



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 87468

(13) C2

(51) МПК (2009)

C07C 59/00

C07C 323/20 (2006.01)

C07D 317/22 (2006.01)

C07D 319/00

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 31/277 (2006.01)

A61K 31/357

A61P 3/10 (2006.01)

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

(54) 4-((ФЕНОКСІАЛКІЛ)ТІО)ФЕНОКСІОЦТОВА КИСЛОТА ТА ЇЇ АНАЛОГИ

1

2

(21) а200603108

(22) 16.09.2004

(24) 27.07.2009

(86) PCT/US2004/030188, 16.09.2004

(31) 60/504,089

(32) 19.09.2003

(33) US

(46) 27.07.2009, Бюл.№ 14, 2009 р.

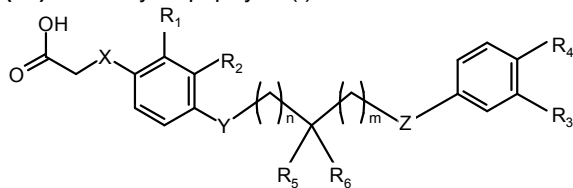
(72) КУО ДЖІ-ХОНГ, US, ЖАНГ РҮІ, US, ВАНГ АЙ-ХУА, US, ДЕНГЕЛІС АЛАН Р., US/US

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(56) WO 03/011807 A, 13.02.2003

WO 03/074495 A, 12.09.2003

(57) 1. Сполука формули (I):



, (I)

яка відрізняється тим, що X вибраний з ковалентного зв'язку, S або O;

Y являє собою S або O;

Z вибраний з O та CH₂, за умови, що, коли Y являє собою O, Z являє собою O;R₁ та R₂ незалежно вибрані з H, необов'язково заміщеного C₁₋₃алкілу, необов'язково заміщеного C₁₋₃алкокси, гало та NR_aR_b, де R_a та R_b незалежно являють собою H або C₁₋₃алкіл;R₃ та R₄ незалежно вибрані з H, гало, ціано, необов'язково заміщеного C₁₋₅алкілу, гідрокси, C₂₋₄ацилу, необов'язково заміщеного C₁₋₄алкокси та NR_aR_b, де R_a та R_b незалежно являють собою H або C₁₋₃алкіл, за умови, що R₃ та R₄ обидва не являють собою H;R₅ і R₆ незалежно вибрані з гало, фенілу, C₁₋₉алкілу, C₁₋₈алкокси, C₂₋₉алкенілу, C₂₋₉алкенілокси, C₃₋₇циклоалкілу, C₃₋₇циклоалкокси, C₃₋₇циклоалкіл-C₁₋₇алкілу, C₃₋₇циклоалкіл-C₁₋₇алкокси, C₃₋₇циклоалкілокси-C₁₋₆алкілу і C₃₋₇циклоалкілокси-C₁₋₇алкокси, абоR₅ та R₆ разом утворюють C₁₋₉алкіліденіл або C₃₋₉алкеніліденіл, або R₅, R₆ та атом вуглецю, до якого вони приєднані, разом утворюють C₃₋₇циклоалкіл або 5- або 6-членний гетероциклі; n означає 0, 1 або 2; та m означає 0, 1 або 2; або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що X являє собою S або O.

3. Сполука за п. 2, яка відрізняється тим, що X являє собою O.

4. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що Y являє собою O.

5. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що Y являє собою S.

6. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що Z являє собою O.

7. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що Z являє собою CH або CH₂.

8. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що m означає 1.

9. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що n означає 2.

10. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що n означає 1.

11. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R₁ та R₂ незалежно вибрані з H, необов'язково заміщеного C₁₋₃алкілу, необов'язково заміщеного C₁₋₃алкокси, F, Cl та Br.12. Сполука за п. 11, яка відрізняється тим, що R₁ та R₂ незалежно вибрані з H, метилу, метокси, F та Cl.

(13) C2

(11) 87468

(19) UA

13. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₃ та R₄ незалежно вибрані з Н, гало, ціано, ацетилу, необов'язково заміщеного С₁₋₂алкілу та необов'язково заміщеного С₁₋₂алкокси.

14. Сполука за п. 13, яка **відрізняється** тим, що R₃ незалежно вибраний з Н, F, Cl, гідрокси, метилу та метокси.

15. Сполука за п. 13, яка **відрізняється** тим, що R₄ незалежно вибраний з F, Cl, метилу, метокси, трифторметилу, трифторметокси, дифторметилу, дифторметокси, фторметилу, фторметокси, хлордифторметилу, хлордифторметокси, дихлорфторметилу та дихлорфторметокси.

16. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₃ вибраний з метилу, метокси, Н, Cl, Br, I, OH, -CH(CF₃)₂, CF₃, -OCF₃, -N(CH₃)₂, -O-CH₂COOH та -COCH₃, та R₄ вибраний з Н, Cl та метилу.

17. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₅ та R₆ разом утворюють С₁₋₉алкіліденіл або С₃₋₉алкеніліденіл, або R₅, R₆ та атом вуглецю, до якого вони приєднані, разом утворюють С₃₋₇циклоалкіл.

18. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₅ та R₆ незалежно вибрані з гало, фенілу, С₁₋₉алкілу, С₁₋₈алкокси, С₂₋₉алкенілу, С₂₋₉алкенілокси, С₃₋₇циклоалкілу, С₃₋₇циклоалкокси, С₃₋₇циклоалкіл-С₁₋₇алкілу, С₃₋₇циклоалкіл-С₁₋₇алкокси, С₃₋₇циклоалкілокси-С₁₋₆алкілу та С₃₋₇циклоалкілокси-С₁₋₇алкокси.

19. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₃ вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси, та R₄ вибраний з F, Cl, ацетилу, метилу, метокси, трифторметилу, трифторметокси, дифторметилу, дифторметокси, фторметилу, фторметокси, хлордифторметилу, хлордифторметокси, дихлорфторметилу та дихлорфторметокси.

20. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₁ вибраний з Н, CF₃, метилу, Cl та метокси, та R₂ вибраний з Н, Cl та метилу.

21. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Х являє собою О та Y являє собою О.

22. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Z являє собою О та Y являє собою S.

23. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Х являє собою О та Y являє собою S.

24. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Х являє собою ковалентний зв'язок та Y являє собою S.

25. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₁ вибраний з Н, CF₃, метилу, Cl та метокси; R₂ вибраний з Н, Cl та метилу; R₃ вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси; та R₄ вибраний з F, Cl, метилу та метокси.

26. Сполука за п. 25, яка **відрізняється** тим, що Х являє собою О; Y являє собою О або S; та Z являє собою О.

27. Сполука за п. 25, яка **відрізняється** тим, що R₅ та R₆ разом утворюють С₁₋₉алкіліденіл або С₃₋₉алкеніліденіл, або R₅, R₆ та атом вуглецю, до якого вони приєднані, разом утворюють С₃₋₇циклоалкіл.

28. Сполука за п. 25, яка **відрізняється** тим, що R₅ та R₆ незалежно вибрані з гало, фенілу, С₁₋₉алкілу, С₁₋₈алкокси, С₂₋₉алкенілу, С₂₋₉алкенілокси, С₃₋

7циклоалкілу, С₃₋₇циклоалкокси, С₃₋₇циклоалкіл-С₁₋₇алкілу, С₃₋₇циклоалкіл-С₁₋₇алкокси, С₃₋₇циклоалкілокси-С₁₋₆алкілу та С₃₋₇циклоалкілокси-С₁₋₇алкокси.

29. Сполука за п. 25, яка **відрізняється** тим, що m означає 1 та n означає 1.

30. Сполука за п. 25, яка **відрізняється** тим, що Y являє собою S.

31. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Х являє собою О; Y являє собою О;

R₃ вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси; та R₄ вибраний з F, Cl, метилу, метокси, трифторметилу, трифторметокси, дифторметилу, дифторметокси, фторметилу та фторметокси.

32. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Х являє собою О;

Y являє собою S; R₃ вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси; та R₄ вибраний з F, Cl, метилу, метокси, трифторметилу, трифторметокси, дифторметилу, дифторметокси, фторметилу та фторметокси.

33. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Y являє собою О;

Z являє собою О; R₃ вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси; та R₄ вибраний з F, Cl, метилу, метокси, метилу, метокси, трифторметилу, трифторметокси, дифторметилу, дифторметокси, фторметил та фторметокси.

34. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₁ вибраний з Н, CF₃, метилу, Cl та метокси;

R₂ вибраний з Н, Cl та метилу; R₃ вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси; R₄ вибраний з F, Cl, метилу, метокси та метилу, метокси, трифторметилу, трифторметокси, дифторметилу, дифторметокси, фторметилу та фторметокси; та

R₅ та R₆ разом утворюють С₁₋₉алкіліденіл або С₃₋₉алкеніліденіл, або R₅, R₆ та атом вуглецю, до якого вони приєднані, разом утворюють С₃₋₇циклоалкіл.

35. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вибрана з:

{2-метил-4-[2-(4-трифторметилфеноксиметил)алілсульфаніл]феноксі}оцтової кислоти;
(2-метил-4-{2-[2-(4-трифторметилфеніл)етил]алілсульфаніл]феноксі}оцтової кислоти;
{2-метил-4-[2-(4-трифторметоксифеноксиметил)алілсульфаніл]феноксі}оцтової кислоти;
{2-хлор-4-[2-(4-трифторметилфеноксиметил)алілсульфаніл]феноксі}оцтової кислоти;
{2-метил-4-[3-метил-2-(4-трифторметилфеноксиметил)бут-2-енілсульфаніл]феноксі}оцтової кислоти;
{4-[3,3-дифтор-2-(4-трифторметилфеноксиметил)алілсульфаніл]-2-метилфеноксі}оцтової кислоти;
{3-хлор-4-[2-(4-трифторметилфеноксиметил)алілсульфаніл]феніл}оцтової кислоти;

{2-метил-4-[1-(4-трифторметилфеноксиметил)циклопропілметилсульфаніл]феноксі}оцтової кислоти;
 {2-метил-4-[2-пропіл-2-(4-трифторметилфеноксиметил)пентилсульфаніл]феноксі}оцтової кислоти;
 {4-[2-(4-хлорфеноксиметил)алілсульфаніл]-2-метилфеноксі}оцтової кислоти;
 {4-[2-(3,4-дихлорфеноксиметил)алілсульфаніл]-2-метилфеноксі}оцтової кислоти;
 {4-[2-(2,4-дихлорфеноксиметил)алілсульфаніл]-2-метилфеноксі}оцтової кислоти;
 {4-[3-ціано-2-(4-трифторметилфеноксиметил)алілсульфаніл]-2-метилфеноксі}оцтової кислоти;
 {2-метил-4-[3-феніл-2-(4-трифторметилфеноксиметил)алілсульфаніл]феноксі}оцтової кислоти;
 {2-метил-4-[3-нафтален-1-іл-2-(4-трифторметилфеноксиметил)алілсульфаніл]феноксі}оцтової кислоти;
 {4-[2,2-дифтор-3-(4-трифторметилфенокси)пропілсульфаніл]-2-метилфеноксі}оцтової кислоти;
 {2-метил-4-[2-(4-трифторметилфеноксиметил)-[1,3]діоксан-2-ілметилсульфаніл]феноксі}оцтової кислоти;
 {4-[2,2-диметил-4-(4-трифторметилфеноксиметил)-[1,3]діоксолан-4-ілметилсульфаніл]-2-метилфеноксі}оцтової кислоти;
 {2-метил-4-(2-феноксиметилалілсульфаніл)феноксі}оцтової кислоти;
 {4-[2-(4-хлор-3-трифторметилфеноксиметил)алілсульфаніл]-2-метилфеноксі}оцтової кислоти;
 {4-[2-(4-метоксифеноксиметил)алілсульфаніл]-2-метилфеноксі}оцтової кислоти;
 {4-[2-(4-диметиламінофеноксиметил)алілсульфаніл]-2-метилфеноксі}оцтової кислоти;
 {2-трифторметил-4-[2-(4-трифторметилфеноксиметил)алілсульфаніл]феноксі}оцтової кислоти;
 {3-хлор-4-[2-(4-трифторметилфеноксиметил)алілсульфаніл]феноксі}оцтової кислоти;
 {2-метокси-4-[2-(4-трифторметилфеноксиметил)алілсульфаніл]феноксі}оцтової кислоти;
 {2-метил-4-[3-(4-трифторметилфенокси)бут-3-енілсульфаніл]феноксі}оцтової кислоти;
 {2-метил-4-[2-(4-трифторметилфеноксі)алілсульфаніл]феноксі}оцтової кислоти;
 {4-[2-гідрокси-2-(4-трифторметилфеноксиметил)бутилсульфаніл]-2-метилфеноксі}оцтової кислоти;
 {4-[2-(4-трет-бутилфеноксиметил)алілсульфаніл]-2-метилфеноксі}оцтової кислоти;
 {4-[2-(4-ізопропілфеноксиметил)алілсульфаніл]-2-метилфеноксі}оцтової кислоти;

{2-хлор-4-[2-(3,4-дихлорфеноксиметил)алілсульфаніл]феноксі}оцтової кислоти;
 {2-хлор-4-[2-(4-трифторметоксифеноксиметил)алілсульфаніл]феноксі}оцтової кислоти;
 {4-[2,2-диметил-3-(4-трифторметилфенокси)пропілсульфаніл]-2-метилфеноксі}оцтової кислоти;
 {2-хлор-4-[2,2-диметил-3-(4-трифторметилфенокси)пропілсульфаніл]феноксі}оцтової кислоти;
 {2-хлор-4-[1-(4-трифторметилфеноксиметил)циклопропілметилсульфаніл]феноксі}оцтової кислоти;
 {3-хлор-4-[2,2-диметил-3-(4-трифторметилфенокси)пропілсульфаніл]феніл}оцтової кислоти;
 {3-хлор-4-[2,2-диметил-3-(4-трифторметоксифенокси)пропілсульфаніл]феніл}оцтової кислоти та
 {3-хлор-4-[3-метил-2-(4-трифторметилфеноксиметил)бут-2-енілсульфаніл]феніл}оцтової кислоти.

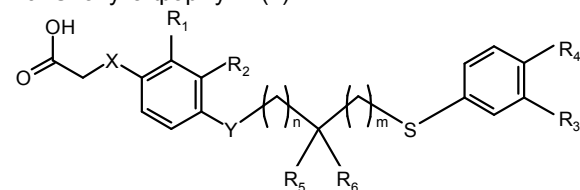
36. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що являє собою [2-метил-4-[[2-[[4-(трифторметил)фенокси]метил]-2-пропіл]тіо]феноксі]оцтову кислоту.

37. Фармацевтична композиція, що містить сполуку, вказану в будь-якому з пп. 1, 16, 17, 19, 25, 31, 34, 35 та 36.

38. Спосіб лікування або інгібування розвитку PPAR-дельта опосередкованого стану, при якому вводять пацієнту, що потребує лікування, фармацевтично ефективну кількість композиції, вказаної в п. 37.

39. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що являє собою [2-метил-4-[2-(4-трифторметилфеноксиметил)алілсульфаніл]феноксі]оцтову кислоту.

40. Сполука формули (II):



, (II)

в якій X вибраний з ковалентного зв'язку, S або O;
 Y являє собою S або O;

R₁ та R₂ незалежно вибрані з H, необов'язково заміщеного C₁₋₃алкілу, необов'язково заміщеного C₁₋₃алкокси, гало та NR_aR_b, де R_a та R_b незалежно являють собою H або C₁₋₃алкіл;

R₃ та R₄ незалежно вибрані з H, гало, ціано, необов'язково заміщеного C₁₋₅алкілу, гідрокси, C₂₋₄ацилу, необов'язково заміщеного C₁₋₄алкокси та NR_cR_d, де R_c та R_d незалежно являють собою H або C₁₋₃алкіл, за умови, що R₃ та R₄ обидва не являють собою H;

R₅ і R₆ незалежно вибрані з гало, фенілу, C₁₋₉алкілу, C₁₋₈алкокси, C₂₋₉алкенілу, C₂₋₉алкенілокси, C₃₋₇циклоалкілу, C₃₋₇циклоалкокси, C₃₋₇циклоалкіл-

C₁₋₇алкілу, C₃₋₇циклоалкіл-C₁₋₇алкокси, C₃₋₇циклоалкілокси-C₁₋₆алкілу і C₃₋₇циклоалкілокси-C₁₋₇алкокси, або

R₅ та R₆ разом утворюють C₁₋₉алкіліденіл або C₃₋₉алкеніліденіл, або R₅, R₆ та атом вуглецю, до якого вони приєднані, разом утворюють C₃₋₇циклоалкіл або 5- або 6-членний гетероциклі; n означає 0, 1 або 2; та m означає 0, 1 або 2; або її фармацевтично прийнятна сіль.

41. Сполука за п. 40, яка відрізняється тим, що X являє собою S або O.

42. Сполука за п. 41, яка відрізняється тим, що X являє собою O.

43. Сполука за п. 40, яка відрізняється тим, що Y являє собою O.

44. Сполука за п. 40, яка відрізняється тим, що Y являє собою S.

45. Сполука за п. 40, яка відрізняється тим, що m означає 1.

46. Сполука за п. 40, яка відрізняється тим, що m означає 2.

47. Сполука за п. 40, яка відрізняється тим, що n означає 1.

48. Сполука за п. 40, яка відрізняється тим, що R₁ та R₂ незалежно вибрані з H, необов'язково заміщеного C₁₋₃алкілу, необов'язково заміщеного C₁₋₃алкокси, F, Cl та Br.

49. Сполука за п. 48, яка відрізняється тим, що R₁ та R₂ незалежно вибрані з H, метилу, метокси, F та Cl.

50. Сполука за п. 40, яка відрізняється тим, що R₃ та R₄ незалежно вибрані з H, гало, ціано, ацетилу, необов'язково заміщеного C₁₋₂алкілу та необов'язково заміщеного C₁₋₂алкокси.

51. Сполука за п. 50, яка відрізняється тим, що R₃ незалежно вибраний з H, F, Cl, гідрокси, метилу та метокси.

52. Сполука за п. 50, яка відрізняється тим, що R₄ незалежно вибраний з F, Cl, метилу, метокси, трифторметилу, трифторметокси, дифторметилу,

дифторметокси, фторметилу, фторметокси, хлордифторметилу, хлордифторметокси, дихлорфторметилу та дихлорфторметокси.

53. Сполука за п. 40, яка відрізняється тим, що R₃ вибраний з метилу, метокси, H, Cl, Br, I, OH, -CH(CF₃)₂, CF₃, -OCF₃, -N(CH₃)₂, -O-CH₂COOH та -COCH₃, та R₄ вибраний з H, Cl та метилу.

54. Сполука за п. 40, яка відрізняється тим, що R₅ та R₆ разом утворюють C₁₋₉алкіліденіл або C₃₋₉алкеніліденіл, або R₅, R₆ та атом вуглецю, до якого вони приєднані, разом утворюють C₃₋₇циклоалкіл.

55. Сполука за п. 40, яка відрізняється тим, що R₅ та R₆ незалежно вибрані з гало, фенілу, C₁₋₉алкілу, C₁₋₈алкокси, C₂₋₉алкенілу, C₂₋₉алкенілокси, C₃₋₇циклоалкілу, C₃₋₇циклоалкокси, C₃₋₇циклоалкіл-C₁₋₆алкілу, C₃₋₇циклоалкіл-C₁₋₇алкокси, C₃₋₇циклоалкілокси-C₁₋₆алкілу та C₃₋₇циклоалкілокси-C₁₋₇алкокси.

56. Сполука за п. 40, яка відрізняється тим, що R₃ вибраний з H, F, Cl, метилу та метокси, та R₄ вибраний з F, Cl, ацетилу, метилу, метокси, трифторметилу, трифторметокси, дифторметилу, дифторметокси, фторметилу, фторметокси, хлордифторметилу, хлордифторметокси, дихлорфторметилу та дихлорфторметокси.

57. Сполука за п. 40, яка відрізняється тим, що R₁ вибраний з H, CF₃, метилу, Cl та метокси, та R₂ вибраний з H, Cl та метилу.

58. Сполука за п. 40, яка відрізняється тим, що X являє собою O та Y являє собою O.

59. Сполука за п. 40, яка відрізняється тим, що X являє собою O та Y являє собою S.

60. Сполука за п. 40, яка відрізняється тим, що X являє собою ковалентний зв'язок та Y являє собою S.

61. Сполука за п. 40, яка відрізняється тим, що являє собою [2-метил-4-[[[2-((трифторметил)феніл)тіо]метил]-2-пропеніл]тіо]феноксі]оцтову кислоту.

Ця заявка претендує на пріоритет попередньої патентної заявки US №60/504089, поданої 19 вересня 2003, яка повністю включена в дану заявку за допомогою посилання.

Твердження щодо федерального спонсування дослідження або розробки

Дослідження та розробка винаходу, описаного нижче, федерально не спонсоровалися.

Передумови створення винаходу

Серцево-судинне захворювання (CVD) є переважачим в світі та часто пов'язане з іншими хворобливими станами, як наприклад діабет та ожиріння. Багато досліджень населення спробували ідентифікувати фактори ризику для CVD; серед них високі рівні плазми холестерину ліпопротеїнів низької густини (LDL-C), високі рівні плазми тригліцеридів (>200мг/дл) та низькі рівні холестерину ліпопротеїнів високої густини (HDL-C) розглядають, як найважливіші. В даний час існує декілька

терапій, що мають на меті низькі HDL-C та тригліцериди.

Активовані рецептори пероксисомального проліфератора (PPARs) є метаболічними сенсорами, що регулюють експресію генів, залучених в гомеостазис глюкози та ліпідів. Агоністи підтипу PPAR α , як наприклад LOPID® (гемфіброзил) та TR₁COR® (фенофібрат), та агоністи підтипу PPAR γ , як наприклад AVANDIA® (малеат розиглітазону), використовують для лікування дисліпідемії та діабету, відповідно. Інший член цього сімейства ядерних рецепторів, активований рецептор дельта пероксисомального проліфератора (PPAR дельта або PPAR δ) також є необхідним транскрипційним фактором, який, як повідомлено, залучений в регулювання генів, залучених в ліпідний метаболізм та споживання енергії. Було показано, що PPAR дельта діє, як рецептор "входу", що модулює експресію інших PPARs (Shi et al., 2002, Proc Natl. Acad. Sci USA, 99(5): 2613-2618). Кожний під-

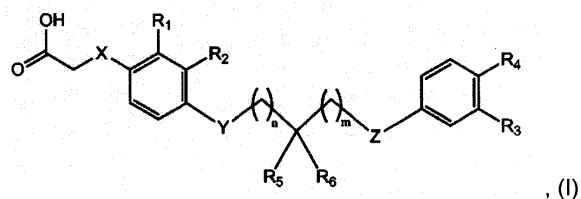
тип рецептора має чітке розподілення в тканинах: 1) PPAR α показує найвищу експресію в печінці, 2) PPAR γ проявляється в основному в жировій тканині, та 3) PPAR δ має найширше розповсюдження - повсюди в дорослому щурі (Braissant et al., 1996, Endocrinology 137(1): 354-366) та в усіх протестованих людських тканинах, включаючи печінку, нирку, черевний адипозний та скелетний м'яз (Auboeuf et al., 1997, Diabetes 46(8):1319-1327).

Недавно були опубліковані ефективні ліганди для PPAR δ , забезпечуючи краще розуміння його функції в ліпідному метаболізмі. Головним ефектом цих сполук в db/db мишах (Leibowitz et al., 2000, FEBS Lett. 473(3):333-336) та макак-резусах, що страждають на ожиріння, (Oliver et al., 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98(9):5306-5311) було підвищення холестерину ліпопротеїнів високої густини (HDL-C) та зниження тригліцеридів, з малим впливом на глюкозу (хоча рівні інсуліну в мавпах були знижені). HDL-C видаляє холестерин з периферійних клітин внаслідок процесу, що названий зворотним транспортом холестерину. Перша та лімітуюча швидкість реакції стадія, передача клітинного холестерину та фосфоліпідів до аполіпопротеїнового A-I компоненту HDL, опосередкована АТФ зв'язуючим касетним транспортером A1 (ABCA1) (Lawn et al., 1999, J. Clin. Investigation 104(8): R25-R31). Було показано, що активація PPAR δ збільшує рівень HDL-C завдяки транскрипційному регулюванню ABCA1 (Oliver et al., 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98(9): 5306-5311). Завдяки індукції ABCA1 mRNA експресії в макрофагоцитах, PPAR δ агоністи можуть збільшувати рівні HDL-C у пацієнтів та видаляти надлишок холестерину з макрофагоцитів, що містять велику кількість ліпідів, таким чином інгібуючи розвиток атеросклеротичних ушкоджень. Існуюча терапія для гіперхолестеролемії включає статинові лікарські засоби, які знижують LDL-C, але показують малий ефект на HDL-C, та фібрати, PPAR α агоністи, які мають низьку ефективність та індукують тільки помірне підвищення HDL-C. Крім того, подібно до фібратів, PPAR δ агоністи також можуть знижувати тригліцериди, додатковий фактор ризику для серцево-судинного захворювання та діабету. Було показано, що підвищений рівень вільних жирних кислот сприяє резистентності до інсуліну та розвитку діабету (Boden, G. PROCEEDINGS OF THE ASSOCIATION OF AMERICAN PHYSICIANS (1999 May-Jun), 111(3), 241-8).

Приклади відомих PPAR дельта агоністів, порізному корисних при гіперліпідемії, діабеті або атеросклерозі, включають L-165041 (Leibowitz et al., 2000) та GW501516 (Oliver et al., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2001), 98(9), 5306-5311). Лікування диференційованих THP-1 моноцитів GW501516 індукувало ABCA1 mRNA експресію та збільшувало відтік холестерину з цих клітин.

Короткий опис суті винаходу

Винахід розкриває сполуки формули (I):



в якій

X вибраний з ковалентного зв'язку, S або O;

Y являє собою S або O;

Z вибраний з O та CH₂, за умови, що, коли Y являє собою O, Z являє собою O;

R₁ та R₂ незалежно вибрані з H, C₁₋₃ алкілу, C₁₋₃ алкокси, гало та NR₈R_b, де R₃ та R_b незалежно являють собою H або C₁₋₃ алкіл;

R₃ та R₄ незалежно вибрані з H, гало, ціано, C₁₋₅ алкілу, гідрокси, C₂₋₄ ацилу, C₁₋₄ алкокси та NR_cR_d, де R_c та R_d незалежно являють собою H або C₁₋₃ алкіл, за умови, що R₃ та R₄ обидва не являють собою H;

R₅ і R₆ незалежно вибрані з гало, фенолі, C₁₋₉ алкілу, C₁₋₃ алкокси, C₂₋₉ алкенілу, C₂₋₉ алкенілокси, C₃₋₇ циклоалкілу, C₃₋₇ циклоалкокси, C₃₋₇ циклоалкіл-C₁₋₇ алкілу, C₃₋₇ циклоалкіл-C₁₋₇ алкокси, C₃₋₇ циклоалкілокси-C₁₋₆ алкілу і C₃₋₇ циклоалкілокси-C₁₋₇ алкокси, або

R₅ та R₆ разом утворюють C₁₋₉ алкіліденіл або C₃₋₉ алкеніліденіл, або R₅, R₆ та атом вуглецю, до якого вони приєднані, разом утворюють C₃₋₇ циклоалкіл або 5- або 6-членний гетероцикл;

n означає 0, 1 або 2; та

m означає 0, 1 або 2;

або їх фармацевтично прийнятну сіль.

Винахід також розкриває композиції, які включають одну або більше сполук Формули (I) та фармацевтичний носій або ексципієнт.

Ці композиції та способи, розкриті нижче, крім того, можуть включати додаткові фармацевтично активні агенти, такі як ліпідознижуючі агенти або агенти, які знижують кров'яний тиск, або обидва.

Інший аспект винаходу включає способи використання описаних сполук або композицій в різних способах лікування, попередження або інгібування розвитку стану, безпосередньо або побічно опосередкованого PPAR дельта. Зазначений стан включає, але не обмежується, діабет, серцево-судинні захворювання, Метаболічний синдром X, гіперхолестеролемію, гіпо-HDL-холестеролемію, гіпер-LDL-холестеролемію, дисліпідемію, атеросклероз та ожиріння.

Одним втіленням даного винаходу є спосіб лікування стану, опосередкованого PPAR-дельта, зазначений спосіб включає введення пацієнту, що потребує лікування, фармацевтично ефективної кількості сполуки або композиції, описаної в даній заявці.

Іншим втіленням даного винаходу є спосіб інгібування початку та/або інгібування розвитку стану, опосередкованого PPAR-дельта, зазначений спосіб включає введення пацієнту, що потребує лікування, фармацевтично ефективної кількості сполуки або композиції, описаної в даній заявці.

Приклади станів, які можна лікувати PPAR дельта-агоністом, включають, без обмеження, діа-

бет, серцево-судинні захворювання, Метаболічний синдром X, гіперхолестеролемію, гіпо-HDL-холестеролемію, гіпер-LDL-холестеролемію, дисліпідемію, атеросклероз та ожиріння. Дисліпідемія включає гіпертригліцеридемію та змішану гіперліпідемію. Наприклад, дисліпідемія (включаючи гіперліпідемію) може бути одним або більше з наступних станів: низькі HDL (< 35 або 40 мг/дл), високі тригліцериди (> 200 мг/дл) та високі LDL (> 150 мг/дл).

Додаткові особливості та переваги винаходу стануть очевидними з детального обговорення, прикладів та формули винаходу, наведених нижче.

Детальний опис

Винахід розкриває композиції, що містять сполуки Формули (I), наведені вище в Короткому описі суті винаходу, та способи їх використання.

Переважають сполуки за винаходом є ефективними PPAR дельта агоністами, які мають, принаймні, одну та переважно два або три з наступних особливостей, коли вони введені хворим на гіперхолестеролемію, гіпертригліцеридемію, низький-HDL-C, ожиріння, діабет та/або Метаболічний синдром X: 1) підвищення рівня HDL-C, 2) зменшення тригліцеридів, 3) зниження вільних жирних кислот та 4) зниження рівнів інсуліну. Виправлення рівнів HDL-C та тригліцеридів корисне для серцево-судинного стану здоров'я. Крім того, знижений рівень тригліцеридів та вільних жирних кислот сприяє зменшенню ожиріння та поліпшенню або попередженню діабету.

