7,08 (1H, д, J=1,6Гц), 7,18-7,26 (2H, м), 7,40 (1H, дд, J=7,9, 1,6Гц), 7,64 (1H, д, J=7,9Гц).

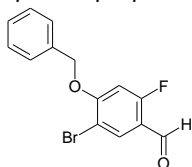
Порівняльний Приклад 67 5-Бром-2-фтор-4-гідроксибензальдегід



До розчину 2-фтор-4-гідроксибензальдегіду (2,16 г, 15,4 ммоль) в оцтовій кислоті (70 мл) додавали розчин бром (2,71 г, 17,0 ммоль) в оцтовій кислоті (10 мл), і суміш перемішували при 45°C протягом 26 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, до залишку додавали насичений сольовий розчин і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 5:95 - 40:60), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,74 г, вихід 81%) у вигляді безбарвних кристалів.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 6,85 (1H, д, J=12,2Гц), 7,94 (1H, д, J=7,5Гц), 9,96 (1H, с), 12,08 (1H, ш с).

Порівняльний Приклад 68 4-(Бензилокси)-5-бром-2-фторбензальдегід

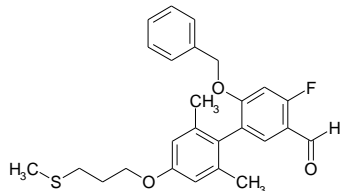


Таким же чином як у Порівняльному Прикладі 18, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвних кристалів з 5-бром-2-фтор-4-гідроксибензальдегіду і бензилброміду.

вихід 85%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 5,35 (2H, с), 7,33-7,53 (6H, м), 8,01 (1H, д, J=7,5Гц), 10,03 (1H, с).

Порівняльний Приклад 69 6-(Бензилокси)-4-фтор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилтіо)пропокси]біфеніл-3-карбальдегід



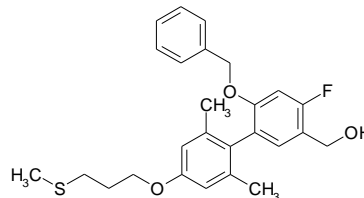
Таким же чином як у Порівняльному Прикладі 56, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді жовтого масла з 4-(бензилокси)-5-бром-2-фторбензальдегіду і 2,6-диметил-4-[3-(метилтіо)пропокси]фенілборної кислоти.

вихід 88%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,97 (6H, с), 2,06-2,12 (2H, м), 2,14 (3H, с), 2,71 (2H, т, J=7,2Гц), 4,09 (2H, т,

J=6,1Гц), 5,12 (2H, с), 6,67 (2H, с), 6,74 (1H, д, J=12,4Гц), 7,16-7,22 (2H, м), 7,27-7,36 (3H, м), 7,58 (1H, д, J=8,3Гц), 10,23 (1H, с).

Порівняльний Приклад 70 {6-(Бензилокси)-4-фтор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилтіо)пропокси]біфеніл-3-іл}метанол

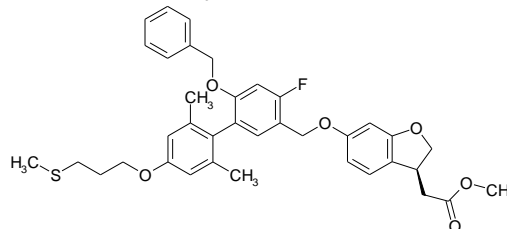


Таким же чином як у Порівняльному Прикладі 41, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвного масла з 6-(бензилокси)-4-фтор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилтіо)пропокси]біфеніл-3-карбальдегіду.

вихід 89%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,68 (1H, т, J=5,9Гц), 1,99 (6H, с), 2,03-2,14 (2H, м), 2,14 (3H, с), 2,71 (2H, т, J=7,2Гц), 4,09 (2H, т, J=6,5Гц), 4,69 (2H, д, J=5,9Гц), 5,01 (2H, с), 6,67 (2H, с), 6,72 (1H, д, J=11,9Гц), 7,05 (1H, д, J=8,7Гц), 7,14-7,20 (2H, м), 7,20-7,34 (3H, м).

Порівняльний Приклад 71 Метил [(3S)-6-({6-(бензилокси)-4-фтор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилтіо)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетат

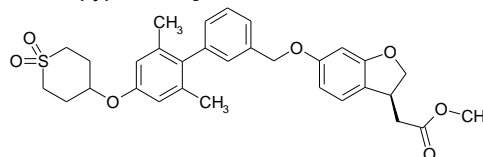


Таким же чином як у Порівняльному Прикладі 22, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвного масла з {6-(бензилокси)-4-фтор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилтіо)пропокси]біфеніл-3-іл}метанолу і метил [(3S)-6-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату.

вихід 80%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,97 (6H, с), 2,04-2,13 (2H, м), 2,14 (3H, с), 2,54 (1H, дд, J=16,5, 9,3Гц), 2,66-2,79 (3H, м), 3,71 (3H, с), 3,73-3,85 (1H, м), 4,08 (2H, т, J=6,1Гц), 4,25 (1H, дд, J=9,1, 6,1Гц), 4,74 (1H, т, J=8,9Гц), 5,02(4H, с), 6,42-6,50 (2H, м), 6,66 (2H, с), 6,73 (1H, д, J=11,7Гц), 7,00 (1H, д, J=7,9Гц), 7,10 (1H, д, J=8,7Гц), 7,14-7,34(5H, м).

Приклад 1 Метил [(3S)-6-({4'-[(1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)окси]-2',6'-диметилбіфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетат

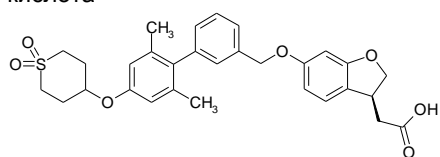


Розчин метил [(3S)-6-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату (0,208 г, 1,00 ммоль), {4'-[(1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)окси]-

2',6'-диметилбіфеніл-3-іл}метанола (0,360 г, 1,00 ммоль) і трибутилфосфіну (0,324 г, 1,60 ммоль) у толуолі (15 мл) перемішували, додавали 1,1'-(азодикарбоніл)діпіперидин (0,404 г, 1,60 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. у атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали гексан (8 мл), осаджену нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 30:70 - 70:30), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,432 г, вихід 79%) у вигляді безбарвного масла.

