



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87467 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07C 323/20 (2006.01)

C07C 323/62 (2006.01)

C07D 333/28 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/277 (2006.01)

A61K 31/381

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

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

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

1

2

(21) а200603107

(22) 16.09.2004

(24) 27.07.2009

(86) PCT/US2004/030375, 16.09.2004

(31) 60/504,146

(32) 19.09.2003

(33) US

(46) 27.07.2009, Бюл.№ 14, 2009 р.

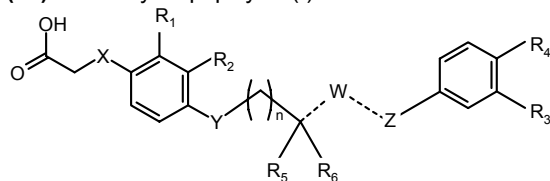
(72) КУО ДЖІ-ХОНГ, US, ЖАНГ РҮІ, US, ВАНГ АЙ-ХУА, US, ДЕНГЕЛІС АЛАН Р., US/US

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(56) WO 03/074495 A, 12.09.2003

WO 03/011807 A, 13.02.2003

(57) 1. Сполука формули (I):

в якій X вибраний з ковалентного зв'язку, S або O;
Y являє собою S або O;-----W----- являє собою групу, вибрану з =CH-, -CH=, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, =CH-CH₂-, -CH₂-CH=, =CH-CH= та -CH=CH-;Z вибраний з O, CH 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-залкілу, необов'язково заміщеного C₁-залкокси, гало та NR_aR_b, де R_a та R_b незалежно являють собою H або C₁-залкіл;R₃ та R₄ незалежно вибрані з H, гало, ціано, гідрокси, ацетилу, необов'язково заміщеного C₁-залкілу, необов'язково заміщеного C₁-залкокси та NR_aR_b, де R_a та R_b незалежно являють собою H або C₁-залкіл, за умови, що R₃ та R₄ обидва не являють собою H;R₅ вибраний з гало, фенілу, фенокси, (феніл)C₁-5алкокси, (феніл)C₁-5алкілу, C₂-5гетероарилокси, C₂-5гетероарилC₁-5алкокси, C₂-5гетероциклілокси, C₁-9алкілу, C₁-8алкокси, C₂-9алкенілу, C₂-9алкенілокси, C₂-9алкінілу, C₂-9алкінілокси, C₃-7циклоалкілу, C₃-7циклоалкокси, C₃-7циклоалкілC₁-7алкілу, C₃-7циклоалкілC₁-7алкокси, C₃-7циклоалкілоксиC₁-6алкілу, C₁-5 алкоксиC₁-5алкілу, C₁-5алкоксиC₁-5алкокси або C₃-7циклоалкілоксиC₁-7алкокси;R₆ являє собою H, коли -----W----- являє собою групу, вибрану з -CH=, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH= та -CH=CH-;або R₆ відсутній, коли -----W----- являє собою групу, вибрану з =CH-, =CH-CH₂- та =CH-CH=; та n означає 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 X являє собою ковалентний зв'язок.

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

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

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

8. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що Z являє собою CH або CH₂.9. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що -----W----- являє собою -CH₂- або -CH₂-CH₂-.10. Сполука за п. 9, яка відрізняється тим, що -----W----- являє собою -CH₂-.11. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що -----W----- являє собою =CH-, -CH=, =CH-CH₂-, -CH₂-CH=, =CH-CH= або -CH=CH-.

(13) C2

(11) 87467

(19) UA

12. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R_3 та R_4 незалежно вибрані з Н, гало, ціано, необов'язково заміщеного C_{1-4} алкілу та необов'язково заміщеного C_{1-3} алкокси.
13. Сполука за п. 12, яка **відрізняється** тим, що R_3 незалежно вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси.
14. Сполука за п. 12, яка **відрізняється** тим, що R_4 незалежно вибраний з F, Cl, метилу, метокси, трифторметилу, фторметилу, дифторметилу, хлордифторметилу, дихлорфторметилу, фторметокси, дифторметокси, хлордифторметокси, дихлорфторметокси та трифторметокси.
15. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R_1 та R_2 незалежно вибрані з Н, C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкокси, F, Cl та Br.
16. Сполука за п. 15, яка **відрізняється** тим, що R_1 та R_2 незалежно вибрані з Н, метилу, метокси, F та Cl.
17. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R_3 та R_4 незалежно вибрані з Н, гало, ціано, гідрокси, C_{2-4} ацилу, C_{1-4} алкілу та C_{1-3} алкокси.
18. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R_3 вибраний з метилу, метокси, Н, Cl, Br, I, OH, -CH(CF₃)₂, CF₃, -OCF₃, -N(CH₃)₂, -O-CH₂COOH та -COCH₃, та R_4 вибраний з Н, Cl та метилу.
19. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R_5 вибраний з C_{1-7} алкілу, C_{1-6} алкокси, C_{2-7} алкенілу, C_{2-7} алкенілокси, C_{2-7} алкінілу, C_{2-7} алкінілокси, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкокси, C_{1-6} алкоксі- C_{1-6} алкілу, C_{1-5} алкоксі- C_{1-5} алкокси та C_{3-7} циклоалкілоксі- C_{1-7} алкокси.
20. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R_5 вибраний з фенокси, (феніл)- C_{1-5} алкокси, (феніл)- C_{1-5} алкілу, C_{2-5} гетероарилокси, C_{2-5} гетероарил- C_{1-5} алкокси, C_{2-5} гетероциклокси, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-7} алкілу, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-7} алкокси та C_{3-7} циклоалкілоксі- C_{1-6} алкілу.
21. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R_6 являє собою Н.
22. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R_3 вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси, та R_4 вибраний з F, Cl, метилу, фторметилу, дифторметилу, фторметокси, дифторметокси, трифторметил, трифторметокси та метокси.
23. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R_1 вибраний з Н, CF₃, метилу, Cl та метокси, та R_2 вибраний з Н, Cl та метилу.
24. Сполука за п. 23, яка **відрізняється** тим, що Х являє собою ковалентний зв'язок.
25. Сполука за п. 23, яка **відрізняється** тим, що Х являє собою ковалентний зв'язок, Y являє собою S та Z являє собою O.
26. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Х являє собою O та Y являє собою O.
27. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Х являє собою O та Y являє собою S.
28. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Y являє собою O та Z являє собою O.
29. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Y являє собою S та Z являє собою O.
30. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R_6 являє собою Н, та R_5 вибраний з C_{1-7} алкілу, C_{1-6} алкокси, C_{2-7} алкенілу, C_{2-7} алкенілокси, C_{1-6} алкоксі- C_{1-6} алкілу та C_{1-5} алкоксі- C_{1-5} алкокси.

31. Сполука за п. 30, яка **відрізняється** тим, що R_5 вибраний з C_{1-5} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{2-5} алкенілу, C_{2-5} алкенілокси та C_{1-5} алкоксі- C_{1-5} алкокси.
32. Сполука за п. 30, яка **відрізняється** тим, що R_5 вибраний з C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкокси, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкенілокси та C_{1-3} алкоксі- C_{1-3} алкокси.
33. Сполука за п. 30, яка **відрізняється** тим, що R_5 вибраний з метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, пропенілокси, ізопропенілокси, етоксиметокси, метоксиметокси, метоксиметилу, метоксietилу, етоксиметилу та етоксietилу.
34. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R_1 вибраний з Н, CF₃, метилу, Cl та метокси; R_2 вибраний з Н, Cl та метилу; R_3 вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси; та R_4 вибраний з F, Cl, метилу, трифторметилу, трифторметокси, фторметилу, фторметокси, дифторметилу, дифторметокси та метокси.
35. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Х являє собою O; Y являє собою O; R_3 вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси; та R_4 вибраний з F, Cl, метилу, CF₃, OCF₃ та метокси.
36. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Х являє собою O; Y являє собою S; R_3 вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси; та R_4 вибраний з F, Cl, метилу, CF₃, OCF₃ та метокси.
37. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Х являє собою ковалентний зв'язок; Y являє собою S; R_3 вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси; та R_4 вибраний з F, Cl, метилу, CF₃, OCF₃ та метокси.
38. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Y являє собою O; Z являє собою O; R_3 вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси; та R_4 вибраний з F, Cl, метилу, CF₃, OCF₃ та метокси.
39. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Y являє собою S; Z являє собою O; R_3 вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси; та R_4 вибраний з F, Cl, метилу, CF₃, OCF₃ та метокси.
40. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R_3 вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси; R_4 вибраний з F, Cl, метилу, CF₃, OCF₃ та метокси; R_5 вибраний з C_{1-7} алкілу, C_{1-6} алкокси, C_{2-7} алкенілу, C_{2-7} алкенілокси, C_{1-6} алкоксі- C_{1-6} алкілу та C_{1-6} алкоксі- C_{1-5} алкокси; та R_6 являє собою Н.
41. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Х являє собою O; Y являє собою O; R_5 вибраний з C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкокси, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкенілокси та C_{1-3} алкоксі- C_{1-3} алкокси; та R_6 являє собою Н.
42. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Х являє собою O; Y являє собою S; R_5 вибраний з C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкокси, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкенілокси та C_{1-3} алкоксі- C_{1-3} алкокси; та R_4 являє собою Н.
43. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Х являє собою O; Y являє собою O; R_1 вибраний з Н, CF₃, метилу, Cl та метокси;

R₂ вибраний з H, Cl та метилу;
 R₃ вибраний з H, F, Cl, метилу та метокси;
 R₄ вибраний з F, Cl, метилу, CF₃, OCF₃ та метокси;
 та
 n означає 1.
 44. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що
 X являє собою O;
 Y являє собою S;
 R₁ вибраний з H, CF₃, метилу, Cl та метокси;
 R₂ вибраний з H, Cl та метилу;
 R₃ вибраний з H, F, Cl, метилу та метокси; та
 R₄ вибраний з F, Cl, метилу, CF₃, OCF₃ та метокси.
 45. Сполука за п. 44, яка **відрізняється** тим, що n
 = 1.
 46. Сполука за п. 45, яка **відрізняється** тим, що R₅
 вибраний з C₁₋₃алкілу, C₁₋₃алкокси, C₂₋₄алкенілу,
 C₂₋₄алкенілокси та C₁₋₃ алкоксиC₁₋₃алкокси; та R₆
 являє собою H.
 47. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що
 вибрана з
 {4-[[2-етокси-3-[4-
 (трифторметил)фенокси]пропіл]тіо]-2-
 метилфенокси]оцтової кислоти,
 {4-[[2-етокси-3-[4-
 (трифторметил)фенокси]пропіл]тіо]-2-
 метилфенокси]оцтової кислоти та
 {4-[[2-етокси-3-[4-
 (трифторметил)фенокси]пропіл]тіо]-2-
 метилфенокси]оцтової кислоти.
 48. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що
 являє собою {4-[[2-етокси-3-[4-
 (трифторметил)фенокси]пропіл]тіо]-2-
 метилфенокси]оцтову кислоту.
 49. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що
 являє собою {4-[[2-етокси-3-[4-
 (трифторметил)фенокси]пропіл]тіо]-2-
 метилфенокси]оцтову кислоту.
 50. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що
 являє собою {4-[[2-етокси-3-[4-
 (трифторметил)фенокси]пропіл]тіо]-2-
 метилфенокси]оцтову кислоту.
 51. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що
 вибрана з
 {2-метил-4-[2-(4-
 трифторметилфеноксиметил)бутилсульфаніл]-
 фенокси]оцтової кислоти;
 {2-метил-4-[2-(4-
 трифторметилфеноксиметил)пентилсульфаніл]-
 фенокси]оцтової кислоти;
 {4-[4-ціано-2-(4-
 трифторметилфеноксиметил)бутилсульфаніл]-2-
 метилфенокси]оцтової кислоти;
 (R)-{4-[2-алілокси-3-(4-
 трифторметилфенокси)пропілсульфаніл]-2-
 метилфенокси]оцтової кислоти;
 (R)-{4-[2-метоксиметокси-3-(4-
 трифторметилфенокси)пропілсульфаніл]-2-
 метилфенокси]оцтової кислоти;
 {4-[2-етокси-4-(4-
 трифторметилфеніл)бутилсульфаніл]-2-
 метилфенокси]оцтової кислоти;
 {3-хлор-4-[2-етокси-3-(4-
 трифторметилфенок-
 си)пропілсульфаніл]феніл]оцтової кислоти;

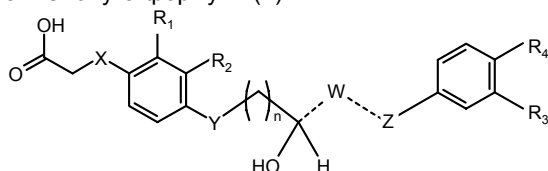
{4-[2-етоксиметил-3-(4-
 трифторметилфенокси)пропілсульфаніл]-2-
 метилфенокси]оцтової кислоти;
 {4-[4-етокси-2-(4-
 трифторметилфеноксиметил)бутилсульфаніл]-2-
 метилфенокси]оцтової кислоти та
 {4-[2-(5-хлортіофен-2-ілметокси)-3-(4-
 трифторметилфенокси)пропілсульфаніл]-2-
 метилфенокси]оцтової кислоти.
 52. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що
 вибрана з
 {4-[3-ціано-2-(4-
 трифторметилфеноксиметил)пропілсульфаніл]-2-
 метилфенокси]оцтової кислоти;
 {4-[5-ціано-2-(4-трифторметилфеноксиметил)пент-
 4-енілсульфаніл]-2-метилфенокси]оцтової кислоти;
 {3-хлор-4-[2-(4-
 трифторметилфеноксиме-
 тил)бутилсульфаніл]феніл]оцтової кислоти;
 {2-метил-4-[3-(4-трифторметилфенокси)-2-(4-
 трифторметилфеноксиме-
 тил)пропілсульфаніл]фенокси]оцтової кислоти;
 {4-[2-бензилокси-3-(4-
 трифторметилфенокси)пропілсульфаніл]-2-
 метилфенокси]оцтової кислоти;
 {4-[2-(4-бутирилфенокси)-3-(4-
 трифторметилфенокси)пропілсульфаніл]-2-
 метилфенокси]оцтової кислоти;
 {2-метил-4-[3-(4-
 трифторметилфенок-
 си)пропілсульфаніл]фенокси]оцтової кислоти;
 {2-метил-4-[2-метилсульфанілметокси-4-(4-
 трифторметилфе-
 ніл)бутилсульфаніл]фенокси]оцтової кислоти;
 {4-[2,4-діетокси-4-(4-
 трифторметилфеніл)бутилсульфаніл]-2-
 метилфенокси]оцтової кислоти та
 {4-[2-етокси-4-(4-трифторметилфеніл)бут-3-
 енілсульфаніл]-2-метилфенокси]оцтової кислоти.
 53. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що
 вибрана з
 {4-[2-(4-
 трифторметилфеноксиме-
 тил)бутилсульфаніл]фенокси]оцтової кислоти;
 {2-метил-4-[2-(4-
 трифторметилфеноксиме-
 тил)гептилсульфаніл]фенокси]оцтової кислоти;
 {4-[4-метокси-2-(4-
 трифторметилфеноксиметил)бутилсульфаніл]-2-
 метилфенокси]оцтової кислоти;
 {2-метил-4-[3-(4-
 трифторметилфенок-
 си)пропілсульфаніл]фенокси]оцтової кислоти;
 {2-метил-4-[4-(4-трифторметилфеніл)-3,6-дигідро-
 2H-піран-2-ілметилсульфаніл]фенокси]оцтової кис-
 лоти та
 {2-метил-4-[4-(4-трифторметилфеніл)бут-3-
 енілсульфаніл]фенокси]оцтової кислоти.
 54. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що
 вибрана з
 (R)-{4-[2-етокси-3-(4-
 трифторметоксифенокси)пропілсульфаніл]-2-
 метилфенокси]оцтової кислоти;
 (R)-{4-[3-(4-хлорфенокси)-2-
 етоксипропілсульфаніл]-2-метилфенокси]оцтової
 кислоти;

(R)-{4-[3-(4-трет-бутилфеноксі)-2-етоксипропілсульфаніл]-2-метилфеноксі}оцтової кислоти;
 (R)-{2-метил-4-[2-(4-трифторметоксифеноксиметил)бутилсульфаніл]феноксі}оцтової кислоти;
 (R)-{4-[2-(4-хлорфеноксиметил)бутилсульфаніл]-2-метилфеноксі}оцтової кислоти;
 (R)-{4-[2-(4-трет-бутилфеноксиметил)бутилсульфаніл]-2-метилфеноксі}оцтової кислоти;
 (R)-{3-хлор-4-[2-етокси-3-(4-трифторметоксифеноксипропілсульфаніл)феніл]оцтової кислоти;
 (R)-{3-хлор-4-[3-(4-хлорфеноксипропілсульфаніл)феніл]оцтової кислоти;
 (R)-{4-[2-етокси-3-(4-трифторметилфеноксипропілсульфаніл)-2-метилфенілсульфаніл]оцтової кислоти;
 (R)-{4-[2-етокси-3-(4-трифторметоксифеноксипропілсульфаніл)-2-метилфенілсульфаніл]оцтової кислоти;
 (R)-{2-метил-4-[2-(4-трифторметилфеноксиметил)бутилсульфаніл]фенілсульфаніл}оцтової кислоти та
 (R)-{2-метил-4-[2-(4-трифторметоксифеноксиметил)бутилсульфаніл]фенілсульфаніл}оцтової кислоти.

55. Фармацевтична композиція, що містить сполуку, вказану в будь-якому з пп. 1, 27, 30, 31, 32, 34, 36, 37, 39, 40, 42, 44, 45, 46, 47, 51, 52, 53 та 54.

56. Спосіб лікування або інгібування розвитку PPAR-дельта опосередкованого стану, при якому вводять пацієнту, що потребує лікування, фармацевтично ефективну кількість композиції, вказаної в п. 55.

57. Сполука формули (II):



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

-----W----- являє собою групу, вибрану з -CH=, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH= та -CH=CH-,
 Z вибраний з O, CH 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, гідрокси, ацетилу, необов'язково заміщеного C₁₋₅алкілу, 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; та

n означає 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

58. Сполука за п. 57, яка відрізняється тим, що X являє собою S або O.

59. Сполука за п. 58, яка відрізняється тим, що X являє собою O.

60. Сполука за п. 57, яка відрізняється тим, що X являє собою ковалентний зв'язок.

61. Сполука за п. 57, яка відрізняється тим, що Y являє собою O.

62. Сполука за п. 57, яка відрізняється тим, що Y являє собою S.

63. Сполука за п. 57, яка відрізняється тим, що Z являє собою O.

64. Сполука за п. 57, яка відрізняється тим, що Z являє собою CH або CH₂.

65. Сполука за п. 57, яка відрізняється тим, що ---W----- являє собою -CH₂- або -CH₂-CH₂-.

66. Сполука за п. 65, яка відрізняється тим, що ---W----- являє собою -CH₂-.

67. Сполука за п. 57, яка відрізняється тим, що ---W----- являє собою -CH=, -CH₂-CH= або -CH=CH-.

68. Сполука за п. 57, яка відрізняється тим, що R₃ та R₄ незалежно вибрані з H, гало, ціано, C₁₋₄алкілу та C₁₋₃алкокси.

69. Сполука за п. 57, яка відрізняється тим, що R₁ та R₂ незалежно вибрані з H, C₁₋₃алкілу, C₁₋₃алкокси, F, Cl та Br.

70. Сполука за п. 69, яка відрізняється тим, що R₁ та R₂ незалежно вибрані з H, метилу, метокси, F та Cl.

71. Сполука за п. 57, яка відрізняється тим, що R₃ та R₄ незалежно вибрані з H, гало, ціано, гідрокси, C₂₋₄ацилу, необов'язково заміщеного C₁₋₄алкілу та необов'язково заміщеного C₁₋₃алкокси.

72. Сполука за п. 71, яка відрізняється тим, що R₃ незалежно вибраний з H, F, Cl, метилу та метокси.

73. Сполука за п. 71, яка відрізняється тим, що R₄ незалежно вибраний з F, Cl, метилу, метокси, трифторметилу, фторметилу, дифторметилу, хлордифторметилу, дихлорфторметилу, фторметокси, дифторметокси, хлордифторметокси, дихлорфторметокси та трифторметокси.

74. Сполука за п. 57, 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.

75. Сполука за п. 57, яка відрізняється тим, що R₃ вибраний з H, F, Cl, метилу та метокси, та R₄ вибраний з F, Cl, метилу, фторметилу, дифторметилу, фторметокси, дифторметокси, трифторметил, трифторметокси та метокси.

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

77. Сполука за п. 76, яка відрізняється тим, що X являє собою ковалентний зв'язок.

78. Сполука за п. 77, яка відрізняється тим, що X являє собою ковалентний зв'язок, Y являє собою S та Z являє собою O.

79. Сполука за п. 57, яка відрізняється тим, що X являє собою O та Y являє собою O.

80. Сполука за п. 57, яка відрізняється тим, що X являє собою O та Y являє собою S.

81. Сполука за п. 57, яка відрізняється тим, що Y являє собою O та Z являє собою O.

82. Сполука за п. 57, яка відрізняється тим, що Y являє собою S та Z являє собою O.

83. Сполука за п. 57, яка відрізняється тим, що

R₁ вибраний з H, CF₃, метилу, Cl та метокси;
 R₂ вибраний з H, Cl та метилу;
 R₃ вибраний з H, F, Cl, метилу та метокси; та
 R₄ вибраний з F, Cl, метилу, трифторметилу, трифторметокси, фторметилу, фторметокси, дифторметилу, дифторметокси та метокси.
 84. Сполука за п. 57, яка **відрізняється** тим, що X являє собою O;
 Y являє собою O;
 R₃ вибраний з H, F, Cl, метилу та метокси; та
 R₄ вибраний з F, Cl, метилу, CF₃, OCF₃ та метокси.
 85. Сполука за п. 57, яка **відрізняється** тим, що X являє собою O;
 Y являє собою S;
 R₃ вибраний з H, F, Cl, метилу та метокси; та
 R₄ вибраний з F, Cl, метилу, CF₃, OCF₃ та метокси.
 86. Сполука за п. 57, яка **відрізняється** тим, що X являє собою ковалентний зв'язок;
 Y являє собою S;
 R₃ вибраний з H, F, Cl, метилу та метокси; та
 R₄ вибраний з F, Cl, метилу, CF₃, OCF₃ та метокси.
 87. Сполука за п. 57, яка **відрізняється** тим, що Y являє собою O;
 Z являє собою O;
 R₃ вибраний з H, F, Cl, метилу та метокси; та
 R₄ вибраний з F, Cl, метилу, CF₃, OCF₃ та метокси.
 88. Сполука за п. 57, яка **відрізняється** тим, що Y являє собою S;
 Z являє собою O;
 R₃ вибраний з H, F, Cl, метилу та метокси; та
 R₄ вибраний з F, Cl, метилу, CF₃, OCF₃ та метокси.
 89. Сполука за п. 57, яка **відрізняється** тим, що R₃ вибраний з H, F, Cl, метилу та метокси; та
 R₄ вибраний з F, Cl, метилу, CF₃, OCF₃ та метокси.
 90. Сполука за п. 57, яка **відрізняється** тим, що

X являє собою O;
 Y являє собою O;
 R₁ вибраний з H, CF₃, метилу, Cl та метокси;
 R₂ вибраний з H, Cl та метилу;
 R₃ вибраний з H, F, Cl, метилу та метокси;
 R₄ вибраний з F, Cl, метилу, CF₃, OCF₃ та метокси;
 та
 n означає 1.
 91. Сполука за п. 57, яка **відрізняється** тим, що X являє собою O;
 Y являє собою S;
 R₁ вибраний з H, CF₃, метилу, Cl та метокси;
 R₂ вибраний з H, Cl та метилу;
 R₃ вибраний з H, F, Cl, метилу та метокси; та
 R₄ вибраний з F, Cl, метилу, CF₃, OCF₃ та метокси.
 92. Сполука за п. 91, яка **відрізняється** тим, що n = 1.
 93. Сполука за п. 57, яка **відрізняється** тим, що вибрана з
 {4-[(2R)-2-гідрокси-3-(4-трифторметилфенокси)пропілсульфаніл]-2-метилфеноксі}оцтової кислоти;
 {4-[(2S)-2-гідрокси-3-(4-трифторметилфенокси)пропілсульфаніл]-2-метилфеноксі}оцтової кислоти та
 {4-[2-етокси-3-(4-трифторметилфенокси)пропокси]-2-метилфеноксі}оцтової кислоти.
 94. Фармацевтична композиція, що містить сполуку, вказану в будь-якому з пп. 57, 80, 83, 85, 86, 88, 89, 90, 91, 92 та 93.
 95. Спосіб лікування або інгібування розвитку PPAR-дельта опосередкованого стану, при якому вводять пацієнту, що потребує лікування, фармацевтично ефективну кількість композиції, вказаної в п. 94.

Ця заявка претендує на пріоритет попередньої патентної заявки US №60/504146, поданої 19 вересня 2003, яка повністю включена в дану заявку за допомогою посилання.

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

Серцево-судинне захворювання (CVD) є переважним 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 TRICOR® (фенофібрат), та агоністи підтипу PPAR γ , як наприклад AVANDIA® (малеат розиглітазону), використовують для лікування дисліпиде-

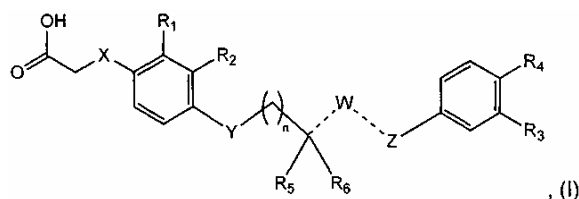
мії та діабету, відповідно. Інший член цього сімейства ядерних рецепторів, активований рецептор дельта пероксисомального проліфератора (PPAR дельта або PPAR δ) також є необхідним транскрипційним фактором, який, як повідомлено, залучений в регулювання генів, залучених в ліпідний метаболізм та споживання 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 підтип 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 ATP 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 індують 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, порівнювано 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.

Винахід розкриває сполуки формули (I):



в якій

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

Y являє собою S або O;

----- VV ----- являє собою групу, вибрану з =CH—, —CH=, —CH₂—, —CH₂—CH₂—, =CH—CH₂—, —CH₂—CH=, =CH—CH= та —CH=CH—;

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

R₁ та R₂ незалежно вибрані з H, C₁₋₃алкілу, 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, гідрокси, ацетилу, C₁₋₅алкілу, 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 вибраний з гало, фенілу, фенокси, (феніл)C₁₋₅алкокси, (феніл)C₁₋₅алкілу, C₂₋₅гетероарилокси, C₂₋₅гетероарилC₁₋₅алкокси, C₂₋₅гетероциклокси, C₁₋₉алкілу, C₁₋₈алкокси, C₂₋₉алкенілу, C₂₋₉алкенілокси, C₂₋₉алкінілу, C₂₋₉алкінілокси, C₃₋₇циклоалкілу, C₃₋₇циклоалкокси, C₃₋₇циклоалкіл-C₁₋₇алкілу, C₃₋₇циклоалкіл-C₁₋₇алкокси, C₃₋₇циклоалкілокси-C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкілу, C₁₋₅алкокси-C₁₋₅алкокси або C₃₋₇циклоалкілокси-C₁₋₇алкокси;

R₆ являє собою H, коли ----- VV ----- являє собою групу, вибрану з —CH=, —CH₂—, —CH₂—CH₂—, —CH₂—CH= та —CH=CH—,

або R₆ відсутній, коли ----- VV ----- являє собою групу, вибрану з =CH—, =CH—CH₂— та =CH—CH=; та

n означає 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 інгібуння 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 інгібуння початку та/або інгібуння 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, діабет, 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 40мг/дл), високі тригліцериди (>200мг/дл) та високі LDL (>150мг/дл).