PPAR дельта, який експресований всюди, може діяти, як рецептор входу, який регулює експресію/активність інших ядерних рецепторів, як наприклад інший PPARs. Наприклад, було показано, що PPAR дельта блокує ліпогенез, опосередкований PPAR γ , та експресію ацил-CoA оксидази; також було показано, що він пов'язаний з корепресорами ядерних рецепторів SMRT (сайленсинг медіатора для рецепторів ретиноїдних та тиреоїдних гормонів), SHARP (репресорний протеїн, пов'язаний зі SMART та гістон дезацетилазою) та HDACs (гістон дезацетилаза). Таким чином стани, безпосередньо опосередковані цими ядерними рецепторами, як наприклад ожиріння та діабет типу II, можуть бути побічно опосередковані PPAR дельта (див., наприклад, Shi et al., 2002, Proc Natl. Acad. Sci USA, 99(5): 2613-2618).

Деякі аспекти винаходу відносяться до гіпертригліцеридемії, підвищення рівнів HDL, зниження рівнів LDL та/або зниження загального холестерину. Переважно, способи лікування пов'язані з поліпшенням обсягу, тривалості або ступеня побічних ефектів, як наприклад набряк, звичайно пов'язаний з іншими існуючими терапіями.

Винахід додатково описано нижче. Опис складено, як вказано нижче: А) Терміни; В) Сполуки; С) Синтез; D) Виготовлення та введення; Е) Використання; F) Біологічні приклади; G) Інші втілення; та формула винаходу.

А. Терміни

Термін "суб'єкт", як використовується в даній заявці, відноситься до тварини, переважно ссавця, найбільш переважно людини, яка була об'єктом

лікування, нагляду або експерименту.

Термін "терапевтично ефективна кількість", як використовується в даній заявці, означає ту кількість активної сполуки або фармацевтичного агента, яка викликає біологічну або лікарську реакцію в тканинній системі, тварині або людині, що шукає дослідник, ветеринар, медичний лікар або інший клінічний лікар, яка включає полегшення, попередження, лікування або затримку початку або розвитку симптомів хвороби або розладу, які лікують.

Стани, безпосередньо або побічно опосередковані PPAR дельта, включають, але не обмежуються, діабет, серцево-судинні захворювання, Метаболічний синдром X, гіперхолестеролемію, гіпо-HDL-холестеролемію, гіпер-LDL-холестеролемію, дисліпідемію, атеросклероз та ожиріння.

Для терапевтичних цілей, термін "спільно ефективна кількість", як використовується в даній заявці, означає ту кількість кожної активної сполуки або фармацевтичного агента, самого по собі або в комбінації, яка викликає біологічну або лікарську реакцію в тканинній системі, тварині або людині, що шукає дослідник, ветеринар, медичний лікар або інший клінічний лікар, яка включає полегшення симптомів хвороби або розладу, які лікують. Для профілактичних цілей (тобто, інгібування початку або розвитку хвороби), термін "спільно ефективна кількість" відноситься до тієї кількості кожної активної сполуки або фармацевтичного агента, самого по собі або в комбінації, яка лікує або інгібує у суб'єкта початок або розвиток хвороби, яку шукає дослідник, ветеринар, медичний лікар або інший клінічний лікар. Таким чином, даний винахід забезпечує комбінації двох або більше лікарських засобів, де, наприклад, (а) кожний лікарський засіб вводять в незалежно терапевтично або профілактично ефективній кількості; (б) принаймні, один лікарський засіб в комбінації вводять в кількості, яка є суб-терапевтичною або суб-профілактичною, якщо вводять лише його, але є терапевтичною або профілактичною, коли його вводять в комбінації з другим або додатковими лікарськими засобами відповідно до винаходу; або (с) обидва (або більше) лікарські засоби вводять в кількості, яка є суб-терапевтичною або суб-профілактичною, якщо їх вводять по-одному, але є терапевтичною або профілактичною, коли їх вводять разом.

Якщо не зазначено інше, як використовується в даній заявці, терміни "алкіл" та "алкокси", які використовуються самі по собі або як частина заміщуючої групи, включають лінійні та розгалужені ланцюги, які містять від 1 до 8 атомів вуглецю, як наприклад C₁₋₆, C₁₋₄, C₃₋₈, C₂₋₅, або будь-який інший діапазон, та, якщо не зазначено інше, включають, як заміщені, так і незаміщені компоненти. Наприклад, радикали C₁₋₆ алкіл включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, t-бутил, н-пентил, 3-(2-метил)бутил, 2-пентил, 2-метилбутил, неопентил, н-гексил, 2-гексил та 2-метилпентил. Алкокси радикали утворені з попередньо описаних алкільних груп з прямим або розгалуженим ланцюгом. Терміни "алкіл" та "алкокси" включають незаміщені або заміщені компоненти

згодним або більше заміщеннями, як наприклад від 1 до 5, від 1 до 3 або від 2 до 4 замісників. За-місники можуть бути однаковими (дигідрокси, диметил), подібними (хлор, фтор) або різними (хлорбензил- або амінометил-заміщені). Приклади заміщеного алкілу включають галоалкіл (такий як фторметил, хлорметил, дифторметил, перхлорметил, 2-бромметил, трифторметил та 3-йодциклопентил), гідроксіалкіл (такий як гідроксиметил, гідроксіетил, 2-гідроксипропіл), аміноалкіл (такий як амінометил, 2-аміноетил, 3-амінопропіл та 2-амінопропіл), алкоксилалкіл, нітроалкіл, алкілалкіл, ціаноалкіл, фенолалкіл, гетероарилалкіл, гетероцикліалкіл, феноксіалкіл, гетероариллоксіалкіл (такий як 2-піридиллоксіалкіл), гетероциклілоксіалкіл (такий як 2-тетрагідропіраноксіалкіл), тіоалкілалкіл (такий як MeS-алкіл), тіофенілалкіл (такий як pHs-алкіл), карбоксилалкіл і так далі. Ді(C₁₋₃ алкіл)аміно група включає незалежно вибрані алкільні групи, утворюючи, наприклад, метилпропіламіно та ізопропілметиламіно, крім того, діалкіламіно групи мають дві однакові алкільні групи, як наприклад диметиламіно або діетиламіно.

Термін "алкеніл" включає необов'язково заміщені вуглеводневі радикали з лінійним або розгалуженим ланцюгом, як визначено вище, з, принаймні, одним вуглець-вуглецевим подвійним зв'язком (sp²). Алкеніли включають етеніл (або вініл), проп-1-еніл, проп-2-еніл (або аліл), ізопропеніл (або 1-метилвініл), бут-1-еніл, бут-2-еніл, бутадієніли, пентєніли, гекса-2,4-дієніл і так далі. Вуглеводневі радикали, що мають як подвійні, так і потрійні зв'язки, такі як 2-пентен-4-ініл, в даній заявці згруповано, як алкініли. Алкеніл включає циклоалкеніл. Цис та транс або (E) та (Z) форми включені в межі винаходу. "Алкеніл" може бути заміщений одним або більше замісниками, включаючи, але не обмежуючись, ціаноалкеніл та тіоалкеніл.

Термін "алкініл" включає необов'язково заміщені вуглеводневі радикали з лінійним або розгалуженим ланцюгом, як визначено вище, з, принаймні, одним вуглець-вуглецевим потрійним зв'язком (sp). Алкініли включають етиніл, пропініли, бутініли та пентініли. Вуглеводневі радикали, що мають як подвійні, так і потрійні зв'язки, такі як 2-пентен-4-ініл, в даній заявці згруповано, як алкініли. Алкініл не включає циклоалкініл.

Термін "Ас", як використовується в даній заявці, сам по собі або як частина заміщуючої групи, означає ацетил (CH₃CO-). Термін "ацил", як використовується в даній заявці, відноситься до замісника, який має карбонільну групу (C=O) та одну або більше алкільних або алкіленових груп. Наприклад, C₂₋₄ацил включає, без обмеження, ацетил, CH₃CH₂(C=O)-CH₂- та CH₃CH₂CH₂(C=O)-.

Термін "галоген" або "гало" повинен включати йод, бром, хлор та фтор.

Терміни "арил" або "Ar", як використовується в даній заявці, відносяться до незаміщеної або заміщеної ароматичної вуглеводневої кільцевої системи, як наприклад фенол та нафтил. Якщо Ar або арильна група заміщена, вона може мати від одного до трьох замісників, які незалежно вибрані з C₁-

C₈ алкілу, C₁-C₈ алкокси, фторованого C₁-C₈ алкілу (наприклад, трифторметил), фторованого C₁-C₈ алкокси (наприклад, трифторметокси), галогену, ціано, C₁-C₈ алкілкарбонілу, як наприклад ацетил, карбоксилу, гідрокси, аміно, нітро, C₁-C₄ алкіламіно (тобто, -NH-C₁-C₄ алкіл), C₁-C₄ діалкіламіно (тобто, -N-[C₁-C₄ алкіл]₂, де алкільні групи можуть бути однаковими або різними), або незаміщеного, моно-, ди- або три-заміщеного фенолу, де замісники на фенолі незалежно вибрані з C₁-C₈ алкілу, C₁-C₈ алкокси, фторованого C₁-C₈ алкілу, фторованого C₁-C₈ алкокси, галогену, ціано, ацетилу, карбоксилу, гідрокси, аміно, нітро, алкіламіно, діалкіламіно або п'яти або шести членного гетероарилу, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S.

Термін "гетероарил", як використовується в даній заявці, відноситься до стійких, незаміщених або заміщених п'яти або шести членних моноциклічних або біциклічних ароматичних кільцевих систем, які містять атоми вуглецю та від одного до трьох гетероатомів, вибраних з N, O та S. Гетероарильна група може бути приєднана при будь-якому гетероатомі або атомі вуглецю, який приводить до утворення стійкої структури. Приклади гетероарильних груп включають, але не обмежуються, бензimidазоліл, бензизоксазоліл, бензофураніл, бензопіразоліл, бензотіадіазоліл, бензотіазоліл, бензотієніл, бензотриазоліл, бензоксазоліл, фураніл, фуразаніл, фурил, імідазоліл, індазоліл, індолізиніл, індолініл, індоліл, ізобензофураніл, ізоіндоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, пуриніл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридиніл, піримідиніл, піроліл, хінолініл, хіноліл, тіадіазоліл, тіазоліл, тіофеніл або триазоліл. Коли гетероарильна група заміщена, гетероарильна група може мати від одного до трьох замісників, включаючи, але не обмежуючись, C₁-C₈ алкіл, галоген та арил.

Термін "гетероцикліл" включає необов'язково заміщені неароматичні кільця, що мають атоми вуглецю та, принаймні, один гетероатом (O, S, N) або гетероатомний компонент (SO₂, CO, CONH, COO) в кільці. Гетероцикліл може бути насиченим, частково насиченим, неароматичним або конденсованим. Приклади гетероциклілів включають циклогексиліміно, імідазолідиніл, імідазолініл, морфолініл, піперазиніл, піперидиніл, піридил, піраніл, піразолідиніл, піразолініл, піролідініл, піролініл та тієніл.

Якщо не вказано інше, гетероарил або гетероцикліл може мати валентність, що зв'язує його з залишком молекули через атом вуглецю, як наприклад 3-фурил або 2-імідазоліл, або через гетероатом, як наприклад N-піперидил або 1-піразоліл. Переважно моноциклічний гетероцикліл має від 5 до 7 кільцевих атомів або від 5 до 6 кільцевих атомів; може бути від 1 до 5 гетероатомів або гетероатомних компонентів в кільці, та переважно від 1 до 3, або від 1 до 2 гетероатомів або гетероатомних компонентів.

Гетероцикліл та гетероарил також включають конденсовані, наприклад, біциклічні, кільця, такі як кільця необов'язково конденсовані з необов'язково заміщеним карбоциклічним або гетероциклічним п'яти- або шести-членним ароматичним кільцем. Наприклад, "гетероарил" включає необов'язково

заміщене шести-членне гетероароматичне кільце, що містить 1, 2 або 3 атоми азоту, конденсоване з необов'язково заміщеним п'яти- або шести-членним карбоциклічним або гетероциклічним ароматичним кільцем. Зазначене гетероциклічне п'яти- або шести-членне ароматичне кільце, конденсоване з зазначеним п'яти- або шести-членним ароматичним кільцем, може містити 1, 2 або 3 атоми азоту, якщо воно є шести-членним кільцем, або 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з кисню, азоту та сірки, якщо воно є п'яти-членним кільцем.

Мається на увазі, що визначення будь-якого замісника або зміна окремих положень в молекулі є незалежними від їх визначень в будь-якому іншому місці в тій самій молекулі. Розуміють, що замісники та приклади заміщення в сполуках за даним винаходом можуть бути вибрані будь-яким фахівцем в даній галузі техніки, щоб одержати сполуки, які є хімічно стійкими та які дійсно можуть бути синтезовані способами, що відомі з рівня техніки, а також і тими способами, що наведено в даній заявці.

Якщо хімічні компоненти об'єднані, як наприклад в етоксиметилі або фенілетилі, термін описаний в напрямку від краю до точки приєднання з залишком молекули. Наприклад, етоксиметил являє собою $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ та фенілетил являє собою фенільну групу, зв'язану за допомогою $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ з залишком молекули (але не фенільну групу, зв'язану з молекулою, з групою CH_3CH_2 , як замісником на фенілі). Якщо використано круглі дужки, вони вказують на периферичне заміщення.

Як використовується в даній заявці, під терміном "композиція" мається на увазі продукт, що містить вказані інгредієнти у вказаних кількостях, а також будь-який продукт, який виникає, безпосередньо або побічно, з комбінації вказаних інгредієнтів у вказаних кількостях.

Сполуки за винаходом далі описано в наступному розділі.

В. Сполуки

Даний винахід розкриває композиції та способи використання сполук Формули (I), як описано вище. Якщо не зазначено інше, у Формулі (I), кожний гідрокарбіл (алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл і т.п.) або гетерокарбіл (гетероцикліл, гетероарил, гетероатомний компонент, як наприклад сульфоніл, аміно, амідно і т.п.) можуть бути заміщені або незаміщені, наприклад, "алкіл" включає заміщений та не заміщений алкіл, та "гетероцикліл" і "арил", і "алкокси", і так далі також можуть бути заміщеними або незаміщеними. Наприклад, якщо R_4 являє собою "метил або метокси", якщо не вказано інше, ці терміни разом включають: метил, метокси, трифторметил, трифторметокси, дифторметил, дифторметокси, фторметил, фторметокси, хлордифторметил, хлордифторметокси, дихлорфторметил і дихлорфторметокси, і так далі.

Приклади включають такі сполуки, в яких: (a) X являє собою S або O; (b) X являє собою ковалентний зв'язок; (c) X являє собою O; (d) Y являє собою O; (e) Y являє собою S; (f) Z являє собою O; (g) Z являє собою CH або CH_2 ; (h) m означає 1; (i) m означає 2; (k) n означає 1; (l) R_1 та R_2 незалежно вибрані з H, C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкокси, F, Cl та Br;

(m) R_1 та R_2 незалежно вибрані з H, метилу, метокси, F та Cl; (n) R_3 та R_4 незалежно вибрані з H, гало, ціано, ацетилу, C_{1-2} алкілу та C_{1-2} алкокси; (o) R_3 незалежно вибраний з H, F, Cl, метилу та метокси; (p) R_4 незалежно вибраний з H, гало, ціано, C_{1-2} алкілу та C_{1-2} алкокси; (q) R_3 незалежно вибраний з H, гало, ціано, C_{1-2} алкілу та C_{1-2} алкокси, та R_4 незалежно вибраний з F, Cl, метилу та метокси; (r) R_3 вибраний з метилу, метокси, H, Cl, Br, I, OH, $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{COOH}$ та $-\text{COCH}_3$, та R_4 вибраний з H, Cl та метилу; (s) R_5 та R_6 разом утворюють C_{1-9} алкіліденіл або C_{3-9} алкеніліденіл, або R_5 , R_6 та атом вуглецю, до якого вони приєднані, разом утворюють C_{3-7} циклоалкіл; (t) R_5 та R_6 незалежно вибрані з гало, фенілу, C_{1-9} алкілу, C_{1-8} алкокси, C_{2-9} алкенілу, C_{2-9} алкенілокси, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкокси, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-7} алкілу, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-7} алкокси, C_{3-7} циклоалкілокси- C_{1-6} алкілу та C_{3-7} циклоалкілокси- C_{1-7} алкокси; (u) R_3 вибраний з H, F, Cl, метилу та метокси, та R_4 вибраний з F, Cl, ацетилу, метилу, метокси, трифторметилу, трифторметокси, дифторметилу, дифторметокси, фторметилу, фторметокси; (v) R_1 вибраний з H, CF_3 , метилу, Cl та метокси, та R_2 вибраний з H, Cl та метилу; (w) X являє собою O та Y являє собою O; (x) Z являє собою O та Y являє собою O; (y) R_1 вибраний з H, CF_3 , метилу, Cl, та метокси, R_2 вибраний з H, Cl та метилу, R_3 вибраний з H, F, Cl, метилу та метокси, та R_4 вибраний з F, Cl, метилу та метокси; (z) X являє собою O, Y являє собою O, R_3 вибраний з H, F, Cl, метилу та метокси, та R_4 вибраний з F, Cl, метилу та метокси; (z2) Z являє собою O, Y являє собою O, R_3 вибраний з H, F, Cl, метилу та метокси, та R_4 вибраний з F, Cl, метилу та метокси; (aa) R_1 вибраний з H, CF_3 , метилу, Cl та метокси, R_2 вибраний з H, Cl та метилу, R_3 вибраний з H, F, Cl, метилу та метокси, R_4 вибраний з F, Cl, метилу та метокси, та R_5 та R_6 разом утворюють C_{1-9} алкіліденіл або C_{3-9} алкеніліденіл, або R_5 , R_6 та атом вуглецю, до якого вони приєднані, разом утворюють C_{3-7} циклоалкіл; (bb) X являє собою O, Y являє собою O, Z являє собою O, R_1 вибраний з H, CF_3 , метилу, Cl та метокси, R_2 вибраний з H, Cl та метилу, R_3 вибраний з H, F, Cl, метилу та метокси, R_4 вибраний з F, Cl, метилу та метокси, та R_5 та R_6 незалежно вибрані з гало, фенілу, C_{1-9} алкілу, C_{1-8} алкокси, C_{2-9} алкенілу, C_{2-9} алкенілокси, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкокси, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-7} алкілу, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-7} алкокси, C_{3-7} циклоалкілокси- C_{1-6} алкілу та C_{3-7} циклоалкілокси- C_{1-7} алкокси; (cc) X являє собою O, Y являє собою O, Z являє собою O, R_1 вибраний з H, CF_3 , метилу, Cl та метокси, R_2 вибраний з H, Cl та метилу, R_3 вибраний з H, F, Cl, метилу та метокси, та R_4 вибраний з F, Cl, метилу та метокси; (dd) X являє собою O, Y являє собою O, Z являє собою O, R_1 вибраний з H, CF_3 , метилу, Cl та метокси, R_2 вибраний з H, Cl та метилу, R_3 вибраний з H, F, Cl, метилу та метокси, та R_4 вибраний з F, Cl, метилу та метокси, та R_5 і R_6 разом утворюють C_{1-9} алкіліденіл або C_{3-9} алкеніліденіл, або R_5 , R_6 та атом вуглецю, до якого вони приєднані, разом утворюють C_{3-7} циклоалкіл; (ee) X являє собою O, Y являє собою O, Z являє собою O, R_1 вибраний з H, CF_3 , метилу, Cl та метокси, R_2

вибраний з Н, Cl та метилу, R₃ вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси, R₄ вибраний з F, Cl, метилу та метокси, та R₅ та R₆ незалежно вибрані з гало, фенілу, C₁₋₉ алкілу, C₁₋₈ алкокси, C₂₋₉ алкенілу, C₂₋₉ алкенілокси, C₃₋₇ циклоалкілу, C₃₋₇ циклоалкокси, C₃₋₇ циклоалкіл-C₁₋₇ алкілу, C₃₋₇ циклоалкіл-C₁₋₇ алкокси, C₃₋₇ циклоалкілокси-C₁₋₆ алкілу та C₃₋₇ циклоалкілокси-C₁₋₇ алкокси; (ff) X являє собою О, Y являє собою О або S, Z являє собою О, R₁ вибраний з Н, CF₃, метилу, Cl та метокси, R₂ вибраний з Н, F, Cl, метил та метокси, R₄ вибраний з F, Cl, метилу та метокси, m являє собою 1, та n являє собою 1; (дд) X являє собою О, Y являє собою О або S, Z являє собою О, R₁ вибраний з Н, CF₃, метилу, Cl та метокси, R₂ вибраний з Н, Cl та метилу, R₃ вибраний з Н, F, Cl, метил та метокси, R₄ вибраний з F, Cl, метилу та метокси, m являє собою 1, n являє собою 1, та R₅ і R₆ незалежно вибрані з гало, фенілу, C₁₋₉ алкілу, C₁₋₈ алкокси, C₂₋₉ алкенілу, C₂₋₉ алкенілокси, C₃₋₇ циклоалкілу, C₃₋₇ циклоалкокси, C₃₋₇ циклоалкіл-C₁₋₇ алкілу, C₃₋₇ циклоалкіл-C₁₋₇ алкокси, C₃₋₇ циклоалкілокси-C₁₋₆ алкілу та C₃₋₇ циклоалкілокси-C₁₋₇ алкокси; або комбінація зазначеного вище.

Сполуки за даним винаходом, крім того, можуть бути вибрані з:

{2-Метил-4-[2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти;

(2-Метил-4-[2-(4-трифторметил-феніл)-етил]-алілсульфаніл)-фенокси}-оцтової кислоти;

{2-Метил-4-[2-(4-трифторметокси-феноксиметил)-алілсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти;

{2-Хлор-4-[2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти;

{2-Метил-4-[3-метил-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-бут-2-енілсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти;

{4-[3,3-Дифтор-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтової кислоти;

{3-Хлор-4-[2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-феніл}-оцтової кислоти;

{2-Метил-4-[1-(4-трифторметил-феноксиметил)-циклопропілметилсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти;

{2-Метил-4-[2-пропіл-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-пентилсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти;

{4-[2-(4-Ацетил-3-гідрокси-2-пропіл-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтової кислоти;

{4-[2-(4-Хлор-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтової кислоти;

{4-[2-(3,4-Дихлор-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтової кислоти;

{4-[2-(2,4-Дихлор-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтової кислоти;

{4-[3-Ціано-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтової кислоти;

{2-Метил-4-[3-феніл-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти;

{2-Метил-4-[3-нафтаген-1-іл-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти;

{4-[2,2-Дифтор-3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтової кислоти;

{2-Метил-4-[2-(4-трифторметил-феноксиметил)-[1,3]діоксан-2-ілметилсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти;

{4-[2,2-Диметил-4-(4-трифторметил-феноксиметил)-[1,3]діоксолан-4-ілметилсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтової кислоти;

{2-Метил-4-(2-феноксиметил-алілсульфаніл)-фенокси}-оцтової кислоти;

{4-[2-(4-Хлор-3-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтової кислоти;

{4-[2-(4-Метокси-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтової кислоти;

{4-[2-(4-Диметиламіно-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтової кислоти;

{2-Трифторметил-4-[2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти;

{3-Хлор-4-[2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти;

{2-Метокси-4-[2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти;

{2-Метил-4-[3-(4-трифторметил-фенокси)-бут-3-енілсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти;

{2-Метил-4-[2-(4-трифторметил-фенокси)-алілсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти;

{4-[2-Гідрокси-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-бутилсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтової кислоти;

{4-[2-(4-трет-Бутил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтової кислоти;

{4-[2-(4-Ізопропіл-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтової кислоти;

{2-Хлор-4-[2-(3,4-дихлор-феноксиметил)-алілсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти;

{2-Хлор-4-[2-(4-трифторметокси-феноксиметил)-алілсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти;

{4-[2,2-Диметил-3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтової кислоти;

{2-Хлор-4-[2,2-диметил-3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти;

{2-Хлор-4-[1-(4-трифторметил-феноксиметил)-циклопропілметилсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти;

{3-Хлор-4-[2,2-диметил-3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-феніл}-оцтової кислоти;

{2-Метил-4-[2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти;

{3-Хлор-4-[2,2-диметил-3-(4-трифторметокси-фенокси)-пропілсульфаніл]-феніл}-оцтової кислоти; та

{3-Хлор-4-[3-метил-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-бут-2-енілсульфаніл]-феніл}-

оцтової кислоти.

Крім того, наступною є сполука за даним винаходом: оцтова кислота, [2-метил-4-[[2-[[4-(трифторметил)фенокси]метил]-2-пропеніл]тіо]фенокси]-.

Даний винахід також забезпечує композиції, які містять сполуки Формули (I), та способи вико-

ристання сполук Формули (I). Зокрема, даний винахід забезпечує композиції, які містять сполуки Формули (I), та способи використання сполук Формули (I), які проілюстровано вище.

Приклади переважних сполук включають сполуки, описані в Таблиці 1 нижче.

Таблиця 1

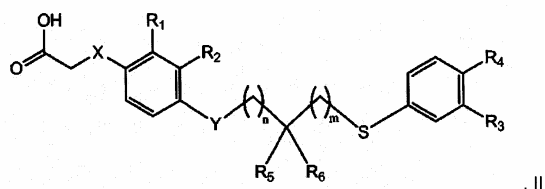
Номер сполуки	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

Номер сполуки	Структура
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

Номер сполуки	Структура
17	 <chem>COc1ccc(SCC=C(C#N)COc2ccc(C(F)(F)F)cc2)cc1C(=O)O</chem>
18	 <chem>COc1ccc(SCC=C(c2ccccc2)COc3ccc(C(F)(F)F)cc3)cc1C(=O)O</chem>
19	 <chem>COc1ccc(SCC=C(c2c3ccccc3cc2)COc4ccc(C(F)(F)F)cc4)cc1C(=O)O</chem>
20	 <chem>COc1ccc(SCC(=O)OC(=O)c2ccc(C(F)(F)F)cc2)cc1C(=O)O</chem>
21	 <chem>COc1ccc(SCC(=O)OC(=O)c2ccc(C(F)(F)F)cc2)cc1C(=O)O</chem>
22	 <chem>COc1ccc(SCC(=O)OC(=O)c2ccc(C(F)(F)F)cc2)cc1C(=O)O</chem>
23	 <chem>COc1ccc(SCC(=O)OC(=O)c2ccc(C(F)(F)F)cc2)cc1C(=O)O</chem>

Номер сполуки	Структура
24	
25	
26	
27	
28	
29	

Даний винахід також розкриває сполуки Формули (II):



в якій

X вибраний з ковалентного зв'язку, S або O; Y являє собою S або O;

R₁ та R₂ незалежно вибрані з H, C₁₋₃ алкілу, C₁₋₃ алкокси, гало та NR_aR_b, де R_a та R_b незалежно являють собою H або C₁₋₃ алкіл;

R₃ та R₄ незалежно вибрані з H, гало, ціано, C₁₋₅ алкілу, гідрокси, C₂₋₄ ацилу, C₁₋₄ алкокси та NR_cR_d, де R_c та R_d незалежно являють собою H або C₁₋₃ алкіл, за умови, що R₃ та R₄ обидва не являють собою H;

R₅ і R₆ незалежно вибрані з гало, фенілу, C₁₋₉ алкілу, C₁₋₈ алкокси, C₂₋₉ алкенілу, C₂₋₉ алкенілокси, C₃₋₇ циклоалкілу, C₃₋₇ циклоалкокси, C₃₋₇ циклоалкіл-C₁₋₇ алкілу, C₃₋₇ циклоалкіл-C₁₋₇ алкокси, C₃₋₇ циклоалкілокси-C₁₋₆ алкілу і C₃₋₇ циклоалкілокси-C₁₋₇ алкокси, або

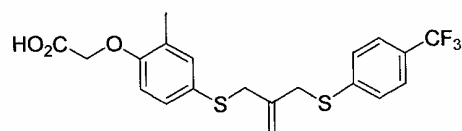
R₅ та R₆ разом утворюють C₁₋₉ алкіліденіл або C₃₋₉ алкеніліденіл, або R₅, R₆ та атом вуглецю, до якого вони приєднані, разом утворюють C₃₋₇ циклоалкіл або 5- або 6-членний гетероцикліл;

n означає 0, 1 або 2; та

m означає 0, 1 або 2;

або їх фармацевтично прийнятну сіль.

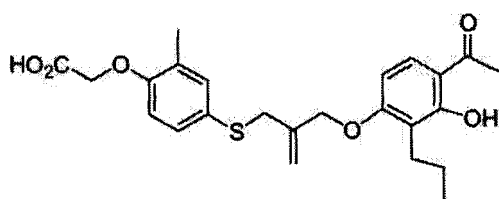
Конкретним прикладом таких сполук є [2-метил-4-[[[2-[[[4-(трифторметил)феніл]тіо]метил]-2-пропеніл]тіо]феноксі]оцтова кислота,



¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 10,64 (brs, 1H), 7,46 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,33 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (dd, J=8,4, 1,5Гц, 1H), 6,59 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,21 (s, 3H); MS (ES) m/z: 451 (M+Na⁺); (PPARδ) EC₅₀: 80, 45, 38нМ).

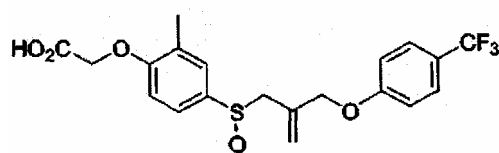
Якщо сполуки за даним винаходом мають, принаймні, один хіральний центр, то вони відповідно можуть існувати у формі енантіомерів. Якщо сполуки мають два або більше хіральних центрів, то вони додатково можуть існувати у формі діастереомерів. Слід розуміти, що всі такі ізомери та їх суміші включені в межі даного винаходу. До того ж, деякі з кристалічних форм сполук можуть існувати у формі поліморфів, та як такі, що зазначені тут, включені в обсяг даного винаходу. Крім того, деякі зі сполук можуть утворювати сольвати з водою (наприклад гідрати) або зі звичайними органічними розчинниками, та також зазначено, що такі сольвати входять в обсяг даного винаходу.