МС m/z 551 $mK + H$).

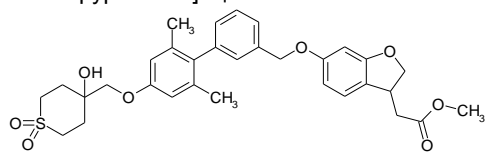
Приклад 2 [(3S)-6-({4'-[(1,1-Діоксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)окси]-2',6'-диметилбіфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота



До розчину метил [(3S)-6-({4'-[(1,1-діоксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)окси]-2',6'-диметилбіфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату (0,427 г, 0,775 ммоль) у суміші розчинників метанола (2 мл) і тетрагідрофурану (4 мл) додавали 2 М водний розчин гідроксиду натрію (1 мл), і суміш перемішували при 50°C протягом 2 год. Реакційну суміш розводили водою, підкислювали 1 М хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Осаджені кристали перекристалізовували з суміші гексан-етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,352 г, вихід 85%) у вигляді безбарвних кристалів.

МС m/z 537 $mK + H$).

Приклад 3 Метил [6-({4'-[(4-гідрокситетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)метокси]-2',6'-диметилбіфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетат

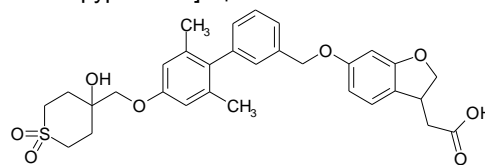


До розчину метил [6-({4'-[(4-гідрокситетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)метокси]-2',6'-диметилбіфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату (0,689 г, 1,26 ммоль) у етилацетаті (5 мл) додавали м-хлорпербензойну кислоту (72%, 0,602 г, 2,51 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали послідовно 1 М водним розчином гідроксиду натрію і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 50:50 - 100:0) і одержані кристали перекристалізовували з суміші гексан-етилацетат, одержуючи

вказану в заголовку сполуку (0,416 г, вихід 57%) у вигляді безбарвних кристалів.

МС m/z 581 $mK + H$).

Приклад 4 [6-({4'-[(4-Гідрокси-1,1-діоксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)метокси]-2',6'-диметилбіфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота

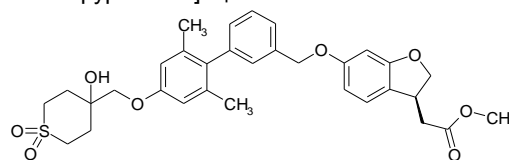


Таким же чином як у Прикладі 2, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвних кристалів з метил [6-({4'-[(4-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)метокси]-2',6'-диметилбіфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату.

вихід 89%.

МС m/z 567 $mK + H$).

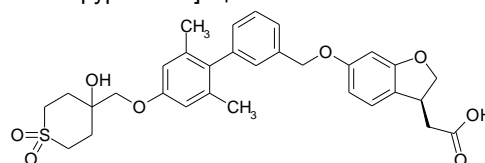
Приклад 5 Метил [(3S)-6-({4'-[(4-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)метокси]-2',6'-диметилбіфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетат



До розчину метил [(3S)-6-({4'-[(4-гідрокситетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)метокси]-2',6'-диметилбіфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату (1,43 г, 2,61 ммоль) у етилацетаті (15 мл) додавали м-хлорпербензойну кислоту (65%, 1,39 г, 5,22 ммоль) при охолодженні на льоду і суміш перемішували при тій же температурі протягом 2 год. Реакційну суміш розводили етилацетатом, промивали послідовно водним розчином тіосульфату натрію, 1 М водним розчином гідроксиду натрію і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 40:60 - 80:20) і одержані кристали перекристалізовували з суміші гектан-етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,20 г, вихід 79%) у вигляді безбарвних кристалів.

МС m/z 581 $mK + H$).

Приклад 6 [(3S)-6-({4'-[(4-Гідрокси-1,1-діоксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)метокси]-2',6'-диметилбіфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота



До розчину метил [(3S)-6-({4'-[(4-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)метокси]-2',6'-диметилбіфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату (0,482 г, 0,830 ммоль) у

суміші розчинників метанолу (2 мл) і тетрагідрофурану (4 мл) додавали 2 М водний розчин гідроксиду натрію (1 мл) і суміш перемішували при 50°C протягом 2 год. Реакційну суміш розводили водою, підкислювали 1 М хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Осаджені кристали перекристалізовували з суміші гептан-етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,358 г, вихід 76%) у вигляді безбарвних кристалів.

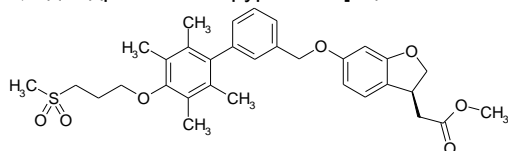
МС m/z 567 мкМ + Н)+.

Елементний аналіз для C₃₁H₃₄O₈S

Розраховано: С, 65,71; Н, 6,05.

Знайдено: С, 65,69; Н, 6,03.

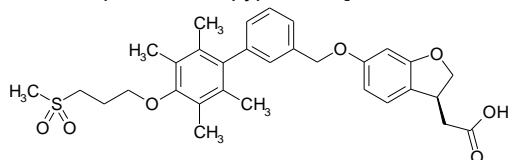
Приклад 7 Метил [(3S)-6-({2',3',5',6'-тетраметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетат



Розчин метил [(3S)-6-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату (0,208 г, 1,00 ммоль), {2',3',5',6'-тетраметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метанолу (0,377 г, 1,00 ммоль) і трибутилфосфіну (0,324 г, 1,60 ммоль) у толуолі (15 мл) перемішували, додавали 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (0,404 г, 1,60 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. у атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали гексан (8 мл), осаджену нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 30:70 - 80:20), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,462 г, вихід 82%) у вигляді безбарвного масла.

МС m/z 567 мкМ + Н)+.

