



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103894** (13) **C2**
(51) МПК
A01N 43/08 (2006.01)

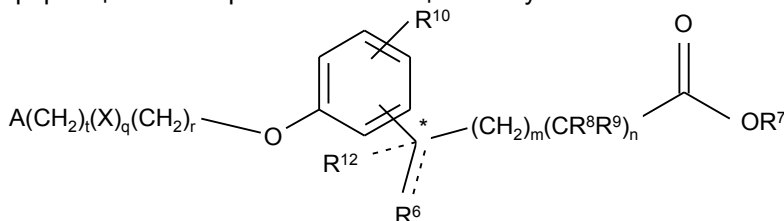
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2010 12059	(72) Винахідник(и):	О'Ніл Джеймс Деннен (US), Беймат Майкл К. (US), фон Борштель Рід У. (US), Шарма Шаліні (US), Арудчандран Рамачандран (US)
(22) Дата подання заявки:	13.03.2009	(73) Власник(и):	УЕЛЛСТАТ ТЕРЕПЬЮТІКС КОРПОРЕЙШН, 930 Clopper Road, Gaithersburg, MD 20878, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.12.2013	(74) Представник:	Шляховецький Олександр Михайлович, реєстр. №21
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/036,294	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2003/220399 A1; 27.11.2003 US 2005/090555 A1; 28.04.2005 US 2007/099846 A1; 03.05.2007 US 2007/197650 A1; 23.08.2007 US 2008/015254 A1; 17.01.2008 WO 2007/056771 A2; 18.05.2007 WO 2007/146768 A2; 21.10.2007 CIRILLO ET AL.: 'Uric acid, the metabolic syndrome, and renal disease' J. AM. SOC. NEPHROL. vol. 17, no. 12, S3, 2006, pages S165 - S168.
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	13.03.2008		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.11.2010, Бюл.№ 22		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.12.2013, Бюл.№ 23		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2009/037128, 13.03.2009		

(54) СПОЛУКИ ТА СПОСІБ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ

(57) Реферат:

Винахід стосується способу зниження рівнів сечової кислоти в організмах ссавців та посилення виділення сечової кислоти за рахунок введення в організм сполуки Формули I або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки.

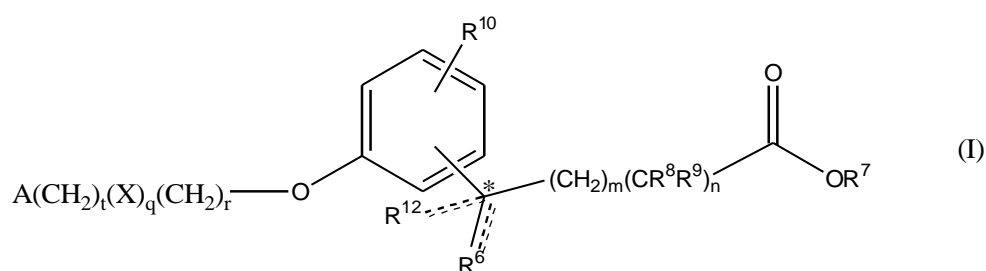


(I)

у Формулі I m - 0, 1, 2, 3 або 4; n - 0 або 1; m + n - не більше ніж 4;
t - 0 або 1; q - 0 або 1; та r - 0, 1 або 2. R⁶ - водень, метил або етил та R¹² - водень або метил,
або R⁶ - гідроксил та R¹² - водень, або R⁶ - O та R¹² - відсутній, або R⁶ та R¹² разом є -CH₂CH₂-. R⁷ -
водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю. Один із R⁸ та R⁹ - алкіл, який
містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, а інший - водень або алкіл, який містить від 1 атома до

UA 103894 C2

3 атомів вуглецю. R^{10} - водень, галоген, алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або алкоксигрупа, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю. X - C(O), r - 0, та t - 0; або X - NH(R^{11}), де R^{11} - водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю. A - феніл, незаміщений або заміщений 1 групою або 2 групами, вибраними з групи, яку складають галоген, гідроксил, метил, етил, перфторметил, метокси-, етокси- та перфторметоксигрупа; або 6-членний гетероароматичний цикл, який містить в циклі 1 гетероатом N, та згаданий гетероароматичний цикл ковалентно приєднаний до решти сполуки Формули I через вуглецевий атом циклу; або циклоалкіл, який містить у циклі від 3 атомів до 6 атомів вуглецю, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного монозаміщені метилом або етилом. Сполуки Формули I, які спричиняють зниження рівнів сечової кислоти, застосовують для лікування або профілактики різноманітних станів, до яких належать подагра, гіперурикемія, підвищені рівні сечової кислоти, які не відповідають рівням, при яких звичайно виправданим є діагноз гіперурикемії, дисфункція нирок, камені у нирках, серцево-судинні захворювання, ризик розвитку серцево-судинного захворювання, синдром лізису пухлини та порушення пізнавальної функції.



Передумови створення винаходу

Захворювання, спричинені підвищеними рівнями сечової кислоти, належать до двох головних категорій: розладів, спричинених осадженням кристалів сечової кислоти, та захворювань, пов'язаних із патологічним впливом розчинної сечової кислоти. Типовим прикладом захворювання першої категорії є подагричний артрит. Відкладання кристалів уратів у нирках також є звичайною причиною дисфункції нирок. З підвищеними рівнями розчинної сечової кислоти пов'язані різноманітні розлади, в тому числі серцево-судинні та ниркові захворювання.

Проявом подагри найчастіше є запалення одного або кількох суглобів тіла, яке спричиняє біль (від слабкого до сильного). Ці явища можуть бути епізодичними та/або хронічними. З часом подагра може спричинити руйнування хрящів та кісток, розвиток відкладень кристалів сечової кислоти, болі у нирках та порушення їхньої функції, а також утворення каменів у нирках. Подагра може впливати також на інші органи.

Причиною подагри є гіперурикемія, наслідком якої є утворення та відкладання кристалів сечової кислоти у тканинах, суглобах, нирках та інших органах. Сечова кислота утворюється в результаті нормального клітинного метаболізму, а також надходить в організм з деяких типів харчових продуктів та напоїв. Підвищені рівні сечової кислоти є результатом надлишкового продукування сечової кислоти, порушення ниркового кліренсу (або поєднання надлишкового продукування та порушення кліренсу), а також є результатом вживання деяких лікарських засобів, які застосовуються для лікування інших розладів (прикладами таких засобів є діуретики, піразинамід, циклоспорин, аспірин у невеликих дозах, ніотинова кислота та леводопа). Певний вплив на розвиток гіперурикемії та подагри чинять численні типи патологічних станів, в тому числі алкоголізм, лейкемія, лімфома, рак легенів, синдром лізису пухлин, куріння, псоріаз, ожиріння, порушення функції нирок, застійна серцева недостатність, голодування, анемія, високий кров'яний тиск, діабет, нерухомість, синдром Леша-Найхана, синдром Дауна, а також порушення функції щитовидної та паращитовидної залоз.

За ознаками поступового підвищення тяжкості симптомів подагра, як правило, підрозділяється на чотири стадії:

1) безсимптомна: підвищені рівні сечової кислоти у крові, але без очевидних симптомів;

2) гострий подагричний артрит: раптова поява симптомів, часто в одному суглобі (звичайно у великому пальці ноги), з подальшим поширенням на інші суглоби. До симптомів належать біль, набряк, почервоніння та підвищена температура;

3) міжкритична подагра: безсимптомні фази між нападами подагри;

4) хронічна вузлова подагра: хронічний стан, який може включати часті напади, постійний слабкий біль та запалення суглобів, руйнування хрящової та кісткової тканини, розвиток відкладень кристалів сечової кислоти, порушення функції нирок та утворення каменів у них.

До лікарських засобів, які на даний час застосовуються для лікування гострих симптомів подагри, належать нестероїдні протизапальні лікарські засоби, колхіцин та кортикостероїди. Усі ці засоби можуть спричинити побічні ефекти (від слабких до сильних). Досліджуються інші засоби для лікування згаданих гострих симптомів, в тому числі антитіла та антагоністи запальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1.

У спробах зменшити частоту або тяжкість майбутніх нападів подагри шляхом зниження рівнів сечової кислоти застосовувалися інші типи лікарських засобів. Трьома основними типами лікарських засобів є інгібітори ксантиноксидази (наприклад, алопуринол), які послаблюють продукування сечової кислоти з ксантину; засоби, які сприяють виведенню сечової кислоти (наприклад, сульфінпіразон, пробенецид, бензбромарон та лозартан), призначені для покращення виведення сечової кислоти шляхом пригнічення повторного поглинання продукрованої сечової кислоти у ниркових каналцях внаслідок інгібування переносника 1 сечової кислоти (URAT1) (дивись також опубліковану заявку на патент США № 2007/0010670, дата публікації 11 січня 2007 р. (Japan Tobacco Inc.)) або інших елементів повторного поглинання сечової кислоти; та урикази, наприклад, пегільована уриказа, така як PURICASE (пегільована за Сав'яном (Savient) рекомбінантна уриказа ссавців). Ці лікарські засоби також часто викликають значні та небажані побічні ефекти. Наприклад, опубліковані дані, що алопуринол щорічно спричиняє у Європі щонайменше 100 випадків синдрому Стівенса-Джонсона та токсичного некролізу епідермісу та приблизно 30 смертельних випадків на рік (Галеві та ін. "Алопуринол є найчастішою причиною синдрому Стівенса-Джонсона та токсичного некролізу епідермісу у Європі та Ізраїлі" – Halevy et al., "Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel", J. Am. Acad. Dermatol. 58(1):25-32, 2008). Пробенецид та бензбромарон вилучені з продажу в численних країнах внаслідок небажаних побічних ефектів, таких як печінкова недостатність у випадку

