



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75369 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07C 309/65 (2006.01)

C07C 311/08 (2006.01)

C07C 311/02 (2006.01)

A61K 31/18

A61K 31/255 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

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

(54) ФЕНОКСИФЕНІЛКАНСУЛЬФОНАТИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ НА ЇХ ОСНОВІ

1

2

(21) 2003043896

(22) 13.09.2001

(24) 17.04.2006

(86) PCT/EP01/10564, 13.09.2001

(31) 100 47 486.1

(32) 26.09.2000

(33) DE

(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.

(72) Хайль Маркус, DE, Майер Хайнрих, DE, Нааб Пауль, DE, Фьорсте Арнд, DE, Де Врі Жан-Марі-Віктор, BE, Денцер Дірк, DE, Маулер Франк, DE, Люстіг Клеменс, DE, Ленферс Ян-Бернд, DE

(73) БАЄР АКЦІЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, DE

(56) WO 9837061 A, 27.08.1998

DE 216642 C, 26.11.1909

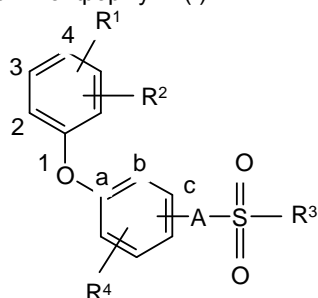
US 3914418 A, 21.10.1975

DE 2136828 A, 08.02.1973

INDUSTRIAL AND ENGINEERING CHEMISTRY,
PRODUCT RESEARCH AND DEVELOPMENT, Bd.
7, Nr. 2, 1968, Seiten 101-107LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, Bd. 740, 1970,
Seiten 169-179

JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 13, Nr.

3, Merz 1970 (1970-03), Seiten 295-297

JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, Bd. 16,
Nr. 6, September 1979 (1979-09), Seiten 1121-1134(57) 1. Похідні феноксифенілкансульфонату
загальної формули (I)

(I),

де

R¹ означає атом водню, алкільну групу з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, атом галогену, трифторметильну групу, трифторметоксигрупу, ціаногрупу або нітрогрупу,

R² означає атом галогену, трифторметильну групу, трифторметоксигрупу, ціаногрупу або нітрогрупу,

R³ означає алкільну групу з числом атомів вуглецю від чотирьох до семи і ця група може бути від одного до декількох разів заміщена атомами фтору або хлору,

R⁴ означає атом водню або галогену і

A означає атом кисню або NH-групу,

і їх солі і амонієві сполуки.

2. Сполуки за п. 1, де

R¹ означає атом водню, фтору, хлору, метильну групу, трифторметильну групу, трифторметоксигрупу, ціаногрупу або нітрогрупу,

R² означає атом фтору, трифторметильну групу, трифторметоксигрупу, ціаногрупу або нітрогрупу,

R³ означає н-бутильну, н-пентильну групу, 4,4,4-трифторбут-1-ильну групу або 5,5,5-трифторпент-1-ильну групу,

R⁴ означає атом водню і

A означає атом кисню,

і їх солі.

3. Сполуки за п. 1 або 2, де R¹, R², R³, R⁴ і A мають наведені в п. 1 або 2 значення, у фенільному ядрі з замісниками R¹ і R² атом водню знаходиться в положенні 4,

і їх солі і амонієві сполуки.

4. Сполуки за п. 1 або 2, де

R¹, R², R³, R⁴ і A мають наведені в п. 1 або 2 значення і

R¹ і R² займають у фенільному кільці положення 2 і 3,

і їх солі і амонієві сполуки.

5. Сполуки за будь-яким з пп. від 1 до 3, де

R¹, R², R³, R⁴ і A мають наведені в пп. від 1 до 4 значення й

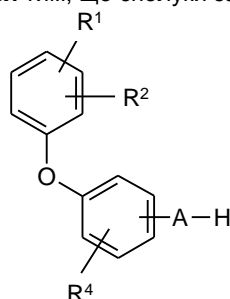
A знаходиться в положенні с бензольного залишку.

(13) C2

(11) 75369

(19) UA

6. Спосіб одержання сполук за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполуки загальної формули (II)



(II),

де R^1 , R^2 , R^4 і A мають наведені в п. 1 значення, в інертному розчиннику в присутності прийнятної основи і, якщо це необхідно, у присутності каталі-

затора міжфазного переносу вводять у реакцію зі сполуками загальної формули (III),



де X^1 означає прийнятну відхідну групу, і R^3 має зазначене вище значення, і цільовий продукт виділяють у вільному вигляді, у вигляді солі або амонієвої сполуки.

7. Лікарський засіб, що містить принаймні одну із сполук за одним з пп. 1 - 5 у суміші з принаймні одним фармацевтично прийнятним переважно нетоксичним носієм або розріджувачем.

Винахід відноситься до нових феноксибеніла-лкансульфонатів, до способів їх одержання, до їх застосування для одержання лікарських засобів для лікування і/або для профілактики хвороб, зокрема, для лікування больових синдромів і нейро-дегенеративних захворювань.

Серед речовин, що містяться в коноплі (*Cannabis sativa*) найважливішим у фармакологічному відношенні є Δ^9 -тетрагідроканнабінол, що обумовлює основні ефекти коноплі на центральну нервову систему людини. Потенційні історичні і сучасні терапевтичні застосування препаратів коноплі включають поряд з іншими анальгезію, блювоту, анорексію, глаукому і порушення рухових функцій.

Дотепер були ідентифіковані два підтипи каннабіноїдних рецепторів і один варіант зі сполученням функцій. CB1- і CB2-рецептори мають сім трансмембранних регіонів і відносяться до сімейства рецепторів, пов'язаних з G-білками. CB1-рецептор і варіант зі сполученням функцій CB1a локалізовані переважно в центральній нервовій системі. CB2-рецептор виявляється переважно в периферичних тканинах, зокрема в лейкоцитах, у селезінці й у макрофагах.

Дотепер були відомі багато структурних класів агоністів каннабіноїдних рецепторів: такі класичні каннабіноїди, як, наприклад, Δ^9 -тетрагідроканнабінол, такі некласичні каннабіноїди, як, наприклад, аміноалкіл-індоли, а також ейкозаноїди. До останнього відноситься ендогенний агоніст CB1-рецепторів анандамід.

У міжнародних заявках на патенти №A-98/37061, №A-00/10967 і №A-00/10968 описуються визначені арилоксибенілакансульфонати в якості агоністів каннабіноїдних рецепторів для лікування нейродегенеративних захворювань.

У патенті США №3462473, у статтях Biochem. Pharmacol. 1972, 21, 1127-1134, Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. 1971, 30, 841-847, і J. Pharm. Sci. 1973, 62, 1780-1784, розкриваються визначені п-феноксибенілакансульфонати і їх гіпохолестеринемічна або, відповідно, гіполіпідемічна дія.

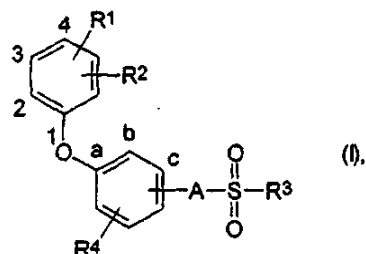
Крім того, відомі визначені феноксибенілакансульфонати і їх застосування як гербіцидів (1),

антимікробних засобів (2), засобів для зниження адгезії (3), сенсibilізаторів для термобумаги (4) і синтетичних проміжних продуктів (5): (1) заявка на європейський патент №0023725; патент США №3929903; патент США №4415354; Chem. Absir. 1979, 91, 175034 (патент Японії №A-54066631); Chem. Abstr. 1981, 94, 156552 (патент Японії №A-55154953); Chem. Abstr. 1981, 95, 168773 (патент Японії №A-56046859); Chem. Abstr. 1981, 95, 168789 (патент Японії №A-56079665); Chem. Abstr. 1989, 111, 2678 (патент Японії №A-63104903); (2) заявка на патент ФРН №A-1493776; заявка на патент ФРН №A-2131754; Патент США №3629477; патент США №3772445; патент США №3850972; заявка на патент Швейцарії №Y-450347; заявка на патент Швейцарії №Y-459656; Chem. Abstr. 1975, 83, 72725 (патент Японії №Y-50003375); (3) патент США №3346612; (4) патент США №4837197; (5) Chem. Abstr. 1997, 727, 26629 (патент Японії №A-09087210); Tetrahedr. 1990, 46, 4161-4164; J. Am. Chem. Soc. 1998, 39, 435-436.

Задача дійсного винаходу полягала в одержанні агоністів каннабіноїдних рецепторів з поліпшеною дією.

Дана задача вирішується відповідно винаходу новими сполуками.

Відповідно до цього дійсний винахід відноситься до нових сполук загальної формули (I)



де R^1 означає атом водню, алкільну групу з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох, атом галогену, трифторметильну групу, трифторметоксигрупу, ціаногрупу або нітрогрупу,

R^2 означає атом галогену, трифторметильну групу, трифторметоксигрупу, ціаногрупу або нітрогрупу.

R^3 означає алкільну групу з числом атомів вуглецю від чотирьох до семи, котра може бути від одного до декількох разів заміщена атомами фтору або хлору.

R^4 означає атом водню або галогену й А означає атом кисню або NH-групу.

Відповідні винаходи сполуки можуть існувати в стереоізомерних формах, що відрізняються як зображення і його дзеркальне відображення (енантіомери) або ж не так, як зображення і його дзеркальне відображення (діастереомери). Винахід відноситься як до енантіомерів або діастереомерів, так і до будь-яких їхніх сумішей. Ці суміші енантіомерів або діастереомерів можуть бути розділені відомими способами на стереоізомерно однорідні складові.