Приклад 8 [(3S)-6-({2',3',5',6'-Тетраметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота

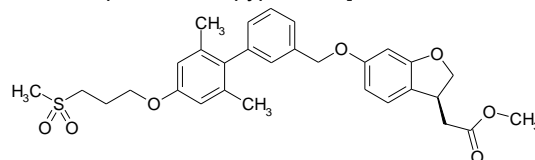


До розчину метил [(3S)-6-({2',3',5',6'-тетраметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату (0,457 г, 0,806 ммоль) у суміші розчинників метанолу (2 мл) і тетрагідрофурану (4 мл) додавали 2 М водний розчин гідроксиду натрію (1 мл) і суміш перемішували при 50°C протягом 2 год. Реакційну суміш розводили водою, підкислювали 1 М хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Осаджені кристали перекристалізовували з суміші гептан-етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,377 г, вихід 88%) у вигляді безбарвних кристалів.

нстрували при зниженому тиску. Осаджені кристали перекристалізовували з суміші гептан-етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,417 г, вихід 94%) у вигляді безбарвних кристалів.

МС m/z 553 мкМ + Н)+.

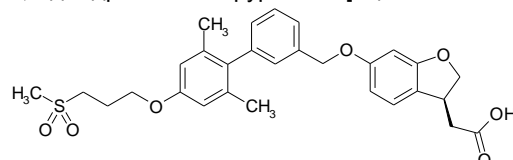
Приклад 9 Метил [(3S)-6-({2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетат



Розчин метил [(3S)-6-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату (0,208 г, 1,00 ммоль), {2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метанолу (0,348 г, 1,00 ммоль) і трибутилфосфіну (0,324 г, 1,60 ммоль) у толуолі (15 мл) перемішували, додавали 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (0,404 г, 1,60 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. у атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали гексан (8 мл), осаджену нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 40:60 - 80:20), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,442 г, вихід 82%) у вигляді безбарвного масла.

МС m/z 539 мкМ + Н)+.

Приклад 10 [(3S)-6-({2',6'-Диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота



До розчину метил [(3S)-6-({2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату (0,438 г, 0,813 ммоль) у суміші розчинників метанолу (2 мл) і тетрагідрофурану (4 мл) додавали 2 М водний розчин гідроксиду натрію (1 мл) і суміш перемішували при 50°C протягом 2 год. Реакційну суміш розводили водою, підкислювали 1 М хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Осаджені кристали перекристалізовували з суміші гептан-етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,377 г, вихід 88%) у вигляді безбарвних кристалів.

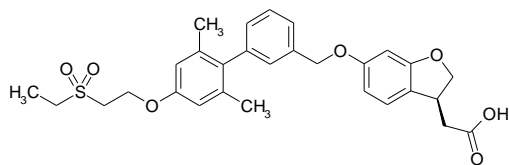
МС m/z 525 мкМ + Н)+.

Елементний аналіз для C₂₉H₃₂O₇S

Розраховано: С, 66,39; Н, 6,15.

Знайдено: С, 66,23; Н, 6,14.

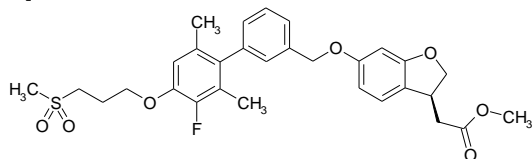
Приклад 11 [(3S)-6-({4'-[2-(етилсульфоніл)етокси]-2',6'-диметилбіфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота



До розчину [(3S)-6-({4'-[2-(етилтіо)етокси]-2',6'-диметилбіфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетатної кислоти (0,304 г, 0,617 ммоль) в метанолі (10 мл) краплями додавали розчин пероксисульфату калію (торгове найменування: OXONE, 0,569 г, 0,926 ммоль) у воді (5 мл), при охолодженні на льоду і суміш перемішували протягом 12 год., протягом яких суміш залишали поступово нагріватися до кімнатної температури. Реакційну суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою препаративної ВЕРХ і одержані кристали перекристалізовували з суміші гептан-етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,237 г, вихід 73%) у вигляді безбарвних кристалів.

МС m/z 525 мкМ + Н)+.

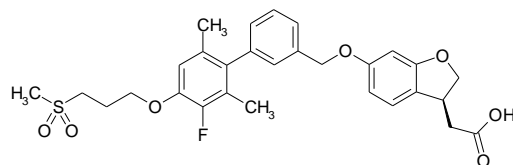
Приклад 12 Метил [(3S)-6-({3'-фтор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетат



Розчин метил [(3S)-6-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату (0,729 г, 3,50 ммоль), {3'-фтор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метанолу (1,28 г, 3,50 ммоль) і трибутилфосфіну (1,13 г, 5,60 ммоль) у суміші розчинників толуолу (45 мл) і тетрагідрофурану (5 мл) перемішували, додавали 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (1,41 г, 5,60 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. у атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали гексан (50 мл), осаджену нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 40:60 - 80:20) і колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат:гексан = 40:60 - 100:0), і одержані кристали перекристалізовували з суміші гептан-етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,50 г, вихід 77%) у вигляді безбарвних кристалів.

МС m/z 557 мкМ + Н)+.

Приклад 13 [(3S)-6-({3'-Фтор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетатна кислота



До розчину метил [(3S)-6-({3'-фтор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату (0,418 г, 0,740 ммоль) у суміші розчинників метанолу (4 мл) і тетрагідрофурану (8 мл) додавали 2 М водний розчин гідроксиду натрію (2 мл) і суміш перемішували при 50°C протягом 2 год. Реакційну суміш розводили водою, підкислювали 1 М хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 50:50 - 100:0) і одержані кристали перекристалізовували з суміші гексан-етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,248 г, вихід 62%) у вигляді безбарвних кристалів.

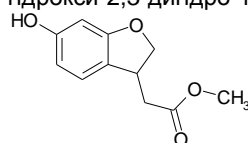
МС m/z 543 мкМ + Н)+.

Елементний аналіз для C₂₉H₃₁FO₇S

Розраховано: С, 64,19; Н, 5,76.

Знайдено: С, 64,40; Н, 5,92.

Приклад 14 Оптично активна форма метил (6-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл)ацетату



До суміші трифторметансульфонату (1,5-циклооктадієн)родію (12 мг) і (R,R)-Ме-BPE (6,5 мг) додавали метанол (2,5 мл), достатньо насичений газоподібним аргоном, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Суміш додавали до метил (6-гідрокси-1-бензофуран-3-іл)ацетату (51 мг) і суміш перемішували при 70°C протягом 3 год. у атмосфері водню при тиску 0,7 МПа. Реакційну суміш підраховували за допомогою ВЕРХ. В результаті, енантімерний надлишок складав 47,9% і вихід складав 41,5%.