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

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

Переважні 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 інші 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; (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 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 замішувачої 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 C₁₋₆алкіл 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 з одним або більше заміщеннями, як наприклад від 1 до 5, від 1 до 3 або від 2 до 4 замісників. Замісники 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 гідрокси метил, гідроксіетил, 2-гідроксипропіл), аміноалкіл (такий як амінометил, 2-аміноетил, 3-амінопропіл та 2-амінопропіл), алкоксилалкіл, нітроалкіл, алкілалкіл, ціаноалкіл, фенілалкіл, гетероарилалкіл, гетероцикліалкіл, фенокіалкіл, гетероарилалкіл (такий як 2-піридилалкіл), гетероциклілокіалкіл (такий як 2-тетрагідропіранокси-алкіл), тіо-

алкілалкіл (такий як MeS-алкіл), тіофеніалкіл (такий як pHs-алкіл), карбоксилалкіл і так далі. Ді(C₁-алкіл)аміно група включає незалежно вибрані алкільні групи, утворюючи, наприклад, метилпропіламіно та ізопропілметиламіно, крім того, діалкіламіно групи мають дві однакові алкільні групи, як наприклад диметил аміно 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). Алкенили включають етеніл (або вініл), проп-1-еніл, проп-2-еніл (або аліл), ізопропеніл (або 1-метилвініл), бут-1-еніл, бут-2-еніл, бутадієніли, пентеніли, гекса-2,4-дієніл і так далі. Вуглеводневі радикали, що мають як подвійні, так і потрібні 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 потрібним зв'язком (sp). Алкініли включають етиніл, пропініли, бутініли та пентініли. Вуглеводневі радикали, що мають як подвійні, так і потрібні 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 "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 феніл 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 фенілу, де замісники на фенілі незалежно вибрані з C₁-C₈ алкілу, C₁-C₈ алкокси, фторованого C₁-C₈ алкілу, фторованого C₁-C₈ алкокси, галогену, ціано, ацетила, 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 приво-

дить 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, піролідиніл, 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.

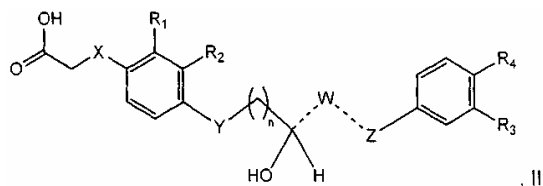
Мається на увазі, що визначення будь-якого замісника або зміна окремих положень в молекулі є незалежними від їх визначень в будь-якому іншому місці в тій самій молекулі. Розуміють, що замісники та приклади заміщення в сполуках за даним винаходом можуть бути вибрані будь-яким фахівцем в даній галузі техніки, 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 описа-

Приклади за даним винаходом 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 CH₂; (h) - - - - - VV - - - - - являє собою -CH₂- або -CH₂-; (i) - - - - - VV - - - - - являє собою -CH₂-; (j) - - - - - VV - - - - - являє собою =CH-, -CH=, =CH-CH₂-, -CH₂-CH=, =CH-CH=, or -CH=CH-; (k) R₁ та R₂ незалежно вибрані з H, C₁₋₃ алкілу, C₁₋₃ алкокси, F, Cl та Br; (l) R₃ та R₄ незалежно вибрані з H, гало, ціано, C₁₋₄ алкілу та C₁₋₃ алкокси; (m) R₁ та R₂ незалежно вибрані з H, метилу, метокси, F та Cl; (n) R₃ та R₄ незалежно вибрані з H, гало, ціано, гідрокси, C₂₋₄ ацилу, C₁₋₄ алкілу та C₁₋₃ алкокси; (o) R₃ незалежно вибраний з H, F, Cl, метилу та метокси; (p) R₄ незалежно вибраний з F, Cl, метилу, метокси, трифторметилу, фторметилу, дифторметилу, хлордифторметилу, дихлорфторметилу, фторметокси, дифторметокси, хлордифторметокси, дихлорфторметокси та трифторметокси; (q) 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; (r) R₅ вибраний з C₁₋₇ алкілу, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₇ алкенілу, C₂₋₇ алкенілокси, C₂₋₇ алкінілу, C₂₋₇ алкінілокси, C₃₋₇ циклоалкілу, C₃₋₇ циклоалкокси, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆ алкілу, C₁₋₅алкокси-C₁₋₅алкокси та C₃₋₇циклоалкілокси-C₁₋₇ алкокси; (s) R₅ вибраний з фенокси, (феніл)C₁₋₅алкокси, (феніл)C₁₋₅алкілу, C₂₋₅гетероарилокси, C₂₋₅гетероарилC₁₋₅ алкокси, C₂₋₅гетероциклілокси, C₃₋₇циклоалкіл-C₁₋₇алкілу, C₃₋₇циклоалкіл-C₁₋₇алкокси та C₃₋₇циклоалкілокси-C₁₋₆алкілу; (t) R₆ являє собою H; (u) R₃ вибраний з H, F, Cl, метилу та метокси, та R₄ вибраний з F, Cl, метилу, фторметилу, дифторметилу, фторметокси, дифторметокси, трифторметилу, трифторметокси та метокси; (v)

R_1 вибраний з Н, CF_3 , метилу, Cl та метокси, та R_2 вибраний з Н, Cl та метилу; (w) R_1 вибраний з Н, CF_3 , метилу, Cl та метокси, та R_2 вибраний з Н, Cl та метилу, та X являє собою ковалентний зв'язок; (x) R_1 вибраний з Н, CF_3 , метилу, Cl та метокси, та R_2 вибраний з Н, Cl та метилу, X являє собою ковалентний зв'язок, Y являє собою S, та Z являє собою O; (y) X являє собою O та Y являє собою O; (z) X являє собою O та Y являє собою S; (aa) Y являє собою O та Z являє собою O; (bb) Y являє собою S та Z являє собою O; (cc) R_6 являє собою H та R_5 вибраний з C_{1-7} алкіл, C_{1-6} алкокси, C_{2-7} алкенілу, C_{2-7} алкенілокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкілу та C_{1-5} алкокси- C_{1-5} алкокси; (dd) R_6 являє собою H та R_5 вибраний з C_{1-5} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{2-5} алкенілу, C_{2-5} алкенілокси та C_{1-5} алкокси- C_{1-5} алкокси; (ee) R_6 являє собою H та R_5 вибраний з C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкокси, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкенілокси та C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкокси; (ff) R_6 являє собою H та R_5 вибраний з метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, пропенілокси, ізопропенілокси, етокси-метокси, метокси-метокси, метокси-метил, метоксі-етилу, етокси-метилу та етокси-етилу; (gg) R_1 вибраний з Н, CF_3 , метилу, Cl та метокси, R_2 вибраний з Н, Cl та метилу, R_3 вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси; та R_4 вибраний з F, Cl, метилу, трифторметилу, трифторметокси, фторметилу, фторметокси, дифторметилу, дифторметокси та метокси; (hh) X являє собою O, Y являє собою O, R_3 вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси; та R_4 вибраний з F, Cl, метилу, CF_3 , OCF_3 та метокси; (ii) X являє собою O, Y являє собою S, R_3 вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси, та R_4 вибраний з F, Cl, метилу, CF_3 , OCF_3 та метокси; (jj) X являє собою ковалентний зв'язок, Y являє собою S, R_3 вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси, та R_4 вибраний з F, Cl, метилу, CF_3 , OCF_3 та метокси; (kk) Y являє собою O, Z являє собою O, R_3 вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси; та R_4 вибраний з F, Cl, метилу, CF_3 , OCF_3 та метокси; (ll) Y являє собою S, Z являє собою O, R_3 вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси, та R_4 вибраний з F, Cl, метилу, CF_3 , OCF_3 та метокси; (mm) R_3 вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси, R_4 вибраний з F, Cl, метилу, CF_3 , OCF_3 та метокси, R_5 вибраний з C_{1-7} алкілу, C_{1-6} алкокси, C_{2-7} алкенілу, C_{2-7} алкенілокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкілу та C_{1-5} алкокси- C_{1-5} алкокси та R_6 являє собою H; (nn) X являє собою O, Y являє собою O, R_5 вибраний з C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкокси, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкенілокси та C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкокси, та R_6 являє собою H; (oo) X являє собою O, Y являє собою S, R_5 вибраний з C_{1-3} алкілу, C_{1-3} алкокси, C_{2-4} алкенілу, C_{2-4} алкенілокси та C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкокси, та R_6 являє собою H; (pp) X являє собою O, Y являє собою O, R_1 вибраний з Н, CF_3 , метилу, Cl та метокси, R_2 вибраний з Н, Cl та метилу, R_3 вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси, R_4 вибраний з F, Cl, метилу, CF_3 , OCF_3 та метокси, та n являє собою 1; (qq) X являє собою O, Y являє собою S, R_1 вибраний з Н, CF_3 , метилу, Cl та метокси, R_2 вибраний з Н, Cl та метилу, R_3 вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси, та R_4 вибраний з F, Cl, метилу, CF_3 , OCF_3 та метокси; (rr) X являє собою O, Y являє собою S, R_1 вибраний з Н, CF_3 , метилу, Cl та метокси, R_2 вибраний з Н, Cl та метилу, R_3 вибраний з Н, F, Cl, метилу та метокси, R_4 вибраний з F, Cl, метилу та метокси, R_5 вибраний з C_{1-7} алкіл, C_{1-6} алкокси, C_{2-7} алкенілу, C_{2-7} алкенілокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкілу та C_{1-5} алкокси- C_{1-5} алкокси.

В іншому прикладі, сполуки за даним винаходом можуть бути сполуками Формули (II):



{4-[4-Етоксип-2-(4-трифторметил-
феноксиметил)-бутилсульфаніл]-2-метил-
феноксип}-оцтову кислоту;

{4-[2-(5-Хлор-тіофен-2-ілметокси)-3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтову кислоту;
 {4-[3-Ціано-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-пропілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтову кислоту;
 {4-[5-Ціано-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-пент-4-енілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтову кислоту;
 {3-Хлор-4-[2-(4-трифторметил-феноксиметил)-бутилсульфаніл]-феніл}-оцтову кислоту;
 {2-Метил-4-[3-(4-трифторметил-фенокси)-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-пропілсульфаніл]-фенокси}-оцтову кислоту;
 {4-[2-Бензилокси-3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтову кислоту;
 {4-[2-(4-Бутирил-фенокси)-3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтову кислоту;
 {2-Метил-4-[3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-фенокси}-оцтову кислоту;
 {2-Метил-4-[2-метилсульфанілметокси-4-(4-трифторметил-феніл)-бутилсульфаніл]-фенокси}-оцтову кислоту;
 {4-[2,4-Діетокси-4-(4-трифторметил-феніл)-бутилсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтову кислоту;
 {4-[2-Етоксид-4-(4-трифторметил-феніл)-бут-3-енілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтову кислоту;
 {4-[2-(4-Трифторметил-феноксиметил)-бутилсульфаніл]-фенокси}-оцтову кислоту;
 {2-Метил-4-[2-(4-трифторметил-феноксиметил)-гептилсульфаніл]-фенокси}-оцтову кислоту;
 {4-[4-Метокси-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-бутилсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтову кислоту;
 {2-Метил-4-[3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-фенокси}-оцтову кислоту;
 {2-Метил-4-[4-(4-трифторметил-феніл)-3,6-дигідро-2Н-піран-2-ілметилсульфаніл]-фенокси}-оцтову кислоту;
 {2-Метил-4-[4-(4-трифторметил-феніл)-бут-3-енілсульфаніл]-фенокси}-оцтову кислоту;
 (R).{4-[2-Етоксид-3-(4-трифторметокси-фенокси)-пропілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтову кислоту;

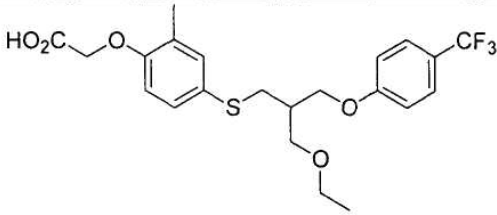
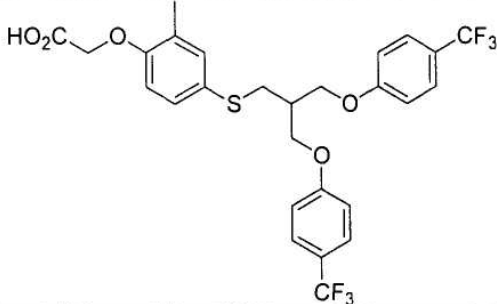
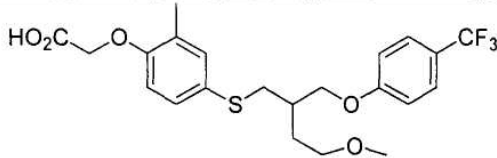
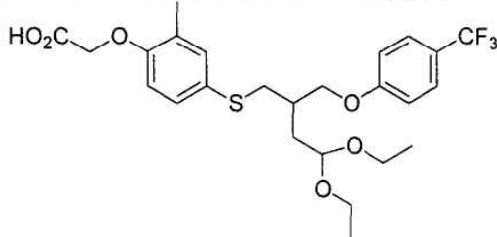
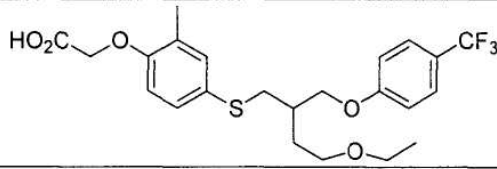
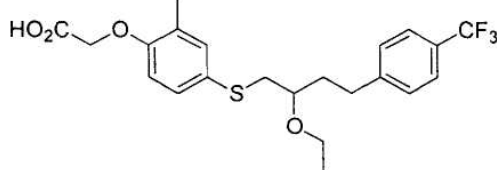
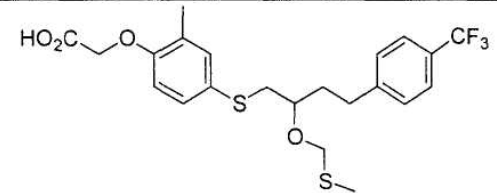
(R).{4-[3-(4-Хлор-фенокси)-2-етокси-пропілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтову кислоту;
 (R).{4-[3-(4-трет-Бутил-фенокси)-2-етокси-пропілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтову кислоту;
 (R).{2-Метил-4-[2-(4-трифторметокси-феноксиметил)-бутилсульфаніл]-фенокси}-оцтову кислоту;
 (R).{4-[2-(4-Хлор-феноксиметил)-бутилсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтову кислоту;
 (R).{4-[2-(4-трет-Бутил-феноксиметил)-бутилсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтову кислоту;
 (R).{3-Хлор-4-[2-етоксид-3-(4-трифторметокси-фенокси)-пропілсульфаніл]-феніл}-оцтову кислоту;
 (R).{3-Хлор-4-[3-(4-хлор-фенокси)-2-етокси-пропілсульфаніл]-феніл}-оцтову кислоту;
 (R).{4-[2-Етоксид-3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-2-метил-фенілсульфаніл}-оцтову кислоту;
 (R).{4-[2-Етоксид-3-(4-трифторметокси-фенокси)-пропілсульфаніл]-2-метил-фенілсульфаніл}-оцтову кислоту;
 (R).{2-Метил-4-[2-(4-трифторметил-феноксиметил)-бутилсульфаніл]-фенілсульфаніл}-оцтову кислоту;
 (R).{2-Метил-4-[2-(4-трифторметокси-феноксиметил)-бутилсульфаніл]-фенілсульфаніл}-оцтову кислоту;
 Оцтову кислоту, {4-[(2R)-2-гідроксид-3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-;
 Оцтову кислоту, {4-[(2S)-2-гідроксид-3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-; та
 {4-[2-Етоксид-3-(4-трифторметил-фенокси)-пропокси]-2-метил-фенокси}-оцтову кислоту.
 Даний винахід також забезпечує композиції, які містять сполуки Формули (I), та способи використання 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.

Сполука №	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

31

87467

32

33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	

40	
41	
42	
43	
44	
45	

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.

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

Фармацевтично прийнятні солі, ефіри та амід включають карбоксилатні солі (наприклад, C₁₋₈алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил або неароматичний гетероцикл), адитивні солі амінокислот, ефіри та амід, 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 посилання]. Характерні фармацевтично прийнятні амід за винаходом включають амід, одержані з аміаку, первинних C₁₋₆алкільних амінів та вторинних ді(C₁₋₆алкіл)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 амідми є амід, одержані з аміаку, C₁₋₃алкільних первинних амінів та ді(C₁₋₆алкіл)амінів. Характерні фармацевтично прийнятні ефіри за винаходом включають C₁₋₇алкільні, C₅₋₇циклоалкільні, фенільні та феніл(C₁₋₆)алкільні ефіри. Переважні ефіри включають метильні ефіри.

Винахід також включає розкриті сполуки, що мають одну або більше функціональних груп (наприклад, аміно або карбоксил), замаскованих за-

хисною 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-метоксифенокси)метил, гваяколметил, трет-бутоксиметил, 4-пентенілоксиметил, силоксиметил, 2-метоксіетоксиметил, 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-діоксидо, 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-етоксіетил, 1-(2-хлоретоксі)етил, 1-метил-1-метоксіетил, 1-метил-1-бензилоксіетил, 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-оксидо, дифенілметил, р,р'-динітробензгідрил, 5-дибензосуверіл, трифенілметил, α-нафтилдифенілметил, р-метоксифенілдифенілметил, ди(р-метоксифеніл)фенілметил, три(р-метоксифеніл)метил, 4-(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-антріл, 9-(9-феніл)ксантеніл, 9-(9-феніл-10-оксо)антріл, 1,3-бензодитіолан-2-іл та бензизотіазоліл S,S-діоксидо.

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. Приклади складних ефірів включають формиат, бензоїлформиат, ацетат, хлорацетат, дихлорацетат, трихлорацетат, трифторацетат, метоксіяцетат, трифенілметоксіяцетат, феноксіяцетат, р-хлорфеноксіяцетат, р-Р-фенілацетат, 3-фенілпропіонат, 4-оксопентаноат(левулінат), 4,4-(етилендитіо)пентаноат, півалоат, адамантоат, кротонат, 4-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, 4-нітро-4-метилпентаноат, о-(дибромметил)бензоат, 2-формілбензенсульфонат, 2-(метилтіометоксі)етил карбонат, 4-(метилтіометоксі)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-диметилпропіл)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, диметилфосфінотіол та 2,4-динітрофенілсульфенат.

Сульфонати

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

Аміно захисні групи

Захист для аміно групи включає карбамати, аміді 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)флуореніл метил, 2,7-ди-трет-бутил-[9-(10,10-діоксо-10,10,10-тетрагідротіоксантил)]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-

дициклогексилкарбоксамідо)етил, трет-бутил, 1-адамантил, вініл, аліл, 1-ізопропілаліл, цинаміл, 4-нітроцинаміл, 8-хіноліл, N-гідроксипіперидиніл, алкілдитіо, бензил, p-метоксибензил, p-нітробензил, p-бромбензил, p-хлорбензил, 2,4-дихлорбензил, 4-метилсульфінілбензил, 9-антриметил та дифенілметил.

Допоміжне розщеплення

Приклади допоміжного розщеплення включають 2-метилтіоетил, 2-метилсульфонілетил, 2-(p-толуенсульфоніл)етил, {2-(1,3-дитіаніл)}метил, 4-метилтіофеніл, 2,4-диметилтіофеніл, 2-фосфоніоетил, 2-трифенілфосфоніоізопропіл, 1,1-диметил-2-ціаноетил, m-хлор-p-ацилоксибензил, p-(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'-p-толуенсульфоніламінокарбоніл та N'-феніламінотіокарбоніл.

Змішані карбамати

Приклади змішаних карбаматів включають трет-аміл, S-бензил тіокарбамат, p-ціанобензил, циклобутил, циклогексил, циклопентил, циклопропілметил, p-децилоксибензил, діізопропілметил, 2,2-диметоксикарбонілвініл, o-(N,N-диметилкарбоксамідо)бензил, 1,1-диметил-3-(N,N-диметилкарбоксамідо)пропіл, 1,1-диметилпропіл, ди(2-піридил)метил, 2-фуранілметил, 2-йодоетил, ізоборніл, ізобутил, ізоникотиніл, p-(p'-метоксифенілазо)бензил, 1-метил циклобутил, 1-метил циклогексил, 1-метил-1-циклопропілметил, 1-метил-1-(3,5-диметоксифеніл)етил, 1-метил-1-(p-фенілазофеніл)етил, 1-метил-1-фенілетил, 1-метил-1-(4-піридил)етил, феніл, p-(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-піколіноіл, N-3-піридилкарбоксамід, N-бензоїлфенілаланіл похідне, N-бензоїл, N-p-фенілбензоїл.

Допоміжне розщеплення

N-o-нітрофенілацетил, N-o-нітрофеноксиацетил, N-ацетоацетил, (N'-дитіобензилоксикарбоніламіно)ацетил, N-3-(p-гідроксифеніл)пропіоніл, N-3-(o-нітрофеніл)пропіоніл, N-2-метил-2-(o-нітрофенокси)пропіоніл, N-2-метил-2-(o-фенілазофенокси)пропіоніл, N-4-хлорбутирил, N-3-метил-3-нітробутирил, N-o-нітроцинамоїл, N-ацетилметіонін похідне, N-o-нітробензоїл, N-o-(бензоїллоксиметил)бензоїл та 4,5-дифеніл-3-оксазолін-2-он.

Циклічні похідні іміду

N-фталімід, 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-(триметилсил)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-дибензосуберіл, N-трифеніл метил, N-(4-метоксифеніл)дифенілметил, N-9-фенілфлуореніл, N-2,7-дихлор-9-флуореніл метилен, N-фероценілметил та N-2-піколіламін N'-оксид.

Похідні іміну

N-1,1-диметилтіометилен, N-бензиліден, N-p-метоксифеніліден, N-дифенілметилен, N-[(2-піридил)мезитил]метилен та N-(N',N'-диметиламінометилен).

Захист для карбоксильних груп

Складні ефіри

Приклади складних ефірів включають формиат, бензоїлформиат, ацетат, трихлорацетат, трифторацетат, метоксіяцетат, феноксіяцетат, бензоат.

Заміщені метилові ефіри

Приклади заміщених метилових ефірів включають 9-флуоренілметил, метоксиметил, метилтіометил, тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, метоксіетоксиметил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил, бензилоксиметил, фенацил, p-бромфенацил, аметилфенацил, p-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-(p-нітрофенілсульфеніл)етил, 2-(p-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, p-(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-дибензосуберил, 1-піренілметил, 2-(трифторметил)-6-хромілметил, 2,4,6-триметилбензил, p-бромбензил, o-нітробензил, p-нітробензил, p-метоксифеніл, 2,6-диметоксифеніл, 4-(метилсульфініл)бензил, 4-сульфобензил, піпероніл, 4-піколіл та p-P-бензил.

Силільні ефіри

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

Активовані Ефіри

Приклади активованих ефірів включають ті-
оли.

Змішані похідні

Приклади змішаних похідних включають окса-
золи, 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 пентааміноко-
бальту (III).

Ефіри станілу

Приклади ефірів станілу включають триетилс-
таніл та три-н-бутилстаніл.

С. Синтез

Винахід забезпечує способи одержання роз-
критих сполук відповідно до традиційних способів
органічного синтезу, а також матриці або способів
комбінаторного синтезу. Схеми від 1 до 3 опису-
ють запропоновані шляхи синтезу. Використовую-
чи ці Схеми, методику, наведені нижче, та прикла-
ди, фахівець в даній галузі техніки зможе
розробити аналогічні або подібні способи одер-
жання сполук, що включені в межі винаходу. Ці
способи представлені на переважних схемах син-
тезу, але вони не повинні тлумачитись, як обме-
ження обсягу винаходу.

Фахівець в даній галузі техніки визнає, що син-
тез сполук за даним винаходом може бути прове-
дений за допомогою придбаних проміжних сполук
або захищених проміжних сполук, описаних в
будь-якій зі схем, розкритих в даній заявці. Фахі-
вець 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 традицій-
них 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 ви-
находом 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 допо-
могою 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 ви-
даленням хіральної допоміжної речовини. Альтер-
нативно, сполуки можуть бути розділені, викорис-
товуючи хіральну колонку ВЕРХ.

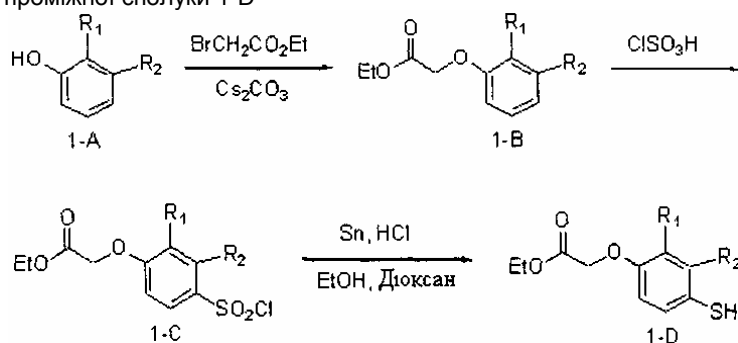
Приклади описаних шляхів синтезу включають
Приклади 1-9. Сполуки, аналогічні цільовим сполу-
кам цих прикладів, можуть бути одержані відпові-
дно до подібних шляхів. Розкриті сполуки корисні в
базовому дослідженні та як фармацевтичні агенти,
як описано в наступному розділі.

Загальна інструкція

Переважаючий синтез Формули (I) продемонст-
рований на Схемах 1-9.

Скорочення або акроніми, що використовую-
ються в даній заявці, включають: AcOH (льодяна
оцтова кислота); DCC (1,3-
дициклогексилкарбодіімід); DCE (1,2-дихлоретан);
DIC (2-диметиламіноізопропіл хлорид гідрохло-
рид); DIEA (діізопропілетиламін); DMAP (4-
диметиламіно)піридин); DMF (диметилформамід);
EDC (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід);
EtOAc (етил ацетат); LAlH₄ (алюмогідрид літію);
mCPBA (3-хлорпероксибензойна кислота); NMI (1-
метилімідазол); TEA (триетиламін); TFA (трифто-
роцтова кислота); THF (тетрагідрофуран); TMEDA
(N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін).