Відповідні винаходи сполуки можуть також знаходитися у виді їхніх солей. У загальному випадку тут варто назвати солі з органічними або неорганічними основами або кислотами. У рамках дійсного винаходу перевага віддається безпечним з фізіологічної точки зору солям. Прийнятні з фізіологічної точки зору солі сполук можуть бути представлені солями речовин з мінеральними кислотами, з карбоновими кислотами або із сульфокислотами. Особливо переважні, наприклад, солі з хлорводневою кислотою, бромводневою кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою, метансульфокислотою, етансульфокислотою, толуолсульфокислотою, бензолсульфокислотою, нафталіндісульфокислотою, оцтовою кислотою, пропіоновою кислотою, молочною кислотою, винною кислотою, лимонною кислотою, фумаровою кислотою, малеїною кислотою або з бензойною кислотою.

Прийнятними з фізіологічної точки зору солями можуть бути солі сполук з металами або їх амонійні солі. Особливо переважні, наприклад, натрієві, калієві, магнієві або кальцієві солі, а також солі амонію, що є похідними аміаку або таких органічних амінів, як, наприклад, етиламін, ди- або, відповідно, триетиламін, ди- або, відповідно, триетаноламін, дициклогексиламін, диметиламіноетанол, аргінін, лізин, етилендіамін або 2-фенілетиламін.

До дійсного винаходу відносяться також амонійні сполуки, що можуть бути отримані в результаті перетворення вільних амінів за допомогою алкілювання.

У рамках дійсного винаходу замісники в загальному випадку мають приведені далі значення.

Алкільна група з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох у рамках винаходу означає лінійний або розгалужений алкільний залишок з числом атомів вуглецю від одного до чотирьох. Як приклад варто назвати метильну, етильну, н-пропильну, ізопропильну, н-бутильну, ізобутильну, втор-бутильну і трет-бутильну групу.

Алкільна група з числом атомів вуглецю від чотирьох до семи в рамках винаходу означає лінійний або розгалужений алкільний залишок з числом атомів вуглецю від чотирьох до семи. Як приклад варто назвати н-бутильну, ізобутильну,

втор-бутильну, трет-бутильну, ізопентильну, н-пентильну, гексильну або гептильну групу. Перевага віддається н-бутильній, н-пентильній і н-гексильній групам.

Поняття галогену в рамках винаходу включає атоми фтору, хлору, броду і йоду. Перевага віддається атомам хлору або фтору.

Перевага віддається сполукам загальної формули (I), де R^1 означає атом водню, фтору, хлору, метильну групу, трифторметильну групу, трифторметоксигрупу, ціаногрупу або нітрогрупу, R^2 означає атом фтору, трифторметильну групу, трифторметоксигрупу, ціаногрупу або нітрогрупу, R^3 означає н-бутильну, н-пентильну групу, 4,4,4-трифтор-1-бутильну групу або 5,5,5-трифторпент-1-ильну групу,

R^4 означає атом водню і

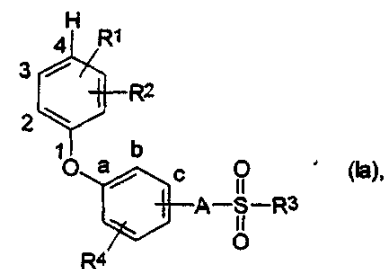
А означає атом кисню.

Особлива перевага віддається сполукам формули (I),

де

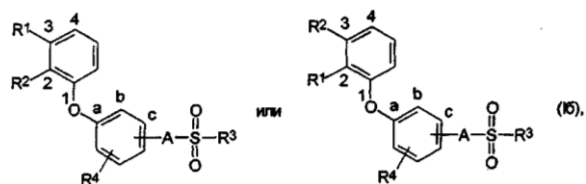
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і А мають приведені вище значення, а у фенільному ядрі з замісниками R^1 і R^2 атом водню знаходиться в положенні 4.

Це може бути відображене в наступній формулі:



Найбільш переважні сполуки загальної формули (I), де

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і А мають приведені вище значення, тоді як R^1 і R^2 займають у фенільному ядрі положення 2 і 3. Положення R^1 і R^2 у фенільному ядрі можуть бути представлені наступними формулами



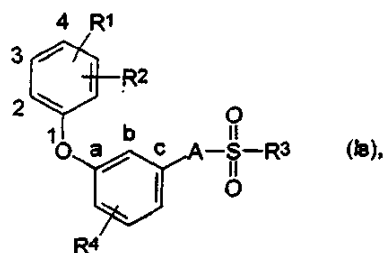
Точно також найбільш переважні сполуки загальної формули (I),

де

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і А мають приведені вище значення, тоді як

А знаходиться в положенні с бензольного залишку.

Положення А в бензольному залишку може бути відображене наступною формулою:



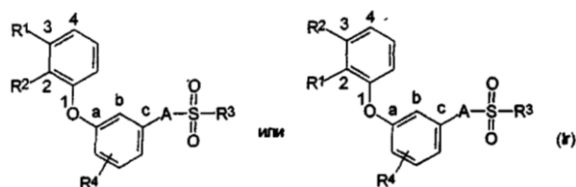
Найбільш переважні сполуки загальної формули (I),

де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і A мають приведені вище значення, тоді як

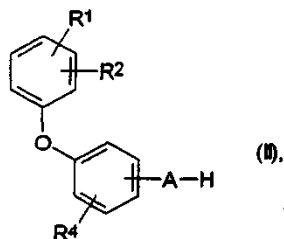
R^1 і R^2 займають в фенільному кільці положення 2 і 3, а

A знаходиться в положенні с бензольного залишку.

Положення R^1 , R^2 і A можуть бути представлені наступними формулами:



Крім того, розроблений спосіб одержання сполук загальної формули (I), який відрізняється, тим, що сполуки загальної формули (II)



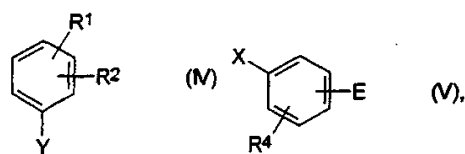
де R^1 , R^2 , R^4 і A мають приведені вище значення,

в інертному розчиннику в присутності прийнятої основи і, якщо це необхідно, у присутності каталізатора міжфазного переносу вводять у реакцію зі сполукам загальної формули (III),



де X^1 означає прийнятну відхідну групу, і R^3 має зазначене вище значення.

Сполуки загальної формули (II) являють собою нові речовини і їх можна одержати за аналогією з загальновідомими способами в результаті взаємодії сполуки загальної формули (IV) із сполукам загальної формули (V)



де R^1 , R^2 і R^4 мають приведені вище значення,

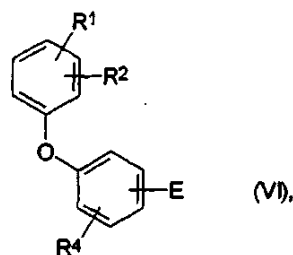
а) Y означає гідроксильну групу і X означає прийнятну відхідну групу, або навпаки

б) Y означає прийнятну відхідну групу, і X означає гідроксильну групу,

і E означає нітрогрупу або групу формули $-O-R^5$,

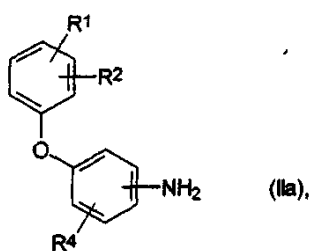
де R^5 означає прийнятну захисну групу для гідроксильної групи,

при цьому взаємодію проводять в інертному розчиннику в присутності прийнятої основи і, якщо це необхідно, у присутності сполуки одновалентної міді або двовалентної міді, одержуючи сполуки загальної формули (VI)



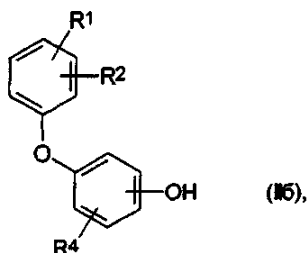
де R^1 , R^2 , R^4 і A і E мають приведені вище значення і тоді

[A] ця речовина у випадку, коли E означає нітрогрупу, у прийятних умовах звичайними способами відновлюють з утворенням сполуки загальної формули (IIa)



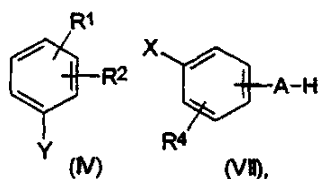
де R^1 , R^2 і R^4 мають приведені вище значення, або

[Б] у випадку, коли E означає групу формули $-O-R^5$, у прийятних умовах звичайними способами видаляють захисну групу R^5 з утворенням сполуки загальної формули (IIб)



R^1 , R^2 і R^4 мають приведені вище значення.

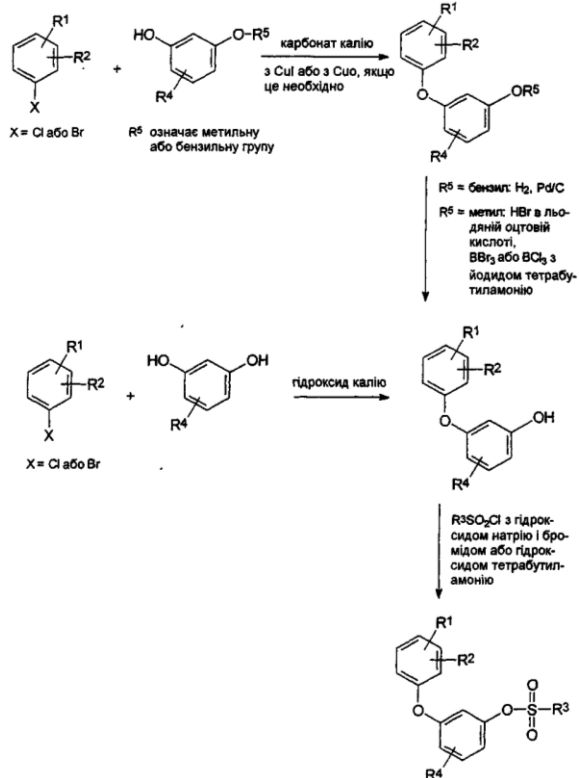
Сполуки загальної формули (II) можуть бути також отримані в результаті взаємодії сполуки загальної формули (IV) із сполукою загальної формули (VII)



де R^1 , R^2 , R^4 , A, X і Y мають приведені вище значення,

при цьому взаємодію проводять в інертному розчиннику в присутності прийнятної основи і, якщо це необхідно, у присутності сполуки одновалентної міді або двовалентної міді.