(за умов високоефективної рідинної хроматографії)

колонка: CHIRALPAK AS (виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

мобільна фаза: н-гексан/2-пропанол (співвідношення об'єму: 85/15)

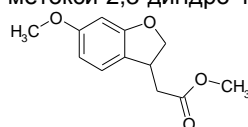
швидкість протікання: 0,75 мл/хв.

виявлення: УФ (220 нм)

температура: кімнатна температура

час утримання: 15 хв. (74,0%), 19 хв. (26,0%)

Приклад 15 Оптично активна форма метил (6-метокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл)ацетату



До суміші трифторметансульфонату (1,5-циклооктадієн)родію (12 мг) і (R,R)-Ме-BPE (6,5 мг)

додавали метанол (2,5 мл), достатньо насичений аргонном, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Суміш додавали до метил (6-метокси-1-бензофуран-3-іл)ацетату (55 мг) і суміш перемішували при 70°C протягом 3 год. у атмосфері водню при тиску 0,7 МПа. Реакційну суміш підраховували за допомогою ВЕРХ. В результаті, енантімерний надлишок складав 52,8% і вихід складав 24,3%.

(за умов високоефективної рідинної хроматографії)

колонка: CHIRALPAK AD-RH (виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

мобільна фаза: ацетонітрил/вода (співвідношення об'єму: 40/60)

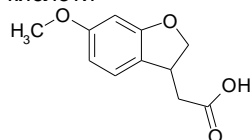
швидкість протікання: 1,0 мл/хв.

виявлення: УФ (220 нм)

температура: кімнатна температура

час утримання: 19 хв. (76,4%), 25 хв. (23,6%)

Приклад 16 Оптично активна форма (6-метокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл)оцтової кислоти



До суміші трифторметансульфонату (1,5-циклооктадієн)родію (5,9 мг) і (S,S)-Et-FerrotANE (5,5 мг) додавали метанол (2,5 мл), достатньо насичений аргонном, і суміш перемішували при кімнатній температурі 15 хв. Суміш додавали до суміші (6-метокси-1-бензофуран-3-іл)оцтової кислоти (51,5 мг) і метоксиду натрію (7 мг), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. у атмосфері водню при тиску 0,7 МПа. Реакційну суміш підраховували за допомогою ВЕРХ. В результаті, енантімерний надлишок складав 86,2% і вихід складав 88,4%.

(за умов високоефективної рідинної хроматографії)

колонка: CHIRALPAK AS-H (виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

мобільна фаза: н-гексан/2-пропанол/трифторацетат (співвідношення об'єму: 95/5/0,1)

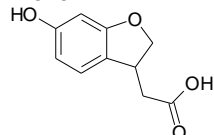
швидкість протікання: 1,0 мл/хв.

виявлення: УФ (220 нм)

температура: кімнатна температура

час утримання: 22 хв. (93,1%), 24 хв. (6,9%)

Приклад 17 Оптично активна форма (6-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл)оцтової кислоти



До суміші трифторметансульфонату (1,5-циклооктадієн)родію (47 мг) і (S,S)-Et-FerrotANE (44 мг) додавали метанол (15 мл), достатньо насичений аргонном, і суміш перемішували при кімнатній температурі 15 хв. До суміші (6-гідрокси-1-бензофуран-3-іл)карбонової кислоти (1,92 г) і метоксиду натрію (270 мг) додавали метанол (35 мл),

достатньо насичений аргонном. До одержаної суміші додавали попередньо приготований розчин метанолу і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. у атмосфері водню при тиску 0,7 МПа. Реакційну суміш підраховували за допомогою ВЕРХ. В результаті, енантімерний надлишок складав 91,2% і вихід складав 98,5%.

(за умов високоефективної рідинної хроматографії)

колонка: CHIRALPAK AD-H (виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

мобільна фаза: н-гексан/етанол/трифторацетат (співвідношення об'єму: 90/10/0,1)

швидкість протікання: 1,0 мл/хв.

виявлення: УФ (220 нм)

температура: кімнатна температура

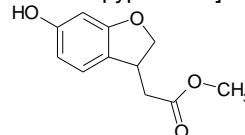
час утримання: 27 хв. (4,4%), 29 хв. (95,6%)

Реакційну суміш нейтралізували і концентрували при зниженому тиску. Залишок розподіляли між водою і етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, обов'язково фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі, одержуючи безбарвні кристали (1,56 г).

вихід складав 80,5%, енантімерний надлишок складав 90,3%.

¹H-NMR (400 МГц, тетрагідрофуран-d₆) δ: 2,43 (1H, дд, J=16, 11Гц), 2,67 (1H, дд, J=16, 11Гц), 3,67 (1H, м), 4,15 (1H, дд, J=9Гц) 4,64 (1H, т-подібний, J=9Гц), 6,13 (1H, д, J=2Гц), 6,20 (1H, дд, J=8, 2Гц), 6,93 (1H, д, J=8Гц) 8,03 (1H, ш с), 10,9 (1H, с).

Приклад 18 Метил [(3S)-6-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетат



До суміші трифторметансульфонату (1,5-циклооктадієн)родію (656 мг) і (S,S)-Et-FerrotANE (620 мг) додавали метанол (200 мл), достатньо насичений аргонном, і суміш перемішували при кімнатній температурі 15 хв. До суміші (6-гідрокси-1-бензофуран-3-іл)ацетату (26,1 г) і метоксиду натрію (3,8 г) додавали метанол (500 мл), достатньо насичений аргонном. До одержаної суміші додавали попередньо приготований розчин метанолу і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. у атмосфері водню при тиску 0,7 МПа. Реакційну суміш підраховували за допомогою ВЕРХ. В результаті, енантімерний надлишок складав 90,8%, підраховували вихід.

(за умов високоефективної рідинної хроматографії)

колонка: CHIRALPAK AD-H (виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

мобільна фаза: н-гексан/етанол/трифторацетат (співвідношення об'єму: 90/10/0,1)

швидкість протікання: 1,0 мл/хв.

