



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77527 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

C07C 59/00

C07C 233/78 (2006.01)

C07C 235/34 (2006.01)

C07C 275/30 (2006.01)

C07C 309/00

C07C 311/13 (2006.01)

C07C 323/62 (2006.01)

C07D 213/38 (2006.01)

C07D 217/06 (2006.01)

C07D 233/54 (2006.01)

C07D 233/60 (2006.01)

C07D 277/56 (2006.01)

C07D 307/68 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПОХІДНІ БЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ ЯК МОДУЛЯТОРИ PPAR α ТА PPAR γ , СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ,
ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ, ПРОМІЖНА СПОЛУКА

1

2

(21) 20041210011

(22) 17.06.2003

(24) 15.12.2006

(86) PCT/GB2003/002598, 17.06.2003

(31) 0201937-0

(32) 20.06.2002

(33) SE

(46) 15.12.2006, Бюл. № 12, 2006 р.

(72) Лі Ланна, SE

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(56) RAMI H.K.; SMITH S.A.; Synthetic ligands for
PPAR gamma - review of patent literature 1994-1999,
EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS,
2000, Vol: 10, Nr. 5, P.: 623-623, XP002257971

US, 4 113 871, 12.09.1978

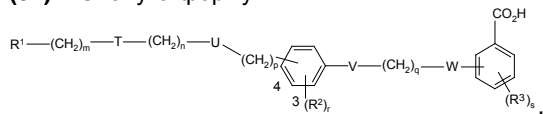
US, 6 306 854, B1, 23.10.2001

WO, 01/12187, A2, 22.02.2001

WO, 99/20275, A1, 29.04.1999

EP, 0 802 186, A1, 22.10.1997

(57) 1 Сполука формули I



де

R¹ представляє арил, як варіант, заміщений гете-
роциклічною групою, або гетероциклічну групу, як
варіант, заміщену арилом, де кожний арил абогетероциклічну групу, як варіант, заміщено одною
або більше з таких груп:C₁₋₆алкіл;C₁₋₆ацил;арил-C₁₋₆алкіл, де алкіл, арил або алкіларил, як
варіант, заміщено одним або більше R^b;

галоген,

-CN та NO₂,-NR^cOR^a;-NR^cCOR^a;-NR^cR^a;-NR^cSO₂R^d;-NR^cCONR^fR^c;-NR^cCSNR^aR^k;-OR^a;-OSO₂R^d;-SO₂R^d;-SOR^d;-SR^c;-SO₂NR^aR^f;-SO₂OR^a;-CONR^cR^a;-OCONR^fR^a;де R^a представляє H, C₁₋₆алкіл, арил або арил-C₁₋₆
алкіл, де алкіл, арил або арил-C₁₋₆алкіл, як варі-
ант, заміщено один або більше разів групою R^b, де
R^b представляє C₁₋₆алкіл, арил, арил-C₁₋₆алкіл,
ціаногрупу, -NR^cR^d, =O, галоген, -OH, -SH, -OC₁₋₄
алкіл, -Оарил, -OC₁₋₄алкіларил, -COR^c, -SR^d, -

(13) C2

(11) 77527

(19) UA

SOR^d або -SO₂R^d, де R^c представляє H, C₁₋₄алкіл, арил, -C₁₋₄алкіларил, а R^d представляє C₁₋₄алкіл, арил, -C₁₋₄алкіларил;

де R^f представляє гідроген, C₁₋₄алкіл, C₁₋₄ацил, арил, -C₁₋₄алкіларил, а R^a визначено вище; та R^k представляє гідроген, C₁₋₄алкіл, арил, -C₁₋₄алкіларил;

групу -(CH₂)_m-T-(CH₂)_n-U-(CH₂)_p- приєднано у позиції 3 або 4 у фенільному кільці, як позначено числами у формулі I, і вона представляє групу, вибрану з одної або більше з наступних: O(CH₂)₂, O(CH₂)₃, NC(O)NR⁴(CH₂)₂, CH₂S(O₂)NR⁵(CH₂)₂, CH₂N(R⁶)C(O)CH₂, (CH₂)₂N(R⁶)C(O)(CH₂)₂, C(O)NR⁷CH₂, C(O)NR⁷(CH₂)₂ та CH₂N(R⁶)C(O)CH₂O;

V представляє O, S, NR⁸, або простий зв'язок;

q дорівнює 1, 2 або 3;

W представляє O, S, N(R⁹)C(O), NR¹⁰ або простий зв'язок;

R² представляє галоген, C₁₋₄алкіл, що, як варіант, заміщено одним або більше атомами флуору, C₁₋₄алкоксил, що, як варіант, заміщено одним або більше атомами флуору, C₁₋₄ацил, арил, арилC₁₋₄алкіл, CN або NO₂;

г дорівнює 0, 1, 2 або 3;

R³ представляє галоген, C₁₋₄алкіл, що, як варіант, заміщено одним або більше атомами флуору, C₁₋₄алкоксил, що, як варіант, заміщено одним або більше атомами флуору, C₁₋₄ацил, арил, арилC₁₋₄алкіл або CN;

s дорівнює 0, 1, 2 або 3; а

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ та R¹⁰ незалежно представляють H, C₁₋₁₀алкіл, арил або арилC₁₋₄алкіл, або коли m дорівнює 0, а T представляє групу N(R⁶)C(O) або групу (R⁵)NS(O₂), тоді R¹ та R⁶, або R¹ та R⁵ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, представляють гетероарил; та її фармацевтично прийнятні солі;

за умови, що

1) коли R¹ представляє феніл, як варіант, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, C₁₋₄алкіл, який, як варіант, заміщено одним або більше атомами флуору, C₁₋₄алкоксил, який, як варіант, заміщено одним або більше атомами флуору;

m дорівнює 1;

T представляє N(R⁶)C(O), де R⁶ представляє C₂₋₈алкіл, який, як варіант, перерваний киснем;

n дорівнює 1;

U відсутня або представляє метилен;

r дорівнює 0;

г дорівнює 0;

V представляє O або S;

q дорівнює 1; а

W представляє простий зв'язок, приєднаний в ортопозиції стосовно карбоксильної групи;

тоді s не дорівнює 0; та

2) коли R¹ представляє феніл, як варіант, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, C₁₋₄алкіл, який, як варіант, заміщено одним або більше атомами флуору, C₁₋₄алкоксил, як варіант, заміщений одним або більше атомами флуору;

m дорівнює 1;

T представляє N(R⁶)C(O), де R⁶ представляє незгалужений C₂₋₇алкіл;

n дорівнює 1;

U представляє O;

r дорівнює 0;

г дорівнює 0 чи 1;

та коли г дорівнює 1, R² приєднано у позиції 3 та представляє OCH₃;

V представляє простий зв'язок;

q дорівнює 2; а

W представляє O або S, приєднані в ортопозиції стосовно карбоксильної групи;

тоді s не дорівнює 0,

а також за умови, що сполукою не є

N-{{β -{4-[2-(5-хлор-2-

метоксибензамідо)етил]феніл}пропіоніл}}-n-

амінобензойна кислота і

N-{{β -{4-[2-(5-хлор-2-

метоксибензамі-

до)етил]феніл}пропіоніл}}антранілова кислота.

2. Сполука за п.1, в якій R¹ представляє феніл, як варіант, заміщений одним або більше замісниками з групи: галоген, гідрокси, C₁₋₄алкіл, який, як варіант, заміщено одним або більше атомами флуору, C₁₋₄алкоксил, як варіант, заміщений одним або більше атомами флуору, бензилокси, C₁₋₄алкілсульфонілоксил, феніл або гетероарил, або R¹ представляє гетероарил, як варіант, заміщений одним або більше замісниками з групи: галоген, C₁₋₄алкіл, який, як варіант, заміщено одним або більше атомами флуору, C₁₋₄алкоксил, як варіант, заміщений одним або більше атомами флуору або феніл, як варіант, заміщений одним або більше замісниками з групи: галоген, C₁₋₄алкіл, який, як варіант, заміщено одним або більше атомами флуору, C₁₋₄алкоксил, як варіант, заміщений одним або більше атомами флуору.

3. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій групу -(CH₂)_m-T-(CH₂)_n-U-(CH₂)_p-приєднано у позиції 4 у фенільному кільці, що позначено числами у формулі I, і розташовано у пароположенні стосовно групи V.

4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій групу -V-(CH₂)_q-W- вибрано з груп: OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂S або CH₂CH₂O.

5. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій група -V-(CH₂)_q-W- представляє групу OCH₂.

6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій група -V-(CH₂)_q-W- приєднана в ортопозиції відносно карбоксильної групи.

7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій R² представляє галоген, C₁₋₄алкіл або C₁₋₄алкоксил, а г дорівнює 0 або 1.

8. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій s дорівнює 0.

9. Сполука за п.1, яку вибрано з однієї або більше груп:

3-{{[(3-{{(1,1'-дифеніл-4-

ілкарбо-ніл)аміно]метил}феніл)аміно]метил}бензойна кислота;

2-{{[4-(2-оксо-2-{{[4-

(трифлуорметил)бензил]аміно}етил)фенокси]метил}бензойна кислота;

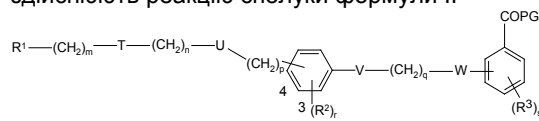
2-{{[(3-[2-[бензил(гексил)аміно]-2-

оксоетил]фенокси)метил]бензойна кислота;

2-{{[(3-(2-оксо-2-{{[4-

(трифлуорметил)бензил]аміно)етил]фенокси]метил]бензойна кислота;
 2-[(4-{3-[[2-(3,4-диметоксифеніл)етил](метил)аміно]-3-оксопропіл}фенокси)метил]-бензойна кислота;
 2-[(4-{2-[(4-метил-2-[4-(трифлуорметил)феніл]-1,3-тіазол-5-іл]карбоніл)аміно]-етил}фенокси)метил]бензойна кислота;
 2-[(4-{2-[(2,4-дифлуорфеніл)аміно]карбоніл)аміно)етил]фенокси}метил]бензойна кислота;
 2-[(4-{2-[(2-метил-5-феніл-3-фурил)аміно]етил}фенокси)метил]бензойна кислота;
 2-[(4-{2-[(бензилсульфоніл)аміно]етил}фенокси)метил]бензойна кислота;
 2-[(4-{2-[(бензил(гексил)аміно]-2-оксоетил]-2-флуорфенокси)метил]бензойна кислота;
 2-[(4-{2-[(бензил(гексил)аміно]-2-оксоетил]-2-метоксифенокси)метил]бензойна кислота;
 2-[(4-{3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-3-оксопропіл}фенокси)метил]бензойна кислота;
 2-[(4-{2-[4-(1H-імідазол-1-іл)фенокси]етил}феноксиметил]бензойна кислота;
 2-[(4-{2-[4-[(метилсульфоніл)окси]фенокси]етил}фенокси)метил]бензойна кислота;
 2-[(3-{2-[4-(бензилокси)фенокси]етил}фенокси)метил]бензойна кислота;
 2-[(3-{2-[4-[(метилсульфоніл)окси]фенокси]етил}фенокси)метил]бензойна кислота;
 2-[(3-{2-[4-гідроксифенокси]етил}фенокси)метил]бензойна кислота;
 2-[(4-{3-[4-(бензилокси)фенокси]пропіл}фенокси)метил]бензойна кислота;
 2-[(4-{3-[4-[(метилсульфоніл)окси]фенокси]пропіл}фенокси)метил]бензойна кислота;
 2-[(4-{3-[4-

гідроксифенокси]пропіл]фенокси}метил]бензойна кислота;
 2-[(4-{3-[[2-(2-етоксифеніл)етил]аміно]-3-оксопропіл}фенокси]метил]бензойна кислота, 2-[(4-{3-[етил(2-піридин-2-ілетил)аміно]-3-оксопропіл}фенокси)метил]бензойна кислота;
 2-[(2-{3-[2-(бензил(гексил)аміно]-2-оксоетокси)феніл]етил}тіо)бензойна кислота;
 2-[(4-{2-[гептил[2-(2-метоксифеніл)етил]аміно]-2-оксоетил}фенокси)метил]бензойна кислота;
 2-[(4-{2-[2-(4-хлорфеніл)етил](гептил)аміно]-2-оксоетил}фенокси)метил]бензойна кислота;
 2-[(4-{2-[гептил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетил}-фенокси)метил]бензойна кислота;
 2-[(4-{2-[етил(2-флуорбензил)аміно]-2-оксоетокси}фенокси)метил]бензойна кислота;
 2-[(4-{2-[етил(2-флуорбензил)аміно]-2-оксоетил}бензил)окси]бензойна кислота;
 2-[(4-{2-[гептил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетил}бензил)окси]бензойна кислота;
 2-{2-[4-{2-[ізобутил[4-(трифлуорметил)бензил]аміно]-2-оксоетокси}феніл]етокси}бензойна кислота та 2-[(4-{2-[2-(4-хлорфеніл)етил](гептил)аміно]-2-оксоетил}бензил)окси]бензойна кислота та їх фармацевтично прийнятні солі.
 10. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з попередніх пунктів у суміші з фармацевтично прийнятними ад'ювантами, розріджувачами та/або носіями.
 11. Спосіб лікування або попередження резистентності до інсуліну, який включає введення сполуки за будь-яким одним з пп.1-9 ссавцю, що цього потребує.
 12. Застосування сполуки за будь-яким одним з пп.1-9 у виробництві медикаменту для лікування резистентності до інсуліну.
 13. Спосіб отримання сполуки формули I, у якому здійснюють реакцію сполуки формули II



в якій R^1 , T, U, V, W, R^2 , R^3 , m, n, p, q, r та s визначено раніше, а PG представляє захисну групу для карбоксильного гідроксилу, із засобом зняття захисту.

14. Сполука формули II, яку описано у п.13.

Представлений винахід стосується деяких нових похідних бензойної кислоти, способів отримання таких сполук, їх корисності у лікуванні клінічних станів, асоційованих з резистентністю до інсуліну, способів їх терапевтичного застосування та фармацевтичних композицій, що їх містять.

Синдром резистентності до інсуліну (CPI), залучаючи цукровий діабет типу 2, який стосується сукупності виявів, залучаючи резистентність до інсуліну з супроводжуючою гіперінсулінемією, можливий цукровий діабет типу 2, артеріальну гіпертензію, центральне (вісцеральне) ожиріння, дисліпідемію, виявлювану як ненормальні рівні

ліпопротеїнів, звичайно охарактеризовані підвищеними концентраціями ЛДНГ (ліпопротеїни дуже низької густини), частинок ЛНГ низької густини та зменшеними концентраціями ЛВГ (ліпопротеїни високої густини) та зменшеним фібринолізмом.

Нещодавнє епідеміологічне дослідження доказало, що особи з резистентністю до інсуліну мають значно збільшений ризик серцево-судинно захворюваності та смертності, особливо потерпаючи від інфаркту міокарду та нападу. При цукровому діабеті типу 2 пов'язані з атеросклерозом стани викликають до 80% усіх смертей.

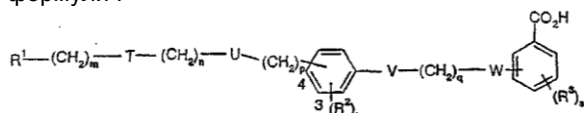
У клінічній медицині відома необхідність у збі-

льшенні чутливості до інсуліну у потерпаючих від СРІ пацієнтів, а тим корекції дисліпідемії, яка, як вважають, викликає прискорений прогрес атеросклерозу. Однак, зараз це не є всесвітньо добре визначеною хворобою.

Сполуки, що є модуляторами активованих пероксизомним проліфератором рецепторів (АППР, для огляду АППР [дивись Т. M. Willson et al, J Med Chem 2000, Vol 43, 527] є ефективними у лікуванні станів, асоційованих з резистентністю до інсуліну.

Несподівано виявлено серію сполук, які є селективними модуляторами АППР α та/або активності АППР γ .

Представлений винахід стосується сполуки формули I



де R^1 представляє арил, як варіант, заміщений гетероциклічною групою, або гетероциклічну групу, як варіант, заміщену арилом, де кожний арил або гетероциклічну групу, як варіант, заміщено одною або більше з таких груп:

- C_{1-6} алкіл;
- C_{1-6} ацил;
- арил- C_{1-6} алкіл, де алкіл, арил, або алкіларил, як варіант, заміщено одним або більше R^b ;
- галоген,
- CN та NO_2 ;
- $-NR^cCOOR^a$;
- $-NR^cCOR^a$;
- $-NR^cR^a$;
- $-NR^cCOR^kR^c$;
- $-NR^cCOR^aR^k$;
- $-OR^a$;
- $-OSO_2R^d$;
- $-SO_2R^d$;
- $-SOR^d$;
- $-SR^c$;
- $-SO_2NR^aR^f$;
- $-SO_2OR^a$;
- $-CONR^cR^a$;
- $-OCONR^fR^a$;

де R^a представляє H, C_{1-6} алкіл, арил або арил- C_{1-6} алкіл, де алкіл, арил або арил- C_{1-6} алкіл, як варіант, заміщено один або більше разів групою R^b , де R^b представляє C_{1-6} алкіл, арил, арил- C_{1-6} алкіл, ціаногрупу, $-NR^cR^d$, $=O$, галоген, $-OH$, $-SH$, $-OC_{1-4}$ алкіл, $-O$ арил, $-OC_{1-4}$ алкіларил, $-COR^c$, $-SR^d$, $-SOR^d$ або $-SO_2R^d$, де R^c представляє H, $-C_{1-4}$ алкіл, арил, $-C_{1-4}$ алкіларил, а R^d представляє C_{1-4} алкіл, арил, C_{1-4} алкіларил;

де R^f представляє гідроген, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} ацил, арил, C_{1-4} алкіларил, а R^a визначено вище; та

R^k представляє гідроген, C_{1-4} алкіл, арил, C_{1-4} алкіларил;

групу $-(CH_2)_m-T-(CH_2)_n-U-(CH_2)_p-$ приєднано у позиції 3 або 4 у фенільному кільці, як позначено числами у формулі I, і вона представляє групу, вибрану з одної або більше з наступних: $O(CH_2)_2$, $O(CH_2)_3$, $NC(O)NR^4(CH_2)_2$, $CH_2S(O)_2NR^5(CH_2)_2$, $CH_2N(R^6)C(O)CH_2$, $(CH_2)_2N(R^6)C(O)(CH_2)_2$, $C(O)NR^7CH_2$, $C(O)NR^7(CH_2)_2$, та $CH_2N(R^6)C(O)CH_2O$;

V представляє O, S, NR^8 , або простий зв'язок; q дорівнює 1, 2 або 3; W представляє O, S, $N(R^9)C(O)$, NR^{10} , або простий зв'язок;

R^2 представляє галоген, C_{1-4} алкіл, що, як варіант, заміщено одним або більше атомами флуору, C_{1-4} алкоксил, що, як варіант, заміщено одним або більше атомами флуору, C_{1-4} ацил, арил, арил- C_{1-4} алкіл, CN або NO_2 ;

г дорівнює 0, 1, 2 або 3;

R^3 представляє галоген, C_{1-4} алкіл, що, як варіант, заміщено одним або більше атомами флуору, C_{1-4} алкоксил, що, як варіант, заміщено одним або більше атомами флуору, C_{1-4} ацил, арил, арил- C_{1-4} алкіл або CN;

s дорівнює 0, 1, 2 або 3; a

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 та R^{10} незалежно представляють H, C_{1-10} алкіл, арил або арил- C_{1-4} алкіл, або коли m дорівнює 0, а T представляє групу $N(R^6)C(O)$ або групу $(R^5)NS(O)_2$, тоді R^1 та R^6 , або R^1 та R^5 разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, представляють гетероарил; та

її фармацевтично прийнятних солей;

за умови, що

1) коли R^1 представляє феніл, як варіант, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, C_{1-4} алкіл, який, як варіант, заміщено одним або більше атомами флуору, C_{1-4} алкоксил, як є, як варіант, заміщено одним або більше атомами флуору;

m дорівнює 1;

T представляє $N(R^6)C(O)$, де R^6 представляє C_{2-8} алкіл, який, як варіант, перерваний киснем;

n дорівнює 1;

U відсутня або представляє метилен;

r дорівнює 0;

г дорівнює 0;

V представляє O або S;

q дорівнює 1; a

W представляє простий зв'язок, приєднаний в ортопозиції стосовно карбоксильної групи;

тоді s не дорівнює 0; та

2) коли R^1 представляє феніл, як варіант, заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, C_{1-4} алкіл, який, як варіант, заміщено одним або більше атомами флуору, C_{1-4} алкоксил, як варіант, заміщений одним або більше атомами флуору;

m дорівнює 1;

T представляє $N(R^6)C(O)$, де R^6 представляє нерозгалужений C_{2-7} алкіл;

n дорівнює 1;

U представляє O;

r дорівнює 0;

г дорівнює 0 чи 1;

та коли г дорівнює 1, R^2 приєднано у позиції 3 та представляє OCH_3 ;

V представляє простий зв'язок;

q дорівнює 2; a

W представляє O або S, приєднані в ортопозиції стосовно карбоксильної групи; тоді s не дорівнює 0.

Приклади C_{1-6} алкілу залучають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізо-бутил, втор-бутил, трет-бутил та лінійні та розгалужені пентил та гексил, а також циклопропіл, циклобутил, циклопен-

тил та циклогексил. Кращими алкілами є метил, етил, пропіл, ізопропіл та трет-бутил.

Якщо не вказано або позначено інше, термін "галоген" означає флуор, хлор, бром або йод, переважно флуор.

Якщо не вказано або позначено інше, термін "арил" означає заміщений або незаміщений феніл або конденсовану кільцеву систему, як-то нафтил.