Відповідні винаходи способи можуть бути ілюстровані, наприклад, наступною схемою реакцій:



інертні розчинники в контексті винаходу являють собою такі розчинники, що не піддаються перетворенням в обраних умовах протікання реакцій

або змінюються незначно.

Підходящими для способу (II)+(III)→(I) інертні розчинники представлені, наприклад, такими простими ефірами, як, наприклад, діетиловий ефір, моно- або диметиловий ефір гліколя, діоксан або тетрагідрофуран, або такими вуглеводнями, як бензол, толуол, ксилол, циклогексан або продукти перегонки нафти, або такими галогензаміщеними вуглеводнями, як дихлорметан, хлороформ, чотирьох-хлористий вуглець, а також диметилсульфоксидом, диметилформамідом, гексаметилтриамідом фосфорної кислоти, етилацетатом, піридином, триетиламіном або піколіном. Можна також використовувати суміші названих розчинників, у тому числі і з водою. Особлива перевага віддається дихлорметану, дихлорметану з водою, тетрагідрофурану, діоксану і діоксану з водою. Як основи для реакції (II)+(III)→(I) підходять органічні аміни, зокрема такі триалкіламіни з числом атомів вуглецю в алкільних групах від одного до шести, як, наприклад, триетиламін або діізопропілетиламін, або такі гетероцикли, як піридин, метилпіперидин, піперидин або N-метилморфолін, такі гідроксиди або карбонати лужних або, відповідно, лужноземельних металів, як, наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат натрію, карбонат калію, або такі алкоголяти, як, наприклад, метилат натрію або етилат натрію. Особлива перевага віддається триетиламіну, піридину і гідроксиду натрію. У загальному випадку основи вводять у реакцію в кількості від 0,1мол до 5мол, переважно від 1мол до 3мол, у кожному окремому випадку з розрахунку на 1моль сполук загальної формули (II).

Якщо це необхідно, спосіб (II)+(III)→(I) може бути реалізований і в присутності каталізатора міжфазного переносу. Як каталізатор міжфазного переносу підходять, наприклад, солі четвертинного амонію, перевага віддається брому тетрабутиламонію. Як відхідна група X¹ підходить, наприклад, галоген, переважно це хлор. Взаємодії можуть бути проведені при нормальному тиску, але також і при підвищеному або при зниженому тиску (наприклад, у межах від 0,5 до 3бар). У загальному випадку роботу проводять при нормальному тиску.

Спосіб (II)+(III)→(I) реалізують у температурному інтервалі від 0°C до 100°C, переважно від 0°C до 30°C.

У ролі прийнятних інертних розчинників для способів (IV)+(V)→(VI) і (IV)+(VII)→(II) виправдало себе використання, наприклад, таких сполук: такі органічні розчинники, як, наприклад, діетиловий ефір, моно- або диметиловий ефір гліколя, діоксан або тетрагідрофуран, або такі вуглеводні, як бензол, толуол, ксилол, циклогексан або продукти перегонки нафти, або такі галогензаміщені вуглеводні, як дихлорметан, хлороформ, чотирьоххлористий вуглець, а також диметилсульфоксид, диметилформамід, N-метилпіролідон, гексаметилтриамід фосфорної кислоти, етилацетат, піридин, триетиламін або піколін. Можна також використовувати суміші названих розчинників, у тому числі і з водою. Особлива перевага віддається піридину, N-метилпіролідону, диметилформаміду і диметилсульфоксиду.

При необхідності, способи (IV)+(V)→(VI) і

(IV)+(VII)→(II) можуть бути реалізовані також у присутності сполуки одновалентної або двовалентної міді. Перевага віддається йодиду одновалентній міді й оксиду двовалентної міді.

На роль основ для способів IV)+(V)→(VI) і (IV)+(VII)→(II) підходять карбонати і бікарбонати лужних металів, зокрема карбонат натрію і калію, гідроксиди лужних металів, зокрема гідроксид натрію, або органічні аміни, зокрема такі триалкіламіни з числом атомів вуглецю в алкільних групах від одного до шести, як, наприклад, триетиламін. Особлива перевага віддається гідроксиду калію, гідроксиду натрію і карбонату калію.

У загальному випадку основи вводять у реакцію в кількості від 0,1мол до 5мол, переважно від 1мол до 3мол, у кожному окремому випадку з розрахунку на 1моль сполук загальної формули (IV) або, відповідно, (V).

Для ролі відхідної групи X у способі (IV)+(V)→(VI) у варіанті а) і, відповідно, Y у способі (IV)+(V)→(VI) у варіанті б) підходить, наприклад, галоген або така сульфонатна група, як, наприклад, трифлатна. Перевага віддається фтору, хлору або бром.

Взаємодії можуть бути проведені при нормальному тиску, але також і при підвищеному або при зниженому тиску (наприклад, у межах від 0,5 до 5бар). У загальному випадку роботу проводять при нормальному тиску.

Реакції проводять у температурному інтервалі від 20°C до 200°C, переважно від 100°C до 160°C.

Способи відновлення ароматичної нітрогрупи для стадії процесу (IV)→(IIa) відомі [наприклад, це R.C.Larock, "Comprehensive Organic Transformations", Нью Йорк, 1989, с.411-415, і цитована в цьому джерелі література].

Введення захисних груп для гідроксильних функцій, а також способи їхнього Відщеплення відомі [наприклад, T.W.Green, P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2-і изд. Нью Йорк. 1991, і цитована в цьому джерелі література; J. Org. Chem. 1999, 64, 9719-9721].

Як захисну групу R⁵ для реакційної послідовності (IV)+(V)→•(VI)→(IIb) підходять, наприклад, метильна, бензильна, алільна, метоксиметильна, 2-триметилсиліл-етоксиметильна або триметилсилільна групи. Перевага віддається метильній і бензильній групам.

Сполуки загальної формули (III) можуть бути придбані комерційними шляхом, вони відомі з літератури або можуть бути синтезовані відомими з літературних джерел способами [порівн., наприклад, J. Chem. Soc. 3 1968. 1265; Chem. Ber. 1967, 100. 1696: фторовані хлориди алкансульфокислот можуть бути отримані, наприклад, відповідно до заявки на міжнародний патент №A-98/37061 або заявки на патент ФРН №A-1942264].

Сполуки загальних формул (IV), (V) і (VII) відомі або ж вони можуть бути отримані відомими способами.

Сполуки загальних формул (IV) і (V) можуть бути придбані комерційними шляхом, вони відомі з літературних джерел або вони можуть бути отримані за аналогією з відомими з літератури способами [порівн., наприклад, J.March, "Advanced Organic Chemistry", 4-е вид., Уайлі, 1992, с.з. 531-

534 і 1295, і, відповідно, цитована в цьому джерелі література; Synthesis 1990. 1145-1147].

Несподівано відповідні винаходу сполуки показали цінний спектр фармакологічної активності, що не можна було передбачати заздалегідь.

Вони виділяються як високоефективні агоністи каннабіноїдних рецепторів з високою метаболічною стабільністю і з високою біодоступністю при прийомі їх через рот. Відповідно до цього вони особливо добре підходять для оральної терапії.

У якості єдиних лікарських засобів або в поєднанні з іншими лікарськими засобами вони можуть бути використані для профілактики і лікування гострих і/або хронічних больових синдромів [їх класифікація представлена в "Classification of Chronic Pain, Descriptions of Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms", 2-е вид., Мески і Бегдак, iASP-Press, Сіетл, 1994], а також нейродегенеративних захворювань, зокрема для лікування болю, викликаного раковими захворюваннями, і таких хронічних нейропатичних больових синдромів, як, наприклад, при діабетичній нейропатії, постгерпетичній невралгії, ушкодженнях периферичних нервів, при центральних болях (наприклад, як наслідок церебральної ішемії) і тригемінальної невралгії, і при такому іншому хронічному болю, як, наприклад, люмбаго, біль у спині або ревматичний біль. Поряд з цим, дані речовини підходять також для терапії первинних гострих больових синдромів будь-якого походження і вторинних больових синдромів, що походять від них, а також для терапії гострих больових синдромів, що перейшли в хронічні.

Для комбінування з відповідними з винаходом сполуками з метою лікування гострих і/або хронічних больових синдромів підходять, наприклад, опіати, наприклад, трамадол, морфін, дигідрокодеїн, декстропропоксифен, трициклічні антидепресанти, наприклад, амітриптилін, антиконвульсанти, наприклад, карбамазепін, габапентин, нестероїдні протизапальні засоби, наприклад, аспірин, ібупрофен, напроксен, включно Cox-2-інгібітори, наприклад, рофекоксиб, celecoxib.