виявлення: УФ (220 нм)

температура: кімнатна температура

час утримання: 27 хв. (4,6%), 29 хв. (95,4%)

Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розподіляли між розведеною хлорводневою кислотою і етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, обов'язково фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок суспендували у метанолі (200 мл), додавали концентровану сірчану кислоту (14,9 мл) при 0°C, і суміш нагрівали при кип'ятінні протягом 1,5 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, додавали льодяну воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат), одержуючи вказану в заголовку сполуку (26,3 г, вихід 93%) у вигляді блідо-коричневої твердої речовини. Одержаний продукт очищували за наступних умов високоефективної рідинної хроматографії, одержуючи вказану в заголовку сполуку (24,4 г, енантімерний надлишок 99,6%, вихід 93%).

(за умов високоефективної рідинної хроматографії)

колонка: CHIRALPAK AD (виробництва DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

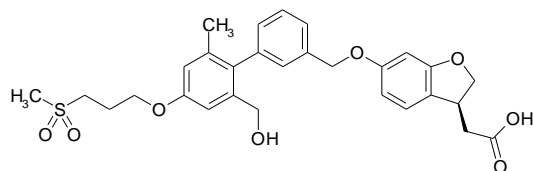
мобільна фаза: н-гексан/2-пропанол (співвідношення об'єму: 88/12)

швидкість протікання: 60 мл/хв.

виявлення: УФ (220 нм)

температура: 30°C

Приклад 19 [(3S)-6-({2'-(Гідроксиметил)-6'-метил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота

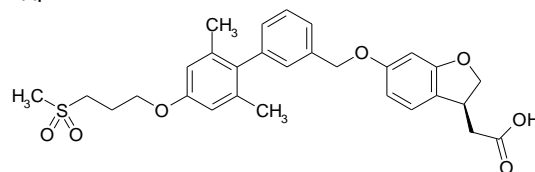


До розчину метил [(3S)-6-({2'-(ацетоксиметил)-6'-метил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату (1,11 г, 1,86 ммоль) у суміші розчинників метанолу (4 мл) і тетрагідрофурану (8 мл) додавали 2 М водний розчин гідроксиду натрію (2 мл), і суміш перемішували при 50°C протягом 2 год. Реакційну суміш розводили водою, підкислювали 1 М хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 50:50 - 100:0) і препаративної ВЕРХ, і одержані кристали перекристалізовували з суміші гептан-етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,508 г, вихід 51%) у вигляді безбарвних кристалів.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,00 (3H, с), 2,30-2,41 (2H, м), 2,55-2,67 (1H, м), 2,72-2,81 (1H, м), 2,96 (3H, с),

3,23-3,31 (2H, м), 3,73-3,85 (1H, м), 4,16 (2H, т, J=5,9Гц), 4,25-4,34 (3H, м), 4,69-4,78 (1H, м), 5,08 (2H, с), 6,40-6,50 (2H, м), 6,74 (1H, д, J=2,7Гц), 6,93 (1H, д, J=2,7Гц), 7,00-7,10 (2H, м), 7,16 (1H, с), 7,36-7,46 (2H, м).

Приклад 20 [(3S)-6-({2',6'-Диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота 0,5 гідрат

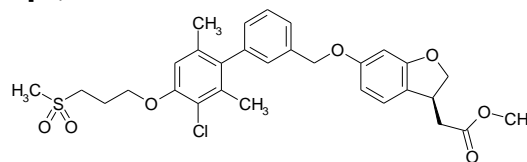


[(3S)-6-({2',6'-Диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтову кислоту перекристалізовували з суміші етанол-вода, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвних кристалів.

вихід 85%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,99 (6H, с), 2,29-2,41 (2H, м), 2,61 (1H, дд, J=16,9, 9,2Гц), 2,81 (1H, дд, J=16,9, 5,5Гц), 2,97 (3H, с), 3,23-3,31 (2H, м), 3,75-3,87 (1H, м), 4,13 (2H, т, J=5,8Гц), 4,28 (1H, дд, J=9,1, 6,0Гц), 4,76 (1H, т, J=9,1Гц), 5,06 (2H, с), 6,44-6,52 (2H, м), 6,64 (2H, с), 7,02-7,10 (2H, м), 7,16 (1H, с), 7,35-7,46 (2H, м).

Приклад 21 Метил [(3S)-6-({3'-хлор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетат

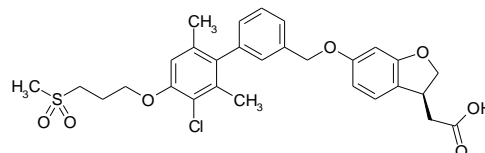


Таким же чином як у Порівняльному Прикладі 18, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвного в'язкого масла з метил [(3S)-6-({3'-хлор-4'-гідрокси-2',6'-диметилбіфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетат і 3-(метилсульфоніл)пропіл метилбензолсульфонату.

вихід 88%.

МС m/z 573 мкМ + Н)+.

Приклад 22 [(3S)-6-({3'-Хлор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота



До розчину метил [(3S)-6-({3'-хлор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату (0,676 г, 1,18 ммоль) у суміші розчинників метанолу (2 мл) і тетрагідрофурану (4 мл) додавали 2 М водний розчин гідроксиду натрію (1,2 мл), і суміш перемішували при 50°C протягом 2

год. Реакційну суміш розводили водою, підкислювали 1 М хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Осаджені кристали перекристалізовували з суміші діетиловий етер-етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,418 г, вихід 63%) у вигляді безбарвних кристалів.

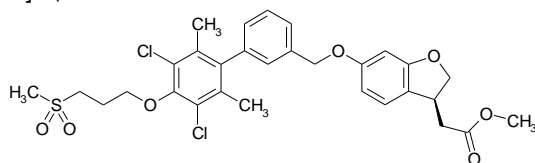
МС m/z 559 мкМ + Н)⁺.

Елементний аналіз для $C_{29}H_{31}ClO_7S$

Розраховано: С, 62,30; Н, 5,59.

Знайдено: С, 62,03; Н, 5,58.

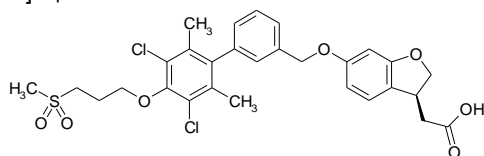
Приклад 23 Метил [(3S)-6-({3',5'-дихлор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетат



Розчин метил [(3S)-6-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату (0,237 г, 1,14 ммоль), {3',5'-дихлор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метанолу (0,475 г, 1,14 ммоль) і трибутилфосфіну (0,453 мл, 1,82 ммоль) у толуолі (18 мл) перемішували, додавали 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (0,459 г, 1,82 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. у атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали гексан (9 мл), осаджену нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 30:70 - 70:30), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,622 г, вихід 89%) у вигляді жовтого масла.