Якщо не вказано або позначено інше, "гетероциклічною групою" є насичене, частково насичене або ненасичене, моно або дициклічне кільце, що містить 4-12 атомів, з яких принаймні один атом вибрано з нітрогену, сульфуру або оксигену, яке може, якщо не визначено інше, бути зв'язаним через атом карбону або нітрогену, де група $-\text{CH}_2-$ може, як варіант, бути заміщеною $-\text{C}(\text{O})-$, а кільцевий атом сульфуру може бути, як варіант, окисненим з утворенням S-оксидів. Приклади та придатними значеннями гетероциклічної групи є морфоліно, піперидил, піридин, піраніл, піроліл, імідазоліл, тіазоліл, індоліл, хіноліл, ізохіноліл, тієніл, 1,3-бензодіоксоліл, 1,3-діоксоланіл, тіадіазоліл, піперазиніл, ізотіазолідиніл, 1,3,4-триазоліл, тетразоліл, піролідиніл, 2-оксазолідиноніл, 5-ізоксазолоніл, бенз-3-азепініл, 1,4-бензодіоксаніл, тіоморфоліно, піролініл, гомопіперазиніл, 3,5-діоксапіперидиніл, 3-піразолін-5-оніл, тетрагідропіраніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, імідазо[1,2-а]піридил, пірімідил, піра-зиніл, піридазиніл, ізоксазоліл, 4-піридон, 1-ізохінолон, 2-піролідон, 4-тіазолідон, дигідроізохінол-2(1H)-іл, 2,3-дигідро-1,5-бензотіазепін-4(5H)-он. Переважно гетероциклічною групою є піридил, імідазоліл, тіазоліл, хіноліл, тієніл, 1,3-бензодіоксоліл, 1,3-діоксоланіл, ізотіазолідиніл, 1,3,4-триазоліл, тетразоліл, 2-оксазолідиноніл, 5-ізоксазолоніл, бенз-3-азепініл, гідантоїніл, 1,4-бензодіоксаніл, тіоморфоліно, 3-піразолін-5-оніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, імідазо[1,2-а]піридил, пірімідил, піразиніл, та 2,3-дигідро-1,5-бензотіазепін-4(5H)-он.

Подальші значення R^1 , T, U, V, W, R^2 , R^3 , m, n, p, q, r та s у сполуках формули I визначено далі. Зрозуміло, що такі значення можна використовувати з будь-якими з визначень, пунктів формули або втілень, визначених вище або подалі.

Згідно з першим аспектом R^1 представляє феніл, як варіант, заміщений одним або більше з групи: галоген, гідрокси, C_{1-4} алкіл, який, як варіант, заміщено одним або більше атомами флуору, C_{1-4} алкоксил, як варіант, заміщений одним або більше атомами флуору, бензилоксил, C_{1-4} алкілсульфонілоксил, феніл або гетероарил, або R^1 представляє гетероциклічну групу, як варіант, заміщену одним або більше з групи: галоген, C_{1-4} алкіл, який, як варіант, заміщено одним або більше атомами флуору, а C_{1-4} алкоксил, як варіант, заміщений одним або більше атомами флуору, або феніл, як варіант, заміщений одним або більше з групи: галоген, C_{1-4} алкіл, який, як варіант, заміщено одним або більше атомами флуору, C_{1-4} алкоксил, як варіант, заміщений одним або більше атомами флуору. Зокрема, R^1 представляє феніл, фурил, піридил або тіазоліл, кожний з яких, як варіант, заміщено одним або більше з групи: галоген (особливо флуор), C_{1-4} алкіл, трифлуорметил, C_{1-4} алкоксил, метансульфонілоксил, гідрок-

сил, бензилоксил, імідазоліл або феніл.

Згідно з другим аспектом групу $-(\text{CH}_2)_m\text{-T-}(\text{CH}_2)_n\text{-U-}(\text{CH}_2)_p$ приєднано у позиції 4 у фенільному кільці, що позначено числами у формулі I, і розташовано у пара-положенні стосовно групи V.

Згідно з третім аспектом група $-\text{V-}(\text{CH}_2)_q\text{-W-}$ представляє групу, вибрану з одної або більше з наступних: OCH_2 , SCH_2 , NHCH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ або $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$.

Згідно з четвертим аспектом група $-\text{V-}(\text{CH}_2)_q\text{-W-}$ представляє групу OCH_2 .

Згідно з п'ятим аспектом групу $-\text{V-}(\text{CH}_2)_q\text{-W-}$ приєднано в ортопозиції відносно карбоксильної групи.

Згідно з шостим аспектом R^2 представляє галоген, C_{1-4} алкіл або C_{1-4} алкоксил, а r дорівнює 0 або 1.

Згідно з сьомим аспектом s дорівнює 0.

Фахівцям зрозуміло, що деякі сполуки формули I можуть містити оптично активний центр, а відтак можуть існувати, як енантіомери, які можна розділяти, як описано подалі. Очікують, що більша частина, якщо не уся, активності сполук формули I належить одному енантіомеру: S або R енантіомеру або (+) або (-) енантіомеру. Енантіомери, які є більш активними у дослідженнях, які описано подалі, є кращими формами представленого винаходу. Зрозуміло, що представлений винахід стосується усіх сумішей цього активного енантіомеру з іншим енантіомером, наприклад, рацемічної суміші.

Активні енантіомери можна виділяти розділенням рацемату, наприклад, фракційною кристалізацією, розділенням або ВЕРХ. Діастереомери можна виділяти розділенням ізомерних сумішей, наприклад, фракційною кристалізацією, ВЕРХ на хіральній колонці (наприклад, Chiralpak™ AD 250x50). Альтернативно активні енантіомери можна отримувати хіральним синтезом з хіральних вихідних матеріалів в умовах, які не викликають рацемізації або епімеризації, або дериватизацією хіральним реагентом.

Проліки сполук формули I також утворюють частину представленого винаходу. Термін "проліки", який використано у цьому описі залучає похідні карбоксильної групи, які перетворюються у ссавці, особливо людині, у карбоксильну групу або її сіль або кон'югат. Зрозуміло, що без звернення до теорії, вважають, що більша частина активності, асоційована з проліками, обумовлена активністю сполуки формули I, в яку перетворюються проліки. Проліки можна отримати звичайними способами, доступними фахівцям. Різноманітні проліки на основі карбоксигрупи відомі у рівні техніки, приклади похідних таких проліків дивись:

a) Design Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) та Methods in Enzymology. 42: 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen та H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p.113-191 (1991);

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8: 1-38 (1992);

d) H. Bundgaard, et al., Journal of

Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); та

е) N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32: 692 (1984).

Вищенаведені документи а-е уведені як посилення.

Сполуки формули I мають активність, як медикаменти. Зокрема, сполуки формули I є селективними агоністами АППР α або АППР γ , особливо of АППР α або є агоністами АППР α та АППР γ . Термін агоністи, який використано тут, залучає часткові агоністи.

Представлений винахід стосується одної або більше сполук, вибраних з групи:

3-[[3-[[1,1'-дифеніл-4-ілкарбоніл]аміно]метил]феніл]аміно]метил]бензойна кислота;

2-[[4-(2-оксо-2-[[4-(трифлуорметил)бензил]аміно]етил)фенокси]метил]бензойна кислота;

2-[[3-{2-[[бензил(гексил)аміно]-2-оксоетил]фенокси]метил]бензойна кислота;

2-[[3-(2-оксо-2-[[4-(трифлуорметил)бензил]аміно]етил)фенокси]метил]бензойна кислота;

2-[[4-{3-[[2-(3,4-диметоксифеніл)етил](метил)аміно]-3-оксопропіл]фенокси]метил]бензойна кислота;

2-[[4-{2-[[4-метил-2-[[4-(трифлуорметил)феніл]-1,3-тіазол-5-іл]карбоніл]аміно]-етил]фенокси]метил]бензойна кислота;

2-[[4-{2-[[2-(2,4-дифлуорфеніл)аміно]карбоніл]аміно]етил]фенокси]метил]бензойна кислота;

2-[[4-{2-[[2-метил-5-феніл-3-фууроїл]аміно]етил]фенокси]метил]бензойна кислота;

2-[[4-{2-[[бензилсульфоніл]аміно]етил]фенокси]метил]бензойна кислота;

2-[[4-{2-[[бензил(гексил)аміно]-2-оксоетил]-2-флуорфенокси]метил]бензойна кислота;

2-[[4-{2-[[бензил(гексил)аміно]-2-оксоетил]-2-метоксифенокси]метил]бензойна кислота;

2-[[4-{3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-3-оксопропіл]фенокси]метил]бензойна кислота;

2-[[4-{2-[[4-(1H-імідазол-1-іл)фенокси]етил]-феноксиметил]бензойна кислота;

2-[[4-(2-[[4-((метилсульфоніл)окси]фенокси)етил]фенокси]метил]бензойна кислота;

2-[[3-{2-[[4-(бензилок-си)фенокси]етил]фенокси]метил]бензойна кислота;

2-[[3-(2-[[4-((метилсульфоніл)окси]фенокси)етил]фенокси]метил]бензойна кислота;

2-[[3-{2-[[4-гідроксифенокси]етил]фенокси]метил]бензойна

кислота;

2-[[4-{3-[[4-(бензилок-си)фенокси]пропіл]фенокси]метил]бензойна кислота;

2-[[4-{3-[[4-((метилсульфоніл)окси]фенокси)пропіл]фенокси]метил]бензойна кислота;

2-[[4-{3-[[4-гідроксифенокси]пропіл]фенокси]метил]бензойна кислота;

2-[[4-{3-[[2-(2-етоксифеніл)етил]аміно]-3-оксопропіл]фенокси]метил]бензойна кислота;

2-[[4-{3-[[етил(2-піридин-2-ілетил)аміно]-3-оксопропіл]фенокси]метил]бензойна кислота;

2-[[2-{3-[[2-[[бензил(гексил)аміно]-2-оксоетокси]феніл]етил]тіо]бензойна кислота;

2-[[4-(2-{гептил[2-(2-метоксифеніл)етил]аміно]-2-оксоетил]фенокси]метил]бензойна кислота;

2-[[4-(2-[[2-(4-хлорфеніл)етил](гептил)аміно]-2-оксоетил]фенокси]метил]бензойна кислота;

2-[[4-(2-[[гептил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетил]-фенокси]метил]бензойна кислота;

2-[[4-{2-[[етил(2-флуорбензил)аміно]-2-оксоетокси]фенокси]метил]бензойна кислота;

2-[[4-(2-[[етил(2-флуорбензил)аміно]-2-оксоетил]бензил)окси]бензойна кислота;

2-[[4-(2-[[гептил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетил]бензил)окси]бензойна кислота;

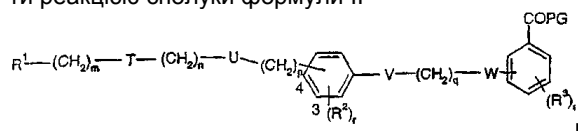
2-2-[[4-(2-{ізобутил[4-(трифлуорметил)бензил]аміно]-2-оксоетокси]феніл]етокси]-бензойна кислота; та

2-[[4-{2-[[2-(4-хлорфеніл)етил](гептил)аміно]-2-оксоетил]бензил)окси]бензойна кислота та їх фармацевтично прийнятні солі.

Також зрозуміло, що деякі сполуки представленого винаходу можуть бути сольватованими, а також несольватованими. Зрозуміло, що представлений винахід стосується усіх таких сольватів. Деякі сполуки представленого винаходу можуть бути таутомерами. Зрозуміло, що представлений винахід стосується усіх таких таутомерів.

Способи отримання

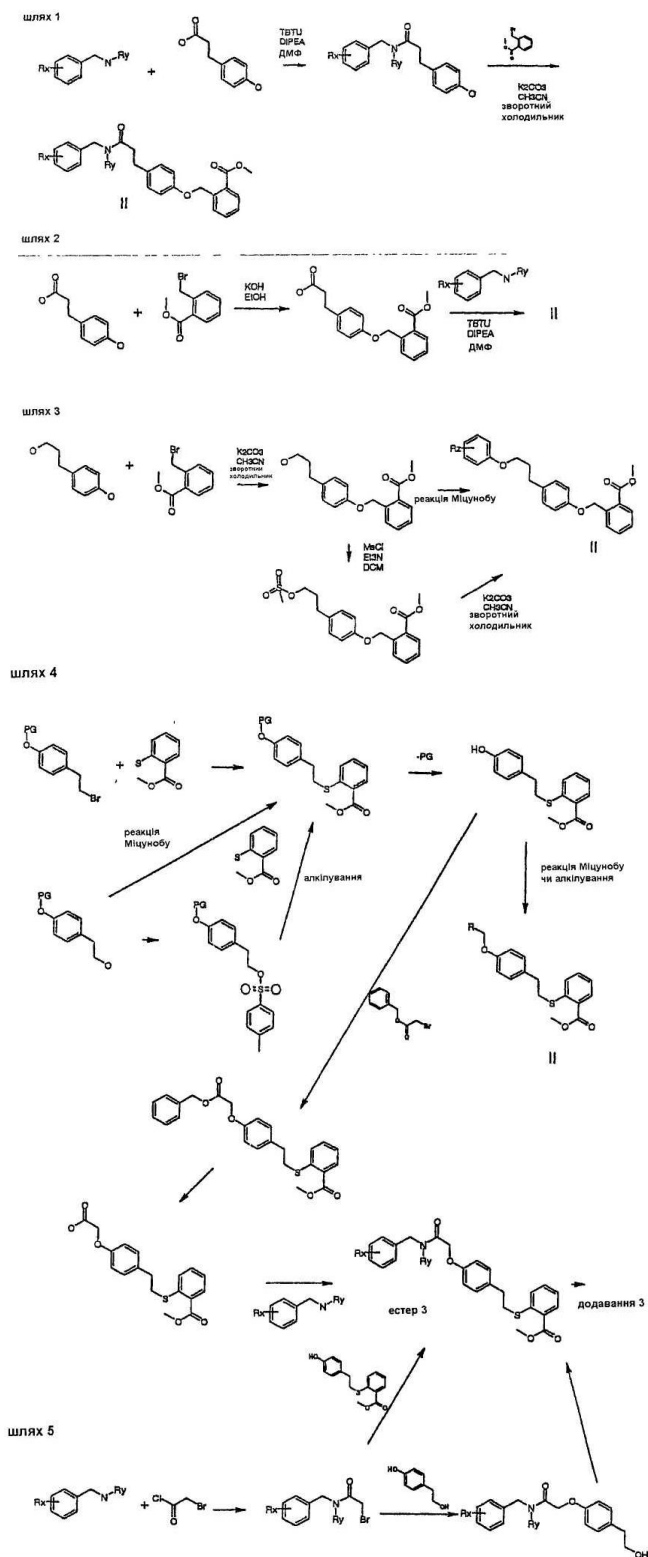
Сполуки винаходу можна отримати, як вказано нижче. Однак, винахід не обмежено цими способами, сполуки можна також отримати, як описано для структурно споріднених сполук у сучасному рівні техніки. Реакції можна проводити стандартними способами або, як описано в експериментальному розділі. Сполуки формули I можна отримати реакцією сполуки формули II



в якій R¹, T, U, V, W, R², R³, m, n, p, q, r та s визначено раніше, а PG представляє захисну групу для карбоксильного гідроксилу, як описано у довіднику "Protective Group in Organic Synthesis", 2 Edition (1991) by Greene та Wuts, із засобом зняття захисту. Захисною групою може також бути смола, як-то смола Ванга або 2-хлортритилхлоридна смола. Захисні групи можна видаляти способами, які добре відомі фахівцям. Одною такою є захисна

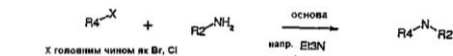
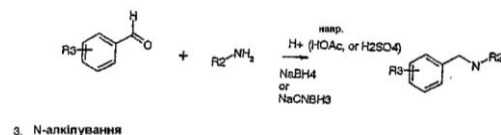
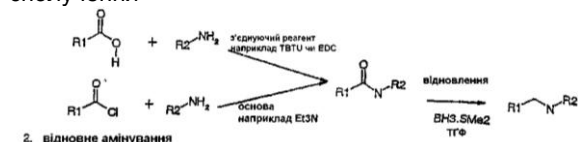
група, де PG представляє C_{1-6} алкоксил або арилалкоксил, наприклад, бензилоксил, так що CORG представляє естер. Такі естери можуть реагувати з гідролізувальним засобом, наприклад, літій гідроксидом, у присутності розчинника, наприклад, суміш ТГФ та води, або калій гідроксидом у C_{1-3} спирті, наприклад, метанолі, при температурі у межах 0-200°C, або мікрохвильовим опроміненням, з утворенням сполуки формули I. Сполуки

формули II можна отримати шляхами 1-5. Фахівцям ясно, що способи, аналогічні шляхам 1-5 можна використовувати для отримання інтермедіатів сполук формули I, в якій R^1 є гетероциклічна група. Також аналогічно шляхи 1-5 можна використовувати для отримання сполук формули I в якій атом оксигену у зв'язувальних ланцюгах заміщено S або NR.



Вихідні аміни можна отримати, [як описано Ralph N Salvatore et al Tetrahedron, 57, 7785-7811, 2001] чи нижченаведеними способами.

1. Утворення амідів, далі відновлення, реагент сполучення



Сполуки формули II, можна вважати, є новими та заявлені тут, як корисні інтермедіати при отриманні сполук формули I.

Сполуки винаходу можна виділяти з їх реакційної суміші, застосовуючи звичайні способи.

Фахівцям зрозуміло, що для отримання сполуки винаходу альтернативним, а у деяких випадках, більш зручним способом, вищезазначені конкретні етапи способу можна здійснювати у різній послідовності, та/або конкретні реакції можна здійснювати на різних етапах загального шляху (тобто хімічні трансформації можна здійснювати з інтермедіатами, відмінними від асоційованих з вищенаведеними конкретними реакціями).

У будь-якому з попередніх способів отримання, де необхідно, гідрокси, аміно або інші реакційні групи можна захистити, застосовуючи захисну групу R^p, яку [описано у довіднику "Protective Group in Organic Synthesis", 2 Edition (1991) by Greene та Wuts]. Захисною групою може також бути смола, як-то смола Ванга або 2-хлортритилхлоридна смола. Захист та зняття захисту з функціональних груп можна здійснювати до або після будь-якого з реакційних етапів, описаних вище. Захисні групи можна видаляти способами, які добре відомі фахівцям.

Вираз "інертний розчинник" стосується розчинника, як не реагує з вихідними матеріалами, реактивами, інтермедіатами або продуктами способом, який шкідливо впливає на вихід потрібного продукту.

Фармацевтичні препарати

Сполуки винаходу звичайно застосовуватимуть перорально, парентерально, внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно або іншими придатними для ін'єкції шляхами, букально, ректально, вагінально, трансдермально та/або назально, та/або інгаляціями, у формі фармацевтичних препаратів, що містять активний інгредієнт як вільну кислоту або фармацевтично прийнятну сіль у фармацевтично прийнятній дозованій формі. Залежно від розладу та пацієнта, якого лікують, та шляху застосування, композиції можна застосовувати у різних дозах.

Придатні добові дози сполук винаходу у терапевтичному лікуванні людей є приблизно 0,0001-100мг/кг маси тіла, переважно 0,001-10мг/кг маси

тіла.

Пероральні композиції є кращими, особливо таблетки або капсули, які можна формувати способами, відомими фахівцям для забезпечення дози активної сполуки у межах 0,5мг до 500мг, наприклад, 1мг, 3мг, 5мг, 10мг, 25мг, 50мг, 100мг та 250мг.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано фармацевтичну композицію, що містить будь-яку сполуку винаходу, або її фармацевтично прийнятну сіль, у суміші з фармацевтично прийнятними ад'ювантами, розріджувачами та/або носіями.

Фармакологічні властивості

Представлені сполуки формули (I) є корисними для профілактики та/або лікування клінічних станів, асоційованих з притаманною чи індукованою зменшеною чутливістю до інсуліну (резистентністю до інсуліну) та асоційованими розладами метаболізму (також відомими, як метаболічний синдром). Ці клінічні стани залучають, але без обмеження, загальне ожиріння, абдомінальне ожиріння, артеріальну гіпертензію, гіперінсулінемію, гіперглікемію, діабет типу 2 та дисліпідемію, що характеристично проявляються резистентністю до інсуліну. Ця дисліпідемія, також відома, як атерогенічний профіль ліпопротеїну, охарактеризована помірно підвищеними неестерифікованими жирними кислотами, підвищеними збагаченими тригліцеридами частинками ліпопротеїну дуже низької густини (ЛДНГ), високими рівнями Аро В, низькими рівнями ліпопротеїну високої густини (ЛВГ), асоційованими з низькими рівнями частинки ароAI та високими рівнями Аро В у присутності невеликих, щільних частинок ліпопротеїнів низької густини (ЛНГ), фенотипу В.

Сполуки представленого винаходу, як очікують, є корисними у лікуванні пацієнтів з комбінованими або змішаними гіперліпідеміями або різноманітними ступенями гіпертригліцеридемії та післяобідньої дисліпідемії з іншими виявами метаболічного синдрому або без них.

Лікування представленими сполуками, як очікують, знижуватиме серцево-судинну захворюваність та смертність, асоційовані з атеросклерозом внаслідок їх антидисліпідемічних, а також антизапальних властивостей. Стани серцево-судинних хвороб залучають макро-ангіопатії різноманітних внутрішніх органів, що спричиняють інфаркт міокарду, застійну серцеву недостатність, цереброваскулярну хворобу та периферійну артеріальну недостатність нижніх кінцівок. Внаслідок їх ефекту сенсibiliзування стосовно інсуліну сполуки формули I, як очікують, також попереджуватимуть та затримуватимуть розвиток діабету типу 2 від метаболічного синдрому та діабету вагітних. Відтак розвиток довготермінових ускладнень, асоційованих з хронічною гіперглікемією при цукровому діабеті, як-то мікро-ангіопатії, що спричиняють хворобу нирок, пошкодження сітчатки та, як очікують, затримуватимуть хворобу периферійних судин нижніх кінцівок. Крім того сполуки можуть бути корисними у лікуванні різноманітних станів поза серцево-судинною системою, асоційованих або ні з резистентністю до інсуліну, типу синдрому полікі-

стозного яєчника, ожиріння, раку та станів запальної хвороби, залучаючи нейродегенеративні розлади, як-то помірні когнитивні порушення, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона та розсіяний склероз.

Сполуки представленого винаходу, як очікують, є корисними у регулюванні рівнів глюкози у потерпаючих від діабету типу 2 пацієнтів.

Представлений винахід стосується способу лікування або попередження дисліпідемій, синдрому резистентності до інсуліну та/або розладів метаболізму (які визначено вище), що залучає застосування сполуки формули I до ссавця (особливо людини), що цього потребує.

Представлений винахід стосується способу лікування або попередження діабету типу 2, що залучає застосування ефективної кількості сполуки формули I до ссавця (особливо людини), що цього потребує.

Згідно з наступним аспектом представлений винахід стосується застосування сполуки формули I, як медикаменту.

Згідно з наступним аспектом представлений винахід стосується застосування сполуки формули I у виробництві медикаменту для лікування резистентності до інсуліну та/або розладів метаболізму.

Комбінаційна терапія

Сполуки винаходу можна комбінувати з іншим терапевтичним засобом, що є корисним у лікуванні розладів, асоційованих з розвитком та прогресом атеросклерозу, як-то гіпертензії, гіперліпідемії, дисліпідемії, діабету та ожиріння. Сполуки винаходу можна комбінувати з іншим терапевтичним засобом, що зменшує співвідношення ЛНГ:ЛВГ або засобом, що викликає зменшення циркуляційних рівнів ЛНГ-холестерину. У пацієнтів з цукровим діабетом сполуки винаходу можна також комбінувати з терапевтичними засобами, використовуваними для лікування ускладнень, споріднених з мікро-ангіопатіями.