бензбромарону. Сповідьється, що хворі дуже погано додержуються режиму вживання згаданих лікарських засобів (Райдель та ін. "Додержання режиму лікування алопринолом хворими на подагру, що перебувають під наглядом. Ретроспективний аналіз скарг адміністрації" – A.A. Reidel et al., "Compliance with Allopurinol Therapy among Managed Care Enrollees with Gout: A Retrospective Analysis of Administrative Claims", *Journal of Rheumatology* 2004; 31:1575-1581),

припускається, що причиною цього є побічні ефекти та/або відсутність позитивних результатів. Кількість хворих на подагру у США перевищує 5 млн. (National Health and Nutrition Examination Survey 111, 1988-1994). Поширеність гіперурикемії та подагри у США в 1999 році відповідала 41 випадку на 1000 чоловік, а у Великобританії – 14 на 1000 (Мікулс та ін. "Епідеміологія подагри. Результати дослідження бази даних з загальної практики по Сполученому Королівству за 1990-1999 pp." – T.R. Mikuls et al., "Gout Epidemiology: Results for the UK General Practice Research Database, 1990-1999", *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005; 64:267-272). Дані за пізніший час вказують на постійне зростання поширеності у США, Великобританії та в інших країнах (Уоллес та ін. "Зростання поширеності подагри та гіперурикемії за 10 років серед дорослих літнього віку в обстеженій популяції" – K.L. Wallace et al., "Increasing Prevalence of Gout and Hyperuricemia over 10 Years Among Older Adults in a Managed Care Population", *Journal of Rheumatology* 2004; 31: 1582-1587). Пізніші дані дозволяють припустити, що на даний час понад 5 млн. американців страждають на подагру, яка піддається діагностуванню (Крістмен та ін. "Подагра серед амбулаторного контингенту в США" – E. Krishnan et al., "Gout in Ambulatory Care Settings in the United States", *Journal of Rheumatology* 2008; 35(3): 498-501).

Гіперурикемія та подагра є, зокрема, серйозними наслідками хірургічного втручання у реципієнтів трансплантованих органів (Стемп та ін. "Подагра при трансплантації цільних органів. Складна клінічна проблема" – Stamp L., et al., "Gout in solid organ transplantation: a challenging clinical problem", *Drugs* (2005) 65(18): 2593-2611). Рівень сечової кислоти часто підвищується у пацієнтів із пересадженими нарками, і звичайні імунодепресивні засоби, такі як циклоспорин, можуть спричинити особливо тяжку гіперурикемію. Пацієнтам із трансплантатами протипоказаний алопуринол із причин його взаємодії з деякими імунодепресантами, такими як азатіоприн, і у зв'язку з руйнуванням кісткового мозку, яке спричиняється такою комбінацією. Крім того, підвищені рівні сечової кислоти можуть сприяти відторгненню трансплантатів (Армстронг та ін. "Чи відіграє сечова кислота патогенну роль при дисфункції трансплантатів та гіпертензії у хворих з трансплантатами нирок?" – Armstrong K.A. et al., "Does Uric Acid Have a Pathogenetic Role in Graft Dysfunction and Hypertension in Renal Transplant Patients?", *Transplantation* (2005) 80(11): 1565-1571). Отже, існує гостра потреба у безпечних засобах, які знижують гіперурикемію у реципієнтів трансплантатів.

До захворювань, пов'язаних із підвищеними рівнями розчинної сечової кислоти, часто належать порушення у серцево-судинній системі: гіпертензія (Сандстром та ін. "Взаємозв'язок між рівнем сечової кислоти у плазмі та подовжнім поширенням кров'яного тиску та виникненням гіпертензії" – Sundstrom et al., "Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence", *Hypertension*. 45(1):28-33, 2005), прегіпертензія (Сіамела та ін. "Взаємозв'язок між рівнем сечової кислоти у плазмі та прегіпертензією у дорослих жителів США" – Syamela S. et al., "Association between serum uric acid and prehypertension among US adults", *J. Hypertens.* 25 (8) 1583-1589, (2007), атеросклероз (Ісідзака та ін. "Взаємозв'язок між рівнем сечової кислоти у плазмі, метаболічним синдромом та каротидним атеросклерозом у японців" – Ishizaka et al., "Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals", *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* (5):1038-1044, 2005), захворювання периферичних артерій (Шанкар та ін. "Взаємозв'язок між рівнем сечової кислоти у плазмі та захворюванням периферичних артерій" – Shankar A. et al., "Association between serum uric acid level and peripheral artery disease", *Atherosclerosis* doi 10: 1016, 2007), запалення судин (Зоккалі та ін. "Сечова кислота та дисфункція ендотелію при гіпертензії" – Zoccali et al., "Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension", *J. Am. Soc. Nephrol.* 17(5):1466-71, 2006), серцева недостатність (Страсак та ін. "Сечова кислота у плазмі та ризик смертності від серцево-судинних захворювань. Перспективне довготривале дослідження 83683 австрійців чоловічої статі" – Strasad A.M. et al., "Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: A prospective, long-term study of 83,683 Austrian men", *Clin. Chem.* 54 (2) 273-284, 2008; Паскуаль-Фігаль "Гіперурикемія та довготривалі наслідки після виписки з клініки у хворих з гострою серцевою недостатністю" – Pascual-Figal, "Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients", *Eur. J. Heart Fail.* 2006 Oct. 23; Енджел та ін. "Рівні сечової кислоти у плазмі як передвісник смерті у клініці хворих, госпіталізованих з приводу декомпенсованої серцевої недостатності" – Cengel A., et al., "Serum

- uric Acid Levels as a Predictor of In-hospital Death in Patients Hospitalized for Decompensated Heart Failure", *Acta Cardiol.* (Oct. 2005) 60(5): 489-492), інфаркти міокарда (Страсак та ін. – Strasak, A.M. et al.; Бос та ін. "Сечова кислота як фактор ризику інфаркту міокарда та інсульту. Дослідження у Роттердамі" – Bos et al., "Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study", *Stroke*. 2006 Jun; 37(6):1503-1507), дисфункція нирок (Сирилло та ін. "Сечова кислота, метаболічний синдром та ниркові захворювання" – Cirillo et al., "Uric Acid, the metabolic syndrome, and renal disease", *J. Am. Soc. Nephrol.* 17(12 Suppl. 3):S165-168, 2006; Аврам та Крішнан "Гіперурикемія – місце стикання нефрології з ревматологією" – Z. Avram and E. Krishnan, "Hyperuricemia – where nephrology meets rheumatology", *Rheumatology* (Oxford), 47(7): 960-964, 2008) та інсульту (Бос та ін. "Сечова кислота є безпосередньою причиною дисфункції ендотелію" – Bos et al., 2006). (Канелліс та ін. "Сечова кислота як медіатор дисфункції ендотелію, запалення та судинних захворювань" – Kanellis, et al., "Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease", *Semin. Nephrol.* 25(1):39-42, 2005; Хосла та ін. "Гіперурикемія спричиняє дисфункцію ендотелію" – Khosla et al., "Hyperuricemia induces endothelial dysfunction", *Kidney Int.* 67(5):1739-1742, 2005). У дітей та підлітків рання дійсна гіпертензія пов'язана з підвищеним рівнем сечової кислоти у плазмі, і зниження рівня сечової кислоти за допомогою алопуринолу знижує кров'яний тиск у цих пацієнтів (Файг та Джонсон "Роль сечової кислоти при гіпертензії у дітей" – Feig and Johnson, "The role of uric acid in pediatric hypertension", *J. Ren. Nutrition.* 17(1): 79-83, 2007; Файг та ін. "Вплив алопуринолу на кров'яний тиск у дорослих з недавнім діагнозом істотної гіпертензії" – D.I. Feig et al., "Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension", *JAMA* 300(8): 924-932, 2008). Файг та ін. також стверджують, що це є новим терапевтичним підходом, але вказують, що побічні ефекти відомих лікарських засобів для зниження рівня сечової кислоти можуть обмежити їх застосування або заважати йому. При всіх згаданих патологічних станах гіперурикемія є незалежним фактором ризику.
- Підвищені рівні розчинної сечової кислоти також пов'язані з запальними реакціями або безпосередньо спричиняють такі реакції. Наприклад, сечова кислота переноситься у судинні клітини гладеньких м'язів під впливом переносників органічних кислот, зокрема, переносника уратів URAT1, а потім стимулює продукування у судинних клітинах гладких м'язів С-реактивного протеїну MCP-1 та інших цитокінів, тим самим стимулюючи проліферацію та інші зміни, пов'язані з атеросклерозом (Прайс та ін. "Судинні клітини гладеньких м'язів людини експресують переносник уратів" – Price et al., "Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter", *J. Am. Soc. Nephrol.* 17(7):1791-1795, 2006; Канг та ін. "Сечова кислота спричиняє проліферацію судинних клітин гладких м'язів шляхом входження у клітини під впливом функціонального переносника уратів" – Kang et al., "Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter", *Am. J. Nephrol.* 2005 25(5):425-433 (2005); Ямамото та ін. "Алопуринол знижує неointимальну гіперплазію у моделі лігатури сонної артерії пацюків зі спонтанною гіпертензією" – Yamamoto et al., "Allopurinol reduces neointimal hyperplasia in the carotid artery ligation model in spontaneously hypertensive rats", *Hypertens. Res.* 29 (11) 915-921, 2006), стимулює продукування IL-1 β , IL-6 та TNF- α у мононуклеарних клітинах людини, спричиняє помітне зростання TNF- α при інфузії мишам, активує клітини ендотелію та тромбоцити і підвищує адгезивність тромбоцитів (Кутіньо та ін. "Зв'язок сечової кислоти у плазмі з маркерами запалення, метаболічним синдромом та субклінічним коронарним атеросклерозом" – Coutinho et al., "Associations of Serum Uric Acid with Markers of Inflammation, Metabolic Syndrome, and Subclinical Coronary Atherosclerosis", *Amer. J. Hypertens.* (2007) 20: 83-89; Левія та ін. "Сечова кислота при хронічній серцевій недостатності. Маркер хронічного запалення" – Levya F., et al., "Uric Acid in Chronic Heart Failure: A Marker of Chronic Inflammation", *Eur. Heart J.* (1998) 19(12): 1814-1822.). Було показано також, що сечова кислота інгібує біодоступність ендотеліального оксиду азоту та активує систему ренін-ангіотензин (Перлштайн та ін. "Сечова кислота та стан внутрішньониркової системи ренін-ангіотензин у людському організмі" – T.S. Perlstein et al., "Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans", *Kidney International.* 66:1465-1470, 2004). Інокучі та ін. показали, що інтерлейкін-18 (IL-18) та інші запальні агенти відображають локальне запалення, пов'язане з подагрою, та що кристали уратів прискорюють активацію IL-18 (Інокучі та ін. "IL-18 та інші запальні цитокіни у плазмі хворих на подагричний артрит та секреція IL-18, індукована кристалами моногідрату мононатрійурату" – T. Inokuchi et al., "Plasma IL-18 and other inflammatory cytokines in patients with gouty arthritis and monosodium urate monohydrate crystal-induced secretion of IL-18", *Cytokine.* 33(1): 21-27, 2006), яка відіграє причинну роль у нирковій недостатності. Рівень IL-18 та інших цитокінів також значно підвищений у людей, які не хворіють на подагру, а лише мають підвищені рівні сечової кислоти (Руджеро та ін. "Сечова кислота та