МС m/z 607 мкМ + Н)⁺.

Приклад 24 [(3S)-6-({3',5'-Дихлор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота



До розчину метил [(3S)-6-({3',5'-дихлор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату (0,617 г, 1,02 ммоль) у суміші розчинників метанолу (2 мл) і тетрагідрофурану (4 мл) додавали 2 М водний розчин гідроксиду натрію (1 мл), і суміш перемішували при 50°C протягом 2 год. Реакційну суміш розводили водою, підкислювали 10% водним розчином лимонної кислоти і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Осаджені кристали перекристалізовували з суміші гептан-етилацетат, одержуючи

вказану в заголовку сполуку (0,520 г, вихід 86%) у вигляді безбарвних кристалів.

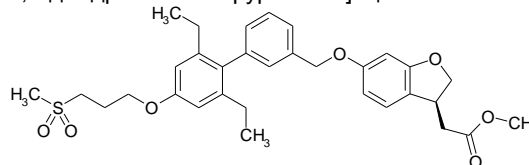
МС m/z 593 мкМ + Н)⁺.

Елементний аналіз для $C_{29}H_{30}Cl_2O_7S$

Розраховано: С, 58,69; Н, 5,09.

Знайдено: С, 58,69; Н, 4,99.

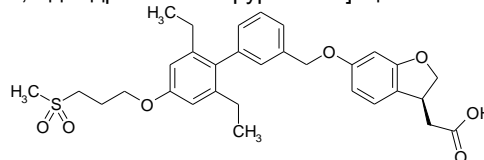
Приклад 25 Метил [(3S)-6-({2',6'-діетил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетат



Розчин метил [(3S)-6-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату (0,208 г, 1,00 ммоль), {2',6'-діетил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метанолу (0,377 г, 1,00 ммоль) і трибутилфосфіну (0,399 мл, 1,60 ммоль) у толуолі (16 мл) перемішували, додавали 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (0,404 г, 1,60 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. у атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали гексан (8 мл), осаджену нерозчинну речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 30:70 - 70:30), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,526 г, вихід 93%) у вигляді жовтого масла.

МС m/z 567 мкМ + Н)⁺.

Приклад 26 [(3S)-6-({2',6'-Діетил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота

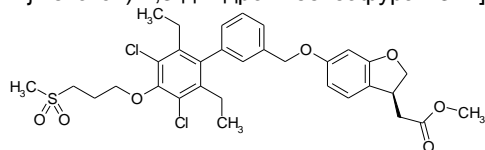


До розчину метил [(3S)-6-({2',6'-діетил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату (0,521 г, 0,919 ммоль) у суміші розчинників метанолу (2 мл) і тетрагідрофурану (4 мл) додавали 2 М водний розчин гідроксиду натрію (1 мл) і суміш перемішували при 50°C протягом 1,5 год. Реакційну суміш розводили водою, підкислювали 10% водним розчином лимонної кислоти і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Осаджені кристали перекристалізовували з суміші гептан-етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,413 г, вихід 81%) у вигляді безбарвних кристалів.

МС m/z 553 мкМ + Н)⁺.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 0,98 (6H, т, J=7,5Гц), 2,22-2,42 (6H, м), 2,55-2,66 (1H, м), 2,75-2,85 (1H, м), 2,97 (3H, с), 3,25-3,33 (2H, м), 3,74-3,86 (1H, м), 4,15 (2H, т, J=5,7Гц), 4,28 (1H, дд, J=9,1, 6,1Гц), 4,75 (1H, т, J=9,1Гц), 5,07 (2H, с), 6,43-6,51 (2H, м), 6,66 (2H, с), 7,04 (1H, д, J=8,3Гц), 7,06-7,12 (1H, м), 7,18 (1H, с), 7,35-7,45 (2H, м).

Приклад 27 Метил [(3S)-6-({3',5'-дихлор-2',6'-діетил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетат

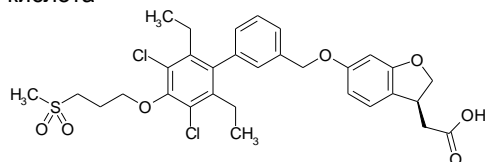


Таким же чином як у Прикладі 23, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвного масла з метил [(3S)-6-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату і {3',5'-дихлор-2',6'-діетил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метанолу.

вихід 74%.

МС m/z 635 мкМ + Н)+.

Приклад 28 [(3S)-6-({3',5'-Дихлор-2',6'-діетил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота

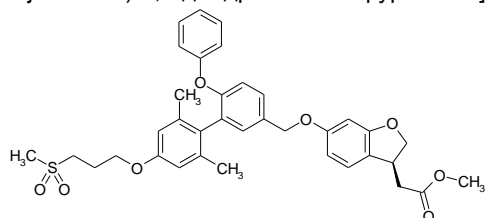


Таким же чином як у Прикладі 24, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвних кристалів з метил [(3S)-6-({3',5'-дихлор-2',6'-діетил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату.

вихід 66%.

МС m/z 621 мкМ + Н)+.

Приклад 29 Метил [(3S)-6-({2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]-6-феноксифеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетат

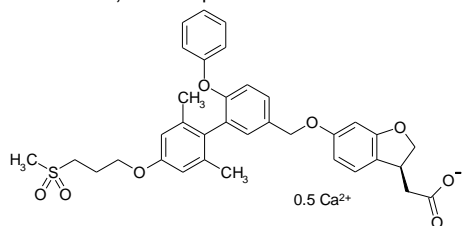


Таким же чином як у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвного масла з метил [(3S)-6-({2',6'-диметил-4'-[3-(метилтіо)пропокси]-6-феноксифеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату.

вихід 99%.

МС m/z 631 мкМ + Н)+.