Сполуки винаходу можна використовувати поруч з іншими терапіями для лікування метаболічного синдрому або діабету типу 2 та асоційованих з ними ускладнень, що залучають бігуанідні ліки, наприклад, метформін, фенформін та буформін, інсулін (синтетичні аналоги інсуліну, амелін) та пероральні антигіпергліцемічні засоби (які поділяють на регулятори глюкози з їжі та інгібітори альфа-глюкозтдази). Прикладом інгібітору альфа-глюкозтдази є акарбоз або воглібоз або міглітол. Прикладом регулятору глюкози з їжі є репаглінід або натеглінід.

Згідно з іншим аспектом винаходу, сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, сольват такої солі або її проліки, можна застосовувати в асоціації з іншим АППР-модулювальним засобом. АППР-модулювальні засоби залучають, але без обмеження агоніст АППР-альфа та/або гама та /або дельта, або його фармацевтично прийнятні солі, сольвати, сольвати таких солей або проліки. Придатні агоністи АППР альфа та/або гама, їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, сольвати таких солей або проліків, відомі у рівні техніки. Вони залучають сполуки, [описані у WO 01/12187, WO 01/12612, WO 99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO

98/57941, WO 01/40170, J Med Chem, 1996,39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634 (зокрема, сполуки, описані у патентній заявці на стор.634) та J Med Chem, 2000, 43, 527], що уведені як посилання. Особливо агоніст АППР альфа та/або гама стосується BMS 298585, клофібрату, фенофібрату, безафібрату, гемфіброзилу та ципрофібрату; GW9578, піоглітазону, розиглітазону, ривоглітазону, балаглітазону, KRP-297, JTT-501, SB 213068, GW1929, GW 7845, GW 0207, L-796449, L-165041 та GW 2433. Особливо агоніст АППР альфа та/або гама стосується (S)-2-етокси-3-[4-(2-{4-метансульфонілокси-феніл}етокси)феніл]пропанової кислоти та її фармацевтично прийнятних солей.

На додаток комбінацію винаходу можна використовувати у сполученні з сульфонілсечовиною, як-то глімепірид, глібенкламід (глімідин), гліклазид, гліпизид, гліхідон, хлорпропамід, толбутамід, ацетогексамід, глісопірамід, карбутамід, глібонурід, глізоксепід, глібутіазол, глібузол, глігексамід, глімідин, гліпінамід, фенбутамід, толциламід та толзамід. Переважно сульфонілсечовиною є глімепірид або глібенкламід (глімідин). Більше переважно сульфонілсечовиною є глімепірид. Відтак представлений винахід стосується застосування сполуки представленого винаходу у сполученні з одним, двома або більше існуючими терапіями, описаними у цьому розділі. Дози інших існуючих терапій для лікування діабету типу 2 та асоційованих з ними ускладнень відомі фахівцям та затверджені для застосування регуляторними органами, наприклад, FDA та можуть бути знайденими у Orange Book, опублікованою FDA Альтернативно менші дози можна використовувати, як результат корисності завдяки комбінації. Представлений винахід також стосується сполук представленого винаходу у комбінації із засобом зниження холестерину. Засоби зниження холестерину стосовно цієї заявки залучають, але без обмеження, інгібітори редуктази HMG-CoA (3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент редуктази А). Відповідно інгібітором редуктази HMG-CoA є статин, вибраний з групи, що складається з аторвастатину, бервастатину, церивастатину, далвастатину, флувастатину, ітавастатину, ловастатину, мевастатину, нікостатину, нівастатину, правастатину та симвастатину, або їх фармацевтично прийнятної солі, особливо натрію або кальцію, або сольвату, або сольвату такої солі. Особливим статином є аторвастатин, або його фармацевтично прийнятні сіль, сольват, сольват такої солі або проліки. Ще більше особливим статином є сіль аторвастатину і кальцію. Особливо кращим статином є, однак, сполука з хімічною назвою (E)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)-аміно]-піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енова кислота, [також відома як (E)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[N-метил-N-(метилсульфоніл)-аміно]-піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енова кислота] або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, або сольват такої солі. Сполуку (E)-7-[4-(4-флуорфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)-аміно]-піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-енова кислота та її солі кальцію

та натрію розкрито [у Європейській патентній заявці, публікація №EP-A-0521471, та у Bioorganic та Medicinal Chemistry, (1997), 5(2), 437-444]. Цей останній статин є зараз відомим під загальною назвою розувастатин.

У представлений заявці термін "засіб зниження холестерину" також залучає хімічні модифікації інгібіторів HMG-CoA-редуктази, як-то естери, проліки та метаболіти, активні або неактивні.

Представлений винахід також стосується сполук представленого винаходу у комбінації з комплексотвірною сполукою жовчної кислоти, наприклад, холестеринол або холестирамін або холестагель.

Представлений винахід також стосується сполуки представленого винаходу у комбінації з інгібітором транспортної системи клубово-кишкових жовчних кислот (інгібітор ТКЖЖК).

Придатні сполуки, що виявляють інгібіторну активність стосовно ТКЖЖК, описано, [дивись, наприклад, сполуки, описані у WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 94/24087, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/07749, WO 98/38182, WO 98/40375, WO 98/56757, WO 99/32478, WO 99/35135, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/20392, WO 00/20393, WO 00/20410, WO 00/20437, WO 01/34570, WO 00/35889, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 01/68637, WO 01/68096, WO 02/08211, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, DB 19825804, JP 10072371, US 5070103, EP 251 315, EP 417 725, EP 489 423, EP 549 967, EP 573 848, EP 624 593, EP 624 594, EP 624 595, EP 869 121, EP 864 582, та EP 1 070 703], зміст цих патентних заявок, особливо сполук, описаних у п.1 та названих прикладах, уведено як посилання.

Особливими класами інгібіторів ТКЖЖК, придатних для застосування згідно з представленим винаходом, є бензотіазепіни та сполуки, описані у формулах винаходів, особливо [п.1 WO 00/01687, WO 96/08484 та WO 97/33882], що уведено як посилання. Іншими придатними класами інгібіторів ТКЖЖК є 1,2-бензотіазепіни, 1,4-бензотіазепіни та 1,5-бензотіазепіни. Наступним придатним класом інгібіторів ТКЖЖК є 1,2,5-бензотіадіазепіни.

Одною особливою придатною сполукою, що виявляє інгібіторну активність стосовно ТКЖЖК є (3R,5R)-3-бутил-3-етил-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,4-бензотіазепін-8-іл (3-D-глюкопіранозидуронова кислота [EP 864 582]. Інші придатні інгібітори ТКЖЖК залучають один з групи:

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-1'-феніл-1'-[N'-(карбоксиметил)карбамоїл]метил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(карбоксиметил)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-1'-феніл-1'-[N'-(2-сульфоетил)карбамоїл]метил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-фент-7-метилтіо-8-(N-((R)-1'-феніл-1'-[N'-(2-сульфоетил)карбамоїл]метил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-сульфоетил)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-сульфоетил)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-карбоксиметил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-карбоксиметил)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(5-карбоксипентил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-карбоксиметил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-сульфоетил)карбамоїл]-2-флуорбензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(R)-(2-гідрокси-1-карбоксиметил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(^-(2-гідрокси-1-карбоксиметил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(R)-1-[N''-(R)-(2-гідрокси-1-карбоксиметил)карбамоїл]-2-гідроксипентил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-фент-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(R)-(карбоксиметил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(R)-((етокси)(метил)фосфорилметил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3-бутил-3-етил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(R)-{2-[(гідрокси)(метил)фосфорил]етил}карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

аміолметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-метилтіо-1-карбоксіе-тил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-фент-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-[(метил)(етил)фосфорил]етил)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-[(метил)(гідрокси)фосфорил]етил)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-(2-метилсульфініл-1-карбоксіе-тил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метокси-8-(N-((R)-α-[N'-(2-сульфоетил)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N'-1-карбоксі-2-метилтіо-етил)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-карбоксі-2-(R)-гідроксипропіл)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-карбоксі-2-метилпропіл)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-фент-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-карбоксібугіл)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-карбоксіпро-піл)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-фент-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-карбоксіе-тил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-фент-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N-((5)-1-карбоксі-2-(R)-гідроксипро-піл)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N-(2-сульфоетил)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-

(N-((R)-α-[N-((S)-1-карбоксіетил)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N-((R)-1-карбоксі-2-метилтіо-етил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-[N-((S)-2-гідрокси-1-карбоксіе-тил)карбамоїл]пропіл)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-карбоксі-2-метилпро-піл)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-карбоксіпропіл)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-Діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-[N-((R,S)-α-[N-[1-(R)-2-(S)-1-гідрокси-1-(3,4-дигідроксифеніл)проп-2-іл]карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси]-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)карбамоїл]-4-гідроксибензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін; та

1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-α-[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-пентагідроксигек-сил)карбамоїл]бензил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,5-бензотіадіазепін;

або його фармацевтично прийнятну сіль, сольват, сольват такої солі або проліки.

Згідно з додатковим аспектом представленого винаходу запропоновано комбінаційне лікування, що залучає застосування ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків, як варіант, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм, з одночасним, послідовним або окремим застосуванням одного або більше з наступних засобів, вибраних з групи

інгібітор БПХЕ (білок переносу холестерилового естеру), наприклад, [описаний у WO 00/38725 стор.7 стр.22 - стор.10, стр.17], що уведено як посилення;

антагоніст поглинання холестерину, наприклад, азетидинони, як-то SCH 58235 та [описані у US 5 767 115], які уведені як посилення;

інгібітор БМП (білок мікосомального переносу), наприклад, [описаний у Science, 282, 751-54, 1998], що уведено як посилення;

похідне нікотинової кислоти, залучаючи продукти з уповільненим вивільненням та комбінації, наприклад, нікотинову кислоту (ніацин), аципімокс та ніцеритрол;

фітостерина сполука, наприклад, етаноли; пробукол;

сполука проти ожиріння, наприклад, орлістат

[EP 129,748] та сибутрамін [GB 2 184 122 та US 4 929 629]; омега-3 жирна кислота, наприклад, Омасор[™];

антигіпертензивна сполука, наприклад, інгібітор ангіотензин-конвертувального ферменту (АКФ), антагоніст рецептору ангіотензину II, адренергічний блокатор, альфа адренергічний блокатор, бета адренергічний блокатор, наприклад, метопролол, змішаний альфа/бета адренергічний блокатор, адренергічний стимулятор, блокатор каналу кальцію, блокатор АТ-1, салуретик, діуретик або судинорозширювач;

антагоніст або інверсивний агоніст CB1, наприклад, який [описано у WO 01/70700 та EP 65635];

аспірин;

антагоніст меланін-концентруючого гормону (МКГ); інгібітор PDK, або

модулятори ядерних рецепторів, наприклад, LXR, FXR, RXR, та ROR-альфа; або

їх фармацевтично прийнятні солей, сольватів, сольватів таких солей або проліків, як варіант, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм, до теплокровної тварини, як-то людини, що потребує такого терапевтичного лікування.

Особливі інгібітори АКФ або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, сольвати таких солей або проліки, залучаючи активні метаболіти, які можна використовувати у комбінації зі сполукою формули I, залучають, але без обмеження, такі сполуки: алацеприл, алатриоприл, алтіоприл кальцію, анковенін, беназеприл, беназеприл гідрохлорид, беназеприлат, бензоїлкаптоприл, каптоприл, каптоприл-цистеїн, каптоприл-глутатіон, церанаприл, цераноприл, церонаприл, цилазаприл, цилазаприлат, делаприл, делаприл-діацид, еналаприл, еналаприлат, енаприл, епікаптоприл, фороксимітин, фосфеноприл, фосеноприл, фосеноприл натрій, фосиноприл, фосиноприл натрій, фосиноприлат, фосиноприлова кислота, глікоприл, геморфін-4, ідраприл, імідаприл, індолаприл, індолаприлат, лібензаприл, лізіноприл, ліціумін А, ліціумін В, міксанприл, моексирил, моексиприлат, мовелітиприл, мурацеїн А, мурацеїн В, мурацеїн С, пентоприл, периндоприл, періадоприлат, півалоприл, півоприл, хінаприл, хінаприл гідрохлорид, хінаприлат, раміприл, раміприлат, спіраприл, спіраприл гідрохлорид, спіраприлат, спіроприл, спіроприл гідрохлорид, темокаприл, темокаприл гідрохлорид, тепротид, трандолаприл, трандолаприлат, утибаприл, забіциприл, забіциприлат, зофеноприл та зофеноприлат. Кращими інгібіторами АКФ для застосування згідно з представленим винаходом є раміприл, раміприлат, лізіноприл, еналаприл та еналаприлат. Ще кращими АКФ інгібіторами для застосування згідно з представленим винаходом є раміприл та раміприлат.

Кращі антагоністи ангіотензину II, їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, сольвати таких солей або проліки для застосування у комбінації зі сполукою формули I залучають, але без обмеження, сполуки: кандесартан, кандесартан цилексетил, лосартан, валсартан, ірбесартан, тасосартан, селмісартан та епроартан. Особливо кращими

антагоністами ангіотензину II або їх фармацевтично прийнятними похідними для застосування згідно з представленим винаходом є кандесартан та кандесартан цилексетил.

Відтак згідно з додатковою особливістю винаходу, запропоновано спосіб лікування діабету типу 2 та асоційованих з ним ускладнень у теплокровних тварин, як-то людини, що потребують такого терапевтичного лікування, який залучає застосування до вказаної тварини ефективної кількості сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків при одночасному, послідовному або окремому застосуванні з ефективною кількістю одної іншої сполуки, описаної тут, або фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків.

Відтак згідно з додатковою особливістю винаходу, запропоновано спосіб лікування гіперліпідемічних станів у теплокровних тварин, як-то людини, що потребує такого терапевтичного лікування, як залучає застосування до вказаної тварини ефективної кількості сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків при одночасному, послідовному або окремому застосуванні з ефективною кількістю одної іншої сполуки, описаної тут, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано фармацевтичну композицію, як містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, сольват такої солі або проліки, та одну іншу сполуку, описану тут, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, сольват такої солі або проліки, в асоціації з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Згідно з наступним аспектом представленого винаходу запропоновано комплект, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, сольват такої солі або проліки, та одну іншу сполуку, описану тут, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, сольват такої солі або проліки.

Згідно з наступним аспектом представленого винаходу запропоновано комплект, що містить:

а) сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, сольват такої солі або проліки, у першій одиничній дозованій формі,

б) одну іншу сполуку, описану тут, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, сольват такої солі або проліки, у другій одиничній дозованій формі, та

с) контейнер, що містить вказані першу та другу дозовані форми.

Згідно з наступним аспектом представленого винаходу запропоновано комплект, що містить:

а) сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, сольват такої солі або проліки, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм, у першій одиничній дозованій формі,

б) одної іншої сполуки, описаної тут, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків, у другій одиничній дозованій формі, та

с) контейнер, що містить вказані першу та другу дозовані форми.

Згідно з іншою особливістю винаходу запропоновано застосування сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків, та одної з інших сполук, описаних тут, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків, у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні метаболічного синдрому або діабету типу 2 та асоційованих з ними ускладнень у теплокровних тварин, як-то людини.

Згідно з іншою особливістю винаходу запропоновано застосування сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків, та одної з інших сполук, описаних тут, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків, у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні гіперліпідемічних станів у теплокровних тварин, як-то людини.

Згідно з наступним аспектом представленого винаходу запропоновано комбінаційне лікування, що залучає застосування ефективної кількості сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків, як варіант, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм, з одночасним, послідовним або окремим застосуванням ефективної кількості одної з інших сполук, описаних тут, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату такої солі або проліків, як варіант, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм до теплокровної тварини, як-то людини, що потребує такого терапевтичного лікування.

Робочі приклади

^1H ЯМР та ^{13}C ЯМР Виміри здійснюють на спектрометрах Varian Mercury 300 або Varian UNITY plus 400, 500 або 600, працюючи при частотах ^1H 300, 400, 500 та 600 МГц, відповідно, та при частотах ^{13}C 75, 100, 125 та 150 МГц, відповідно. Виміри роблять на дельта-шкалі (б).

Якщо не вказано інше, хімічні зсуви представлено умлн. $^{-1}$ з розчинником як внутрішнім стандартом.

Скорочення

CPI синдром резистентності до інсуліну
ТШХ тонко-шарова хроматографія
НОВТ 1-гідроксибензотриазол-гідрат
DIB АН діізобутилалюміній гідрид
DMCO диметилсульфоксид
EtOAc етилацетат
DMF N,N-диметилформамід
ТГФ тетрагідрофуран
ВЕРХ високоефективна рідинна хроматографія
MeCN ацетонітрил
ТФОК трифлуороцтова кислота
Pd/C паладій на вугіллі
HATU O-(7-агабензотриазоліл-1-іл)-N,N,N'-тетраметилуроній гексафлуорфосфат
ДХМ дихлорметан
TBTU O-(бензотриазол-1-т)-N,N,N',N'-тетраметилуроній тетрафлуорборат
DIPEA N,N-діізопропілетиламін
DMAP 4-диметиламінопіридин

Трисамін Трис(гідроксиметил)амінометан
ISOLUTE® FLASH Si - колонка з оксидом силіцію, придатним для хроматографії

Борогідрид на полімерній підкладці - борогідрид на Amberlite IRA-400 від Aldrich

PX-MC рідинна хроматографія - мас-спектроскопія

t триплет

s синглет

d дублет

q кватет

qvint квінтет

m мультиплет

br широкий

bs широкий синглет

dm дублет мультиплету

bt широкий триплет

dd дублет дублетів

Приклад 1

a) трет-бутил 3-{[(1,1'-дифеніл-4-ілкарбоніл)аміно]метил}феніл карбамід

Дифеніл-4-карбонову кислоту (981 мг, 4,949 ммоль) та 3-(амінометил)-1-N-бос-анілін (1,0 г, 4,499 ммоль) змішують у ДМФ (10 мл). При перемішуванні додають бензотриазол-1-ілокситри-піролідинофосфоній гексафлуорфосфат (2,343 г, 4,504 ммоль) та тоді додають N,N-діізопропілетиламін (1,164 г, 9,007 ммоль). Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Воду та етилацетат додають. Органічну фазу промивають водою, натрій гідрокарбонатом (насичен.) та водою (x2) і сушать магній сульфатом. Розчинник видаляють. Діетиловий етер додають у залишок. Твердий продукт фільтрують, промивають трохи діетиловим етером та сушать, отримують 1,44 г продукту. Фільтрат випарюють досуха. ДХМ додають до залишку. Фільтрування дає ще 0,12 г твердого продукту. Усього отримують 1,56 г потрібного продукту, вихід 86%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,61 (s, 9H), 4,66 (d, 2H), 6,43 (s, br, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,38-7,50 (m, 4H), 7,61-7,64 (m, 2H), 7,67 (d, 2H) та 7,88 (2H).

b) N-(3-Амінобензил)-1,1'-дифеніл-4-карбоксамід

c) 3-{[(3-{[(1,1'-Дифеніл-4-ілкарбоніло)аміно]метил}феніл)аміно]метил}бензойна кислота

N-(3-амінобензил)-1,1'-дифеніл-4-карбоксамід (20 мг, 0,07 ммоль) розчиняють у оцтовій кислоті (0,5 мл). 3-Карбоксибензальдегід (γ 14 мг, 0,09 ммоль) додають та тоді додають натрій борогідрид (11 мг, 0,28 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин та випарюють досуха. ДХМ додають у залишок. Суміш завантажують у колонку (ISOLUTE® SI, 500 мг/3 мл), елюють ДХМ, MeOH/ДХМ (0,5:99,5) та тоді MeOH/ДХМ (1:99). Фракції продукту поєднують та видаляють розчинник, повторна хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 1 г/6 мл), застосовуючи ДХМ, MeOH/ДХМ (0,5:99,5) та тоді MeOH/ДХМ (1:99), як елюент, дає 9 мг потрібного продукту, вихід 31%.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 4,37 (s, 2H), 4,46 (d, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,59-6,61 (m, 2H), 7,04 (t, 1H),

7,30-7,38 (m, 2H), 7,46 (t, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,65-7,70 (t, 4H), 7,83 (t, 3H), 8,02 (s, 1H) та 8,80 (br, 1H).

Приклад 2

а) Метил 2-[[4-(2-оксо-2-[[4-(Трифлуорметил)бензил]аміно]етил)фенокси]метил]-бензоат (4-[[2-

(Метоксикарбоніл)бензил]окси)феніл]оцтову кислоту (50мг, 0,167ммоль) розчиняють у ДХМ (2мл), 4-(Трифлуорметил)бензиламін (35мг, 0,2ммоль) додають, тоді додають EDC (38мг, 0,2ммоль), а потім додають DMAP (24,4мг, 0,2ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. 1% гідрохлоридну кислоту (1мл) та воду (1мл) додають у суміш. Дві фази відокремлюють, застосовуючи фільтр Ватмана. Отриманий органічний розчин випарюють у вакуумі та отримують твердий продукт (72мг), вихід 95%.

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 3,63 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 5,53 (s, 2H), 5,79 (br, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,57-7,61 (m, 3H), 7,77 (d, 1H) та 8,07 (d, 1H).

б) 2-[[4-(2-Оксо-2-[[4-(трифлуорметил)бензил]аміно]етил)фенокси]метил]бензойна кислота

Метил 2-[[4-(2-оксо-2-[[4-(трифлуорметил)бензил]аміно]етил)фенокси]метил]-бензоат (71мг, 0,155ммоль) у ТГФ (1,5мл) охолоджують у льодяній бані. Літій гідроксид (7,5мг, 0,310ммоль) у воді (1,5мл) уводять краплями. Охолоджувальну баню тоді видаляють та суміш перемішують протягом ночі. ВЕРХ показує, що реакція не завершується. Ще додають літій гідроксид (0,2М, 0,5мл). Реакційну суміш перемішують протягом ще 4 діб, тоді випарюють у вакуумі для видалення ТГФ. Залишок підкислюють 1% гідрохлоридною кислотою, рН=3-4, та тоді екстрагують етилацетатом. Органічну фазу сушать магній сульфатом та випарюють. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 2 г/6мл), застосовуючи ДХМ, MeOH/ДХМ (0,5:99,5, тоді 1:99, та тоді 2:98), як елюент, дає 39мг білого твердого продукту, вихід 57%.

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): δ 3,50 (s, 2H), 4,42 (d, 2H), 5,47 (s, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,37-7,40 (m, 3H), 7,53-7,58 (m, 3H), 7,69 (d, 1H) та 8,01 (d, 1H).