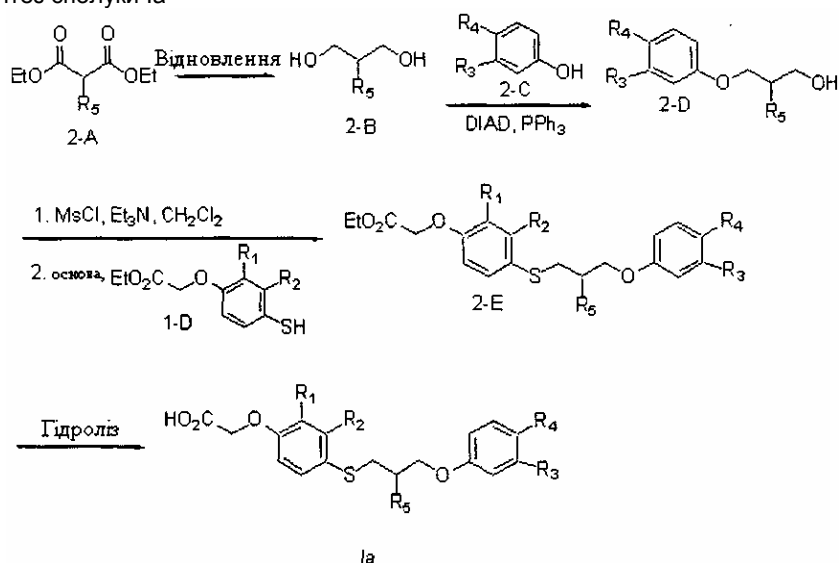
Схема 1. Синтез проміжної сполуки 1-D



Відповідно до Схеми 1, фенол 1-A, різні варі-
анти 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 утво-
ренням етилового ефіру феноксіоцтової кислоти
1-B з прийнятним ефіром галогеноцтової кислоти,
таким як етиловий ефір бромцтової кислоти, в
присутності відповідної основи, як наприклад
CS₂CO₃, K₂CO₃ або NaH, в прийнятному розчин-

нику, як наприклад CH₃CN або THF. Сульфуван-
ня етилового ефіру феноксіоцтової кислоти 1-B
відповідним сульфівним агентом, таким як хлор-
сульфоновна кислота, відбувається вибірково в
пара-положенні з одержанням етилового ефіру 4-
хлорсульфонілфеноксіоцтової кислоти 1-C. Пер-
етворення сульфонілхлориду 1-C в бензолтіол
1-D проводять, використовуючи метал, як віднов-
ник, такий як олово або цинк, в кислотному сере-
довищі, такому як етанол або діоксан.

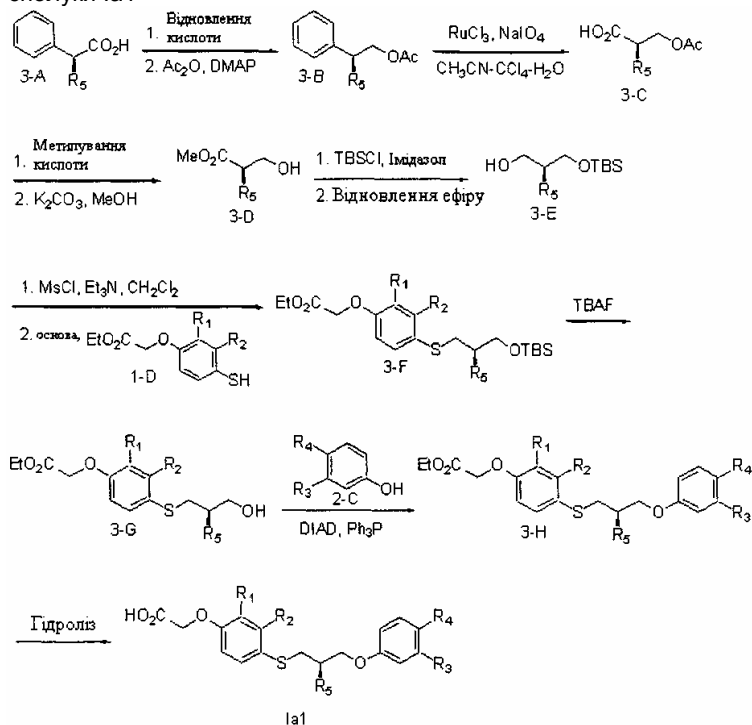
Схема 2. Синтез сполуки Ia



На Схемі 2, R₅ заміщений діетил малонат відновлюють до пропан-1,3-діолу 2-B, використовуючи прийнятний відновник, такий як алюмогідрид літію або гідрид діізобутилалюмінію. Реакцією Мітсунобу 2-B з фенолом 2-C одержують сполуку 2-D, використовуючи триарилфосфін, такий як трифенілфосфін, та азодикарбонільний реагент, такий як діізопропіл азодикарбоксилат, в прийнятному розчиннику, такому як THF. Етиловий ефір феноксіоцтової кислоти 2-E отримують в дві стадії: (1) перетворення спирту 2-D в мезилат при стандартних умовах, використовуючи метансульфоніл хлорид та триетиламін у відпо-

відному розчиннику, такому як CH₂Cl₂, та (2) алкілювання бензолтіолу 1-D, одержаного вище відповідно до Схеми 1, проміжною сполукою мезилату, використовуючи прийнятну основу, таку як CS₂CO₃, K₂CO₃ або NaNH, у відповідному розчиннику, такому як CH₃CN або THF, під азотом. При стандартних умовах омилення етиловий ефір феноксіоцтової кислоти 2-E перетворюють в кислоту Ia 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 3. Синтез сполуки Ia1



На Схемі 3, енантімерно чисту фенолоцтову кислоту, різні варіанти якої комерційно доступні

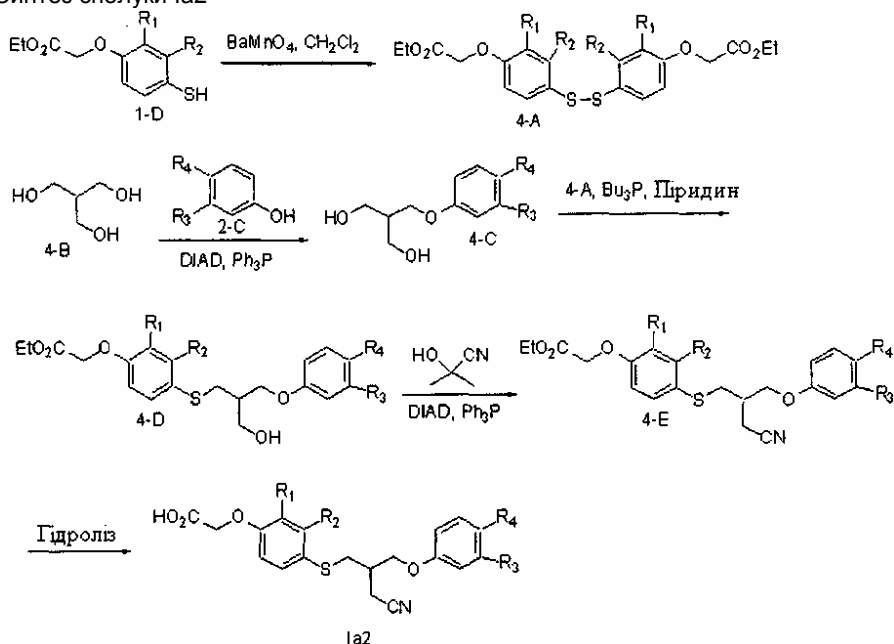
(як наприклад (S)-(+)-2-фенілпропіонова кислота, (R)-(-)-2-фенілпропіонова кислота, (S)-(+)-2-

фенілбутанова кислота, (R)-(-)-2-фенілбутанова кислоти, (+)-3-метил-2-фенілбутанова кислоти, (S)-(+)-2-фенілбулштинова кислота та (R)-(-)-2-фенілбулштинова кислота), відновлюють до спирту, використовуючи боран, та потім спирт захищають, як ацетат 3-B, при стандартних умовах, що відомі з рівня техніки. Окиснення фенільної групи в 3-B до кислоти 3-C проводять, використовуючи каталітичну кількість хлориду рутенію та великий надлишок періодату натрію в змішаній системі розчинників, такий як $\text{CH}_3\text{CN}-\text{CCl}_4-\text{H}_2\text{O}$. Кислоту 3-C перетворюють в спирт 3-E в чотирі стадії: (1) метилування кислоти 3-C, використовуючи (триметилсиліл)діазометан, як метилуючий агент, (2) та (3) заміна гідроксильної захищеної групи з ацетату в 3-C на трет-бутилдиметил силілокси в 3-E при стандартних умовах, що добре відомі з рівня техніки, та (4) відновлення метилового ефіру, використовуючи відповідний відновник, такий як гідрид діізобутилалюмінію.

Етиловий ефір феноксіоцтової кислоти 3-F отримують в дві стадії: (1) перетворення спирту

3-E в мезилат при стандартних умовах, використовуючи метансульфоніл хлорид та триетиламін у відповідному розчиннику, такому як CH_2Cl_2 , та (2) алкілування бензолтіолу 1-D, одержаного вище відповідно до Схеми 1, проміжною сполукою мезилату, використовуючи прийнятну основу, таку як Cs_2CO_3 , K_2CO_3 або NaN , у відповідному розчиннику, такому як CH_3CN або THF, під азотом. Після виявлення гідроксильної групи видаленням групи трет-бутилдиметил силілокси в 3-F, спирт 3-G перетворюють в 3-H реакцією з фенолом 2-C при умовах Мітсунобу. Переважні умови включають використання триарилфосфіну, такого як трифенілфосфін, та азодикарбонільного реагенту, такого як діізопропіл азодикарбоксилат, в прийнятному розчиннику, такому як THF. При стандартних умовах омилення етиловий ефір феноксіоцтової кислоти 3-H перетворюють в кислоту Ia1 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 4. Синтез сполуки Ia2

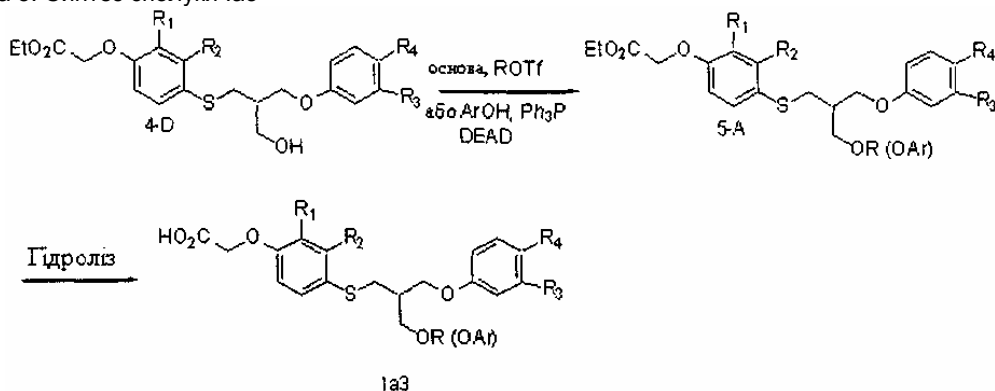


На Схемі 4, бензолтіол 1-D димеризують в феніл дисульфіді в присутності відповідного окисника, такого як манганат барія.

Реакцією Мітсунобу 2-гідроксиметилпропан-1,3-діолу 4-B з фенолом 2-C одержують сполуку 4-C, використовуючи триарилфосфін, такий як трифенілфосфін, та азодикарбонільний реагент, такий як діізопропіл азодикарбоксилат, в прийнятному розчиннику, такому як THF. Утворення

зв'язку вуглець-сірка в сполуці 4-D здійснюють за допомогою реакції Мітсунобу діолу 4-C з феніл дисульфідом, використовуючи три-н-бутилфосфін та піридин. За допомогою третьої реакції Мітсунобу 4-D з ацетон ціаногідрином спирт 4-D перетворюють в ціану сполуку 4-E при стандартних умовах реакції Мітсунобу. Як звичайно, основним гідролізом етилового ефіру феноксіоцтової кислоти 4-E одержують кислоту Ia2.

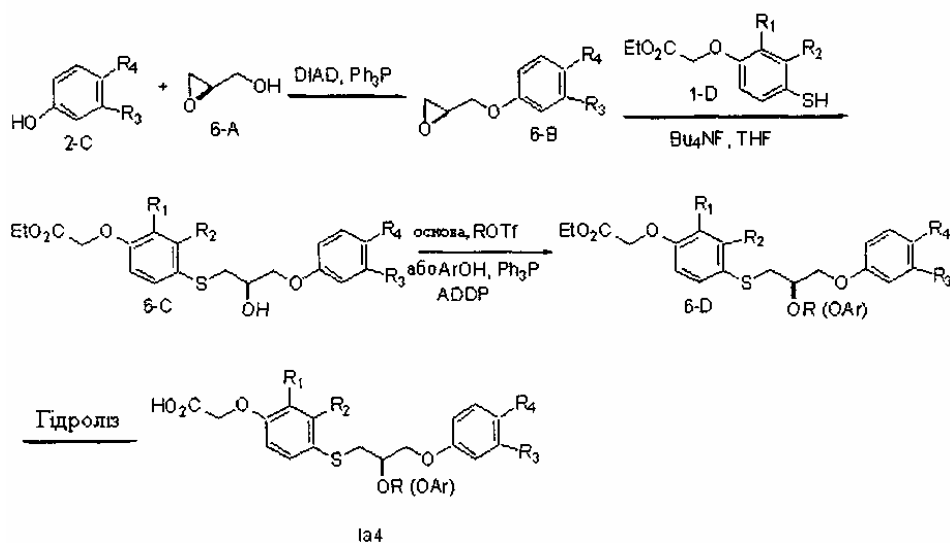
Схема 5. Синтез сполуки 1a3



Як показано на Схемі 5, якщо R являє собою алкіл або арил, алкіл ефірна сполука може бути одержана за допомогою алкілювання спирту 4-D, проміжної сполуки, одержаної вище на Схемі 4, різними алкілюючими агентами, такими як алкіл трифторметансульфонати або алкіл галогеніди, в присутності прийнятної основи, такої як гідрид

натрію або біс(триметилсиліл)амід натрію. Так само, арильний ефір може бути синтезований за допомогою реакції Мітсунобу 4-D багатьма різними заміщеними доступними фенолами. Остаточ-но, омиленням етилового ефіру при стандартних умовах одержують кислоту 1a3.

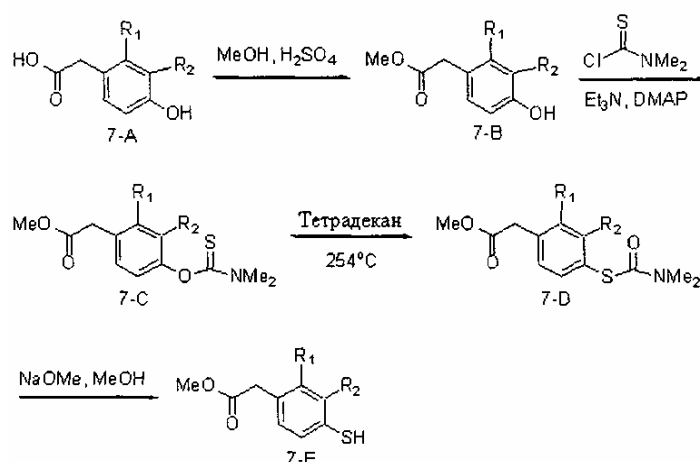
Схема 6. Синтез сполуки 1a4



Відповідно до Схеми 6, реакцію Мітсунобу (R)-(+)-глицидного спирту або (S)-(-)-глицидного спирту, або рацемічного глицидного спирту з фенолом 2-C одержують епоксид 6-B, використовуючи триарилфосфін, такий як трифенілфосфін, та азодикарбонільний реагент, такий як діізопропіл азодикарбоксилат, у прийнятному розчиннику, такому як THF. Розкриття епоксидного кільця 6-B бензолтіолом 1-D в присутності каталітичної кількості фториду тетрабутиламонію надає спирт 6-C. Алкіл ефірна сполука 6-D може бути одержана алкілюванням спирту 6-C різними алкілюючими агентами, такими як алкіл трифторметансульфо-

нати або алкіл галогеніди, в присутності прийнятної основи, такої як гідрид натрію або біс(триметилсиліл)амід натрію, у прийнятному розчиннику, такому як THF або DMF. Так само, арильний ефір 6-D може бути синтезований за допомогою реакції Мітсунобу 6-C з багатьма різними заміщеними доступними фенолами, використовуючи трифенілфосфін та відповідний азодикарбонільний реагент, такий як 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин або діетил азодикарбоксилат. Остаточ-но, омиленням етилового ефіру 6-D при стандартних умовах одержують кислоту 1a4.

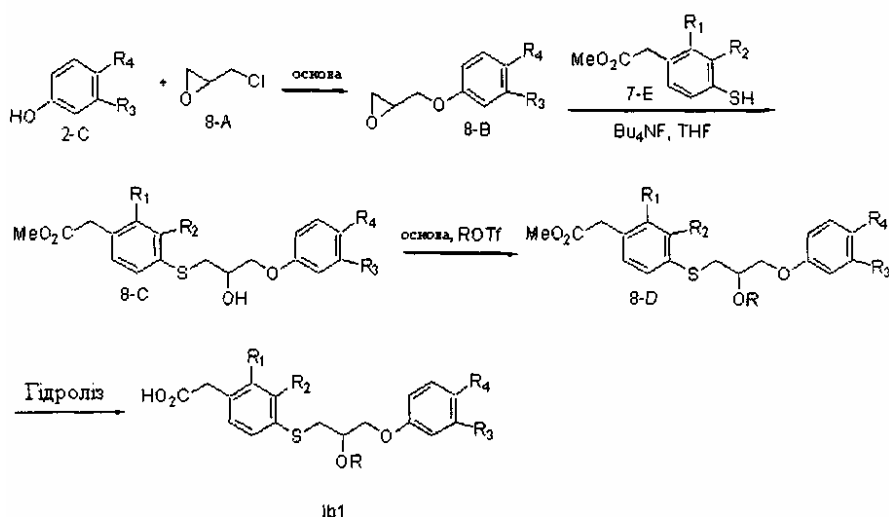
Схема 7. Синтез проміжної сполуки 7-E



Відповідно до Схеми 7, (4-гідроксифеніл)оцтову кислоту, 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), метилюють з одержанням метилового ефіру (4-гідроксифеніл) оцтової кислоти 7-B в метанолі в присутності каталітичної кількості прийнятної кислоти, такої як сірчана кислота або соляна кислота. Фенол 7-B перетворюють в метиловий ефір (4-

диметилтіокарбамоїлоксифеніл) оцтової кислоти 7-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, 7-C перегруповують в метиловий ефір (4-диметилкарбамоїлсульфанілфеніл) оцтової кислоти 7-D у висококиплячому розчиннику, такому як тетрадекан. Обробкою прийнятною основою, такою як метоксид натрію, 7-D перетворюють в метиловий ефір (4-меркаптофеніл) оцтової кислоти 7-E.

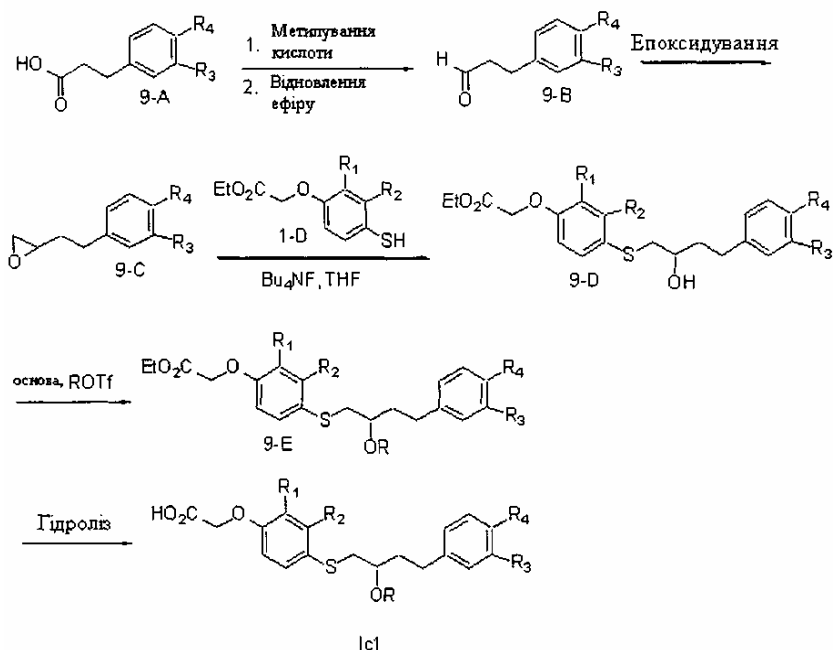
Схема 8. Синтез сполуки Ib1



Відповідно до Схеми 8, якщо R являє собою алкіл, епоксид 8-B одержують обробкою фенолу 2-C відповідною основою, такою як карбонат цезію, з наступним алкілюванням 2-хлорметил-оксираном 8-A. Розкриття епоксидного кільця 8-B бензолтіолом 7-E, одержаним на Схемі 7 вище, в присутності каталітичної кількості фториду тетрабутиламонію надає спирт 8-C. Алкіл ефірна сполука 8-D може бути одержана алкілюванням

спирту 8-C різними алкілюючими агентами, такими як алкіл трифторметансульфонати або алкіл галогеніди, в присутності прийнятної основи, такої як гідрид натрію або біс(триметилсиліл)амід натрію, у прийнятному розчиннику, такому як THF або DMF. Остаточну, омиленням метилового ефіру 8-D при стандартних умовах одержують кислоту Ib1.

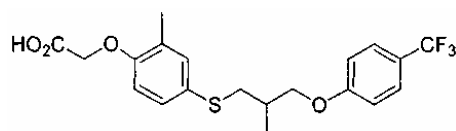
Схема 8. Синтез сполуки Ic1



На Схемі 9, де R є таким, як показано вище, альдегід 9-B може бути одержаний в дві стадії за допомогою метилування кислоти 9-A, використовуючи (триметилсиліл)діазометан, як метилуючий агент, з наступним відновленням метилової ефірної проміжної сполуки прийнятним відновником, таким як гідрид діізобутилалюмінію. Альдегід 9-B перетворюють в епоксид 9-C за допомогою реакції з метилідом диметилсульфонію, який генерується in-situ від обробки йодиду триметилсульфонію сильною основою, як наприклад DMSO аніон. Розкриття епоксидного кільця 9-C бензолтіолом 1-D в присутності каталітичної кількості фториду тетрабутиламонію надає спирт 9-D. Алкіл ефірна сполука 9-E може бути одержана алкілюванням спирту 9-D різними алкілюючими аген-

тами, такими як алкіл трифторметансульфонати або алкіл галогеніди, в присутності прийнятої основи, такої як гідрид натрію або біс(триметилсиліл)амід натрію, у прийнятному розчиннику, такому як THF або DMF. Остаточо, омиленням етилового ефіру 9-E при стандартних умовах одержують кислоту Ic1.

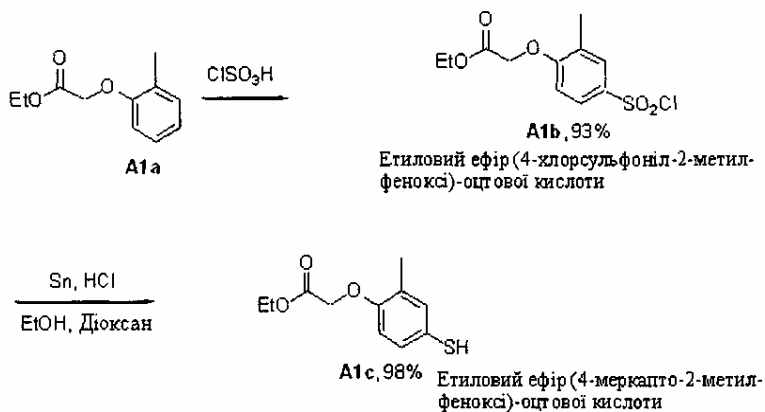
Приклади
Приклад А



Сполука 1

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

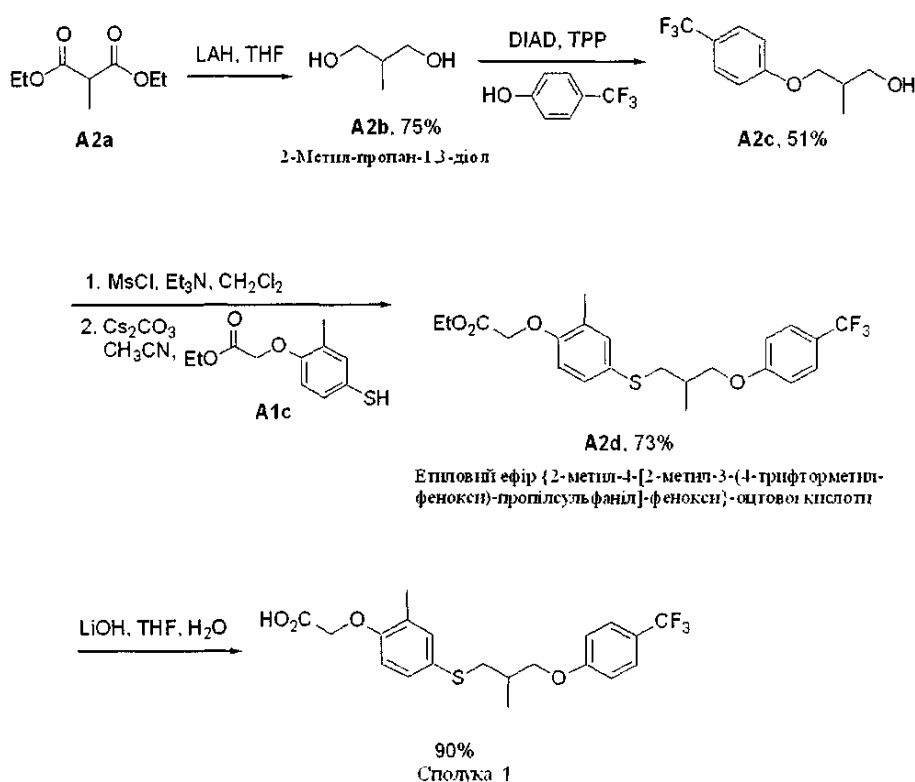
Схема A1



Відповідно до Схеми A1, до колби, що містить хлорсульфонову кислоту (15,0мл, 226ммоль), при 4°C повільно додавали етил(2-метилфеноксі)ацетат A1a (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%) A1b у вигляді білої твердої речовини; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,87-7,84 (m, 2H), 6,80 (d, J=9,5Гц, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,29 (q, J=7,1Гц, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,31 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 315 (M+Na⁺).

До розчину A1b (4,70г, 16,1ммоль) в EtOH (20мл) додавали розчин 4,0М HCl в діоксані (20мл), з наступним додаванням частинами 100меш порошкоподібного олова (9,80г, 82,6ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин, виливали в CH₂Cl₂/лід (100мл) та фільтрували. Фільтрат відділяли та водний шар екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні фази промивали водою, сушили та концентрували, одержуючи 3,56г (98%) A1c у вигляді жовтого масла; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,14-7,03 (m, 2H), 6,59 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H).