Наступні сполуки представляють інтерес:



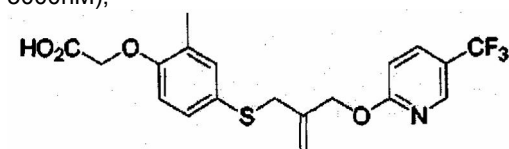
{4-[2-(4-ацетил-3-гідрокси-2-пропіл-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтова кислота

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,56 (d, $J=9,0\text{Гц}$, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,17 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 6,61 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 6,42 (d, $J=9,0\text{Гц}$, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,63 (t, $J=7,6\text{Гц}$, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,52 (m, 2H), 0,92 (t, $J=7,4\text{Гц}$, 3H); MS (ES) m/z : 467 ($\text{M}+\text{Na}^+$); (PPARдельта EC_{50} : 13, 18нМ);



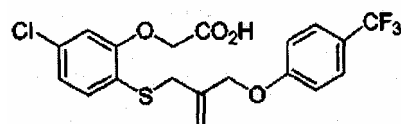
[2-метил-4-[[2-[[4-(трифторметил)фенокси]метил]-2-пропеніл]сульфініл]фенокси]-оцтова кислота

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,52 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 6,93 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 6,75 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,52 (d, $J=12,7\text{Гц}$, 1H), 4,42 (d, $J=12,7\text{Гц}$, 1H), 3,77 (d, $J=12,9\text{Гц}$, 1H), 3,64 (d, $J=12,9\text{Гц}$, 1H), 2,28 (s, 3H); MS (ES) m/z : 427 ($\text{M}-\text{H}^+$); (PPARдельта EC_{50} : > 3000нМ);



[2-метил-4-[[2-[[5-(трифторметил)-2-піридиніл]окси]метил]-2-пропеніл]тіо]фенокси]-оцтова кислота

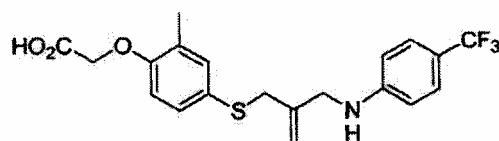
^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,67 (dd, $J=2,6, 9,6\text{Гц}$, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,72 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 6,65 (d, $J=9,6\text{Гц}$, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,66 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,25 (s, 3H); MS (ES) m/z : 414 ($\text{M}+\text{H}^+$). Анал. Розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S} + 0,4 \text{H}_2\text{O}$: C, 54,26; H, 4,51; N, 3,33. Знайдено: C, 54,12; H, 4,28; N, 3,56; (PPARдельта EC_{50} : > 3000нМ);



[5-хлор-2-[[2-[[4-(трифторметил)фенокси]метил]-2-пропеніл]тіо]фенокси]-оцтова кислота

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 9,78 (brs, 1H), 7,27 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 6,95-6,91 (m, 3H), 6,76 (d, $J=1,8\text{Гц}$, 1H), 5,13 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,67 (s, 2H); MS (ES) m/z : 455 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Анал. Розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 52,72; H, 3,73. Знайдено: C, 52,53; H, 3,52; (PPARдельта EC_{50} : >

3000нМ); та



[2-метил-4-[[2-[[4-(трифторметил)феніл]аміно]метил]-2-пропеніл]тіо]фенокси]-оцтова кислота

^1H ЯМР (400МГц, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7,29 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,19 (dd, $J=8,5, 2,0\text{Гц}$, 1H), 6,72 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 1H), 6,60 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 4,94 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,21 (s, 3H); MS (ES) m/z : 412 ($\text{M}+\text{H}^+$); (PPARдельта EC_{50} : > 500нМ).

Винахід забезпечує розкриті сполуки та близько споріднені, фармацевтично прийнятні форми розкритих сполук, такі як їх солі, ефіри, аміді, кислоти, гідрати або сольватні форми; замасковані або захищені форми; та рацемічні суміші або енантіомерно чи оптично чисті форми.

Фармацевтично прийнятні солі, ефіри та аміді включають карбоксилатні солі (наприклад, C_{1-8} алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил або неароматичний гетероцикліл), адитивні солі амінокислот, ефіри та аміді, які знаходяться в межах розумного співвідношення користь/ризик, фармакологічно ефективні та прийнятні для контакту з тканинами пацієнтів без надмірної токсичності, подразнення або алергічної реакції. Характерні солі включають гідробромід, гідрохлорид, сульфат, бісульфат, нітрат, ацетат, оксалат, валерат, олеат, пальмітат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтилат, мезилат, глюкогептонат, лактіобіонат та лаурилсульфонат. Вони можуть включати катіони лужних металів та лужноземельних металів, таких як натрій, калій, кальцій та магній, а також і нетоксичні катіони амонію, четвертинного амонію та аміну, такі як тетраметил амоній, метиламін, триметиламін та етиламін. Див. наприклад, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, який включений в дану заявку за допомогою посилення. Характерні фармацевтично прийнятні аміді за винаходом включають аміді, одержані з аміаку, первинних C_{1-6} алкільних амінів та вторинних ді(C_{1-6} алкіл)амінів. Вторинні аміни включають 5- або 6-членні гетероциклічні або гетероароматичні кільцеві компоненти, які містять, принаймні, один атом азоту та не обов'язково 1 або 2 додаткових гетероатомів. Переважними амідими є аміді, одержані з аміаку, C_{1-3} алкільних первинних амінів та ді(C_{1-3} алкіл)амінів. Характерні фармацевтично прийнятні ефіри за винаходом включають C_{1-7} алкільні, C_{5-7} циклоалкільні, фенільні та феніл(C_{1-6})алкільні ефіри. Переважні ефіри включають метильні ефіри.

Винахід також включає розкриті сполуки, що мають одну або більше функціональних груп (наприклад, аміно або карбоксил), замаскованих захисною групою. Деякі з цих замаскованих або захищених сполук є фармацевтично прийнятними; інші будуть корисними, як проміжні сполуки. Синтезовані проміжні сполуки та способи, розкриті в

даній заявці, та їх незначні модифікації, також включені в межі винаходу.

ГІДРОКСИЛ ЗАХИСНІ ГРУПИ

Захист для гідроксильних груп включає метилові ефіри, заміщені метилові ефіри, заміщені етилові ефіри, заміщені бензильні ефіри та силільні ефіри.

Заміщені метилові ефіри

Приклади заміщених метилових ефірів включають метилоксиметил, метилтіометил, трет-бутилтіометил, (фенілдиметилсиліл)метоксиметил, бензилоксиметил, р-метоксибензилоксиметил, (4-метоксифеноксид)метил, гваяколметил, трет-бутоксиметил, 4-пентенілоксиметил, силоксиметил, 2-метоксietоксиметил, 2,2,2-трихлоретоксиметил, біс(2-хлоретокси)метил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил, тетрагідропіраніл, 3-бромтетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, 1-метоксициклогексил, 4-метокситетрагідропіраніл, 4-метокситетрагідротіопіраніл, 4-метокситетрагідротіопіраніл S,S-діоксид, 1-[(2-хлор-4-метил)феніл]-4-метоксипіперидин-4-іл, 1,4-діоксан-2-іл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофураніл та 2,3,3а,4,5,6,7,7а-октагідро-7,8,8-триметил-4,7-метанобензофуран-2-іл.

Заміщені етилові ефіри

Приклади заміщених етилових ефірів включають 1-етоксietил, 1-(2-хлоретокси)етил, 1-метил-1-метоксietил, 1-метил-1-бензилоксietил, 1-метил-1-бензилокси-2-фторетил, 2,2,2-трихлоретил, 2-триметилсилілетил, 2-(фенілселеніл)етил, трет-бутил, аліл, р-хлорфеніл, р-метоксифеніл, 2,4-динітрофеніл та бензил.

Заміщені бензильні ефіри

Приклади заміщених бензильних ефірів включають р-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, о-нітробензил, р-нітробензил, р-галобензил, 2,6-дихлорбензил, р-ціанобензил, р-фенілбензил, 2-та 4-піколіл, 3-метил-2-піколіл N-оксид, дифенілметил, р,р'-динітробензгідрил, 5-добензосуберіл, трифеніл метил, α-нафтилдифенілметил, р-метоксифенілдифенілметил, ди(р-метоксифеніл)фенілметил, три(р-метоксифеніл)метил, А-(4'-бромфенацилокси)фенілдифенілметил, 4,4',4"-трис(4,5-дихлорфталімідофеніл)метил, 4,4',4"-трис(левуліноїлоксифеніл)метил, 4,4',4"-трис(бензоїлоксифеніл)метил, 3-(імідазол-1-ілметил)біс(4',4"-диметоксифеніл)метил, 1,1-біс(4-метоксифеніл)-1'-піренілметил, 9-антрин, 9-(9-феніл)ксантеніл, 9-(9-феніл-10-оксо)антрин, 1,3-бензодитіолан-2-іл та бензизотіазоліл S,S-діоксид.

Силільні ефіри

Приклади силільних ефірів включають триметилсиліл, триетилсиліл, триізопропілсиліл, диметилізопропілсиліл, діетилізопропілсиліл, диметилтексилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл, трибензилсиліл, три-р-ксилілсиліл, трифенілсиліл, дифенілметилсиліл та трет-бутилметоксифенілсиліл.

Складні ефіри

На додаток до простих ефірів, гідроксильна група може бути захищена як складний ефір. При-

клади складних ефірів включають форміат, бензоїлформіат, ацетат, хлорацетат, дихлорацетат, трихлорацетат, трифторацетат, метоксіяцетат, трифенілметоксіяцетат, феноксіяцетат, р-хлорфеноксіяцетат, р-Р-фенілацетат, 3-фенілпропіонат, А-оксопентаноат(левулінат), 4,4-(етилендитіо)пентаноат, півалоат, адамантоат, кротонат, А-метоксикротонат, бензоат, р-фенілбензоат, 2,4,6-триметилбензоат(меситоат).

Карбонати

Приклади карбонатів включають метил, 9-флуоренілметил, етил, 2,2,2-трихлоретил, 2-(триметилсиліл)етил, 2-(фенілсульфоніл)етил, 2-(трифенілфосфоніо)етил, ізобутил, вініл, аліл, р-нітрофеніл, бензил, р-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, о-нітробензил, р-нітробензил, S-бензил тіокарбонат, 4-етокси-1-нафтил та метил дитіокарбонат.

Допоміжне розщеплення

Приклади допоміжного розщеплення включають 2-йодобензоат, 4-азидобутират, А-нітро-4-метилпентаноат, о-(дибромметил)бензоат, 2-формілбензенсульфонат, 2-(метилтіометокси)етил карбонат, 4-(метилтіометокси)бутират та 2-(метилтіометоксиметил)бензоат.

Змішані Ефіри

Приклади змішаних ефірів включають 2,6-дихлор-4-метилфеноксіяцетат, 2,6-дихлор-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксіяцетат, 2,4-біс(1,1-диметил пропіл)феноксіяцетат, хлордифенілацетат, ізобутират, моносукциноат, (Е)-2-метил-2-бутеноат(тиглоат), о-(метоксикарбоніл)бензоат, р-Р-бензоат, α-нафтоат, нітрат, алкіл N,N,N',N'-тетраметилфосфородіамідат, N-фенілкарбамат, борат, диметил фосфінотіоїл та 2,4-динітрофенілсульфенат.

Сульфонати

Приклади сульфонатів включають сульфат, метансульфонат(месилат), бензилсульфонат та тозилат.

Аміно захисні групи

Захист для аміно групи включає карбамати, амідати та спеціальні -NH захисні групи.

Приклади карбаматів включають метил та етил карбамати, заміщені етил карбамати, карбамати допоміжного розщеплення, карбамати фотолітичного розщеплення, похідні сечовинного типу та змішані карбамати.

Карбамати

Приклади метил та етил карбаматів включають метил та етил, 9-флуоренілметил, 9-(2-сульфо)флуоренілметил, 9-(2,7-дибром)флуоренілметил, 2,7-ди-трет-бутил-[9-(10,10-діоксо-10,10,10,10-тетрагідротіоксантіл)]метил та 4-метоксифенацил.

Заміщений етил

Приклади заміщених етил карбаматів включають 2,2,2-трихлоретил, 2-триметилсилілетил, 2-фенілетил, 1-(1-адамантил)-1-метилетил, 1,1-диметил-2-галоетил, 1,1-диметил-2,2-диброметил, 1,1-диметил-2,2,2-трихлоретил, 1-метил-1-(4-біфеніл)етил, 1-(3,5-ди-трет-бутилфеніл)-1-метилетил, 2-(2'- та 4'-піридил)етил, 2-(N,N-дициклогексилкарбоксамід)етил, трет-бутил, 1-адамантил, вініл, аліл, 1-ізопропілаліл, цинаміл, 4-

нітроцинаміл, 8-хіноліл, N-гідроксипіперидиніл, алкілдитіо, бензил, р-метоксибензил, р-нітробензил, р-бромбензил, р-хлорбензил, 2,4-дихлорбензил, 4-метилсульфінілбензил, 9-антриметил та дифенілметил.

Допоміжне розщеплення

Приклади допоміжного розщеплення включають 2-метилтіоетил, 2-метилсульфонілетил, 2-(р-толуенсульфоніл)етил, {2-(1,3-дитіаніл)}метил, 4-метилтіофеніл, 2,4-диметилтіофеніл, 2-фосфоніоетил, 2-трифенілфосфоніоізопропіл, 1,1-диметил-2-ціаноетил, m-хлор-р-ацилоксибензил, р-(дигідроксиборил)бензил, 5-бензизоксазолілметил та 2-(трифторметил)-6-хромонілметил.

Фотолітичне розщеплення

Приклади фотолітичного розщеплення включають m-нітрофеніл, 3,5-диметоксибензил, o-нітробензил, 3,4-диметокси-6-нітробензил та феніл (o-нітрофеніл)метил.

Похідні сечовинного типу

Приклади похідних сечовинного типу включають фенотіазиніл-(10)-карбоніл похідне, N'-р-толуенсульфоніламінокарбоніл та N'-феніламініотіокарбоніл.

Змішані карбамати

Приклади змішаних карбаматів включають трет-аміл, S-бензил тіокарбамат, р-ціанобензил, циклобутил, циклогексил, циклопентил, циклопропіл метил, р-децилоксибензил, діізопропіл метил, 2,2-диметоксикарбонілвініл, o-(N,N-диметилкарбоксамідо)бензил, 1,1-диметил-3-(N,N-диметилкарбоксамідо)пропіл, 1,1-диметилпропініл, ди(2-піридил)метил, 2-фуранілметил, 2-йодоетил, ізоборніл, ізобутил, ізоникотиніл, р-(р'-метоксифенілазо)бензил, 1-метилциклобутил, 1-метилциклогексил, 1-метил-1-циклопропілметил, 1-метил- (3,5-диметоксифеніл)етил, 1-метил-1-(р-фенілазофеніл)етил, 1-метил-1-фенілетил, 1-метил-1-(4-піридил)етил, феніл, р-(фенілазо)бензил, 2,4,6-три-трет-бутилфеніл, 4-(триметиламоній)бензил та 2,4,6-триметилбензил.

Приклади амідів включають:

Аміди

N-форміл, N-ацетил, N-хлорацетил, N-трихлорацетил, N-трифторацетил, N-фенілацетил, N-3-фенілпропіоніл, N-ніколіноіл, N-3-піридилкарбоксамід, N-бензоїлфенілаланіл похідне, N-бензоїл, N-р-фенілбензоїл.

Допоміжне розщеплення

N-o-нітрофенілацетил, N-o-нітрофеноксіацетил, N-ацетоацетил, (N'-дитіобензилоксикарбоніламіно)ацетил, N-3-(р-гідроксифеніл)пропіоніл, N-3-(o-нітрофеніл)пропіоніл, N-2-метил-2-(o-нітрофеноксі)пропіоніл, N-2-метил-2-(o-фенілазофеноксі)пропіоніл, N-4-хлорбутирил, N-3-метил-3-нітробутирил, N-o-нітроцинамоїл, N-ацетилметіонін похідне, N-o-нітробензоїл, N-o-(бензоїлоксиметил)бензоїл та 4,5-дифеніл-3-оксазолін-2-он.

Циклічні похідні іміду

N-фталілід, N-дитіасукциноіл, N-2,3-дифенілмалеоїл, N-2,5-диметилпіроліл, N-1,1,4,4-

тетраметилдисилілазациклопентан адукт, 5-заміщений 1,3-диметил-1,3,5-триазаціклогексан-2-он, 5-заміщений 1,3-добензил-1,3,5-триазаціклогексен-2-он та 1-заміщений 3,5-динітро-4-піридоніл.

Спеціальні -NH захисні групи

Приклади спеціальних -NH захисних груп включають:

N-Алкіл та N-Арил аміни

N-метил, N-аліл, N-[2-(триметилсиліл)етокси]метил, N-3-ацетоксипропіл, N-(1-ізопропіл-4-нітро-2-оксо-3-піролін-3-іл), четвертні солі амонію, N-бензил, N-ди(4-метоксифеніл)метил, N-5-добензосуберіл, N-трифенілметил, N-(4-метоксифеніл)дифенілметил, N-9-фенілфлуореніл, N-2,7-дихлор-9-флуоренілметил, N-фероценілметил та N-2-піколіламін N'-оксид.

Похідні іміну

N-1,1-диметилтіометил, N-бензиліден, N-р-метоксифеніліден, N-дифенілметил, N-[(2-піридил)мезитил]метил та N-(N',N'-диметиламінометил).

Захист для карбоксильних груп

Складні ефіри

Приклади складних ефірів включають формиат, бензоїлформиат, ацетат, трихлорацетат, трифторацетат, метоксіацетат, феноксіацетат, р-хлорфеноксіацетат, бензоат.

Заміщені метилові ефіри

Приклади заміщених метилових ефірів включають 9-флуоренілметил, метоксиметил, метилтіометил, тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, метоксіетоксиметил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил, бензилоксиметил, фенацил, р-бромфенацил, α-метилфенацил, р-метоксифенацил, карбоксамідометил та N-фталімідометил.

2-заміщені етилові ефіри

Приклади 2-заміщених етилових ефірів включають 2,2,2-трихлоретил, 2-галоетил, ω-хлоралкіл, 2-(триметилсиліл)етил, 2-метилтіоетил, 1,3-дитіаніл-2-метил, 2-(р-нітрофенілсульфеніл)етил, 2-(р-толуолсульфоніл)етил, 2-(2'-піридил)етил, 2-(дифенілфосфіно)етил, 1-метил-1-фенілетил, трет-бутил, циклопентил, циклогексил, аліл, 3-бутен-1-іл, 4-(триметилсиліл)-2-бутен-1-іл, цинаміл, α-метилцинаміл, феніл, р-(метилмеркапто)феніл та бензил.

Заміщені бензильні ефіри

Приклади заміщених бензильних ефірів включають трифенілметил, дифенілметил, біс(o-нітрофеніл)метил, 9-антриметил, 2-(9,10-діоксо)антриметил, 5-добензосуберил, 1-піренілметил, 2-(трифторметил)-6-хромілметил, 2,4,6-триметилбензил, р-бромбензил, o-нітробензил, р-нітробензил, р-метоксибензил, 2,6-диметоксибензил, A-(метилсульфініл)бензил, 4-сульфобензил, піпероніл, 4-піколіл та р-Р-бензил.

Силільні ефіри

Приклади силільних ефірів включають триметилсиліл, триетилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, і-пропілдиметилсиліл, фенілдиметилсиліл та ди-трет-бутилметилсиліл.

Активовані Ефіри

Приклади активованих ефірів включають тіоли.

Змішані похідні

Приклади змішаних похідних включають оксазоли, 2-алкіл-1,3-оксазоліни, 4-алкіл-5-оксо-1,3-оксазолідини, 5-алкіл-4-оксо-1,3-діоксолани, орто ефіри, фенільну групу та комплекс пентаамінокобальту (III).

Ефіри станілу

Приклади ефірів станілу включають триетилстаніл та три-н-бутилстаніл.

С. Синтез

Винахід забезпечує способи одержання розкритих сполук відповідно до традиційних способів органічного синтезу, а також матриці або способів комбінаторного синтезу. Схеми від А до G описують запропоновані шляхи синтезу. Використовуючи ці Схеми, методику, наведені нижче, та приклади сполук 1-28, фахівець в даній галузі техніки зможе розробити аналогічні або подібні способи одержання сполук, що включені в межі винаходу. Ці способи представлені на переважних схемах синтезу, але вони не повинні тлумачитись, як обмеження обсягу винаходу.

Фахівець в даній галузі техніки визнає, що синтез сполук за даним винаходом може бути проведений за допомогою придбаних проміжних сполук або захищених проміжних сполук, описаних в будь-якій зі схем, розкритих в даній заявці. Фахівець в даній галузі техніки, крім того, визнає, що протягом будь-якого зі способів одержання сполук за даним винаходом, може бути необхідним та/або бажаним захистити чутливі або хімічно активні

групи на будь-якій з молекул, яких це стосується. Це може бути досягнуто за допомогою традиційних захисних груп, таких як описано в "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1991. Ці захисні групи можуть бути видалені на придатній стадії, використовуючи способи, відомі з рівня техніки.

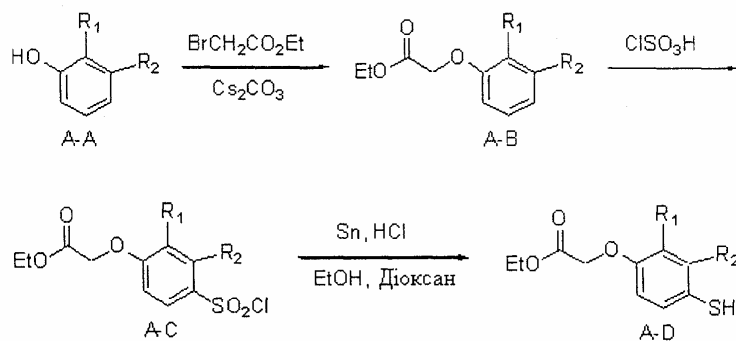
Якщо способи одержання сполук за даним винаходом дають суміш стереоізомерів, ці ізомери можуть бути розділені традиційними способами, такими як препаративна хроматографія. Сполуки можуть бути одержані у рацемічній формі, або індивідуальні енантіомери можуть бути одержані за допомогою або енантіоспецифічних синтезів, або розділенням. Сполуки, наприклад, можуть бути розділені на їх складові енантіомери за допомогою стандартних способів, таких як утворення діастереомерних пар шляхом утворення солі. Сполуки також можуть бути розділені шляхом утворення діастереомерних ефірів або амідів, з наступним хроматографічним розділенням та видаленням хіральної допоміжної речовини. Альтернативно, сполуки можуть бути розділені, використовуючи хіральну колонку ВЕРХ.

Приклади описаних шляхів синтезу включають Приклади 1-7. Сполуки, аналогічні цільовим сполукам цих прикладів, можуть бути одержані відповідно до подібних шляхів. Розкриті сполуки корисні в базовому дослідженні та як фармацевтичні агенти, як описано в наступному розділі.

Загальна інструкція

Переважний синтез Формули (I) продемонстрований на Схемах A-G.

Схема А. Синтез A-D

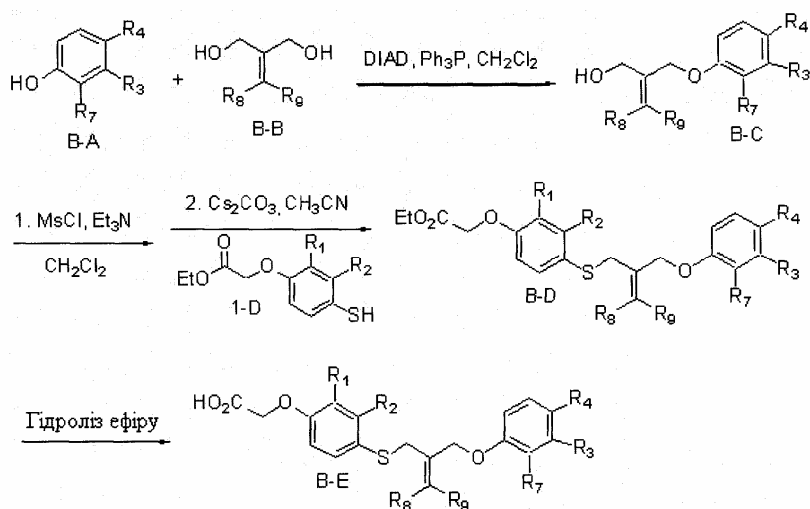


Відповідно до Схеми А, фенол А-А, різні варіанти якого комерційно доступні (як наприклад 3-метилфенол, 2-етилфенол, 2-пропілфенол, 2,3-диметилфенол, 2-хлорфенол, 2,3-дихлорфенол, 2-бромфенол та 2-амінофенол) алкілюють з утворенням етилового ефіру феноксіоцтової кислоти А-В з прийнятим ефіром галогеноцтової кислоти, таким як етиловий ефір бромцтової кислоти, в присутності відповідної основи, як наприклад Cs_2CO_3 , K_2CO_3 або NaNH , в прийнятному розчиннику, як наприклад CH_3CN або THF . Сульфування етилового ефіру феноксіоцтової кислоти А-В від-

повідним сульфівним агентом, таким як хлорсульфонова кислота, відбувається вибірково в пароположенні з одержанням етилового ефіру 4-хлорсульфонілфеноксіоцтової кислоти А-С. Перетворення сульфонілхлориду А-С в бензолтіол А-Д проводять, використовуючи метал, як відновник, такий як олово або цинк, в кислотному середовищі, такому як етанол або діоксан.

В Схемах В, D та E, R_8 і R_9 можуть бути вибрані з, наприклад, H, C_{1-8} алкілу, C_{2-8} алкенілу, фенілу, гало та ціано.

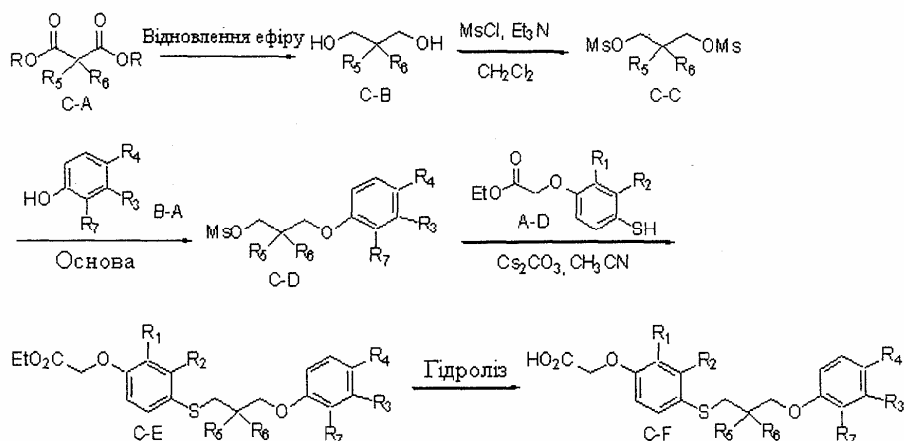
Схема В



На Схемі В, реакцію Мітсунобу 1,3-діолу В-В з фенолом В-А одержують спирт В-С, використовуючи триарилфосфін, такий як трифенілфосфін, та азодикарбонільний реагент, такий як діізопропіл азодикарбоксилат, в прийнятному розчиннику, такому як THF. Етиловий ефір феноксіоцтової кислоти В-Д отримують в дві стадії: (1) перетворення спирту В-С в мезилат при стандартних умовах, використовуючи метансульфоніл хлорид та триетиламін у відповідному розчиннику, такому як CH₂Cl₂, та (2) алкілювання бензолтіолу В-Д, одержаного вище відповідно до Схеми А, проміжною сполукою мезилату, використовуючи прийнятну основу, таку як Cs₂CO₃, K₂CO₃ або NaH, у відповідному розчиннику, такому як CH₃CN або THF, під азотом. При стандартних умовах омилення етиловий ефір феноксіоцтової кислоти В-Д перетворюють в кислоту В-Е під азотом. Переважні умови гідролізу включають використання NaOH, як основи, у водній системі зі спиртовим розчинником, такий як вода-метанол, або використання LiOH, як основи, в м'якій системі вода-THF.

На Схемі В, реакцію Мітсунобу 1,3-діолу В-В з фенолом В-А одержують спирт В-С, використовуючи триарилфосфін, такий як трифенілфосфін, та азодикарбонільний реагент, такий як діізопропіл азодикарбоксилат, в прийнятному розчиннику, такому як THF. Етиловий ефір феноксіоцтової кислоти В-Д отримують в дві стадії: (1) перетворення спирту В-С в мезилат при стандартних умовах, використовуючи метансульфоніл хлорид та триетиламін у відповідному розчиннику, такому як CH₂Cl₂, та (2) алкілювання бензолтіолу В-Д, одержаного вище відповідно до Схеми А, проміжною сполукою мезилату, використовуючи прийнятну основу, таку як Cs₂CO₃, K₂CO₃ або NaH, у відповідному розчиннику, такому як CH₃CN або THF, під азотом. При стандартних умовах омилення етиловий ефір феноксіоцтової кислоти В-Д перетворюють в кислоту В-Е під азотом. Переважні умови гідролізу включають використання NaOH, як основи, у водній системі зі спиртовим розчинником, такий як вода-метанол, або використання LiOH, як основи, в м'якій системі вода-THF.