Приклад 3

а) (3-[[2-(Метоксикарбоніл)бензил]окси)феніл]оцтова кислота

3-Гідроксифеніл]оцтову кислоту (760мг, 5ммоль) розчиняють в етанолі (99,5%, 20мл). Калій гідроксид (560мг, 10ммоль) додають. Суміш перемішують протягом 30 хвилин. 2-Бромметилбензойної кислоти метиловий естер (1,144г, 5ммоль) тоді уводять краплями. Утворену суміш гріють до кипіння під зворотним холодильником протягом 2 годин та тоді випарюють у вакуумі досуха. Воду та етилацетат додають у залишок та фази відокремлюють. Водну фазу підкислюють 10% гідрохлоридною кислотою, рН~5, та тоді екстрагують етилацетатом. Органічну фазу сушать магній сульфатом та випарюють у вакуумі досуха. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI,

5г/25мл), застосовуючи ДХМ, MeOH/ДХМ (1:99), як елюент, дає 213мг потрібного продукту, вихід 14%.

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 3,65 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 5,51 (s, 2H), 6,90-6,96 (m, 3H), 7,27 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,77 (d, 1H) та 8,04 (d, 1H).

б) Метил 2-[[3-(2-[бензил(гексил)аміно]-2-оксоетил]фенокси)метил]бензоат

(3-[[2-(Метоксикарбоніл)бензил]окси)феніл]оцтову кислоту (60мг, 0,2ммоль) розчиняють у ДХМ (2мл), додають N-гексилбензиламін (46мг, 0,24ммоль), тоді додають EDC (46мг, 0,24ммоль), а потім додають DMAP (29,3мг, 0,24ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. 1% гідрохлоридну кислоту (1мл) та воду (1мл) додають у суміш. Дві фази відокремлюють, застосовуючи фільтр Ватмана. Отриману органічну порцію випарюють у вакуумі та отримують 59мг сирого маслянистого продукту, а тоді використовують безпосередньо на наступному етапі.

с) 2-[[3-(2-[бензил(гексил)аміно]-2-оксоетил]фенокси)метил]бензойна кислота

Метил 2-[[3-(2-[бензил(гексил)аміно]-2-оксоетил]фенокси)метил]бензоат (59мг, 0,125ммоль) у ТГФ (1мл) охолоджують у льодяній бані. Літій гідроксид (6мг, 0,249ммоль) у воді (1мл) уводять краплями. Охолоджувальну баню тоді видаляють та суміш перемішують протягом 13 діб і тоді випарюють у вакуумі для видалення ТГФ. Залишок підкислюють 1% гідрохлоридною кислотою, рН=4, та екстрагують етилацетатом. Органічну фазу сушать магній сульфатом та випарюють. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 1г/6мл), застосовуючи ДХМ та MeOH/ДХМ (0,5:99,5, тоді 1:99), як елюент, дає 7мг потрібного продукту, вихід 8% (два етапи).

¹H ЯМР (ротамери, 500МГц, CDCl₃): δ 0,85-0,90 (m, 3H), 1,20-1,30 (m, 6H), 1,45-1,57 (m, 2H), 3,20, 3,40 (t, t, 2H), 3,70, 3,80 (s, s, 2H), 4,51, 4,65 (s, s, 2H), 5,51, 5,52 (s, s, 2H), 6,83-7,00 (m, 3H), 7,14-7,43 (m, 7H), 7,59 (t, 1H), 7,78 (d, 1H) та 8,13 (d, 1H).

Приклад 4

а) Метил 2-[[3-(2-оксо-2-[[4-(трифлуорметил)бензил]аміно]етил)фенокси]метил]бензоат (3-[[2-

(Метоксикарбоніл)бензил]окси)феніл]оцтову кислоту (60мг, 0,2ммоль) розчиняють у ДХМ (2мл). 4-(Трифлуорметил)бензиламін (42мг, 0,24ммоль) додають, тоді додають EDC (46мг, 0,24ммоль), а потім додають DMAP (29,3мг, 0,24ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. 1% гідрохлоридну кислоту (1мл) та воду (1мл) додають до суміші. Дві фази відокремлюють, застосовуючи фільтр Ватмана. Отриману органічну порцію випарюють у вакуумі та отримують 82мг твердого продукту, Отриману органічну порцію випарюють у вакуумі та отримують 82мг твердого продукту, а тоді використовують безпосередньо на наступному етапі.

б) 2-[[3-(2-оксо-2-[[4-(трифлуорметил)бензил]аміно]етил)фенокси]метил]бензойна кислота

Метил 2-[[3-(2-оксо-2-[[4-

трифлуорметил]бензил]аміно}етил]фенокси]метил]бензоат (82мг, 0,18ммоль) у ТГФ (2мл) охолоджують у льодяній бані. Літій гідроксид (8,6мг, 0,36ммоль) у воді (1мл) вводять краплями. Охолоджувальну баню тоді видаляють та суміш перемішують протягом 7 діб, а потім випарюють у вакуумі для видалення ТГФ. Залишок підкислюють 1% гідрохлоридною кислотою, рН-3, та екстрагують етилацетатом. Органічну фазу сушать магній сульфатом та випарюють. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 2г/6мл), застосовуючи ДХМ та Ме-ОН/ДХМ (1:99, тоді 2:98), як елюент, дає 20мг потрібного продукту, вихід 22,5% (два етапи).

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): δ 3,55 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 6,90 (t, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,38-7,42 (m, 3H), 7,53-7,59 (m, 3H), 7,70 (d, 1H) та 8,03 (d, 1H).

Приклад 5

а) N-[2-[3,4-диметоксифеніл]етил]-3-(4-гідроксифент)-N-метилпропанамід 3-(4-Гідроксифеніл)пропіонову кислоту (166,2мг, 1ммоль) розчиняють у ДМФ (4мл). 2-(3,4-диметоксифеніл)-N-метилетиламін (211мг, 1,05ммоль) додають. Суміш охолоджують у льодяній бані. Додають TBUT (337мг, 1,05ммоль), а потім DIPEA (0,37мл, 2,1ммоль). Суміш перемішують протягом ночі та температурі дають досягти кімнатної температури. Етилацетат та водний розчин натрій гідрокарбонату (насичен.) додають, а потім дві фази відокремлюють. Водну фазу екстрагують етилацетатом. Органічні фази поєднують та сушать магній сульфатом та випарюють. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 5г/15мл), застосовуючи ДХМ, а потім МеОН/ДХМ (1:99), як елюент, дає 333мг потрібного продукту, вихід 97%.

¹H ЯМР (ротамери, 500МГц, CDCl₃): δ 2,35,2,59 (t, t, 2H), 2,71-2,80,2,90 (m, t, 4H), 2,84,2,97 (s, s, 3H), 3,45, 3,58 (t, t, 2H), 3,84-3,86 (t, 6H), 6,61-6,83 (t, 4H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (d, 1H) та 7,50,7,56 (s, s, 1H).

б) Метил 2-[[4-(3-[2-[3,4-диметоксифеніл]етил](метил)аміно]-3-оксопропіл)фенокси]метил]бензоат

N-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]-3-(4-гідроксифеніл)-N-метилпропанамід (198мг, 0,577ммоль), 2-бромметил-бензойної кислоти метиловий естер (139мг, 0,605ммоль) та калій карбонат, безводний (120мг, 0,864ммоль) змішують в ацетонітрилі (15мл). Суміш гріють до кипіння під зворотним холодильником протягом ночі, а потім випарюють досуха. Воду та етилацетат додають та дві фази відокремлюють. Органічну фазу сушать магній сульфатом та випарюють. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 2 г/6мл), застосовуючи гептан/ДХМ (50:50), тоді ДХМ, а потім МеОН/ДХМ (0,5:99,5), як елюент, дає 172мг потрібного продукту, вихід 61%.

¹H ЯМР (ротамери, 500МГц, CDCl₃): 2,34,2,58 (t, t, 2H), 2,70-2,97 (t, 7H), 3,44, 3,53 (t, t, 2H), 3,84-3,92 (m, 9H), 5,49 (s, br, 2H), 6,61-6,82 (m, 3H), 6,92 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,74-7,77 (m, 1H) та 8,03 (d, 1H).

с) 2-[[4-(3-[2-(3,4-Диметоксифеніл)етил](метил)аміно]-3-

оксопропіл]фенокси)-метил]бензойна кислота

Літій гідроксид (12мг, 0,488ммоль) у воді (1мл) додають до метил 2-[[4-(3-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил](метил)аміно]-3-оксопропіл]фенокси]метил]бензоату (120мг, 0,244ммоль), розчиненого у ТГФ (2мл). Суміш тоді опромінюють у мікрохвильовій шафі (синтезатор Сміта) при 150°C протягом 7 хвилин, а потім випарюють для видалення ТГФ. Залишок підкислюють 1% гідрохлоридною кислотою, рН-4, та екстрагують етилацетатом (×2). Органічні екстракти поєднують та промивають розсолем та сушать магній сульфатом, а потім випарюють. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 2г/6мл), застосовуючи ДХМ, тоді Ме-ОН/ДХМ (1:99), як елюент, дає 102мг потрібного продукту, вихід 87,5%.

¹H ЯМР (ротамери, 500МГц, CDCl₃): δ 2,40,2,64 (t, t, 23), 2,73-3,01 (m, 7H), 3,47, 3,63 (t, t, 2H), 3,85-3,88 (m, 6H), 5,56, 5,57 (s, s, 2H), 6,63-6,83 (m, 3H), 6,93-6,97 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,81 (t, 1H) та 8,18 (d, 1H).

Приклад 6

а) Метил 2-[[4-(2-[(трет-бутоксикарбо-ніл)аміно]етил)фенокси]метил]бензоат

Трет-бутил 2-(4-гідроксифеніл)етилкарбамат (3,534г, 14,9ммоль), 2-бромметил-бензойної кислоти метиловий естер (3,582г, 15,6ммоль) та калій карбонат, безводний (3,087г, 22,3ммоль) змішують в ацетонітрилі (50мл). Суміш гріють до кипіння під зворотним холодильником протягом ночі, а потім випарюють досуха. Воду та етилацетат додають та дві фази відокремлюють. Органічну фазу сушать магній сульфатом та випарюють. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 20г/70мл), застосовуючи ДХМ, а потім МеОН/ДХМ (1:99), як елюент, дає 5,427г потрібного продукту, вихід 94,5%.

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 1,44 (s, 9H), 2,72 (t, 2H), 3,30-3,35 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,87 (s, br, 1H), 5,46 (s, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,74 (d, 1H) та 8,00 (d, 1H).

б) Метил 2-[[4-(2-аміноетил)фенокси]метил]бензоат гідрохлорид

Метил 2-[[4-(2-[(трет-бутоксикарбо-ніл)аміно]етил)фенокси]метил]бензоат (5,1г, 13,2ммоль) розчиняють в етилацетаті (50мл) та охолоджують у льодяній бані. Гідрохлоридну кислоту (4М у діоксані, 30мл, 120ммоль) додають. Охолоджувальну баню видаляють після 30 хвилин. Суміш перемішують протягом ще 3 годин та білий осад випадає з часом. Реакційну суміш випарюють досуха. Етилацетат (20мл) додають у залишок, тоді фільтрують. Отримують білий твердий продукт (3,785г), вихід 89%.

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 3,06 (t, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 6,93 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,02 (d, 1H) та 8,35 (s, br, 2H).

с) Метил 2-[[4-(2-[(4-метил-2-[4-(трифлуорметил)феніл]-1,3-тіазол-5-

іл]карбоніл)аміно]-етил]фенокси]метил]бензоат 4-Метил-2-[4-(трифлуорметил)феніл]-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту (50мг, 0,174ммоль) та

метил 2-[[4-(2-аміноетил)фенокси]метил]бензоат гідрохлорид (59мг, 0,183ммоль) змішують у ДМФ (4мл) та суміш тоді охолоджують у льодяній бані. Додають TBUTU (59мг, 0,183ммоль), а потім DIPEA (47,2мг, 0,366ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Етилацетат та водний розчин натрій гідрокарбонату (насичен.) додають. Дві фази відокремлюють. Органічну фазу промивають водою та сушать магній сульфатом та випарюють. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 2г/6мл), застосовуючи ДХМ, а потім MeOH/ДХМ (0,5:99,5), як елюент, дає 59мг білого потрібного продукту, вихід 61%.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 2,62 (s, 3H), 2,87 (t, 2H), 3,67 (dt, 2H), 3,89 (s, 3H), 5,49 (s, 2H), 5,86 (t, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,74 (d, 2H) та 7,99-8,03 (m, 3H).

d) 2-[[4-(2-[[4-Метил-2-[4-(трифлуорметил)феніл]-1,3-тіазол-5-іл]карбоніл]аміно)етил]-фенокси]метил]бензойна кислота

Літій гідроксид (4мг, 0,166ммоль) у воді (1мл) додають у метил 2-[[4-(2-[[4-метил-2-[4-(трифлуорметил)феніл]-1,3-тіазол-5-іл]карбоніл]аміно)етил]-фенокси]метил]бензоат (46мг, 0,083ммоль) розчиняють у ТГФ (2мл). Суміш тоді опромінюють у мікрохвильовій шафі (синтезатор Сміта) при 150°C протягом 7 хвилин, а потім випарюють для видалення ТГФ. Залишок підкислюють 1% гідрохлоридною кислотою, pH-4, та екстрагують етилацетатом (×2). Органічні екстракти поєднують та сушать магній сульфатом, а потім випарюють. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 2г/6мл), застосовуючи ДХМ, тоді MeOH/ДХМ (1:99), як елюент, дає 38мг потрібного продукту, вихід 85%.

¹H N ЯМР (400МГц, ТГФ-d₈): δ 2,65 (s, 3H), 2,85 (t, 2H), 3,54 (dt, 2H), 5,52 (s, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,75-7,79 (m, 3H), 8,06 (d, 1H) та 8,14(d, 2H).

Приклад 7
a) Метил 2-[[4-(2-[[4-(2,4-дифлуорфеніл)аміно]карбоніл]аміно)етил]фенокси]метил]бензоат

2,4-Дифлуорфеніл ізоціанат (26,5мг, 0,171ммоль) та метил 2-[[4-(2-аміноетил)фенокси]метил]бензоат гідрохлорид (55мг, 0,171ммоль) змішують у ДХМ (4мл). PS-DIEA (3,66ммоль/г, 140мг, 0,512ммоль) додають. Суміш струшують при кімнатній температурі протягом ночі. Білий осад випадає. Суміш випарюють досуха. Залишок (з додаванням ДХМ, суспензію) завантажують у колонку (ISOLUTE® SI, 2г/6мл) та елюють ДХМ, а потім MeOH/ДХМ (1:99). Отримують білий твердий продукт 51мг, вихід 68%.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 2,65 (t, 2H), 3,26-3,31 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 6,49 (t, 1H), 6,88-6,97 (m, 3H), 7,12-7,22 (m, 3H), 7,44 (t, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 8,01-8,07 (m, 1H) та 8,23 (s, br, 1H).

b) 2-[[4-(2-[[4-(2,4-дифлуорфеніл)аміно]карбоніл]аміно)етил]фенокси]метил]бензойна кислота

Літій гідроксид (3,7мг, 0,154ммоль) у воді (1мл)

додають у метил 2-[[4-(2-[[4-(2,4-дифлуорфеніл)аміно]карбоніл]аміно)етил]фенокси]метил]бензоат (34мг, 0,077ммоль) розчиняють у ТГФ (2мл). Суміш тоді опромінюють у мікрохвильовій шафі (синтезатор Сміта) при 150°C протягом 7 хвилин, а потім випарюють для видалення ТГФ. Залишок підкислюють 1% гідрохлоридною кислотою, pH-4, та екстрагують етилацетатом (×2). Органічні екстракти поєднують та сушать магній сульфатом, а потім випарюють. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 1г/6мл), застосовуючи MeOH/ДХМ (1:99, 2:98, 4:96, а потім 10:90), як елюент, дає 18мг потрібного продукту, вихід 55%.

¹H ЯМР (400МГц, ТГФ-d₈): δ 2,76 (t, 2H), 3,39-3,44 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 6,40 (t, 1H), 6,79-6,94 (m, 4H), 7,16 (d, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,93 (s, br, 1H), 8,06 (d, 1H) та 8,29-8,35 (m, 1H).

Приклад 8.

a) Метил 2-[[4-(2-[[2-метил-5-феніл-3-фуриол]аміно)етил]фенокси]метил]бензоат

2-Метил-5-фенілфуран-3-карбонілхлорид (36,4мг, 0,165ммоль) та метил 2-[[4-(2-аміноетил)фенокси]метил]бензоат гідрохлорид (53мг, 0,165ммоль) змішують у ДХМ (4мл). PS-DIEA (3,66ммоль/г, 135мг, 0,494ммоль) додають. Суміш струшують при кімнатній температурі протягом ночі. РХ-МС показує тільки слідові кількості потрібного продукту та великий пік 2-метил-5-феніл-3-фуранкарбонової кислоти. TBUTU (55мг, 0,17ммоль) додають. Суміш струшують протягом 2 годин та фільтрують. Фільтрат випарюють досуха. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 2г/6мл), застосовуючи ДХМ, а потім MeOH/ДХМ (0,5:99,5), як елюент, дає 34мг потрібного продукту, вихід 44%.

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 2,61 (s, 3H), 2,85 (t, 2H), 3,60-3,66 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 5,49 (s, 2H), 5,82 (t, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,36 (t, 3H), 7,52-7,63 (m, 3H), 7,75(d, 1H) та 8,02 (d, 1H).

b) 2-[[4-(2-[[2-Метил-5-феніл-3-фуриол]аміно)етил]фенокси]метил]бензойна кислота

Літій гідроксид (3,3мг, 0,136ммоль) у воді (1мл) додають у метил 2-[[4-(2-[[2-метил-5-феніл-3-фуриол]аміно)етил]фенокси]метил]бензоат (32мг, 0,068ммоль), що розчинено у ТГФ (2мл). Суміш тоді опромінюють у мікрохвильовій шафі (синтезатор Сміта) при 150°C протягом 7 хвилин, а потім випарюють для видалення ТГФ. Залишок підкислюють 1% гідрохлоридною кислотою, pH-4, та екстрагують етилацетатом (×2). Органічні екстракти поєднують та промивають розсолем і сушать магній сульфатом, а потім випарюють. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 2г/6мл), застосовуючи ДХМ, тоді MeOH/ДХМ (1:99 та 2:98), як елюент, дає 22мг потрібного продукту, вихід 71%.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 2,60 (s, 3H), 2,84 (t, 2H), 3,60-3,65 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 5,90 (t, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,32-7,40 (m, 3H), 7,55-7,60 (m, 3H), 7,77 (d, 1H) та 8,13(d, 1H).

Приклад 9

a) Метил 2-[[4-(2-

[(бензилсульфо-
ніл)аміно]етил]феноксид)метил]бензоат

Альфа-толуолсульфонілхлорид (38мг, 0,199ммоль) та метил 2-[[4-(2-аміноетил)феноксид]метил]бензоат гідрохлорид (64мг, 0,199ммоль) змішують у ДХМ (3мл). PS-DIEA (3,66ммоль/г, 272мг, 0,997ммоль) додають. Суміш струшують при кімнатній температурі протягом укенду, тоді завантажують у колонку (ISOLUTE® SI, 1г/6мл) та елюють ДХМ. Фракції продукту поєднують та випарюють. Отримують маслянистий продукт (17мг), вихід 19%.

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 2,7,4 (t, 2H), 3,19-3,23 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,12 (t, 1H), 4,21 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,32-7,42 (m, 6H), 7,57 (t, 1H), 7,75 (d, 1H) та 8,05 (d, 1H).

b) 2-[[4-{2-[[Бензилсульфоніл)-N-аміно]етил]феноксид]метил]бензойна кислота

Літій гідроксид (2мг, 0,077ммоль) у воді (0,5мл) додають у метил 2-[[4-{2-[(бензилсульфо-ніл)аміно]етил]феноксид)метил]бензоат (17мг, 0,038ммоль), що розчинено у ТГФ (1мл). Суміш тоді опромінують у мікрохвильовій шафі (синтезатор Сміта) при 150°C протягом 7 хвилин, а потім випарюють для видалення ТГФ. Залишок підкислюють 1% гід-рохлоридною кислотою, рН-4, та екстрагують етилацетатом (×2). Органічні екстракти поєднують та сушать магній сульфатом, а потім випарюють. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 500мг/3мл), застосовуючи ДХМ, тоді MeOH/ДХМ (0,5:99,5), як елюент, дає 10мг потрібного продукту, вихід 61%.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 2,70 (t, 2H), 3,16-3,21 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,29 (t, 1H), 5,48 (s, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,29-7,35 (m, 5H), 7,41 (t, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,76 (d, 1H) та 8,14 (d, 1H).

Приклад 10

a) N-Бензил-2-(3-флуор-4-гідроксифеніл)-N-гексилацетамід

3-Флуор-4-гідроксифенілоцтову кислоту (170мг, 0,999ммоль), що розчинено у ДМФ (3мл) охолоджують у льодяній бані. N-гексилбензиламін (201мг, 1,049ммоль) додають, а потім TBUTU (337мг, 1,049ммоль), а далі DEPEA (407мг, 3,147ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі та випарюють. Водний розчин натрій гідрокарбонату (насичен.) додають у залишок. Суміш тоді екстрагують етилацетатом (×2). Екстракти поєднують та промивають водою та розсоллом і сушать магній сульфатом та випарюють. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 5г/15мл), застосовуючи ДХМ, а потім MeOH/ДХМ (1:99), як елюент, дає 265мг потрібного продукту, вихід 77%.

¹H ЯМР (ротамери, 400МГц, CDCl₃): δ 0,83-0,89 (m, 3H), 1,22-1,29 (m, 6H), 1,48-1,58 (m, 2H), 3,21-3,40 (t, t, 2H), 3,58,3,68 (s, s, 2H), 4,54, 4,63 (s, s, 2H), 6,72-6,97 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,21-7,32 (m, 3H) та 7,35-7,39 (m, 1H).

b) Метил 2-[[4-{2-[бензил(гексил)аміно]-2-оксоетил]-2-флуорфеноксид)метил]бензоат

N-бензил-2-(3-флуор-4-гідроксифент)-N-гексилацетамід (142мг, 0,414ммоль), 2-бромметилбензойної кислоти метиловий естер (99,4мг, 0,434ммоль) та безводний калій карбонат

(86мг, 0,620ммоль) змішують в ацетонітрилі (5мл). Суміш гріють до кипіння під зворотним холодильником протягом ночі, а потім випарюють досуха. Етилацетат та воду додають та дві фази відокремлюють. Органічну фазу промивають розсоллом та сушать магній сульфатом та випарюють. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 2г/6мл), застосовуючи ДХМ, MeOH/ДХМ (0,5:99,5), як елюент, дає 144мг потрібного продукту, вихід 71%.