Точно також підходять сполуки для терапії первинних і/або вторинних хворобливих станів мозку, наприклад, під час або після церебральних судинних спазмів, мігрени, гіпоксії і/або аноксії, які не мають названого вище генеза, перинатально асфіксії, аутоімунних захворювань, захворювань, пов'язаних з обміном речовин, або захворювань органів, що можуть мати походження від ушкоджень мозку, а також ушкоджень мозку внаслідок первинних захворювань мозку, наприклад, судомних станів і атеро-і/або артеріосклеротичних змін. Сполуки відповідно до винаходу підходять також для лікування таких хронічних або психічних недугів, як, наприклад, депресія, виразка шлунка, таких нейродегенеративних захворювань, як, наприклад, хвороба Альцгеймера, Паркінсона або Хантингтона, розсіяний склероз, аміотрофічний латеральний склероз, дегенерація нервів у результаті гострих і/або хронічних вірусних або бактеріальних інфекцій і мультиінфарктної деменції.

Крім того, вони можуть бути використані в лікарських засобах для лікування блювоти, нудоти, глаукоми, астми, анорексії, конвульсій, ревматиз-

му, загальмованості і порушень рухових функцій.

Речовини відповідно до винаходу підходять також для лікування захворювань, викликаних бактеріальною і/або вірусною інфекцією, внаслідок прямих і/або опосередкованих змін імунної системи або, відповідно внаслідок порушень регуляції за участю імунної системи, наприклад, при локальних або системних аутоімунних захворюваннях (наприклад, *Lupus erythematoses* у всіх її варіантах), при запальних і/або, що мають аутоімунне походження захворюваннях суглобів (наприклад, при первинному хронічному поліартриті, при запаленнях, обумовлених травмами), при запальних і/або, що мають аутоімунне походження захворюваннях кісткового і м'язового апарата, при запальних і/або, що мають аутоімунне походження патологічних процесах у внутрішніх органах (наприклад, при хворобі Крона, виразковому коліті, гломерулонефриті), у зовнішніх органах (наприклад, при алергічних реакціях на антигени, що надходять з повітрям,) і в центральній нервовій системі (наприклад, при розсіяному склерозі, хворобі Альцгеймера, психічних захворюваннях), а також в органах чуття, при первинних і/або вторинних і/або аутоімунних захворюваннях кровотворної системи і самої імунної системи (наприклад, при реакціях відторгнення, при СНІД), а також при захворюваннях шкіри запального і/або імунологічного походження в людині і тварин. Крім того, ці речовини мають вплив при опосередкованих симптомах цих захворювань, наприклад, біль. Переважно їх використовують для лікування болю, спазмів, церебральних ішемії і травм черепа/мозку.

Дія відповідних сполук *in vitro* на каннабіноїдні рецептори може бути проілюстрована наступними біологічними дослідженнями.

1. Дослід на СВ1-люїсєоззі репортерного гена пацюків

Основні культури Репортер лінії клітин пацюків-СНОСВ1 одержують по описаній у заявці на міжнародний патент №А-98/37061, с 55 і їв., методиці.

Для скринінгу речовин використовують наступну далі послідовність експериментальних операцій. Основні культури вирощують у 50% модифікованому Дальбекко середовищі Ігл/50% F-12 (DMEM/F12) з 10% FCS при 37°C в атмосфері з 10% діоксиду вуглецю й у кожному окремому випадку після закінчення терміну від двох до трьох днів поділяють їх як 1:10. Піддослідні культури висівають по 5000 клітин на комірку, використовуючи пластинки з 96 комірками, і дорощують їх протягом 70 годин при 37°C. Після цього культури обережно промивають сольовим розчином з фосфатним буфером і приводять у вихідний стан за допомогою вільного від сироватки середовища Ultra-CHO (Bio-Whittaker). Розчинені в диметилсульфоксиді речовини однократно розбавляють у середовищі і за допомогою піпетки додають до піддослідних культур (максимальна кінцева концентрація диметилсульфоксиду в досліджуваній суміші дорівнює 0,5%). Через 20 хвилин додають форсколін і після цього інкубують культури протягом трьох годин у камері для вирощування при 37°C. Потім видаляють супернатанти, а клітини лізують за допомогою 25мкл лізуючого реагенту

(25ммоль/л трифосфату, рН 7,8 з 2ммоль/л дитіотреїтолу, 10% гліцерину, 3% Тритону X100). Відразу після цього додають розчин субстрату для люциферази (2,5ммоль/л аденозинтрифосфату, 0,5ммоль/л люциферину, 0,1ммоль/л коферменту А, 10ммоль/л трицину, 1,35ммоль/л сульфату магнію, 15ммоль/л дитіотреїтолу, рН 7,8), швидко струшують і визначають активність люциферази в системі камер Хамаматацу.

Для інактивації G_j-білків піддослідні культури перед проведенням досліді обробляють протягом 16 годин дією 5нг/мол (кінцева концентрація) токсину *pertussis*.

Значення концентрацій інгібування IC₅₀ розраховують за допомогою програми GraphPadPrism (Рівняння Хілла, версія: one-site competition).

Речовина за прикладом 17 показує в цьому досліді значення IC₅₀ рівне 0,81ммоль/л.

2. Дослід на hCB2-люцифеоазі репортерного гена пацюків

Проводять стабільну трансфекцію клітин СНОіс9 СВ2-рецептором людини. Трансфекцію, селекцію клонів і вирощування досліджуваного матеріалу проводять за аналогією з роботами на СВ1-рецепторі пацюків. Для фармакологічної характеристики клітин і для іспиту речовин використовують наступну далі послідовність експериментальних операцій. Основні культури вирощують у 50% модифікованому Дальбекко середовищі Ігл/50% F-12 (DMEM/F12) з 10% FCS при 37°C в атмосфері з 10% діоксидом вуглецю й у кожному окремому випадку після закінчення терміну від двох до трьох днів поділяють їх як 1:10. Піддослідні культури висівають по 5000 клітин на комірку, використовуючи пластинки з 96 комірками, у середовище DMEM/F12 з 5% FCS і дорощують їх протягом 70 годин при 37°C. Після цього культури відокремлюють від середовища і замінюють його вільним від сироватки середовищем Ultra-CHO (Bio-Whittaker). Розчинені в диметилсульфоксиді речовини (кінцева концентрація 200x) за допомогою піпетки додають до піддослідних культур (максимальна кінцева концентрація диметилсульфоксиду в досліджуваній суміші дорівнює 0,5%) і через 20 хвилин додають форсколін. Після цього інкубують культури в на протязі трьох з половиною годин у камері для вирощування при 37°C. Потім видаляють супернатанти, а клітини лізують за допомогою 25мкл лізуючого реагенту (25ммоль/л трифосфату, рН 7,8 з 2ммоль/л дитіотреїтолу, 10% гліцерину, 3% Тритону X100). Відразу після цього додають 50мкл розчину субстрату для люциферази з подвоєною концентрацією (5ммоль/л аденозинтрифосфату, 1ммоль/л люциферину, 0,2ммоль/л коферменту А, 10ммоль/л трицину, 1,35ммоль/л сульфату магнію, 15ммоль/л дитіотреїтолу, рН 7,8), швидко струшують і визначають активність люциферази у вимірювальній системі камер з фотопомножувачем (Хамаматацу).

Значення концентрацій інгібування IC₅₀ розраховують за допомогою програми GraphPadPrism™ (Рівняння Хілла, версія: one-site competition).

3. Зв'язування з кортикальними мембранами пацюків

По стандартним методикам готують мембран-

ний білок з різних тканин або, відповідно, клітин. За допомогою піпетки одержують суміш буфера, міченого ліганда, диметилсульфоксида або досліджуваної речовини, потім додають 100мкг білка, добре перемішують суміш і інкубують у водяній лазні протягом 60 хвилин при 30°C. Після закінчення часу інкубації реакцію зупиняють додаванням у кожену трубочку охолодженого в льоді інкубаційного буфера. Після фільтрування промивають, використовуючи 3/4мол інкубаційного буфера. Фільтри переносять у мініфлакони, радіоактивності визначають у рідинному сцинтиляційному лічильнику.

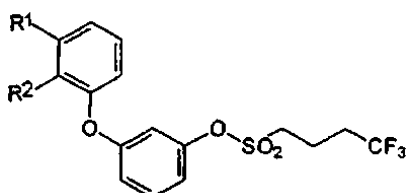
Метаболічна стабільність сполук відповідно до винаходу може бути показана за допомогою наступних далі дослідів *in vitro*.

4. Вивчення мікросомальної стабільності

Метаболічна стабільність сполук відповідно до винаходу може бути визначена за допомогою мікросом печінки пацюка [за аналогією з J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997, 253, 46-58]. Для визначення мікросомальної стабільності і розрахунку на основі ефекту первинного перетворення в печінці (реакції фази I) максимально можливої біодоступності (F_{max}) інкубують речовину в невеликій концентрації з мікросомальним білком протягом 15 хвилин з додаванням кофакторів при 31°C. інкубацію і відбір проб проводять на модифікованому автоматі фірми Канберра Пакард.

Як показує порівняння з прикладом із заявки на міжнародний патент №A-98/37061, що сполуки відповідно до винаходу в цьому досліді більш метаболічно стабільні.

Таблиця 1



	R ¹	R ²	F _{max} [%]
Приклад 304 із заявки на міжнародний патент №A-98/37061	CH ₃	CH ₃	2
Приклад 15	31	CH ₃	4
Приклад 17	H	OCF ₃	40

Біодоступність сполук відповідно до винаходу, а також інші фармакокінетичні параметри можуть бути визначені *in vivo* наступним чином.

5. Фармакокінетика в пацюку

а) Внутрішньовенна інфузія

Речовину вливають за допомогою брауні безпосередньо в кровоток через латеральну вену хвоста протягом 15 хвилин. Для точного введення обраної дози й об'єму використовують калібрований шприц на 20мл. Для інфузії використовують насос виробництва Браун Мельзунген №152440/1.