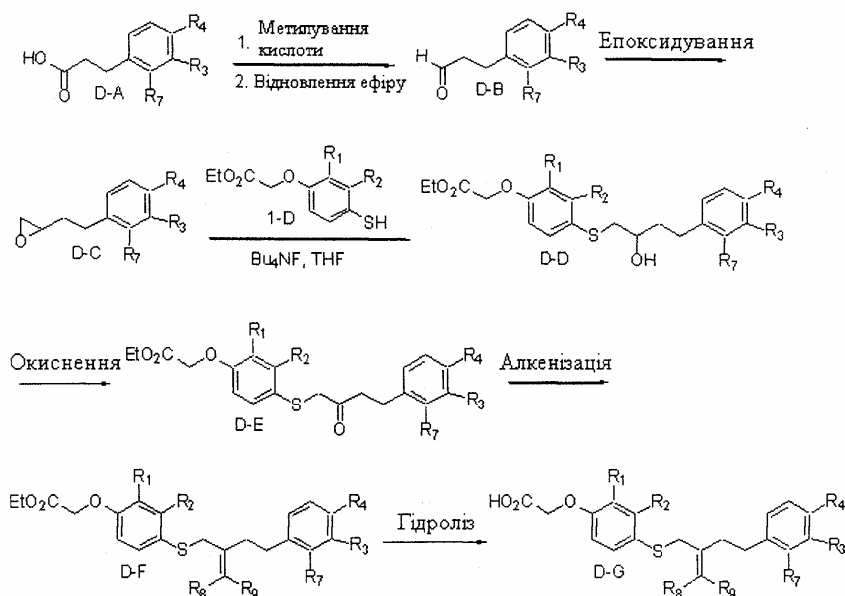
Схема С



На Схемі С, R₅ та R₆ заміщений малонат С-А відновлюють до пропан-1,3-діолу С-В, використовуючи прийнятний відновник, такий як алюмогідрид літію або гідрид діізобутиلالюмінію. Потім пропан-1,3-діол С-В перетворюють в димезилат С-С, використовуючи метансульфоніл хлорид та триетиламін у відповідному розчиннику, такому як CH₂Cl₂. С-С реагує з фенолом В-А в присутності прийнятної основи, такої як Cs₂CO₃, K₂CO₃ або NaH, у відповідному розчиннику, такому як CH₃CN або THF, одержуючи мезилат С-Д. Етиловий ефір феноксіоцтової кислоти С-Е одержують за допомогою алкілювання бензолтіолу А-Д, одержаного вище відповідно до Схеми А, мезилатом С-Д, використовуючи прийнятну основу, таку як Cs₂CO₃, K₂CO₃ або NaH у відповідному розчиннику, такому як CH₃CN або THF, під азотом. При стандартних умовах омилення етиловий ефір феноксіоцтової кислоти С-Е перетворюють в кислоту С-Ф під азотом. Переважні умови гідролізу включають використання NaOH, як основи, у водній системі зі спиртовим розчинником, такий як вода-метанол, або використання LiOH, як основи, в м'якій системі вода-THF.

На Схемі С, R₅ та R₆ заміщений малонат С-А відновлюють до пропан-1,3-діолу С-В, використовуючи прийнятний відновник, такий як алюмогідрид літію або гідрид діізобутиلالюмінію. Потім пропан-1,3-діол С-В перетворюють в димезилат С-С, використовуючи метансульфоніл хлорид та триетиламін у відповідному розчиннику, такому як CH₂Cl₂. С-С реагує з фенолом В-А в присутності прийнятної основи, такої як Cs₂CO₃, K₂CO₃ або NaH, у відповідному розчиннику, такому як CH₃CN або THF, одержуючи мезилат С-Д. Етиловий ефір феноксіоцтової кислоти С-Е одержують за допомогою алкілювання бензолтіолу А-Д, одержаного вище відповідно до Схеми А, мезилатом С-Д, використовуючи прийнятну основу, таку як Cs₂CO₃, K₂CO₃ або NaH у відповідному розчиннику, такому як CH₃CN або THF, під азотом. При стандартних умовах омилення етиловий ефір феноксіоцтової кислоти С-Е перетворюють в кислоту С-Ф під азотом. Переважні умови гідролізу включають використання NaOH, як основи, у водній системі зі спиртовим розчинником, такий як вода-метанол, або використання LiOH, як основи, в м'якій системі вода-THF.

Схема D



Відповідно до Схеми D, альдегід D-B може бути одержаний в дві стадії за допомогою метилування кислоти D-A, використовуючи (триметилсиліл)діазометан, як метилуючий агент, з наступним відновленням метилової ефірної проміжної сполуки прийнятним відновником, таким як гідрид діізобутилалюмінію. Альдегід D-B перетворюють в епоксид D-C за допомогою реакції з метилідом диметилсульфонію, який генерується *in situ* від обробки йодиду триметилсульфонію сильною основою, як наприклад DMSO аніон. Розкрит-

тя епоксидного кільця D-C бензолтіолом A-D в присутності каталітичної кількості фториду тетрабутиламонію надає спирт D-D, який окиснюють до кетону D-E при м'яких умовах окиснення, використовуючи оцтовий ангідрид і диметилсульфоксид. Окремі види алкенізації кетону D-E можуть бути проведені з одержанням алкену D-F. Наприклад, реакцією Вітіга та алкенізацією D-E реагентом Теббе цілком одержують D-F. Остаточ-но, омиленням етилового ефіру D-F при стандартних умовах одержують кислоту D-G.

Схема E

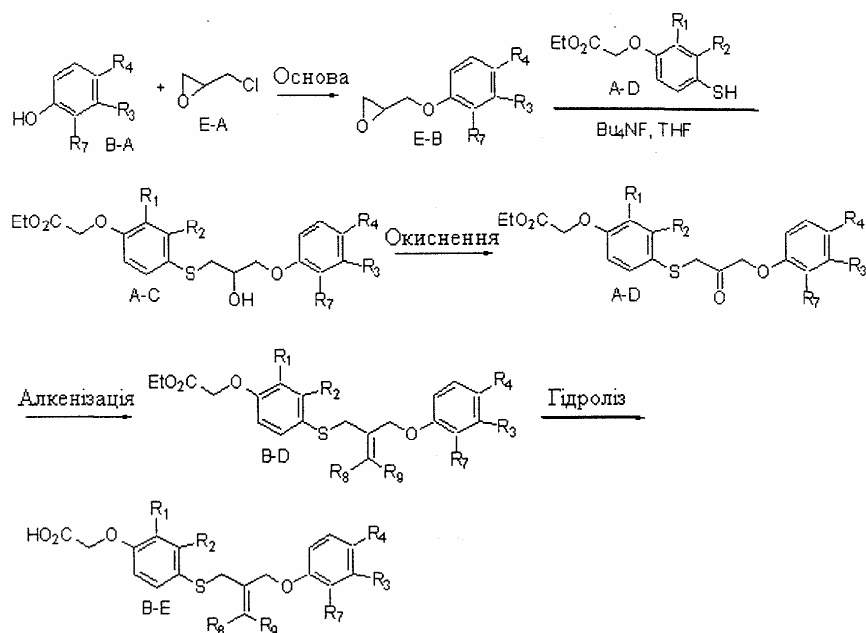


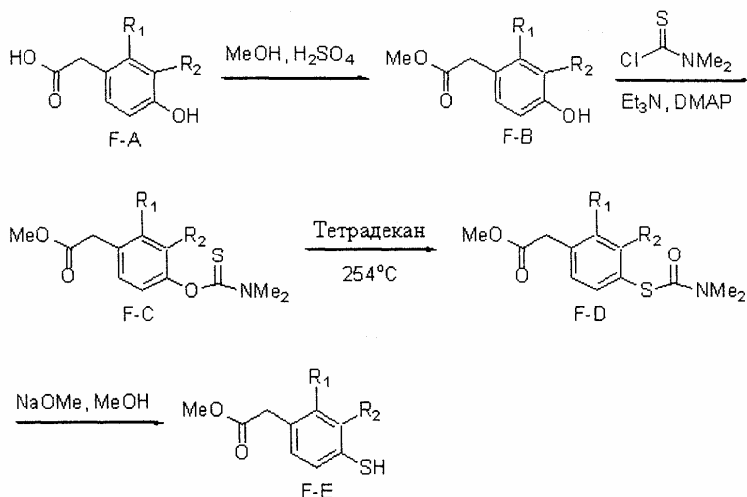
Схема E показує інший шлях одержання кислоти E-E, як наведено на Схемі B. На Схемі E, епоксид E-B одержують обробкою фенолу B-A

відповідною основою, такою як карбонат цезію, з наступним алкілуванням 2-хлорметил-оксираном E-A. Розкриття епоксидного кільця E-B бензолтіо-

лом A-D, одержаним на Схемі А вище, в присутності каталітичної кількості фториду тетрабутиламонію надає спирт E-C, який окиснюють до кетону E-D при м'яких умовах окиснення, використовуючи оцтовий ангідрид і диметил сульфоксид. Окремі види алкенізації кетону E-D можуть бути проведені

з одержанням алкену B-D. Наприклад, реакцією Вітига та алкенізацією E-D реагентом Теббе цілком одержують B-D. Остаточню, омиленням етилового ефіру B-D при стандартних умовах одержують кислоту B-E.

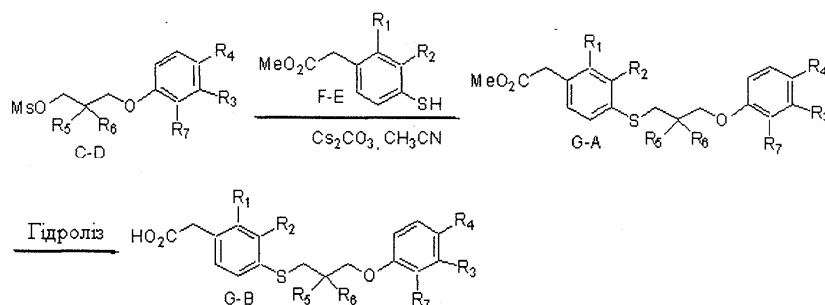
Схема F. Синтез F-E



Відповідно до Схеми F, (4-гідроксифеніл)оцтову кислоту F-A, різні варіанти якої комерційно доступні (як наприклад 3-бром-4-гідроксифеніл оцтова кислота, 3-хлор-4-гідроксифеніл оцтова кислота, 3-фтор-4-гідроксифеніл оцтова кислота, 4-гідрокси-3-метоксифеніл оцтова кислота та 4-гідрокси-3-нітрофеніл оцтова кислота), метилують з одержанням метилового ефіру (4-гідроксифеніл) оцтової кислоти F-B в метанолі в присутності каталітичної кількості прийнятної кислоти, такої як сірчана кислота або соляна кислота. Фенол F-B перетворюють в метиловий ефір (4-

диметилтіокарбамоїлсульфанилфеніл) оцтової кислоти F-C реакцією з диметилтіокарбамоїл хлоридом в присутності деяких відповідних основ, таких як триетиламін та 4-(диметиламіно)піридин. При високій температурі, переважно в діапазоні від 250 до 300°C, F-C перегруповують в метиловий ефір (4-диметилкарбамоїлсульфанилфеніл) оцтової кислоти F-D у висококиплячому розчиннику, такому як тетрадекан. Обробкою прийнятною основою, такою як метоксид натрію, F-D перетворюють в метиловий ефір (4-меркаптофеніл) оцтової кислоти F-E.

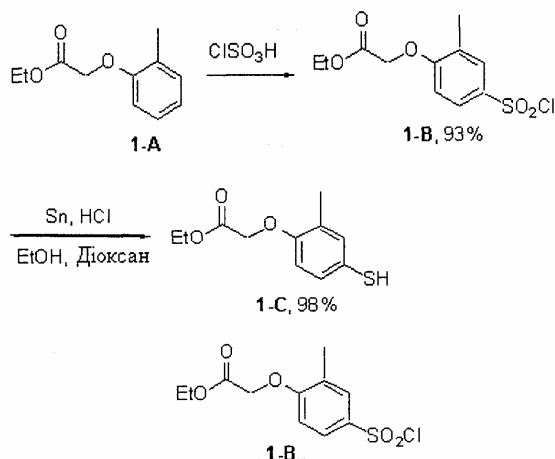
Схема G



На Схемі G, метиловий ефір оцтової кислоти G-A одержують алкілюванням бензолтіолу F-E, одержаного вище відповідно до Схеми F, мезилатом C-D, використовуючи прийнятну основу, таку

як Cs₂CO₃, K₂CO₃ або NaNH₂ у відповідному розчиннику, такому як CH₃CN або THF під азотом. При стандартних умовах омилення метиловий ефір G-A гідролізують до кислоти G-B.

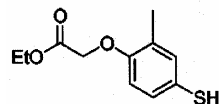
Приклади
Приклад I
Схема 1



Етиловий ефір (4-Хлорсульфоніл-2-метил-фенокси)-оцтової кислоти

До колби, що містить хлорсульфонову кислоту (15,0мл, 226ммоль) при 4°C, повільно додавали етил (2-метилфенокси)ацетат 1-A (10,0г, 51,6ммоль). Суміш перемішували при 4°C протягом 30хв та при кімнатній температурі протягом 2 годин та потім виливали у крижану воду. Осаджену білу тверду речовину фільтрували, промивали

водою та сушили під вакуумом протягом ночі, одержуючи 14,0г (93%) 1-B у вигляді білої твердої речовини; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,87-7,84 (m, 2H), 6,80 (d, $J=9,5\text{Гц}$, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,29 (q, $J=7,1\text{Гц}$, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,31 (t, $J=7,1\text{Гц}$, 3H); MS (ES) m/z : 315 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

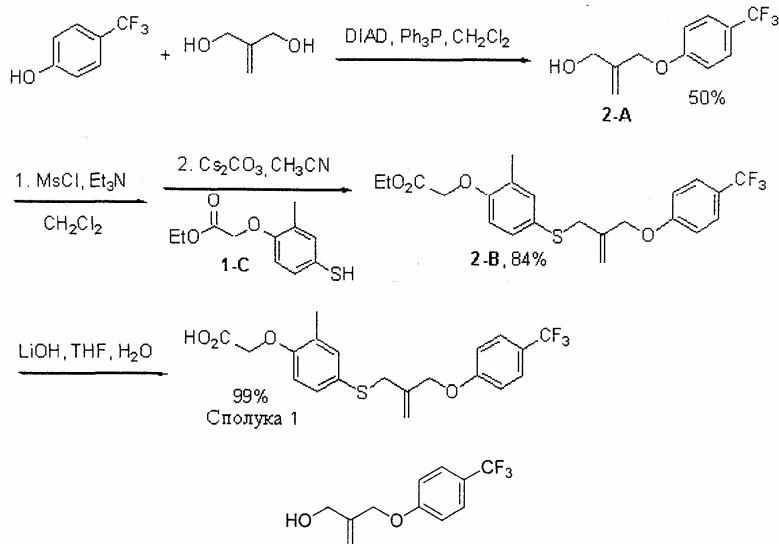


1-C

Етиловий ефір (4-меркапто-2-метил-фенокси)-оцтової кислоти

До розчину 1-B (4,70г, 16,1ммоль) в EtOH (20мл) додавали розчин 4,0 М HCl в діоксані (20мл), з наступним додаванням частинами 100 меш порошкоподібного олова (9,80г, 82,6ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин, виливали в CH_2Cl_2 /лід (100мл) та фільтрували. Фільтрат відділяли та водний шар екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази промивали водою, сушили та концентрували, одержуючи 3,56г (98%) 1-C у вигляді жовтого масла; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,14-7,03 (m, 2H), 6,59 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,25 (q, $J=7,1\text{Гц}$, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,29 (t, $J=7,1\text{Гц}$, 3H).

Схема 2



2-(4-Трифторметил-феноксиметил)-проп-2-ен-1-ол

До суміші 4-трифторметилфенолу (49,0г, 302ммоль), 2-метил-1,3-пропандіолу (40,0г, 454ммоль) та діізопропіл азодикарбоксилату (67,4г, 333ммоль) в CH_2Cl_2 (400мл) при 0°C по краплям додавали розчин трифенілфосфіну (87,2г, 333ммоль) в CH_2Cl_2 (400мл). Потім суміш

перемішували при 0°C та потім залишали нагріватися до кімнатної температури протягом ночі, CH_2Cl_2 випарювали під зниженим тиском. До залишку додавали Et_2O та гексан, та суміш охолоджували до 0°C. Осаджену тверду речовину фільтрували, та фільтрат концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc /гексан: 1/4), одержуючи 35,2г (50%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ

CCOC(=O)Oc1ccc(cc1)SCC(=C)COc2ccc(cc2)C(F)(F)F

Суміш одержаного вище неочищеного продукту, етилового ефіру (4-меркапто-2-метилфенокси)оцтової кислоти 1-С (21,2г, 93,8ммоль), та Cs_2CO_3 (76,2г, 234ммоль) в CH_3CN (290мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 години. Додавали воду та суміш екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні шари сушили, концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc/гексан: 1/10), одержуючи 28,8г (84%) 2-В; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,53 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (dd, J=8,4, 2,2Гц, 1H), 6,96 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,59 (d, J=8,4Гц, 1H), 5,13 (d, J=0,9Гц,

CC(=C)SC1=CC=C(C=C1)COC(=O)O

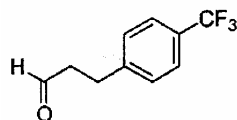
Приклад II

4-A $\xrightarrow[\text{MeOH, Et}_2\text{O}]{\text{TMSCHN}_2}$ 4-B, 98% $\xrightarrow{\text{DIBAL-H, CH}_2\text{Cl}_2}$ 1-C $\xrightarrow{\text{TBAF, THF}}$ 4-D, 68% $\xrightarrow[\text{DMSO, THF}]{\text{Me}_3\text{SiI, NaH}}$ 4-E, 49% $\xrightarrow{\text{Ac}_2\text{O, DMSO}}$ 4-F, 75% $\xrightarrow{\text{Reagent Te66e}}$ 4-G, 19% $\xrightarrow[\text{THF, H}_2\text{O}]{\text{LiOH}}$ 4-B, 85%

4-B (85% yield) is labeled as **Сполука 2**.

Метилловий ефір 3-(4-трифторметил-феніл)-пропіонової кислоти

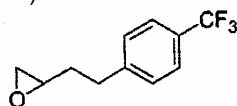
До розчину 4-A (1,00г, 4,59ммоль) в Et₂O (20мл) та MeOH (10мл) додавали 1,0М (триметил-силіл)діазометан (9,16мл, 9,16ммоль) в гексані. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години розчинники видаляли під зниженим тиском. Залишок розчиняли в Et₂O, промивали насиченим NaHCO₃ та сольовим розчином, сушили та концентрували, одержуючи 1,04г (98%) 4-B; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,54 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,31 (d, J=8,1Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,01 (t, J=7,7Гц, 2H), 2,65 (t, J=7,7Гц, 2H); MS (ES) m/z: 255 (M+Na⁺).



4-C

3-(4-Трифторметил-феніл)-пропіональдегід

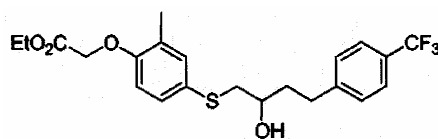
До розчину 4-B (1,10г, 4,74ммоль) в CH₂Cl₂ (20мл) при -78°C додавали 1,0М гідрід діізобутилалюмінію (4,74мл, 4,74ммоль). Суміш перемішували при -78°C протягом 10хв та гасили 10% HCl в MeOH (5мл). Після нагрівання до кімнатної температури суміш фільтрували та фільтрат концентрували та хроматографували на колонці, одержуючи 796мг (83%) 4-C; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 9,82 (d, J=1,0Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,31 (d, J=8,0Гц, 2H), 3,01 (t, J=7,4Гц, 2H), 2,82 (t, J=7,3Гц, 2H).



4-D

2-[2-(4-Трифторметил-феніл)-етил]-оксиран

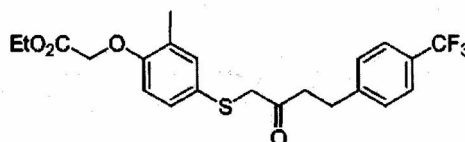
Суміш NaH (52мг, 1,3ммоль; 60% в мінеральному маслі) в DMSO (15мл) нагрівали при 70°C протягом 30хв та залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Після розбавлення THF (10мл) до суміші при 0°C повільно додавали розчин йодиду триметилсульфонію (306мг, 1,50ммоль) в DMSO (10мл). Після перемішування протягом 10хв при 0°C додавали розчин 4-C (202мг, 1,00ммоль) в THF (10мл). Перемішування продовжували протягом 1 години при 0°C та суміш розбавляли водою та екстрагували Et₂O. Екстракти сушили, концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc/гексан: 1/7), одержуючи 147мг (68 %) 4-D; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,54 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,31 (d, J=8,0Гц, 2H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,88-2,78 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,47 (dd, J=4,9, 2,7Гц, 1H), 1,98-1,73 (m, 2H).



4-E

Етиловий ефір {4-[2-гідрокси-4-(4-трифторметил-феніл)-бутилсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтової кислоти

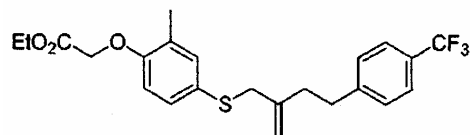
Суміш 4-D (251мг, 1,16ммоль), етилового ефіру (4-меркапто-2-метилфенокси)оцтової кислоти 1-C (394мг, 1,74ммоль) та фториду тетрабутиламонію (0,12мл, 0,12ммоль; 1,0М в THF) в THF (5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (EtOAc/гексан: 1/5), одержуючи 250мг (49%) 4-E; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,51 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,26 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,23 (d, J=2,1Гц, 1H), 7,18 (dd, J=8,4, 2,3Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,26 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,01 (dd, J=13,6, 3,4Гц, 1H), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,79-2,66 (m, 2H), 2,56 (brs, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,30 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 465 (M+Na⁺).



4-F

Етиловий ефір {2-метил-4-[2-оксо-4-(4-трифторметил-феніл)-бутилсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти

Суміш 4-E (370мг, 0,837ммоль) в Ac₂O (2,5мл) та DMSO (4мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, розбавляли водою та екстрагували Et₂O. Екстракти сушили, концентрували та очищали за допомогою колоночної хроматографії, одержуючи 278мг (75 %) 4-F; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,51 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,26 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,15 (d, J=1,7Гц, 1H), 7,04 (dd, J=8,5, 2,3Гц, 1H), 6,57 (d, J=8,5Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,26 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,92 (s, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 463 (M+Na⁺).

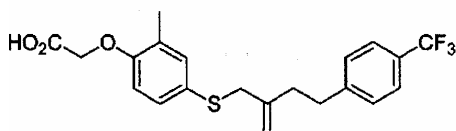


4-G

Етиловий ефір (2-метил-4-[2-[2-(4-трифторметил-феніл)-етил]-алілсульфаніл]-фенокси)-оцтової кислоти

До розчину 4-F (53мг, 0,12ммоль) в THF (1мл) при -78°C повільно додавали 0,5М реагент Теббе (0,24мл, 0,12ммоль) в толуолі. Суміш поступово нагрівали до 0°C, перемішували при тій же температурі протягом 4,5 годин, розбавляли насиченим NaHCO₃ та екстрагували Et₂O. Об'єднані органічні шари сушили, концентрували та хроматографували.

ли на колонці (EtOAc/гексан: 1/10), одержуючи 10мг (19%) 4-Г; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,53 (d, $J=8,1\text{Гц}$, 2H), 7,29 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 2H), 7,18 (d, $J=1,9\text{Гц}$, 1H), 7,12 (dd, $J=8,4, 2,2\text{Гц}$, 1H), 6,60 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,26 (q, $J=7,1\text{Гц}$, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,82 (t, $J=8,0\text{Гц}$, 2H), 2,50 (t, $J=8,0\text{Гц}$, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,28 (t, $J=7,1\text{Гц}$, 3H); MS (ES) m/z : 461 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

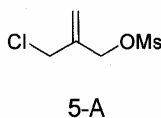
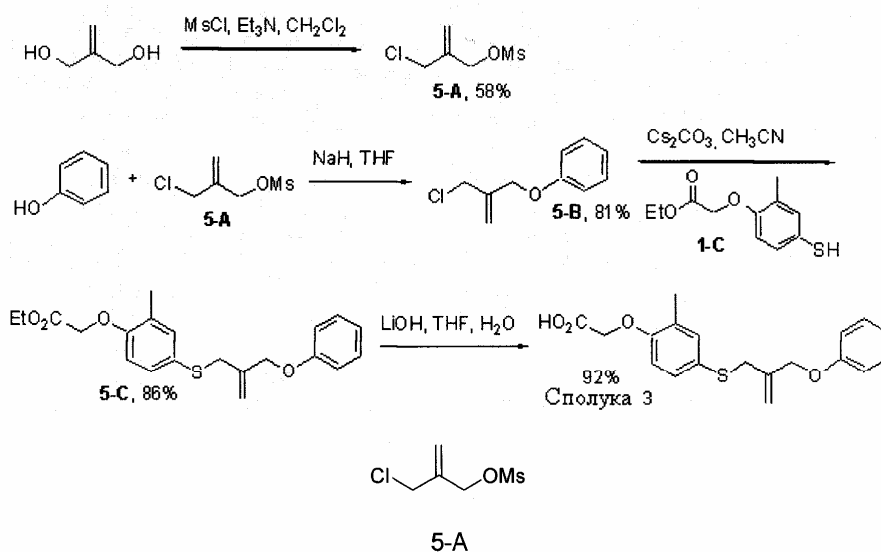


Сполука 2
(2-Метил-4-{2-[2-(4-трифторметил-феніл)-етил]-алілсульфаніл}-фенокси)-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2 одержували Сполуку 2 (85%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 2H), 7,25 (d, $J=7,7\text{Гц}$, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,06 (d, $J=7,5\text{Гц}$, 1H), 6,56 (d, $J=6,8\text{Гц}$, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,79 (t, $J=8,0\text{Гц}$, 2H), 2,47 (t, $J=8,0\text{Гц}$, 2H), 2,15 (s, 3H); MS (ES) m/z : 433 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

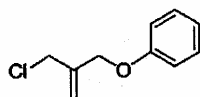
Приклад III

Схема 5



2-Хлорметил-аліловий ефір метансульфонової кислоти

До розчину 2-метилпропан-1,3-діолу (257мг, 2,92ммоль) в CH_2Cl_2 (4мл) та CH_3CN (4мл) при 0°C додавали Et_3N (1,76мл, 12,6ммоль) та метансульфоніл хлорид (1,01г, 8,79ммоль). Далі суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин та потім залишали нагріватися до кімнатної температури протягом ночі, додавали насичений NaHCO_3 . Органічний шар відокремлювали та водний шар екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази сушили, концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc/гексан: 1/3), одержуючи 313мг (58%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 5,47 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,06 (s, 3H); MS (ES) m/z : 207 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

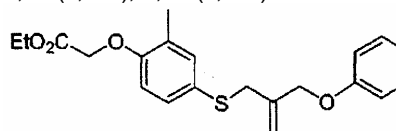


5-B

(2-Хлорметил-алілокси)-бензол

До суспензії NaH (40мг, 1,0ммоль; 60% в мінеральному маслі) в THF (2мл) додавали розчин фенолу (94 мг, 1,0ммоль) в THF (1мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом

15хв суміш поміщали в розчин 2-хлорметилалілового ефіру метансульфонової кислоти (185мг, 1,00ммоль) в THF (2мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім нагрівали при 40°C протягом ночі, розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Екстракти сушили, концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc/гексан: 1/9), одержуючи 148мг (81%) 5-B; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,30-7,27 (m, 2H), 6,97-6,91 (m, 3H), 5,35 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,16 (s, 2H).