¹H ЯМР (ротамери, 400МГц, CDCl₃): δ 0,83-0,89 (m, 3H), 1,20-1,29 (m, 6H), 1,45-1,58 (m, 2H), 3,18, 3,37 (t, t, 2H), 3,58, 3,69 (s, s, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,50,4,60 (s, s, 2H), 5,53, 5,55 (s, s, 2H), 6,82-7,39 (m, 9H), 7,56 (t, 1H), 7,78-7,82 (m, 1H) та 8,02 (d, 1H).

c) 2-[[4-(2-[бензил(гексил)аміно]-2-оксоетил]-2-флуорфеноксид)метил]бензойна кислота

Метил 2-[[4-{2-[бензил(гексил)аміно]-2-оксоетил]-2-флуорфеноксид)метил]бензоат (109мг, 0,222ммоль) розчиняють у ТГФ (2мл). Літій гідроксид (10,6мг, 0,444ммоль), розчинений у воді (1мл) додають. Суміш тримають у мікрохвильовій шафі (синтезатор Сміта) при 150°C протягом 7 хвилин, а тоді підкислюють 1% гідрохлоридною кислотою, рН-3, та екстрагують етилацетатом. Органічний екстракт промивають розсоллом та сушать магній сульфатом та випарюють. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 2г/ 6мл), застосовуючи ДХМ, а потім MeOH/ДХМ (0,5: 99,5, тоді 1:99), як елюент, дає 89мг потрібного продукту, вихід 84%.

¹H ЯМР (ротамери, 300МГц, CDCl₃): δ 0,84-0,92 (m, 3H), 1,26 (s, br, 6H), 1,48-1,60 (m, 2H), 3,21,3,41 (t, t, 2H), 3,65, 3,75 (s, s, 2H), 4,55, 4,66 (s, s, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,84-7,43 (m, 9H), 7,62 (t, 1H),7,85(d, 1H) та 8,16.

Приклад 11

a) N-Бензил-N-гексил-2-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)ацетамід

Гомованілінову кислот (182мг, 0,999ммоль) розчиняють у ДМФ (3мл) і охолоджують у льодяній бані. N-Гексилбензиламін (201мг, 1,049ммоль) додають, а потім TBUTU (337мг, 1,049ммоль), а потім DIPEA (407мг, 3,147ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі та випарюють. Водний розчин натрій гідрокарбонату (насичен.) додають у залишок. Суміш тоді екстрагують етилацетатом (×2). Екстракти поєднують та промивають водою та розсоллом та сушать магній сульфатом та випарюють. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 5г/15мл), застосовуючи ДХМ, а потім MeOH/ДХМ (1:99), як елюент, дає 264мг потрібного продукту, вихід 74%.

¹H ЯМР (ротамери, 400МГц, CDCl₃): δ 0,83-0,89 (m, 3H), 1,20-1,29 (m, 6H), 1,44-1,56 (m, 2H), 3,18, 3,37 (t, t, 2H), 3,60,3,71 (s, s, 2H), 3,81 (s, br, 3H), 4,50, 4,61 (s, s, 2H), 5,98 (s, bt, 1H), 6,62-6,85 (m, 3H) та 7,11-7,36 (m, 5H).

b) Метил 2-[[4-{2-[бензил(гексил)аміно]-2-оксоетил]-2-метоксифеноксид)метил]бензоат

N-бензил-N-гексил-2-(4-гідрокси-3-метоксифент)ацетамід (84мг, 0,236ммоль), 2-бромметилбензойної кислоти метиловий естер (57мг, 0,248ммоль) та безводний калій карбонат (49мг, 0,355ммоль) змішують в ацетонітрилі (5мл). Суміш гріють до кипіння під зворотним холодильником протягом ночі, а потім випарюють досуха.

Етилацетат та воду додають та дві фази відокремлюють. Органічну фазу промивають розсолем та сушать магній сульфатом та випарюють. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 2г/6мл), застосовуючи ДХМ, MeOH/ДХМ (0,5:99,5), як елюент, дає 102мг виходу потрібного продукту 86%.

¹H ЯМР (ротамери, 400МГц, CDCl₃): δ 0,82-0,88 (m, 3H), 1,18-1,28 (m, 6H), 1,43-1,55 (m, 2H), 3,17, 3,35 (t, t, 2H), 3,61, 3,71 (s, s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,48, 4,60 (s, s, 2H), 5,55, 5,56 (s, s, 2H), 6,61-7,35 (m, 9H), 7,52 (t, 1H), 7,78 (d, 1H) та 8,01 (d, 1H).

с) 2-[(4-(2-[бензил(гексил)аміно]-2-оксоетил]-2-метоксифенокси)метил]бензойна кислота

Метил 2-[(4-(2-[бензил(гексил)аміно]-2-оксоетил]-2-метоксифенокси)метил]бензоат (98мг, 0,195ммоль) розчиняють у ТГФ (2мл). Літій гідроксид (9,3мг, 0,389ммоль), розчинений у воді (1мл) додають. Суміш тримають у мікрохвильовій шафі (синтезатор Сміта) при 150°C протягом 7 хвилин, тоді підкислюють 1% гідрохлоридною кислотою, рН~3, та екстрагують етилацетатом. Органічний екстракт промивають розсолем та сушать магній сульфатом та випарюють. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 2г/6мл), застосовуючи ДХМ, а потім MeOH/ДХМ (0,5:99,5, тоді 1:99), як елюент, дає 43мг потрібного продукту, вихід 45%.

¹H ЯМР (ротамери, 400МГц, CDCl₃): δ 0,82-0,88 (m, 3H), 1,18-1,28 (m, 6H), 1,44-1,57 (m, 2H), 3,18, 3,37 (t, t, 2H), 3,64, 3,74 (s, s, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,50, 4,62 (s, s, 2H), 5,57, 5,58 (s, s, 2H), 6,63-7:39 (m, 9H), 7,56 (t, 1H), 7:80 (d, 1H) та 8,12 (d, 1H).

Приклад 12

а) 4-[3-(3,4-Дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-3-оксопропіл]фенол

3-(4-Гідроксифеніл)пропіонову кислоту (202мг, 1,216ммоль) у ДМФ (3мл) охолоджують у льодяній бані. 1,2,3,4-Тетрагідроізохінолін (170мг, 1,276ммоль) додають, а потім TBTU (410мг, 1,276ммоль), а потім DEPEA (330мг, 2,553ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Водний розчин натрій гідрокарбонату (насичен.) додають. Суміш екстрагують етилацетатом (×2). Екстракти поєднують та сушать магній сульфатом та випарюють. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 2г/6мл), застосовуючи ДХМ, а потім MeOH/ДХМ (1:99), як елюент, дає 303мг потрібного продукту, вихід 89%.

¹H ЯМР (ротамери, 400МГц, CDCl₃): δ 2,72-2,77 (m, 2H), 2,83-2,90 (m, 2H), 2,95-3,01 (m, 2H), 3,63, 3,88 (t, t, 2H), 4,57, 4,79 (s, s, 2H), 6,85-6,90 (m, 2H) та 7,07-7,26 (m, 6H).

б) Метил 2-[(4-[3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-3-оксопропіл]фенокси)метил]бензоат

4-[3-(3,4-Дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-3-оксопропіл]фенол (155мг, 0,551ммоль) розчиняють в ацетонітрилі (10мл). 2-Бромметилбензойної кислоти метиловий естер (126мг, 0,551ммоль) додають, а потім безводний калій карбонат (114мг, 0,826ммоль). Суміш гріють до кипіння під зворотним холодильником протягом ночі, а потім випарюють досуха. Воду та етилацетат додають та дві фази відокремлюють. Органічну фазу сушать магній сульфатом та випарюють. Колонкова хроматографія залишку на силікагелі, застосовуючи етилацетат/гептан (40:60), як елюент, дає 135мг

потрібного продукту, вихід 57%.

¹H ЯМР (ротамери, 500МГц, CDCl₃): δ 2,69-2,74 (m, 2H), 2,82-2,87 (m, 2H), 2,95-3,01 (m, 2H), 3,62, 3,85 (t, t, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,52, 4,73 (s, s, 2H), 5,48, 5,50 (s, s, 2H), 6,91-6,95 (m, 2H), 7,03-7,24 (m, 6H), 7,39 (t, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,77 (d, 1H) та 8,05 (d, 1H).

с) 2-[(4-[3-(3,4-Дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-3-оксопропіл]фенокси)метил]бензойна кислота

Літій гідроксид (14,4мг, 0,6ммоль) розчиняють у воді (1мл) додають у 70377 метил 2-[(4-[3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-3-оксопропіл]фенокси)метил]бензоат (129мг, 0,3ммоль) у ТГФ (2мл). Суміш тримають у мікрохвильовій шафі (синтезатор Сміта) та опромінують при 150°C протягом 7 хвилин, а потім випарюють для видалення ТГФ. Залишок підкислюють 1% гідрохлоридною кислотою, рН-5, та екстрагують етилацетатом (×2). Екстракти поєднують та сушать магній сульфатом та випарюють. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 2г/6мл), застосовуючи ДХМ, MeOH/ДХМ (1:99), як елюент, дає 111мг потрібного продукту, вихід 89%.

¹H ЯМР (ротамери, 400МГц, CDCl₃): δ 2,70-2,73 (m, 2H), 2,79-2,83 (m, 2H), 2,92-3,00 (m, 2H), 3,58, 3,84 (t, t, 2H), 4,50, 4,76 (s, s, 2H), 5,50, 5,53 (s, s, 2H), 6,87-6,93 (m, 2H), 6,99-7,22 (m, 6H), 7,39 (t, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,78 (d, 1H) та 8,16 (d, 1H).

Приклад 13

а) 4-(2-Гідроксіетил)фенол (2г, 14,48ммоль) та метил 2-(бромметил)бензоат (3,48г, 15,20ммоль) розчиняють в ацетонітрилі (20мл). Безводний калій карбонат (4,0г, 28,95ммоль) додають. Після перемішування при 60°C протягом трьох годин додають PS-трисамін (0,2екв.) та суміш перемішують протягом ночі. PS-трисамін відфільтровують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічний шар промивають 3 порціями води (3×10мл). Органічну фазу сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням з утворенням 3,732г метил 2-[(4-(2-гідроксіетил)фенокси)метил]бензоату (вихід 90%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 2,37 (bs, 1H), 2,8 (t, 2H), 3,8 (bm, 2H), 3,9 (s, 3H), 5,5 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,05 (d, 1H)

б) Метил 2-[(4-(2-гідроксіетил)фенокси)метил]бензоат

(1,2г, 4,19ммоль) розчиняють у дихлорметан (20мл) та розчин охолоджують до -20°C. Триетиламін (0,64г, 6,29ммоль) додають краплями, а потім метилсульфонілхлорид (0,53г, 4,61ммоль) додають краплями. Льодяну баню видаляють та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом однієї години. Діетиловий етер (5мл) додають та осад відфільтровують. Органічну фазу промивають 2 порціями розсолу, сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил), фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу проми-

вають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Це дає 0,703г метил 2-[(4-{2-[(метилсульфоніл)окси]етил}фенокси)-метил]бензоату (вихід 46%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 2,8 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 5,45 (s, 2H), 6,9 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,98 (d, 1H)

c) Метил 2-[(4-{2-[(метилсульфоніл)окси]етил}фенокси)метил]бензоат (0,2г, 0,55ммоль) та 4-(1H-імідазол-1-іл)фенол (0,11г, 0,66ммоль) розчиняють в ацетонітрилі (10мл) та додають калій карбонат (0,09г, 0,66ммоль). Суміш перемішують протягом ночі при 75°C. Видаляють ацетонітрил випарюванням, розводять EtOAc (10мл) та промивають органічну фазу розсолу три рази, сушать магній сульфатом та випарюють. Це дає 0,268г метил 2-[(4-{2-[(1H-імідазол-1-іл)фенокси]етил}фенокси)метил]бензоату (вихід 90%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 3,05 (t, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,05-4,2 (bm, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,9-7,0 (bm, 4H), 7,1-7,4 (bm, 7H), 7,52 (t, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,98 (d, 1H).

d) Метил 2-[(4-{2-[(4-(1H-імідазол-1-іл)фенокси]етил}фенокси)метил]бензоат (0,12г, 0,28ммоль) розчиняють у суміші ТГФ/вода (7/1,5мл) та додають LiOH (0,03г, 1,13ммоль). Реакційну суміш перетворюють в одиничному вузлі мікрохвильової шафи (7 хвилин, 150°C). Додають HCl (1мл, 1M) і екстрагують продукт додаванням двох порцій EtOAc (5мл). Поєднані органічні фази сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1M, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Випарювання дає 6мг 2-[(4-{2-[(4-(1H-імідазол-1-іл)фенокси]етил)-феноксиметил]бензойної кислоти (вихід 4,7%).

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 3,05 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,05 (m, 3H), 7,25 (d, 2H), 7,3-7,45 (bm, 4H), 7,55 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,07 (d, 1H).

Приклад 14

a) 4-(2-Гідроксіетил)фенол (2г, 14,48ммоль) та метил 2-(бромметил)бензоат (3,48г, 15,20ммоль) розчиняють в ацетонітрилі (20мл). Безводний калій карбонат (4,0г, 28,95ммоль) додають. Після перемішування при 60°C протягом трьох годин PS-трисамін додають (0,2екв.) та перемішують протягом ночі PS-трисамін відфільтровують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічний шар промивають 3 порціями води (3×10мл). Органічну фазу сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням з утворенням 3,732г метил 2-[(4-(2-гідроксіетил)фенокси)метил]бензоату (вихід 90%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 2,37 (bs, 1H), 2,8 (t,

2H), 3,8 (bm, 2H), 3,9 (s, 3H), 5,5 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,05 (d, 1H).

b) Метил 2-[(4-(2-гідроксіетил)фенокси)метил]бензоат (1г, 3,49ммоль), 4-(бензилокси)фенол (0,7г, 3,49ммоль) та трифенілфосфін (1,01г, 3,84ммоль) додають у суху круглодонну колбу з перетинкою. Через колбу протягом 5 хвилин продувають азот, а потім додають сухий толуол (30мл) та діізопропілазодикарбоксилат (0,78г, 3,84ммоль). Реакційну суміш перемішують при 55°C протягом ночі. Розчинник видаляють випарюванням та сирий матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1M, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Після видалення розчинника випарюванням, виділяють 0,7г метил 2-[(4-{2-[(4-(бензилокси)фенокси]етил}фенокси)метил]бензоату (вихід 42,8%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 3,05 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,07 (t, 2H), 5,03 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,3-7,5 (bm, 6H), 7,6 (t, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,07 (d, 1H).

c) Метил 2-[(4-{2-[(4-(бензилокси)фенокси]етил}фенокси)метил]бензоат (0,80г, 1,71ммоль), бортрифлуорид етерат (2,42г, 17,09ммоль) та диметилсульфід (1,27г, 20,51ммоль) розчиняють у дихлорметані (25мл). Суміш перемішують протягом 6 годин при кімнатній температурі. EtOAc (20мл) додають та суміш промивають 3 порціями води, органічний шар сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 3,0 (t, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,1 (t, 2), 5,5 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,8 (bm, 4H), 7,0 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,4 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,05 (d, 1H).

d) Метил 2-[(4-{2-[(4-гідроксифенокси)етил]фенокси)метил]бензоат (0,547г, 1,45ммоль) розчиняють у дихлорметані (10мл) та розчин охолоджують до -20°C. Триетиламін (0,22г, 2,17ммоль) додають краплями а потім краплями метилсульфонілхлорид (0,18г, 1,59ммоль). Льодяну баню видаляють та суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Надлишок триетиламіну видаляють додаванням діетилового етеру (5мл) та відфільтровуванням осаду. Органічну фазу промивають 3 порціями розсолу (10мл) та сушать магній сульфатом. Розчинник видаляють випарюванням, сирий продукт очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1M, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу проми-

вають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Видалення розчинника випарюванням дає 0,317г метил 2-[[4-(2-{4-[(метилсульфоніл)окси]феноксидетил}феноксидетил)бензоату (вихід 48%).

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 3,07 (t, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,17 (t, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,23 (m, 4H), 7,42 (t, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,08 (d, 1H).

е) Метил 2-[[4-(2-{4-[(метилсульфоніл)окси]феноксидетил}феноксидетил)бензоату (0,18г, 0,38ммоль) розчиняють у суміші тетрагідрофурану та води 7:1 (5мл). Реакційну суміш перетворюють в одиничному вузлі мікрохвильової шафи (150°C у 7 хвилин). Суміш розводять HCl (2мл, 1М) та органічну фазу виділяють. Сирий матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Видалення розчинника випарюванням дає 13мг метил 2-[[4-(2-{4-[(метилсульфоніл)окси]феноксидетил}феноксидетил)бензойної кислоти (вихід 7,7%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 3,07 (t, 2H), 3,15 (s, 3H), 4,17 (t, 2H), 5,6 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,23 (m, 4H), 7,42 (t, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,2 (d, 1H).

Приклад 15

а) 3-(2-Гідроксидетил)фенол (1,0г, 7,24ммоль) та метил 2-(бромметил)бензоат (1,74г, 7,6ммоль) розчиняють в ацетонітрилі (10мл). Безводний калій карбонат (2,0г, 14,48ммоль) додають. Після перемішування при 60°C протягом трьох годин додають PS-трисамін (0,3екв.) та перемішують протягом ночі. PS-трисамін відфільтровують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічний шар промивають 3 порціями води (3×10мл). Органічну фазу сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням з утворенням 1,99г метил 2-[[3-(2-гідроксидетил)феноксидетил]метил]бензоату (вихід 90%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 2,95 (t, 2H), 3,45 (s, 1H), 3,9-4,0 (bm, 5H), 5,58 (s, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (d, 1H)

б) Метил 2-[[3-(2-гідроксидетил)феноксидетил]метил]бензоат (0,5г, 1,75ммоль), 4-(бензилокси)фенол (0,35г, 1,75ммоль) та трифенілфосфін (0,5г, 1,92ммоль) додають у суху круглодонну колбу з перетинкою, додають сухий толуол (10мл) та через колбу протягом 5 хвилин продувають азот. Діізопропіл (Е)-діазен-1,2-дикарбоксилат (0,39г, 1,92ммоль) додають краплями та розчин перемішують при кімнатній температурі. Через 3 години, ще еквівалент реактивів додають та перемішують протягом однієї години. Після видалення розчинника випарюван-

ням сир очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Видалення розчинника випарюванням дає 0,319г метил 2-[[3-(2-{4-(бензилокси)феноксидетил}феноксидетил)бензоату (вихід 39%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 3,15 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 5,07 (s, 2H), 5,6 (s, 2H), 6,9-7,1 (bm, 7H), 7,3-7,55 (bm, 7H), 7,6 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (d, 1H)

с) Метил 2-[[3-(2-{4-(бензилокси)феноксидетил}феноксидетил)бензоату (20мг, 0,043ммоль) розчиняють у суміші ТГФ/H₂O (7/1,3мл) та LiOH (4,1мг, 0,17ммоль) додають. Реакційну суміш перетворюють в одиничному вузлі мікрохвильової шафи (7 хвилин, 150°C). Суміш підкислюють (HCl, 1мл, 1М) та водну фазу промивають двома порціями EtOAc (3×5мл). Після видалення розчинника випарюванням сир очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Видалення розчинника випарюванням дає 19мг метил 2-[[3-(2-{4-(бензилокси)феноксидетил}феноксидетил)бензойної кислоти (вихід 98%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 3,1 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 5,03 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 6,8-7,0 (bm, 7H), 7,2-7,5 (bm, 7H), 7,6 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,15 (d, 1H)

Приклад 16

а) 3-(2-Гідроксидетил)фенол (1,0г, 7,24ммоль) та метил 2-(бромметил)бензоат (1,74г, 7,6ммоль) розчиняють в ацетонітрилі (10мл). Безводний калій карбонат (2,0г, 14,48ммоль) додають. Після перемішування при 60°C протягом трьох годин PS-трисамін додають (0,3екв.) та перемішують протягом ночі. PS-трисамін відфільтровують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічний шар промивають 3 порціями води (3×10мл). Органічну фазу сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням з утворенням 1,99г метил 2-[[3-(2-гідроксидетил)феноксидетил]метил]бензоату (вихід 90%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 2,95 (t, 2H), 3,45 (s, 1H), 3,9-4,0 (bm, 5H), 5,58 (s, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (d, 1H)

б) Метил 2-[[3-(2-гідроксидетил)феноксидетил]метил]бензоат (0,5г, 1,75ммоль), 4-(бензилокси)фенол (0,35г, 1,75ммоль) та трифенілфосфін (0,5г, 1,92ммоль)

додають у суху круглодонну колбу з перетинкою, додають сухий толуол (10мл) та через колбу протягом 5 хвилин продувають азот. Діізопропіл (Е)-діазен-1,2-дикарбоксилат (0,39г, 1,92ммоль) додають краплями та розчин перемішують при кімнатній температурі. Після 3 годин ще еквівалент реактивів додають та перемішують протягом однієї години. Після видалення розчинника випарюванням сирий продукт очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил)). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Видалення розчинника випарюванням дає 0,319г метил 2-[[3-(2-{4-(бензилок-

си)фенокси]етил]фенокси)метил]бензоату (вихід 39%).
¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 3,15 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 5,07 (s, 2H), 5,6 (s, 2H), 6,9-7,1 (bm, 7H), 7,3-7,55 (bm, 7H), 7,6 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (d, 1H)

с) Метил 2-[[3-(2-{4-(бензилокси)фенокси]етил]фенокси)метил]бензоат (0,275г, 0,59ммоль) розчиняють у дихлорметані (10мл), додають диметилсульфід (0,44г, 7,0ммоль) та бортрифлуорид етерат (0,83г, 5,87ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 6 годин. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають водою (3×10мл), сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням і сирий продукт очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил)). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Після видалення розчинника випарюванням отримують 0,096г метил 2-[[3-(2-{4-гідроксифенокси]етил]-

фенокси]метил]бензоату (вихід 43,2%). Цей продукт використовують безпосередньо на наступному етапі.
 d) Метил 2-[[3-(2-{4-гідроксифенокси]етил]фенокси]метил]бензоат (0,096г, 0,25ммоль) розчиняють у дихлорметані (10мл) та охолоджують до -20°C. Триетиламін (0,039г, 0,38ммоль) додають краплями та метансульфонілхлорид (0,032г, 0,28ммоль) додають краплями. Льодяну баню видаляють та суміш нагрівають до кімнатної температури. Діетиловий етер (5мл) додають та осад відфільтровують. Органічну фазу промивають двома порціями розсолу (5мл) та сушать магній сульфатом. Видалення розчинника випарюванням дає 0,109г метил 2-[[3-(2-{4-[(метилсульфоніл)окси]фенокси]-

етил]фенокси]метил]бензоату (вихід 94,1%).
¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 3,15 (m, 5H), 3,95

(s, 3H), 4,2 (t, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,95 (s, 4H), 7,0 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,3 (t, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,1 (d, 1H).