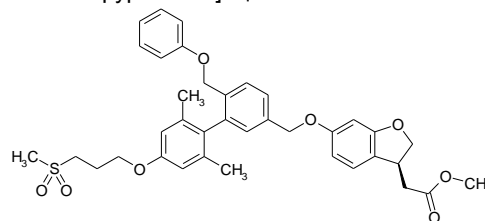
Приклад 30 [(3S)-6-({2',6'-Диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]-6-феноксифеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтової кислоти 0,5 кальцієва сіль



До розчину метил [(3S)-6-({2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]-6-феноксифеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату (0,371 г, 0,588 ммоль) у суміші розчинників метанолу (2 мл) і тетрагідрофурану (4 мл) додавали 2 М водний розчин гідроксиду натрію (0,6 мл) і суміш перемішували при 50°C протягом 2 год. Реакційну суміш розводили водою, підкислювали 1 М хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексан = 40:60 - 100:0), одержуючи масло (0,342 г). Одержане масло розчиняли у суміші розчинників метанолу (2 мл) і води (1 мл), і додавали 1 М водний розчин гідроксиду натрію (0,555 мл). До одержаної суміші додавали 1 М водний розчин хлориду кальцію (0,333 мл). Осаджену тверду речовину збирали фільтруванням, промивали водою і сушили, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,256 г, вихід 68%) у вигляді безбарвного порошку.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,95 (6H, c), 2,01-2,29 (3H, м), 2,43-2,55 (1H, м), 3,01 (3H, c), 3,20-3,29 (2H, м), 3,62-3,74 (1H, м), 4,04 (2H, т, J=6,0Гц), 4,11-4,19 (1H, м), 4,68 (1H, т, J=8,9Гц), 4,99 (2H, c), 6,36-6,43 (2H, м), 6,64 (2H, c), 6,79-6,85 (2H, м), 6,95 (1H, д, J=8,5Гц), 7,00-7,12 (2H, м), 7,16 (1H, д, J=2,0Гц), 7,23-7,31 (2H, м), 7,37 (1H, дд, J=8,5, 2,0Гц).

Приклад 31 Метил [(3S)-6-({2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]-6-феноксиметил}біфеніл-3-іл)метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетат

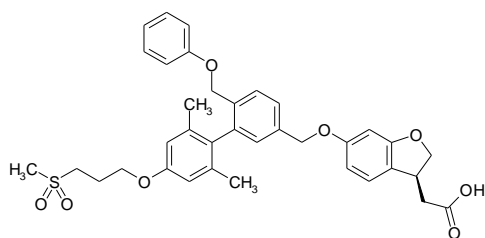


Таким же чином як у Прикладі 1, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвного масла з метил [(3S)-6-({2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]-6-феноксиметил}біфеніл-3-іл)метанол і метил [(3S)-6-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату.

вихід 72%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,95 (6H, c), 2,28-2,41 (2H, м), 2,55 (1H, дд, J=16,5, 9,1Гц), 2,74 (1H, дд, J=16,5, 5,4Гц), 2,95 (3H, c), 3,22-3,31 (2H, м), 3,71 (3H, c), 3,74-3,87 (1H, м), 4,11 (2H, т, J=5,7Гц), 4,26 (1H, дд, J=9,0, 6,1Гц), 4,64 (2H, c), 4,75 (1H, т, J=9,0Гц), 5,06 (2H, c), 6,43-6,50 (2H, м), 6,62 (2H, c), 6,77-6,84 (2H, м), 6,87-6,95 (1H, м), 7,01 (1H, д, J=7,9Гц), 7,12 (1H, д, J=1,5Гц), 7,18-7,26 (2H, м), 7,44 (1H, дд, J=7,9, 1,8Гц), 7,65 (1H, д, J=7,9Гц).

Приклад 32 [(3S)-6-({2',6'-Диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]-6-феноксиметил}біфеніл-3-іл)метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота

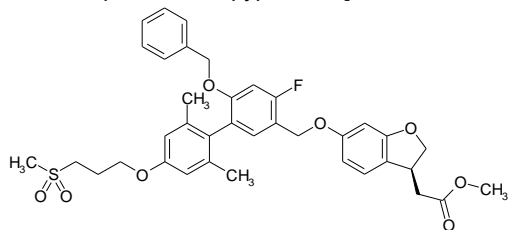


Таким же чином як у Прикладі 2, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвного масла з метил [(3S)-6-({2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]-6-(феноксиметил)біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату.

вихід 99%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,95 (6H, с), 2,28-2,42 (2H, м), 2,61 (1H, дд, J=16,7, 9,1Гц), 2,80 (1H, дд, J=16,7, 5,3Гц), 2,95 (3H, с), 3,21-3,33 (2H, м), 3,73-3,88 (1H, м), 4,11 (2H, д, J=7,2Гц), 4,28 (1H, дд, J=9,1, 6,1Гц), 4,64 (2H, с), 4,75 (1H, т, J=8,9Гц), 5,06 (2H, с), 6,42-6,52 (2H, м), 6,62 (2H, с), 6,77-6,97 (3 H, м), 7,00-7,26 (4H, м), 7,40-7,50 (1H, м), 7,65 (1H, д, J=8,0Гц).

Приклад 33 Метил [(3S)-6-({6-(бензилокси)-4-фтор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетат

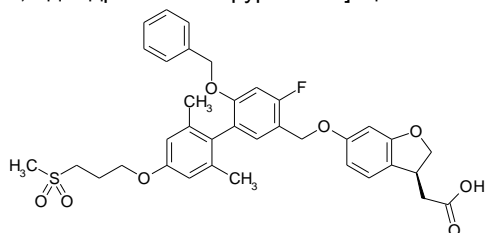


Таким же чином як у Прикладі 5, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвного масла з метил [(3S)-6-({6-(бензилокси)-4-фтор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилтіо)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату.

вихід 78%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,97 (6H, с), 2,29-2,41 (2H, м), 2,54 (1H, дд, J=16,3, 9,1Гц), 2,73 (1H, дд, J=16,3, 5,3Гц), 2,95 (3H, с), 3,22-3,32 (2H, м), 3,71 (3H, с), 3,73-3,86 (1H, м), 4,12 (2H, т, J=5,7Гц), 4,25 (1H, дд, J=9,1, 6,1Гц), 4,73 (1H, т, J=9,1Гц), 5,01 (4H, с), 6,41-6,50 (2H, м), 6,64 (2H, с), 6,74 (1H, д, J=11,7Гц), 7,00 (1H, д, J=8,0Гц), 7,09 (1H, д, J=8,7Гц), 7,14-7,34 (5H, м).