маркери запалення" – (C. Ruggiero et al., "Uric acid and inflammatory markers", *European Heart Journal*. 27: 1174-1181, 2006).

Гіперурикемія пов'язана також з розладом пізнавальної функції та іншими формами порушення функцій центральної нервової системи (Шретлен та ін. "Сечова кислота та пізнавальна функція у літніх людей при проживанні у громаді" – Schretlen D.J. et al., "Serum Uric Acid and Cognitive Function in Community-Dwelling Older Adults", *Neuropsychology* (Jan. 2007) 21(1): 136-140; Ватанабе та ін. "Оксидативний стрес та мітохондріальна дисфункція у індукованих оксонатом гіперурикемічних мишей" – Watanabe S., et al., "Cerebral Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Oxonate-Induced Hyperuricemic Mice", *J. Health Science* (2006) 52: 730-737).

Підвищені рівні сечової кислоти у плазмі пов'язані також з підвищеним ризиком раку та смертності від раку (Страсак та ін. "Сечова кислота у плазмі та ризик смертності від раку у широкий представницькій групі чоловіків" – Strasak A.M. et al., "Serum uric acid and risk of cancer mortality in a large prospective male cohort", *Cancer Causes Control* 18 (9) 1021-1029; Страсак та ін., "Роль сечової кислоти у плазмі як антиоксиданта, що запобігає раку. Перспективне дослідження на більш ніж 28000 літніх жінок-австрійок" – Strasak A.M. et al., "The role of serum uric acid as an antioxidant protecting against cancer: prospective study in more than 28,000 older Austrian women", *Annals Oncol.* 18 (11) 1893-1897; Джі та ін. "Сечова кислота у плазмі та ризик смерті від раку, серцево-судинних захворювань або усіх причин у чоловіків" – Jee S.A. et al. (2004), "Serum uric acid and risk of death from cancer, cardiovascular disease or all causes in men", *Eur. J. Cardiovascular Prev. Rehab.* 11 (3) 185-191).

Підвищені рівні сечової кислоти пов'язані з переддіабетичним станом, резистентністю до інсуліну, розвитком діабету типу II та підвищеною ймовірністю різноманітних небажаних станів у хворих на діабет, таких як захворювання периферичних артерій, інсульту та підвищений ризик смертності (Йоахімеску та ін. "Сечова кислота у плазмі, смертність та регулювання глюкози у хворих на цукровий діабет типу II. Дослідження бази даних PreCIS" – Ioachimescu A.G. et al. (2007), "Serum uric acid, mortality and glucose control in patients with Type 2 diabetes mellitus: a PreCIS database study", *Diabet. Med.* 24 (12) 1369-1374; Перрі та ін. "Перспективне дослідження факторів ризику розвитку неінсулінозалежного діабету у чоловіків-британців середнього віку" – Perry I.J. et al. (1995), "Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men", *BMJ* 310 (6979) 560-564; Чен та ін. "Сечова кислота у плазмі та ризик діабету типу II у китайців" – Chien K-L et al. (2008), "Plasma uric acid and the risk of Type 2 diabetes in a Chinese community", *Clin. Chem.* 54 (2) 310-316; Сотен та ін. "Негативні ефекти класичного антиоксиданта – сечової кислоти – в жирових клітинах. Опосередкований оксидазою нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (NADPH) оксидативно-нітрозативний стрес" – Sautin Y.Y. et al. (2007), "Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress", *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 293: C584-C596; Цзен "Незалежний зв'язок рівнів сечової кислоти з захворюванням периферичних артерій у жителів Тайваню, хворих на діабет типу II" – Tseng C.H. (2004), "Independent association of uric acid levels with peripheral artery disease in Taiwanese patients with Type 2 diabetes", *Diabet. Med.* 21 (7) 724-729; Лехто та ін. "Сечова кислота у плазмі як сильний передвісник інсульту у хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет" – Lehto S. et al. (1998), "Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus", *Stroke* 29: 635-639).

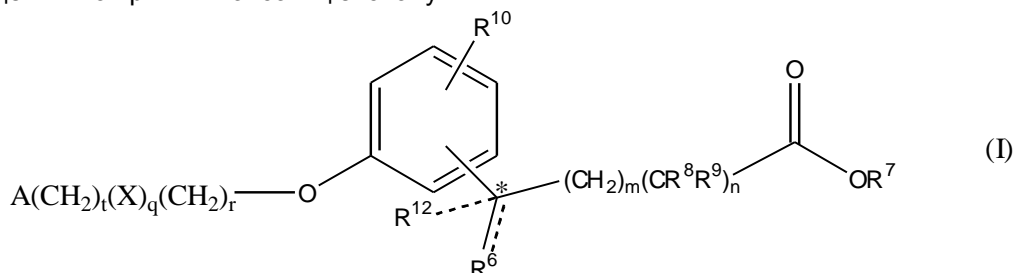
Підвищені рівні сечової кислоти є визначальною відмінністю синдрому Леша-Найхана. У людей із синдромом нічного апное або з розладами дихання уві сні також визначаються підвищені рівні сечової кислоти (Сайто та ін. "Тканинна гіпоксія при синдромі нічного апное, оцінювана за рівнями сечової кислоти та аденозину" – Saito H. et al., "Tissue hypoxia in sleep apnea syndrome assessed by uric acid and adenosine", *Chest* 122: 1686-1694, 2002; Вергульст та ін. "Розлади дихання уві сні та сечова кислота у дітей та підлітків з надлишковою вагою та ожирінням" – Verhulst S.L., et al., "Sleep-disordered breathing and uric acid in overweight and obese children and adolescents", *Chest* 132: 76-80, 2007).

Підвищені рівні сечової кислоти пов'язані з преєклампсією (Бейнбридж та Робертс "Сечова кислота як патогенний фактор при преєклампсії" – Bainbridge S.A. and Roberts J.M., "Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia", *Placenta*, Dec. 17, 2007).

У медицині має місце значна потреба у нових лікарських засобах, придатних для безпечного, зручного та ефективного лікування та профілактики розладів, пов'язаних із підвищенням рівня сечової кислоти у крові, незалежно від того, спричиняються ці розлади кристалізацією сечової кислоти чи впливом надлишкових (у порівнянні з індивідуальною або груповою нормою) рівнів розчинної сечової кислоти.

Суть винаходу

Цей винахід стосується певного терапевтичного застосування сполуки Формули I або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки.



У Формулі I $m = 0, 1, 2, 3$ або 4 ; $n = 0$ або 1 ; $m+n$ – не більше ніж 4 ;

$t = 0$ або 1 ; $q = 0$ або 1 , та $r = 0, 1$ або 2 . R^6 – водень, метил або етил та R^{12} – водень або метил, або R^6 – гідроксил та R^{12} – водень, або $R^6 = O$ та R^{12} – відсутній, або R^6 та R^{12} разом є $-CH_2CH_2-$. R^7 – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю. Один із R^8 та R^9 – алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, а інший – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю. R^{10} – водень, галоген, алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або алкоксигрупа, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю. $X = C(O)$, $r = 0$ та $t = 0$; або $X = NH(R^{11})$, де R^{11} – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю. A – феніл, незаміщений або заміщений 1 або 2 групами, вибраними з групи, яку складають галоген, гідроксил, метил, етил, перфторметил, метокси-, етокси- та перфторметоксигрупа; або 5- або 6-членний гетероароматичний цикл, який містить в циклі 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яку складають N, S та O, та згаданий гетероароматичний цикл ковалентно приєднаний до решти сполуки Формули I через вуглецевий атом циклу; або циклоалкіл, який містить у циклі від 3 атомів до 6 атомів вуглецю, де згаданий циклоалкіл є незаміщеним або один чи два вуглецеві атоми циклу незалежно один від одного монозаміщені метилом або етилом. Складні ефіри та інші проліки сполук Формули I також охоплюються цим винаходом.