е) Метил 2-[[3-(2-{4-[(метилсульфоніл)окси]фенокси]етил]фенокси]метил]бензоат (0,109г, 0,24ммоль) розчиняють у суміші ТГФ/вода (7/1, 2,5мл). Літій гідроксид (23мг, 0,96ммоль) додають. Реакційну суміш перетворюють в одиничному вузлі мікрохвильової шафи (7мм, 150°C. Суміш підкислюють (HCl, 1мл, 1М) та водну фазу екстрагують двома порціями EtOAc (2×5мл). Органічні фази поєднують, сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням та отримують 17мг 2-[[3-(2-{4-[(метилсульфоніл)окси]фенокси]етил]фенокси]метил]бензойної кислоти (вихід 16%).

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 3,15 (m, 5H), 4,2 (t, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,95 (s, 4H), 7,0 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,3 (t, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,1 (d, 1H).

Приклад 17

а) 3-(2-Гідроксietил)фенол (1,0г, 7,24ммоль) та метил 2-(бромметил)бензоат (1,74г, 7,6ммоль) розчиняють в ацетонітрилі (10мл). Безводний калій карбонат (2,0г, 14,48ммоль) додають. Після перемішування при 60°C протягом трьох годин додають PS-трисамін (0,3екв.) та перемішують протягом ночі. PS-трисамін відфільтровують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічний шар промивають 3 порціями води (3×10мл). Органічну фазу сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням з утворенням 1,99г метил 2-[[3-(2-гідроксietил)фенокси]метил]бензоату (вихід 90%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 2,95 (t, 2H), 3,45 (s, 1H), 3,9 - 4,0 (bm, 5H), 5,58 (s, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (d, 1H)

б) Метил 2-[[3-(2-гідроксietил)фенокси]метил]бензоат (0,5г, 1,75ммоль), 4-(бензилокси)фенол (0,35г, 1,75ммоль) та трифенілфосфін (0,5г, 1,92ммоль) додають у суху круглодонну колбу з перетинкою та додають сухий толуол (10мл) і через колбу протягом 5 хвилин продувають азот. Діізопропіл (Е)-діазен-1,2-дикарбоксилат (0,39г, 1,92ммоль) додають краплями та розчин перемішують при кімнатній температурі. Через 3 години ще еквівалент реактивів додають та перемішують протягом однієї години. Після видалення розчинника випарюванням сирий продукт очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил)). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Видалення розчинника випарюванням дає 0,319г метил 2-[[3-(2-{4-(бензилокси)фенокси]етил]фенокси]метил]бензоату (вихід 39%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 3,15 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 5,07 (s, 2H), 5,6 (s, 2H), 6,9-7,1 (bm, 7H), 7,3-7,55 (bm, 7H), 7,6 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (d, 1H)

с) Метил 2-[(3-{2-[4-(бензилокси)фенокси]етил}фенокси)метил]бензоат (0,275г, 0,59ммоль) розчиняють у дихлорметані (10мл), додають диметилсульфід (0,44г, 7,0ммоль) та бортрифлуорид етерат (0,83г, 5,87ммоль) та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 6 годин. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають водою (3×10мл), сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням і сирий продукт очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил)). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Після видалення розчинника випарюванням отримують 0,096г метил 2-[(3-{2-[4-гідроксифенокси]етил}фенокси)метил]бензоату (вихід 43,2%). Цей продукт використовують безпосередньо на наступному етапі.

d) Метил 2-[(3-{2-[4-гідроксифенокси]етил}фенокси)метил]бензоат (0,096г, 0,25ммоль) розчиняють у дихлорметані (10мл) та охолоджують до -20°C. Триетиламін (0,039г, 0,38ммоль) додають краплями та додають краплями метансульфонілхлорид (0,032г, 0,28ммоль). Льодяну баню видаляють та суміш нагрівають до кімнатної температури. Додають діетилетер (5мл) та відфільтровують осад. Органічну фазу промивають двома порціями розсолу (5мл) та сушать магній сульфатом. Видалення розчинника випарюванням дає 0,109г метил 2-[(3-{2-[4-[(метилсульфоніл)окси]фенокси]етил}фенокси)метил]бензоату (вихід 94,1%).

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 3,15 (m, 53), 3,95 (s, 3H), 4,2 (t, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,95 (s, 4H), 7,0 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,3 (t, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,1 (d, 1H).

f) Метил 2-[(3-{2-[4-[(метилсульфоніл)окси]фенокси]етил}фенокси)метил]бензоат (0,109г, 0,24ммоль) розчиняють у суміші ТГФ/вода (7/1, 2,5мл). Літій гідроксид (23мг, 0,96ммоль) додають. Реакційну суміш перетворюють в одиничному вузлі мікрохвильової шафи (7 хвилин, 150°C. Суміш підкислюють (HCl, 1мл, 1М) та водну фазу екстрагують двома порціями EtOAc. Органічні фази поєднують, сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням та отримують 16мг 2-[(3-{2-[4-гідроксифенокси]етил}фенокси)метил]бензойної кислоти (вихід 18%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 3,0 (t, 2H), 4,1 (t, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,7 (t, 4H), 6,8-6,95 (bm, 3H), 7,4 (t, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,8 (t, 1H), 8,15 (t, 1H).

Приклад 18

а) 4-(3-Гідроксипропіл)фенол (1,0г, 6,57ммоль) та метил 2-(бромметил)бензоат (1,66г, 7,23ммоль) розчиняють в ацетонітрилі (10мл). Додають калій

карбонат (1,82г, 13,14ммоль) та суміш перемішують при 60°C протягом трьох годин. Трисамін на полімерній підкладці (0,3екв.) додають та розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. PS-трисамін відфільтровують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічний шар промивають 3 порціями води (3×10мл). Органічну фазу сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням з утворенням 1,66г метил 2-[(4-{3-гідроксипропіл}фенокси)-метил]бензоату (вихід 84,2%).

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 1,9 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,25 (s, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,05 (d, 1H).

b) Метил 2-[(4-{3-гідроксипропіл}фенокси)метил]бензоат (0,50г, 1,66ммоль) та 4-(бензилокси)фенол (0,33г, 1,66ммоль) додають у суху круглодонну колбу з перетинкою. Додають сухий толуол (10мл) та через колбу протягом 5 хвилин продувають азот. (Трибутилфосфораніліден)ацетонітрил (0,80г, 3,33ммоль) додають краплями та реакцію здійснюють в одиничному вузлі мікрохвильової шафи. Після видалення розчинника випарюванням сирий продукт очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил)). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Видалення розчинника випарюванням дає 0,515г метил 2-[(4-{3-[4-(бензилокси)фенокси]-пропіл}фенокси)метил]бензоату (вихід 64,1%).

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 2,15 (m, 2H), 2,85 (t, 2H), 4,0 (m, 5H), 5,1 (s, 2H), 5,6 (a, 2H), 6,9-7,1 (bm, 6H), 7,22 (d, 2H), 7,35-7,55 (bm, 6H), 7,62 (t, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

c) Метил 2-[(4-{3-[4-(бензилокси)фенокси]пропіл}фенокси)метил]бензоат (0,047г, 0,097ммоль) розчиняють у суміші ТГФ/вода (7/1, 2мл) та додають літій гідроксид (9,3мг, 0,39ммоль). Реакційну суміш перетворюють в одиничному вузлі мікрохвильової шафи (7 хвилин, 150°C). Реакційну суміш підкислюють (HCl, 1М, 1мл) та водну фазу промивають двома порціями EtOAc (2×5мл). Органічні фази поєднують, сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил)). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Видалення розчинника випарюванням дає 2мг 2-[(4-{3-[4-(бензилокси)фенокси]пропіл}фенокси)метил]-

бензойної кислоти (вихід 4,4%).

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 2,05 (m, 2H), 2,75 (t, 2H), 4,0 (t, 2H), 5,05 (s, 2H), 5,6 (s, 2H), 6,8-7,0 (bm, 6H), 7,15 (d, 2H), 7,35-7,55 (bm, 6H), 7,55 (t, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

Приклад 19

а) 4-(3-Гідроксипропіл)фенол (1,0г, 6,57ммоль) та метил 2-(бромметил)бензоат (1,66г, 7,23ммоль) розчиняють в ацетонітрилі (10мл), додають калій карбонат (1,82г, 13,14ммоль) та суміш перемішують при 60°C протягом трьох годин. Трисамін на полімерній підкладці (0,3екв.) додають та розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. PS-трисамін відфільтровують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічний шар промивають 3 порціями води (3×10мл). Органічну фазу сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням з утворенням 1,66г метил 2-[[4-(3-гідроксипропіл)фенокси]-метил]бензоату (вихід 84,2%).

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 1,9 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,25 (s, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,05 (d, 1H).

б) Метил 2-[[4-(3-гідроксипропіл)фенокси]метил]бензоат (0,50г, 1,66ммоль) та 4-(бензилокси)фенол (0,33г, 1,66ммоль) додають у суху круглодонну колбу з перетинкою. Додають сухий толуол (10мл) та через колбу протягом 5 хвилин продувають азот. (Трибутилфосфораніліден)ацетонітрил (0,80г, 3,33ммоль) додають краплями та реакцію здійснюють в одиничному вузлі мікрохвильової шафи. Після видалення розчинника випарюванням сирий продукт очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил)). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Видалення розчинника випарюванням дає 0,515г метил 2-[[4-(3-4-(бензилокси)фенокси]-пропіл)фенокси]метил]бензоату (вихід 64,1%).

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 2,15 (m, 2H), 2,85 (v2H), 4,0 (m, 5H), 5,1 (s, 2H), 5,6 (s, 2H), 6,9-7,1 (bm, 6H), 7,22 (d, 2H), 7,35-7,55 (bm, 6H), 7,62 (t, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

с) Метил 2-[[4-(3-4-(бензилокси)фенокси]пропіл)фенокси]метил]бензоат (0,70г, 1,45ммоль) розчиняють у дихлорметані (10мл). Диметилсульфід (1,08г, 17,4ммоль) та бор трифлуорид етерат (2,06г, 14,5ммоль) додають та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 6 годин. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають водою (3×10мл), сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та

амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил)). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Після видалення розчинника випарюванням отримують 0,328г метил 2-[[4-(3-(4-гідроксифенокси)пропіл)фенокси]метил]бензоату (вихід 57,6%).

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 2,05 (m, 2H), 2,75 (t, 2H), 3,9 (m, 5H), 5,5 (s, 2H), 6,65-6,8 (bm, 4H), 6,95 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,4 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,05 (d, 1H).

д) Метил 2-[[4-(3-(4-гідроксифенокси)пропіл)фенокси]метил]бензоат (0,32г, 0,81ммоль) розчиняють у дихлорметані (10мл) та охолоджують до -20°C. Триетиламін (0,123г, 1,22ммоль) додають краплями та додають краплями метансульфонілхлорид (0,10г, 0,89ммоль). Льодяну баню видаляють та суміш нагрівають до кімнатної температури. Діетиловий етер (5мл) додають та осад відфільтровують. Органічну фазу промивають двома порціями розсолу (5мл) та сушать магній сульфатом. Видалення розчинника випарюванням дає 0,37г метил 2-[[4-(3-(4-[[метилсульфоніл]окси]фенокси]пропіл)фенокси]метил]бензоату (вихід 97,3%).

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 2,1 (m, 2H), 2,75 (t, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,9 (m, 5H), 5,5 (s, 2H), 6,9-7,0 (bm, 4H), 7,15 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,4 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,05 (<UH).

е) Метил 2-[[4-(3-(4-[[метилсульфоніл]окси]фенокси]пропіл)фенокси]метил]бензоат (0,38г, 0,81ммоль) розчиняють у суміші ТГФ/вода (7/1,4мл) та додають літій гідроксид (9,3мг, 0,39ммоль). Реакційну суміш перетворюють в одиничному вузлі мікрохвильової шафи (7 хвилин, 150°C. Реакційну суміш підкислюють (HCl, 1М, 1мл) та водну фазу промивають двома порціями EtOAc (2×5мл). Органічні фази поєднують, сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил)). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Видалення розчинника випарюванням дає 88мг 2-[[4-(3-(4-[[метилсульфоніл]окси]фенокси]пропіл)фенокси]метил]бензойної кислоти (вихід 23,7%).

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 2,1 (m, 2H), 2,75 (t, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,95 (t, 2H), 5,58 (s, 2H), 6,9-7,05 (bm, 4H), 7,15-7,25 (bm, 4H), 7,45 (t, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,2 (d, 1H).

Приклад 20

а) 4-(3-Гідроксипропіл)фенол (1,0г, 6,57ммоль) та метил 2-(бромметил)бензоат (1,66г, 7,23ммоль) розчиняють в ацетонітрилі (10мл). Додають калій карбонат (1,82г, 13,14ммоль) та суміш перемішують

ють при 60°C протягом трьох годин. Трисамін на полімерній підкладці (0,3екв.) додають та розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. PS-трисамін відфільтровують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічний шар промивають 3 порціями води (3×10мл). Органічну фазу сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням з утворенням 1,66г метил 2-[[4-(3-гідроксипропіл)фенокси]-метил]бензоату (вихід 84,2%).

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 1,9 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,25 (s, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,05 (d, 1H).

b) Метил 2-[[4-(3-гідроксипропіл)фенокси]метил]бензоат (0,50г, 1,66ммоль) та 4-(бензилокси)фенол (0,33г, 1,66ммоль) додають у суху круглодонну колбу з перетинкою, додають сухий толуол (10мл) та через колбу протягом 5 хвилин продувають азот. (Трибутилфосфораніліден)ацетонітрил (0,80г, 3,33ммоль) додають краплями та реакцію здійснюють в одиничному вузлі мікрохвильової шафи. Після видалення розчинника випарюванням сирий продукт очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил)). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Видалення розчинника випарюванням дає 0,515г метил 2-[[4-(3-(4-(бензилокси)фенокси)-пропіл)фенокси]метил]бензоату (вихід 64,1%).

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 2,15 (m, 2H), 2,85 (t, 2H), 4,0 (m, 5H), 5,1 (s, 2H), 5,6 (s, 2H), 6,9-7,1 (bm, 6H), 7,22 (d, 2H), 7,35-7,55 (bm, 6H), 7,62 (t, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

c) Метил 2-[[4-(3-(4-(бензилокси)фенокси)пропіл)фенокси]метил]бензоат (0,70г, 1,45ммоль) розчиняють у дихлорметані (10мл). Диметилсульфід (1,08г, 17,4ммоль) та борттрифлуорид етерат (2,06г, 14,5ммоль) додають та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 6 годин. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають водою (3×10мл), сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил)). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Після видалення розчинника випарюванням отримують 0,328г метил 2-[[4-(3-(4-гідроксифенокси)пропіл)фенокси]метил]бензоату (вихід 57,6%).

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 2,05 (m, 2H), 2,75

(t, 2H), 3,9 (m, 5H), 5,5 (s, 2H), 6,65-6,8 (bm, 4H), 6,95 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,4 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,05 (d, 1H).

d) Метил 2-[[4-(3-(4-гідроксифенокси)пропіл)фенокси]метил]бензоат (0,32г, 0,81ммоль) розчиняють у дихлорметані (10мл) та охолоджують до -20°C. Триетиламін (0,123г, 1,22ммоль) додають краплями та додають краплями метансульфонілхлорид (0,10г, 0,89ммоль). Льодяну баню видаляють та суміш нагрівають до кімнатної температури. Діетиловий етер (5мл) додають та осад відфільтровують. Органічну фазу промивають двома порціями розсолу (5мл) та сушать магній сульфатом. Видалення розчинника випарюванням дає 0,37г метил 2-[[4-(3-(4-[(метилсульфоніл)окси]фенокси)пропіл)фенокси]метил]бензоату (вихід 97,3%).

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 2,1 (m, 2H), 2,75 (t, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,9 (m, 5H), 5,5 (s, 2H), 6,9-7,0 (bm, 4H), 7,15 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,4 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,05 (d, 1H).

e) Метил 2-[[4-(3-(4-[(метилсульфоніл)окси]фенокси)пропіл)фенокси]метил]бензоат (0,38г, 0,81ммоль) розчиняють у суміші ТГФ/вода (7/1,4мл) та додають літій гідроксид (9,3мг, 0,39ммоль). Реакційну суміш перетворюють в одиничному вузлі мікрохвильової шафи (7 хвилин, 150°C. Реакційну суміш підкислюють (HCl, 1М, 1мл) та водну фазу промивають двома порціями EtOAc (2×5мл). Органічні фази поєднують, сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням, сирий продукт очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил)). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Видалення розчинника випарюванням дає 63мг 2-[[4-(3-(4-гідроксифенокси)пропіл)фенокси]метил]бензойної кислоти (вихід 20,5%).

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 2,05 (m, 2H), 2,75 (t, 2H), 3,9 (t, 2H), 5,58 (s, 2H), 6,65-6,8 (bm, 4H), 6,95 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,4 (t, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,2 (d, 1H).

Приклад 21

a) 2-(2-Етоксифеніл)етанамін (0,55г, 3,33ммоль) та 3-(4-гідроксифеніл)пропанову кислоту (0,50г, 3,00ммоль) розчиняють у диметилформамід (5мл) та охолоджують до 0°C, додають N-[(1H-1,2,3-бензотриазол-1-токси)(диметиламіно)метиле]-N-метилметанамоній тетрафлуорборат (1,18г, 3,66ммоль) та діізопропілетиламін (0,90г, 7,0ммоль) і розчин гріють до кімнатної температури та перемішують протягом ночі. EtOAc (15мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями натрій гідрокарбонату (водн., 10мл). Органічну фазу сушать магній сульфатом та EtOAc видаляють випарюванням з утворенням 0,98г N-[2-

(2-етоксифеніл)етил]-3-(4-гідроксифеніл)-пропанаміду (вихід 93,9%).

¹H ЯМР (ротамери, 500МГц, CDCl₃): δ 1,42 (t, 3H), 2,42 (t, 2H), 2,8-2,92 (m, 4H), 3,55 (q, 2H), 4,05 (q, 2H), 6,08 (m, 1H), 6,82-6,93 (m, 4H), 6,96-7,1 (m, 3H), 7,22 (t, 1H).

b) N-[2-(2-етоксифент)етил]-3-(4-Гідроксифеніл)пропанамід (0,35г, 1,12ммоль) та метил 2-(бромметил)бензоат (0,28г, 1,23ммоль) розчиняють в ацетонітрилі (5мл) та додають калій карбонат (324мг, 2,34ммоль). Суміш перемішують при 60°C протягом трьох годин. Трисамін на полімерній підкладці (0,3екв.) додають та перемішують протягом ночі. Полімер відфільтровують, розчинник видаляють випарюванням, додають EtOAc (10мл) та органічну фазу промивають 3 порціями води. Після сушки сирого продукту магній сульфатом розчинник видаляють випарюванням, сирій продукт очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил)). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Видалення розчиннику випарюванням дає 26мг метил 2-[[4-(3-[[2-(2-етоксифеніл)етил]аміно]-3-оксопропіл)феноксид]метил]бензоату (вихід 50,4%).

¹H ЯМР (ротамери, 500МГц, CDCl₃): δ 1,38 (t, 3H), 2,35 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 3,45 (q, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,99 (q, 2H), 5,44 (s, 2H), 5,84 (m, 1H), 6,78-6,9 (m, 4H) 6,96-7,03 (m, 3H), 7,15 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,0 (d, 1H).

c) Метил 2-[[4-(3-[[2-(2-етоксифеніл)етил]аміно]-3-оксопропіл)феноксид]метил]-бензоат (0,26г, 0,56ммоль) розчиняють у суміші ТГФ/вода (7/1, 5мл) та додають літій гідроксид (54мг, 2,25ммоль). Реакційну суміш перетворюють в одиничному вузлі мікрохвильової шафи (7 хвилин, 150°C. Реакційну суміш підкислюють (HCl, 1М, 1мл) та водну фазу промивають двома порціями EtOAc (2×5мл). Органічні фази поєднують, сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням. Сирій матеріал продукт очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил)). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Видалення розчиннику випарюванням дає 136мг 2-[[4-(3-[[2-(2-етоксифеніл)етил]аміно]-3-оксопропіл)-феноксид]метил]бензойної кислоти (вихід 53,9%).

¹H ЯМР (ротамери, 500МГц, CDCl₃): δ 1,42 (t, 3H), 2,38 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,42 (q, 2H), 3,99 (q, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,81-6,95 (m, 4H), 7,05-7,17 (m, 4H), 7,38 (t, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,11 (d, 1H)

Приклад 22

a) N-Етил-N-(2-піридин-2-ілетил)амін (0,5г, 3,32ммоль) та 3-(4-гідроксифеніл)-пропанову кислоту (0,50г, 3,00ммоль) розчиняють у диметилформамід (5мл) та охолоджують до 0°C, додають N-[[1H-1,2,3-бензотриазол-1-ілокси](диметиламіно)метиле]-N-метилметанамоній тетрафлуорборат (1,18г, 3,66ммоль) та діізопропілетиламін (0,90г, 7,0ммоль) і розчин нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом ночі EtOAc (15мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями натрій гідрокарбонату (водн., 10мл). Органічну фазу сушать магній сульфатом та EtOAc видаляють випарюванням з утворенням 0,913г N-етил-3-(4-гідроксифеніл)-N-(2-піридин-2-ілетил)пропанаміду (вихід 91,9%).

¹H ЯМР (ротамери, 500МГц, CDCl₃): δ 0,97,1,05 (t, t, 3H), 2,41, 2,52 (t, t, 2H), 2,75-3,0 (m, 4H), 3,09, 3,33 (q, q, 2H), 3,54,3,61 (t, t, 2H), 6,74-6,82 (m, 2H), 6,93-7,2 (m, 4H), 7,58 (m, 1H), 8,48 (m, 1H).

b) N-Етил-3-(4-гідроксифеніл)-N-(2-піридин-2-ілетил)пропанамід (0,35г, 1,17ммоль) та метил 2-(бромметил)бензоат (0,30г, 1,29ммоль) розчиняють в ацетонітрилі (5мл) та додають калій карбонат (324мг, 2,34ммоль). Суміш перемішують при 60°C протягом трьох годин. Трисамін на полімерній підкладці (0,3екв.) додають та перемішують протягом ночі. Полімер відфільтровують, розчинник видаляють випарюванням, додають EtOAc (10мл) та органічну фазу промивають 3 порціями води. Після сушки органічного шару магній сульфатом розчинник видаляють випарюванням. Сирій матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил)). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Видалення розчиннику випарюванням дає 135мг метил 2-[[4-(3-[етил(2-піридин-2-ілетил)аміно]-3-оксопропіл)феноксид]метил]бензоату (вихід 25,8%).