Схема A2



Відповідно до Схеми A2, до суспензії алюмогідриду літію (152мг, 4,00ммоль) в THF (3мл) при 0°C по краплям додавали діетил метилмалонат A2a (348мг, 2,00ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, гасили водою (0,2мл) та 5N NaOH (0,2мл), та далі розбавляли водою (0,6мл). Після перемішування протягом 20хв, осаджену тверду речовину фільтрували через целіт та промивали MeOH/CH₂Cl₂. Фільтрат сушили, концентрували та очищали за допомогою колоночної хроматографії, одержуючи 135мг (75%) A2b; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 3,68 (dd, J=10,7, 4,5Гц, 2H), 3,58 (dd, J=10,7, 7,6Гц, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,96-1,89 (m, 1H), 0,86 (d, J=7,0Гц, 3H); MS (ES) m/z: 113 (M+Na⁺).

До суміші A2b (113мг, 1,26ммоль), трифторметилфенолу (156мг, 0,963ммоль) та трифеніл-

фосфіну (252мг, 0,962ммоль) в THF (3мл) при 0°C додавали діізопропіл азодикарбоксилат (195мг, 0,965ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії, одержуючи 149мг (51%) A2c; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,53 (d, J=8,8Гц, 2H), 6,96 (d, J=8,7Гц, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,80 (s, 1H), 1,05 (d, J=7,0Гц, 3H); MS (ES) m/z: 235 (M+H⁺).

Загальна методика 1 утворення тіоефіру:

До розчину A2c (135мг, 0,577ммоль) в CH₂Cl₂ (3мл) при 0°C додавали Et₃N (0,162мл, 1,16ммоль) та метансульфоніл хлорид (93мг, 0,81ммоль). Суміш перемішували при 0°C протягом 30хв та при кімнатній температурі протягом 1 години та розбавляли насиченим NaHCO₃. Органічний шар відокремлювали та водний шар екст-

рагували CH_2Cl_2 (x3). Об'єднані органічні фази сушили та концентрували, одержуючи мезилат.

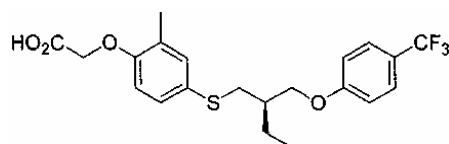
Суміш одержаного вище мезилату, етилового ефіру (4-меркапто-2-метил-фенокси)оцтової кислоти A1c (197мг, 0,872ммоль) та Cs_2CO_3 (472мг, 1,45ммоль) в CH_3CN (5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Додавали воду та суміш екстрагували Et_2O . Об'єднані органічні шари сушили, концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc /рексан: 1/10), одержуючи 187мг (73%, дві стадії) A2d; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,20 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,15 (dd, $J=8,4$, 2,2Гц, 1H), 6,89 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,57 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,25 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,94 (dd, $J=5,7$, 2,7Гц, 2H), 3,04 (dd, $J=13,6$, 6,6Гц, 1H), 2,86 (dd, $J=13,3$, 6,5Гц, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,29 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,14 (d, $J=6,8$ Гц, 3H); MS (ES) m/z : 465 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Загальна методика 2 гідролізу етилового та метилового ефірів:

До розчину A2d (130мг, 0,294ммоль) в THF (2мл) під N_2 додавали 1,0М LiOH (0,58мл, 0,58ммоль). Суміш перемішували протягом 2 годин, підкисляли 1М HCl та екстрагували EtOAc

(x3). Екстракти сушили, концентрували та очищали за допомогою колоночної хроматографії ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 10/1), одержуючи 109мг (90%) Сполуки 1; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,50 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,14 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,57 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,92 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,04 (dd, $J=13,3$, 6,5Гц, 1H), 2,85 (dd, $J=13,2$, 6,5Гц, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,13 (d, $J=6,8$ Гц, 3H); MS (ES) m/z : 415 ($\text{M}+\text{H}^+$).

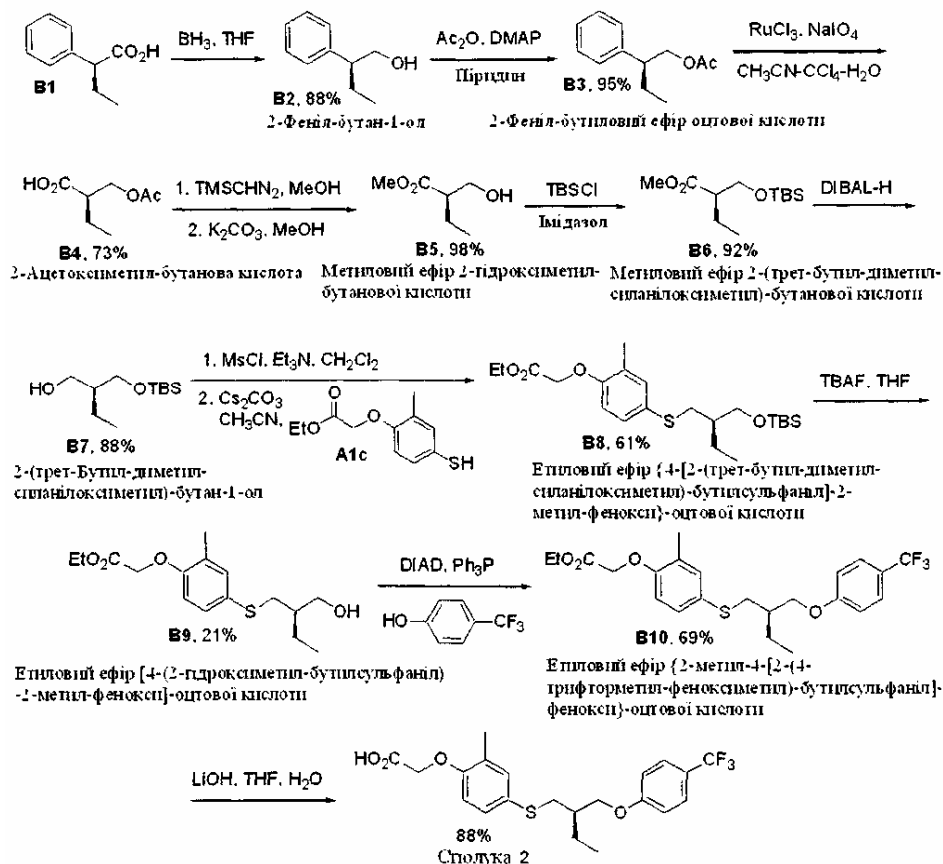
Приклад В



Сполука 2

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

Схема В



До розчину (S)-(+)-2-фенілбутанової кислоти B1 (352мг, 2,14ммоль) в THF (3мл) при 0°C пові-

льно додавали розчин 1,0М $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ комплекс в THF (2,14мл, 2,14ммоль). Суміш залишали нагрі-

ватися до кімнатної температури, перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, гасили водою та потім 1,0N HCl, та екстрагували Et₂O (x3). Екстракти сушили, концентрували та хроматографували на колонці, одержуючи 283мг (88%) B2; 1H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,34-7,29 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 3H), 3,70 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,63-1,48 (m, 2H), 0,82 (t, J=7,4Гц, 3H); MS (ES) m/z: 173 (M+Na+).

До суміші B2 (283мг, 1,88ммоль), піридину (0,76мл, 9,4ммоль) та DMAP (23мг, 0,19ммоль) в CH₂Cl₂ (3мл) при 0°C додавали ацетил хлорид (369мг, 4,70ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, розбавляли 1,0N HCl та екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні фази промивали 1,0N HCl (x3) та сольовим розчином, сушили, концентрували та хроматографували на колонці, одержуючи 343мг (95%) B3; 1H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,33-7,28 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 3H), 4,21 (m, 2H), 2,86-2,77 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,68-1,53 (m, 1H), 0,82 (t, J=7,4Гц, 3 H); MS (ES) m/z: 215 (M+Na+).

До розчину B3 (160мг, 0,833ммоль) в суміші розчинників CCl₄ (2мл), CH₃CN (2мл) та води (3мл) додавали NaIO₄ (3,55г, 16,6ммоль) та RuCl₃ (12мг, 0,058ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі суміш розділяли між водою та CH₂Cl₂. Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували та концентрували. Залишок повторно розчиняли в Et₂O та фільтрували через целіт. Фільтрат сушили та хроматографували на колонці (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1), одержуючи 97мг (73%) B4; 1H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 4,24 (d, J=6,7Гц, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,77-1,56 (m, 2H), 1,00 (t, J=7,5Гц, 3H); MS (ES) m/z: 183 (M+Na+).

До розчину B4 (218мг, 1,36ммоль) в Et₂O (4мл) та MeOH (2мл) повільно додавали 2,0M TMSCHN₂ (2,08мл, 4,16ммоль) в Et₂O. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин розчинники видали під зниженим тиском, одержуючи метиловий ефір. До розчиненого залишку в MeOH (2мл) додавали K₂CO₃ (188мг, 1,36ммоль) та одержану суміш перемішували протягом 20хв. Після видалення розчинника при низькій температурі залишок розділяли між Et₂O та водою. Органічний шар сушили, концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc/гексан: 1/2), одержуючи 176мг (98%) B5; 1H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 3,82-3,73 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,53 (m, 1H), 2,41 (brs, 1H), 1,73-1,55 (m, 2H), 0,95 (t, J=7,5Гц, 3H); MS (ES) m/z: 155 (M+Na+).

Суміш B5 (225мг, 1,70ммоль), трет-бутилдиметилсиліл хлориду (334мг, 2,22ммоль) та імідазолу (290мг, 4,26ммоль) в DMF (1,7мл) перемішували протягом 14 годин та розділяли між водою та Et₂O. Органічний шар сушили, концентрували та хроматографували на колонці, одержуючи 385мг (92%) B6; 1H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 3,77 (dd, J=9,7, 7,8Гц, 1H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,52 (m, 1H), 1,64-1,51 (m, 2H), 0,91 (t, J=7,5Гц, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,03 (s, 6H); MS (ES) m/z: 269 (M+Na+).

До розчину B6 (350мг, 1,42ммоль) в CH₂Cl₂ (5мл) при -78°C по краплях додавали 1,0M DIBAL-H (3,55мл, 3,55ммоль). Після перемішування при -78 °C протягом 15хв суміш залишали поступово нагріватися до 0°C, перемішували при тій же температурі протягом 10хв, гасили MeOH. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години осаджену тверду речовину фільтрували через целіт та промивали CH₂Cl₂/MeOH. Фільтрат сушили, концентрували та хроматографували на колонці, одержуючи 273мг (88%) B7; 1H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 3,82 (dd, J=9,9, 4,0Гц, 1H), 3,75 (dd, J=11,0, 3,3Гц, 1H), 3,67-3,58 (m, 2H), 2,78 (brs, 1H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,33-1,23 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,4Гц, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H); MS (ES) m/z: 219 (M+H+).

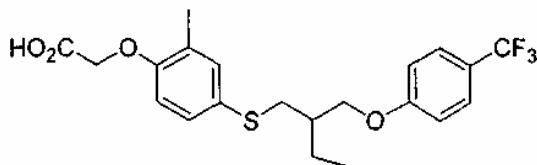
B8 (61%) одержували, слідуючи загальній методиці 1 в Прикладі А; 1H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,19 (d, J=1,8Гц, 1H), 7,15 (dd, J=8,4, 2,2Гц, 1H), 6,62 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,26 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,67 (dd, J=10,0, 4,7Гц, 1H), 3,57 (dd, J=10,0, 5,5Гц, 1H), 2,97 (dd, J=12,9, 6,8Гц, 1H), 2,79 (dd, J=12,9, 6,0Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,62-1,56 (m, 1H), 1,44 (m, 2H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H), 0,88 (t, J=7,4Гц, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,03 (s, 6H); MS (ES) m/z: 449 (M+Na+).

Розчин B8 (213 мг, 0,500ммоль) в CH₂Cl₂ (2мл) обробляли розчином 1,0M тетрабутил фториду амонію (1,50мл, 1,50ммоль) в THF протягом 3 годин та розділяли між водою та CH₂Cl₂. Органічний шар сушили, концентрували та хроматографували на колонці, одержуючи 33мг (21%) B9; 1H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,22 (d, J=1,7Гц, 1H), 7,17 (dd, J=8,4, 2,2Гц, 1H), 6,63 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,72 (dd, J=10,9, 4,7Гц, 1H), 3,64 (dd, J=11,0, 5,8Гц, 1H), 2,92 (d, J=6,4Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H), 0,91 (t, J=7,4Гц, 3H); MS (ES) m/z: 335 (M+Na+).

До суміші B9 (120мг, 0,385ммоль), трифтор-метилфенолу (93мг, 0,57ммоль) та трифенілфосфіну (150мг, 0,573ммоль) в THF (3мл) при 0°C додавали діізопропіл азодикарбоксилат (115мг, 0,569ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та концентрували. Залишок двічі очищали за допомогою колоночної хроматографії (EtOAc/гексан: 1/10; CH₂Cl₂/гексан: 2/1), одержуючи 121мг (69%) B10; 1H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,51 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,19 (d, J=1,8Гц, 1H), 7,15 (dd, J=8,4, 2,3Гц, 1H), 6,89 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,56 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,00 (d, J=6,4Гц, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,28 (t, J=7,1Гц, 3H), 0,94 (t, J=7,4Гц, 3H); MS (ES) m/z: 479 (M+Na+).

Сполуку 2 (88%) одержували, слідуючи загальною методиці 2 в Прикладі А; 1H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,49 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,11 (d, J=8,3Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,53 (d, J=8,2Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,00-2,98 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,4Гц, 3H); MS (ES) m/z: 429 (M+H+).

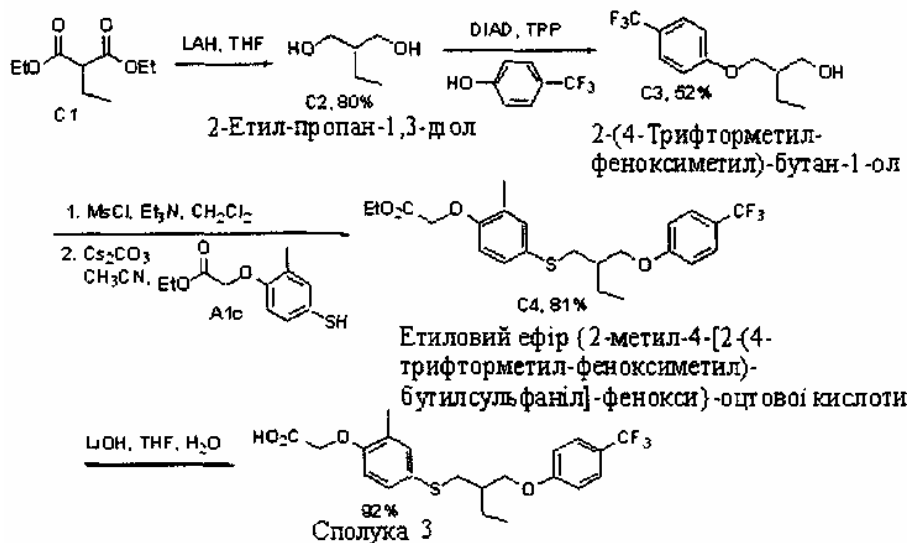
Приклад С



Сполука 3

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

Схема С



До суспензії алюмогідриду літію (101мг, 2,66ммоль) в THF (3мл) при 0°C по краплям додавали діетил етилмалонат С1 (250мг, 1,33ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, гасили водою (0,1мл) та 5N NaOH (0,2мл), розбавляли водою (0,6мл), фільтрували через целіт та тверду речовину промивали MeOH/CH₂Cl₂. Фільтрат сушили, концентрували та очищали за допомогою колоночної хроматографії, одержуючи 110мг (80%) С2; 1Н ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 3,79 (dd, J=10,7, 3,9Гц, 2H), 3,64 (dd, J=10,7, 7,5Гц, 2H), 3,27 (s, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,29 (m, 2H), 0,94 (t, J=7,5Гц, 3H); MS (ES) m/z: 127 (M+Na⁺).

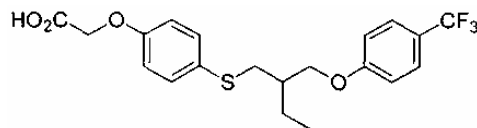
До суміші С2 (108мг, 1,04ммоль), трифторметилфенолу (130мг, 0,802ммоль) та трифенілфосфіну (210мг, 0,802ммоль) в THF (3мл) при 0°C додавали діізопропіл азодикарбоксилат (162мг, 0,802ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, розбавляли водою та екстрагували Et₂O (x3). Екстракти сушили, концентрували та хроматографували на колонці, одержуючи 134мг (52%) С3; 1Н ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,54 (d, J=8,8Гц, 2H), 6,97 (d, J=8,8Гц, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,80 (dd, J=10,8, 4,4Гц, 1H), 3,74 (dd, J=10,8, 6,5Гц, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,00 (t, J=7,5Гц, 3H); MS (ES) m/z: 249 (M+Na⁺).

С4 (81%) одержували, слідуючи загальній методиці 1 в Прикладі А; 1Н ЯМР (300МГц,

CDCl₃) δ 7,50 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,19 (d, J=1,8Гц, 1H), 7,15 (dd, J=8,4, 2,2Гц, 1H), 6,89 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,56 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,00 (d, J=6,4Гц, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,28 (t, J=7,1Гц, 3H), 0,94 (t, J=7,5Гц, 3H); MS (ES) m/z: 479 (M+Na⁺). Анал. Розраховано для C₂₃H₂₇F₃O₄S: C, 60,51; H, 5,96. Знайдено: C, 60,69; H, 5,56.

Сполуку 3 (92%) одержували, слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А; 1Н ЯМР (300МГц, MeOH-d₄) δ 7,53 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,96 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,66 (d, J=8,1Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,00 (d, J=6,3Гц, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 0,94 (t, J=7,5Гц, 3H); MS (ES) m/z: 451 (M+Na⁺).

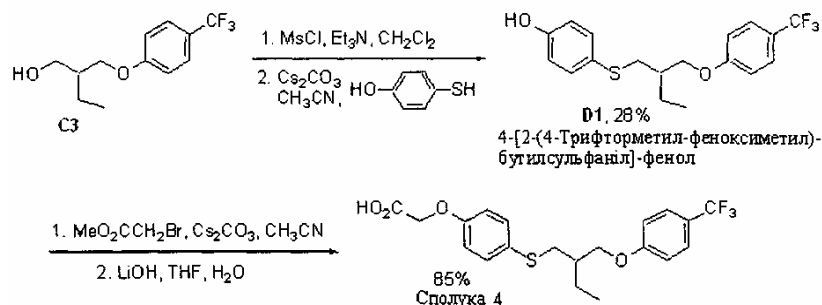
Приклад D



Сполука 4

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

Схема D

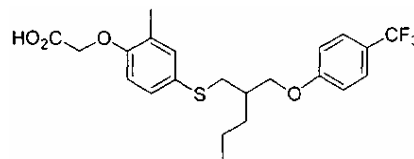


Замінюючи етиловий ефір (4-меркапто-2-метил-фенокси)оцтової кислоти A1c на 4-меркапто-фенол та слідуючи загальній методиці 1 в Прикладі А, одержували D1 (28%); ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,51 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,28 (d, J=8,7Гц, 2H), 6,91 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,72 (d, J=8,7Гц, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,02 (dd, J=5,2, 3,8Гц, 2H), 2,99 (d, J=6,0Гц, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 0,94 (t, J=7,5Гц, 3H); MS (ES) m/z: 357 (M+H⁺).

Суміш D1 (86мг, 0,24ммоль), метилового ефіру бромцтової кислоти (55мг, 0,36ммоль) та CS₂CO₃ (157мг, 0,482ммоль) в CH₃CN (2мл) перемішували протягом 2 годин та розділяли між Et₂O та водою. Органічний шар сушили, концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc/гексан: 1/6), одержуючи 99мг (96%) ме-

тилового ефіру. Слідуючи загальній методиці 2, одержаний вище метиловий ефір перетворювали на кислоту Сполуки 4 (89%); ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 8,91 (brs, 1H), 7,49 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,26 (d, J=8,3Гц, 2H), 6,88 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,74 (d, J=8,5Гц, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,01-2,92 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,56 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,4Гц, 3H); MS (ES) m/z: 437 (M+Na⁺).

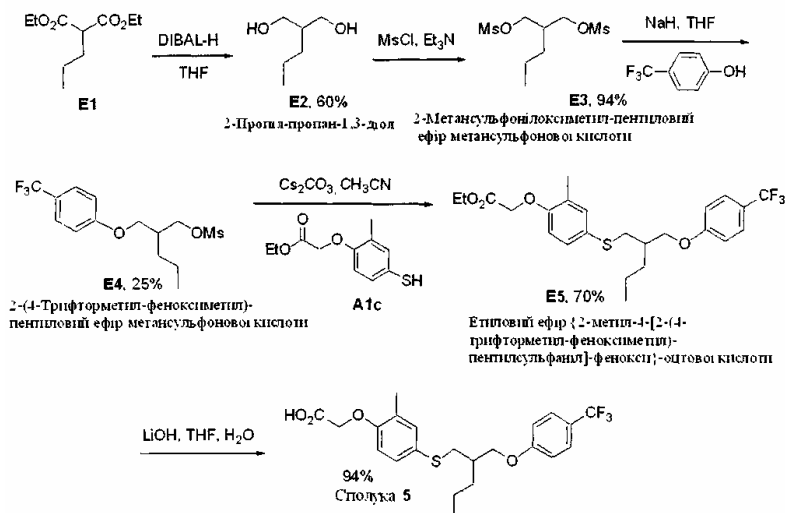
Приклад E



Сполука 5

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

Схема E

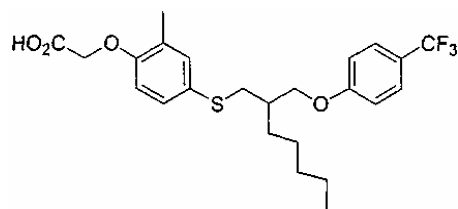


До розчину 1,0M гідриду діізобутилалюмінію (50мл, 50ммоль) в CH₂Cl₂ при -78°C додавали

діетил пропілмалонат E1 (2,02г, 10,0ммоль). Реакційну суміш залишали поступово нагріватися до

Загальна методика з утворення тіоєфіру:
До розчину E4 (165мг, 0,485ммоль) в CH_3CN (5мл) додавали Cs_2CO_3 (391мг, 1,20ммоль), з наступним додаванням розчину етилового ефіру (4-меркапто-2-метил-фенокси)оцтової кислоти

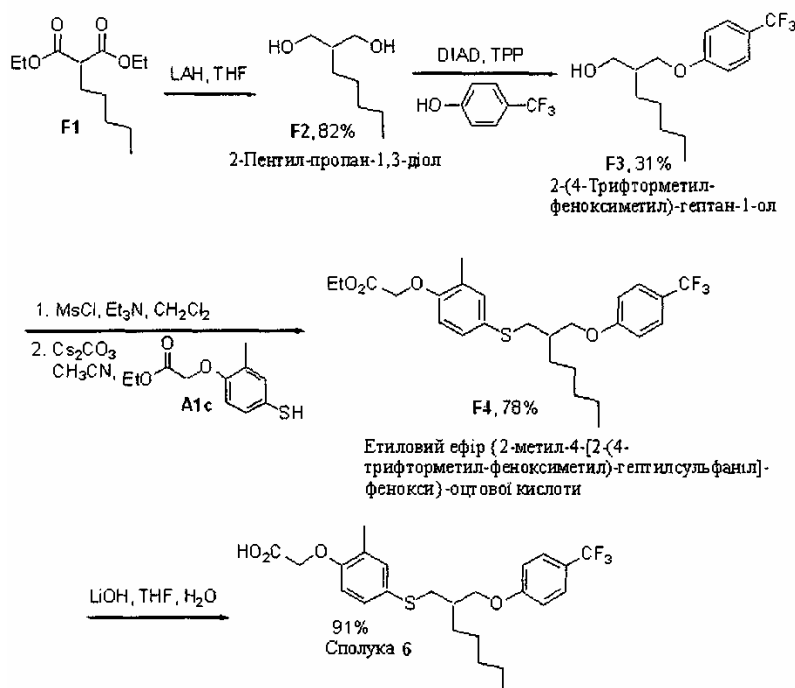
Приклад F



Сполука 6

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

Схема F



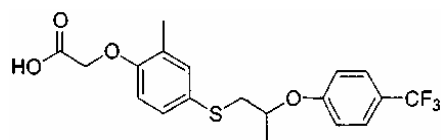
До суспензії алюмогідриду літію (114мг, 3,00ммоль) в THF (3мл) при 0°C по краплям додавали діетиловий ефір 2-пентилмалонової кислоти F1 (346мг, 1,50ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, гасили водою (0,1мл) та 5N NaOH (0,2мл) при 0°C та розбавляли водою (0,6мл). Осаджену тверду речовину фільтрували через целіт та промивали MeOH/CH₂Cl₂. Фільтрат сушили, концентрували та очищали за допомогою колоночної хроматографії (EtOAc/гексан: 1/1), одержуючи 181мг (82%) F2; 1H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 3,79 (dd, J=10,7, 3,8Гц, 2H), 3,62 (dd, J=10,7, 7,7Гц, 2H), 3,16 (s, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,34-1,18 (m, 8H), 0,88 (t, J=6,8Гц, 3H); MS (ES) m/z: 169(M+Na⁺).

До суміші F2 (176мг, 1,21ммоль), трифторметилфенолу (292мг, 1,80ммоль) та трифенілфосфіну (472мг, 1,80ммоль) в THF (3мл) при 0°C додавали діізопропіл азодикарбоксилат (195мг, 1,80ммоль). Суміш перемішували при 0°C протягом 30хв та потім при кімнатній температурі протягом 6 годин, розбавляли водою та екстрагували Et₂O. Екстракти сушили, концентрували та очищали за допомогою колоночної хроматографії, одержуючи 108мг (31%) F3; 1H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,53 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,96 (d, J=8,6Гц, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 4H), 1,31-1,25 (m, 4H), 0,89 (t, J=6,8Гц, 3H); MS (ES) m/z: 313 (M+Na⁺).

Слідуючи загальній методиці 1 в Прикладі А одержували F4 (78%); 1H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,50 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,19 (d, J=1,7Гц, 1H), 7,14 (dd, J=8,4, 2,2Гц, 1H), 6,89 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,55 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,01 (d, J=6,8Гц, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,56-1,49 (m, 2H), 1,37-1,22 (m, 6H), 1,28 (t, J=7,1Гц, 3H), 0,87 (t, J=6,8Гц, 3H); MS (ES) m/z: 521 (M+Na⁺).

Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А одержували Сполуку 6 (91%); 1H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 9,23 (brs, 1H), 7,50 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,19 (d, J=1,8Гц, 1H), 7,15 (dd, J=8,4, 2,2Гц, 1H), 6,89 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,57 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,03-3,00 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,56-1,49 (m, 2H), 1,37-1,23 (m, 6H), 0,87 (t, J=6,8Гц, 3H); MS (ES) m/z: 493 (M+Na⁺).