Цей винахід пропонує спосіб зниження концентрації сечової кислоти у крові пацієнта-ссавця або посилення виділення сечової кислоти з організму згаданого пацієнта-ссавця, який включає введення в організм пацієнта-ссавця сполуки Формули I або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки в кількості, ефективній для зниження концентрації сечової кислоти у крові пацієнта-ссавця або посилення виділення сечової кислоти з організму згаданого пацієнта-ссавця. Цей винахід пропонує застосування біологічно активного агента при виготовленні лікарського засобу для зниження концентрації сечової кислоти у крові пацієнта-ссавця або посилення виділення сечової кислоти з організму згаданого пацієнта-ссавця, де згаданий агент є сполукою Формули I або фармацевтично прийнятною сіллю цієї сполуки у складі лікарської форми, прийнятної для введення в кількості, ефективній для зниження концентрації сечової кислоти у крові пацієнта-ссавця або посилення виділення сечової кислоти з організму згаданого пацієнта-ссавця. Цей винахід пропонує фармацевтичну композицію для застосування з метою зниження концентрації сечової кислоти у крові пацієнта-ссавця або посилення виділення сечової кислоти з організму згаданого пацієнта-ссавця, яка містить сполуку Формули I або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки в кількості, ефективній для зниження концентрації сечової кислоти у крові пацієнта-ссавця або посилення виділення сечової кислоти з організму згаданого пацієнта-ссавця. Цей винахід пропонує комплект, який включає в себе одну або декілька разових пероральних доз сполуки Формули I або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки та інструкції щодо введення сполуки Формули I або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки для зниження концентрації сечової кислоти у крові пацієнта-ссавця або посилення виділення сечової кислоти з організму згаданого пацієнта-ссавця.

Зниження концентрації сечової кислоти, описане в цьому документі, може бути застосоване для лікування або попередження різноманітних патологічних станів, до яких належать подагра (будь-який стан або всі стани, вибрані з групи, до якої входять безсимптомна подагра, гострий подагричний артрит, міжкритична подагра та хронічна вузлова подагра), гіперурикемія, підвищені рівні сечової кислоти, які не відповідають рівням, при яких звичайно виправданим є діагноз гіперурикемії, дисфункція нирок, камені у нирках, серцево-судинні захворювання, ризик розвитку серцево-судинного захворювання та інших наслідків гіперурикемії, порушення пізнавальної функції та рання стадія дійсної гіпертензії.

Цей винахід базується на спостереженні, згідно з яким сполука Формули I, введена в людський організм, знижує рівень сечової кислоти у крові пацієнтів-людей та підвищує виділення сечової кислоти, як описано у Прикладах 1-5. В експериментах *in vivo* було

застосовано сполуку, в якій R^6 – O. Оскільки сполуки CF та CR є метаболітами сполуки BI, то вважається, що сполуки Формули I, де R^6 – водень або гідроксил, також будуть знижувати рівні сечової кислоти у крові *in vivo* та підвищувати виділення сечової кислоти. Цей винахід базується також на спостереженні, згідно з яким сполуки Формули I, в тому числі сполуки, де R^6 – O, водень або гідроксил, інгібують URAT1 *in vitro*, як показано у прикладі 6. Інгібування URAT1 є встановленою моделлю *in vitro* зниження рівня сечової кислоти *in vivo*.

Цей винахід також пропонує сполуки, перелік яких наведений нижче, фармацевтично прийнятні солі цих сполук, їхні складні ефіри та проліки:

DQ 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)-4-метоксифеніл)оцтова кислота;
 EB метил-3-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-3-оксопропанат;
 DR 2-(3-(2,6-дифторбензилокси)феніл)оцтова кислота;
 DS 4-(3-(2,6-дихлорбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
 DT 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)пропіонова кислота;
 DU 2-(3-(4-трифторметил)бензилокси)феніл)оцтова кислота;
 DV 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)масляна кислота;
 DW 2-(3-(3,5-диметилбензилокси)феніл)оцтова кислота;
 DX 2-(3-(2,4-диметилбензилокси)феніл)оцтова кислота;
 DY 2-(3-(2,6-диметоксилбензилокси)феніл)оцтова кислота;
 DZ 2-(3-(бензилокси)феніл)оцтова кислота;
 EA 2-(2-(2,6-диметилбензилокси)феніл)оцтова кислота;
 EC 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)пропіонова кислота;
 ED 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)масляна кислота;
 EE 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-2-метилпропіонова кислота;
 EF 1-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)циклопропанкарбонова кислота;
 EG 2-(3-(2-хлор-6-метилбензилокси)феніл)оцтова кислота;
 EH 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)-4-метилфеніл)оцтова кислота;
 EI 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)-4-фторфеніл)оцтова кислота.

Короткий опис фігур

Фіг. 1: Сполука BI підвищує виділення із сечею сечової кислоти у мишей, яким вводили інгібітор урикази – оксонат натрію.

Фіг. 2: Рівні UA (сечової кислоти) протягом перших 24 год. у плазмі пацієнтів, які одержували різні дози сполуки BI.

Фіг. 3: Рівні UA (сечової кислоти) протягом 24 год. сьомої доби у плазмі пацієнтів, які одержували різні дози сполуки BI.

Фіг. 4: Калібрувальна крива для сполуки EH, прилад AGILENT LC-MS.

Фіг. 5: Концентрація сполуки EH у плазмі пацюків.

Фіг. 6: Концентрація сполуки EH у плазмі мишей.

Детальний опис винаходу

Визначення

Термін "алкіл" у значенні, вживаному в цьому описі, означає алкільну групу лінійної або розгалуженої будови. Алкільна група, ідентифікована як така, що містить певну кількість атомів вуглецю, означає будь-яку алкільну групу, яка містить вказану кількість атомів вуглецю. Наприклад, алкіл, який містить три атоми вуглецю, може бути пропілом або ізопропілом; а алкіл, який містить чотири атоми вуглецю, може бути н-бутилом, 1-метилпропілом, 2-метилпропілом або трет-бутилом.

Термін "галоген" у значенні, вживаному в цьому описі, означає один або кілька замісників із групи, яку складають атоми фтору, хлору та бром.

Термін "перфтор" у значенні, вживаному в цьому описі, як, наприклад, у складі термінів "перфторметил" або "перфторметоксигрупа", означає, що у вказаній групі усі атоми водню замінені на атоми фтору.

Зв'язок між R^6 та атомом вуглецю, до якого він безпосередньо приєднаний, зображений у вищенаведеній Формулі I суцільною лінією разом із пунктирною лінією. Це зображення означає, що згаданий зв'язок може бути як одинарним зв'язком, якщо R^6 – водень, метил, етил або гідроксил, так і подвійним зв'язком, якщо R^6 – O.

Зірочкою в поданому вище зображенні Формули I вказано можливий хіральний центр, і це означає, що вуглець є хіральним, якщо R^6 та R^{12} відрізняються один від одного, тобто якщо R^6 – гідроксил, метил або етил та R^{12} – водень, або якщо R^6 – водень, гідроксил або етил та R^{12} – метил. У таких випадках цей винахід пропонує рацемат, (R)-енантіомер та (S)-енантіомер сполук Формули I, причому всі вони вважаються активними. На поданих як приклади схемах синтезу рацемат позначений хвилястим зв'язком. Суміші цих енантіомерів можна розділяти,

застосовуючи рідинну хроматографію високої ефективності (PXBE), наприклад, як описано у Chirality 11:420-425 (1999).

Термін "проліки" сполуки, яка становить інтерес, означає інші сполуки, які розщеплюються, як правило, *in vivo*, утворюючи сполуку, яка становить інтерес.

Деякі хімічні сполуки характеризуються в цьому описі їхніми хімічними назвами або дволітерними кодовими назвами, вказаними нижче. Сполуки, перелік яких подано нижче, охоплюються Формулою I, показаною вище.