б) Пероральне введення

Дозу речовини вводять у виді болюсу через шлунковий зонд.

в) Відбір проб і дослідження крові і плазми

Проби крові відбирають у тварин з катетером (яремна вена) у гепаринізовані трубочки. Кров центрифугують і відповідним чином готують плазму для аналітичного дослідження (рідинна хроматографія з мас-спектроскопією, мас-спектроскопія). До проведення аналізу плазму зберігають при температурі менш -15°C

г) Результати фармакокінетичних досліджень

Мікросомальні дані (мікросоми печінки пацюка) дозволяють припустити максимально можливу біодоступність до 100%.

Отримані в досліді *in vivo* (на пацюках) фармакокінетичні параметри для прикладу 22:

Пероральні дані (доза 3мг/кг): AUC_{norm} - 0,102кг·година/л, $C_{max, norm}$ - 0,0198кг/л, t_{max} - 2,29г, $t_{1/2}$ - 2,36г, F - 33%.

Внутрішньовенні дані (доза 0,3мг/кг): AUC_{norm} - 0,307кг·година/л, $C_{max, norm}$ - 0,5978кг/л, V_{ss} - 4,12/кг,

$t_{1/2}$ - 1,64.

Прийняті позначення:

AUC_{norm} приведена до дози 1мг/кг поверхня під кривою, залежності концентрації в плазмі від часу;

$C_{max, norm}$ - приведена до дози 1мг/кг максимальна концентрація в плазмі після однократного введення;

t_{max} - час, протягом якого досягається максимальна концентрація в плазмі після однократного введення;

$t_{1/2}$ - час напіввиведення;

F - біодоступність, у даному випадку це частка від дози у відсотках, що має системну дію в порівнянні з внутрішньовенним введенням;

V_{ss} - ефективний об'єм розподілу в стаціонарному стані.

Дія *in vivo* сполук відповідно до винаходу може бути представлена, наприклад, у , наступних далі дослідіх на тваринах.

6. Гіпотермія (на пацюках)

Ефект агонізму *in vivo* на CB1-рецептор демонструється в експерименті на гіпотермію на пацюку.

Через п'ять хвилин після визначення ректальної температури тіла за допомогою температурного зонда Oesophagus вводять (перорально) досліджувану речовину. Контрольна група одержує також перорально тільки розчинник для досліджуваних речовин (Cremophore EL 1-10% + дистильована вода). Температуру тіла вимірюють через 120 і 240 хвилин після перорального введення. Чисельність групи для кожного дозування складає 5-7 тварин (пацюків).

Приклад	EU ₁ ^{0,5} [мг/кг]
22	10

а) Ефективна доза для зниження температури тіла на 1°C

Можливість використання сполук відповідно до винаходу для лікування больових синдромів може бути продемонстрована наступними далі дослідями на тварин.

7. Аксотомія розгалужень сідничного нерва на пацюках (модель хронічного болю)

При анестезії за допомогою пентабарбіталу препарують трифуркацію сідничного нерва, після перев'язування нервів поруч з аксотомованою ділянкою аксотомують відгалуження малогомілкового нерва і великогомілкового нерва. На контрольних тваринах проводять симуляцію операції. Після операції в аксотомованих тварин розвивається хронічна механічна гіпералгезія. Цю гіпералгезію визначають за допомогою датчика тиску (електронний анестезіометр Фрея виробництва PTC Inc.-Life Science instruments, Woodland Hills, CA, США) у порівнянні з тваринами, на яких операція тільки симулювалася.

Введення речовин здійснюють у різні періоди часу перед виміром больового ефекту при різних способах уведення (внутрішньовенно, інтраперитонеально, перорально, i.t., i.c.v., трансдермально).

Речовина за прикладом 22 знижує гіпералгезію в модельному досліді при мінімальній ефективній дозі 1мг/кг, перорально (введення за 60 хвилин перед дослідом).

Можливість використання сполук відповідно до винаходу, наприклад, для лікування нейродегенеративних захворювань може бути показана в модельному досліді перманентної фокальної церебральної ішемії на пацюках (MCA-O) або в модельному досліді субдуральної гематоми на пацюках (SDH) (заявка на міжнародний патент №A-98/37061, с.60.).

Нові активні речовини можуть бути відомими способами переведені в такі звичайні лікарські форми, як таблетки, драже, пігулки, грануляти, аерозолі, сиропи, емульсії, суспензії і розчини, з використанням інертних, нетоксичних, прийнятних з фармацевтичної точки зору носіїв або розчинників.

Для цього терапевтично ефективна сполука в кожному окремому випадку повинна знаходитися в концентрації від приблизно 0,5 до 90мас.% від загальної суміші, тобто в кількостях, що достатні для досягнення зазначених меж дозування.

Лікарські форми одержують, наприклад, розведенням активних речовин розчинниками і/або носіями з застосуванням, якщо це необхідно, емульгаторів і/або диспергаторів, причому у випадку використання, наприклад, як розріджувача води, можуть бути також використані органічні розчинники в якості солюбілізаторів.

Введення проводять звичайними способами, переважно через рот, через шкіру або парентерально, зокрема перорально або внутрішньовенно. Можливо також інгаляційне введення через рот

або ніс, наприклад за допомогою аерозоля, або зовнішньо через шкіру.

У загальному випадку виявилось, що для досягнення ефективних результатів найкраще вводити речовини в кількостях від приблизно 0,001 до 10мг/кг, при введенні через рот переважно від приблизно 0,005 до 1мг/кг маси тіла.

Проте в окремих випадках може з'явитися необхідність у відхиленні від названих кількостей, а саме, у залежності від маси тіла або, відповідно, від способу введення, від індивідуальної реакції на медикамент, від виду його лікарської форми і від часу або, відповідно, від інтервалу часу, коли відбувається його введення. Так, наприклад, у деяких випадках можна брати менше, ніж зазначені мінімальні кількості, тоді як в інших випадках приходить перевищувати названі вище верхні межі. У випадку використання підвищених кількостей можна рекомендувати розподіл їх на кілька окремих доз протягом дня. Визначення часу утримання вихідних сполук і одержуваних речовин за допомогою ВЕРХ проводять у наступних умовах:

Стовпчик: Kromasil 3 18 60*2; об'єм проби, що вводиться, 1,00мкл; швидкість подачі 0,75мл/хв; елюент: А=0,01моль/л фосфорної кислоти у воді, Б=ацетонітрил; градієнт [t(xb) - А/Б]: 0 - 90/10; 0,5 - 90/10; 4,5 -10/90, 6,5 -10/90, 7,5 - 90/10.

Використовувані скорочення

ДХМ дихлорметан

ЕА етилацетат

ЦТ циклогексан

ІЕР іонізація електророзпиленням

ІЕУ юзація при електронному ударі

ПХИ пряма хімічна іонізація

Rf показник утримання при тонкошаровій хроматографії

Rt час утримання (при ВЕРХ)

ММ молекулярна маса

Вихідні сполуки

Приклад I

3-Метокси-1-(3-метил-2-нітрофенокси)бензол
(Синтез дифенілових ефірів, спосіб А)

До приблизно 600мл піридину додають 14,7г (96,0ммоль) 3-метил-2-нітрофенолу, 53,9г (288ммоль) 3-броманізолу і 18,3г (96,0ммоль) карбонату калію і нагрівають до температури близько 140°C. Суміші дають небагато знову охолонути і додають 18,3г (96ммоль) йодиду одновалентної міді. Реакційну масу близько 60 годин перемішують при температурі близько 140°C. Після видалення розчинника у вакуумі залишок розчиняють у толуолі і знову упарюють. Залишок розчиняють в дихлорметані і фільтрують через інфузорну землю. Після промивання невеликою кількістю дихлорметану послідовно промивають 5н соляною кислотою, 2н розчином гідроксиду натрію, 5н соляною кислотою, водою і розчином хлориду натрію. Після сушіння над сульфатом магнію упарюють у вакуумі й очищують отриманий сирий продукт перегонкою з кульковим дефлегматором.

Вихід 3,50г (13%; чистота за даними ВЕРХ 94%).

Значення Rf 0,28 (циклогексан/етилацетат 5:1).

Мас-спектр (іонізація при електронному ударі): 259 (100%, [M]⁺).

ВЕРХ: час утримання 4,94хв.

¹H-ЯМР (300МГц, дейтерохлороформ): δ (мільйонних часток) = 2,37 (с., 3Н), 3,78 (с., 3Н), 6,1-6,65 (м., 2Н), 6,67-6,74 (м., 1Н), 6,83 (д., J=8Гц, 1Н), 6,99 (д., J=8Гц, 1Н), 7,14-7,32 (м., 2Н).

Приклад II

3-метокси-1-[2-

(трифторметил)фенокси]бензол

(Синтез дифенілових ефірів, спосіб Б)

До приблизно 450мл піридину додають 50,0г (222ммоль) 2-бромбензотрифториду, 27,6г (222ммоль) 3-метоксифенолу і 30,7г (222ммоль) карбонату калію і нетривалий час нагрівають при температурі близько 100°C. Дають небагато знову охолонути і додають 17,7г (222ммоль) оксиду дво-валентної міді. Реакційну масу близько 48 годин перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником (температура лазні близько 140°C). Після видалення розчинника у вакуумі залишок розчиняють у дихлорметані і струшують з 2н соляною кислотою. Після цього органічну фазу промивають 1н розчином гідроксиду натрію і водою. Після сушіння над сульфатом магнію упарюють у вакуумі й очищують отриманий сирий продукт перегонкою з кульковим дефлегматором.

Вихід 37,2г (62%; чистота за даними ВЕРХ 98%).

Значення Rf 0,47 (циклогексан/етилацетат 5:1).