¹H ЯМР (ротамери, 600МГц, CDCl₃): δ 0,97,1,05 (t, t, 3H), 2,41, 2,52 (t, t, 2H), 2,75-3,0 (m, 4H), 3,09, 3,33 (q, q, 2H), 3,54,3,61 (t, t, 2H), 3,83 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 6,75-6,85 (m, 2H), 6,93-7,2 (m, 4H), 7,3 (t, 1H), 5,42 (m, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,48 (m, 1H).

c) Метил 2-[[4-(3-[етил(2-піридин-2-ілетил)аміно]-3-оксопропіл)феноксид]метил]-бензоат (0,135г, 0,30ммоль) розчиняють у суміші ТГФ/вода (7/1,5мл) та додають літій гідроксид (29мг, 1,2ммоль). Реакційну суміш перетворюють в одиничному вузлі мікрохвильової шафи (7 хвилин, 150°C). Реакційну суміш підкислюють (HCl, 1М, 1мл) та водну фазу промивають двома порціями EtOAc (2×5мл). Органічні фази поєднують, сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням. Сирій матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетоні-

рил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвилі). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Видалення розчинника випарюванням дає 27мг 2-[(4-{3-[етил(2-піридин-2-ілетил)аміно]-3-оксопропіл}фенокси)метил]бензойної кислоти (вихід 20,6%).

¹H ЯМР (ротамери, 500МГц, CDCl₃): δ 1,02, 1,12 (t, t, 3H), 2,48, 2,59 (t, t, 2H), 2,85-3,43 (m, 6H), 3,58, 3,66 (t, t, 2H), 5,51, 5,53 (s, s, 2H), 6,86-6,96 (t, 2H), 7,06-7,33 (m, 4H), 7,4 (t, 1H), 5,56 (t, 1H), 7,64-7,75 (t, 2H), 8,14 (t, 1H), 8,64 (t, 1H)

Приклад 23

а) 1-[2-Брометил]-3-трет-бутоксibenзол

3-(2-Брометил)фенол (1,349г, 6,709ммоль) у ДХМ (7мл) охолоджують під аргоном до -78°C. При перемішуванні ізобутен продавають у суміш до добавки більше 5мл. Трифлуорметансульфонову кислоту (50мкл) уводять краплями. Суміш перемішують під аргоном при -78°C протягом 4,5 годин. Триетиламін (120мкл) додають. Реакційній суміші дають досягти кімнатної температури, а потім фільтрують. Фільтрат випарюють досуха та додають у залишок петролейний етер (25мл), тоді фільтрують та випарюють. Отримане розчиняють в етилацетаті, промивають водою, сушать (натрій сульфат) та випарюють. Залишок розчиняють у CDCl₃, а потім випарюють. 1,223г потрібного продукту отримують, вихід 71%.

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 1,42 (s, 9H), 3,17 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 6,92-6,98 (m, 3H) та 7,25 (t, 1H).

б) Метил 2-[[2-(3-трет-бутоксифеніл)етил]тіо]бензоат

1-(2-Брометил)-3-трет-бутоксibenзол (320мг, 1,244ммоль) розчиняють в ацетонітрилі (15мл). Метилтіосаліцилат (209мг, 1,244ммоль) додають, а потім додають калій карбонат, безводний (258мг, 1,866ммоль). Суміш гріють до кипіння під зворотним холодильником протягом 3 годин, а потім випарюють у вакуумі досуха. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 5г/25мл), застосовуючи суміш етилацетат/гептан (5:95), як елюент, дає 421мг потрібного продукту, вихід 98%.

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 1,39 (s, 9H), 3,00 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 6,90-6,93 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,48 (t, 1H) та 8,00 (d, 1H).

с) Метил 2-[[2-(3-гідроксифеніл)етил]тіо]бензоат

Метил 2-[[2-(3-трет-бутоксифеніл)етил]тіо]бензоат (402мг, 1,167ммоль) розчиняють у ДХМ (3мл). Трифлуороцтову кислоту (3мл) додають суміш перемішують протягом ночі, а потім випарюють досуха. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 2г/6мл), застосовуючи етилацетат/гептан (2,5:97,5, тоді 5:95, тоді 10:90, а потім 25:75), як елюент, дає 260мг потрібного продукту, вихід 77%.

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 2,94 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,18 (s, 1H), 6,77-6,83 (m, 3H), 7,18 (t, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,44 (t, 1H) та 7,99 (d, 1H).

д) N-бензил-2-бром-N-гексилацетамід

N-гексилбензиламін (4,2г, 21,953ммоль) та

триетиламін (3,98мл, 28,539ммоль) змішують у ДХМ (20мл) та охолоджують у льодяній бані. Бромацетилхлорид (3,455мг, 21,953ммоль) у ДХМ (5мл) додають. Суміш перемішують протягом укенду та температури досягти кімнатної температури. Суміш промивають водою, змішаною з 1% гідрохлоридною кислотою (рН водної фази 4-5), та розсоллом, сушать магній сульфатом, та випарюють. Колонкова хроматографія залишку на силікагелі, застосовуючи етилацетат/гептан (10:90, тоді 20:80), як елюент, дає 4,0г потрібного продукту, вихід 58%.

¹H ЯМР (ротамери, 300МГц, CDCl₃): δ 0,85-0,92 (m, 3H), 1,28 (s, br, 6H), 1,53-1,62 (m, 2H), 3,25, 3,39 (t, t, 2H), 4,05, 4,16 (s, s, 2H), 4,61, 4,63 (s, s, 2H) та 7,19-7,42 (t, 5H).

е) Метил 2-[[2-(3-{2-[бензил(гексил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)етил]тіо]бензоат

Метил 2-[[2-(3-гідроксифеніл)етил]тіо]бензоат (129мг, 0,447ммоль), N-бензил-2-бром-N-гексилацетамід (154мг, 0,492ммоль) та калій карбонат, безводний (93мг, 0,671ммоль) змішують в ацетонітрилі (10мл). Суміш гріють до кипіння під зворотним холодильником протягом ночі, а потім випарюють досуха. Воду та етилацетат додають у залишок. Дві фази відокремлюють. Органічну фазу промивають розсоллом та сушать магній сульфатом, а потім випарюють. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 2г/6мл), застосовуючи етилацетат/гептан (10:90, тоді 25:75), як елюент, дає 208мг потрібного продукту, вихід 89,5%.

¹H ЯМР (ротамери, 500МГц, CDCl₃): δ 0,86-0,91 (m, 3H), 1,24-1,32 (m, 6H), 1,53-1,64 (m, 2H), 2,94-3,20 (m, 2H), 3,13-3,20 (m, 2H), 3,29-3,41 (t, t, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,64, 4,65 (s, s, 2H), 4,71, 4,81 (s, s, 2H), 6,75-6,77 (m, 1H), 6,85-6,93 (m, 2H), 7,17-7,39 (m, 8H), 7,46 (t, 1H) та 7,99 (d, 1H).

¹³C ЯМР (ротамери, 125МГц, CDCl₃): δ 13,85, 13,86, 22,39, 26,38, 27,03, 28,27, 31,31, 31,37, 33,28, 34,51, 34,57, 46,34, 48,13, 50,33, 51,94, 67,13, 67,38, 112,33, 112,39, 114,84, 114,96, 121,48, 121,56, 123,79, 125,49, 126,40, 127,24, 127,54, 127,64, 127,89, 128,42, 128,74, 129,48, 129,57, 131,17, 132,22, 136,51, 137,03, 141,30, 141,74, 141,87, 158,06, 158,15, 166,75, 167,74 та 167,88.

ф) 2-((2-[3-{2-[бензил(гексил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)етил]тіо]бензойна кислота

Метил 2-[[2-(3-{2-[бензил(гексил)аміно]-2-оксоетокси}феніл)етил]тіо]бензоат (80мг, 0,154ммоль) у тетрагідрофурані (3мл) охолоджують у льодяній бані. Літій гідроксид (7,4мг, 0,308ммоль) у воді (3мл) додають. Охолоджувальну баню тоді видаляють та суміш перемішують протягом 12 діб, а потім випарюють у вакуумі для видалення тетрагідрофурану. Залишок підкислюють 1% гідрохлоридною кислотою, рН=3, та екстрагують етилацетатом. Органічну фазу сушать магній сульфатом та випарюють. Хроматографія залишку на колонці (ISOLUTE® SI, 2 г/6мл), застосовуючи ДХМ, MeOH/ДХМ (1:99, а потім 2:98), як елюент, дає 27мг суміші продукту. Повторна хроматографія суміші на колонці (ISOLUTE® SI, 1г/6мл), застосовуючи ДХМ, а потім MeOH/AcOH/ДХМ (0,25:0,25:99,5), як елюент, дає 17мг потрібного продукту, вихід 22%.

¹H ЯМР (ротамери, 500МГц, CDCl₃): δ 0,85-

0,90 (m, 3H), 1,23-1,31 (m, 6H), 1,53-1,63 (m, 2H), 2,91-3,00 (m, 2H), 3,11-3,20 (m, 2H), 3,29, 3,41 (t, t, 2H), 4,65, 4,66 (s, s, 2H), 4,74, 4,83 (s, s, 2H), 6,72-6,93 (m, 3H), 7,20-7,32 (m, 6H), 7,37 (t, 2H), 7,47 (t, 1H) та 8,09 (d, 1H).

¹³C ЯМР (ротамери, 125МГц, CDCl₃): δ 13,98, 22,51, 26,51, 27,11, 28,36, 31,42, 31,49, 34,16, 34,60, 34,66, 46,52, 48,35, 50,52, 67,20, 67,47, 112,60, 115,15, 115,29, 121,66, 121,75, 124,46, 126,54, 126,80, 127,42, 127,70, 128,04, 128,56, 128,89, 129,59, 129,67, 132,13, 132,79, 136,46, 136,98, 141,16, 141,75, 141,89, 158,08, 158,17, 168,25, 168,37 та 169,60.

Приклад 24

AR-H072686

а) Гептан-1-амін (1г, 8,679ммоль) розчиняють у ДМФ (10мл), додають (2-метоксифеніл)оцтову кислоту (1,587г, 9,547ммоль) та суміш охолоджують до 0°C. N-[(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ілокси)(диметиламіно)метиле]N-метилметанамоній тетрафлуорборат (3,065, 9,547ммоль) та N-етил-N,N-діізопропіламін (2,356г, 18,226ммоль) додають. Розчин перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. EtOAc (20мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями натрій гідрокарбонату (2×20мл, водн.). Органічний шар сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з ізократичної суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням з утворенням 2,00г N-гептил-2-(2-метоксифеніл)ацетаміду (вихід 87,5%).

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 0,75 (t, 3H), 1,10 (m, 8H), 1,28 (m, 2H), 3,02 (q, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 6,2 (bs, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,08 (t, 2H).

б) N-Гептил-2-(2-метоксифеніл)ацетамід (2,00г, 7,594ммоль) розчиняють у ТГФ (10мл) та охолоджують до нуля градусів в атмосфері аргону, (комплекс (метилтіо)метану з бораном (1:1) (1,442г, 18,984ммоль) додають та суміш кип'ятять під зворотним холодильником протягом 5 годин. Після суміш охолоджують до кімнатної температури, обережно додають 5мл HCl (10%) та суміш перемішують протягом ночі. Розчинник видаляють випарюванням. EtOAc (20мл) додають та органічну фазу промивають калій карбонатом (2М, 2×20мл). Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією (починаючи з ×20мл). Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією (починаючи з ізократичної суміші гептан/EtOAc 50/50, а потім концентрацію EtOAc збільшують до 100%, (силикагель 60 0,004-0,063мм). Фракції, що містять продукт, поєднують та EtOAc видаляють випарюванням з утворенням 1,037г N-[2-(2-метоксифеніл)етил]гептан-1-аміну (вихід 54,8%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 0,83 (t, 3H), 1,07 (s, 1H), 1,13 (m, 8H), 1,43 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,80 (s, 4H), 3,72 (s, 3H), 6,8 (bm, 2H), 7,08 (m, 2H).

с) N-[2-(2-Метоксифеніл)етил]гептан-1-амін (0,091г, 0,366ммоль) розчиняють у ДМФ (5мл), 4-{{2-(метоксикарбоніл)бензил}окси}феніл)оцтову кислоту (0,100г, 0,333ммоль) додають та суміш охолоджують до 0°C. N-[(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ілокси)(диметиламіно)метиле]N-метилметанамоній тетрафлуорборат (0,118г, 0,366ммоль) та додають N-етил-N,N-діізопропіламін (0,090г, 0,699ммоль). Розчин перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. EtOAc (20мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями води (2×20мл). Органічний шар сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з ізократичної суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням з утворенням 0,094г метил 2-{{4-(2-гептил[2-(2-метоксифеніл)етил]аміно)-2-оксоетил}фенокси}метил}бензоату (вихід 53,1%).

¹H ЯМР (ротамери, 400МГц, CDCl₃): δ 0,85 (t, 3H), 1,13 (m, 8H), 1,43 (m, 2H), 2,7-3,75 (m, 8H), 3,77-3,95 (bm, 6H), 5,5 (m, 2H), 6,8-7,45 (bm, 9H), 7,55 (q, 1H), 7,73 (q, 1H), 8,03 (3H).

д) Метил 2-{{4-(2-гептил[2-(2-метоксифеніл)етил]аміно)-2-оксоетил}фенокси}метил}бензоат (0,094г, 0,177ммоль) розчиняють в EtOH (5мл, 95%), додають калій гідроксид (0,015г, 0,265ммоль). Реакційну суміш перетворюють в одиничному вузлі мікрохвильової шафи (7 хвилин, 150град). Обробляють видаленням розчинника випарюванням та додаванням HCl (2мл, 1М). Водну фазу екстрагують двома порціями EtOAc (20мл) та органічну фазу сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з ізократичної суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетату (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Розчинник видаляють випарюванням з утворенням 0,011г 2-{{4-(2-гептил[2-(2-метоксифеніл)етил]аміно)-2-оксоетил}фенокси}метил}бензойної кислоти (вихід 12%).

¹H ЯМР (ротамери, 500МГц, CDCl₃): δ 0,85 (t, 3H), 1,13 (m, 8H), 1,43 (m, 2H), 2,7-3,75 (m, 8H), 3,77-3,95 (bm, 3H), 5,5 (m, 2H), 6,8-7,45 (bm, 9H), 7,55 (q, 1H), 7,73 (q, 1H), 8,03 (3H).

Приклад 25

AR-H072687

а) Гептан-1-амін (1г, 8,679ммоль) розчиняють у сухому ТГФ під азотом та додають N-бензил-N,N-діізопропіламін на полімерній підкладці

(4,955г, 26,038ммоль). Суміш перемішують протягом 30 хвилин та охолоджують до 0°C та додають (4-хлорфеніл)ацетилхлорид (1,969г, 10,415ммоль). Розчин перемішують протягом ночі при кімнатній температурі.

Надлишок (4-хлорфеніл)ацетилхлориду видаляють фільтруванням суміші через ІСН₂-патрон. Розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з ізократичної суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням з утворенням 1,045г 2-(4-хлорфент)-N-гептилацетаміду (вихід 45,0%).

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 0,82 (t, 3H), 1,2 (m, 8H), 1,39 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,43 (s, 2H), 6,35 (bs, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,23 (d, 2H).

б) 2-(4-Хлорфеніл)-N-гептилацетамід (0,886г, 3,797ммоль) розчиняють у ТГФ (10мл) та охолоджують до нуля градусів в атмосфері аргону, комплекс (метилтіо)метану з бораном(1:1) (0,741г, 9,755ммоль) додають та суміш кип'ятять під зворотним холодильником протягом 5 годин. Після суміш охолоджують до кімнатної температури, 5мл HCl (10%) обережно додають та суміш перемішують протягом ночі. Розчинник видаляють випарюванням. EtOAc (20мл) додають та органічну фазу промивають калій карбонатом (2М, 2×20мл). Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією (починаючи з ізократичної суміші гептан/EtOAc 50/50, а потім концентрацію EtOAc збільшують до 100%, (силікагель 60 0,004-0,063мм). Фракції, що містять продукт, поєднують та EtOAc видаляють випарюванням з утворенням 0,609г N-[2-(4-хлорфеніл)етил]-N-гептиламіну (вихід 61,5%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 0,85 (t, 3H), 1,22 (m, 8H), 1,39 (m, 2H), 2,52 (t, 2H), 2,45-2,6 (t, 2H), 2,6-2,82 (m, 4H), 7,0-7,2 (bin, 2H).

с) N-[2-(4-Хлорфеніл)етил]-N-гептиламін (0,093г, 0,366ммоль) розчиняють у ДМФ (5мл). (4-{[2-(Метоксикарбоніл)бензил]окси}феніл)оцтову кислоту (0,100г, 0,333ммоль) додають та суміш охолоджують до 0°C. N-[(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ілокси)(диметиламіно)метиле]-N-метилметанамоній тетрафлуорборат (0,118г, 0,366ммоль) та N-етил-N,N-діізопропаламін (0,090г, 0,699ммоль) додають. Розчин перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. EtOAc (20мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями води (2×20мл). Органічний шар сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з ізократичної суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу проми-

вають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням з утворенням 0,112г метил 2-[(4-{2-[[2-(4-хлорфеніл)етил](гептил)аміно]-2-оксоетил}фенокси)метил]бензоату (вихід 62,7%).

¹H ЯМР (ротамери, 300МГц, CDCl₃): δ 0,85 (t, 3H), 1,22 (m, 8H), 1,39 (m, 2H), 2,62-3,7 (bm, 8H), 3,9 (m, 3H), 5,45-5,55 (m, 2H), 6,89-7,43 (bm, 9H), 7,52 (m, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,02 (t, 1H).

Метил 2-[(4-{2-[[2-(4-хлорфеніл)етил](гептил)аміно]-2-оксоетил}фенокси)метил]бензоат (0,112г, 0,209ммоль) розчиняють у EtOH (5мл, 95%) та додають калій гідроксид (0,018г, 0,313ммоль). Реакційну суміш перетворюють в одиничному вузлі мікрохвильової шафи (7 хвилин, 150град.). Обробляють видаленням розчиннику випарюванням та додаванням HCl (2мл, 1М). Водну фазу екстрагують двома порціями EtOAc (20мл) та органічну фазу сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з ізократичної суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Розчинник видаляють випарюванням з утворенням 0,006г 2-[(4-{2-[[2-(4-хлорфеніл)етил](гептил)аміно]-2-оксоетил}фенокси)метил]бензойної кислоти (вихід 5,5%).

¹H ЯМР (ротамери, 300МГц, CDCl₃): δ 0,85 (t, 3H), 1,22 (m, 8H), 1,39 (m, 2H), 2,62-3,7 (bm, 8H), 5,45-5,55 (m, 2H), 6,89-7,43 (bm, 9H), 7,52 (m, 1H), 7,78 (t, 1H), 8,13 (t, 1H).

Приклад 26

AR-E072688

а) Гептан-амін (1г, 8,679ммоль) розчиняють у сухому ТГФ під азотом та додають N-бензил-N,N-діізопропіламін на полімерній підкладці (4,955г, 26,038ммоль). Суміш перемішують протягом 30 хвилин та охолоджують до 0°C та додають фенілацетилхлорид (1,610г, 10,415ммоль). Розчин перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Надлишок фенілацетилхлориду видаляють фільтруванням суміші через NH₂-патрон. Розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з ізократичної суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням з утворенням 0,886г N-гептил-2-фенілацетаміду (вихід 43,7%).

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 0,82 (t, 3H), 1,22 (m, 8H), 1,39 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,45 (s, 2H), 6,45 (bs, 1H), 7,18-7,3 (bm, 5H).

b) N-Гептил-2-фенілацетамід (0,886г, 3,797ммоль) розчиняють у ТГФ (10мл) та охолоджують до нуля градусів в атмосфері аргону, комплекс (метилтіо)метану з бораном (1:1) (0,721г, 9,492ммоль) додають та суміш кип'ять під зворотним холодильником протягом 5 годин. Після суміш охолоджують до кімнатної температури, обережно додають 5мл HCl (10%) та перемішують протягом ночі. Розчинник видаляють випарюванням. EtOAc (20мл) додають та органічну фазу промивають K₂CO₃ (2М, 2×20мл). Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією (починаючи з ізократичної суміші гептан/EtOAc 50/50, а потім концентрацію EtOAc збільшують до 100%, (силікагель 60 0,004-0,063мм). Фракції, що містять продукт, поєднують та EtOAc видаляють випарюванням з утворенням 0,584г N-(2-фенілетил)гептан-1-аміну (вихід 70,1%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 0,85 (t, 3H), 1,25 (m, 8H), 1,43 (m, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,7-2,95 (bm, 4H), 7,1-7,35 (bm, 5H).

c) N-(2-Фенілетил)гептан-1-амін (0,080г, 0,366ммоль) розчиняють у ДМФ (5мл). (4-[[2-(метоксикарбоніл)бензил]окси]феніл)оцтову кислоту (0,100г, 0,333ммоль) додають та суміш охолоджують до 0°C. N-[(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ілокси)(диметиламіно)метиле]N-метилметанамоній тетрафлуорборат (0,118г, 0,366ммоль) та N-етил-N,N-ізопропіламін (0,090г, 0,699ммоль) додають. Розчин перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. EtOAc (20мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями води (2×20мл). Органічний шар сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з ізократичної суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням з утворенням 0,146г метил 2-[(4-{2-[гептил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетил}фенокс)метил]-бензоату (вихід 87,4%).

¹H ЯМР (ротамери, 400МГц, CDCl₃): δ 0,85 (t, 3H), 1,1-1,35 (bm, 8H), 1,4-1,6 (bm, 2H), 2,65-65 (m, 8H), 3,9 (m, 3H), 5,43-5,56 (m, 2H), 6,85-7,4 (bm, 10H), 7,52 (m, 1H), 7,73 (t, 1H), 8,02 (t, 1H).

d) Метил 2-[(4-{2-[гептил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетил}фенокс)метил]бензоат (0,146г, 0,291ммоль) розчиняють у EtOH (5мл, 95%), додають калій гідроксид (0,025г, 0,437ммоль). Реакційну суміш перетворюють в одиничному вузлі мікрохвильової шафи (7мм, 150°C). Обробляють видаленням розчиннику випарюванням та додаванням HCl (2мл, 1М). Водну фазу екстрагують двома порціями EtOAc (20мл) та органічну фазу сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з ізократичної суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є су-

міш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Розчинник видаляють випарюванням, з утворенням 0,043г 2-[(4-{2-[гептил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетил}-фенокс)метил]бензойної кислоти (вихід 30,3%).