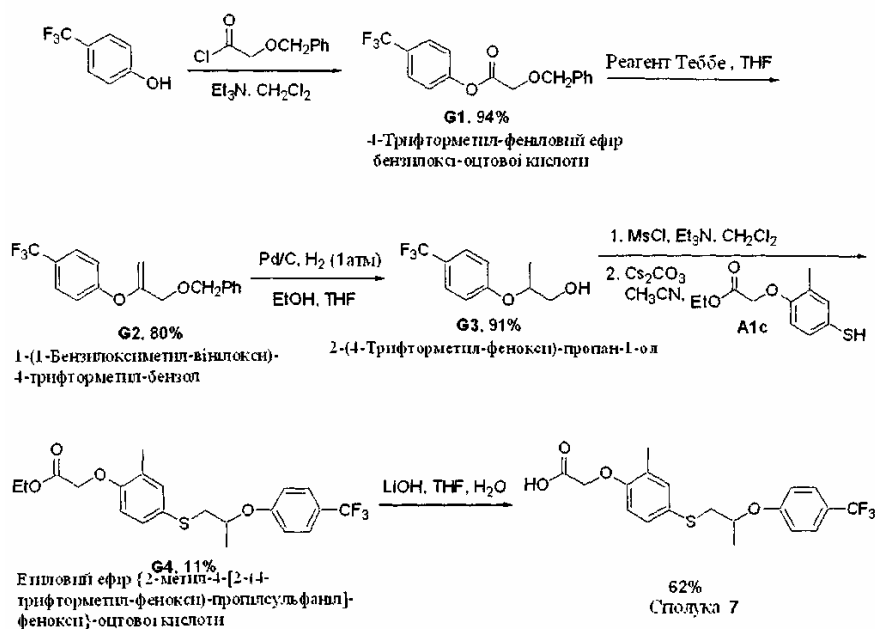
Приклад G



Сполука 7

{2-Метил-4-[2-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-фенокси}-оцтова кислота

Схема G



До суміші 4-трифторметилфенолу (1,00г, 6,17ммоль) та Et_3N (871мг, 8,63ммоль) в CH_2Cl_2 (20мл) при 4°C додавали феноксиацетил хлорид (1,37г, 7,42ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі білу тверду речовину фільтрували та промивали Et_2O . Фільтрат промивали водою, сушили, концентрували та очищали за допомогою колоночної хроматографії, одержуючи 1,79г (94%) G1 у вигляді білої твердої речовини; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,66 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 7,43-7,33 (m, 5H), 7,25 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,37 (s, 2H).

До розчину G1 (1,20г, 3,87ммоль) в THF (20мл) при -78°C додавали розчин 0,5М реагенту Теббе (9,3мл, 4,7ммоль) в толуолі. Суміш перемішували при від -78°C до 2°C протягом 2 годин та гасили водою, яку додавали по краплях. Одержану тверду речовину фільтрували та промивали Et_2O . Фільтрат концентрували та очищали за допомогою колоночної хроматографії, одержуючи 890мг (75%) G2 у вигляді прозорого масла; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,60 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 7,36-7,29 (m, 5H), 7,16 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 4,70 (d, $J=2,1\text{Гц}$, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,39 (d, $J=2,1\text{Гц}$, 1H), 4,12 (s, 2H).

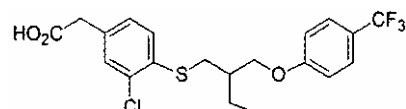
Суміш G2 (870мг, 2,82ммоль) та 10% Pd/C (100мг) в EtOH (10мл) та THF (5мл) дегазували та тричі наповнювали H_2 . Після гідрогенізації під 1атм. протягом ночі суміш фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували та хроматографували на колонці, одержуючи 563мг (91%) G3 у вигляді прозорого масла; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,99 (d, $J=8,6\text{Гц}$,

2H), 4,57 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 1,93 (t, $J=6,3\text{Гц}$, 1H), 1,30 (d, $J=6,2\text{Гц}$, 3H); MS (ES) m/z : 243 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Слідуючи загальній методиці 1 в Прикладі А, одержують G4 (11%, прозоре масло); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,47 (d, $J=8,9\text{Гц}$, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,21 (dd, $J=8,5$, 2,1Гц, 1H), 6,76 (d, $J=8,9\text{Гц}$, 2H), 6,63 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,46 (dd, $J=12,0$, 6,1Гц, 1H), 4,27 (q, $J=7,1\text{Гц}$, 2H), 3,16 (dd, $J=13,8$, 5,3Гц, 1H), 2,90 (dd, $J=13,8$, 6,9Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,43 (d, $J=5,9\text{Гц}$, 3H), 1,30 (t, $J=7,1\text{Гц}$, 3H); MS (ES) m/z : 451 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А, одержують Сполуку 7 (62%, тверда речовина); ^1H ЯМР (300МГц, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7,50 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,21 (m, 2H), 6,83 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 6,75 (d, $J=7,4\text{Гц}$, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,54 (dd, $J=11,8$, 6,0Гц, 1H), 3,12 (dd, $J=13,9$, 5,6Гц, 1H), 2,96 (dd, $J=14,0$, 6,2Гц, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,41 (d, $J=6,2\text{Гц}$, 3H); MS (ES) m/z : 423 ($\text{M}+\text{Na}^+$); FAB-HRMS (M^+). Розраховано 400,0956, знайдено 400,0944.

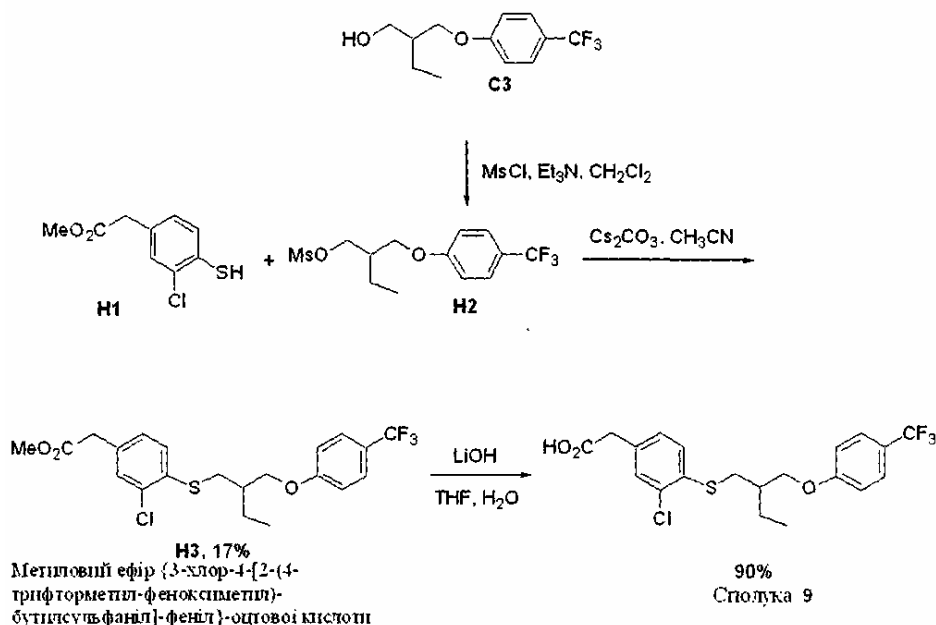
Приклад Н



Сполука 9

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

Схема Н

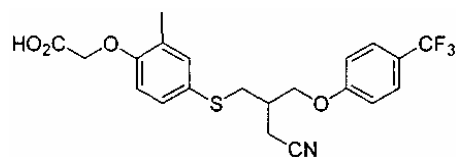


Суміш метилового ефіру (3-хлор-4-меркаптофеніл)оцтової кислоти H1 [758мг, 3,48ммоль; Sahoo, S. P., Одержання арилтіазолідиндіонів як агоністів активованого рецептора пероксисомального проліфератора, WO99/32465], 2-(4-трифторметил-феноксиметил)пентилового ефіру метансульфонової кислоти H2 (880мг, 2,70ммоль) та Cs_2CO_3 (2,64г, 8,10ммоль) в CH_3CN (8мл) перемішували протягом 2 годин, розбавляли водою та екстрагували Et_2O . Об'єднані органічні шари сушили, концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc /гексан: 1/7), одержуючи 205мг (17%) H3; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,08 (dd, $J=8,1$, 1,7Гц, 1H), 6,93 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,09 (dd, $J=9,3$, 4,7Гц, 1H), 4,00 (dd, $J=9,3$, 5,8Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,14 (dd, $J=13,0$, 7,0Гц, 1H), 3,06 (dd,

$J=13,0$, 5,7Гц, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 2H), 0,99 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

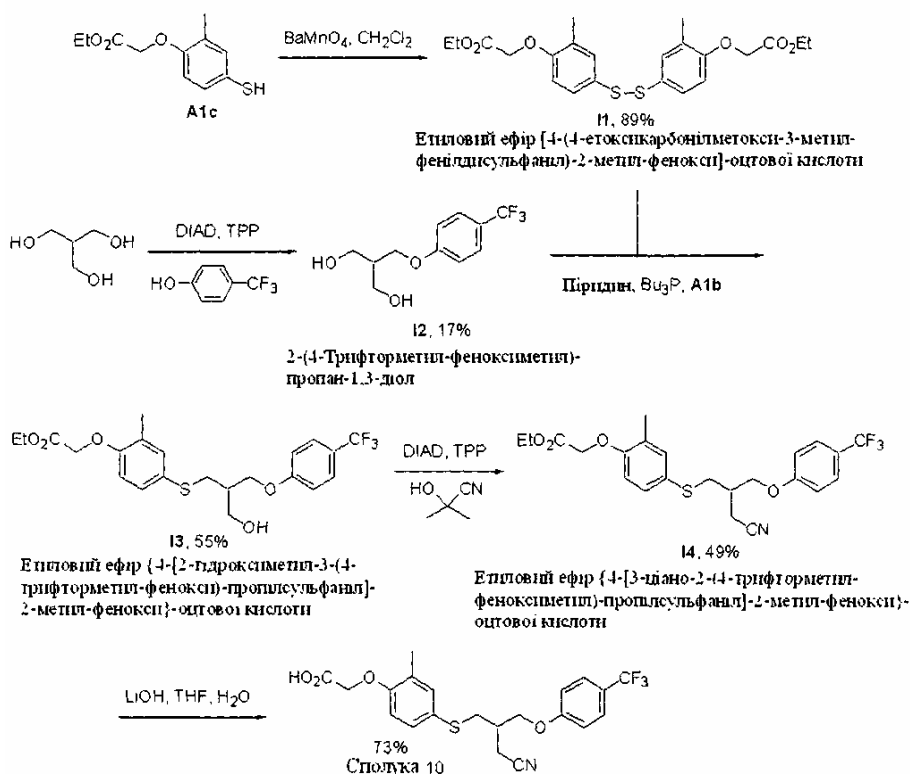
Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А, одержували Сполуку 9 (90%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,06 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,08 (dd, $J=9,3$, 4,6Гц, 1H), 3,99 (dd, $J=9,3$, 5,8Гц, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,1 (dd, $J=13,0$, 7,0Гц, 1H), 3,05 (dd, $J=13,0$, 5,7Гц, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 0,99 (t, $J=7,4$ Гц, 3H); MS (ES) m/z : 455 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Приклад I



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

Схема 1



протягом ночі, розбавляли 1N HCl та екстрагували Et₂O. Екстракти сушили, концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc/гексан: 2/5), одержуючи 54мг (55%) І3; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,52 (d, J=8,9Гц, 2H), 7,22 (d, J=2,2Гц, 1H), 7,18 (dd, J=8,4, 2,3Гц, 1H), 6,92 (d, J=8,8Гц, 2H), 6,59 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,26 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,86 (d, J=5,3Гц, 2H), 3,04 (d, J=6,8Гц, 2H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 481 (M+Na⁺).

До суміші І3 (114мг, 0,249ммоль) та трифенілфосфіну (98мг, 0,37ммоль) в THF (2мл) при 0°C додавали діізопропіл азодикарбоксилат (75мг, 0,37ммоль) та ацетон ціаногідрин (32мг, 0,38ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, концентрували та хроматографували на колонці, одержуючи 57мг (49%) І4; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,54 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,20 (dd, J=8,4, 2,2Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,7Гц, 2H), 6,60 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,26 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,13 (dd, J=9,5, 4,6Гц, 1H), 4,08 (dd, J=9,5, 6,0Гц, 1H), 3,08 (dd, J=14,0, 6,9Гц, 1H), 3,00 (dd, J=13,9, 7,0Гц, 1H), 2,73 (dd, J=6,3, 1,8Гц, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,30 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 490 (M+Na+). Анал. Розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$:

До суміші І1 (97мг, 0,22ммоль) та І2 (81мг, 0,32ммоль) в піридині (0,2мл) додавали трибутилфосфін (44мг, 0,22ммоль). Суміш перемішували

C, 59,09; H, 5,17; N, 3,00. Знайдено: C, 59,11; H, 5,12; N, 2,93.

Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А, одержували Сполуку 10 (73%); ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD) δ 7,55 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,00 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,71 (d, J=8,2Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,12 (d, J=5,2Гц, 2H), 3,11 (dd, J=14,0, 7,0Гц, 1H), 3,01 (dd, J=14,0, 6,7Гц, 1H), 2,78 (d, J=6,3Гц, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,18 (s, 3H); MS (ES) m/z: 462 (M+Na+).

Сполука 11

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

Приклад J

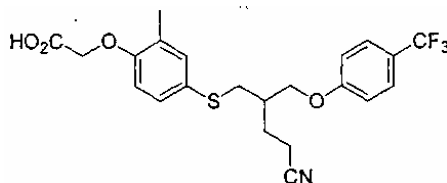
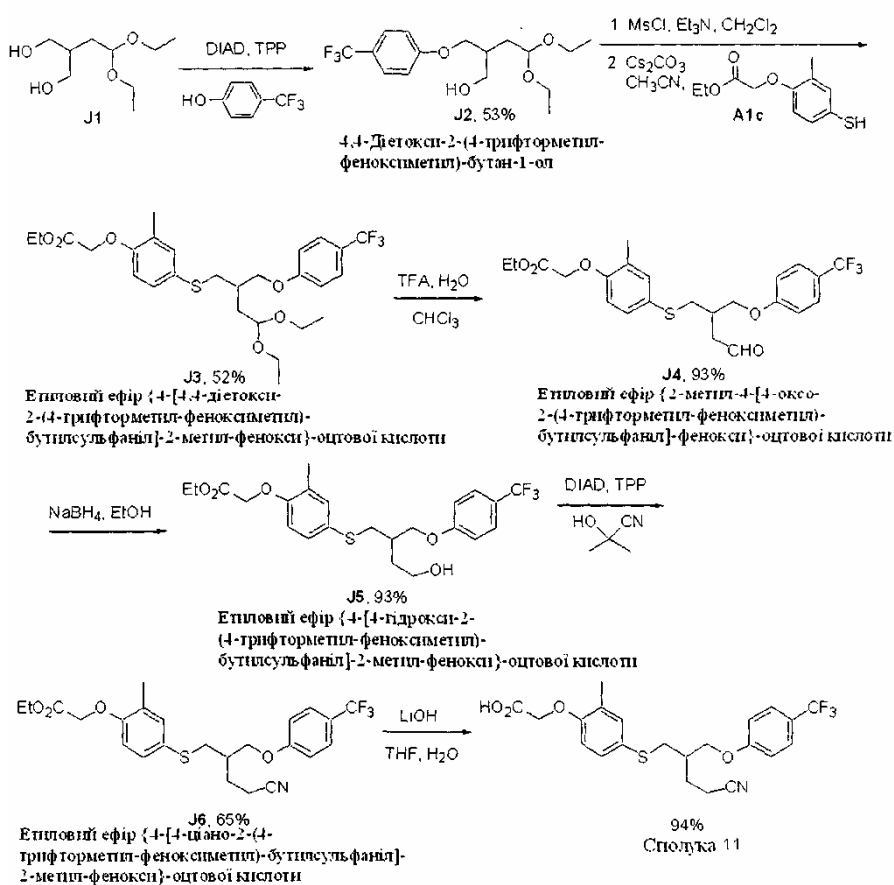


Схема J



До суміші 2-(2,2-діетоксипетил)-1,3-пропандіолу J1 (500мг, 2,60ммоль), трифторметилфенолу (357мг, 2,20ммоль) та трифенілфосфіну (525мг, 2,00ммоль) в THF (5мл) при 0°C додавали діізопропіл азодикарбоксилат (384мг, 1,90ммоль). Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури, перемішували протягом ночі, розбавляли водою та екстрагували Et₂O. Об'єднані органічні шари сушили, концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc/гексан: 1/4), одержуючи 436мг (53%) J2; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,53 (d, J=8,7Гц, 2H), 6,94 (dd, J=8,8, 2,2Гц, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,15-4,03 (m, 2H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,77-3,67 (m, 2H), 3,49-3,43 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,28-2,18 (m,

1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,23 (t, J=7,0Гц, 6H); MS (ES) m/z: 359 (M+Na+).

Слідуючи загальній методиці 1 в Прикладі А одержують J3 (56%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,50 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,19 (d, J=2,1Гц, 1H), 7,15 (dd, J=8,4, 2,3Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,7Гц, 2H), 6,54 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,59 (t, J=5,7Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,11 (dd, J=9,3, 4,6Гц, 1H), 4,00 (dd, J=9,3, 5,6Гц, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,06-3,04 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H), 1,16 (t, J=7,0Гц, 3H), 1,15 (t, J=7,0Гц, 3H); MS (ES) m/z: 567 (M+Na+). Анал. Розраховано для C₂₇H₃₅F₃O₆S: C, 59,54; H, 6,48. Знайдено: C, 59,75; H, 6,45.

Суміш J3 (130мг, 0,239ммоль) в трифтороцтовій кислоті (1,5мл), воді (1,5мл) та CHCl_3 (6мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, розбавляли водою та екстрагували CHCl_3 . Органічні фази сушили, концентрували та хроматографували на колонці (CH_2Cl_2), одержуючи 105мг (93%) J4; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 9,78 (s, 1H), 7,51 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,21 (d, J=1,7Гц, 1H), 7,16 (dd, J=8,4, 2,2Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,58 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,04 (d, J=4,9Гц, 2H), 3,07 (dd, J=13,7, 6,6Гц, 1H), 2,97 (dd, J=13,7, 6,1Гц, 1H), 2,77-2,64 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 493 (M+Na+).

До розчину J4 (100мг, 0,213ммоль) в EtOH (1,2мл) при 0°C додавали NaBH_4 (48мг, 1,3ммоль). Після перемішування протягом 15хв при тій же температурі суміш розбавляли Et_2O , підкисляли 1N HCl та екстрагували Et_2O . Об'єднані органічні шари сушили, концентрували та хроматографували на колонці, одержуючи 93мг (93%) J5; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,51 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,20 (d, J=1,8Гц, 1H), 7,15 (dd, J=8,4, 2,2Гц, 1H), 6,89 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,56 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,73 (t, J=6,4Гц, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,82 (q, J=6,5Гц, 2H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 495 (M+Na+). Анал. Розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 58,46; H, 5,76. Знайдено: C, 58,39; H, 5,53.

Замінюючи I3 на J5 та слідуючи такій же методиці, як при одержанні I4 в Прикладі I, одержували J6 (65%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,53 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,21 (d, J=1,7Гц, 1H), 7,18 (dd, J=8,4, 2,2Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,58 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,05-4,02 (m, 2H), 3,00 (d, J=6,4Гц, 2H), 2,44 (t, J=7,4Гц, 2H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 504 (M+Na+).

Сполука 12

{4-[5-Ціано-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-пент-4-енілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтова кислота

Анал. Розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$: C, 59,86; H, 5,44; N, 2,91. Знайдено: C, 59,85; H, 5,31; N, 2,93.

Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А, одержували Сполуку 11 (94%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,52 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,15 (d, J=8,2Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,58 (d, J=7,8Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 2,98 (d, J=6,2Гц, 2H), 2,42 (t, J=7,3Гц, 2H), 2,18 (m, 4H), 1,97-1,90 (m, 2H); MS (ES) m/z: 476 (M+Na+). Анал. Розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}+0,3\text{H}_2\text{O}$: C57,58; H, 4,96; N, 3,05. Знайдено: C, 57,40; H, 4,73; N, 2,96.

Приклад К

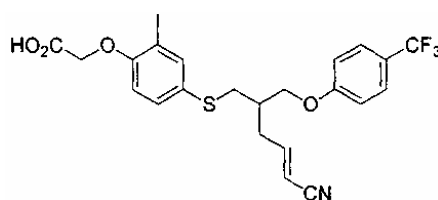
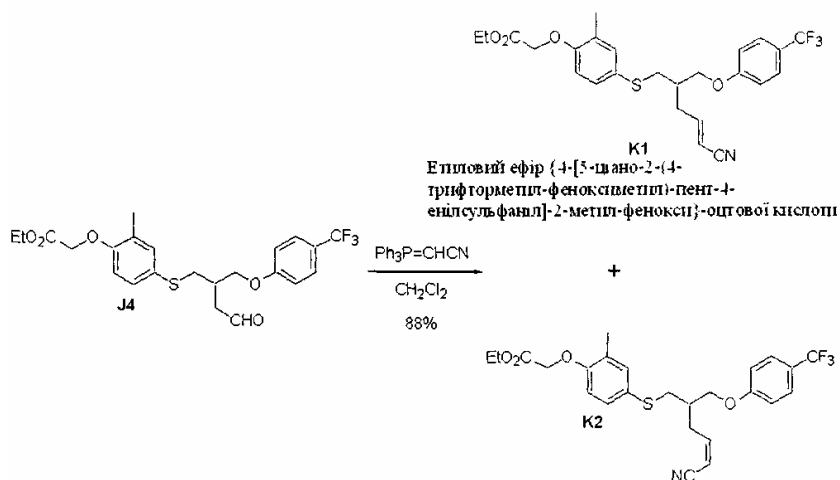
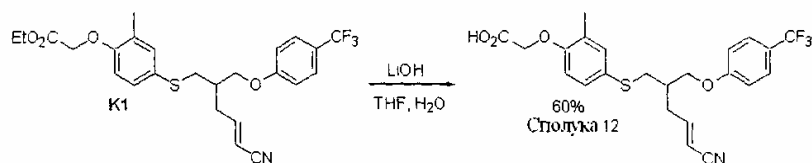


Схема К



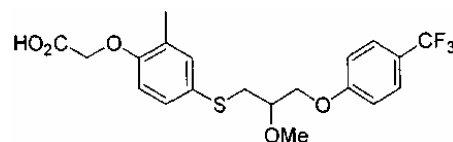


Суміш J4 (47мг, 0,10ммоль) та (трифенілфосфораніліден)ацетонітрилу (181мг, 0,601ммоль) в CH_2Cl_2 (1мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі, концентрували та очищали за допомогою колоночної хроматографії (EtOAc /гексан: 1/9), одержуючи суміш K1 та K2. K1: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,20 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,16 (dd, $J=8,4$, 2,2Гц, 1H), 6,89 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,72 - 6,61 (m, 1H), 6,58 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,33 (d, $J=16,3$ Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,26 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,99 (d, $J=5,1$ Гц, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,24-2,17 (m, 1H), 1,30 (t, $J=7,1$ Гц, 3H); MS (ES) m/z : 516 ($\text{M}+\text{Na}^+$); K2: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (dd, $J=8,4$, 2,2Гц, 1H), 6,90 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,58 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,49 (dt, $J=10,9$, 7,8Гц, 1H), 5,40 (d, $J=10,9$ Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,26 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,03-4,00 (m,

2H), 2,98 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,22 (m, 4H), 1,30 (t, $J=7,1$ Гц, 3H); MS (ES) m/z : 516 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Використовуючи K1, як вихідну речовину, та слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А, одержували Сполуку 12 (60%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,13 (dd, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,67-6,57 (m, 2H), 5,28 (d, $J=16,3$ Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,98 (d, $J=5,0$ Гц, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,49 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,19-2,13 (m, 1H); MS (ES) m/z : 488 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

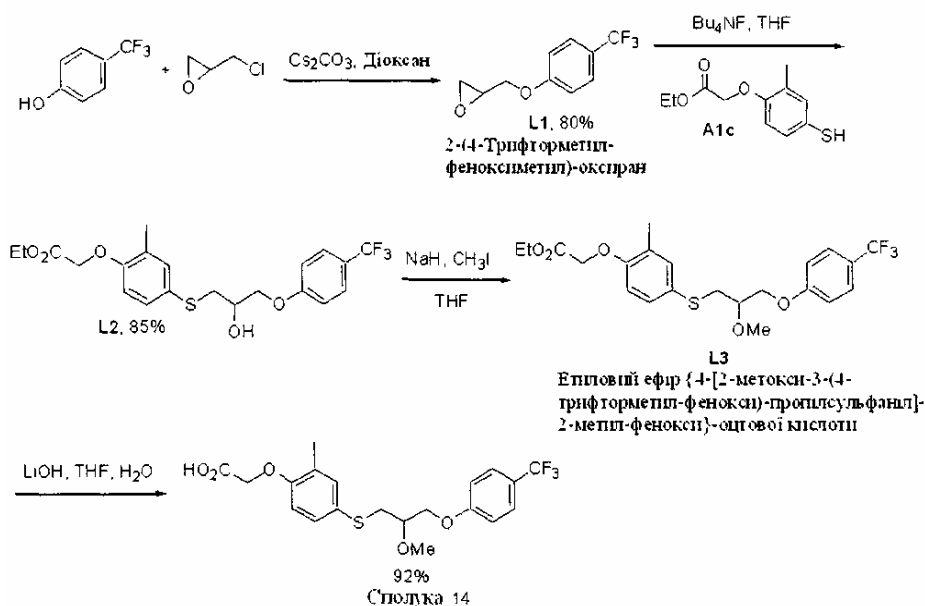
Приклад L



Сполука 14

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

Схема L



Суміш 4-трифторметилфенолу (7,80г, 48,1ммоль), 2-хлорметилоксирану (11,2г, 121ммоль) та CS_2CO_3 (15,7г, 48,2ммоль) в діоксані (8мл) кип'ятили 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 (80%) L1; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,55 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,99 (d, $J=8,5$ 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).

До суміші L1 (2,57г, 11,8ммоль) та етилового ефіру (4-меркапто-2-метил-фенокси)оцтової кислоти A1c (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 °С протягом 1 години, концентрували та очищали за допомогою колоночної хроматографії, одержуючи 4,45г (85%) L2; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,50 (d, J=8,9Гц, 2H), 7,25 (d, J=2,2Гц, 1H), 7,21 (dd, J=8,4, 2,3Гц, 1H), 6,89 (d, J=8,8Гц, 2H), 6,58 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,24 (q, J=7,1Гц, 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=4,2Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,28 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 467 (M+Na⁺).

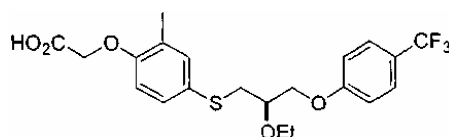
Загальна методика 4 алкілювання спиртів:

До суспензії NaN (20мг, 0,50ммоль, 60% в мінеральному маслі) в THF (1мл) додавали розчин L2 (222мг, 0,50ммоль) в THF (1мл) при кімнатній температурі. Через 30хв вводили CH₃I (213мг, 1,50ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, розбавляли водою та екстрагували Et₂O. Екстракти сушили, концентрували та очищали за допомогою колоночної хроматографії (EtOAc/гексан:1/6), одержуючи L3; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,52 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,24 (d, J=1,7Гц, 1H), 7,19 (dd, J=8,4, 2,1Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,5Гц, 2H), 6,57 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,16 (dd, J=10,0, 4,0Гц, 1H), 4,09 (dd, J=10,0, 5,0Гц, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,44 (s,

3H), 3,13 (d, J=6,2Гц, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 481 (M+Na⁺).