Мас-спектр (іонізація при електронному ударі): 268 (100 %, [M]⁺).

ВЕРХ: час утримання 5,14хв.

¹H-ЯМР (200МГц, дейтерохлороформ): δ (мільйонних часток) = 3,79 (с., 3Н), 6,56-6,65 (м., 2Н), 6,71 (д.д.д., J=8Гц, 2Гц, 1Гц, 1Н), 6,97 (д., J=8Гц, 1Н), 7,17 (т., J=8Гц, 1Н), 7,25 (т., J=8Гц, 1Н), 7,46 (т.д., J=8Гц, 1Гц, 1Н), 7,66 (д., J=8Гц, 1Н).

Приклад III

1-[2-ціано-3-(трифторметил)фенокси]-3-метоксибензол (Синтез дифенілових ефірів, спосіб В)

В атмосфері аргону до безводного диметилформаміду додають 10,7г (52,1ммоль) 2-хлор-6-(трифторметил)бензонітрилу [приклад 5 у заявці на патент ФРН №А-3836159; 2-хлор-6-(трихлорметил)бензонітрил може бути отриманий з 2,6-диметилбензонітрила за прикладом 3 у заявці на патент ФРН №А-2214058], додають 7,19г (52,1ммоль) карбонату калію і 6,46г (52,1ммоль) 3-метоксифенолу і 5 годин перемішують при 100°C. Після цього додають 500мол 2н гідроксиду натрію і 200мл насиченого розчину хлориду натрію. Два рази екстрагують ефіром приблизно по 300мл, сушать об'єднані органічні фази над сульфатом магнію, упарюють у вакуумі і проводять флеш-хроматографію на 450г силікагелю, використовуючи як рухливу фазу толуол. Фракції з продуктом упарюють до сухого стану і додають до олії, що залишається, небагато ефіру, залишають для кристалізації, відсмоктують і промивають пентаном.

Вихід 9,36г (57%; чистота за даними ВЕРХ 96%).

Значення Rf 0,39 (толуол).

Температура плавлення 68°C

ВЕРХ: час утримання 4,89хв.

¹H-ЯМР (200МГц, дейтерохлороформ): δ (міль-

йонних часток) = 3,72 (с., 3Н), 6,62-6,87 (м., 3Н), 7,08 (д., J=8Гц, 1Н), 7,33 (т., J=8Гц, 1Н), 7,44 (д., J=8Гц, 1Н), 7,57 (т., J=8Гц, 1Н).

Приклад IV

1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенокси]-3-нітробензол (Синтез дифенілових ефірів, спосіб Г)

В атмосфері аргону до 10мл диметилформаміду додають 1,00г (5,09ммоль) 2-хлор-3-(трифторметил)фенолу, 0,72г (5,09ммоль) трифторнітробензолу і 0,70г (5,09ммоль) карбонату калію. Суміш приблизно 16 годин кип'ятять зі зворотним холодильником. Після охолодження додають до реакційної маси 50мл 2н гідроксиду натрію і перемішують ще одну годину, потім додають 20мл розчину хлориду натрію і перемішують ще 30 хвилин. Потім екстрагують дихлорметаном, сушать органічну фазу над сульфатом магнію й упарюють у вакуумі. Очищення проводять хроматографією на силікагелі, використовуючи як рухливу фазу циклогексан/етилацетат 20:1, одержують 0,69г (42%; чистота за даними ВЕРХ 100%) цільової сполуки.

Значення Rf 0,39 (циклогексан/етилацетат 2:1).

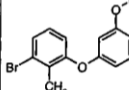
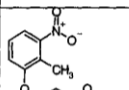
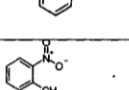
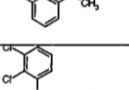
Мас-спектр (іонізація при електронному ударі): 317 (100%, [M]⁺).

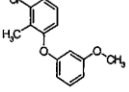
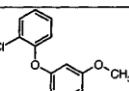
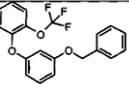
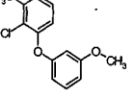
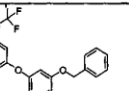
ВЕРХ: час утримання 5,22хв.

¹H-ЯМР (300МГц, d₆-диметилсульфоксид): δ (мільйонних часток) = 7,51 (д.д., J=8Гц, 2Гц, 1Н), 7,56-7,83 (м., 5Н), 8,05 (д.д., J=8Гц, 2Гц, 1Н).

Наступні далі приклади V-XIII одержують по аналогічних схемах у відповідності зі способами одержання вихідних сполук А або Б з відповідних вихідних продуктів.

Таблиця I

Приклад №	Цільова сполука	ММ	Спосіб / вихід в %	Чистота по даним ВЕРХ у %/Rf у хв.	Значення Rf (рухлива на фазе)	Мас-спектр
V		293,2	Б/15	94/5,55	0,53 (ЦГ/ЕЕ 20:1)	ПХІ/ NH ₂ : 293 (100 %, [M+H] ⁺)
VI		259,3	А/59	96/5,05	0,31 (ЦГ/ЕЕ 2:1)	ІЕУ: 259 (100 %, [M] ⁺)
VII		268,2	Б/62	98/5,14	0,47 (ЦГ/ЕЕ 5:1)	ІЕУ: 268 (100 %, [M] ⁺)
VIII		269,1	А/45	78/5,36	0,51 (ЦГ/ЕЕ 2:1)	ІЕУ: 268 (90 %, [M] ⁺)

Прикл. №	Цільова сполука	ММ	Спосіб / вихід у %	Чистота по даним у ВЕРХ %R _f у хв.	Значення R _f (рухлива фаза)	Мас спектр
IX		248,7	A/70	96/5,54	0,55 (ЦГ/ЕЕ 5:1)	ІЕУ: 248 (100 %, [M] ⁺)
X		234,7	A/61	73/5,09	0,46 (ЦГ/ЕЕ 2:1)	ПХІІ NH ₃ : 235 (100 %, [M+H] ⁺)
XI		360,3	B/45	96/5,67	0,53 (ЦГ/ЕЕ 5:1)	ІЕР: 361 (100%, [M+H] ⁺)
XII		302,7	A/77	89/5,36	0,55 (ЦГ/ЕЕ 2:1)	ІЕУ: 302 (100%, [M] ⁺)
XIII		360,3	B/57	96/5,83	0,14 (ЦГ/ЕЕ 2:1)	ІЕУ: 360 (26 %, [M] ⁺)

Приклад XIV

3-(3-Метил-2-нітрофенокси)фенол

(Відщеплення метильної групи в простому ефірі, спосіб А)

В атмосфері аргону до 2мл безводного дихлорметану додають 500мг (1,93ммоль) 1-метокси-3-(3-метил-2-нітрофенокси)бензолу і охолоджують розчин до -20°C. При цій температурі додають 5,8мл розчину триброміду бора в дихлорметані з концентрацією 1моль/л. Температурі дають піднятися до 0°C і перемішують 1 годину. Після додавання води три рази екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивають розчином бікарбонату натрію, сушать над сульфатом магнію й упарюють у вакуумі. Після очищення хроматографією на силікагелі із сумішшю циклогексан/етилацетат 30:1 як рухлива фаза одержують 424мг (89%) цільової сполуки.

Значення R_f 0,18 (циклогексан/етилацетат 2:1).

Мас-спектр (іонізація при електронному ударі): 245 ([M]⁺).

ВЕРХ: час утримання 4,40хв.

¹H-ЯМР (300Мгц, дейтерохлороформ): δ (мільйонних часток) = 2,37 (с., 3H), 4,88 (ш.с, 1H), 6,54 (т., J=2Гц, 1H), 6,57-6,66 (м., 2H), 6,85 (д., J=8Гц, 1H), 7,01 (д., J=8Гц, 1H), 7,19 (т., J=8Гц, 1H), 7,27 (т., J=8Гц, 1H).

Приклад XV

3-[2-ціано-3-(трифторметил)фенокси]-фенол

(Відщеплення метильної групи в простому ефірі, спосіб Б)

В атмосфері аргону в безводному дихлорметані розчиняють 10,0г (34,1ммоль) 1-(2-ціано-3-трифторметилфенокси)-3-метоксибензолу і додають 13,9г (37,5ммоль) йодиду н-тетрабутиламонію. Охолоджують до -78°C і повільно додають по краплях 120мл розчину трихлориду бора в дихлорметані з концентрацією 1моль/л, підтримуючи температуру не вище -70°C. Протягом двох годин дають

нагрітися до кімнатної температури. Реакційну суміш виливають у 300мл води з льодом, три рази екстрагують суміш дихлорметаном, органічну фазу два рази промивають насиченим розчином бікарбонату натрію й один раз розчином хлориду натрію. Сушать над сульфатом магнію і проводять очищення за допомогою флеш-хроматографії на приблизно 400г силікагелю з дихлорметаном. До отриманого маслянистого продукту додають пентан і залишають для кристалізації.

Вихід 7,75м (96%, чистота за даними ВЕРХ 96%).

Значення R_f 0,16 (дихлорметан).

Температура плавлення 108°C.

ВЕРХ: час утримання 4,41хв.

¹H-ЯМР (300Мгц, дейтерохлороформ): δ (мільйонних часток) = 5,13 (с., 1H), 6,59-6,78 (м., 3H), 7,11 (д., J=8Гц, 1H), 7,28 (т., J=8Гц, 1H), 7,45 (д., J=8Гц, 1H), 7,58 (т., J=8Гц, 1H).