BI 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

CF 3-(2,6-диметилбензилокси)фенілоцтова кислота;

CR 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)-феніл)-4(R)-гідроксимасляна кислота;

DQ 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)-4-метоксифеніл)оцтова кислота;

AN 4-(3-(2-метилбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

AW 4-(3-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

BJ 4-(3-(2-фтор-6-метилбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

BP 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-2,2-диметил-4-оксомасляна кислота;

BS 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)масляна кислота;

EB метил-3-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-3-оксопропанат;

CD 5-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-5-оксопентанова кислота;

CQ 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-2-оксооцтова кислота;

CK 5-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)пентанова кислота;

CM 3-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)пропіонова кислота;

DR 2-(3-(2,6-дифторбензилокси)феніл)оцтова кислота;

DS 4-(3-(2,6-дихлорбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

DT 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)пропіонова кислота;

DU 2-(3-(4-трифторметил)бензилокси)феніл)оцтова кислота;

DN 2-(3-(2,4-біс(трифторметил)бензилокси)феніл)оцтова кислота;

DV 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)масляна кислота;

DW 2-(3-(3,5-диметилбензилокси)феніл)оцтова кислота;

DX 2-(3-(2,4-диметилбензилокси)феніл)оцтова кислота;

DY 2-(3-(2,6-диметоксилбензилокси)феніл)оцтова кислота;

DZ 2-(3-(бензилокси)феніл)оцтова кислота;

BH 4-(3-(циклопропілметокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

DP 4-(3-(2,6-диметилбензоїлокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

AB 4-(4-(2-метоксибензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

AF 4-оксо-4-(4-(піридин-2-ілметокси)феніл)масляна кислота;

AG 4-(4-(бензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

AN 4-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

AI 4-(4-(2-хлорбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

AM гідрохлорид 4-(4-(2-((2-фторбензил)(метил)аміно)етокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти;

AT 4-(4-(2,5-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

AY 4-(4-(2-трифторметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

BM 4-(4-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

BT 4-(4-(2,6-диметилбензилокси)-3-метоксифеніл)-4-оксомасляна кислота;

DO 2-(4-(2,6-диметилбензилокси)феніл)оцтова кислота;

EA 2-(2-(2,6-диметилбензилокси)феніл)оцтова кислота;

EC 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)пропіонова кислота;

ED 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)масляна кислота;

EE 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-2-метилпропіонова кислота;

EF 1-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)циклопропанкарбонова кислота;

EG 2-(3-(2-хлор-6-метилбензилокси)феніл)оцтова кислота;

EH 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)-4-метилфеніл)оцтова кислота;

EI 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)-4-фторфеніл)оцтова кислота.

Сполучний термін "включає" або "містить" у значенні, вживаному в цьому описі, не є обмежувальним. Пункт формули винаходу, де вжито цей термін, може включати додаткові елементи, крім згаданих у цьому пункті.

При вживанні у формулі винаходу слово "або" означає "та/або", за винятком випадків, коли таке значення не має сенсу у зв'язку з контекстом. Так, наприклад, фраза "зниження концентрації сечової кислоти у крові пацієнта-савця або посилення виведення сечової кислоти з організму згаданого пацієнта-савця" є еквівалентною до "зниження концентрації сечової

кислоти у крові пацієнта-ссавця та/або посилення виведення сечової кислоти з організму згаданого пацієнта-ссавця".

Сполуки за цим винаходом

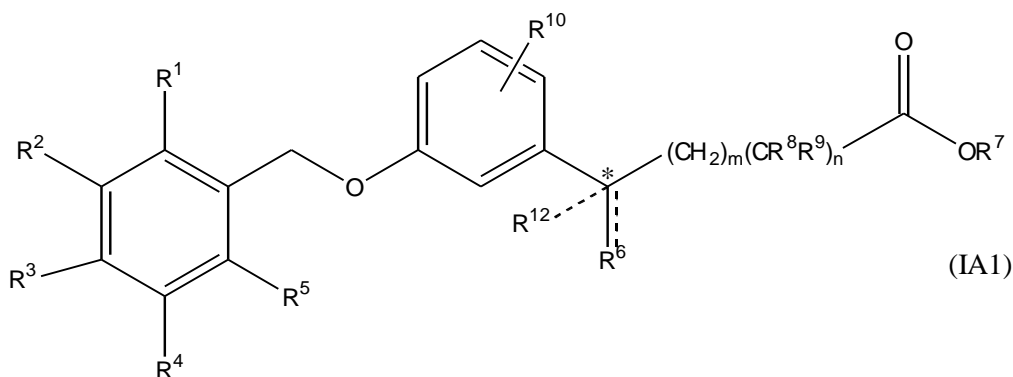
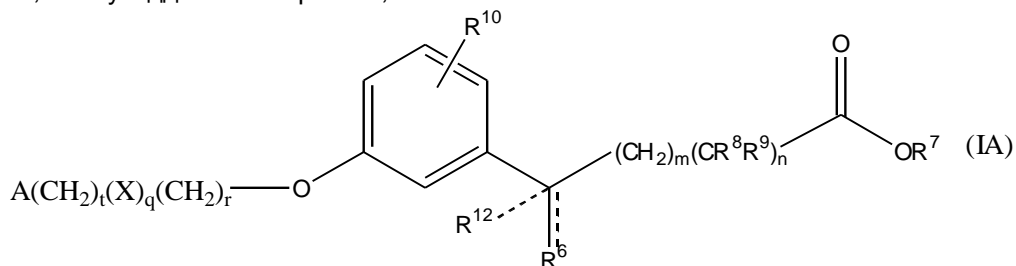
У варіанті здійснення цього винаходу, описаному вище у розділі "суть винаходу", А – заміщений (як визначено вище) або незаміщений феніл, наприклад, 2,6-диметилфеніл. В інших варіантах здійснення цього винаходу $r = 1$, $t = 0$, та $q = 0$. У іншому варіанті здійснення цього винаходу R^{10} – метоксигрупа.

Два об'ємні замісники (тобто інші ніж R^{10}) при центральному фенільному циклі можуть бути розташовані в орто-, мета- або пара-положенні відносно один одного. У варіанті, якому віддається перевага, вони знаходяться у мета-положенні відносно один одного.

В одному з варіантів здійснення цього винаходу у Формулі I А – заміщений (як визначено вище) або незаміщений феніл, $t = 0$, $q = 0$, $r = 1$, R^{10} – водень, $n = 0$, $m = 0$, 2 або 4. За більш конкретним варіантом здійснення цього винаходу, А – 2,6-диметилфеніл.

В одному з варіантів здійснення цього винаходу запропонована сполука, представлена Формулою IA. За більш конкретним варіантом здійснення цього винаходу запропонована сполука, представлена Формулою IA1. У Формулі IA змінні відповідають наведеним вище визначенням. У Формулі IA1 два з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 та R^5 вибрані з групи, яку складають водень, галоген, гідроксил, метил, етил, перфторметил, метокси-, етокси- та перфторметоксигрупа, а решта є атомами водню; інші змінні відповідають наведеним вище визначенням. За більш конкретними варіантами здійснення цього винаходу А – 2,6-диметилфеніл, тобто R^1 – метил та R^5 – метил. До необмежувальних прикладів сполук Формули I належать сполуки AF, AG, AH, AT, BM, BT, DO та EA. До необмежувальних прикладів сполук Формули IA належать сполуки BH, DP та EG. До необмежувальних прикладів сполук Формули IA1 належать сполуки BI, CF, CR, DQ, AN, AW, BJ, BP, BS, EB, CD, CQ, CK, CM, DR, DS, DT, DU, DN, DV, DW, DX, DY та DZ, EB, EC, ED, EF, EH та EI.

В одному з варіантів здійснення Формули IA1, R^{10} – водень, $m = 0$, 2 або 4; та $n = 0$. За варіантом, якому віддається перевага, R^1 – метил та R^5 – метил.

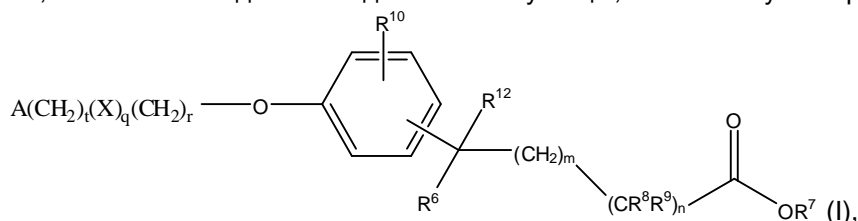


Сполуки Формули I можуть бути виготовлені згідно з поданими нижче схемами реакцій. Крім того, багато сполук Формули I можуть бути виготовлені за способами, описаними у WO 02/100341, WO 04/073611, WO 04/091486, WO 04/098496, WO 07/087506, WO 07/146768 та PCT/US2009/030845, зміст яких включений до цього опису шляхом посилання.

Схеми реакцій

Сполука Формули I, де $m = 0$, $q = 0$ або 1, $t = 0$ або 1, та $r = 0$, 1 або 2, $n = 0$, R^{10} – водень, галоген, алкоксигрупа, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, R^6 – водень, метил або етил та R^{12} – водень або метил, або R^6 та R^{12} разом є $-CH_2CH_2-$. Один із R^8 та R^9 – алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, а інший – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, та $X = C(O)$, $r = 0$, та $t =$

0; X – NH(R¹¹), де R¹¹ – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю. R⁷ – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки Формули:



де А відповідає поданому вище опису, можна одержати за схемою реакції, наведеною на Схемі 1.

У схемі реакції за Схемою 1, А, q, t, m, n, r, R⁶, R⁷, R¹⁰ та R¹² відповідають поданим вище визначенням. R¹³ – алкільна група, яка містить від 1 атома до 12 атомів вуглецю. R¹⁷ – алкільна група, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або бензильна група. R¹⁴ – хлор або бром, та Y – галоген.

Сполуку Формули II можна алкілувати сполукою Формули III або сполукою Формули (IV) за реакцією стадії (а). Реакцію проводять у прийнятному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, суміш тетрагідрофурану з 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2-(1H)-піримідином, толуол, N, N-диметилформамід, суміш тетрагідрофурану з гексаметилфосфорамідом тощо. Як правило, реакцію проводять у присутності 2-3 молярних еквівалентів основи для одержання сполуки Формули V, де R⁶ – алкіл, який містить від 1 атома до 2 атомів вуглецю, та R¹² – водень, або у присутності 4-6 молярних еквівалентів основи для одержання сполуки Формули V, де R⁶ та R¹² – алкіли, які містять від 1 атома до 2 атомів вуглецю, або спільно утворюють групу -CH₂CH₂-. Основою, придатною для цієї мети, може бути гідрид натрію, гідрид калію, гідроксид натрію, гідроксид тетрабутиламонію, біс(триметилсиліл)амід калію, біс(триметилсиліл)амід літію, діізопропіламід літію тощо. При проведенні цієї реакції перевага звичайно віддається застосуванню водного розчину гідроксиду тетрабутиламонію та водного розчину гідроксиду натрію. Реакцію можна проводити при температурах від -78 °С до 25 °С протягом від 6 год. до 72 год. Для очищення продукту можна застосовувати звичайні способи, такі як екстракція, випарювання, хроматографія та перекристалізація. У випадку, якщо R⁶ та R¹² – атоми водню, сполуку Формули II можна перетворити у сполуку Формули VI шляхом гідролізу нітрилів до кислоти без стадії (а) алкілування.