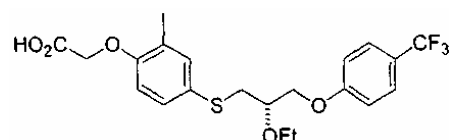
Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А, одержували Сполуку 14 (92%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 10,21 (brs, 1H), 7,50 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,4Гц, 1H), 6,89 (d, J=8,5Гц, 2H), 6,58 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,16 (dd, J=10,0, 3,9Гц, 1H), 4,09 (dd, J=9,9, 4,9Гц, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,14 (d, J=6,1Гц, 2H), 2,20 (s, 3H); MS (ES) m/z: 453 (M+Na⁺).

Приклад М



Сполука 15

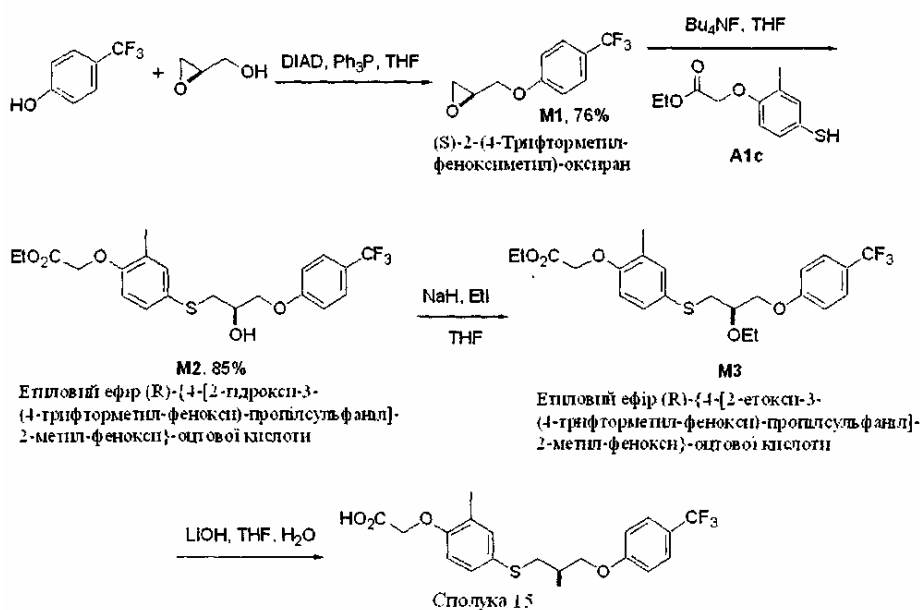
(R)-{4-[2-Етоксi-3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтова кислота



Сполука 16

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

Схема М



До суміші (R)-(+)-гліцидолу (2,00г, 27,0ммоль), 4-трифторметилфенолу (4,38г, 27,0ммоль), трифенілфосфіну (7,08г, 27,0ммоль) в THF (50мл) при 0°С повільно додавали діізопропіл азодикарбоксилат (5,46г, 27,0ммоль). Реакційну суміш залишали

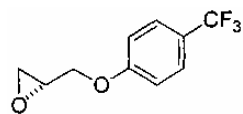
нагріватися до кімнатної температури, перемішували при тій же температурі протягом ночі, розбавляли водою та екстрагували Et₂O. Екстракти сушили та концентрували. Осаджену тверду речовину фільтрували та промивали Et₂O. Фільт-

рат концентрували та хроматографували на колонці ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{гексан}$:1/2), одержуючи 4,50г (76%) M1; $[\alpha]_D^{+7,3}$ (с 1,0, CHCl_3); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,54 (d, J=8,7Гц, 2H), 6,98 (d, J=8,7Гц, 2H), 4,29 (dd, J=11,1, 2,9Гц, 1H), 3,96 (dd, J=11,1, 5,8Гц, 1H), 3,39-3,33 (m, 1H), 2,92 (t, J=4,5Гц, 1H), 2,76 (dd, J=4,9, 2,6Гц, 1H).

До суміші M1 (2,11г, 9,68ммоль), етилового ефіру (4-меркапто-2-метил-фенокси)оцтової кислоти A1с (3,28г, 14,5ммоль) в THF (10мл) додавали 1,0М фторид тетрабутиламонію в THF (0,965мл, 0,965ммоль). Після перемішування протягом 8 годин розчинник випарювали та залишок двічі очищали за допомогою колоночної хроматографії ($\text{EtOAc}/\text{гексан}$: 2/7 та $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$: 1/1), одержуючи 3,69г (85%) M2; $[\alpha]_D^{+32,5}$ (с 1,0, CHCl_3); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,53 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,23 (dd, J=8,4, 2,3Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,8Гц, 2H), 6,60 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,26 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,08-4,02 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,17-3,01 (m, 2H), 2,70 (brs, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 467 (M+Na+).

Слідуючи загальній методиці 4 в Прикладі L, одержували M3; $[\alpha]_D^{+38,9}$ (с 1,0, CHCl_3); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,51 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,24 (d, J=1,7Гц, 1H), 7,19 (dd, J=8,4, 2,2Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,57 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,15 (dd, J=9,9, 4,3Гц, 1H), 4,07 (dd, J=9,9, 5,1Гц, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,61 (q, J=7,0Гц, 2H), 3,13-3,11 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H), 1,18 (t, J=7,0Гц, 3H); MS (ES) m/z: 495 (M+Na+). Анал. Розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 58,46; H, 5,76. Знайдено: C, 58,83; H, 5,55.

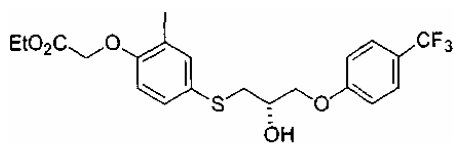
Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі A, одержували Сполуку 15; $[\alpha]_D^{+39,2}$ (с 1,0, CHCl_3); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,51 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,20 (dd, J=8,4, 2,1Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,59 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,14 (dd, J=9,9, 4,4Гц, 1H), 4,08 (dd, J=9,9, 5,0Гц, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,61 (q, J=7,0Гц, 2H), 3,20-3,07 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,19 (t, J=7,0Гц, 3H); MS (ES) m/z: 467 (M+Na+).



M4

(R)-2-(4-Трифторметил-феноксиметил)-оксиран

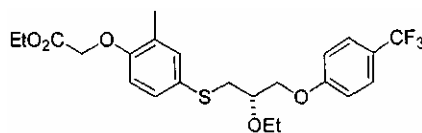
Слідуючи такій же методиці, як при одержанні M1, одержували M4 (74%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,54 (d, J=9,0Гц, 2H), 6,98 (d, J=8,9Гц, 2H), 4,29 (dd, J=11,1, 2,9Гц, 1H), 3,96 (dd, J=11,1, 5,8Гц, 1H), 3,37 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,76 (dd, J=4,8, 2,6Гц, 1H); MS (ES) m/z: 241 (M+Na+).



M5

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

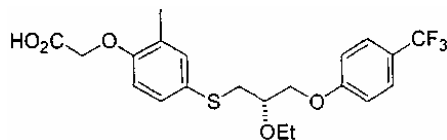
Слідуючи такій же методиці, як при одержанні M2, одержували M5 (88%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,52 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (dd, J=8,4, 2,3Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,7Гц, 2H), 6,59 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,07-4,01 (m, 3H), 3,17-3,01 (m, 2H), 2,72 (brs, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 467 (M+Na+).



M6

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

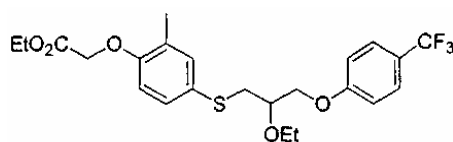
Слідуючи загальній методиці 4 в Прикладі L, одержували M6; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,51 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,24 (d, J=2,0Гц, 1H), 7,19 (dd, J=8,4, 2,3Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,7Гц, 2H), 6,57 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,15 (dd, J=9,9, 4,3Гц, 1H), 4,08 (dd, J=9,9, 5,1Гц, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,61 (q, J=7,0Гц, 2H), 3,13-3,11 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H), 1,18 (t, J=7,0Гц, 3H); MS (ES) m/z: 495 (M+Na+). Анал. Розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 58,46; H, 5,76. Знайдено: C, 58,82; H, 5,37.



Сполука 16

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

Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі A, одержували Сполуку 16; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,50 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,19 (dd, J=8,4, 1,9Гц, 1H), 6,90 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,58 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,14 (dd, J=9,9, 4,4Гц, 1H), 4,08 (dd, J=9,9, 4,9Гц, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,61 (q, J=7,0Гц, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,18 (t, J=7,0Гц, 3H); MS (ES) m/z: 467 (M+Na+).



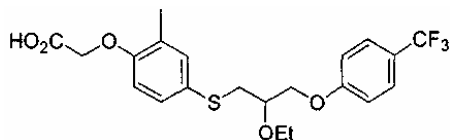
M7

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

Слідуючи загальній методиці 4 в Прикладі L, одержували M7 (59%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,51 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,24 (d, J=1,7Гц, 1H), 7,19 (dd,

83

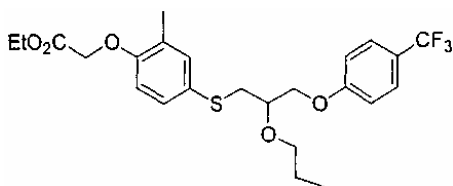
$J=8,4$, 2,2Гц, 1H), 6,91 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,57 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,25 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,15 (dd, $J=9,9$, 4,3Гц, 1H), 4,07 (dd, $J=9,9$, 5,1Гц, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,60 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,13-3,11 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,28 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,18 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); MS (ES) m/z : 495 (M+Na⁺). Анал. Розраховано для $C_{23}H_{27}F_3O_5S$: C, 58,46; H, 5,76. Знайдено: C, 57,62; H, 5,52.



Сполука 17

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

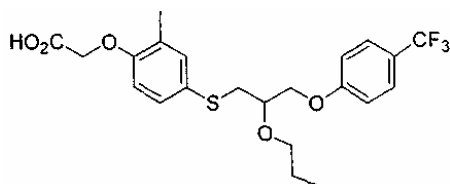
Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А, одержують Сполуку 17 (94%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,50 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,57 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,14 (dd, $J=9,9$, 4,3Гц, 1H), 4,07 (dd, $J=9,8$, 5,0Гц, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,61 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,18-3,08 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,18 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); MS (ES) m/z : 467 (M+Na⁺). Анал. Розраховано для $C_{21}H_{23}F_3O_5S+0,2H_2O$: C, 56,29; H, 5,26. Знайдено: C, 56,23; H, 5,27.



M8

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

Замінюючи THF на DMF, як розчинник, та слідуючи загальній методиці 4 в Прикладі L, одержували M8 (12%); ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,51 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,23 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,19 (dd, $J=8,4$, 2,2Гц, 1H), 6,91 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,57 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,25 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,15 (dd, $J=9,9$, 4,3Гц, 1H), 4,07 (dd, $J=9,9$, 5,1Гц, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,50 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,12 (d, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,63-1,51 (m, 2H), 1,29 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,90 (t, $J=7,4$ Гц, 3H); MS (ES) m/z : 509 (M+Na⁺).



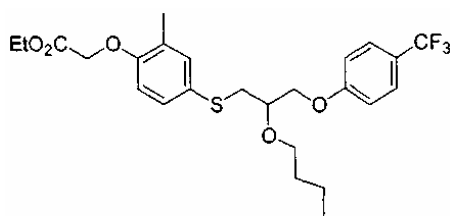
Сполука 18

{2-Метил-4-[2-пропокси-3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-фенокси}-оцтова кислота

87467

84

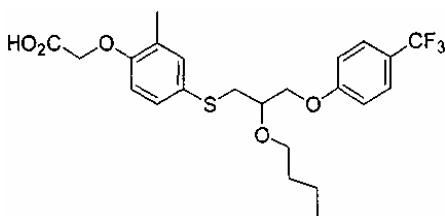
Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А, одержують Сполуку 18 (92%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,51 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,59 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,15 (dd, $J=9,8$, 4,3Гц, 1H), 4,08 (dd, $J=9,8$, 5,1Гц, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,51 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,15-3,13 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,57 (m, 2H), 0,90 (t, $J=7,4$ Гц, 3H); MS (ES) m/z : 481 (M+Na⁺).



M9

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

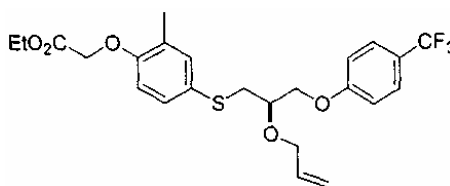
Замінюючи THF на DMF, як розчинник, та слідуючи загальній методиці 4 в Прикладі L, одержували M9 (10%); ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,51 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,23 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,18 (dd, $J=8,4$, 2,2Гц, 1H), 6,91 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,57 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,26 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,15 (dd, $J=9,9$, 4,4Гц, 1H), 4,07 (dd, $J=9,9$, 5,2Гц, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,54 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,12 (d, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,41-1,34 (m, 2H), 1,29 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,90 (t, $J=7,3$ Гц, 3H); MS (ES) m/z : 523 (M+Na⁺).



Сполука 19

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

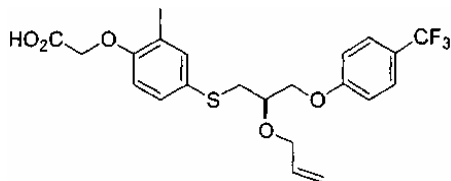
Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А, одержують Сполуку 19 (92%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,47 (m, 2H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,13-7,12 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,52 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,08-4,05 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,52-3,50 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,32-1,25 (m, 2H), 0,87 (m, 3H); MS (ES) m/z : 495 (M+Na⁺). Анал. Розраховано для $C_{23}H_{27}F_3O_5S+0,3H_2O$: C, 57,80; H, 5,82. Знайдено: C, 57,78; H, 6,00.



M10

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

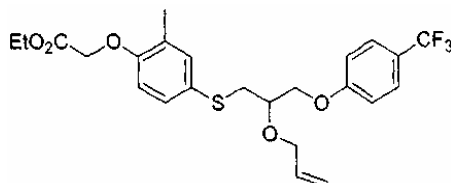
Слідуючи загальній методиці 4 в Прикладі L, одержували M10; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,52 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,19 (dd, J=8,4, 2,3Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,7Гц, 2H), 6,57 (d, J=8,4Гц, 1H), 5,93-5,83 (m, 1H), 5,23 (dd, J=17,2, 1,5Гц, 1H), 5,16 (dd, J=10,3, 1,0Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,26 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,17 (dd, J=9,9, 4,1Гц, 1H), 4,13-4,05 (m, 3H), 3,82 (m, 1H), 3,13 (d, J=6,2Гц, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 507 (M+Na⁺).



Сполука 20

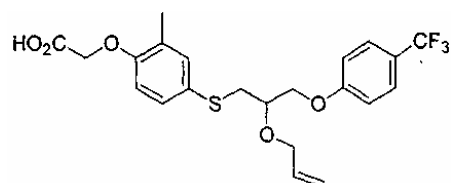
(R)-{4-[2-Алілокси-3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі A, одержують Сполуку 20; ¹H ЯМР (300МГц, MeOH-d₄) δ 7,54 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,21 (d, J=2,1Гц, 1H), 6,99 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,70 (d, J=8,1Гц, 1H), 5,93-5,80 (m, 1H), 5,20 (dd, J=17,2, 1,6Гц, 1H), 5,10 (dd, J=10,4, 1,3Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,19 (dd, J=10,3, 4,0Гц, 1H), 4,11 (dd, J=10,3, 5,1Гц, 1H), 4,09-4,06 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,12 (d, J=6,4Гц, 2H), 2,18 (s, 3H); MS (ES) m/z: 479 (M+Na⁺).



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

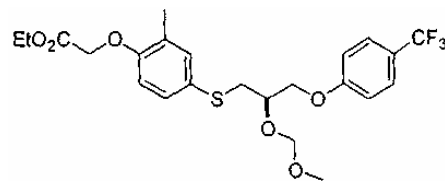
Замінюючи NaH на NaHMDS, як основу, та слідуючи загальній методиці 4 в Прикладі L, одержували M11 (58%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,51 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,23 (d, J=2,1Гц, 1H), 7,19 (dd, J=8,4, 2,3Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,8Гц, 2H), 6,57 (d, J=8,4Гц, 1H), 5,93-5,83 (m, 1H), 5,23 (dd, J=17,2, 1,5Гц, 1H), 5,16 (d, J=10,3Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,16 (dd, J=10,0, 4,1Гц, 1H), 4,11-4,08 (m, 3H), 3,82 (m, 1H), 3,13 (d, J=6,1Гц, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H). Анал. Розраховано для C₂₄H₂₇F₃O₅S: C, 59,49; H, 5,62. Знайдено: C, 59,76; H, 5,71.



Сполука 21

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

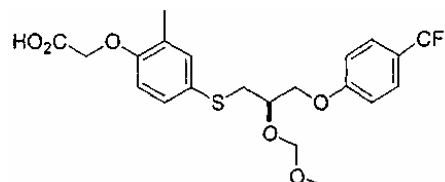
Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі A, одержують Сполуку 21 (90%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,49 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,14 (d, J=7,1Гц, 1H), 6,89 (d, J=8,5Гц, 2H), 6,53 (m, 1H), 5,91-5,82 (m, 1H), 5,21 (d, J=17,2, 1H), 5,15 (d, J=10,3Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,13 (dd, J=9,8, 4,2Гц, 1H), 4,09-4,06 (m, 3H), 3,82 (m, 1H), 3,11 (d, J=4,5Гц, 2H), 2,15 (s, 3H); MS (ES) m/z: 455 (M+H⁺).



M12

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

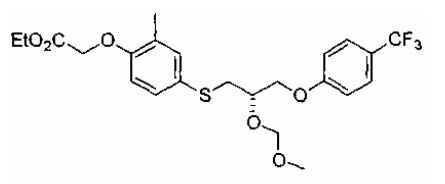
Замінюючи NaH на iPr₂Net, як основу, та слідуючи загальній методиці 4 в Прикладі L, одержували M12 (79%); [α]_D +47,8° (с 1,0, CHCl₃); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,51 (d, J=8,9Гц, 2H), 7,23 (d, J=2,2Гц, 1H), 7,18 (dd, J=8,4, 2,3Гц, 1H), 6,90 (d, J=8,8Гц, 2H), 6,56 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,19-4,10 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,18-3,16 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 511 (M+Na⁺).



Сполука 22

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

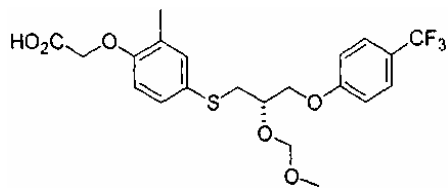
Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі A, одержують Сполуку 22 (95%); [α]_D +49,2° (с 1,0, CHCl₃); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,51 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,19 (d, J=8,4Гц, 1H), 6,89 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,59 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,19-4,10 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,19-3,17 (m, 2H), 2,21 (s, 3H); MS (ES) m/z: 483 (M+Na⁺). Анал. Розраховано для C₂₄H₂₃F₃O₆S: C, 54,78; H, 5,03. Знайдено: C, 54,51; H, 4,90.



M13

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

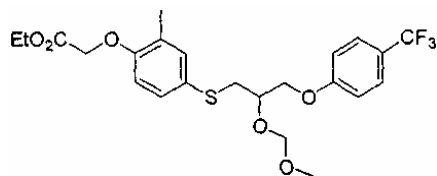
Замінюючи NaH на $i\text{Pr}_2\text{Net}$, як основу, та слідуючи загальній методиці 4, одержували M13 (73%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (dd, $J=8,4$, 2,1Гц, 1H), 6,90 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 6,57 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,25 (q, $J=7,1\text{Гц}$, 2H), 4,18-4,13 (m, 1H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,17 (d, $J=6,2\text{Гц}$, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,29 (t, $J=7,1\text{Гц}$, 3H); MS (ES) m/z : 511 (M+Na+).



Сполука 23

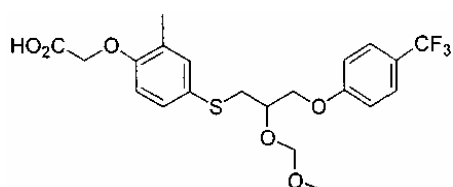
(S)-{4-[2-Метоксиметокси-3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А, одержують Сполуку 23 (91%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,19 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 6,90 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 6,59 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,19-4,10 (m, 2H), 4,08-4,04 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,19-3,17 (m, 2H), 2,21 (s, 3H); MS (ES) m/z : 483 (M+Na+).



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

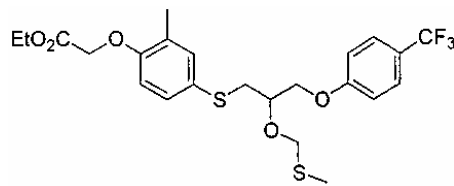
Слідуючи загальній методиці 4 в Прикладі L, одержували M14 (84%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 7,23 (d, $J=2,1\text{Гц}$, 1H), 7,18 (dd, $J=8,4$, 2,2Гц, 1H), 6,90 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 6,56 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,25 (q, $J=7,1\text{Гц}$, 2H), 4,19-4,10 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,18-3,16 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,29 (t, $J=7,1\text{Гц}$, 3H); MS (ES) m/z : 511 (M+Na+). Анал. Розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_6\text{S}$: C, 56,55; H, 5,57. Знайдено: C, 56,68; H, 5,38.



Сполука 24

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

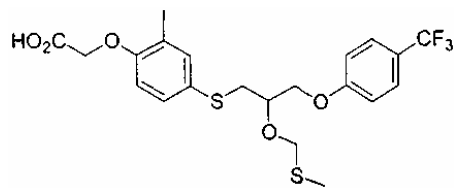
Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А, одержують Сполуку 24 (91%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,50 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,19 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 6,89 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 6,58 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,18-4,10 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,19-3,17 (m, 2H), 2,21 (s, 3H); MS (ES) m/z : 483 (M+Na+). Анал. Розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_6\text{S}+0,2\text{H}_2\text{O}$: C, 54,35; H, 5,08. Знайдено: C, 54,25; H, 5,13.



M15

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

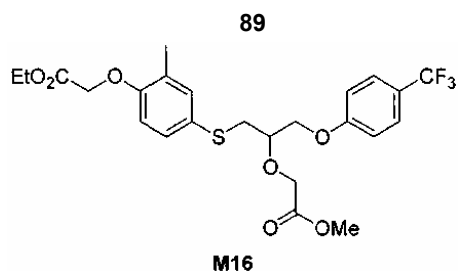
Реакційну суміш L1b (1,08г, 2,43ммоль), Ac_2O (2,56мл, 27,2ммоль) та DMSO (3,84мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин та розбавляли насиченим NaHCO_3 та Et_2O . Органічну фазу відокремлювали, промивали водою (x3), сушили та хроматографували на колонці (EtOAc /гексан: 1/4), одержуючи 61мг (5%) M15, як побічний продукт; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (dd, $J=8,4$, 1,9Гц, 1H), 6,90 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 6,57 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 4,74 (d, $J=6,0\text{Гц}$, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,25 (q, $J=7,1\text{Гц}$, 2H), 4,21-4,10 (m, 3H), 3,15 (d, $J=6,0\text{Гц}$, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,29 (t, $J=7,1\text{Гц}$, 3H); MS (ES) m/z : 527 (M+Na+).



Сполука 25

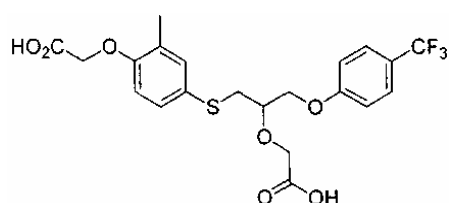
{2-Метил-4-[2-метилсульфанілметокси-3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-фенокси}-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А, одержують Сполуку 25 (92%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 9,45 (brs, 1H), 7,51 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 1H), 6,90 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 2H), 6,59 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 4,74 (d, $J=3,0\text{Гц}$, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,19-4,10 (m, 3H), 3,16 (d, $J=5,7\text{Гц}$, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); MS (ES) m/z : 499 (M+Na+).



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

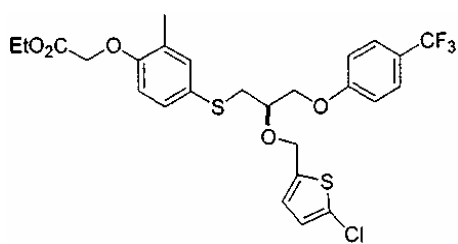
Слідуючи загальній методиці 4 в Прикладі L, одержували M16; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,51 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,24 (d, J=1,9Гц, 1H), 7,19 (dd, J=8,4, 2,2Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,7Гц, 2H), 6,57 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,28 - 4,23 (m, 5H), 4,19-4,13 (m, 2H), 3,89 - 3,86 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,25-3,14 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 539 (M+Na⁺).



Сполука 26

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

Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі A, одержують Сполуку 26 (97%); ¹H ЯМР (300МГц, MeOH-d₄) δ 7,53 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,22 (dd, J=8,5, 2,2Гц, 1H), 6,97 (d, J=8,7Гц, 2H), 6,68 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,24-4,15 (m, 4H), 3,88 - 3,84 (m, 1H), 3,20-3,16 (m, 2H), 2,17 (s, 3H); MS (ES) m/z: 497 (M+Na⁺).



M17

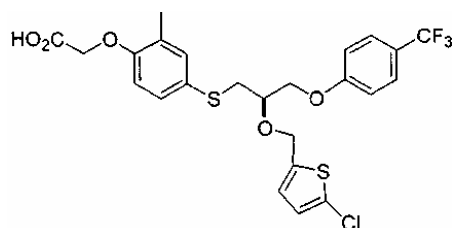
Етиловий ефір {4-[2-(5-хлор-тіофен-2-ілметокси)-3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтова кислота

Замінюючи NaN на біс(триметилсиліл)амід натрію та слідуючи загальній методиці 4, одержували M17 (26%); ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,52 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,20 (d, J=1,7Гц, 1H), 7,15 (dd, J=8,4, 2,1Гц, 1H), 6,90 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,72 (d, J=3,7Гц, 1H), 6,63 (d, J=3,7Гц, 1H), 6,57 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,67 (d, J=1,5Гц, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,26 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,18 (dd, J=10,1, 3,9Гц, 1H), 4,09 (dd, J=10,1, 5,5Гц, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,09 (d, J=6,2Гц, 2H),

87467

90

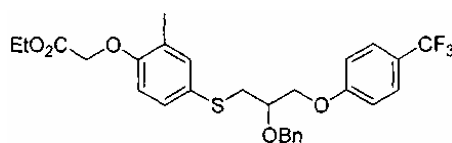
2,23 (s, 3H), 1,30 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 597 (M+Na⁺).