Приклад XVI

3-[2-хлор-3-(трифторметил)фенокси]фенол

(Відщеплення метильної групи в простому ефірі, спосіб В)

У 6мл крижаної оцтової кислоти розчиняють 600мг (1,98ммоль) 3-метокси-1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенокси]бензолу, додають 3,60мл 48% водної бромводневої кислоти і 4 години кип'ятять зі зворотним холодильником. Після охолодження розбавляють водою й екстрагують етилацетатом. Органічні фази три рази промивають водою, сушать над сульфатом магнію й упарюють у вакуумі. Хроматографією на силікагелі із сумішшю дихлорметан/циклогексан 2:1 як рухливою фазою одержують 484мг (81%, чистота за даними ВЕРХ 96%) цільової сполуки.

Значення R_f 0,39 (циклогексан/етилацетат 2:1).

Мас-спектр (іонізація при електронному ударі): 288 ([M]⁺).

ВЕРХ: час утримання 4,80хв.

¹H-ЯМР (300Мгц, d₆-диметилсульфоксид): δ (мільйонних часток) = 6,37 (т., J=2Гц), 6,44 (д.д., J=8Гц, 2Гц, 1Гц, 1H), 6,59 (д.д., J=8Гц, 2Гц, 1Гц, 1H), 7,20 (т., J=8Гц, 1H), 7,39 (д.д., J=8Гц, 1Гц, 1H), 7,56 (т., J=8 ц, 1H), 7,68 (д.д., J=8Гц, 1Гц, 1H), 9,69 (с, 1H).

Приклад XVII

3-[3-(Трифторметил)фенокси]фенол

(Відщеплення бензильної групи в простому ефірі, спосіб Г)

В апаратурі для гідрування в 135мл тетрагідрофурану і 15мл етанолу суспендують 1,70г (4,72ммоль) 3-бензилокси-1-[3-(трифторметил)фенокси]бензолу і після додавання 170мг 10% паладію на вугіллі протягом ночі гідрують при нормальній температурі і тиску водню 1атм. Для виділення продукту відфільтровують каталізатор через інфузорну землю, фільтрат упарюють і флеш-хроматографують на 130г силікагелю з градієнтом циклогексан/етилацетат від 10:1 до 1:1.

При видаленні розчинника одержують 1,27г (99%, чистота за даними ВЕРХ 95%) цільової сполуки.

Значення R_f 0,28 (циклогексан/етилацетат 5:1).

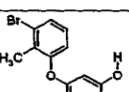
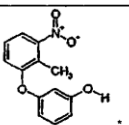
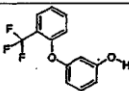
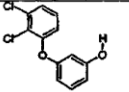
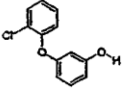
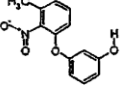
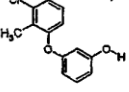
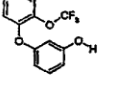
Мас-спектр (іонізація при електронному ударі): 270 ($[M]^+$).

ВЕРХ: час утримання 4,78хв.

^1H -ЯМР (200МГц, дейтерохлороформ): δ (мільйонних часток) = 4,97 (с., 1H), 6,53 (т., J=2Гц, 1H), 6,56-6,67 (м., 2H), 6,85-7,01 (м., 3H), 7,22 (т., J=8Гц, 1H), 7,34 (т., J=8Гц, 1H).

Наступні далі приклади XVIII-XXV одержують аналогічно відповідно до методик А, В або Г.

Таблиця II

Прикл. №	Цільова сполуки	ММ	Спосіб вихід у%	Чистота за даними	Значення R_f (рухлива фаза)	Мас-спектр
XVIII		279,1	В/79	92/4,93	0,21 (ЦГ/ЕЕ 10:1)	ІЕУ: 278 (100 %), $[M]^+$
XIX		245,2	В/75	100/4,46	0,24 (ЦГ/ЕЕ 5:1)	ПХІ/МНз: 263 (100 %, $[M+NH_4]^+$)
XX		254,2	В/99	98/4,56	0,56 (ЦГ/ЕЕ 2:1)	ІЕУ: 254 (100 %), $[M]^+$
XXI		255,1	В/49	91/4,72	0,20 (ЦГ/ЕЕ 5:1)	ІЕУ: 254 (43 %), $[M]^+$
XXII		220,7	В/80	94/4,44	0,21 (ЦГ/ЕЕ 5:1)	ІЕУ: 220 (61 %), $[M]^+$
XXIII		245,2	А/89	99/4,4	0,18 (ЦГ/ЕЕ 2:1)	ПХІ/МНз: 263 (100 %, $[M+NH_4]^+$)
XXIV		234,7	В/64	96/4,83	0,39 (ЦГ/ЕЕ 2:1)	ІЕУ: 234 (100%, $[M]^+$)
XXV		270,2	Г/88	95/4,65	0,29 (ЦГ/ЕЕ 2:1)	ІЕУ: 270 (100%, $[M]^+$)

Приклад XXVI

3-[2-хлор-3-(трифторметил)фенокси]анілін

В атмосфері аргону до 7мол метанолу додають 630мг (1,98ммоль) 1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенокси]-3-нітробензолу, 625мг (9,09ммоль) формиату амонію і 31,5мг 10% паладію на вугіллі як каталізатору. Суміш 2 година нагрівають зі зворотним холодильником. Після охолодження фільтрують через інфузорну землю, промивають метанолом і упарюють фільтрат. Знову розчиняють в дихлорметані, три рази екстрагують водою, сушать органічні фази над сульфатом магнію і знову упарюють. Хроматографічною очисткою на силікагелі із сумішшю циклогексан/етилацетат 6:1 як рухливою фазою одержують 458мг (72%, за даними ВЕРХ чистота 90 %) цільової сполуки.

Значення R_f 0,48 (циклогексан/етилацетат

1:1).

Мас-спектр (іонізація при електророзпиленні): 288 (22 %, $[M+H]^+$).

ВЕРХ: час утримання 4,41хв.

^1H -ЯМР (300МГц, d_6 -диметилсульфоксид): δ (мільйонних часток) = 5,28 (с., 2H), 6,11-6,19 (м., 2H), 6,38 (д.д.д, J=8Гц, 2Гц, 1Гц, 1H), 7,03 (т., J=8Гц, 1H), 7,33 (д.д., J=8Гц, 1Гц, 1H), 7,54 (т., J=8Гц, 1H), 7,63 (д.д., J=8Гц, 1Гц).

Приклад XXVII

1-[2-ціано-3-(трифторметил)фенокси]-3-гідроксibenзол

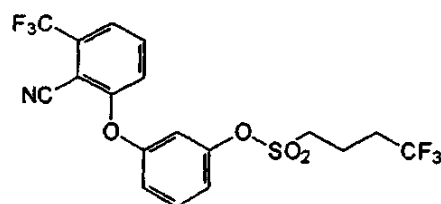
(Синтез дифенілового ефіру за методикою Д)

У 170мл N-метилпіролідоне частково розчиняють 44,0г (0,4мол) резорцину, додають гідроксид калію [не менш, ніж 85%, 34,5г (0,52мол)] і після цього додають 2-хлор-6-(трифторметил)бензонітрил [20,5г (0,1мол)]. Цю суміш 2,5 години перемішують при 60-65°C. Після додавання 300мл толуолу і 400мл води відокремлюють водну фазу і ще раз екстрагують 300мл толуолу. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію і після фільтрації упарюють. Після екстракції маслянистого залишку 150мл води, фільтрації і висушування одержують злегка коричневаті кристали.

Приклади одержання

Вихід 22г (79% від теорії; порівняти з прикладом XV).

Приклад 1



3-[2-Ціано-3-(трифторметил)фенокси]феніл-4,4,4-трифтор-1-бутансульфонат (Синтез ефірів сульфокислот, спосіб А)

В атмосфері аргону в 60мл дихлорметану розчиняють 7,70г (27,6ммоль) 3-[2-ціано-3-(трифторметил)фенокси]фенолу, потім до цього розчину додають 4,32г (13,1ммоль) броміду тетрабутиламонію і 3,95мл 45% розчину гідроксиду натрію. При температурі 0°C відразу доливають розчин 6,64г (31,5ммоль) 4,4,4-трифторбутан-1-сульфохлориду в 20мл дихлорметану. Розчин, що офарблюється в кольори від жовтого до оранжевого, перемішують протягом однієї години. Після цього розбавляють водою і три рази екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивають розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом магнію. Очищення проводять за допомогою флеш-хроматографії на 360г силікагелю, використовуючи послідовний градієнт концентрацій рухливої фази циклогексан/дихлорметан від 1:1 до 1:4. Після упарювання на роторному випарнику залишається маслянистий залишок, що кристалізується після додавання пентану.

Вихід: перша фракція 9,21г (74%, чистота за даними ВЕРХ 100%), друга фракція 2,29г (18%, чистота за даними ВЕРХ 97%).

Значення R_f 0,56 (дихлорметан).

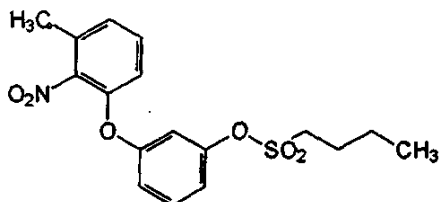
Температура плавлення 60-61°C.

Мас-спектр (іонізація електророзпиленням): 454 ($[M+H]^+$).

ВЕРХ: час утримання 5,08хв.

1H -ЯМР (300МГц, дейтерохлороформ): δ (мільйонних часток) = 2,2-2,5 (м., 4Н), 3,39 (т., $J=7$ Гц, 2Н), 7,0-7,3 (м., 4Н), 7,50 (т., $J=8$ Гц, 1Н), 7,53 (д., $J=8$ Гц, 1Н), 7,64 (д., $J=8$ Гц).