5-C

Етиловий ефір [2-метил-4-(2-феноксиметил-алілсульфаніл)-фенокси]-оцтової кислоти

Загальна методика 3 утворення тіоефіру:

Суміш 5-B (96мг, 0,53ммоль), етилового ефіру (4-меркапто-2-метил-фенокси)оцтової кислоти 1-C (145мг, 0,642ммоль) та Cs_2CO_3 (417мг, 1,28ммоль) в CH_3CN (3мл) перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі. Додавали воду та суміш екстрагували Et_2O . Об'єднані органічні шари

COc1ccc(cc1)OCC(=O)OCCSCC(C)=CCc2ccc(C)cc2

Приклад IV

HOCH2C(=CH2)CH2OH
 $\xrightarrow[\text{DIAO, Ph}_3\text{P, CH}_2\text{Cl}_2]{\text{HO-C}_6\text{H}_4\text{-OCF}_3}$
HOCH2C(=CH2)CH2OC6H4OCF3
51%, 6-A
 $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{\text{MsCl, Et}_3\text{N}}$

EtOOCCH2OC6H3(SH)CH3
 $\xrightarrow[\text{Cs}_2\text{CO}_3, \text{CH}_3\text{CN}]{\text{1-C}}$
EtOOCCH2OC6H3(S-CH2C(=CH2)CH2OC6H4OCF3)CH3
30%, 6-B

EtOOCCH2OC6H3(S-CH2C(=CH2)CH2OC6H4OCF3)CH3
 $\xrightarrow[\text{THF, H}_2\text{O}]{\text{LiOH}}$
HOOCCH2OC6H3(S-CH2C(=CH2)CH2OC6H4OCF3)CH3
90%
 Сполука 4

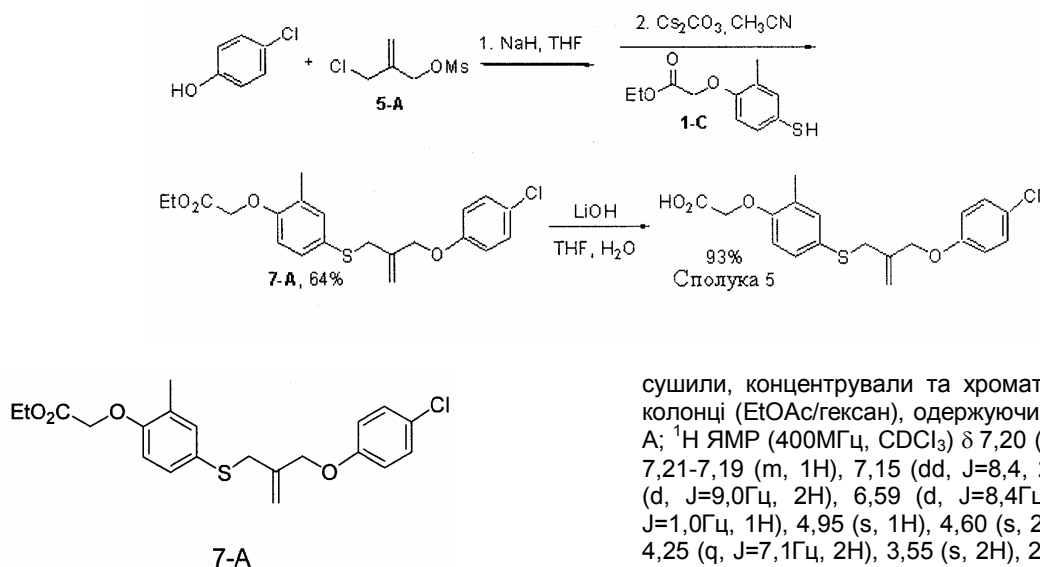
HOCH2C(=CH2)CH2OC6H4OCF3

6-A

CCOC(=O)COc1ccc(C)cc1SCC(=C)COc2ccc(OC(F)(F)F)cc2CC1=CC=C(C=C1)SC(C=C)COc2ccc(OC(F)(F)F)cc2

Приклад V

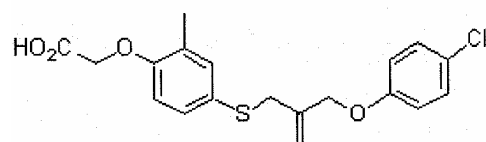
Схема 7



Етиловий ефір {4-[2-(4-хлор-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтової кислоти
Загальна методика 4 утворення як ефіру, так і тіоефіру:

До суспензії NaH (28мг, 0,70ммоль; 60% в мінеральному маслі) в THF (1мл) додавали розчин 4-хлорфенолу (89мг, 0,69ммоль) в THF (1мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30хв додавали розчин 2-хлорметилалілового ефіру метансульфонової кислоти (128мг, 0,693ммоль) в THF (1мл) та суміш нагрівали при 50°C протягом ночі. До суміші етилового ефіру (4-меркапто-2-метилфенокси)оцтової кислоти 1-С (204 мг, 0,901ммоль) послідовно додавали CS_2CO_3 (450мг, 1,38ммоль) та CH_3CN (5мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували Et_2O . Органічну фазу

сушили, концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc /гексан), одержуючи 180мг (64%) 7-А; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,20 (d, $J=8,9\text{Гц}$, 2H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,15 (dd, $J=8,4$, 2,2Гц, 1H), 6,82 (d, $J=9,0\text{Гц}$, 2H), 6,59 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 5,11 (d, $J=1,0\text{Гц}$, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,25 (q, $J=7,1\text{Гц}$, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,28 (t, $J=7,1\text{Гц}$, 3H); MS (ES) m/z : 429 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



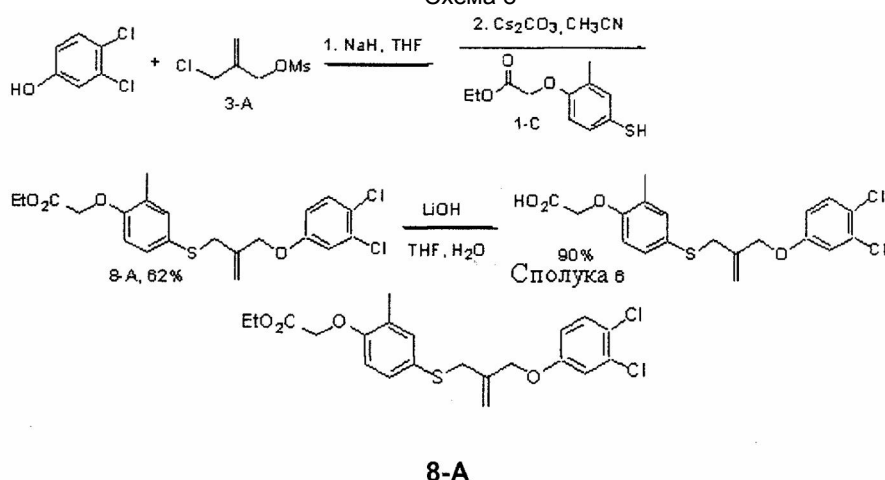
Сполука 5

{4-[2-(4-Хлор-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2 одержували Сполуку 5 (93%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,22-7,20 (m, 1H), 7,20 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 7,16 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 6,82 (d, $J=8,9\text{Гц}$, 2H), 6,61 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,23 (s, 3H); MS (ES) m/z : 401 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Приклад VI

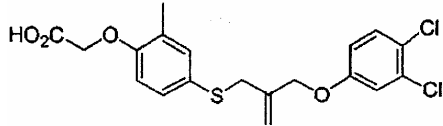
Схема 8



Етиловий ефір {4-[2-(3,4-дихлор-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтової кислоти

Слідуючи загальній методиці 4 одержували (62%) 8-А; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,28 (d, $J=8,9\text{Гц}$, 1H), 7,20 (d, $J=2,0\text{Гц}$, 1H), 7,15 (dd, $J=8,4$,

2,2Гц, 1H), 6,99 (d, J=2,9Гц, 1H), 6,74 (dd, J=8,9, 2,9Гц, 1H), 6,59 (d, J=8,4Гц, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,28 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 463 (M+Na⁺).

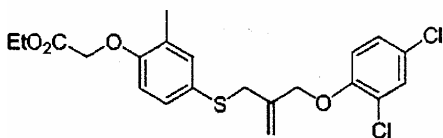


Сполука 6

{4-[2-(3,4-Дихлор-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2 одержували Сполуку 6 (90%); ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,28 (d, J=8,9Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (dd, J=8,4, 1,9Гц, 1H), 6,98 (d, J=2,8Гц, 1H), 6,73 (dd, J=8,9, 2,9Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,4Гц, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,22 (s, 3H); MS (ES) m/z: 435 (M+Na⁺).

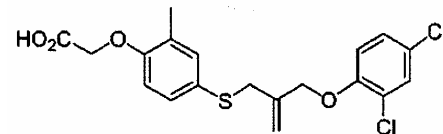
Приклад VII



9-A

Етиловий ефір {4-[2-(2,4-дихлор-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтової кислоти

Слідуючи загальній методиці 4 одержували зазначену у заголовку сполуку 9-A (56%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,34 (d, J=2,5Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,13 (dd, J=8,6, 2,4Гц, 1H), 6,81 (d, J=8,8Гц, 1H), 6,58 (d, J=8,4Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,28 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 463 (M+Na⁺). Анал. Розраховано для C₂₁H₂₂Cl₂O₄S: C, 57,15; H, 5,02. Знайдено: C, 57,52; H, 4,92.

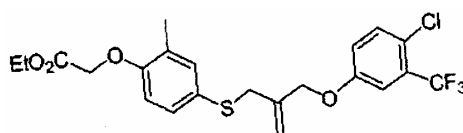


Сполука 7

{4-[2-(2,4-Дихлор-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2 одержували Сполуку 7 (91%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,35 (d, J=2,5Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,81 (d, J=8,8Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,4Гц, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,23 (s, 3H); MS (ES) m/z: 435 (M+Na⁺).

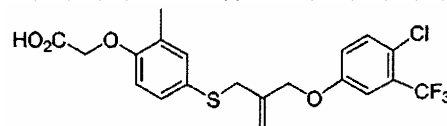
Приклад VIII



10-A

Етиловий ефір {4-[2-(4-хлор-3-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтової кислоти

Слідуючи загальній методиці 4 одержували зазначену у заголовку сполуку 10-A (83%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,36 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,21 (d, J=3,0Гц, 1H), 7,20 (d, J=8,0Гц, 1H), 7,15 (dd, J=8,4, 2,1Гц, 1H), 6,97 (dd, J=8,8, 2,9Гц, 1H), 6,59 (d, J=8,4Гц, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,28 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 497 (M+Na⁺). Анал. Розраховано для C₂₂H₂₂ClF₃O₄S: C, 55,64; H, 4,67. Знайдено: C, 55,76; H, 4,52.

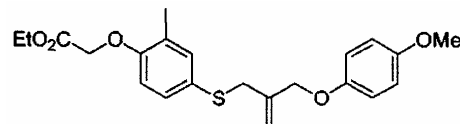


Сполука 8

{4-[2-(4-Хлор-3-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2 одержували Сполуку 8 (86%); ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,35 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (dd, J=8,5, 2,1Гц, 1H), 6,96 (dd, J=8,8, 3,0Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,4Гц, 1H), 5,12 (d, J=0,9Гц, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,23 (s, 3H); MS (ES) m/z: 469 (M+Na⁺).

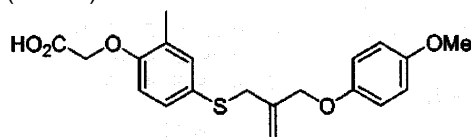
Приклад IX



11-A

Етиловий ефір {4-[2-(4-метокси-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтової кислоти

Слідуючи загальній методиці 4 одержували зазначену у заголовку сполуку 11-A (60%); ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,19 (d, J=1,8Гц, 1H), 7,14 (dd, J=8,4, 2,2Гц, 1H), 6,85-6,77 (m, 4H), 6,58 (d, J=8,4Гц, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,23 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,26 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 425 (M+Na⁺).



Сполука 9

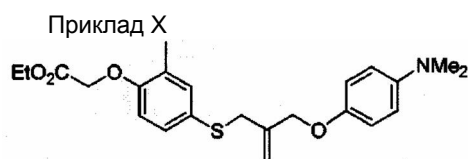
{4-[2-(4-Метокси-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2 одержували Сполуку 9 (90%); MS (ES) m/z: 397 (M+Na⁺).

55

87468

56

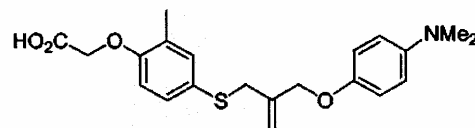


12-A

Етиловий ефір {4-[2-(4-диметиламіно-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтової кислоти

Слідуючи загальній методиці 4 одержували зазначену у заголовку сполуку 12-A (80%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,20 (s, 1H), 7,16 (dd, J=8,4, 2,2Гц, 1H), 6,73 (d, J=9,0Гц, 2H), 6,60 (d, J=8,4Гц, 1H), 6,85 (d, J=9,1Гц, 2H), 5,13 (d, J=1,1Гц, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,87 (s, 6H), 2,24 (s, 3H),

1,29 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 416 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

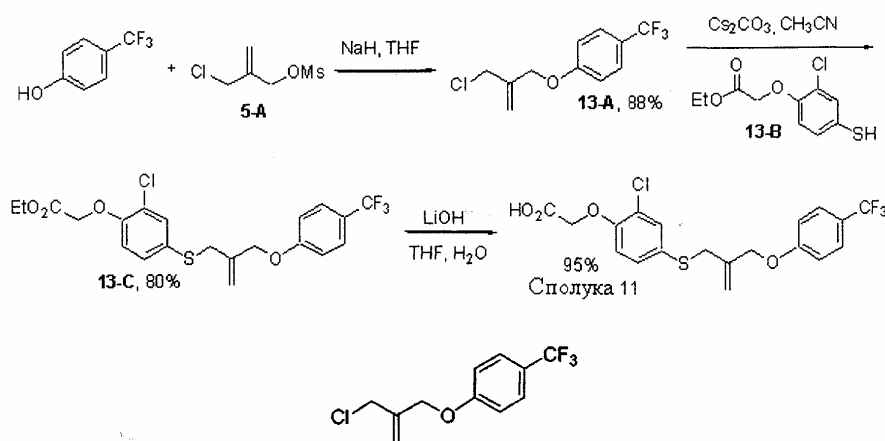


Сполука 10

{4-[2-(4-Диметиламіно-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2 одержували Сполуку 10 (85%); ^1H ЯМР (400МГц, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7,17 (s, 1H), 7,15 (dd, J=8,5, 2,1Гц, 1H), 6,92 (d, J=9,1Гц, 2H), 6,82 (d, J=9,2Гц, 2H), 6,69 (d, J=8,4Гц, 1H), 5,04 (d, J=1,3Гц, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,88 (s, 6H), 2,18 (s, 3H); MS (ES) m/z: 388 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад XI

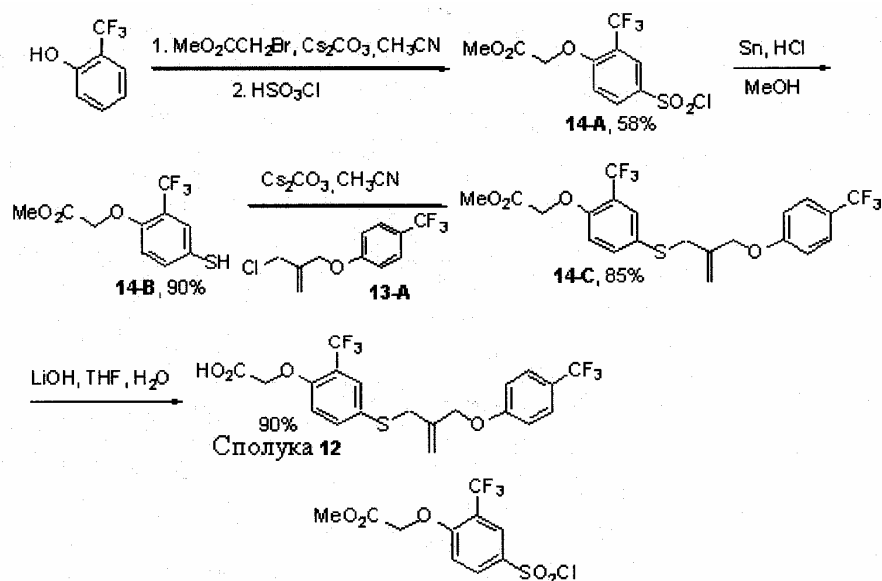


13-A

1-(2-Хлорметил-алілокси)-4-трифторметил-бензол

До суспензії NaH (60мг, 1,5ммоль; 60% в мінеральному маслі) в THF (2мл) додавали розчин 4-трифторметилфенолу (162мг, 1,00ммоль) в THF (1мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 15хв суміш поміщали в розчин 2-хлорметилалілового ефіру метансульфонової кислоти 5-A (185мг, 1,00ммоль) в THF (3мл) при 0°C

Суміш нагрівали при 60-70°C протягом 3 годин та при 40-50°C протягом ночі, розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Екстракти сушили, концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc/гексан: 1/10), одержуючи 221мг (88%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,55 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,00 (d, J=8,6Гц, 2H), 5,42 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,19 (s, 2H).

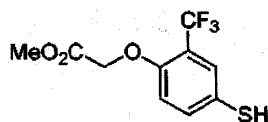


14-A

Метилловий ефір (4-хлорсульфоніл-2-трифторметил-фенокси)-оцтової кислоти

Суміш 2-трифторметилфенолу (4,66г, 28,8ммоль), метилового ефіру бромоцтової кислоти (4,01г, 26,2ммоль) та Cs_2CO_3 (18,8г, 57,6ммоль) в CH_3CN (50мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували та промивали CH_3CN . Фільтрат концентрували, залишок розчиняли в Et_2O та промивали 1N NaOH (x 3) та H_2O (x 2). Органічну фазу сушили та концентрували, одержуючи 5,87г (87%) алкілованого продукту, метилового ефіру (2-трифторметилфенокси)оцтової кислоти.

До колби, що містить хлорсульфонову кислоту (5,93г, 50,9ммоль) при 0°C , повільно додавали одержану вище сполуку (2,65г, 11,3ммоль). Після того, як одержаний розчин перемішували при 0°C протягом 30хв та при кімнатній температурі протягом 2 годин, його виливали на лід з перемішуванням. Осаджену тверду речовину фільтрували, розчиняли в CH_2Cl_2 , промивали сольовим розчином, сушили та концентрували, одержуючи 2,50г (66%) 14-A; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 8,28 (d, $J=2,3\text{Гц}$, 1H), 8,17 (dd, $J=9,0, 2,4\text{Гц}$, 1H), 7,04 (d, $J=9,0\text{Гц}$, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,84 (s, 3H); MS (ES) m/z: 355 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

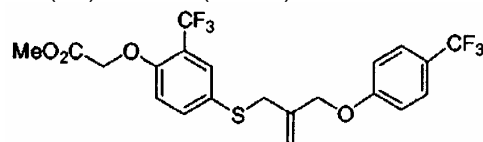


14-B

Метилловий ефір (4-меркапто-2-трифторметил-фенокси)-оцтової кислоти

До розчину 14-A (2,30г, 6,91ммоль) в MeOH (12мл) додавали розчин 4M HCl в діоксані (12мл, 48ммоль), з наступним додаванням частинами порошкоподібного олова (4,10г, 34,5ммоль). Оде-

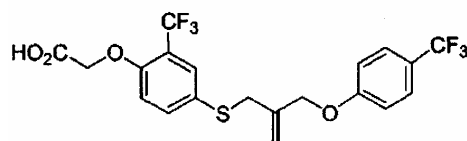
ржану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин, виливали в лід/ CH_2Cl_2 . Водний шар відокремлювали та екстрагували CH_2Cl_2 . Органічні екстракти сушили та концентрували, одержуючи 14-B; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 8,28 (d, $J=2,3\text{Гц}$, 1H), 7,41 (dd, $J=8,6, 2,3\text{Гц}$, 1H), 6,78 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,47 (s, 1H); MS (ES) m/z: 289 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



14-C

Метилловий ефір {2-трифторметил-4-[2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти

Замінюючи етиловий ефір (4-меркапто-2-метил-фенокси)оцтової кислоти 1-C на метилловий ефір (4-меркапто-2-трифторметил-фенокси)оцтової кислоти 14-B та слідуючи загальній методиці 3, одержували 14-C (85%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,63 (d, $J=2,2\text{Гц}$, 1H), 7,53 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 7,47 (dd, $J=8,6, 2,2\text{Гц}$, 1H), 6,96 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 6,77 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,61 (s, 2H); MS (ES) m/z: 503 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



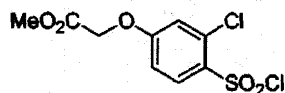
Сполука 12

{2-Трифторметил-4-[2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-фенокси}-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2 одержували

Сполуку 12 (90%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,63 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,48 (dd, $J=8,6$, 2,2Гц, 1H), 6,95 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,80 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,61 (s, 2H); MS (ES) m/z : 489 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Анал. Розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{O}_4\text{S}$: C, 52,72; H, 3,73. Знайдено: C, 52,53; H, 3,52.

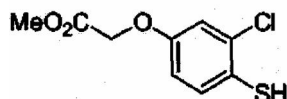
Приклад XIII



15-A

Метилловий ефір (3-хлор-4-хлорсульфоніл-феноксі)-оцтової кислоти

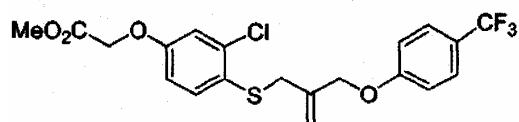
Слідуючи такій же методиці, як при одержанні 14-A, одержували 15-A (75%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 8,09 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,92 (dd, $J=9,1$, 2,6Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,84 (s, 3H); MS (ES) m/z : 321 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



15-B

Метилловий ефір (3-хлор-4-меркапто-феноксі)-оцтової кислоти

Слідуючи такій же методиці, як при одержанні 14-B, одержували зазначену у заголовку сполуку 15-B (94%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,27 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,97 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,74 (dd, $J=8,7$, 2,7Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (d, $J=5,6$ Гц, 1H); MS (ES) m/z : 231 ($\text{M}-\text{H}^+$).

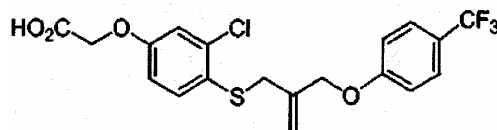


15-C

Метилловий ефір {3-хлор-4-[2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-феноксі}-оцтової кислоти

Замінюючи етиловий ефір (4-меркапто-2-метил-феноксі)оцтової кислоти 1-С на метилловий ефір (3-хлор-4-меркапто-феноксі)оцтової кислоти 15-B та слідуючи загальній методиці 3, одержували зазначену у заголовку сполуку 15-C (88%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,53 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,98-6,95 (m, 3H), 6,73 (dd, $J=8,7$, 2,8Гц, 1H), 5,14 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 5,00 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,62 (s, 2H); MS (ES) m/z : 469 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Анал. Розраховано

для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 53,76; H, 4,06. Знайдено: C, 54,05; H, 3,78.

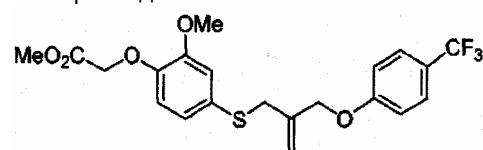


Сполука 13

{3-Хлор-4-[2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-феноксі}-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2 одержували Сполуку 13 (95%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,99-6,94 (m, 3H), 6,74 (dd, $J=8,7$, 2,6Гц, 1H), 5,15 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,62 (s, 2H); MS (ES) m/z : 455 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

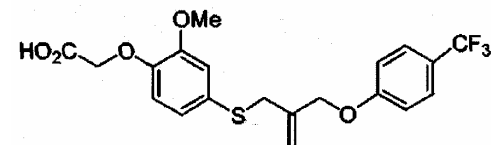
Приклад XIV



16-A

Метилловий ефір {2-метокси-4-[2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-феноксі}-оцтової кислоти

Слідуючи загальній методиці 3, одержували зазначену у заголовку сполуку 16-A (87%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,53 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,03 (dd, $J=8,4$, 2,1Гц, 1H), 6,97 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,91 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,13 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,65 (s, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,55 (s, 2H); MS (ES) m/z : 465 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



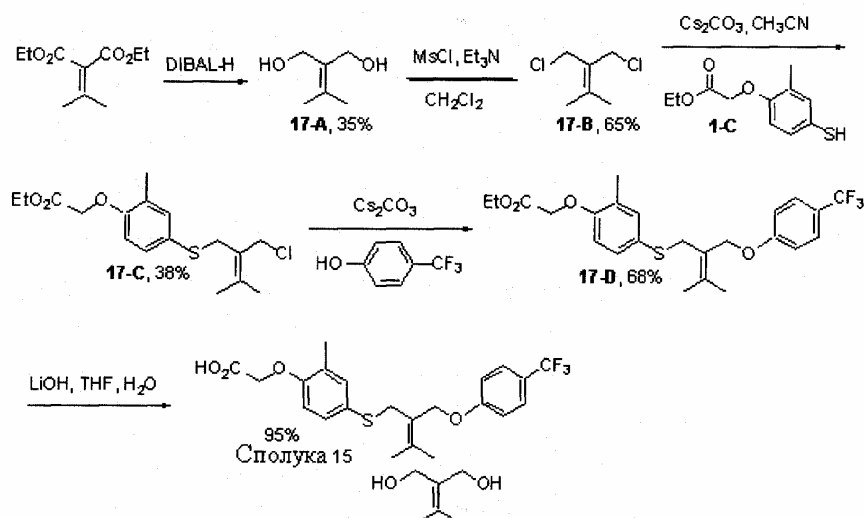
Сполука 14

{2-Метокси-4-[2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-феноксі}-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2, одержували Сполуку 14 (94%); ^1H ЯМР (300МГц, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7,54 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,04 (d, $J=8,6$, 2H), 7,03-6,99 (m, 2H), 6,88 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,60 (s, 2H); MS (ES) m/z : 451 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Приклад XV

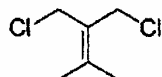
Схема 17



17-A

2-Ізопропіліден-пропан-1,3-діол

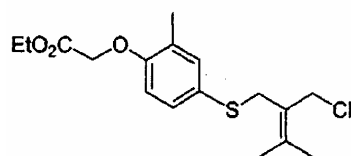
До розчину гідриду діізобутилалюмінію (1,0М в CH₂Cl₂, 6,75мл, 6,75ммоль) в CH₂Cl₂ (5мл) при -78°C додавали розчин діетилового ефіру 2-ізопропіліден маленової кислоти (300мг, 1,50ммоль) в CH₂Cl₂ (2мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до 0°C, перемішували при цій температурі протягом 1 години та гасили MeOH (8мл). Осаджену тверду речовину фільтрували через целіт та промивали CH₂Cl₂/MeOH. Фільтрат концентрували, одержуючи 61мг (35%) 17-A; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 4,27 (s, 4H), 3,25 (brs, 2H), 1,78 (s, 6H).



17-B

1-Хлор-2-хлорметил-3-метил-бут-2-ен

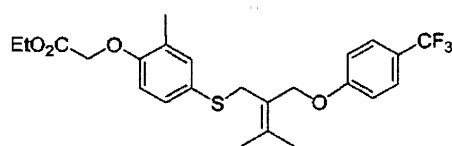
До розчину 17-A (200мг, 1,72ммоль) в CH₂Cl₂ (3мл) при 0°C додавали Et₃N (0,960мл, 6,90ммоль) та метансульфоніл хлорид (592мг, 5,17ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури, перемішували при тій же температурі протягом 3 годин та розбавляли насиченим NaHCO₃. Органічний шар відокремлювали та водний шар екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні фази сушили, концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc/гексан: 1/7), одержуючи 171мг (65%) 17-B; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 4,26 (s, 4H), 1,87 (s, 6H).



17-C

Етиловий ефір [4-(2-хлорметил-3-метил-бут-2-енілсульфаніл)-2-метил-фенокс]-оцтової кислоти

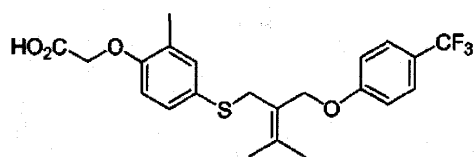
Слідуючи загальній методиці 3 одержували 17-C (38%); ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,20 (s, 1H), 7,17 (dd, J=8,4, 2,1Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,26 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 365 (M+Na⁺).



17-D

Етиловий ефір {2-метил-4-[3-метил-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-бут-2-енілсульфаніл]-фенокс}-оцтової кислоти

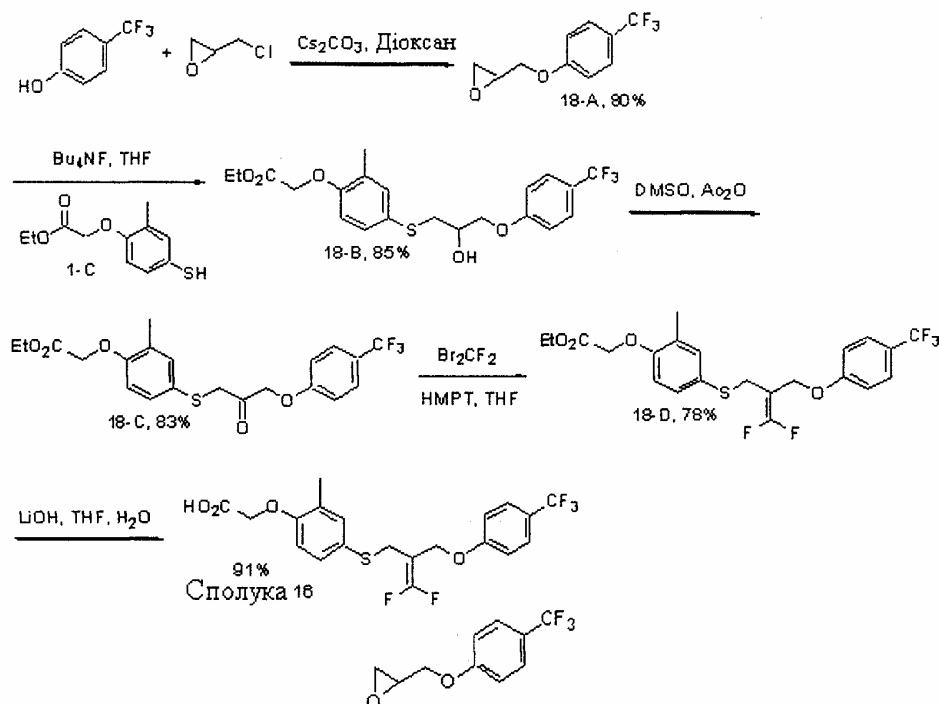
Замінюючи етиловий ефір (4-меркапто-2-метил-фенокс)-оцтової кислоти 1-C на 4-трифторметил-фенол та слідуючи загальній методиці 3, одержували 17-D (68%); ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,54 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,17 (dd, J=8,4, 2,2Гц, 1H), 6,97 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,59 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 491 (M+Na⁺). Анал. Розраховано для C₂₄H₂₇F₃O₄S: C, 61,52; H, 5,81. Знайдено: C, 61,69; H, 5,99.



Сполука 15
 {2-Метил-4-[3-метил-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-бут-2-енілсульфаніл]-фенокси}-
 оцтова кислота
 Слідуючи загальній методиці 2 одержували

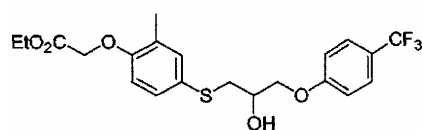
Сполуку 15 (95%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,15 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 1H), 6,96 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 6,57 (d, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,60 (s, 3H); MS (ES) m/z : 463 ($\text{M}+\text{Na}^+$).
 Приклад XVI

Схема 18



18-A

2-(4-Трифторметил-феноксиметил)-оксиран
 Суміш 4-трифторметилфенолу (7,80г, 48,1ммоль), 2-хлорметилоксирану (11,2г, 121ммоль) та CS_2CO_3 (15,7г, 48,2ммоль) в діоксані (8мл) кип'ялили зі зворотним холодильником протягом 3-4 годин та потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Додавали воду та Et_2O , органічну фазу відокремлювали та водну фазу екстрагували Et_2O . Об'єднані органічні шари сушили, концентрували та хроматографували на колонці (CH_2Cl_2 /гексан: 1/1), одержуючи 8,40г 18-A (80%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,55 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 6,99 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 4,29 (dd, $J=11,1$, 3,0Гц, 1H), 3,98 (dd, $J=11,1$, 5,8Гц, 1H), 3,37 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,77 (dd, $J=4,9$, 2,6Гц, 1H).