Сполуку Формули V можна перетворити у сполуку Формули VI за реакцією стадії (b) шляхом кислотного або основного гідролізу. При проведенні цієї реакції перевага звичайно віддається застосуванню основного гідролізу, наприклад, із використанням водного розчину гідроксиду натрію. Для виконання реакції стадії (b) можна застосовувати будь-які звичайні умови гідролізу нітрилів для одержання карбонової кислоти.

Сполуку Формули VI можна перетворити у сполуку Формули VII шляхом естерифікування сполуки Формули VI метанолом, етанолом або пропанолом. Реакцію можна проводити із застосуванням каталізатора, наприклад, H₂SO₄, TsOH тощо, або із застосуванням зневоднювального засобу, наприклад, дициклогексилкарбодііміду та аналогічних сполук. Для виконання реакції стадії (c) можна застосовувати будь-які звичайні умови для таких реакцій естерифікування.

У випадку якщо X – C(O), сполуку Формули VI можна ввести в реакцію з бензилбромідом у присутності основи, наприклад, триетиламіну, карбонату калію, для одержання сполуки Формули VII. Для виконання реакції стадії (c) можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення таких реакцій. Сполуку Формули VII можна перетворити у сполуку Формули XI спочатку шляхом відщеплення алкоксигрупи із застосуванням кислоти Льюїса, наприклад, BBr₃ або BCl₃, у дихлорметані або хлороформі при низькій температурі, наприклад, при -78 °С. Для виконання реакції стадії (d) можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення таких реакцій.

На другій стадії продукт реакції стадії (d) можна перетворити у сполуку Формули XI за реакцією стадії (e) шляхом конденсації цього продукту зі сполукою IX за реакцією Міцунобу (Mitsunobu) із застосуванням трифенілфосфіну та діетилазодикарбоксилату або діізопропілазодикарбоксилату. Реакцію проводять у прийнятному розчиннику, наприклад, у тетрагідрофурані. Для виконання реакції стадії (e) можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення реакцій Міцунобу.

У випадку якщо X – C(O), сполуку Формули VII можна ввести в реакцію зі сполукою Формули IX у присутності зневоднювального засобу, наприклад, дициклогексилкарбодііміду. Для

виконання реакції стадії (е) можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення таких реакцій.

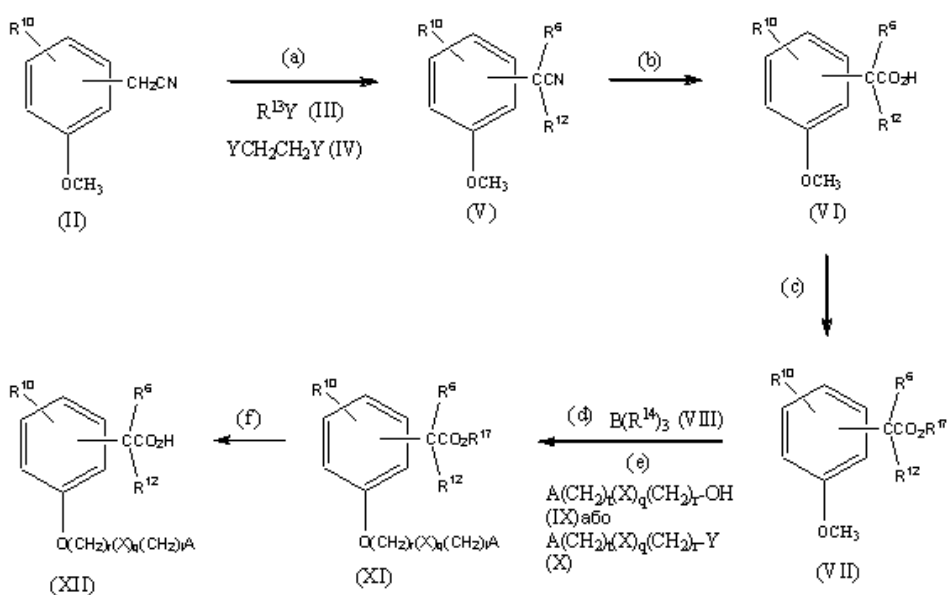
Сполуку Формули XI можна також одержати шляхом етерифікування або алкілювання гідроксилу зі стадії (d) сполукою Формули X за реакцією стадії (е). У сполуці Формули X, група Y являє собою (проте без обмеження ними) мезилокси-, тозилоксигрупу, хлор, бром, йод тощо. Для виконання реакції стадії (е) можна застосовувати будь-який звичайний спосіб етерифікування гідроксильної групи шляхом введення в реакцію з відщеплюваною групою.

У випадку, якщо $X = C(O)$, сполуку Формули VII можна ввести в реакцію зі сполукою Формули X, де Y – хлор. Як правило, реакцію проводять у присутності основи, наприклад, піридину. Для виконання реакції стадії (е) можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення таких реакцій. Сполуку Формули XI є сполукою Формули I, де $m = 0$, $n = 0$, та R^7 – алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю. Сполуку Формули XI можна перетворити у сполуку Формули XII за реакцією стадії (f), де $m = 0$, $n = 0$, та $R^7 = H$, шляхом гідролізу складного ефіру. Для одержання сполуки Формули I, де $R^7 = H$, можна застосувати будь-який звичайний спосіб гідролізу складного ефіру.

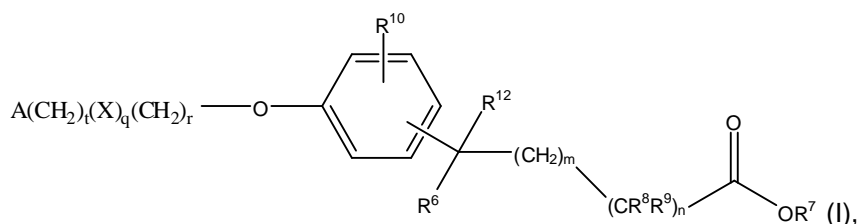
У випадку, якщо $X = C(O)$, бензильну групу можна відщепити шляхом каталітичного гідрування з одержанням сполуки Формули I, де $R^7 = H$. Для одержання сполуки Формули I можна застосовувати будь-які умови, звичайні для реакцій каталітичного гідрування.

Якщо A – феніл, заміщений однією або двома гідроксильними групами, то, як правило, перевага віддається захисту гідроксильних груп. Придатні для цього групи захисту описані в монографії Гріні "Групи захисту в органічному синтезі" (Protective Groups in Organic Synthesis by T. Greene). Групу захисту можна відщеплювати, застосовуючи прийнятні відщеплювальні реагенти, наприклад, описані у вищезазначеній монографії Гріні.

Схема 1 реакції



Сполуку Формули I, де m – число від 1 до 4, $q = 0$ або 1, $t = 0$ або 1, та $r = 0, 1$ або 2, $n = 0$, R^{10} – водень, галоген, алкоксигрупа, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, R^6 – водень, метил або етил та R^{12} – водень або метил, або R^6 та R^{12} разом є групою $-CH_2CH_2-$, один із R^8 та R^9 – алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, а інший – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, та $X = C(O)$, $r = 0$, та $t = 0$; $X = NH(R^{11})$, де R^{11} – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю. R^7 – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, тобто сполуку Формули:



де А відповідає поданому вище опису, можна одержати за схемою реакції, наведеною на Схемі 2.

У схемі реакції за Схемою 2, А, q, t, m, r, R⁶, R⁷, R¹⁰ та R¹² відповідають поданим вище визначенням, та Y – галоген. R¹⁷ – алкільна група, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або бензильна група.

Сполуку Формули VII можна відновити до сполуки Формули XIII за реакцією стадії (g). Цю реакцію проводять із використанням звичайного відновлювального реагента, наприклад, гідриду лужного металу, такого як алюмогідрид літію. Реакцію проводять у прийнятному розчиннику, такому як тетрагідрофуран. Для виконання реакції стадії (g) можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення таких реакцій відновлення.

Сполуку Формули XIII можна перетворити у сполуку Формули XIV шляхом заміни гідроксильної групи на галоген, причому перевага серед галогенів віддається бромові або хлору. До прийнятних галогенувальних реагентів належать (але без обмеження переліченими нижче сполуками) тіонілхлорид, бром, трибромід фосфору, тетрабромметан тощо. Для виконання реакції стадії (h) можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення таких реакцій галогенування.

Сполуку Формули XIV можна перетворити у сполуку Формули XV шляхом проведення реакції групи Y із ціанідом лужного металу, наприклад, натрію, калію, або ціанідом міді. Цю реакцію проводять у прийнятному розчиннику, такому як етанол, диметилсульфоксид тощо. Для виконання реакції стадії (i) можна застосовувати будь-які звичайні умови одержання нітрилів.