¹H ЯМР (ротамери, 500МГц, CDCl₃): δ 0,85 (t, 3H), 1,1-1,35 (bm, 8H), 1,4-1,6 (bm, 2H), 2,65-65 (m, 8H), 5,43-5,56 (m, 2H), 6,9-7,45 (bm, 10H), 7,57 (m, 1H), 7,78 (t, 1H), 8,17 (t, 1H).

Приклад 27

AR-H075101

a) N-(2-Флуорбензил)етанамін (0,248г, 0,993) розчиняють у ДМФ (10мл), (4-гідроксифенокс)оцтову кислоту (0,150г, 0,903ммоль) додають та суміш охолоджують до 0°C.

N-[(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ілокси)(диметиламіно)метиле]N-метилметанамоній тетрафлуорборат (0,319г, 0,993ммоль) та N-етил-N,N-ізопропіламін (0,245г, 1,896ммоль) додають. Розчин перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. EtOAc (20мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями Na₂CO₃ (2×20мл, водн.). Органічний шар сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з ізократичної суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням з утворенням 0,177г N-етил-N-(2-флуорбензил)-2-(4-Гідроксифенокс)ацетаміду (вихід 64,6%).

¹H ЯМР (ротамери, 300МГц, CDCl₃): δ 1,02-1,25 (m, 3H), 3,4 (q, 2H), 4,68 (m, 4H), 6,65-6,85 (bm, 4H), 6,95-7,4 (m, 4H).

b) N-Етил-N-(2-флуорбензил)5-2-(4-Гідроксифенокс)ацетамід (0,177г, 0,586ммоль) розчиняють в ацетонітрилі (10мл), метил 2-(бромметил)бензоат (0,147г, 0,642ммоль) та дикалій карбонат (0,161г, 1,167ммоль) додають. Розчин перемішують протягом 2 годин при 60°C. EtOAc (20мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу (2×20мл, водн.). Органічний шар сушать магній сульфатом та розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з ізократичної суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням з утворенням 0,242г метил 2-[(4-{2-

[етил(2-флуорбензил)аміно]-2-

оксоетокси}феноксидметилбензоату (вихід 91,9%).

¹H ЯМР (ротамери, 300МГц, CDCl₃): δ 1,02-1,28 (m, 3H), 3,39 (y, 2H), 3,89 (s, 3H) 4,6-4,75 (m, 4H), 5,42 (d, 2H), 6,75-7,42 (bm, 9H), 7,55 (t, 1H), 7,72 (t, 1H), 8,0 (d, 1H).

с) Метил 2-[(4-{2-[етил(2-флуорбензил)аміно]-2-оксоетокси}феноксидметил)-бензоат (0,242г, 0,536ммоль) розчиняють у EtOH (5мл, 95%), додають калій гідроксид (0,060г, 1,072ммоль). Реакційну суміш перетворюють в одиничному вузлі мікрохвильової шафи (7 хвилин, 150°C). Обробляють видаленням розчинника випарюванням та додаванням HCl (2мл, 1M). Водну фазу екстрагують двома порціями EtOAc (20мл) та органічну фазу сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією (починаючи з ізократичної суміші ДХМ 100%, а потім концентрацію MeOH збільшують від 0,5% до 20%, (силікагель 60 0,004-0,063мм). Фракції, що містять продукт, поєднують та EtOAc видаляють випарюванням з утворенням 0,160г 2-[(4-{2-[етил(2-флуорбензил)аміно]-2-оксоетокси}феноксидметил)бензойної кислоти (вихід 68,2%).

¹H ЯМР (ротамери, 500МГц, CDCl₃): δ 1,07-1,28 (m, 3H), 3,42 (m, 2H), 4,62-4,78 (m, 4H), 5,48 (d, 2H), 6,78-7,37 (bm, 8H), 7,40 (m, 1H), 7,60 (q, 1H), 7,80 (t, 1H), 8,18 (d, 1H).

Приклад 28

AR-H075104

а) N-(2-Флуорбензил)етанамін (0,077г, 0,500ммоль) розчиняють у ДМФ (10мл), (4-{[2-(метоксикарбоніл)феноксидметил]феніл}оцтову кислоту (0,150г, 0,500ммоль) додають та суміш охолоджують до 0°C. N-[(1H-1,2,3-бензотриазол-1-1локси)(диметиламіно)метилен]-N-метилметанамоній тетрафлуорборат (0,176г, 0,549ммоль) та N-етил-N,N-діізопропіламін (0,136г, 1,049ммоль) додають. Розчин перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. EtOAc (20мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями натрій карбонату (2×20мл, водн.). Органічний шар сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з ізократичної суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1M, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом та розчинник видаляють випарюванням, отримуючи 0,146г метил 2-[(4-{2-[етил(2-флуорбензил)аміно]-2-оксоетил}бензил)окси]бензоату (вихід 67,1%).

¹H ЯМР (ротамери, 400МГц, CDCl₃): δ 1,02-1,15 (m, 3H), 3,25-3,5 (m, 2H), 3,65-3,8 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,5-4,7 (bm, 2H), 5,17 (m, 2H), 6,92-7,5 (bm, 11H), 7,8 (m, 2H).

б) Метил 2-[(4-{2-[етил(2-флуорбензил)аміно]-2-оксоетил}бензил)окси]бензоат (0,242г, 0,555ммоль) розчиняють у EtOH (5мл, 95%), додають калій гідроксид (0,062г, 1,111ммоль) Реак-

ційну суміш перетворюють в одиничному вузлі мікрохвильової шафи (7 хвилин, 150°C). Обробляють видаленням розчинника випарюванням та додаванням HCl (2мл, 1 M). Водну фазу екстрагують двома порціями EtOAc (20мл) та органічну фазу сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією (починаючи з ізократичної суміші ДХМ 100%, а потім концентрацію MeOH збільшують від 0,5% до 20%, (силікагель 60 0,004-0,063мм). Фракції, що містять продукт, поєднують та EtOAc видаляють випарюванням з утворенням 0,013г 2-[(4-{2-[етил(2-флуорбензил)аміно]-2-оксоетил}бензил)окси]бензойної кислоти (вихід 5,6%).

¹H ЯМР (ротамери, 400МГц, CDCl₃): δ 1,1 (t, 3H), 3,3-3,5 (bm, 2H), 3,7-3,82 (m, 2H), 4,55-4,7 (bm, 2H), 5,23 (d, 2H), 6,95-7,45 (bm, 11H), 7,55 (t, 3H), 8,22 (d, 1H).

Приклад 29

AR-H075106

а) Гептан-1-амін (1г, 8,679ммоль) розчиняють у сухому ТГФ під азотом та додають N-бензил-N,N-діізопропіламін на полімерній підкладці (4,955г, 26,038ммоль). Суміш перемішують протягом 30 хвилин та охолоджують до 0°C та додають фенілацетилхлорид (1,610г, 10,415ммоль). Розчин перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Надлишок фенілацетилхлориду видаляють фільтруванням суміші через NH₂-патрон. Розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з ізократичної суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1M, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням з утворенням 0,886г N-гептил-2-фенілацетаміду (вихід 43,7%).

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 0,82 (t, 3H), 1,22 (m, 8H), 1,39 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,45 (s, 2H), 6,45 (bs, 1H), 7,18-7,3 (bm, 5H).

б) N-Гептил-2-фенілацетамід (0,886г, 3,797ммоль) розчиняють у ТГФ (10мл) та охолоджують до 0°C в атмосфері аргону. Додають комплекс (метилтіо)метану з бораном (1:1) (0,721г, 9,492ммоль) та суміш кип'ятять під зворотним холодильником протягом 5 годин. Після суміш охолоджують до кімнатної температури, обережно додають 5мл HCl (10%) та суміш перемішують протягом ночі. Розчинник видаляють випарюванням. EtOAc (20мл) додають та органічну фазу промивають K₂CO₃ (2M, 2×20мл). Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією (починаючи з ізократичної суміші гептан/EtOAc 50/50, а потім концентрацію EtOAc збільшують до 100%, (силікагель 60 0,004-0,063мм). Фракції, що містять продукт, поєднують та EtOAc видаляють випарюванням з утворенням 0,584г N-(2-фентетил)гептан-1-аміну (вихід 70,1%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 0,85 (t, 3H), 1,25 (m, 8H), 1,43 (m, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,7-2,95 (bm, 4H),

7,1-7,35 (bm, 5H).

с) N-(2-Фенілетил)гептан-1-амін (0,110г, 0,500ммоль) розчиняють у ДМФ (10мл), (4-[[2-(метоксикарбоніл)фенокси]метил]феніл)оцтову кислоту (0,150г, 0,500ммоль) додають та суміш охолоджують до 0°C. N-[(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ілокси)(диметиламіно)метиле́н]-N-метилметанамоній тетрафлуорборат (0,176г, 0,549ммоль) та N-етил-N,N-діізопропаламін (0,136г, 1,049ммоль) додають. Розчин перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. EtOAc (20мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями натрій карбонату (2×20мл, водн.). Органічний шар сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з ізократичної суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням з утворенням 0,229г метил 2-[(4-{2-[гептил-(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетил}бензил)окси]бензоату (вихід 91,4%).

¹H ЯМР (ротамери, 400МГц, CDCl₃): δ 0,85 (m, 3H), 1,25 (m, 8H), 1,40-1,6 (m, 2H), 2,75-3,7 (bm, 8H), 3,9 (m, 3H), 5,17 (d, 2H), 6,96-7,5 (bm, 12H), 7,8 (t, 1H).

д) Метил 2-[(4-{2-[гептил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетил}бензил)окси]бензоат (0,229г, 0,457ммоль) розчиняють у ЕЮН (5мл, 95%) та додають калій гідроксид (0,051г, 0,913ммоль). Реакційну суміш перетворюють в одиничному вузлі мікрохвильової шафи (7мм, 150°C). Обробляють видаленням розчиннику випарюванням та додаванням HCl (2мл, 1М). Водну фазу екстрагують двома порціями EtOAc (20мл) та органічну фазу сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією (починаючи з ізократичної суміші ДХМ 100%, а потім концентрацію MeOH збільшують від 0,5% до 20%, (силікагель 60 0,004-0,063мм). Фракції, що містять продукт, поєднують та EtOAc видаляють випарюванням. Продукт не є чистим, а тому його очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з ізократичної суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Розчинник видаляють випарюванням з утворенням 0,025г 2-[(4-{2-[гептил(2-фенілетил)аміно]-2-оксоетил}бензил)окси]бензойної кислоти (вихід 11,2%).

¹H ЯМР (ротамери, 400МГц, CDCl₃): δ 0,85 (m, 3H), 1,25 (m, 8H), 1,40-1,62 (m, 2H), 2,75-3,7 (bm, 8H), 5,23 (d, 2H), 7,05-7,6 (bm, 12H), 8,2 (t, 1H).

Приклад 30

AR-H075107

а) Гептан-1-амін (1г, 8,679ммоль) розчиняють у сухому ТГФ під азотом та додають N-бензил-N,N-діізопропіламін на полімерній підкладці (4,955г, 26,038ммоль). Суміш перемішують протягом 30 хвилин та охолоджують до 0°C і додають (4-хлорфеніл)ацетилхлорид (1,969г, 10,415ммоль). Розчин перемішують протягом ночі при кімнатній температурі.

Надлишок (4-хлорфеніл)ацетилхлориду видаляють фільтруванням суміші через NH₂-патрон. Розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з ізократичної суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм потік 40мл/хвил). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням з утворенням 1,045г 2-(4-хлорфеніл)-N-гептилацетаміду (вихід 45,0%). ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 0,82 (t, 3H), 1,22 (m, 8H), 1,35 (m, 2H), 3,12 (q, 2H), 3,40 (s, 2H), 6,35 (bs, 1H), 7,1-7,3 (bm, 4H).

2-(4-Хлорфеніл)-N-гептилацетамід (1,045г, 3,902ммоль) розчиняють у ТГФ (10мл) та охолоджують до 0°C в атмосфері аргону. (Метилтіо)метановий комплекс з бораном (1:1) (0,741г, 9,756ммоль) додають та суміш кип'ятять під зворотним холодильником протягом 5 годин. Після суміш охолоджують до кімнатної температури, обережно додають 5мл HCl (10%) та перемішують протягом ночі. Розчинник видаляють випарюванням. EtOAc (20мл) додають та органічну фазу промивають калій карбонатом (2М, 2×20мл). Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією (починаючи з ізократичної суміші гептан/EtOAc 50/50, а потім концентрацію EtOAc збільшують до 100%, (силікагель 60 0,004-0,063мм). Фракції, що містять продукт, поєднують та EtOAc видаляють випарюванням з утворенням 0,609г N-[2-(4-хлорфент)етил]-N-гептиламіну (вихід 61,5%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 0,82 (t, 3H), 1,22 (m, 8H), 1,38 (m, 2H), 2,52 (t, 2H), 2,6-2,85 (bm, 4H), 7,0-7,3 (bm, 4H).

с) N-[2-(4-Хлорфеніл)етил]-N-гептиламін (0,127г, 0,500ммоль) розчиняють у ДМФ (10мл), (4-[[2-(метоксикарбоніл)фенокси]метил]феніл)оцтову кислоту (0,150г, 0,500ммоль) додають та суміш охолоджують до 0°C. N-[(1H-1,2,3-бензотриазол-1-токси)(диметиламіно)метиле́н]-N-метилметанамоній тетрафлуорборат (0,176г, 0,549ммоль) та додають N-етил-N,N-днізопропаламін (0,136г, 1,049ммоль). Розчин перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. EtOAc (20мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями натрій карбонату (2×20мл, водн.). Органічний шар сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з ізократичної суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до

100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням з утворенням 0,224г метил 2-[(4-{2-[[2-(4-хлорфеніл)етил](гептил)-аміно]-2-оксоетил}бензил)окси]бензоату (вихід 83,7%).

¹H ЯМР (ротамери, 400МГц, CDCl₃): δ 0,85 (m, 3H), 1,25 (m, 8H), 1,40-1,6 (m, 2H), 2,7-3,75 (bm, 8H), 3,9 (m; 3H), 5,17 (d, 2H), 6,96-7,5 (bm, 11H), 7,8 (t, 1H).

d) Метил 2-[(4-{2-[[2-(4-хлорфеніл)етил](гептил)аміно]-2-оксоетил}бензил)окси]-бензоат (0,224г, 0,418ммоль) розчиняють у EtOH (5мл, 95%) та додають калій гідроксид (0,047г, 0,836ммоль). Реакційну суміш перетворюють в одиничному вузлі мікрохвильової шафи (7 хвилин, 150°C). Обробляють видаленням розчинника випарюванням та додаванням HCl (2мл, 1М). Водну фазу екстрагують двома порціями EtOAc (20мл) та органічну фазу сушать магній сульфатом і розчинник видаляють випарюванням. Сирий матеріал очищають флеш-хроматографією (починаючи з ізократичного ДХМ 100%, а потім концентрацію MeOH збільшують від 0,5% до 20%, (силікагель 60 0,004-0,063мм). Фракції, що містять продукт, поєднують та EtOAc видаляють випарюванням. Продукт не є чистим, а тому його очищають препаративною ВЕРХ (починаючи з ізократичної суміші ацетонітрил/буфер 60/40, а потім концентрацію ацетонітрилу збільшують до 100%, буфером є суміш ацетонітрил/вода 10/90 та амоній ацетат (0,1М, колонка KR-100-7-C8, 50мм×250мм, потік 40мл/хвил). Фракції, що містять продукт, поєднують та ацетонітрил видаляють випарюванням. EtOAc (10мл) додають та органічну фазу промивають двома порціями розсолу та сушать магній сульфатом. Розчинник видаляють випарюванням з утворенням 0,154г 2-[(4-{2-[[2-(4-хлорфеніл)етил](гептил)аміно]-2-оксоетил}бензил)окси]-бензойної кислоти (вихід 76,8%).

¹H ЯМР (ротамери, 500МГц, CDCl₃): δ 0,85 (m, 3H), 1,25 (m, 11H), 1,40-1,62 (m, 2H), 2,7-3,7 (bm, 10H), 4,5 (d, 2H), 7-7,4 (bm, 8H).

Приклад 31
AR-H075135

Сполуки розчиняють у ДМСО для отримання 16мм вихідних розчинів. Для дослідження вихідний розчин подають розводять ДМСО та культивацийними середовищами.

Загальні хімікати та реактиви

Реагент дослідження люциферази отримано від Packard, USA. Рестрикційні ферменти отримано від Boehringer та Vent-полімераза від New England Biolabs.

Лінії клітин та умови культивациї клітин

U2-OS, (Остеогенна саркома людини) отримано з ATCC, USA. Клітини нарощують та знов заморожують партіями від числа переносу 6. Клітини культивують у середовищі Дульбекко, модифікованому Іглом (DMEM) з 25мм глюкози, 2мм глута-

міну або 4мм L-аланін-L-глутаміну, 10% сироватки зародка теляти, при 5% CO₂. Використовують буферований фосфатом фізіологічний розчин (БФФР) без додавання кальцію або магнію. Усі реактиви культур клітин отримано від Gibco (USA) та 96-коміркові планшети культур клітин отримано від Wallach.

Констракти плазмід для гетерологічної експресії

Стандартні рекомбінантні способи ДНК проводять, як описано Ausubel (7). Репортерний люциферазний вектор, pGLSUAS (клон складається з 5 копій зв'язувальної послідовності ДНК GAL4, 5'-CGACGGAGTACTGTCTCCGAGCT-3', клоновано у сайти SacI/XhoI промотеру pGL3 (Promega). Фрагмент SacI/XhoI, що несе сайти UAS, створюють, застосовуючи гібридизовані перекривувані олігонуклеотиди.

Використані вектори експресії базуються на pSG5 (Stratagene). Усі вектори містять фрагмент EcoRI/NheI, що кодує зв'язувальний домен ДНК GAL4 (що кодує амінокислотні позиції 1-145, вхідний номер бази даних P04386) а потім конденсований у рамці з фрагментом, що кодує послідовність нуклеарної локалізації від Т-антигену вірусу поліоми. Послідовність нуклеарної локалізації створюють, застосовуючи гібридизовані перекривувані олігонуклеотиди, створені NheI/KpnI клейкими кінцями (5'-CTAGCGCTCCTAGAAGAAACGCAAGGTTGGTAC-3'). Ліганд-зв'язувальні домени від АППР α людини та миші та АППР γ людини та миші ПЛР-ампліфікують, як фрагменти KpnI/BamHI та клонують у рамці до зв'язувального домену ДНК GAL4 та послідовності нуклеарної локалізації. Послідовності усіх використаних констрактів плазмід підтверджені секвенсуванням. Наступні вектори експресії використовують для тимчасових трансфекцій:

вектор	підтип кодового АППР	довідкові послідовності
pSGGALhPPa	АППР α людини	S74349, nt 625-1530
pSGGALmPPa	АППР α миші	X57 638, nt 668-1573
pSGGALhPPg	АППР γ людини	U63415, nt 613-1518
pSGGALmPPg	АППР γ миші	U09138, nt 652-1577

¹ стосується позиції нуклеотиду з входу бази даних, що використано для вираження ліганд-зв'язувального домену.

Перехідні трансфекції

Заморожені вихідні розчини клітин від числа переносу 6 розморожують та нарощують до числа переносу 8 для трансфекції. Конфлюентні клітини трипсинізують, промивають та гранулюють центрифугуванням при 270хg протягом 2 хвилин. Гранулу клітин ресуспендують у холодному БФФР до концентрації клітин приблизно 18×10⁶клітин/мл. Після додавання ДНК, суспензію клітин інкубують на льоду протягом приблизно 5 хвилин до електропорації при 230V, 960мкФ у Biorad's Gene Pulser™ партіями по 0,5мл. Усього 50мкг ДНК додають до кожної партії по 0,5мл клітини, залучаючи 2,5мкг вектору експресії, 25мкг репортерного

вектору та 22,5мкг неспецифічної ДНК (pBluescript, Stratagene).

Після електропорації, клітини розводять до концентрації приблизно 32000клі-тин/мл у DMEM без фенол-червоного, та приблизно 25000клітин/комірку засівають у 96-комірковій планшеті. Для зворотного отримання клітин засіяні планшети інкубують при 37°C протягом 3-4 годин до додавання тест-сполук. У дослідженнях АППР α , клітинне середовище доповнюють десорбованою смолою-вугіллям сироваткою зародка теляти (СЗТ) для запобігання зворотного активування жирно-кислотними компонентами СЗТ. Десорбовану смолою-вугіллям СЗТ продукують, як нижченаведено; до 500мл активованої теплою СЗТ додають 10г вугілля та 25г аніонообмінної смоли для аналізу Bio-Rad 200-400меш, та розчин перемішують на магнітній мішалці при кімнатній температурі протягом ночі. Наступної доби СЗТ центрифугують та десорбування повторюють протягом 4-6 годин. Після другої обробки, СЗТ центрифугують та фільтр стерилізують для видалення залишків вугілля та смоли.

Спосіб дослідження

Вихідний розчини сполук у ДМСО розводять до прийнятної концентрації в еталонних планшетах. З еталонних планшетів сполуки розводять у культивативних середовищах для отримання розчинів тест-сполук для кінцевих доз.

Після доведення кількості середовища клітин до 75мкл у кожній комірці, додають 50мкл розчину тест-сполуки. Тимчасово трансфектовані клітини піддають дії сполуки протягом приблизно 24 годин до здійснення дослідження люциферази. Для дос-

лідження люциферази, 100мкл реагенту для дослідження додають вручну до кожної комірки та планшети залишають протягом приблизно 20 хвилин для лізису клітин. Після лізису люциферазну активність виміряно у мультикомірковому лічильнику 1420, Victor, від Wallach.

Контрольні сполуки

TZD-піоглітазон використовують, як контрольну речовину для активування АППР γ людини та миші. 5,8,11,14-Ейкозатетраїнонову кислоту (ЕТІК) використовують, як контрольну речовину для АППР α людини.

Розрахунки та аналіз

Для розрахунку величин EK_{50} будують криву концентрація-ефект. Використані величини є похідними від середнього двох або трьох незалежних вимірів (після віднімання фонові середньої величини) та виражені, як процент від максимального активування, отриманого від контрольної сполуки. Величини відкладають проти логарифмів концентрацій тест-сполук. Величини EK_{50} встановлюють лінійною інтерполяцією між даними точками та розрахованими концентраціями, потрібними для досягнення 50% максимального активування, отриманого від контрольної сполуки.

Сполуки формули 1 мають EK_{50} менше 50мкмоль/л для АППР α та/або АППР γ Кращі сполуки мають EK_{50} менше 5мкмоль/л для АППР α або АППР γ , наприклад, приклад 2 має EK_{50} 2,96 мкмоль/л для АППР-альфа людини та EK_{50} 3,05мкмоль/л для АППР-гама миші.