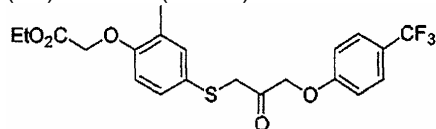


18-B

Етиловий ефір {4-[2-гідрокси-3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтової кислоти

До суміші 18-A (2,57г, 11,8ммоль) та етилового ефіру (4-меркапто-2-метил-фенокси)оцтової кислоти 1-C (4,00г, 17,7ммоль) в THF (20мл) додавали 1,0М фторид тетрабутиламонію в THF (0,44мл, 0,44ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, нагрівали при 60°C протягом 1 години, концентрували та очищали за допомогою колоночної хроматографії (CH_2Cl_2), одержуючи 4,45г (85%) 18-B; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,50 (d, $J=8,9\text{Гц}$, 2H), 7,25 (d, $J=2,2\text{Гц}$, 1H), 7,21 (dd, $J=8,4$, 2,3Гц, 1H), 6,89 (d,

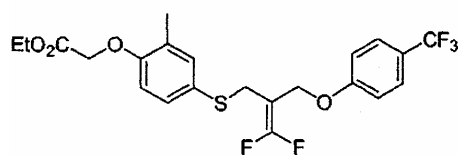
$J=8,8\text{Гц}$, 2H), 6,58 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,24 (q, $J=7,1\text{Гц}$, 2H), 4,05-4,00 (m, 3H), 3,13 (dd, $J=13,7$, 5,1Гц, 1H), 3,04 (dd, $J=13,9$, 6,5Гц, 1H), 2,92 (d, $J=4,2\text{Гц}$, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,28 (t, $J=7,1\text{Гц}$, 3H); MS (ES) m/z : 467 ($M+Na^+$).



18-C

Етиловий ефір {2-метил-4-[2-оксо-3-(4-трифторметил-феноксипропілсульфаніл)-феноксипропіл]-пропілсульфаніл}-феноксипропіл-оцтової кислоти

Реакційну суміш 18-B (1,08г, 2,43ммоль), As_2O_3 (2,56мл, 27,2ммоль) та DMSO (3,84мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин та розбавляли насиченим $NaHCO_3$ та Et_2O . Органічну фазу відокремлювали, промивали водою (x 3), сушили та хроматографували на колонці (EtOAc/гексан: 1/4), одержуючи 892мг (83%) 18-C; 1H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,24 (d, $J=2,0\text{Гц}$, 1H), 7,20 (dd, $J=8,4$, 2,3Гц, 1H), 6,88 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 6,61 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,25 (q, $J=7,1\text{Гц}$, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,29 (t, $J=7,1\text{Гц}$, 3H); MS (ES) m/z : 465 ($M+Na^+$).

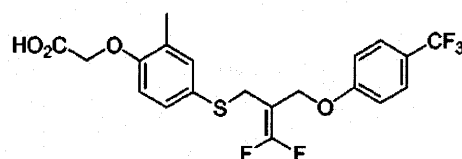


18-D

Етиловий ефір {4-[3,3-дифтор-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-феноксипропіл}-оцтової кислоти

метил-феноксипропіл-оцтової кислоти

До колби, що містить THF (3мл), при $0^\circ C$ вприскували Br_2CF_2 (0,091мл, 1,0ммоль), з наступним додаванням HMPT (0,364мл, 2,00ммоль). Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури та додавали розчин 18-C (221мг, 0,500ммоль) в THF (2мл). Після перемішування протягом ночі суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Екстракти сушили, концентрували та хроматографували (EtOAc/гексан: 1/9), одержуючи 186мг (78%) 18-D; 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 6,93 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 6,59 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,24 (q, $J=7,1\text{Гц}$, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,27 (t, $J=7,1\text{Гц}$, 3H); MS (ES) m/z : 499 ($M+Na^+$).



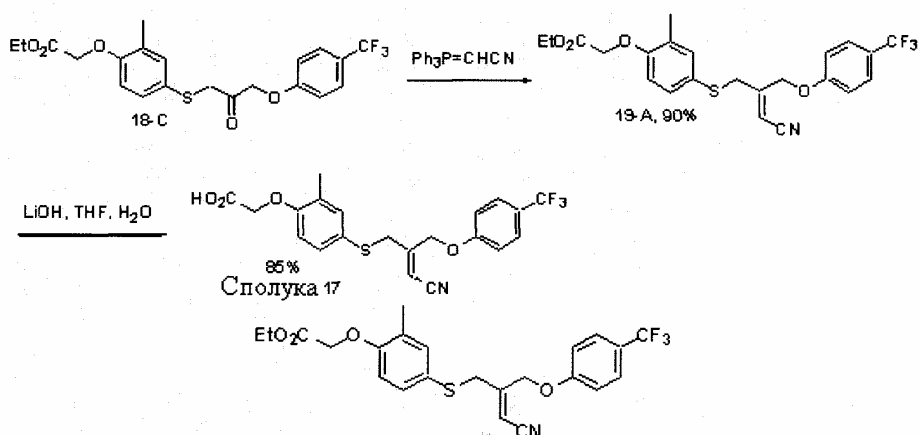
Сполука 16

{4-[3,3-Дифтор-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-феноксипропіл}-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2, одержували Сполуку 16 (91%); 1H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$) δ 7,54 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,19 (dd, $J=8,4$, 2,2Гц, 1H), 6,94 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 6,62 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 4,66 (s, 4H), 3,58 (t, $J=1,7\text{Гц}$, 2H), 2,22 (s, 3H); MS (ES) m/z : 471 ($M+Na^+$).

Приклад XVII

Схема 19



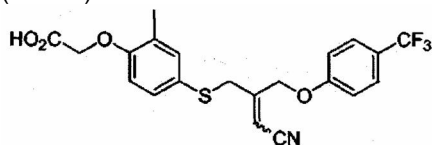
19-A

Етиловий ефір {4-[3-ціано-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-феноксипропіл}-оцтової кислоти

Суміш 18-C (80мг, 0,18ммоль) та (трифеніл-

фосфораніліден)ацетонітрил (109мг, 0,362ммоль) в CH_2Cl_2 (2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії

(CH₂Cl₂/гексан: 1/1), одержуючи 76мг (90%) 19-A; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,56 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,28-7,23 (m, 2H), 6,93 (d, J=8,7Гц, 2H), 6,64 (d, J=8,4Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,76 (d, J=1,7Гц, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,28 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 488 (M+Na⁺).

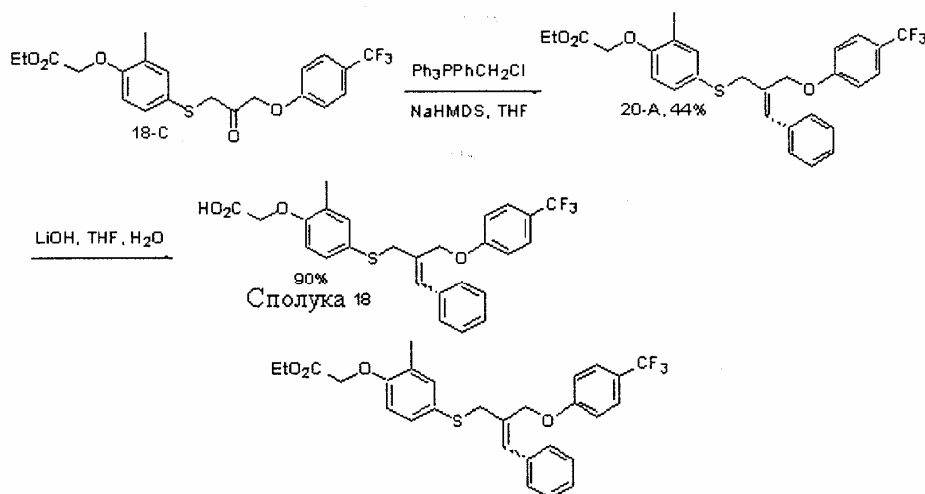


Сполука 17

{4-[3-Ціано-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2 одержували Сполуку 17 (85%); MS (ES) m/z: 460 (M+Na⁺).
Приклад XVIII

Схема 20

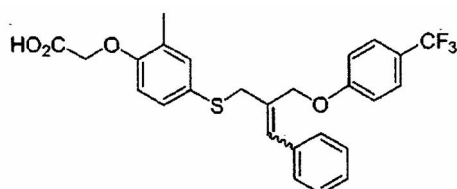


20-A

Етиловий ефір {2-метил-4-[3-феніл-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти

Розчин хлориду бензилтрифенілфосфонію (98мг, 0,25ммоль) в THF (2мл) обробляли 1,0M NaHMDS в THF (0,230мл, 0,230ммоль) при 0°C протягом 30хв та потім додавали розчин 18-С (100мг, 0,226ммоль) в THF (1мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури, перемішували протягом 2 годин, розбавляли насиченим NaHCO₃ та екстрагували Et₂O. Екстракти сушили, концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc/гексан: 1/9), одержуючи 52мг (44%) 20-A у вигляді суміші Е- та Z-ізомерів. Основний компонент (58% суміші): ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,50 (d, J= 8,7Гц, 2H), 7,34-7,17 (m, 5H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,89 (d, J=8,7Гц, 2H), 6,60 (d, J=8,4Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,24 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,27 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 539 (M+Na⁺).

Неосновний компонент (42% суміші): ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,54 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,34-7,17 (m, 5H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,99 (d, J=8,7Гц, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,52 (d, J=9,1Гц, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,28 (t, J=7,1Гц, 3H).



Сполука 18

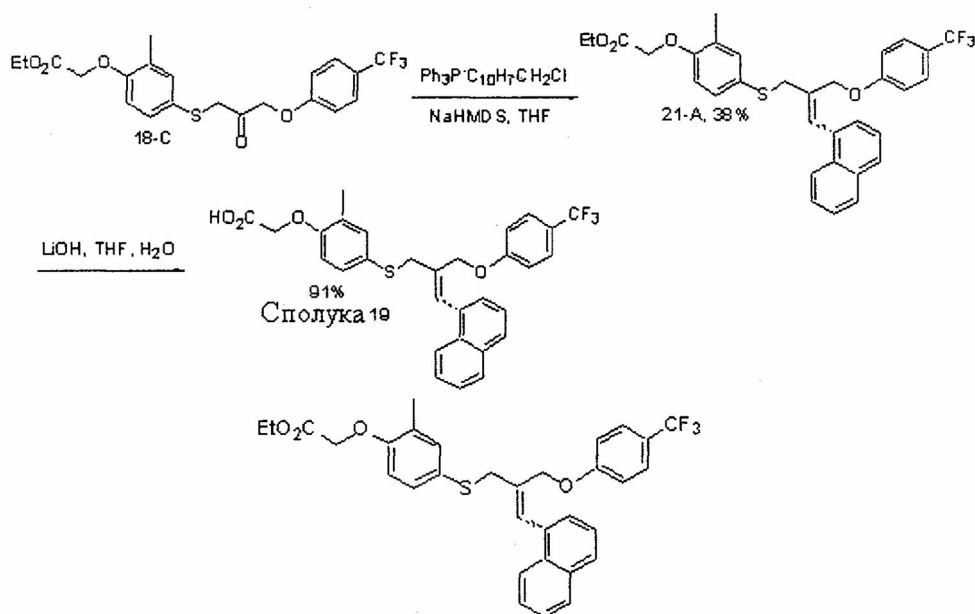
{2-Метил-4-[3-феніл-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-фенокси}-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2, одержували Сполуку 18 (90%). Основний компонент (58% суміші Е- та Z-ізомерів); ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,46-6,40 (m, 13H), 4,74 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,07 (s, 3H); MS (ES) m/z: 511 (M+Na⁺).

Неосновний компонент (42% суміші Е- та Z-ізомерів); ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,49-6,47 (m, 13H), 4,69 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

Приклад XIX

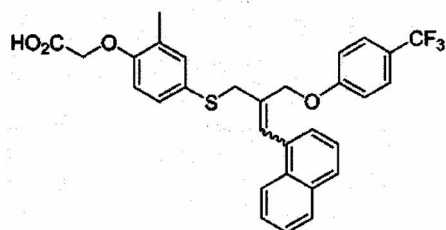
Схема 21



21-A

Етиловий ефір {2-метил-4-[3-нафтален-1-іл-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-фенокси}оцтової кислоти

Розчин хлориду (1-нафтилметил)трифенілфосфонію (111мг, 0,253ммоль) в THF (3мл) обробляли 1,0М NaHMDS в THF (0,230мл, 0,230ммоль) при 0°C протягом 20хв та потім додавали розчин 18-С (100мг, 0,226ммоль) в THF (1мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури, перемішували протягом 3 годин, концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc/гексан: 1/10), одержуючи 49мг (38%) 21-А у вигляді 1:1 суміші Е-та Z-ізомерів; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,82 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,76 (d, J=8,2Гц, 2H), 7,59-7,56 (m, 3H), 7,49-7,15 (m, 13H), 7,09-7,06 (m, 3H), 6,95-6,92 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 3H), 6,65 (d, J=8,2Гц, 1H), 6,29 (d, J=8,3Гц, 1H), 4,95 (d, J=1,0Гц, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,23 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,28 (t, J=7,1Гц, 3H), 1,25 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 589 (M+Na⁺).

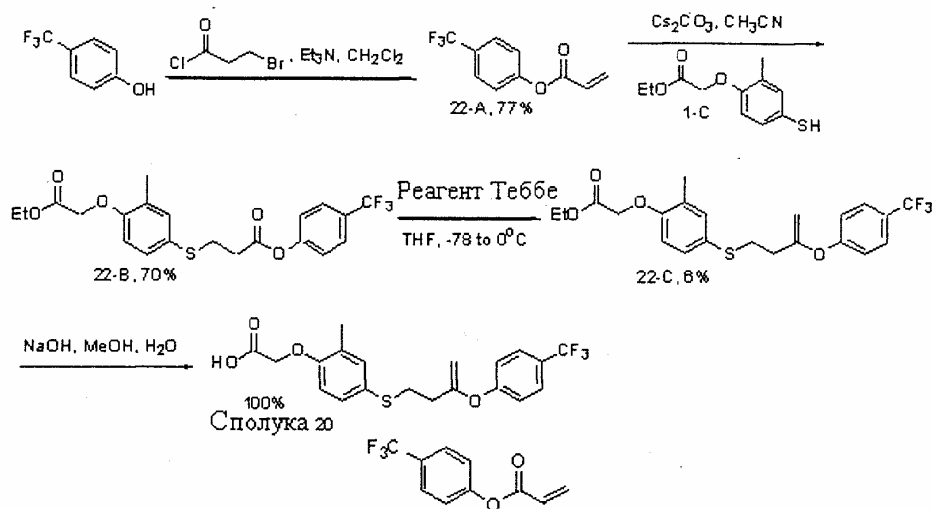


Сполука 19
{2-Метил-4-[3-нафтален-1-іл-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-фенокси}оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2, одержували Сполуку 19 (91%) у вигляді 1:1 суміші Е-та Z-ізомерів; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,64-6,66 (m, 30H), 4,76 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,92 (s, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,72 (s, 3H); MS (ES) m/z: 537 (M-H⁺).

Приклад XX

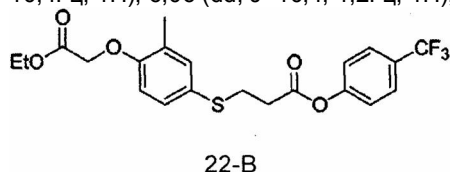
Схема 22



22-A

4-Трифторметил-феніловий ефір акрилової кислоти

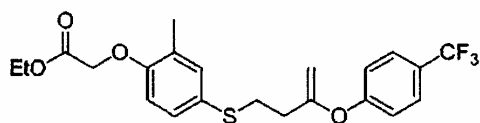
До розчину трифторметилфенолу (2,00г, 12,3ммоль) в CH_2Cl_2 (20мл) при 0°C додавали 3-бромпропіоніл хлорид (2,55г, 14,9ммоль) та триетиламін (3,4мл, 24ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі розчинник випарювали під зниженим тиском. До залишку додавали Et_2O та тверду речовину фільтрували та промивали Et_2O . Фільтрат промивали водою, сушили, концентрували та очищали за допомогою колоночної хроматографії, одержуючи 2,04г (77%) 22-A у вигляді жовтого масла; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,67 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,27 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 6,64 (dd, $J=17,3$, 1,2Гц, 1H), 6,33 (dd, $J=17,3$, 10,4Гц, 1H), 6,06 (dd, $J=10,4$, 1,2Гц, 1H);



22-B

4-Трифторметил-феніловий ефір 3-(4-етоксикарбонілметокси-3-метил-фенілсульфаніл)-пропіонової кислоти

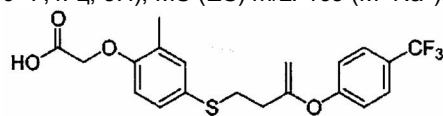
Слідуючи загальній методиці 3, одержували 22-B (70%, прозоре масло); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,65 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,26 (dd, $J=8,3$, 2,3Гц, 1H), 7,21 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,65 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,27 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,16 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,84 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,30 (t, $J=7,1$ Гц, 3H); MS (ES) m/z : 465 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



22-C

Етиловий ефір {2-метил-4-[3-(4-трифторметил-фенокси)-бут-3-енілсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти

До розчину 22-B (540мг, 1,22ммоль) в THF (10мл) при -20°C додавали 0,5М реагент Теббе (3,0мл, 1,5ммоль) в толуолі. Суміш перемішували при -20°C протягом 1 години, потім залишали нагріватися до 0°C , гасили насиченим NH_4Cl та розділяли між Et_2O та водою. Органічний шар сушили, концентрували та двічі очищали за допомогою колоночної хроматографії та препаративної ТШХ (SiO_2), одержуючи 44мг (8%) 22-C у вигляді прозорого масла; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,59 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,25 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,20 (dd, $J=8,4$, 2,3Гц, 1H), 7,13 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,63 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,36 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,27 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,16 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 3,08 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,55 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,30 (t, $J=7,1$ Гц, 3H); MS (ES) m/z : 463 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



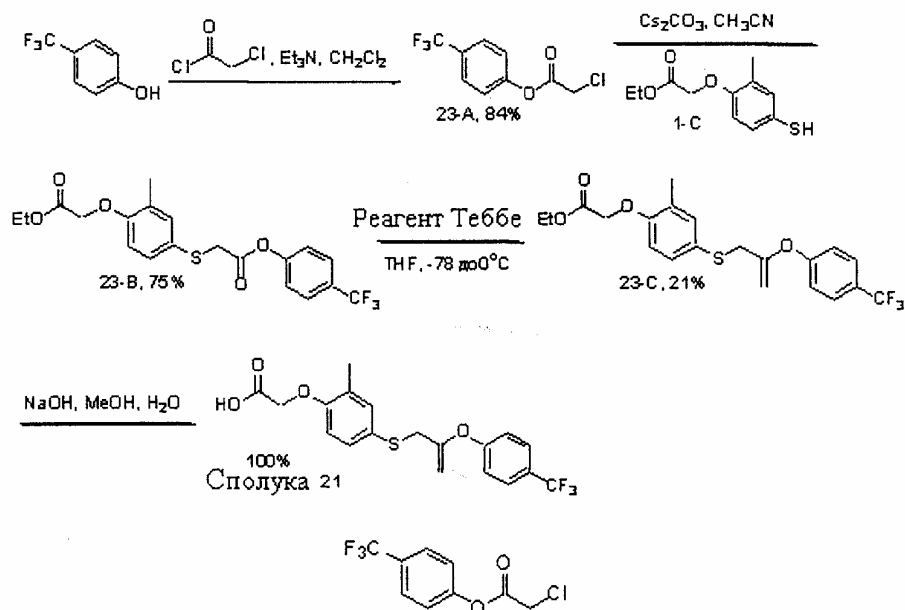
Сполука 20

{2-Метил-4-[3-(4-трифторметил-фенокси)-бут-3-енілсульфаніл]-фенокси}-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2 одержували Сполуку 20 (100%, прозоре масло); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,59 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 6,66 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,36 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 4,16 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 3,08 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,54 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,26 (s, 3H); MS (ES) m/z : 435 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Приклад XXI

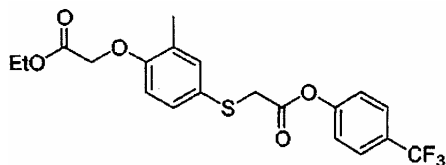
Схема 23



23-A

4-Трифторметил-феноловий ефір хлор-оцтової кислоти

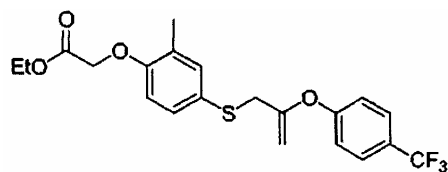
До розчину трифторметилфенолу (300мг, 1,85ммоль) в CH_2Cl_2 (5мл) при 0°C додавали хлорацетил хлорид (255мг, 2,26ммоль) та триетиламін (290мг, 2,87ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували CH_2Cl_2 . Екстракти сушили, концентрували та очищали за допомогою колоночної хроматографії, одержуючи 370мг (84%) 23-A у вигляді жовтого масла; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,68 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 7,28 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 2H), 4,32 (s, 2H).



23-B

Етиловий ефір [2-метил-4-(4-трифторметил-феноксикарбонілметилсульфаніл)-фенокс]-оцтової кислоти

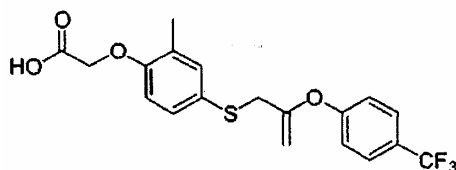
Слідуючи загальній методиці 3, одержували 23-B (75%, прозоре масло); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,63 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,34 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,11 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 6,65 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,26 (q, $J=7,1\text{Гц}$, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,29 (t, $J=7,1\text{Гц}$, 3H); MS (ES) m/z : 451 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



23-C

Етиловий ефір [2-метил-4-[2-(4-трифторметил-фенокс)-алілсульфаніл]-фенокс]-оцтової кислоти

До розчину 23-B (180мг, 0,421ммоль) в THF (1мл) при -78°C додавали 0,5M реагент Теббе (1,0мл, 0,5ммоль) в толуолі. Суміш перемішували при від -78°C до 0°C протягом 1 години, гасили 6 краплями 2M водного розчину NaOH та фільтрували через целіт. Фільтрат сушили над Na_2SO_4 , концентрували та очищали за допомогою колоночної хроматографії, одержуючи 37мг (21%) 23-C у вигляді прозорого масла; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,58 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,25 (d, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 7,09 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 6,64 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,40 (d, $J=2,0\text{Гц}$, 1H), 4,27 (q, $J=7,1\text{Гц}$, 2H), 4,19 (d, $J=2,0\text{Гц}$, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,30 (t, $J=7,1\text{Гц}$, 3H); MS (ES) m/z : 449 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



Сполука 21

[2-Метил-4-[2-(4-трифторметил-фенокс)-

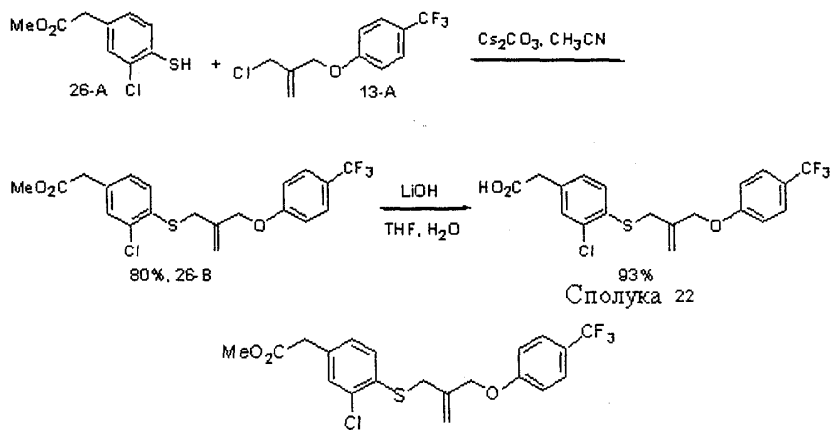
алілсульфаніл]-фенокси}-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2, одержували Сполуку 21 (100%, прозоре масло): ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,58 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,09 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 6,67 (d, $J=8,1\text{Гц}$, 1H),

4,69 (s, 2H), 4,40 (d, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 4,19 (d, $J=2,3\text{Гц}$, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,26 (s, 3H); MS (ES) m/z : 421 ($\text{M}+\text{Na}^+$); FAB-HRMS (M^+). Розраховано 398,0800, знайдено 398,0800.

Приклад XXII

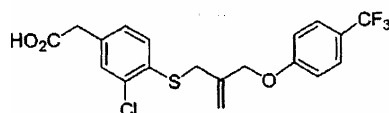
Схема 26



26-B

Метильний ефір {3-хлор-4-[2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-феніл}-оцтової кислоти

Замінюючи етиловий ефір (4-меркапто-2-метил-феноксі)-оцтової кислоти 1-С на метильний ефір (3-хлор-4-меркаптофеніл)-оцтової кислоти 26-А (див. WO 9932465) та слідуючи загальній методиці 3, одержували зазначену у заголовку сполуку 26-В (80%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,53 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 7,31 (d, $J=1,8\text{Гц}$, 1H), 7,29 (d, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,09 (dd, $J=8,1, 1,9\text{Гц}$, 1H), 6,96 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 5,23 (s, 1H), 5,18 (d, $J=0,7\text{Гц}$, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,70 (s, 5H), 3,56 (s, 2H); MS (ES) m/z : 453 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Анал. Розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 55,75; H, 4,21. Знайдено: C, 55,58; H, 3,86.



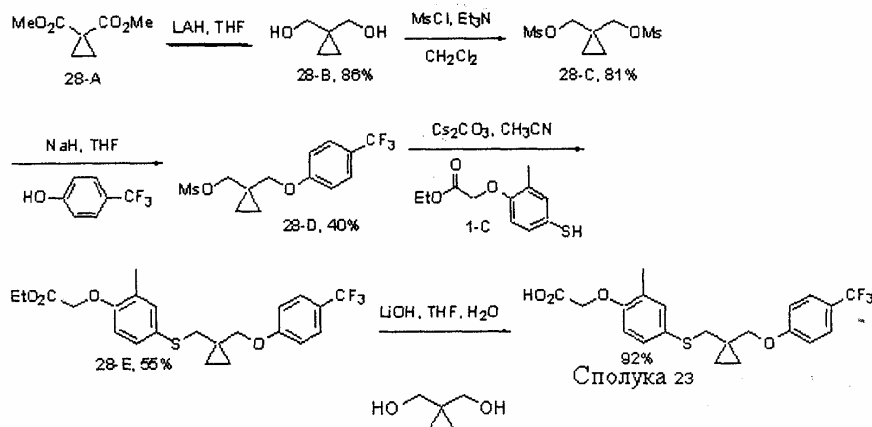
Сполука 22

{3-Хлор-4-[2-(4-трифторметил-феноксиметил)-алілсульфаніл]-феніл}-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2, одержували Сполуку 22 (93%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 7,31 (d, $J=1,7\text{Гц}$, 1H), 7,28 (d, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,08 (dd, $J=8,1, 1,7\text{Гц}$, 1H), 6,96 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 5,24 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,57 (s, 2H); MS (ES) m/z : 439 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Анал. Розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 54,75; H, 3,87. Знайдено: C, 54,45; H, 3,54.

Приклад XXIII

Схема 28



28-B

(1-Гідроксиметил-циклопропіл)-метанол

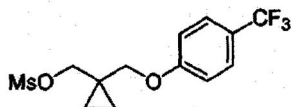
До розчину диметил 1,1-циклопропандикарбоксилат 28-A (791мг, 5,01ммоль) в Et₂O (20мл) при 0°C частинами додавали алюмогідрид літію (569мг, 15,0ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин та гасили насиченим Na₂SO₄ при 0°C. Осаджену тверду речовину фільтрували та промивали THF. Фільтрат концентрували та очищали за допомогою колоночної хроматографії (EtOAc), одержуючи 440мг (86%) 28-B; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 4,02 (s, 2H), 3,56 (s, 4H), 0,48 (s, 4H); MS (ES) m/z: 125 (M+Na⁺).



28-C

1-Метансульфонілоксиметил-циклопропілметилловий ефір метансульфонової кислоти

До розчину 28-B (440мг, 4,31ммоль) в CH₂Cl₂ (6мл) при 0°C додавали Et₃N (2,59мл, 17,2ммоль) та розчин метансульфонілу хлориду (1,48г, 12,9ммоль) в CH₂Cl₂ (4мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин та розбавляли 1,0N HCl. Органічний шар відокремлювали та водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (x 3). Об'єднані органічні фази сушили, концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc/гексан: 1/1), одержуючи 901мг (81%) 28-C; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 4,17 (s, 4H), 3,06 (s, 6H), 0,83 (s, 4H); MS (ES) m/z: 281 (M+Na⁺).

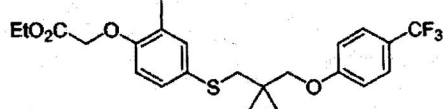


28-D

1-(4-Трифторметил-феноксиметил)-циклопропілметилловий ефір метансульфонової кислоти

До суспензії NaN (44мг, 1,1ммоль; 60% в мінеральному маслі) в THF (1мл) додавали розчин 4-трифторметилфенолу (178мг, 1,10ммоль) в THF (1мл). Після перемішування протягом 30хв при кімнатній температурі суміш поміщали в колбу, що містить розчин 28-C (310мг, 1,20ммоль) в DMF (2мл). Одержану суміш кип'ятили зі зворотним хо-

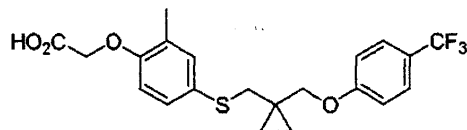
лодильником протягом 6 годин та залишали охолоджуватися до кімнатної температури, розбавляли водою та екстрагували Et₂O. Екстракти сушили, концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc/гексан: 1/4), одержуючи 141мг (40%) 28-D; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,54 (d, J=8,7Гц, 2H), 6,96 (d, J=8,6Гц, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 0,802 (s, 2H), 0,798 (s, 2H); MS (ES) m/z: 347 (M+Na⁺).