Сполуку Формули XV можна перетворити у сполуку Формули XVI за реакцією стадії (j) шляхом кислотного або основного гідролізу. При проведенні цієї реакції перевага звичайно віддається застосуванню основного гідролізу, наприклад, із використанням водного розчину гідроксиду натрію в етанолі, суміші тетрагідрофуран:вода тощо. Для виконання реакції стадії (j) можна застосовувати будь-які звичайні умови гідролізу нітрилів.

Сполуку Формули XVI можна перетворити у сполуку Формули XVII за реакцією стадії (k) у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакції стадії (c).

Сполуку Формули XVII можна перетворити у сполуку Формули XVIII за реакцією стадії (l) у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакцій стадій (d) та (e).

Сполука Формули XVIII є сполукою Формули I, де m – 1, n – 0, та R⁷ – алкільна група, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю.

Сполуку Формули XVIII можна перетворити у сполуку Формули I, де m – 1, n – 0, та R⁷ – H, у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакції стадії (f).

Сполуку Формули XIV можна ввести в реакцію з діетилмалонатом із використанням прийнятної основи, наприклад, гідриду натрію, з одержанням сполуки Формули XIX. Цю реакцію проводять у прийнятному розчиннику, такому як N, N-диметилформамід, тетрагідрофуран тощо. Для виконання реакції стадії (m) можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення таких реакцій алкілювання.

Сполуку Формули XIX можна піддати гідролізу та декарбоксилюванню із застосуванням гідроксиду натрію у прийнятному розчиннику, такому як водно-етанольна суміш, з одержанням сполуки Формули XX. Для виконання реакції стадії (n) можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення таких реакцій. Сполуку Формули XX можна перетворити у сполуку Формули XXI за реакцією стадії (o) у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакції стадії (c). Сполуку Формули XXI можна перетворити у сполуку Формули XXII за реакцією стадії (p) у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакцій стадій (d) та (e).

Сполука Формули XXII є сполукою Формули I, де m – 2, n – 0 та R⁷ – алкільна група, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю. Сполуку Формули XXII можна перетворити у сполуку Формули I, де m – 2, n – 0, та R⁷ – H, у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакції стадії (f).

Сполуку Формули XX можна відновити з одержанням сполуки Формули XXIII за реакцією стадії (q). Цю реакцію можна виконувати у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакції стадії (g).

Сполуку Формули XXIII можна перетворити у сполуку Формули XXIV за реакцією стадії (r) у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакції стадії (h).

Сполуку Формули XXIV можна перетворити у сполуку Формули XXV за реакцією стадії (s) у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакції стадії (i).

5 Сполуку Формули XXV можна перетворити у сполуку Формули XXVI за реакцією стадії (t) у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакції стадії (j).

Сполуку Формули XXVI можна перетворити у сполуку Формули XXVII за реакцією стадії (u) у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакції стадії (c).

10 Сполуку Формули XXVII можна перетворити у сполуку Формули XXVIII за реакцією стадії (v) у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакцій стадій (d) та (e). Сполука Формули XXVIII є сполукою Формули I, де $m = 3$, $n = 0$, та R^7 – алкільна група, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю. Сполуку Формули XXVIII можна перетворити у сполуку Формули I, де $m = 3$, $n = 0$, та $R^7 = H$, у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакції стадії (f).

15 Сполуку Формули XXIV можна перетворити у сполуку Формули XXIX за реакцією стадії (w) у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакції стадії (m).

Сполуку Формули XXIX можна перетворити у сполуку Формули XXX за реакцією стадії (x) у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакції стадії (n).

Сполуку Формули XXX можна перетворити у сполуку Формули XXXI за реакцією стадії (y) у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакції стадії (c).

20 Сполуку Формули XXXI можна перетворити у сполуку Формули XXXII за реакцією стадії (z) у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакцій стадій (d) та (e).

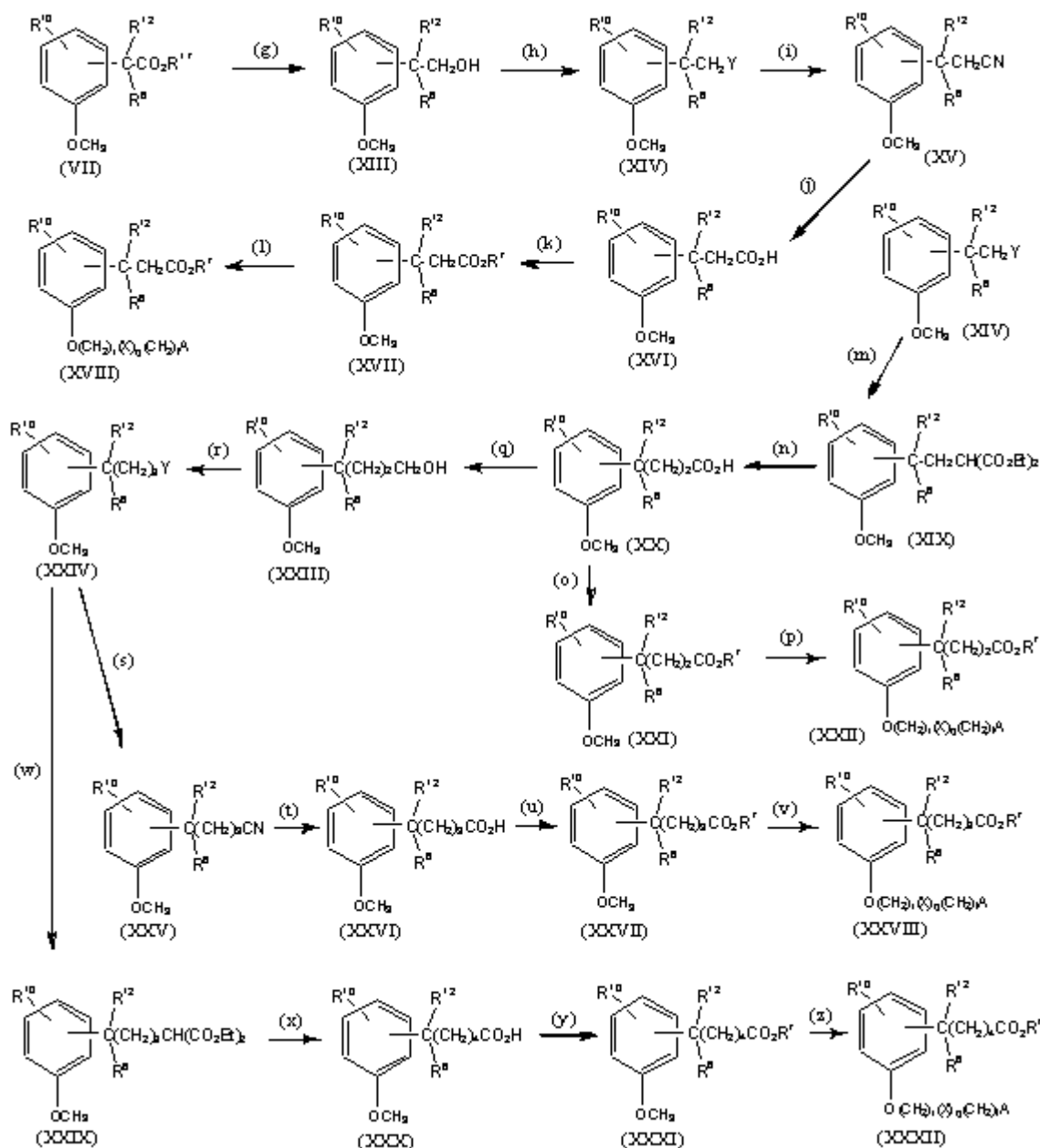
Сполука Формули XXXII є сполукою Формули I, де $m = 4$, $n = 0$, та R^7 – алкільна група, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю.

25 Сполуку Формули XXXII можна перетворити у сполуку Формули I, де $m = 4$, $n = 0$, та $R^7 = H$, у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакції стадії (f).

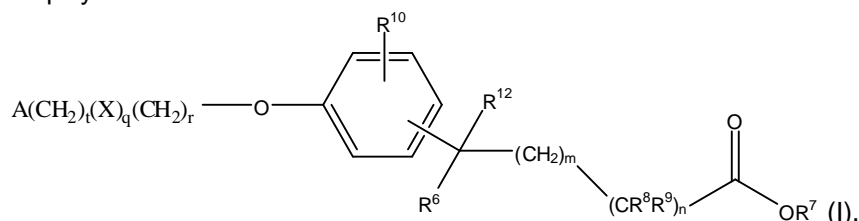
Продукти на всіх стадіях можна виділити та очистити такими способами як екстракція, випарювання, хроматографія та перекристалізація.

30 Якщо А – феніл, заміщений однією або двома гідроксильними групами, то, як правило, перевага віддається захисту гідроксильних груп. Придатні для цього групи захисту описані в монографії Гріні "Групи захисту в органічному синтезі" (Protective Groups in Organic Synthesis by T. Greene). Групу захисту можна відщеплювати, застосовуючи прийнятні відщеплювальні реагенти, наприклад, описані у вищезазначеній монографії Гріні.

Схема 2 реакції



Сполуку Формули I, де m – число від 0 до 3, q – 0 або 1, t – 0 або 1, та r – 0, 1 або 2, n – 1, R^{10} – водень, галоген, алкоксигрупа, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, R^6 – водень, метил або етил та R^{12} – водень або метил, або R^6 та R^{12} спільно утворюють групу $-CH_2CH_2-$, один із R^8 та R^9 – алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, а інший – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, та X – $C(O)$, r – 0, та t – 0; X – $NH(R^{11})$, де R^{11} – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю. R^7 – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки Формули:



де А відповідає поданому вище опису, можна одержати за схемою реакції, наведеною на Схемі 3.