Приклад 2



3-(3-Метил-2-нітро-фенокси)феніл-н-пентансульфонат (Синтез ефірів сульфокислот, спосіб Б)

До 200мг (0,82ммоль) 3-(3-метил-2-нітрофенокси)фенолу в 5мл дихлорметану при кімнатній температурі спочатку додають 1мол 40% розчину гідроксиду тетрабутиламонію, потім після перемішування протягом п'яти хвилин додають 153мг (0,90ммоль) н-пентансульфохлориду. Після перемішування протягом 1,5 години додають 0,5мол 10% розчину бікарбонату натрію, фільтрують суміш через картридж Extretut (3г) (Мерк, Дармштадт, номер для замовлення 115095) і кілька разів промивають картридж дихлорметаном. При хроматографічному очищенні на силікагелі із сумішшю циклогексан/етилацетат 30:1 як рухлива фаза, одержують 255мг (82%, за даними ВЕРХ чистота дорівнює 99 %) цільової сполуки.

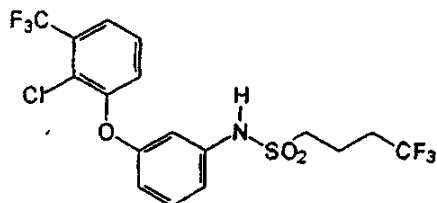
Значення R_f 0,35 (циклогексан/етилацетат 2:1).

Мас-спектр (іонізація електророзпиленням): 380 (100 %, $[M+H]^+$).

ВЕРХ: час утримання 5,29хв.

1H -ЯМР (300МГц, дейтерохлороформ): δ (мільйонних часток) = 0,93 (т., $J=7$ Гц, 3Н), 1,30-1,51 (м., 4 Н), 1,89-2,02 (м., 2Н), 2,39 (а, 3Н), 3,18-3,28 (м., 2Н), 6,85-7,42 (м., 7Н).

Приклад 3



N-(3-[2-хлор-3-(трифторметил)фенокси]феніл)-4,4,4-трифторбутан-1-сульфонамід (Синтез амідів сульфокислоти, спосіб В)

В атмосфері аргону в 1мл дихлорметану розчиняють 100мг (0,35ммоль) 3-[2-хлор-3-(трифторметил)фенокси]аніліну. Додають 106мг (1,04ммоль) триетиламіну і розчин 77мг (0,37ммоль) 4,4,4-трифторбутан-1-сульфохлориду в 1мл дихлорметану і перемішують при кімнатній температурі. Через 4 дні додають ще 0,3 еквівале-

нти 4,4,4-трифторбутансульфохлориду і перемішують ще три дні. Після цього реакційну масу три рази екстрагують 2н соляною кислотою й один раз насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію й упарюють у вакуумі. При хроматографічному очищенні на силікагелі із сумішшю дихлорметан/циклогексан 7:2 як рухлива фаза одержують 96мг (54%, за даними ВЕРХ чистота дорівнює 90%) цільової сполуки.

Значення R_f 0,33 (циклогексан/етилацетат 2:1).

Мас-спектр (пряма хімічна іонізація/ NH_3): 479 (100 %, $[M+NH_4]^+$).

ВЕРХ: час утримання 8,34хв.

1H -ЯМР (300МГц, d_6 -диметилсульфоксид): δ (мільйонних часток) = 1,80-1,93 (м., 2Н), 2,31-2,50 (м., 2Н), 3,25 (т., $J=8$ Гц, 2Н), 6,75 (д.д., $J=8$ Гц, 2Гц, 1Н), 6,85 (т., $J=2$ Гц, 1Н), 7,03 (д.д., $J=8$ Гц, 1Гц, 1Н), 7,38 (т., $J=8$ Гц, 1Н), 7,43 (д.д., $J=8$ Гц, 1Гц, 1Н), 7,58 (т., $J=8$ Гц, 1Н), 7,72 (д.д., $J=8$ Гц, 1Гц, 1Н), 10,04 (с, 1Н).

Наступні далі приклади від 4 до 24 одержують аналогічно відповідно до прикладів одержання по методиках А, Б або В з відповідних вихідних сполук.

Таблиця III

Прикл. №	Цільова сполука	ММ	Спосіб/ Вихід у %	Чистота за даними ВЕРХ у %/R _f у хв.	Значення R_f (рухлива фаза)	Мас-спектр
4		453,3	A/61	97/5,15	0,33 (ЦГ/ЕЕ 5:1)	ІЕР: 453 (79%, $[M+H]^+$)
5		379,4	A/76	94/5,36	0,63 (ЦГ/ЕЕ 1:1)	ПХІ/НН ₂ : 397(100%, $[M+NH_4]^+$)
6		419,4	Б/78	100/5,12	0,69 (толуол/ ЕЕ5:1)	ІЕР: 420 (100%, $[M+H]^+$)
7		413,3	A/103	89/5,83	0,52 (ЦГ/ЕЕ 2:1)	ПХІ/НН ₂ : 430 (100 %, $[M+NH_4]^+$)
8		428,4	A/67	97/5,24	0,32 (ЦГ/ЕЕ 2:1)	ІЕР: 451 (100%, $[M+Na]^+$), ІЕР: 429 (89 %, $[M+H]^+$)
9		388,4	A/79	94/5,47	0,53 (ЦГ/ЕЕ 2:1)	ІЕР: 349 (35 %, $[M+H]^+$)
10		354,9	Б/63	81/5,44	0,45 (ЦГ/ЕЕ 2:1)	ПХІ/НН ₂ : 372(100%, $[M+NH_4]^+$)
11		349,8	Б/67	81/5,2	0,37 (ЦГ/ЕЕ 2:1)	ПХІ/НН ₂ : 412(100%, $[M+NH_4]^+$)

12		389,3	Б/76	100/5,64	0,48 (ЦГ/ЕЕ 2:1)	ПХІ/НН ₃ : 406 (100 %, [M+NH ₄] ⁺)
13		429,2	Б/72	97/5,38	0,31 (ЦГ/ЕЕ 2:1)	ПХІ/НН ₃ : 446 (100 %, [M+NH ₄] ⁺)
14		368,9	Б/84	93/5,77	0,49 (ЦГ/ЕЕ 2:1)	ПХІ/НН ₃ : 386(100%, [M+NH ₄] ⁺)
15		408,9	Б/69	92/5,5	0,38 (ЦГ/ЕЕ 2:1)	ПХІ/НН ₃ : 426(100%, [M+NH ₄] ⁺)
16		419,4	Б/81	98/5,07	0,23 (ЦГ/ЕЕ 2:1)	ІЕР: 420 (100%, [M+H] ⁺)
17		444,4	А/91	93/5,33	0,25 (ЦГ/ЕЕ 5:1)	ІЕР: 445 (100%, [M+H] ⁺)
18		404,4	А/17	98/5,65		ПХІ/НН ₃ : 422 (100 %, [M+NH ₄] ⁺)

Прикл. №	Цільова сполука	ММ	Спосіб вихід у%	Чистота даними	за значення	Мас-спектр
19		444,4	А/29	96/5,4	0,26 (ЦГ/ЕЕ 5:1)	ІЕР: 445 (57%, [M+H] ⁺)
20		404,4	А/24	70/5,7		ПХІ/НН ₃ : 422 (100 %, [M+NH ₄] ⁺)
21		413,4	А/95	100/5,1	0,33 (ДХМ/ MeOH 100:3)	ІЕР: 414 (100%, [M+H] ⁺)
22		462,8	А/86	97/5,4	0,36 (ЦГ/ДХМ 2:1)	ІЕР: 463 (80 %, [M+H] ⁺)
23		422,9	А/97	100/5,62	0,49 (ЦГ/ЕЕ 2:1)	ПХІ/НН ₃ : 440(100%, [M+NH ₄] ⁺)
24		421,9	Б/48	91/7,94	0,42 (ЦГ/ЕЕ 2:1)	ПХІ/НН ₃ : 439(100%, [M+NH ₄] ⁺)

Приведені вище приклади характеризуються наступними далі даними спектрів ¹Н ЯМР.

Приклад	Спектри ¹ Н ЯМР (300МГц): δ/мільйонні частки
17	Дейтерохлороформ; 2,17-2,42 (м., 4Н); 3,33 (т, J=7Гц, 2Н); 6,88 (т., J=2Гц, 1Н); 6,92-6,95 (м., 1Н); 7,01-7,05 (д.д., J=8Гц, 2Гц, 0,5Гц, 1Н); 7,09(д.д., J=8Гц, 2Гц, 1Н); 7,18-7,39 (м., 4Н)
21	d ₆ -диметилсульфоксид; 0,86 (т., J=7Гц, 3Н); 1,24-1,43 (м., 4Н); 1,80 (квін., 2Н); 3,56 (т., J=7,5Гц, 2Н); 7,29-7,38 (м., 4Н); 7,61 (т., J=8Гц, 1Н); 7,77(д., J=7,5Гц, 1Н); 7,88 (т., J=8Гц, 1Н)
22	d ₆ -диметилсульфоксид; 2,02 (квін., 2Н); 2,46 (м., 2Н); 3,69 (т., J=7,5Гц, 2Н); 7,02-7,08 (м., 3Н); 7,17-7,20 (д.д., J=8Гц, 2Гц, 1Н); 7,48-7,63 (м., 3Н); 7,72-7,75 (д.д., J=8Гц, 1Н, 1Н)
23	d ₆ -диметилсульфоксид; 0,86 (т., J=7Гц, 3Н); 1,33 (м., 4Н); 1,78 (квін., 2Н); 3,52 (т., J=7,5Гц, 2Н); 7,02-7,06 (м., 2Н); 7,15-7,18 (м., 1Н); 7,48-7,64 (м., 3Н); 7,72-7,75 (д.д., J=8Гц, 1Гц, 1Н)