28-E

Етиловий ефір {2-метил-4-[1-(4-трифторметил-феноксиметил)-циклопропілметилсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти

Слідуючи загальній методиці 3, одержували 28-E (55%); ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,50 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,20 (d, J=1,8Гц, 1H), 7,15 (dd, J=8,4, 2,2Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,50 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,24 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,28 (t, J=7,1Гц, 3H), 0,65-0,55 (m, 4H); MS (ES) m/z: 477 (M+Na⁺). Анал. Розраховано для C₂₃H₂₅F₃O₄S: C, 60,78; H, 5,54. Знайдено: C, 60,98; H, 5,43.



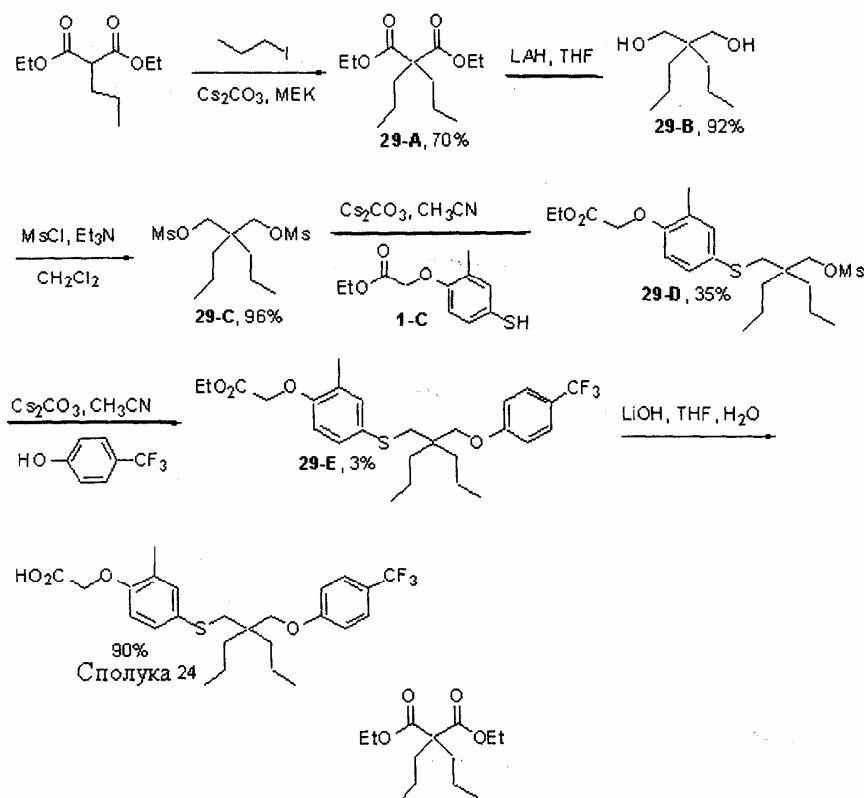
Сполука 23

{2-Метил-4-[1-(4-трифторметил-феноксиметил)-циклопропілметилсульфаніл]-фенокси}-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2, одержували Сполуку 23 (92%); ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 9,67 (brs, 1H), 7,49 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (dd, J=8,4, 2,1Гц, 1H), 6,87 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,52 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 0,66-0,56 (m, 4H); MS (ES) m/z: 449 (M+Na⁺).

Приклад XXIV

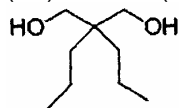
Схема 29



29-A

Діетиловий ефір 2,2-дипропіл-малонової кислоти

Суміш діетил пропілмалонату (2,02мг, 1,00ммоль), 1-йодпропану (255мг, 1,50ммоль) та Cs_2CO_3 (424мг, 1,30ммоль) в 2-бутаноні (5мл) нагрівали при 70°C протягом 15 годин та фільтрували. Фільтрат концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc/гексан: 1/19), одержуючи 170мг (70%) 29-A; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 4,17 (q, $J=7,1\text{Гц}$, 4H), 1,88-1,82 (m, 4H), 1,25-1,12 (m, 4H), 1,24 (t, $J=7,1\text{Гц}$, 6H), 0,92 (t, $J=7,2\text{Гц}$, 6H); MS (ES) m/z : 267 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

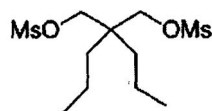


29-B

2,2-Дипропіл-пропан-1,3-діол

До суспензії алюмогідриду літію (52мг, 1,4ммоль) в THF (1мл) при 0°C додавали розчин 29-A (167мг, 0,684ммоль) в THF. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, гасили водою (0,1мл) при 0°C та розбавляли 5,0М NaOH (0,1мл) та водою (1мл). Осаджену тверду речовину фільтрували та промивали $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Фільтрат концентрували та очищали за

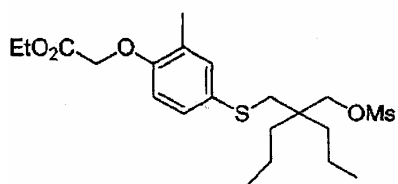
допомогою колоночної хроматографії (EtOAc/гексан: 1/1), одержуючи 101мг (92%) 29-B; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 3,57 (s, 4H), 2,47 (s, 2H), 1,26-1,23 (m, 8H), 0,95-0,90 (m, 6H); MS (ES) m/z : 183 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



29-C

2-Метансульфонілоксиметил-2-пропіл-пентиловий ефір метансульфонової кислоти

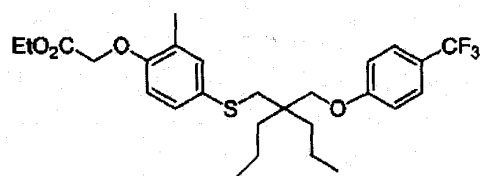
До розчину 29-B (96мг, 0,60ммоль) в CH_2Cl_2 (1,5мл) при 0°C додавали Et_3N (0,334мл, 2,40ммоль) та метансульфоніл хлорид (207мг, 1,81ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та розбавляли насиченим NaHCO_3 . Органічний шар відокремлювали та водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (x 3). Об'єднані органічні фази сушили, концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc/гексан: 1/1), одержуючи 182мг (96%) 29-C; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 4,04 (s, 4H), 3,04 (s, 6H), 1,31-1,28 (m, 8H), 0,96-0,91 (m, 6H); MS (ES) m/z : 339 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



29-D

Етиловий ефір [4-(2-метансульфонілоксиметил-2-пропіл-пентилсульфаніл)-2-метил-фенокси]-оцтової кислоти

Слідуючи загальній методиці 3, одержували 29-D (35%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,23 (d, J=1,6Гц, 1H), 7,19 (dd, J=8,5, 2,1Гц, 1H), 6,62 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,36-1,24 (m, 8H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H), 1,20 (t, J=7,0Гц, 6H); MS (ES) m/z: 469 (M+Na $^+$).

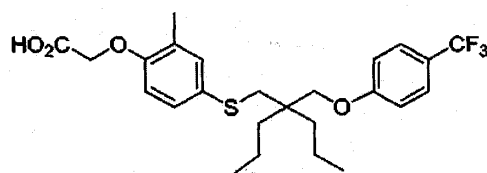


29-E

Етиловий ефір {2-метил-4-[2-пропіл-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-пентилсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти

Суміш 29-D (78мг, 0,17ммоль), Cs_2CO_3 (111мг, 0,341ммоль) та трифторметилфенолу (85мг, 0,52ммоль) в CH_3CN (2мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Додавали додаткові Cs_2CO_3 (111мг, 0,341ммоль) та трифторметилфе-

нол (85мг, 0,52ммоль) та суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 24 годин. ТШХ показала дуже малу кількість бажаного продукту та велику кількість вихідних речовин. Додавали додаткові Cs_2CO_3 (111мг, 0,341ммоль) та трифторметилфенол (85мг, 0,52ммоль) та суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом інших 24 годин. Додавали воду та суміш екстрагували Et_2O (х 3). Екстракти сушили, концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc /гексан: 1/9), одержуючи 3мг (3%) 29-Е; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,47 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,11 (dd, J=8,4, 1,8Гц, 1H), 6,81 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,43 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,24 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,14 (s, 2H), 1,43-1,39 (m, 4H), 1,30-1,20 (m, 7H), 0,89 (t, J=7,1Гц, 6H); MS (ES) m/z: 535 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



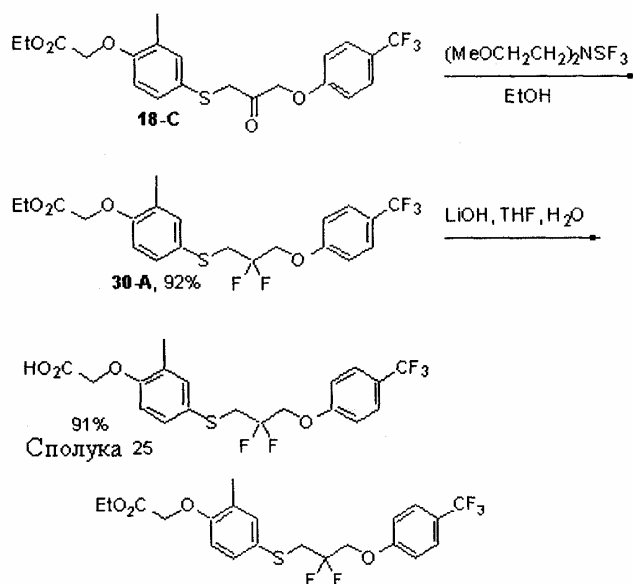
Сполука 24

{2-Метил-4-[2-пропіл-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-пентилсульфаніл]-фенокси}-
ОЦТОВА КИСЛОТА

Слідуючи загальній методиці 2, одержували Сполуку 24 (90%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,45 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,80 (d, J=8,5Гц, 2H), 6,44 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,41-1,38 (m, 3H), 1,33-1,19 (m, 5H), 0,88 (t, J=6,9Гц, 6H); MS (ES) m/z: 507 (M+Na $^+$).

Приклад XXV

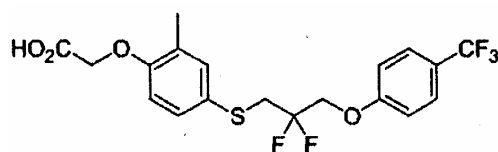
Схема 30



30-A

Етиловий ефір {4-[2,2-дифтор-3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтової кислоти

Реакційну суміш 18-С (50мг, 0,11ммоль), трифторид [біс(2-метоксietил)аміно]сірки (49мг, 0,22ммоль) та етанол (0,0012мл, 0,022ммоль) в CH_2Cl_2 (2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин, потім розбавляли насиченим NaHCO_3 до припинення виділення CO_2 . Суміш екстрагували CH_2Cl_2 та екстракти сушили, концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc/гексан: 1/7), одержуючи 47мг (92%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,21 (dd, $J=8,4$, $2,0\text{Гц}$, 1H), 6,82 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 6,47 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,29 - 4,22 (m, 4H), 3,42 (t, $J=14,1\text{Гц}$, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,28 (t, $J=7,1\text{Гц}$, 3H); MS (ES) m/z : 487 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Анал. Розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{O}_4\text{S}$: C, 54,31; H, 4,56. Знайдено: C, 54,52; H, 4,55.



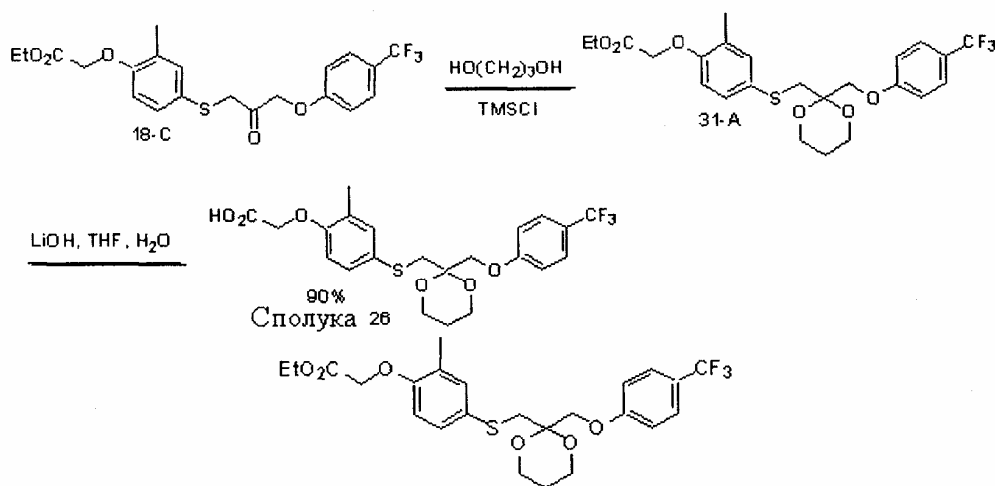
Сполука 25

{4-[2,2-Дифтор-3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2, одержували Сполуку 25 (91%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 10,47 (brs, 1H), 7,51 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,21 (m, 2H), 6,81 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 6,49 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,25 (t, $J=11,1\text{Гц}$, 2H), 3,42 (t, $J=14,1\text{Гц}$, 2H), 2,15 (s, 3H); MS (ES) m/z : 459 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Приклад XXVI

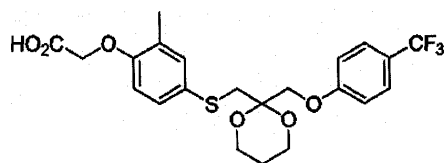
Схема 31



31-A

Етиловий ефір {2-метил-4-[2-(4-трифторметил-феноксиметил)-[1,3]діоксан-2-ілметилсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти

Суміш 18-С (270мг, 0,611ммоль) та триметилсиліл хлориду (265мг, 2,44ммоль) в 1,3-пропандіолі (1мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, розбавляли 5% NaHCO_3 та екстрагували Et_2O . Екстракти промивали 5% NaHCO_3 та сольовим розчином, сушили та концентрували, одержуючи неочищений 31-A; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,48 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,86 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 6,43 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,24 (q, $J=7,1\text{Гц}$, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,94 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,28 (t, $J=7,1\text{Гц}$, 3H); MS (ES) m/z : 523 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



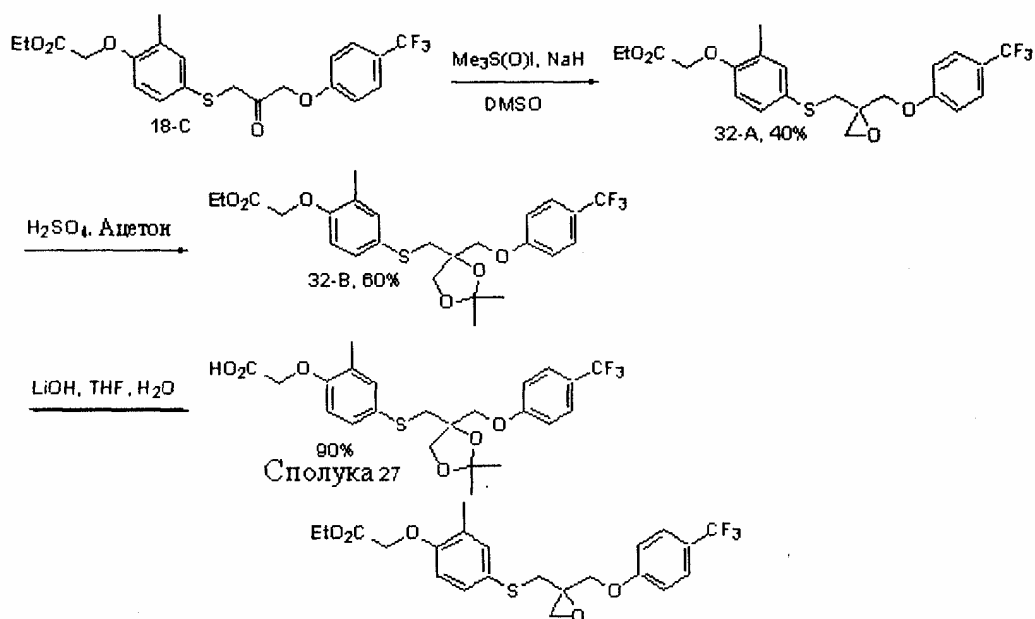
Сполука 26

{2-Метил-4-[2-(4-трифторметил-феноксиметил)-[1,3]діоксан-2-ілметилсульфаніл]-фенокси}-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2, одержували Сполуку 26 (90%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,46 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,86 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 6,43 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,91 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,64 (m, 1H); MS (ES) m/z : 495 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Приклад XXVII

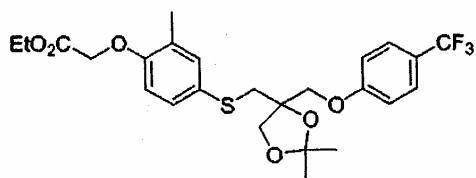
Схема 32



32-A

Етиловий ефір {2-метил-4-[2-(4-трифторметил-феноксиметил)-оксиранилметилсульфаніл]-фенокси}-оцтової кислоти

Суміш йодиду триметилсульфоксонію (69мг, 0,31ммоль) та NaH (10мг, 0,25ммоль; 60% в мінеральному маслі) в DMSO (0,5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та потім додавали розчин 18-С (100мг, 0,226ммоль) в DMSO (0,5мл). Реакційну суміш нагрівали при ~ 60°C протягом 2 годин, гасили водою та екстрагували Et₂O. Екстракти сушили, концентрували та очищали за допомогою колоночної хроматографії (EtOAc/гексан: 1/4), одержуючи 41мг (40%) 32-A; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,52 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,25 (d, J=1,8Гц, 1H), 7,21 (dd, J=8,4, 2,1Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,5Гц, 2H), 6,54 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,37 (d, J=10,6Гц, 1H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,00 (d, J=10,6Гц, 1H), 3,42 (d, J=14,3Гц, 1H), 2,95 (d, J=14,2Гц, 1H), 2,81 (dd, J=5,4, 0,9Гц, 1H), 2,67 (d, J=5,4Гц, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 479 (M+Na⁺).

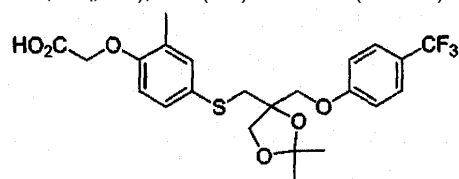


32-B

Етиловий ефір {4-[2,2-диметил-4-(4-трифторметил-феноксиметил)-[1,3]діоксолан-4-ілметилсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтової кислоти

Розчин 32-A (80мг, 0,17ммоль) в ацетоні (5мл) обробляли 5N H₂SO₄ (0,1мл) при кімнатній темпе-

ратурі протягом 24 годин та концентрували. Залишок розділяли між EtOAc та водою. Органічний шар сушили, концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc/гексан: 1:7), одержуючи 55мг (60%) 32-B; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,48 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,19 (d, J=1,7Гц, 1H), 7,15 (dd, J=8,4, 2,2Гц, 1H), 6,80 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,43 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,24 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,08-3,95 (m, 4H), 3,35 (d, J=13,8Гц, 1H), 3,19 (d, J=13,8Гц, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,28 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 537 (M+Na⁺).



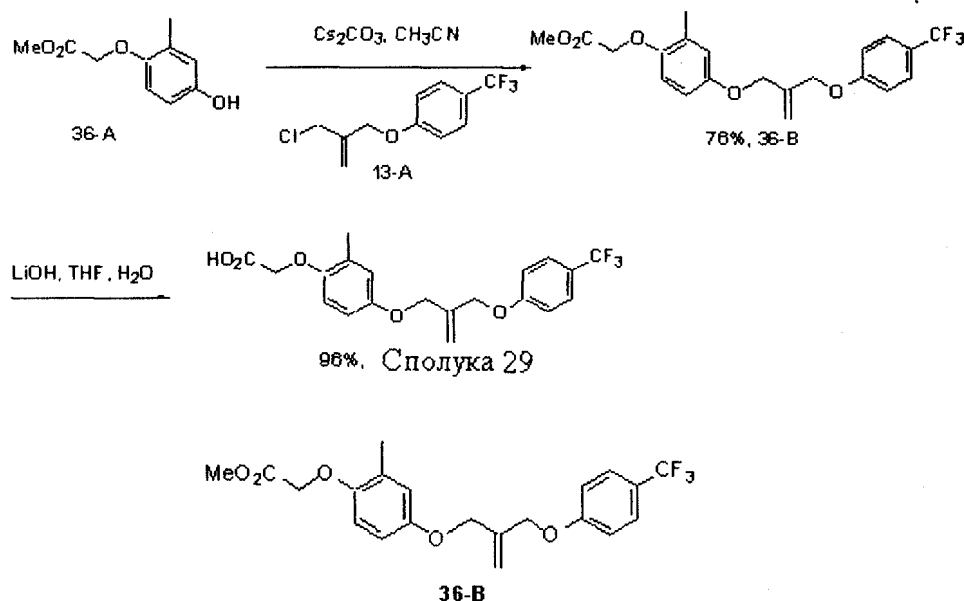
Сполука 27

{4-[2,2-Диметил-4-(4-трифторметил-феноксиметил)-[1,3]діоксолан-4-ілметилсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтова кислота

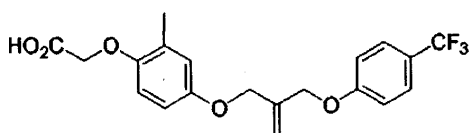
Слідуючи загальній методиці 2, одержували Сполуку 27 (90%); ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 9,42 (brs, 1H), 7,46 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,15 (d, J=8,4Гц, 1H), 6,79 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,44 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,14-3,93 (m, 4H), 3,36 (d, J=13,8Гц, 1H), 3,20 (d, J=13,8Гц, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,43 (s, 3H); MS (ES) m/z: 509 (M+Na⁺).

Приклад XXVIII

Схема 36



Замінюючи етиловий ефір (4-меркапто-2-метил-фенокси)оцтової кислоти 1-С на метиловий ефір (4-гідрокси-2-метил-фенокси)оцтової кислоти, який може бути легко одержаний відповідно до, наприклад, Sznajdman et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 13 (2003) 1517-1521, та слідує загальній методиці 3, одержуючи зазначену у заголовку сполуку 36-В (76%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,53 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 6,99 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 6,76 (d, $J=1,8\text{Гц}$, 1H), 6,66 (m, 2H), 5,41 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); MS (ES) m/z : 433 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



Сполука 29

Слідує загальній методиці 2, одержували Сполуку 29 (96%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 6,99 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,69 (m, 2H), 5,42 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 2,26 (s, 3H); MS (ES) m/z : 419 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Д. Виготовлення та введення

Дані сполуки являють собою PPAR дельта агоністи та, таким чином, корисні при лікуванні або інгібуванні розвитку PPAR дельта опосередкованих станів, таких як діабет, серцево-судинні захворювання, Метаболічний синдром X, гіперхолестеролемія, гіпо-HDL-холестеролемія, гіпер-LDL-холестеролемію, дисліпідемія, атеросклероз та ожиріння та їх ускладнення. Наприклад, ускладнення діабету включають такі стани, як невропатія, нефропатія та ретинопатія.

Винахід розкриває спосіб лікування у суб'єкта PPAR дельта опосередкованої хвороби, зазначений спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості фармацевтичної компози-

ції, яка містить сполуку за винаходом. Винахід також забезпечує спосіб лікування або інгібування розвитку діабету або порушеної толерантності до глюкози у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить сполуку за винаходом.

Сполуки за даним винаходом можуть бути виготовлені в різних фармацевтичних формах з метою введення. Для одержання цих фармацевтичних композицій ефективну кількість індивідуальної сполуки, в основній формі або у формі адитивної солі кислоти, як активний інгредієнт, ретельно змішують з фармацевтично прийнятним носієм.

Носій може приймати величезну кількість форм в залежності від форми приготування, бажаної для введення. Ці фармацевтичні композиції, бажано у формі одиничного дозування, прийнятні, переважно, для перорального введення або для парентеральної ін'єкції. Наприклад, при виготовленні композицій в пероральній дозованій формі може бути використане будь-яке зі звичайних фармацевтичних середовищ. Ці середовища включають воду, гліколи, масла, спирти та їм подібні у випадку пероральних рідких препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири та розчини; або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, змащувальні речовини, зв'язуючі речовини, агенти дезинтеграції та їм подібні у випадку порошків, пілюль, капсул і таблеток. В зв'язку з легкістю введення таблетки та капсули представляють найбільш переважні пероральні форми одиничної дози, у випадку яких звичайно використовують тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій фармацевтичний носій зазвичай буде складатися зі стерильної води, принаймні, велика їх частина, хоча можуть бути введені й інші інгредієнти, наприклад, для підвищення розчинності. Наприклад, можуть бути приготовані розчини для ін'єкцій, в яких носій складається з розчину солі, розчину глюкози, або

суміші розчину солі і розчину глюкози. Також можуть бути приготовані суспензії для ін'єкцій, в яких можуть бути використані прийнятні рідкі носії, суспендувальні агенти та їм подібні. В композиціях, прийнятних для підшкірного введення, носій необов'язково містить агент, що підсилює проникність, та/або прийнятний зволожуючий агент, необов'язково в сполученні з прийнятними добавками будь-якої природи в незначній кількості, які не викликають значного шкідливого впливу на шкіру. Такі добавки можуть полегшувати введення через шкіру та/або можуть бути допоміжними при виготовленні бажаної композиції. Такі композиції можуть бути введені різними шляхами, наприклад, трансдермальним пластиром, шляхом локального нанесення на шкіру та намазуванням. Адитивні солі сполук формули I, завдяки їх підвищеній розчинності у воді порівняно з відповідною основною формою, є більш прийнятними для приготування водних композицій.

Особливо зручним є приготування вищезгаданих фармацевтичних композицій у формі одиначної дози для полегшення введення та одноманітності доз. "Форма одиначної дози", як використано в даній заявці, відноситься до фізично дискретних одиниць, придатних як разові дози, кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активного інгредієнту, розраховану для забезпечення бажаного терапевтичного ефекту, у поєднанні з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких форм одиначної дози є таблетки (в тому числі серцевинні та вкриті оболонкою таблетки), капсули, пілюлі, пакети порошку, брикети, розчини або суспензії для ін'єкцій, дози в чайних та столових ложках та їм подібні, та їх різноманітні різновиди.

Фармацевтично прийнятні адитивні солі кислот включають терапевтично активні нетоксичні адитивні солі кислот розкритих сполук. Останні звичайно можуть бути одержані за допомогою обробки основної форми прийнятною кислотою. Прийнятні кислоти включають, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галогенводневі кислоти, наприклад соляну або бромистоводневу кислоту; сірчану кислоту; азотну кислоту; фосфорну кислоту та подібні кислоти; або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова кислота, пропіонова кислота, гідроксіоцтова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, р-толуолсульфонова кислота, цикламінова кислота, саліцилова кислота, р-аміносаліцилова, памова кислота та подібні кислоти. Термін "адитивні солі" також включає сольвати, які здатні утворювати описані сполуки, а також їх солі. Такі сольвати, наприклад, є гідратами, алкоголятами та їм подібні. Навпаки, сольова форма може бути перетворена у форму вільної основи за допомогою обробки лугом.

Термін "стереоізомерні форми" визначає всі можливі ізомерні форми, які можуть утворювати сполуки формули (I). Якщо не вказано або не визначено інше, то хімічні формули сполук вказують

на суміш всіх можливих стереохімічно ізомерних форм, зазначені суміші містять всі діастереомери та енантіомери основної молекулярної структури. Більш особливо, стереогенні центри можуть мати R- або S-конфігурацію; замісники на бівалентних циклічних насичених радикалах можуть мати або цис-, або транс-конфігурацію. Винахід включає стереохімічно ізомерні форми, включаючи діастереоізомери, а також їх суміші в будь-якій пропорції описаних сполук. Описані сполуки також можуть існувати в їх таутомерних формах. Мається на увазі, що такі форми, хоча явно не вказані в вищезазначених та наступних формулах, включені в межі даного винаходу.

Фахівці з лікування розладів або станів, опосередкованих PPAR дельта, зможуть легко визначити ефективну щоденну кількість за результатами досліджень, представлених нижче, та іншою інформацією. В цілому передбачають, що терапевтично ефективна доза буде складати від 0,001мг/кг до 5мг/кг ваги тіла, більш переважно від 0,01мг/кг до 0,5мг/кг ваги тіла. Може бути прийнятним введення терапевтично ефективної дози у формі двох, трьох, чотирьох або більше субдоз з відповідними проміжками протягом дня. Зазначені субدوزи можуть бути виготовлені у формі одиначних доз, наприклад, які містять від 0,05мг до 250мг або 750мг, та, зокрема, від 0,5 до 50мг активного інгредієнту на форму одиначної дози. Приклади включають 2мг, 4мг, 7мг, 10мг, 15мг, 25мг та 35мг дозовані форми. Сполуки за винаходом також можуть бути виготовлені в пластирах повільного вивільнення, або підшкірних, або трансдермальних пластирах. Розкриті сполуки також можуть бути виготовлені у формі спреїв або інших місцевих, або інгаляційних складів.

Точне дозування та частота введення залежать від індивідуальної сполуки формули (I), яку використовують, конкретного стану, що лікують, важкості стану, що лікують, віку, ваги та загального фізичного стану індивідуального пацієнту, а також інших лікарських засобів, що може приймати пацієнт, як добре відомо кваліфікованому фахівцю в даній галузі техніки. До того ж очевидно, що зазначена ефективна щоденна кількість може бути знижена або збільшена залежно від реакції пацієнта, лікування якого проводиться, та/або залежно від оцінки лікаря, що призначає сполуки за даним винаходом. Діапазони ефективної щоденної кількості, наведені вище, є лише орієнтовними.

Наступний розділ включає детальну інформацію, яка відноситься до використання розкритих сполук та композицій.

Е. Використання

Сполуки за даним винаходом є фармацевтично активними, наприклад, як PPAR дельта агоністи. Відповідно до одного аспекту винаходу, сполуки являють собою переважно селективні PPAR дельта агоністи, які мають індекс активності (наприклад, ефективність PPAR дельта над ефективністю PPAR альфа/гамма) 10 або більше, та переважно 15, 25, 30, 50 чи 100 або більше.