Приклад 34 [(3S)-6-({6-(Бензилокси)-4-фтор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]оцтова кислота



Таким же чином як у Прикладі 2, вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді безбарвного

аморфного порошку з метил [(3S)-6-({6-(бензилокси)-4-фтор-2',6'-диметил-4'-[3-(метилсульфоніл)пропокси]біфеніл-3-іл}метокси)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-іл]ацетату.

вихід 81%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,97 (6H, с), 2,29-2,41 (2H, м), 2,60 (1H, дд, J=16,6, 9,1Гц), 2,79 (1H, дд, J=16,6, 5,6Гц), 2,95 (3H, с), 3,23-3,31 (2H, м), 3,74-3,86 (1H, м), 4,12 (2H, т, J=5,7Гц), 4,28 (1H, дд, J=9,1, 6,0Гц), 4,75 (1H, т, J=9,1Гц), 5,02 (4H, с), 6,42-6,50 (2H, м), 6,64 (2H, с), 6,74 (1H, д, J=11,7Гц), 7,04 (1H, д, J=8,1Гц), 7,09 (1H, д, J=8,7Гц), 7,14-7,21 (2H, м), 7,22-7,34 (3H, м).

Приклад рецептури 1 (одержання капсули)

1)сполука Прикладу 130 мг

2)мікрокристалічна целюлоза10 мг

3)лактоза19 мг

4)стеарат магнію1 мг

загалом 60 мг

Вищезазначені компоненти 1), 2), 3) і 4) перемішували і заповнювали у желатинову капсулу.

Приклад рецептури 2 (одержання таблетки)

1)сполука Прикладу 130 г

2)лактоза50 г

3)кукурудзяний крохмаль15 г

4)кальцій-карбоксиметилцелюлоза44 г

5)стеарат магнію1 г

1000 таблеток загальною масою140 г

Загальну кількість вищезазначених компонентів 1), 2) і 3) і 30 г 4) перемішували з водою, сушили у вакуумі та гранулювали. Гранулюваний порошок перемішували з 14 г 4) і 1 г 5) і таблетували, використовуючи таблетувальну машину. В такий спосіб, одержували 1000 таблеток, що містили 30 мг сполуки Прикладу 1 на одну таблетку.

Експериментальний Приклад 1 Модулююча дія (агоністична дія) на функцію рецептора GPR40 людини

Лінію клітин CHO, що стабільно експресує людський GPR40, використовували для визначення агоністичної активності. Якщо особливим чином не зазначено, лінію клітин CHO культивували в α-MEM середовищі (Invitrogen або Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), доповненому 10% діалізованою фетальною телячою сироваткою (TRA Thermo Electron).

За один день до проведення досліджень, клітини культивовані до досягнення конfluenceності промивали з використанням PBS (Invitrogen), відділяли, використовуючи 0,5 mM EDTA (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) і вилучали шляхом центрифугування. Одержані клітини підраховували і розводили до 3x10⁵ клітин на 1 мл середовища. Клітини поміщали до 96-лунокового планшету з чорним прозорим дном (Coster) по 100 мкл на лунку і культивували протягом ночі у CO₂-інкубаторі. До приготованих таким чином CHO клітин, додавали різноманітні досліджувані сполуки і вимірювали зміни внутрішньоклітинної концентрації кальцію, використовуючи FLIPR (Molecular Device) або Cell Lux (PerkinElmer). Для вимірювання зміни внутрішньоклітинної концентрації кальцію, з використанням FLIPR або Cell Lux, здійснювали наступну попередню підготовку.

До клітин додавали флуоресцентний барвник Fluo3-AM (Molecular Device), до α -MEM середовища додавали вільний від жирних кислот BSA до досягнення кінцевої концентрації 0,1% , одержуючи буфер для досліджень. Розчин флуоресцентного барвника одержували шляхом розчинення 500 мМ Пробенециду у 1N NaOH, додавання розчину до буфера для досліджень до кінцевої концентрації 2,5 мМ і одержаний розчин (10 мл) додавали до 1 пробірки з компонентом А (Molecular Device). За один день перед проведенням досліджень видаляли середовище 96-лункового планшету з чорним прозорим дном, в яке були засіяні CHO клітини. Клітини промивали D-PBS(-), потім до них додавали 50 мкл буфера для досліджень (α -MEM середовище, доповнене вільним від жирних кислот BSA, кінцева концентрація 0,1%) і клітини культивували при 37°C протягом 60 хв. у CO₂-інкубаторі. Потім, розчин флуоресцентного барвника поміщали в кількості 100 мкл на лунку і клітини інкубували у CO₂-інкубаторі протягом 1 год. Залишаючи поглинати флуоресцентний барвник.

Протягом цього часу, досліджувану сполуку розводили, до заданої концентрації буфером для досліджень і поміщали до поліпропіленового 96-лункового планшету (планшет для зразків) у кількості 100 мкл. Планшет з клітинами і планшет з зразками послідовно встановлювали у FLIPR або Cell Lux. Після вищезгаданого попереднього приготування вимірювали зміни внутрішньоклітинної концентрації кальцію після додавання 50 мкл різноманітних досліджуваних сполук, використовуючи FLIPR або Cell Lux. З одержаних результатів підраховували агоністичну активність кожної сполуки (1 мкМ) як порівняльне значення активності, якщо активність 10 мкМ γ -ліноленової кислоти (агоніст GPR40) прийняти за 100%. Результати досліджень наведені у Таблиці 1.

Для дослідження сполук Прикладів 2, 6, 8, 10, 11 і 13 застосовували FLIPR і для дослідження сполук Прикладів 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32 і 34 застосовували Cell Lux.

Таблиця

Сполука No.	Порівняльне значення активності
Приклад 2	107
Приклад 6	102
Приклад 8	112
Приклад 10	114
Приклад 11	120
Приклад 13	125
Приклад 19	118
Приклад 20	118
Приклад 22	121
Приклад 24	96
Приклад 26	101
Приклад 28	92
Приклад 30	108
Приклад 32	104
Приклад 34	119
γ -ліноленова кислота	100

Промислова придатність

Сполуки представленого винаходу мають відмінну модулюючу дію на функцію рецептора GPR40 і є придатними для використання як стимулятори секреції інсуліну або агенти для профілактики або лікування діабету і подібного.

Дана заявка базується на патентній заявці № 177099/2006, що подана в Японії, вміст якої включений сюди як посилання.