Сполука 27

{4-[2-(5-Хлор-тіофен-2-ілметокси)-3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтова кислота

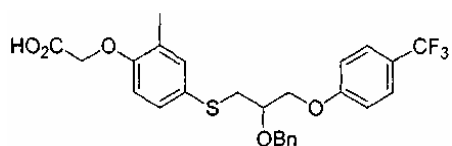
Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі A, одержують Сполуку 27 (93%); ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,48 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (d, J=8,3Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,68 (d, J=3,7Гц, 1H), 6,62 (d, J=3,7Гц, 1H), 6,50 (d, J=7,9Гц, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,13-4,02 (m, 2H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,05 (d, J=4,8Гц, 2H), 2,11 (s, 3H); MS (ES) m/z: 545 (M-H⁺).



M18

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

Слідуючи загальній методиці 4 в Прикладі L, одержували M18 (78%); ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,50 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,31-7,25 (m, 5H), 7,19 (d, J=1,8Гц, 1H), 7,14 (dd, J=8,4, 2,2Гц, 1H), 6,89 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,55 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,62 (d, J=4,9Гц, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,20-4,11 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,14 (d, J=6,1Гц, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 557 (M+Na⁺).

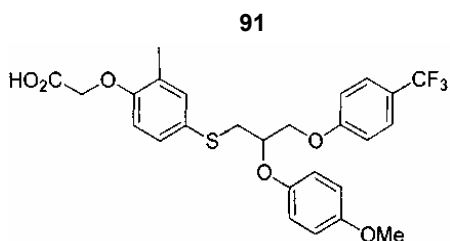


Сполука 28

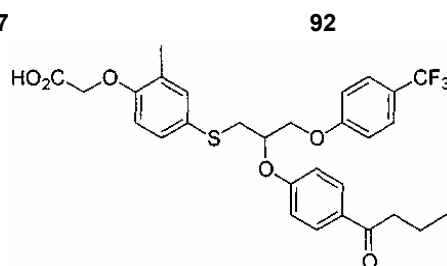
{4-[2-Бензилокси-3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі A, одержують Сполуку 28 (93%); ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,50 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,31-7,25 (m, 5H), 7,19 (d, J=1,8Гц, 1H), 7,14 (dd, J=8,4, 2,2Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,56 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,63 (m, 4H), 4,20-4,08 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,15 (d, J=6,7Гц, 2H), 2,19 (s, 3H); MS (ES) m/z: 529 (M+Na⁺).

Приклад N

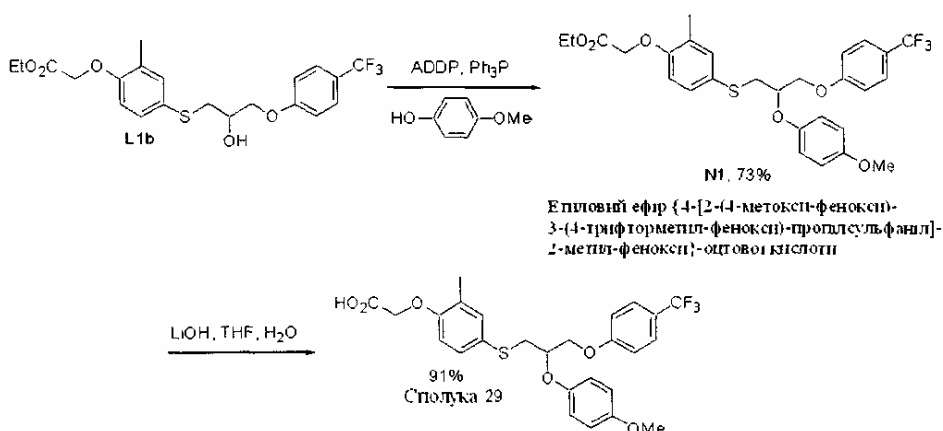


Сполука 29
{4-[2-(4-Метокси-фенокси)-3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-
оцтова кислота

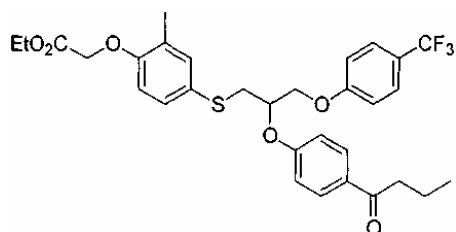


Сполука 30
{4-[2-(4-Бутирил-фенокси)-3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-2-метил-фенокси}-
оцтова кислота

Схема N



До суміші L1b (122мг, 0,275ммоль) та 4-метоксифенолу (51мг, 0,41ммоль) в CH_2Cl_2 (3мл) при 0°C повільно додавали 1,1'-(азодикарбоніл)діпіперидин (104мг, 0,412ммоль), з наступним додаванням розчину трифенілфосфіну (108мг, 0,412ммоль) в CH_2Cl_2 (3мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури, перемішували при тій же температурі протягом ночі та фільтрували. Відфільтрований розчин концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc/гексан:1/7), одержуючи 110мг (73%) N1; MS (ES) m/z: 573 (M+Na⁺). Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А, одержували Сполуку 29 (91%); MS (ES) m/z: 545 (M+Na⁺).



Сполука 32
{3-Хлор-4-[2-етокси-3-(4-трифторметил-фенокси)-пропілсульфаніл]-феніл}-оцтова кислота

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

До суміші L1b (105мг, 0,236ммоль) та 1-(4-гідроксифеніл)-бутан-1-ону (59мг, 0,36ммоль) в CH_2Cl_2 (3мл) при 0°C повільно додавали 1,1'-(азодикарбоніл)діпіперидин (91мг, 0,36ммоль), з наступним додаванням розчину трифенілфосфіну (94мг, 0,36ммоль) в CH_2Cl_2 (3мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури, перемішували при тій же температурі протягом ночі та фільтрували. Відфільтрований розчин концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc/гексан:1/7), одержуючи 95мг (68%) N2; MS (ES) m/z: 613 (M+Na⁺). Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А, одержували Сполуку 30 (95%); MS (ES) m/z: 585 (M+Na⁺).

Приклад О

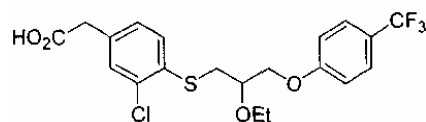
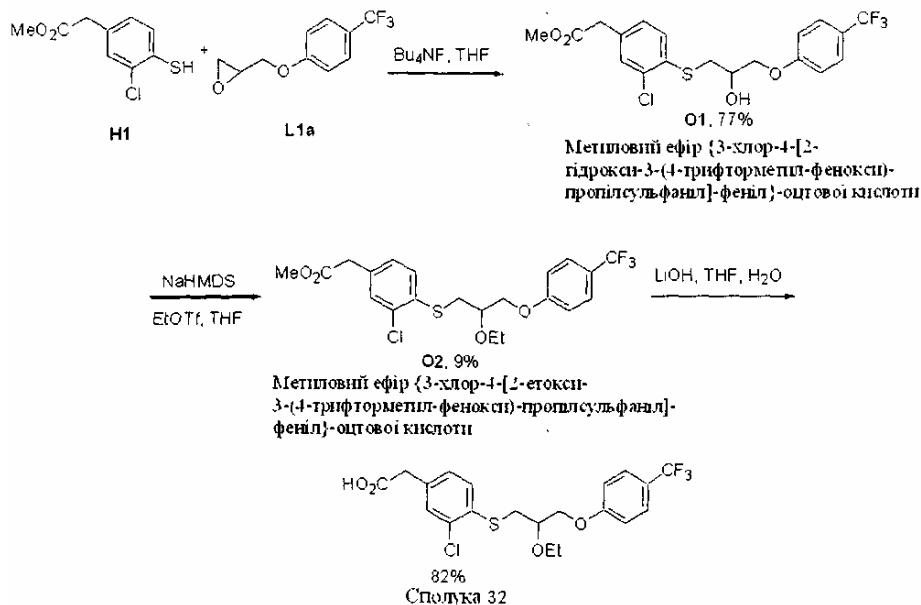


Схема О



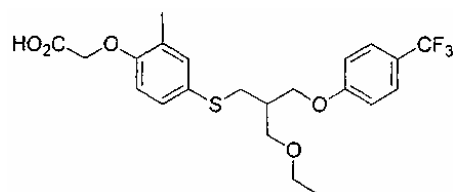
До суміші L1a (171мг, 0,784ммоль) та метилового ефіру (3-хлор-4-меркаптофеніл)оцтової кислоти H1 [170мг, 0,787ммоль; WO99/32465] в THF (3мл) додавали 1,0М фторид тетрабутиламонію в THF (0,12мл, 0,12ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, концентрували та очищали за допомогою хроматографії на колонці (EtOAc/гексан: 1/3), одержуючи 261мг (77%) O1; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,53 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 7,38 (dd, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,32 (d, $J=1,7\text{Гц}$, 1H), 7,12 (dd, $J=8,1$, 1,8Гц, 1H), 6,94 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 4,15-4,09 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,27 (dd, $J=13,8$, 5,4Гц, 1H), 3,16 (dd, $J=13,7$, 6,5Гц, 1H), 2,75 (brs, 1H); MS (ES) m/z : 457 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Анал. Розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 52,48; H, 4,17. Знайдено: C, 52,50; H, 4,27.

Розчин O1 (368мг, 0,848ммоль) в THF (2,4мл) обробляли 1,0М NaHMDS в THF (0,85мл, 0,85ммоль) при -78°C протягом 15хв. До суміші додавали EtOTf (151мг, 0,849ммоль) та охолоджуючу баню видаляли. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, розбавляли насиченим NaHCO_3 та екстрагували Et_2O . Екстракти сушили, концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc/гексан), одержуючи 37мг (9%) O2; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 7,36 (dd, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,29 (d, $J=1,8\text{Гц}$, 1H), 7,10 (dd, $J=8,1$, 1,8Гц, 1H), 6,95 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 4,14 (dd, $J=4,9$, 1,4Гц, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,66 (q, $J=7,0\text{Гц}$, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,28 (dd, $J=13,6$, 6,2Гц, 1H), 3,19 (dd, $J=13,6$, 5,8Гц, 1H), 1,20 (t, $J=7,0\text{Гц}$, 3H); MS (ES) m/z : 485 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А, одержують Сполуку 32 (82%); ^1H ЯМР (400МГц, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7,56 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,45 (d, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,32 (d, $J=1,3\text{Гц}$, 1H), 7,16 (dd, $J=8,1$, 1,4Гц, 1H), 7,04 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 4,22-4,14 (m, 2H), 3,86

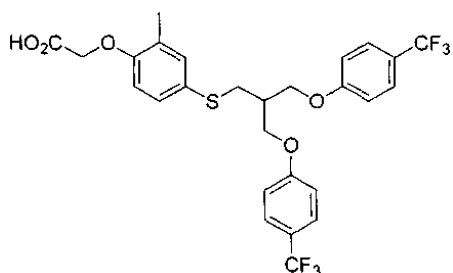
(m, 1H), 3,65 (q, $J=7,0\text{Гц}$, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,30-3,28 (m, 1H), 3,22 (dd, $J=13,8$, 6,1Гц, 1H), 1,15 (t, $J=7,0\text{Гц}$, 3H); MS (ES) m/z : 471 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Приклад Р



Сполука 33

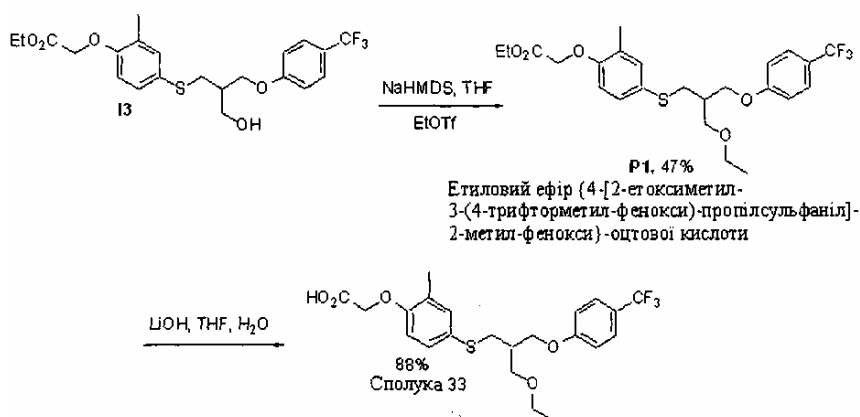
{4-[2-Етоксиметил-3-(4-трифторметил-феноксн)-пропілсульфаніл]-2-метил-феноксн}-оцтова кислота



Сполука 34

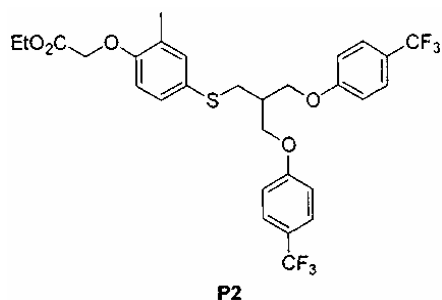
{2-Метил-4-[3-(4-трифторметил-феноксн)-2-(4-трифторметил-феноксиметил)-пропілсульфаніл]-феноксн}-оцтова кислота

Схема Р



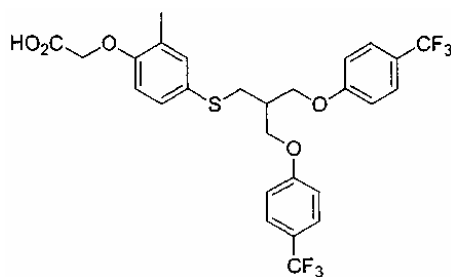
До розчину І3 (126мг, 0,275ммоль) в THF (2мл) при -78°C додавали 1,0М біс(триметилсиліл)амід натрію (0,27мл, 0,27ммоль) в THF. Після перемішування протягом 5хв вводили етил трифторметансульфонат (48мг, 0,27ммоль) та охолоджуючу баню видаляли. Суміш перемішували протягом 30хв, гасили насиченим NaHCO_3 та екстрагували Et_2O (x3). Екстракти сушили, концентрували та очищали за допомогою колоночної хроматографії (EtOAc /гексан: 1/7), одержуючи 62мг (47%) Р1; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,51 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,21 (d, J=2,2Гц, 1H), 7,16 (dd, J=8,4, 2,2Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,58 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,12 (dd, J=9,3, 5,4Гц, 1H), 4,06 (dd, J=9,3, 5,4Гц, 1H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,44 (q, J=7,0Гц, 2H), 3,04 (d, J=6,7Гц, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H), 1,16 (t, J=7,0Гц, 3H); MS (ES) m/z: 509 (M+Na+).

Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А, одержують Сполуку 33 (88%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,50 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,14 (d, J=8,3, 1H), 6,90 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,57 (d, J=8,3Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,11 (dd, J=9,3, 5,4Гц, 1H), 4,04 (dd, J=9,3, 5,4Гц, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,44 (q, J=7,0Гц, 2H), 3,02 (d, J=6,7Гц, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,15 (t, J=7,0Гц, 3H); MS (ES) m/z: 481 (M+Na+). Анал. Розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 57,63; H, 5,50. Знайдено: C, 57,77; H, 5,42.



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

До суміші І3 (104мг, 0,227ммоль), трифторметилфенолу (56мг, 0,35ммоль) та трифенілфосфіну (91мг, 0,35ммоль) в THF (3мл) при 0°C додавали діізопропіл азодикарбоксилат (70мг, 0,35ммоль). Суміш перемішували при 0°C протягом 30хв та при кімнатній температурі протягом 7 годин, концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc /гексан: 1/8), одержуючи 110мг (79%) Р2; ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,52 (d, J=8,6Гц, 4H), 7,22 (d, J=1,8Гц, 1H), 7,17 (dd, J=8,4, 2,3Гц, 1H), 6,92 (d, J=8,6Гц, 4H), 6,56 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,26 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,21-4,16 (m, 4H), 3,14 (d, J=6,7Гц, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 625 (M+Na+). Анал. Розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{O}_5\text{S}$: C, 57,80; H, 4,68. Знайдено: C, 57,92; H, 4,52.

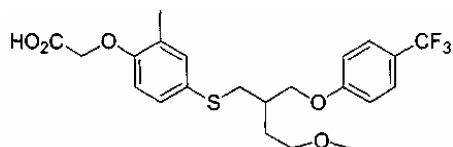


Сполука 34

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

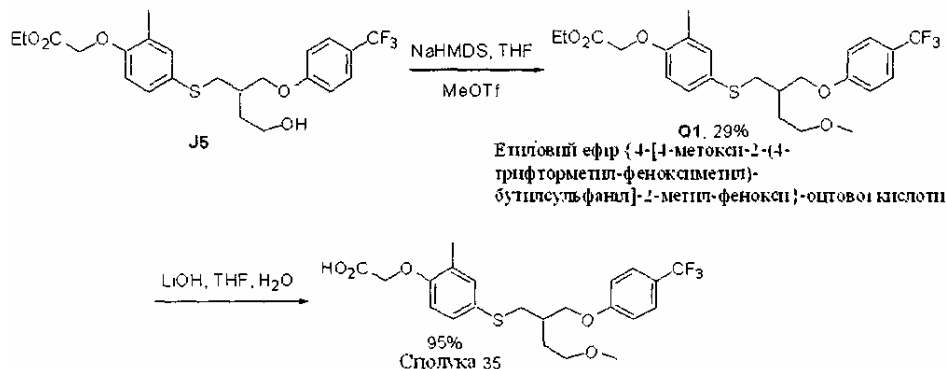
Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А, одержують Сполуку 34 (84%); ^1H ЯМР (300МГц, MeOH-d_4) δ 7,54 (d, J=8,1Гц, 4H), 7,22 (m, 2H), 7,01 (d, J=8,1Гц, 4H), 6,66 (d, J=8,1Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,22 (m, 4H), 3,16 (d, J=6,2Гц, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,14 (s, 3H); MS (ES) m/z: 597 (M+Na+). Анал. Розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{O}_5\text{S}$: C, 56,44; H, 4,21. Знайдено: C, 56,08; H, 4,01.

Приклад Q



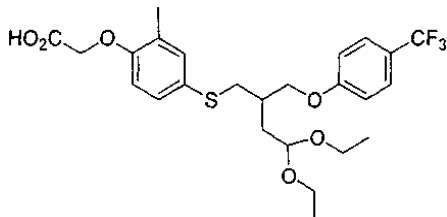
Сполука 35
{4-[4-Метокси-2-(4-трифторметил-
феноксиметил)-бутилсульфаніл]-2-метил-
фенокси}-оцтова кислота

Схема Q



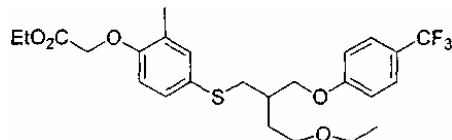
До розчину J5 (117мг, 0,248ммоль) в THF (2мл) при -78°C додавали 1,0М біс(триметилсиліл)амід натрію (0,25мл, 0,25ммоль) в THF. Після перемішування протягом 5хв вводили метил трифторметансульфонат (41мг, 0,25ммоль) та охолоджуючу баню видаляли. Після підняття температури до кімнатної температури суміш гасили водою та екстрагували Et₂O (x3). Екстракти сушили, концентрували та очищали за допомогою колоночної хроматографії (EtOAc/гексан: 1/6), одержуючи 35мг (29%) Q1; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,51 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,19 (d, J=1,6Гц, 1H), 7,14 (dd, J=8,4, 2,1Гц, 1H), 6,89 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,55 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,08 (dd, J=9,3, 4,7Гц, 1H), 3,99 (dd, J=9,3, 5,5Гц, 1H), 3,45 (t, J=6,3Гц, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,04 (d, J=6,2Гц, 2H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,82 (q, J=6,4Гц, 2H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 509 (M+Na⁺).

Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А, одержують Сполуку 35 (95%); ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,49 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,19-7,12 (m, 2H), 6,87 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,55 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,45 (t, J=6,0Гц, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,03 (d, J=6,2Гц, 2H), 2,21 - 2,17 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,82 (q, J=6,3Гц, 2H); MS (ES) m/z: 481 (M+Na⁺).



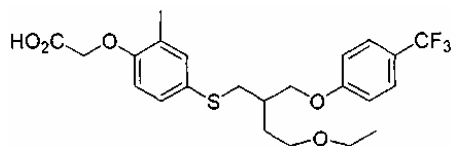
Сполука 36
{4-[4,4-Діетокси-2-(4-трифторметил-
феноксиметил)-бутилсульфаніл]-2-метил-
фенокси}-оцтова кислота

Використовуючи J3, як вихідну речовину, та слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А, одержували Сполуку 36 (85%); ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,49 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,14 (d, J=8,7Гц, 1H), 6,87 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,55 (d, J=7,9Гц, 1H), 4,60 (t, J=5,6Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,10 (dd, J=9,3, 4,5Гц, 1H), 3,99 (dd, J=9,3, 5,7Гц, 1H), 3,68-3,56 (m, 2H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,05-3,00 (m, 2H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,16 (t, J=7,0Гц, 3H), 1,15 (t, J=7,0Гц, 3H); MS (ES) m/z: 539 (M+Na⁺).



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

Замінюючи метил трифторметансульфонат на етил трифторметансульфонат та слідуючи тій же методиці, як при одержанні Q1, одержували зазначену у заголовку сполуку Q2 (23%); ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,50 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,19 (d, J=1,7Гц, 1H), 7,14 (dd, J=8,4, 2,2Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,55 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,10 (dd, J=9,3, 4,6Гц, 1H), 4,00 (dd, J=9,3, 5,6Гц, 1H), 3,51-3,40 (m, 4H), 3,04 (d, J=6,1Гц, 2H), 2,27-2,21 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,82 (q, J=6,5Гц, 2H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H), 1,16 (t, J=7,0Гц, 3H); MS (ES) m/z: 523 (M+Na⁺).



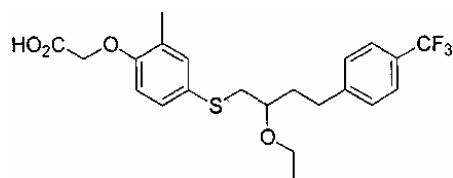
Суміш NaH (52мг, 1,3ммоль; 60% в мінеральному маслі) в DMSO (15мл) нагрівали при 70°C протягом 30хв та залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Після розбавлення THF (10мл) до суміші при 0°C повільно додавали розчин йодиду триметилсульфонію (306мг, 1,50ммоль) в DMSO (10мл). Після перемішування протягом 10хв при 0°C вводили розчин R3 (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%) R4; 1H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,54 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,31 (d, J=8,0Гц, 2H), 2,97-2,90 (m,

101

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).

Суміш R4 (251мг, 1,16ммоль), етилового ефіру (4-меркапто-2-метилфенокси)оцтової кислоти A1с (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%) R5; 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+).

Розчин R5 (44мг, 0,10ммоль) в THF (0,5мл) обробляли NaN (4,4мг, 0,11ммоль; 60% в мінеральному маслі) протягом 30хв та додавали EtI (86мг, 0,55ммоль). Після перемішування протягом ночі суміш розбавляли водою та екстрагували Et₂O. Екстракти сушили, концентрували та очищали за допомогою колоночної хроматографії (EtOAc/гексан), одержуючи 18мг (38%) R6; 1H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,52 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,27 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,19 (d, J=1,8Гц, 1H), 7,11 (dd, J=8,4, 2,2Гц, 1H), 6,59 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,26 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,40-3,31 (m, 2H), 3,06 (dd, J=13,3, 4,8Гц, 1H), 2,85 (dd, J=13,3, 7,3Гц, 1H), 2,79 - 2,64 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,92-1,79 (m, 1H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H), 1,17 (t, J=7,0Гц, 3H); MS (ES) m/z: 493 (M+Na+).



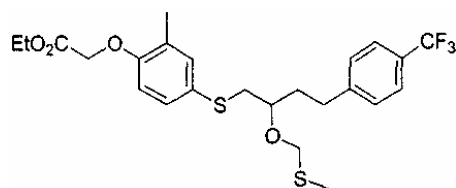
Сполука 38

{4-[2-Етоксид-4-(4-трифторметил-феніл)-бутилсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А, одержують Сполуку 38 (93%); 1H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 9,25 (brs, 1H), 7,51 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,25 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,17 (d, J=1,5Гц, 1H), 7,09 (dd, J=8,4, 2,0Гц, 1H), 6,58 (d, J=8,5Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,61-3,51 (m, 1H), 3,42-3,31 (m, 2H), 3,05 (dd, J=13,2, 4,9Гц, 1H), 2,84 (dd, J=13,2, 7,1Гц, 1H), 2,80 - 2,63 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,16 (t, J=7,0Гц, 3H); MS (ES) m/z: 441 (M-H+).

87467

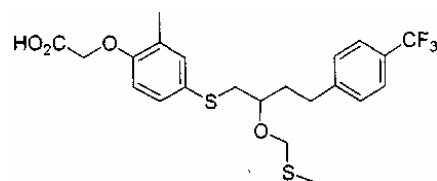
102



R7

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

Суміш R5 (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 51мг (12%) зазначеної у заголовку сполуки R7; 1H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,52 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,27 (d, J=8,2Гц, 2H), 7,22 (d, J=1,6Гц, 1H), 7,14 (dd, J=8,4, 2,1Гц, 1H), 6,61 (d, J=8,5Гц, 1H), 4,67-4,58 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,25 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,10 (dd, J=13,4, 4,9Гц, 1H), 2,91 (dd, J=13,4, 6,9Гц, 1H), 2,84-2,64 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,09-1,86 (m, 2H), 1,29 (t, J=7,1Гц, 3H); MS (ES) m/z: 525 (M+Na+).

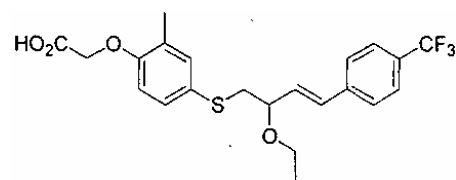


Сполука 39

{2-Метил-4-[2-метилсульфанілметокси-4-(4-трифторметил-феніл)-бутилсульфаніл]-фенокси}-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А, одержують Сполуку 39 (90%); 1H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,48 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,23 (d, J=7,8Гц, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,46 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,76 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,80-2,63 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,89 (m, 2H); MS (ES) m/z: 473 (M-H+).