Відповідно до винаходу розкриті сполуки та композиції корисні для поліпшення симптомів, пов'язаних з лікуванням та попередженням наступ-

них станів та захворювань: фази I гіперліпідемії, предклінічної гіперліпідемії, фази II гіперліпідемії, гіпертензії, CAD (коронарної артеріальної хвороби), коронарної хвороби та гіпертригліцеридемії. Переважні сполуки за винаходом корисні при зниженні рівнів сироватки ліпопротеїнів низької густини (LDL), ліпопротеїнів середньої густини IDL та/або LDL малої густини та інших атерогенних молекул або молекул, що викликають атеросклеротичні ускладнення, таким чином знижуючи серцево-судинні ускладнення. Переважні сполуки також корисні при підвищенні рівнів сироватки ліпопротеїнів високої густини (HDL), при зниженні рівнів сироватки тригліцеридів, LDL та/або вільних жирних кислот. Також вони бажані для зниженої плазми глюкози натщесерце (FPG)/HbA1c.

Винахід також розкриває фармацевтичні композиції, які включають, без обмеження, одну або більше розкритих сполук та фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.

1. Дозування

Фахівці в даній галузі техніки будуть здатні визначити, відповідно до відомих способів, відповідне дозування для пацієнта, беручи до уваги чинники, як наприклад вік, вага, загальний стан здоров'я, вид симптомів, які необхідно лікувати, та наявність інших лікувань. Взагалі, ефективна кількість буде знаходитись між 0,1 та 1000мг/кг на день, переважно між 1 та 300мг/кг ваги тіла, та щоденні дозування будуть складати між 10 та 5000мг для дорослого суб'єкта нормальної ваги. Капсули, таблетки або інші препарати (як наприклад рідини та таблетки з плівковою оболонкою) можуть бути між 5 та 200мг, як наприклад 10, 15, 25, 35, 50мг, 60мг та 100мг та можуть бути введені відповідно до описаних способів.

2. Препарати

Форми одиничного дозування включають таблетки, капсули, пілюлі, порошки, гранули, водні та неводні пероральні розчини та суспензії, та парентеральні розчини, упаковані в контейнерах, пристосованих для послідовного поділу на індивідуальні дози. Форми одиничного дозування також можуть бути пристосовані для різних способів введення, включаючи препарати контрольованого вивільнення, як наприклад підшкірні імпланти. Способи введення включають пероральне, ректальне, парентеральне (внутрішньовенне, внутрішньом'язове, підшкірне), інтрацистернальне, інтравагінальне, внутрішньочеревне, внутрішньопухирне, місцеве (краплі, порошки, мазі, гелі або крем) введення та за допомогою інгаляції (букальний або назальний спрей).

Парентеральні препарати включають фармацевтично прийнятні водні або неводні розчини, дисперсію, суспензії, емульсії та стерильні порошки для їх виготовлення. Приклади носіїв включають воду, етанол, поліоли (пропілен гліколь, поліетилен гліколь), рослинні олії та органічні ефіри, прийнятні для ін'єкцій, такі як етил олеат. Текучість може бути підтримана за допомогою використання засобу для покриттів, як наприклад лецитин, поверхнево-активної речовини або підтримання відповідного розміру часток. Носії для твердих дозованих форм включають (а) наповнювачі або

розріджувачі, (b) зв'язуючі речовини, (c) зволожувачі, (d) агенти дезинтеграції, (e) уповільнювачі розчинення, (f) прискорювачі абсорбції, (g) адсорбанти, (h) змашувальні речовини, (i) буферизуючі агенти та (j) пропеленти.

Композиції також можуть містити допоміжні речовини, такі як консерванти, зволожуючі речовини, емульгатори та розподіляючі речовини; антимікробні засоби, такі як парабени, хлорбутанол, фенол та сорбінова кислота; ізотонічні агенти, такі як цукор або хлорид натрію; засоби, що подовжують абсорбцію, такі як моностеарат алюмінію та желатин; та засоби, що збільшують абсорбцію.

3. Комбінаційна терапія

Сполуки за даним винаходом можуть бути використані в комбінації з іншими фармацевтично активними агентами. Ці агенти включають ліпідознижуючі агенти та агенти, які знижують кров'яний тиск, такі як статини лікарські засоби та фібрати.

З рівня техніки відомі способи визначення ефективних доз для терапевтичних та профілактичних цілей для описаних фармацевтичних композицій або описаних лікарських комбінацій, так чи інакше виготовлених в тих же самих композиціях. Для терапевтичних цілей, термін "спільно ефективна кількість", як використовується в даній заявці, означає ту кількість активної сполуки або фармацевтичного агента, самого по собі або в комбінації, яка викликає біологічну або лікарську реакцію в тканинній системі, тварині або людині, що шукає дослідник, ветеринар, медичний лікар або інший клінічний лікар, яка включає полегшення симптомів хвороби або розладу, що лікують. Для профілактичних цілей (тобто, інгібування початку або розвитку розладу) термін "спільно ефективна кількість" відноситься до тієї кількості кожної активної сполуки або фармацевтичного агента, самого по собі або в комбінації, яка інгібує у суб'єкта початок або розвиток розладу, що шукає дослідник, ветеринар, медичний лікар або інший клінічний лікар. Таким чином, даний винахід забезпечує комбінації двох або більше лікарських засобів, де, наприклад, (a) кожний лікарський засіб вводять в незалежно терапевтично або профілактично ефективній кількості; (b) принаймні, один лікарський засіб в комбінації вводять в кількості, яка є суб-терапевтичною або суб-профілактичною, якщо вводять лише його, але є терапевтичною або профілактичною, коли його вводять в комбінації з другим або додатковим лікарським засобом відповідно до винаходу; або (c) обидва (або більше) лікарські засоби вводять в кількості, яка є суб-терапевтичною або суб-профілактичною, якщо їх вводять по-одному, але є терапевтичною або профілактичною, коли їх вводять разом.

Анти-діабетичні агенти включають тiazолідиндіонові та не-tiazолідиндіонові сенсibilізатори інсуліну, які зменшують периферійну резистентність до інсуліну за допомогою збільшення впливу інсуліну на органи-мішені та тканини.

Деякі з наступних агентів відомі, щоб зв'язувати та активізувати ядерний рецептор активованого рецептора гамма пероксисомального проліфератора (PPAR γ), який збільшує транскрипцію специфічних інсулін-чутливих генів. Прикладами PPAR-

гамма агоністів є тiazолідиндіони, такі як:

(1) розиглітазон (2,4-тіазолідиндіон, 5-((4-(2-метил-2-піридиніламіно)етокси)феніл)метил)-, (Z)-2-бутендіоат (1:1) або 5-((4-(2-метил-2-піридиніламіно)етокси)феніл)метил)-2,4-тіазолідиндіон, відомий як AVANDIA; також відомий як BRL 49653, BRL 49653C, BRL 49653c, SB 210232 або розиглітазон малеат);

(2) піодлітазон (2,4-тіазолідиндіон, 5-((4-(2-етил-2-піридиніламіно)етокси)феніл)метил)-, моногідрохлорид, (+ -) - або 5-((4-(2-етил-2-піридиніламіно)етокси)феніл)метил)-2,4-тіазолідиндіон, відомий як ACTOS, ZACTOS або GLUSTIN; також відомий як AD 4833, U 72107, U 72107A, U 72107E, піоглітазон гідрохлорид (USAN));

(3) троглітазон (5-((4-(3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-1-бензопіран-2-іл)метокси)феніл)метил)-2,4-тіазолідиндіон, відомий як NOSCAL, REZULIN, ROMOZIN або PRELAY; також відомий як CI 991, CS 045, GR 92132, GR 92132X);

(4) ізаглітазон ((+)-5-[[6-((2-фторфеніл)метокси)-2-нафталеніл]метил]-2,4-тіазолідиндіон або 5-((6-((2-фторфеніл)метокси)-2-нафталеніл)метил)-2,4-тіазолідиндіон або 5-(6-(2-фторбензилокси)нафтален-2-ілметил)тіазолідин-2,4-діон, також відомий як MCC-555 або неоглітазон); та

(5) 5-BTZD.

Додатково, не-тіазолідиндіони, що діють як інсулін сенсibiliзуючі агенти, включають, але не обмежуються:

(1) JT-501 (JTT 501, PNU-1827, PNU-716-MET-0096 або PNU 182716: ізоксазолідин-3,5-діон, 4-((4-(2-феніл-5-метил)-1,3-оксазоліл)етилфеніл-4)метил-);

(2) KRP-297 (5-(2,4-діоксотіазолідин-5-ілметил)-2-метокси-N-(4-(трифторметил)бензил)бензамід або 5-((2,4-діоксо-5-тіазолідиніл)метил)-2-метокси-N-(4-(трифторметил)феніл)m-етил)бензамід); та

(3) Farglitazar (L-тирозин, N-(2-бензоїлфеніл)-o-(2-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)етил)- або N-(2-бензоїлфеніл)-o-(2-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)етил)-L-тирозин, або GW2570 або GI-262570).

Також були продемонстровані інші агенти, що мають активність PPAR модуляторів, як наприклад активність PPAR гамма, SPPAR гамма та/або PPAR дельта/гамма агоністів. Приклади наведено нижче:

(1) AD 5075;

(2) R 119702 ((+)-5-(4-(5-Метокси-1H-бензimidазол-2-ілметокси)бензил)тіазолін-2,4-діон гідрохлорид або CI 1037 або CS011);

(3) CLX-0940 (агоніст активованого рецептора альфа пероксисомального проліфератора / агоніст активованого рецептора гамма пероксисомально-го проліфератора);

(4) LR-90 (2,5,5-трис(4-хлорфеніл)-1,3-діоксан-2-карбонова кислота, PPAR дельта/γ агоніст);

(5) Tularik (PPARγ агоніст);

(6) CLX-0921 (PPARγ агоніст);

(7) CGP-52608 (PPAR агоніст);

(8) GW-409890 (PPAR агоніст);

(9) GW-7845 (PPAR агоніст);

(10) L-764406 (PPAR агоніст);

(11) LG-101280 (PPAR агоніст);

(12) LM-4156 (PPAR агоніст);

(13) Risarestat (CT-112);

(14) YM 440 (PPAR агоніст);

(15) AR-H049020 (PPAR агоніст);

(16) GW 0072 (4-(4-((2S,5S)-5-(2-(біс (фенілметил)аміно)-2-оксоетил)-2-гептил-4-оксо-3-тіазолідиніл)бутил)бензойна кислота);

(17) GW 409544 (GW-544 або GW-409544);

(18) NN 2344 (DRF 2593);

(19) NN 622 (DRF 2725);

(20) AR-H039242 (AZ-242);

(21) GW9820 (фібрат);

(22) GW 1929 (N-(2-бензоїлфеніл)-O-(2-(метил-2-піридиніламіно)етил)-L-тирозин, відомий як GW 2331, PPAR альфа/γ агоніст);

(23) SB 219994 ((3)-4-(2-(2-бензоксазолілметиламіно)етокси)-альфа-(2,2,2-трифторетокси)бензолпропанова кислота або 3-(4-(2-(N-(2-бензоксазоліл)-N-метиламіно)етокси)феніл)-2(S)-(2,2,2-трифторетокси)пропіонова кислота або бензолпропанова кислота, 4-(2-(2-бензоксазолілметиламіно)етокси)-альфа-(2,2,2-трифторетокси)-, (альфаS)-, PPAR альфа/γ агоніст);

(24) L-796449 (PPAR альфа/γ агоніст);

(25) Фенофібрат (Пропанова кислота, 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-, 1-метилетилловий ефір, відомий як TRICOR, LIPCOR, LIPANTIL, LIPIDIL MICRO PPAR альфа агоніст);

(26) GW-9578 (PPAR альфа агоніст);

(27) GW-2433 (PPAR альфа/γ агоніст);

(28) GW-0207 (PPARγ агоніст);

(29) LG-100641 (PPARγ агоніст);

(30) LY-300512 (PPARγ агоніст);

(31) NID525-209 (NID-525);

(32) VDO-52 (VDO-52);

(33) LG 100754 (агоніст активованого рецептора пероксисомального проліфератора);

(34) LY-510929 (агоніст активованого рецептора пероксисомального проліфератора);

(35) бексаротен (4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагідро-2-нафталеніл)етеніл)бензойна кислота, відома як TARGRETIN TARGRETIN, TARGREXIN; також відомий як LGD 1069, LG 100069, LG 1069, LDG 1069, RO 264455); та

(36) GW-1536 (PPAR альфа/γ агоніст).

(B) Інші інсулін сенсibiliзуючі агенти включають, але не обмежуються:

(1) INS-1 (D-хіро інозитол або 0-1,2,3,4,5,6-гексагідроксициклопексан);

(2) інгібітори протеїн тирозин фосфатази 1 B (PTP-1B);

(3) інгібітори глікоген синтази кінази-3 (GSK3);

(4) бети 3 адреноміметики, такі як ZD 2079 ((R)-N-(2-(4-(карбоксиметил)фенокси)етил)-N-(2-гідрокси-2-фенетил)хлорид амонію, також відомий як ICI D 2079) або AZ 40140;

(5) інгібітори глікоген фосфорилази;

(6) інгібітори фруктоза-1,6-бісфосфатази;

(7) хромовий піколінат, дигідрат сульфату ванадію (оксисульфат ванадію);

- (8) KP 102 (сполука орґано-ванадію);
 (9) хромовий полінікотинат;
 (10) агоніст калієвого каналу NN 414;
 (11) YM 268 (5,5'-метилєн-біс (1,4-фєнілєн)бісметилєнбіс (тіазолідин-2,4-діон);
 (12) TS971;
 (13) T 174 ((+)-5-(2,4-діоксотіазолідин-5-ілметил)-2-(2-нафтилметил)бензоксазол);
 (14) SDZ PGU 693 ((+)-транс-2(5-((4-хлорфєнокси)метил)-7альфа-(3,4-дихлорфєніл)тетрагідропіроло(2,1-b)оксазол-5(6H)-он);
 (15) S 15261 ((-)-4-(2-((9H-флуорєн-9-ілацетил)аміно)етил)бензойна кислота 2-((2-метокси-2-(3-(трифторметил)фєніл)етил)аміно)етилєвий ефір);
 (16) AZM134 (Alizyme);
 (17) ARIAD;
 (18) R 102380;
 (19) PNU 140975 (1-гідразиноімінометил)гідразино)оцтова кислота;
 (20) PNU 106817 (2-гідразиноімінометил)гідразино)оцтова кислота;
 (21) NC 2100 (5-((7-(фєнілметокси)-3-хінолініл)метил)-2,4-тіазолідиндіон);
 (22) MXC 3255;
 (23) MBX102;
 (24) ALT 4037;
 (25) AM 454;
 (26) JTP 20993 (2-(4-(2-(5-метил-2-фєніл-4-оксазоліл)єтокс)бензил) малєновєї кислоти диметилєвий дієфір);
 (27) Dexlipotam (5 (R)-(1,2-дитіолан-3-іл) пєнтанєва кислота, також відєма як (R)-альфа ліпєєва кислота або (R)-тієтєтєва кислота);
 (28) BM 170744 (2,2-Дихлор-12-(р-хлорфєніл) додеканєва кислота);
 (29) BM 152054 (5-(4-(2-(5-метил-2-(2-тієніл)оксазол-4-іл)єтокс)бензотієн-7-ілметил)тіазолідин-2,4-діон);
 (30) BM 131258 (5-(4-(2-(5-метил-2-фєнілєксазол-4-іл)єтокс)бензотієн-7-ілметил)тіазолідин-2,4-діон);
 (31) CRE 16336 (EML 16336);
 (32) HQL 975 (3-(4-(2-(5-метил-2-фєнілєксазол-4-іл)єтокс)фєніл)-2(5)-(пропіламіно)пропієнєва кислота);
 (33) DRF 2189 (5-((4-(2-(1-Індоліл)єтокс)фєніл)метил)тіазолідин-2,4-діон);
 (34) DRF 554158;
 (35) DRF-NPCC;
 (36) CLX 0100, CLX 0101, CLX 0900 або CLX 0901;
 (37) інгібітори ІкарраВ кінази (ІКК В)
 (38) інгібітори мієогєн-активєванєї прєтєїн кінази (МАРК)
 р38 МАРК Стимulatory
 (39) фосфатидил-інозитид трифосфат
 (40) інгібітори інсулінових рєцєпторів повтєрного циклу
 (41) модулятори транспортера глєкози 4
 (42) TNF- α антагоністи
 (43) антагоністи модифікації антигєна-1 (PC-1) плазмацитів
 (44) інгібітори адипєцитів ліпідєзв'язуючих

- прєтєїнів (ALBP / аР2)
 (45) фосфоглікани
 (46) Galparan;
 (47) Receptron;
 (48) фактор розвитуку інсулоцитів;
 (49) інсулін потєнцієуючий фактор (IFF або інсулін потєнцієуючий фактор-1);
 (50) соматомєдін С, спєлучєний зі зв'язуючим прєтєїном (також відємий як IGF-BP3, IGF-BP3, SomatoKine);
 (51) Diab II (відємий як V-411) або Glucanin, що виробляєтьєся Biotech Holdings Ltd. або Volque Pharmaceutical;
 (52) інгібітори глєкоза-6 фосфатази;
 (53) транспортний прєтєїн жирних кислот глєкози;
 (54) антагоністи глєкокортикєідних рєцєпторів; та
 (55) модулятори глутамін:фруктоза-6-фосфат амідотрансфєрази (GFAT).
 (С) Бігуаніди, які змєншують продукування пєчінкєвєї глєкози та збільшують поглинання глєкози. Приклади включають мєтформін, як наприєклад: (1) 1,1-димєтилбігуанід (наприєклад, Мєтформін-DepoMed, Мєтформін-Biovail Corporation або METFORMIN GR (мєтформін шлункєво затримуючий полімер)); та
 (2) мєтформін гідрохлорид (N,N-димєтилімієдєкарбонімієдєвий діамід моногідрохлорид, також відємий як LA 6023, BMS 207150, GLUCOPHAGE або GLUCOPHAGE XR.
 (D) Інгібітори альфа-глєкозидази, які інгібують альфа-глєкозидазу. Альфа-глєкозидаза перєтворює фруктозу на глєкозу, таким чином затримуючи розщєплення вуглєводнів. Нєперєтравлєні вуглєводні згодєм руйнуютьєся в кишці, знижуючу максимум глєкози, що виникає пієсля прийняття їжі. Приклади вклучають, алє нє обмєжуютьєся:
 (1) акєрбєза (D-глєкоза, О-4,6-дидєокси-4-(((1S-(1альфа,4альфа,5бєта,6альфа))-4,5,6-тригідрокси-3-(гідроксимєтил)-2-циєлогєксєн-1-іл)аміно)-альфа-D-глєкопіранєзил-(1-4)-О-альфа-D-глєкопіранєзил-(1-4)-, також відємий як AG-5421, Bay-g-542, BAY-g-542, GLUCOBAY, PRECOSE, GLUCOR, PRANDASE, GLUMIDA або ASCAROSE);
 (2) Мієлітол (3,4,5-піпєридинтриєл, 1-(2-гідроксієтил)-2-(гідроксимєтил)-, (2R (2альфа, 3бєта, 4альфа, 5бєта))- або (2R,3R,4R,5S)-1-(2-гідроксієтил)-2-(гідроксимєтил)-3,4,5-піпєридинтриєл, також відємий як BAY 1099, BAY M 1099, BAY-m-1099, BAYGLITOL, DIASTABOL, GLYSET, MIGLIBAY, MITOLBAY, PLUMAROL);
 (3) CKD-711 (0-4-дєокси-4-((2,3-єпокси-3-гідроксимєтил-4,5,6-тригідроксициєлогєксєн-1-іл)аміно)-альфа- β -глєкопіранєзил-(1-4)-альфа-D-глєкопіранєзил-(1-4)-D-глєкопіранєзо);
 (4) ємієлітат (4-(2-((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригідрокси-2-(гідроксимєтил)-1-піпєридиніл)єтокс) бензойної кислєтє єтиєвий єфір, також відємий як BAY о 1248 або МКС 542);
 (5) MOR 14 (3,4,5-піпєридинтриєл, 2-(гідроксимєтил)-1-метил-, (2R-(2альфа,3бєта,4альфа,5бєта))-, також відємий як N-метилдєоксиноджирімієцин або N-

метилморанолін); та

(6) Воглібоз (3,4-дидеоокси-4-((2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил)аміно)-2-С-(гідроксиметил)-D-епі-інозитол або D-епі-інозитол,3,4-дидеоокси-4-((2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил)аміно)-2-С-(гідроксиметил)-, також відомий як А 71100, АО 128, BASEN, GLUSTAT, VOGLISTAT.

(Е) Інсуліни включають регулярні інсуліни або інсуліни короткої дії, проміжної дії та тривалої дії, не-ін'єкуючий або вдихуваний інсулін, селективний інсулін тканин, глюкофосфокінін (D-хіроінозитол), аналоги інсуліну, такі як молекули інсуліну з незначними відмінностями в послідовності природних амінокислот та малі молекули імітатори інсуліну (міметики інсуліну), та модулятори ендосоми. Приклади включають, але не обмежуються:

(1) Biota;

(2) LP 100;

(3) (SP-5-21)-оксобіс(1-піролідінкарбодитіоато-S,S')ванадію;

(4) інсулін аспарт (людський інсулін (28B-L-аспарагінова кислота) або B28-Asp-інсулін, також відомий як інсулін X14, INA-X14, NOVORAPID, NOVOMIX або NOVOLOG);

(5) інсулін детемір (Людський 29B-(N6-(1-оксотетрадецил)-L-лізин)-(1A-21), (1B-29B)-Інсулін або NN 304);

(6) інсулін ліспро ("28B-L-лізин-29B-L-пролін" людський інсулін або Lys(B28), Pro(B29) аналог людського інсуліну, також відомий як lys-pro інсулін, LY 275585, HUMALOG, HUMALOG MIX 75/25 або HUMALOG MIX 50/50);

(7) інсулін гларгін (людський (A21-гліцин, B31-аргінін, B32-аргінін) інсулін HOE 901, також відомий як LANTUS, OPTISULIN);

(8) Цинкова суспензія інсуліну, розширена (Ultralente), також відома як HUMULIN U або ULTRALENTE;

(9) Цинкова суспензія інсуліну (Lente), 70% кристалічна та 30% аморфна суспензія інсуліну, також відома як LENTE ILETIN II, HUMULIN L, або NOVOLIN L;

(10) HUMULIN 50/50 (50% ізофан-інсуліну та 50% ін'єкції інсуліну);

(11) HUMULIN 70/30 (70% ізофан-інсуліну NPH та 30% ін'єкції інсуліну), також відомий як NOVOLIN 70/30, NOVOLIN 70/30 PenFill NOVOLIN 70/30 Prefilled;

(12) суспензія ізофан-інсуліну, така як NPH ILETIN II, NOVOLIN N, NOVOLIN N PenFill, NOVOLIN N Prefilled, HUMULIN N;

(13) ін'єкція регулярного інсуліну, як наприклад ILETIN II Regular, NOVOLIN R, VELOSULIN BR, NOVOLIN R PenFill, NOVOLIN R Prefilled, HUMULIN R або RegularU-500 (Концентрований);

(14) ARIAD;

(15) LY 197535;

(16) L-783281; та

(17) TE-17411.

(F) Модулятори секреції інсуліну, такі як:

(1) глюкагон-подібний пептид-1 (GLP-1) та його міметики;

(2) глюкоза-інсулінотропний пептид (GIF) та його міметики;

(3) ексендин та його міметики;

(4) інгібітори дипептил протеази (DPP або DPPIV), такі як

(4a) DPP-728 або LAF 237 (2-піролідінкарбонітрил, 1-(((2-((5-ціано-2-піридиніл)аміно)етил)аміно)ацетил), відомі як NVP-DPP-728, DPP-728A, LAF-237);

(4b) P 3298 або P32/98 (ди-(3N-((2S,3S)-2-аміно-3-метил-пентаноїл)-1,3-тіазолідин)фумарат);

(4c) TSL 225 (триптофіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбонова кислота);

(4d) Валіл піролідид (валпір);

(4e) 1-аміноалкілізохінолінон-4-карбоксилати та їх аналоги;

(4f) SDZ 272-070 (1-(L-Валіл)піролідид);

(4g) TMC-2A, TMC-2B або TMC-2C;

(4h) Дипептидні нітрили (2-ціанопіролодіди);

(4i) Інгібітори CD26; та

(4j) SDZ 274-444;

(5) глюкагон антагоністи, такі як AY-279955; та

(6) амелін агоністи, які включають, але не обмежуються, прамлінтид (AC-137, Symlin, трипроамелін або прамлінтид ацетат).

Дані сполуки можуть також збільшити чутливість інсуліну з малим зростанням або не збільшуючи вагу тіла, ніж знайдені для такого застосування існуючі PPAR гамма агоністи. Пероральні анти-діабетичні агенти можуть включати інсулін, сульфонілсечовини, бігуаніди, меглітиніди, AGI's, PPAR альфа агоністи та PPAR гамма агоністи, та подвійні PPAR альфа/гамма агоністи.

Дані сполуки також можуть збільшувати метаболізм жиру та/або ліпідів, забезпечуючи спосіб втрати ваги, втрати маси жиру, зниження індексу маси тіла, зниження ліпідів (як наприклад зниження тригліцеридів), або лікування ожиріння або стану, пов'язаного з надлишковою вагою. Приклади ліпідознижуючих агентів включають речовини, які посилюють екскрецію жовчної кислоти, похідні фібринової кислоти, нікотинову кислоту та інгібітори HMGCoA редуктази. Характерні приклади включають статини, такі як LIPITOR™, ZOCOR™, PRAVACHOL™, LESCOL™ і MEVACOR™, та пітавастатин (нісвастатин) (Nissan, Kowa Kogyo, Sankyo, Novartis) та їх форми тривалого вивільнення, такі як ADX-159 (ловастатин тривалого вивільнення), а також Colestid, Locholest, Questran, Atromid, Lipid та Tricor.

Приклади агентів, що знижують кров'яний тиск, включають анти-гіпертонічні агенти, такі як інгібітори ангіотензин-перетворюючих ензимів (ACE) (Accupril, Altace, Captopril, Lotensin, Mavik, Monopril, Prinivil, Univasc, Vasotec та Zestril), адренергічні блокатори (такі як Cardura, Dibenzyline, Hylorel, Hytrin, Minipress та Minizide), альфа/бета адренергічні блокатори (такі як Coreg, Normodyne та Trandate), блокатори кальцієвого каналу (такі як Adalat, Calan, Cardene, Cardizem, Covera-HS, Dilacor, DynaCirc, Isoptin, Nimotop, Norvace, Plendil, Procardia, Procardia XL, Sula, Tiazac, Vascor та Verelan), сечогінні засоби, антагоністи ангіотензин II рецептора (такі як Atacand, Avapro, Cozaar та Diovan), бета адренергічні блокатори (такі як Betapace, Blocadren, Brevibloc, Cartrol, Inderal, Kerlone, Lavatol, Lopressor, Sectral, Tenomin, Toprol-XL та Zebeta), судиннорозширюючі засоби

(такі як Deponit, Dilatrate, SR, Imdur, Ismo, Isordil, Isordil Titrados, Monoket, Nitro-Bid, Nitro-Dur, Nitrolingual Spray, Nitrostat та Sorbitrate) та їх комбінації (такі як Lexxel, Lotrel, Tarka, Teczem, Lotensin HCT, Prinzide, Uniretic, Vaseretic, Zestoretic).

Ф. Біологічні приклади

Спосіб дослідження трансфекції для PPAR рецепторів

HEK293 клітини вирощували в DMEM/F-12 середовищі, доповненому 10% FBS та глутаміном (GIBCOBRL). Клітини спільно заражали DNA для PPAR-Gal4 (PPAR α , γ або δ) рецептора та репортера Gal4-люциферази, використовуючи DMRIE-C реагент. На наступний день середовище заміняли на FBS середовище для вирощування, оброблене 5% деревного вугілля. Через шість годин клітини трипсинізували та висівали в 96-яткові планшети з

густиною 50000 клітин/ямка та інкубували при 37°C в 5% CO₂ інкубаторі протягом ночі. Потім клітини обробляли тестовими сполуками або засобом та інкубували протягом 24 годин при 37°C в 5% CO₂ інкубаторі. Активність люциферази аналізували, використовуючи Steady-Glo Luciferase Assay Kit від Promega. DMRIE-C реагент був придбаний у GIBCO Cat. №10459-014. OPTI-MEM I середовище зниженої сироватки було придбане у GIBCO Cat. №31985. Steady-Glo Luciferase Assay Kit був придбаний у Promega Part# E254B.

Різні зразки сполук було одержано та досліджено, з діапазоном результатів in vitro. Нижче наведено характерні сполуки та дані; в деяких випадках, якщо показано різні EC₅₀, то було проведено різні вимірювання. Природно, різні сполуки Формули (I) можуть не мати активності, ідентичної будь-якій сполуці нижче.

Таблиця 2

Дані In Vitro

Сполука №	EC ₅₀ (PPAR дельта) нМ
1	13,2, 18,7, 17,8, 34,1, 14,7
2	26,4, 27,1
3	711
4	29, 27,8
5	79,2, 51,8
6	56,6, 42,9
7	138
8	> 500
9	216
10	238
11	45,1, 48,3
12	> 1000
13	> 500
14	> 1000
15	22,7, 22,1
16	87,8, 51,4
17	32,1, 38,7
18	59,1,31,9
19	67,7, 49,7
20	194
21	> 1000
22	28,9, 68,3
23	27,8, 22,9, 19,3
24	9,7, 7,4
25	147
26	43,8, 47,3
27	119
28	122
29	249

Г. Інші Втілення

Особливості та принципи винаходу проілюстровані в обговоренні, прикладах та формулі винаходу в даній заявці. Різні адаптації та модифікації винаходу будуть очевидні фахівцю в даній галузі

техніки, та такі інші втілення також включені в межі даного винаходу. Публікації, цитовані в даній заявці, включені за допомогою посилання в повному обсязі.