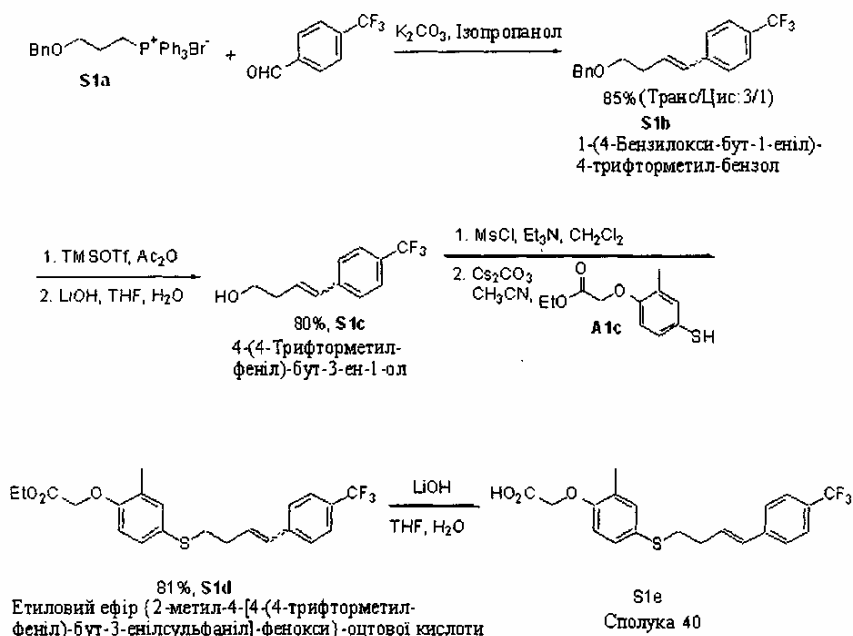
Приклад S



Сполука 42

{4-[2-Етоксид-4-(4-трифторметил-феніл)-бутилсульфаніл]-2-метил-фенокси}-оцтова кислота

Схема S1



Суміш броміду (3-бензилоксипропіл)трифеніл-фосфонію **S1a** (614мг, 1,25ммоль), 4-трифторметилбензальдегіду (174мг, 1,00ммоль) та K_2CO_3 (173мг, 1,25ммоль) в ізопропанолі (1мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 годин та концентрували. Залишок розділяли між водою та Et_2O . Органічну фазу сушили, концентрували та хроматографували на колонці (1% $EtOAc$ в гексан), одержуючи 260мг (85%) **S1b** у вигляді суміші транс та цис зі співвідношенням 3:1. Транс: 1H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,42 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,35-7,27 (m, 5H), 6,49 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 6,35 (dt, $J=15,9$, 6,7Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,61 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,55 (m, 2H).

Розчин **S1b** (50мг, 0,16ммоль) в Ac_2O (0,8мл) при $0^\circ C$ обробляли триметилсиліл трифторметансульфонатом (142мг, 0,640ммоль) протягом 15хв та гасили насиченим $NaHCO_3$. Суміш екстрагували Et_2O та екстракти сушили, концентрували та хроматографували на колонці, одержуючи ацетати у вигляді суміші транс та цис продуктів.

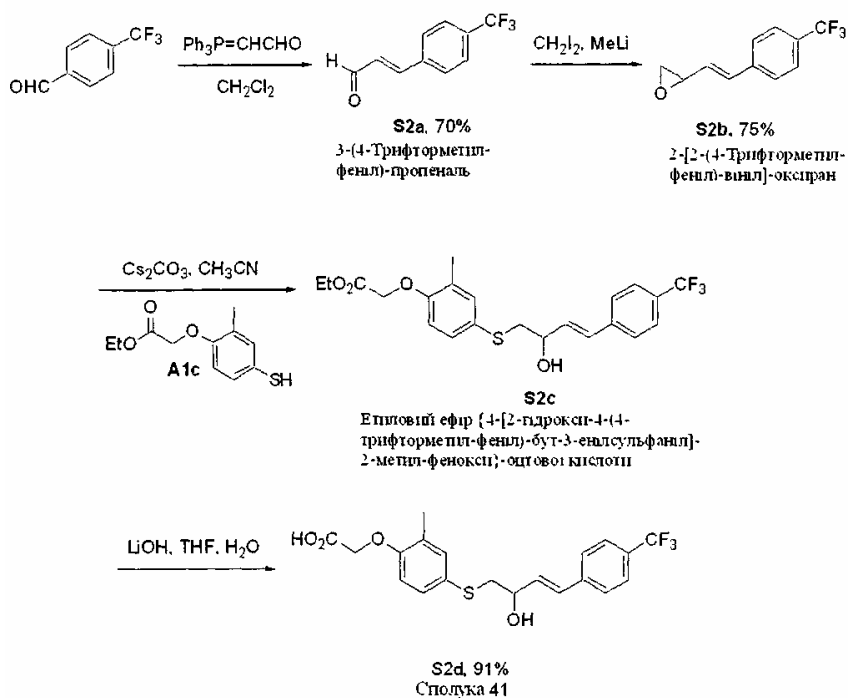
Розчин транс та цис ацетатів (390мг, 1,51ммоль) в THF (10мл) обробляли 1,0М LiOH (3мл, 3,0ммоль) при кімнатній температурі протягом ночі та екстрагували Et_2O . Екстракти сушили, концентрували та хроматографували на колонці, одержуючи **S1c** у вигляді суміші транс та цис спир-

тів. Транс: 1H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$) δ 7,55 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,44 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,53 (d, $J=15,9$ Гц, 1H), 6,33 (dt, $J=15,9$, 7,1Гц, 1H), 3,79 (t, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,54-2,49 (m, 2 H); MS (ES) m/z : 239 ($M+Na^+$).

Слідуючи загальній методиці 1 в Прикладі А, одержували **S1d** (81%) у вигляді чистої сполуки т суміші транс та цис. Транс: 1H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,39 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (dd, $J=8,4$, 2,0Гц, 1H), 6,63 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 6,35-6,25 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,26 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,96 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,51 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,29 (t, $J=7,1$ Гц, 3H); MS (ES) m/z : 447 ($M+Na^+$). Анал. Розраховано для $C_{22}H_{23}F_3O_3S$: C, 62,26; H, 5,46. Знайдено: C, 62,43; H, 5,33.

Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А, одержували **S1e** Сполуку 40 (92%); 1H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$) δ 10,78 (brs, 1H), 7,53 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,39 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,25 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,21 (dd, $J=8,4$, 2,0Гц, 1H), 6,66 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 6,35-6,25 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,52 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,25 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 419 ($M+Na^+$).

Схема S2



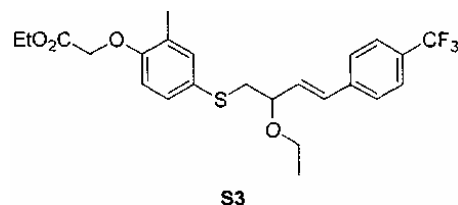
Суміш 4-трифторметилбензальдегіда (174мг, 1,00ммоль) та (трифенілфосфораніліден)ацетальдегіда (396мг, 1,30ммоль) в CH_2Cl_2 (6мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc/гексан: 1/8), одержуючи 182мг (70%) S2a; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 9,76 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,69 (m, 4H), 7,51 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 6,78 (dd, $J=16,0$, 7,5Гц, 1H); MS (ES) m/z : 223 (M+Na⁺).

До розчину S2a (425мг, 2,13ммоль) в THF (6мл) при -78°C додавали CH_2I_2 (627мг, 2,34ммоль), з наступним додаванням 1,5М MeLi (1,56мл, 2,34ммоль; утворений комплекс з LiBr в Et₂O). Суміш залишали поступово нагріватися до кімнатної температури, гасили насиченим NH_4Cl та екстрагували Et₂O. Екстракти сушили, концентрували та хроматографували на колонці (CH_2Cl_2 /гексан: 2/3), одержуючи 341мг (75%) S2b; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) α 7,58 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,47 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,84 (d, $J=16,0$ Гц, 1H), 5,99 (dd, $J=16,0$, 7,8Гц, 1H), 3,55-3,52 (m, 1H), 3,08 (dd, $J=5,1$, 4,3Гц, 1H), 2,79 (dd, $J=5,2$, 2,6Гц, 1H); MS (ES) m/z : 213 (M+H⁺).

Слідуючи загальній методиці 3 в Прикладі Е, одержували S2c; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,55 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,41 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 6,68-6,62 (m, 2H), 6,24 (dd, $J=16,0$, 5,8Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,27 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,13 (dd, $J=13,7$, 3,9Гц, 1H), 2,92 (dd, $J=13,7$, 8,5Гц, 1H), 2,75 (brs, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,30 (t, $J=7,1$ Гц, 3H); MS (ES) m/z : 463 (M+Na⁺).

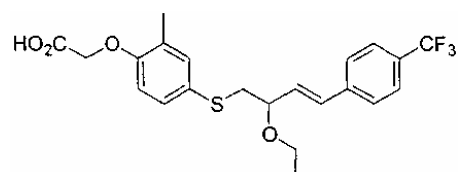
Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А, одержували S2d Сполуку 41 (91%); ^1H ЯМР

(300МГц, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,40 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,28-7,25 (m, 2H), 6,68 - 6,63 (m, 2H), 6,24 (dd, $J=16,0$, 5,7Гц, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,99-2,95 (m, 1H), 2,24 (s, 3H); MS (ES) m/z : 411 (M+H⁺).



Етиловий ефір{4-[2-етокси-4-(4-трифторметилфеніл)-бут-3-енілсульфаніл]-2-метил-феноксип}-оцтової кислоти

Слідуючи загальній методиці 4 в Прикладі L, одержували S3 (35%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,56 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,42 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,19 (dd, $J=8,4$, 2,1Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,57 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,17 (dd, $J=16,0$, 7,3Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,26 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,99 (q, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,48-3,38 (m, 1H), 3,16 (dd, $J=13,3$, 6,3Гц, 1H), 2,99 (dd, $J=13,3$, 6,5Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,30 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,21 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); MS (ES) m/z : 491 (M+Na⁺).



107

87467

108

Сполука 42

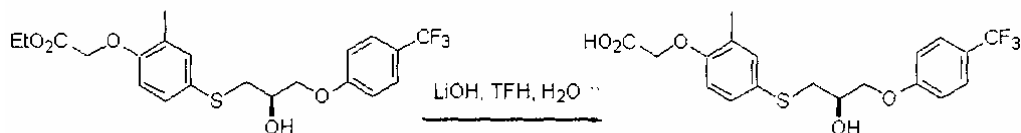
{4-[2-Етоксi-4-(4-трифторметил-фенiл)-бут-3-енiлсульфанiл]-2-метил-фенокси}-оцтова кислота

Слiдуючи загальнiй методицi 2 в Прикладi А, одержували Сполуку 42 (93%); ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ 7,56 (d, $J=8,1\text{Гц}$, 2H), 7,42 (d, $J=8,1\text{Гц}$, 2H),

7,24 (s, 1H), 7,21 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 1H), 6,64 - 6,56 (m, 2H), 6,21-6,09 (dd, $J=16,0$, 7,3Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,00 (q, $J=6,6\text{Гц}$, 1H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,49-3,39 (m, 1H), 3,16-2,97 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,21 (t, $J=7,0\text{Гц}$, 3H); MS (ES) m/z : 463 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Приклад Т

Схема Т



M2

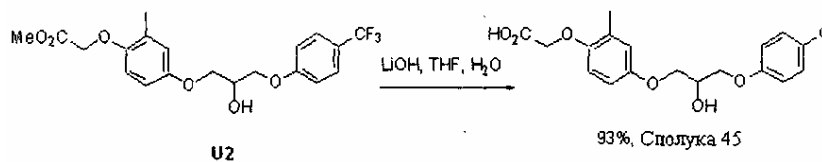
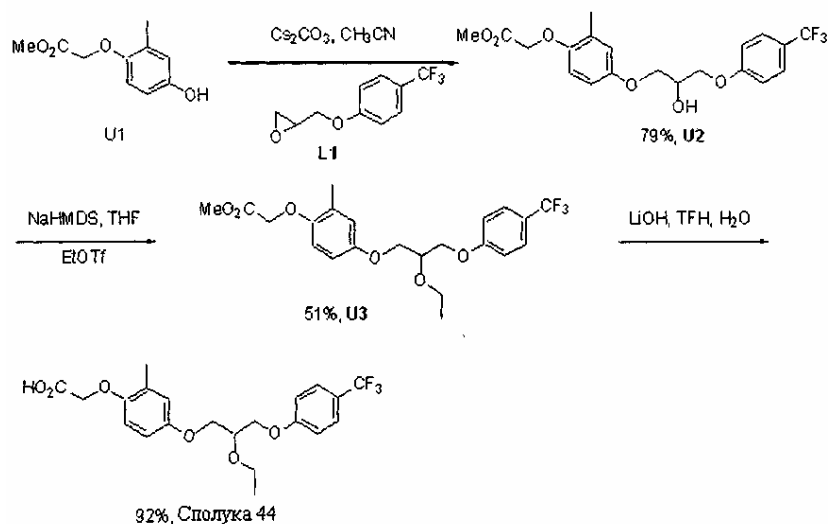
Сполука 43

Слiдуючи загальнiй методицi 2 в Прикладi А та використовуючи M2 одержували Сполуку 43 (90%); $[\alpha]_D^{25} +54,5^\circ$ (с 1,0, MeOH); ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD) δ 7,54 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,99 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 6,69 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 1H), 4,62 (s, 2H),

3,96-4,12 (m, 3H), 3,13 (dd, $J=6,5$, 13,8Гц, 1H), 3,02 (dd, $J=5,8$, 13,8Гц, 1H), 2,18 (s, 3H); MS (ES) m/z : 439 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Анал. Розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 54,80; H, 4,60. Знайдено: C, 54,94; H, 4,51.

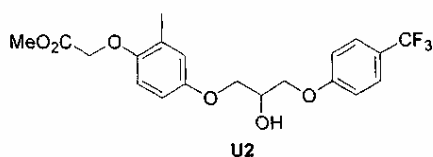
Приклад U

Схема U



U2

93%, Сполука 45

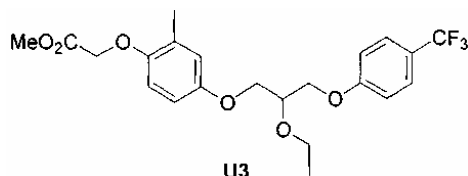


U2

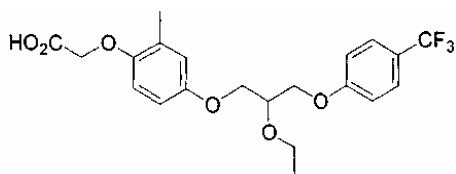
Сумiш метилового ефиру (4-гiдрокси-2-метил-фенокси)-оцтової кислоти U1 (196,2мг, 1,0ммоль), який може бути легко одержаний вiдповiдно до, наприклад, [Sznajdman et al., Bioorganic &

Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 1517-1521], L1 (327,3мг, 1,5ммоль) та Cs_2CO_3 (488,8мг, 1,5ммоль) в ацетонiтрилi (4мл) кип'ятили зi зворотним холодильником протягом 4 годин. Додавали воду та

ефір, органічний шар відокремлювали та водний шар екстрагували ефіром. Об'єднані органічні екстракти об'єднували, сушили, концентрували та хроматографували на колонці (EtOAc/гексан: 1/2), одержуючи 327,4 мг (79%) U2; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,55 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,99 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,67 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,56 (br. s, 1H), 2,27 (s, 3H); MS (ES) m/z : 437 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

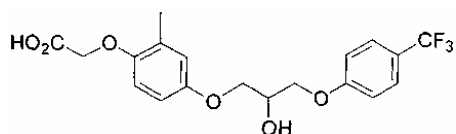


Замінюючи O1 на U2 та слідуючи методиці одержання O2 в Прикладі О надала U3 (51%); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,99 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,66 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,25 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); MS (ES) m/z : 465 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



Сполука 44

Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А, одержують Сполуку 44 (92%); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,98 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,68 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,25 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); MS (ES) m/z : 427 ($\text{M}-\text{H}^+$).



Сполука 45

Слідуючи загальній методиці 2 в Прикладі А, гідроліз U2 надавав Сполуку 45 (93%); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,57 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,10 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,11-4,21 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 2,22 (s, 3H); MS (ES) m/z : 423 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

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-холестеролемія, 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 композиції, 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, змашувальні 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 пластырем, 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 одинич-

ної дози для полегшення введення та одноанітності доз. "Форма одиничної 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 одиничної 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, алкоголями 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 одиничних доз, наприклад, які містять від 0,05мг до 250мг або 750мг, та, зокрема, від 0,5 до 50мг активного інгредієнту на форму одиничної 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 наступних 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 чин-

ники, 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 складатись 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, інтравенгальне, 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 статинові 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 ефекти-

вна 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 проліфера-тора (PPAR γ), який збільшує транскрипцію специфічних інсулін-чутливих генів. Прикладами PPAR-гамма агоністів є тiazолідиндіони, такі як:

(1) розиглітазон (2,4-tiazолідиндіон, 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-tiazолідиндіон, відомий як AVANDIA; також відомий як BRL 49653, BRL 49653C, BRL 49653c, SB 210232 або розиглітазон малеат);

(2) піодлітазон (2,4-tiazолідиндіон, 5-((4-(2-(5-етил-2-піридиніл)етокси)феніл)метил)-, моногідрохлорид, (+ -) - або 5-((4-(2-(5-етил-2-піридиніл)етокси)феніл)метил)-2,4-tiazолідиндіон, 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-tiazолідиндіон, 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-tiazолідиндіон або 5-((6-((2-фторфеніл)метокси)-2-нафталеніл)метил)-2,4-tiazолідиндіон або 5-(6-(2-фторбензилокси)нафтален-2-ілметил)tiazолідин-

2,4-діон, також відомий як MCC-555 або неоглітазон); та

(5) 5-BTSD.

Додатково, не-тіазолідиніони, 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)гл-етил)бензамід); та

(3) Farglitazar (L-тирозин, N-(2-бензоїлфеніл)-о-(2-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)етил)- або N-(2-бензоїлфеніл)-о-(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) AD5075;

(2) R 119702 ((+)-5-(4-(5-Метокси-1Н-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 пероксисомального 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) NN622 (DRF2725);

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

(21) GW9820 (фібрат);

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

(23) SB 219994 ((S)-4-(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)феноксид]-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, LG 69, 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 D-1,2,3,4,5,6-гексагідроксициклогексан);

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

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

(4) бети 3 адреноміметики, такі як ZD 2079 ((R)-N-(2-(4-(карбоксиметил)феноксид)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 органо-ванадію);

(9) хромовий полінікотинат;

(10) агоніст калієвого каналу NN 414;

(11) YM 268 (5,5'-метилден-біс (1,4-фенілен)бісметилденбіс (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-хлорфеноксид)метил)-7альфа-(3,4-дихлорфеніл)тетрагідропіроло(2,1-b)оксазол-5(6H)-он);

(15) S 15261 ((-)-4-(2-((9H-флуорен-9-ілацетил)аміно)етил)бензойна кислота 2-((2-метокси-2-(3-

(трифторметил)феніл)етил)аміно)етилловий ефір);

(16) AZM134 (Alizyme);

(17) ARIAD;

(18) R 102380;

(19) PNU 140975 (1-(гідразіноімінометил)гідразіно)оцтова кислота;

(20) PNU 106817 (2-(гідразіноімінометил)гідразіно)оцтова кислота;

(21) NC 2100 (5-((7-(фенілметокси)-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-феніл-4-оксазоліл)етокси)бензил)малонової кислоти диметилний дієфір);
 (27) Dexlipotam (5(R)-(1,2-дитіолан-3-іл) пентанова кислота, також відома як (R)-альфа ліпоева кислота або (R)-тіоктова кислота);
 (28) BM 170744 (2,2-Дихлор-12-(p-хлорфеніл) додеканова кислота);
 (29) BM 152054 (5-(4-(2-(5-метил-2-(2-тієніл)оксазол-4-іл)етокси)бензотієн-7-ілметил)тіазолідин-2,4-діон);
 (30) BM 131258 (5-(4-(2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси)бензотієн-7-ілметил)тіазолідин-2,4-діон);
 (31) CRE 16336 (EML 16336);
 (32) HQL 975 (3-(4-(2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)етокси)феніл)-2(S)-(пропіламіно)пропіонова кислота);
 (33) DRF 2189 (5-((4-(2-(1-Індоліл)етокси)феніл)метил)тіазолідин-2,4-діон);
 (34) DRF 554158;
 (35) DRF-NPCC;
 (36) CLX 0100, CLX 0101, CLX 0900 або CLX 0901;
 (37) інгібітори ІкаппаВ кінази (ІКК В)
 (38) інгібітори мітоген-активованої протеїн кінази (МАРК)
 р38 МАРК Стимулятори
 (39) фосфатидил-інозитид трифосфат
 (40) інгібітори інсулінових рецепторів повторного циклу
 (41) модулятори транспортера глюкози 4
 (42) TNF-α антагоністи
 (43) антагоністи модифікації антигена-1 (PC-1) плазматичів
 (44) інгібітори адипоцитів ліпідозв'язуючих протеїнів (ALBP/aP2)
 (45) фосфоглікани
 (46) Galparan;
 (47) Receptron;
 (48) фактор розвитку інсулоцитів;
 (49) інсулін потенціюючий фактор (IFF або інсулін потенціюючий фактор-1);
 (50) соматомедін С, сполучений зі зв'язуючим протеїном (також відомий як IGF-BP3, IGF-BP3, SomatoKine);
 (51) Diab II (відомий як V-411) або Glucanin, що виробляється Biotech Holdings Ltd. або Volque Pharmaceutical;
 (52) інгібітори глюкоза-6 фосфатази;
 (53) транспортний протеїн жирних кислот глюкози;
 (54) антагоністи глюкокортикоїдних рецепторів; та
 (55) модулятори глутамін:фруктоза-6-фосфатамідотрансферази (GFAT).
 (С) Бігуаніди, які зменшують продукування печінкової глюкози та збільшують поглинання глюкози. Приклади включають метформін, як наприклад:
 (1) 1,1-диметилбігуанід (наприклад, Метформін-ДероMed, Метформін-Biovail Corporation або METFORMIN GR (метформін шлунково затримуючий полімер)); та

- (2) метформін гідрохлорид (N,N-диметилімідодикарбонімідовий діамід моногідрохлорид, також відомий як LA 6023, BMS 207150, GLUCOPHAGE або GLUCOPHAGE XR.
 (D) Інгібітори альфа-глюкозидази, які інгібують альфа-глюкозидазу. Альфа-глюкозидаза перетворює фруктозу на глюкозу, таким чином затримуючи розщеплення вуглеводнів. Неперетравлені вуглеводні згодом руйнуються в кишці, знижуючи максимум глюкози, що виникає після прийняття їжі. Приклади включають, але не обмежуються:
 (1) акарбоза (D-глюкоза, О-4,6-дидеоокси-4-(((1S-(1альфа,4альфа,5бета,6альфа))-4,5,6-тригідрокси-3-(гідроксиметил)-2-циклогексен-1-іл)аміно)-альфа-D-глюкопіранозил-(1-4)-О-альфа-D-глюкопіранозил-(1-4)-, також відомий як AG-5421, Bay-g-542, BAY-g-542, GLUCOBAY, PRECOSE, GLUCOR, PRANDASE, GLUMIDA або ASCAROSE);
 (2) Міглітол (3,4,5-піперидинтриол, 1-(2-гідроксіетил)-2-(гідроксиметил)-, (2R(2альфа,3бета,4альфа,5бета))- або (2R,3R,4R,5S)-1-(2-гідроксіетил)-2-(гідроксиметил)-3,4,5-піперидинтриол, також відомий як BAY 1099, BAY M 1099, BAY-m-1099, BAYGLITOL, DIATABOL, GLYSET, MIGLIBAY, MITOLBAY, PLUMAROL);
 (3) CKD-711 (0-4-деоокси-4-((2,3-епокси-3-гідроксиметил-4,5,6-тригідроксициклогексан-1-іл)аміно)-альфа-b-глюкопіранозил-(1-4)-альфа-D-глюкопіранозил-(1-4)-D-глюкопіраноза);
 (4) еміглітат (4-(2-(2R,3R,4R,5S-3,4,5-тригідрокси-2,-гідроксиметил)-1-піперидиніл)етокси)бензойної кислоти етиловий ефір, також відомий як BAY o 1248 або MKC 542);
 (5) MOR 14 (3,4,5-піперидинтриол, 2-(гідроксиметил)-1-метил-, (2R-(2альфа,3бета,4альфа,5бета))-, також відомий як N-метилдеооксиноджиріміцин 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 A 71100, AO 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-Азр-інсулін, також відомий як інсулін X14, INA-X14, NOVORAPID, NOVOMIX або NOVOLOG);
 (5) інсулін детемер (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 (GIP) 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 (триптофіль-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) амілін агоністи, які включають, але не обмежується, прамлінтид (AC-137, SymLin, трипро-амілін 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™, LESCOT™ 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, Lopid 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, Dibenzylamine, 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, Tenormin, 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).

F. 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 Cal4-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-ямокві планшети з густиною 50000клітин/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 EC_{50} , то було проведено різні вимірювання. Природно, різні сполуки Формули (I) можуть не мати активності, ідентичної будь-якій сполуці нижче.

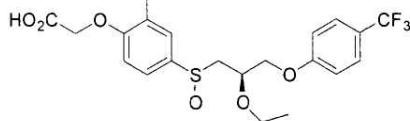
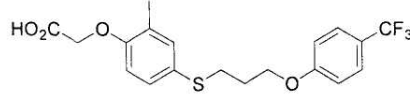
20	3,4, 14,6, 1,4
21	3,7, 4,2
22	1,3, 2,6, 1,4, 2,1, 4,2, 2,3
23	70
24	6,3, 6,6, 5,1, 6,6, 6,4, 3,7
25	25,2, 8,9, 8,8
26	126
27	11,9, 18,5
28	57,3, 67,8
29	62,1
30	23,9
31	>1000
32	11,2, 11,2
33	4,7, 4,6
34	16,3, 17,7
35	2,3, 4,1
36	52,9
37	1,9, 2,9
38	6,9, 7,7, 19,7, 6,5, 4,6
39	12,5, 17,9
40	39,3, 43,7
41	144
42	8,0, 7,9
43	43,2
44	24,3
45	618,3

Також представляють інтерес сполуки в Таблиці 3, які були одержані та досліджені подібним чином:

Дані In Vitro

Сполука №	EC ₅₀ (PPAR дельта) нМ
1	9,2, 5,6
2	0,02, 0,33, 0,03, 0,47, 1,5
3	0,08, 0,04
4	29,6
5	0,02, 0,08, 0,04 0,01, 0,36, 0,36
6	3,3, 3,7, 3,3
7	211
8	215
9	16,6, 18,5
10	29, 56
11	5,7
12	19,9
13	79
14	16,2, 21,5
15	0,76, 0,56, 0,88, 3,4, 5,0, 1,1
16	22,4, 27,5
17	4,2, 3,2, 1,5, 4,5, 0,69, 2,7
18	4,3, 4,3
19	7,5, 6,5

Таблиця 3. Сполуки, що представляють інтерес

Структура	Фізичні дані	EC ₅₀ (PPAR дельта) нМ
	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,50 - 7,58 (m, 8 H), 6,98 - 7,08 (m, 6 H), 4,74 (s, 2 H), 4,73 (s, 2 H), 4,06 - 4,22 (m, 4 H), 3,84 (m, 2 H), 3,73 (m, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 3,46 (m, 1 H), 3,23 - 3,36 (m, 3 H), 3,13 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,31 (s, 3H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 459 (M-H ⁺).	>3000
	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,19 (m, 2 H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,56 (s, 2	17,6

123	87467	124
	H), 4,07 (t, $J = 5,3$ Hz, 2 H), 3,01 (t, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,06 (m, 2 H); MS (ES) m/z : 423 ($M+Na^+$).	

G. 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.