У схемі реакції за Схемою 3, А, q, t, m, n, r, R⁷, R⁸, R⁹ та R¹⁰ відповідають поданим вище визначенням, р – число від 2 до 4, s – число від 1 до 3, та Y – галоген. R¹³ – алкільна група, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю. R¹⁵ – алкільна група, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або бензильна група.

Сполуку Формули XXXIII можна перетворити у сполуку Формули XXXV за реакцією стадії (а"), застосовуючи реакцію Віттіга, шляхом оброблення сполуки Формули XXXIII сполукою Формули XXXIV. Для виконання реакції стадії (а") можна застосовувати будь-який звичайний спосіб проведення реакції альдегіду з гідрогалогенідом триарилфосфіну. Для виконання реакції стадії (а") можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення реакцій Віттіга.

Сполуку Формули XXXV можна перетворити у сполуку Формули XXXVI шляхом відновлення алкену каталітичним гідруванням у присутності каталізатора на основі перехідного металу, наприклад, нікелю Ренея, паладію на деревному вугіллі, металічної платини або її оксиду в атмосфері водню. Для виконання реакції стадії (b") можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення такого каталітичного гідрування.

Сполуку Формули XXXVI можна алкілувати сполукою Формули III для одержання сполуки Формули XXXVII за реакцією стадії (с"). Реакцію проводять у прийнятному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, суміш тетрагідрофурану з 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2-(1H)-піримідином, суміш тетрагідрофурану з гексаметилфосфорамідом тощо. Як правило, реакцію проводять у присутності 2-3 молярних еквівалентів основи для одержання сполуки Формули XXXVII, де один із R⁸ та R⁹ – алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, а інший – водень, або у присутності 4-6 молярних еквівалентів основи для одержання сполуки Формули XXXVII, де R⁸ та R⁹ – алкіли, які містять від 1 атома до 3 атомів вуглецю. Придатною для цієї мети основою може бути біс(триметилсиліл)амід калію, біс(триметилсиліл)амід літію, діізопропіламід літію тощо. Як правило, реакцію проводять при температурах від -78 °С до 25 °С протягом періоду часу від 6 год. до 72 год. Для очищення продукту можна застосовувати звичайні способи, такі як екстракція, випарювання, хроматографія та перекристалізація.

У сполуці Формули XXXVII m – число від 0 до 3, та n – 1.

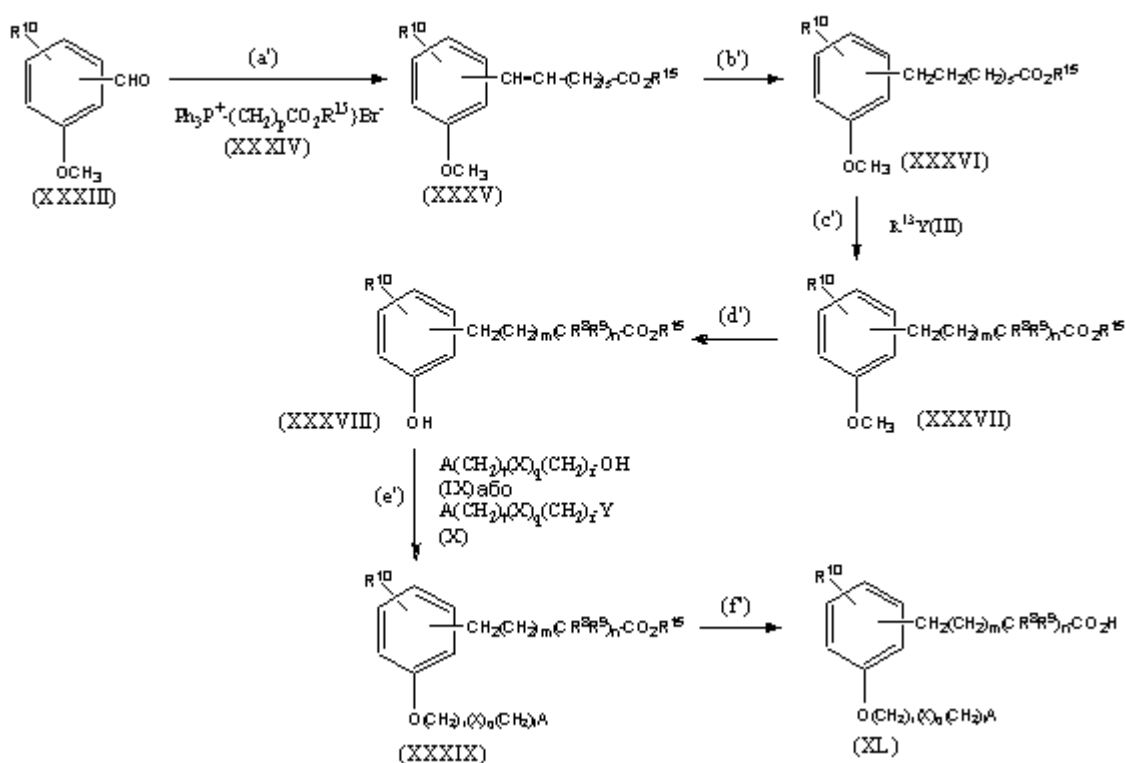
Сполуку Формули XXXVII можна перетворити у сполуку Формули XXXVIII шляхом відщеплення алкоксигрупи із застосуванням кислоти Льюїса, наприклад, BBr₃ або BCl₃, у дихлорметані або хлороформі при низькій температурі, наприклад, -78 °С. Для виконання реакції стадії (d") можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення таких реакцій.

Сполуку Формули XXXVIII можна перетворити у сполуку Формули XXXIX за реакцією стадії (e") у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакції стадії (e).

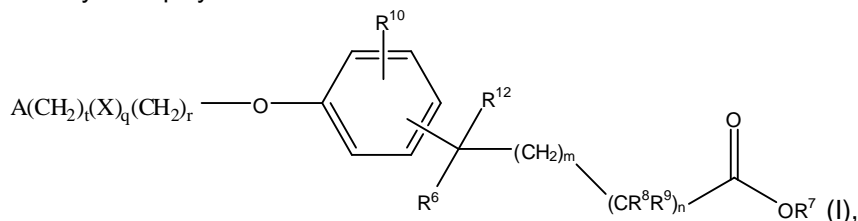
Сполука Формули XXXIX є сполукою Формули I, де m – число від 0 до 3, n – 1, та R⁷ – алкільна група, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю. Сполуку Формули XXXIX можна перетворити у сполуку Формули XL за реакцією стадії (f") у такий самий спосіб як описано вище стосовно реакції стадії (f). Сполука XL є сполукою Формули I, де m – число від 0 до 3, n – 1 та R⁷ – H.

Для очищення продуктів можна застосовувати звичайні способи, такі як екстракція, випарювання, хроматографія та перекристалізація. Якщо А – феніл, заміщений однією або двома гідроксильними групами, то, як правило, перевага віддається захисту гідроксильних груп. Придатні для цього групи захисту описані в монографії Гріні "Групи захисту в органічному синтезі" (Protective Groups in Organic Synthesis by T. Greene). Групу захисту можна відщеплювати після реакції стадії (e"), застосовуючи прийнятні відщеплювальні реагенти, наприклад, описані у вищезазначеній монографії Гріні.

Схема 3 реакції



Сполуку Формули I, де $m = 0$, $q = 0$ або 1 , $t = 0$ або 1 , та $r = 0$, 1 або 2 , $n = 0$, R^{10} – водень, галоген, алкоксигрупа, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, $R^6 = O$, та R^{12} – відсутній, R^7 – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, та один із R^8 та R^9 – алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, а інший – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, та $X = C(O)$, $r = 0$, та $t = 0$; $X = NH(R^{11})$, де R^{11} – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки Формули:



де A відповідає поданому вище опису, можна одержати за схемою реакції, наведеною на Схемі 4.

У схемі реакції за Схемою 4 A , q , t , r , R^7 та R^{10} відповідають поданим вище визначенням. Y – відщеплювана група. Сполуку Формули XLI можна перетворити у сполуку Формули XLII за реакцією стадії (g'') шляхом конденсації сполуки XLI зі сполукою IX за реакцією Міцунобу із застосуванням трифенілфосфіну та діетилазодикарбоксилату або діізопропілазодикарбоксилату. Реакцію проводять у прийнятному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані. Для виконання реакції стадії (g'') можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення реакцій Міцунобу.

Сполуку Формули XLII можна також одержати шляхом етерифікування або алкілування сполуки Формули XLI сполукою Формули X за реакцією стадії (h'') із застосуванням прийнятної основи, такої як карбонат калію, гідрид натрію, триетиламін, піридин тощо. У сполуці Формули X, Y являє собою (проте без обмеження ними) мезилокси-, тозилкоксигрупу, хлор, бром, йод тощо. Для виконання реакції стадії (h'') можна застосовувати будь-які звичайні умови алкілування гідроксильної групи із застосуванням відщеплюваної групи. Якщо сполука Формули X є легкодоступною, то реакціям стадії (h'') віддається перевага над реакціями стадії (g''). Сполуку Формули XLII можна перетворити у сполуку Формули XLIV за реакцією стадії (i'') шляхом окиснення метильної групи діоксидом селену (XLII) у присутності піридину. Як правило,

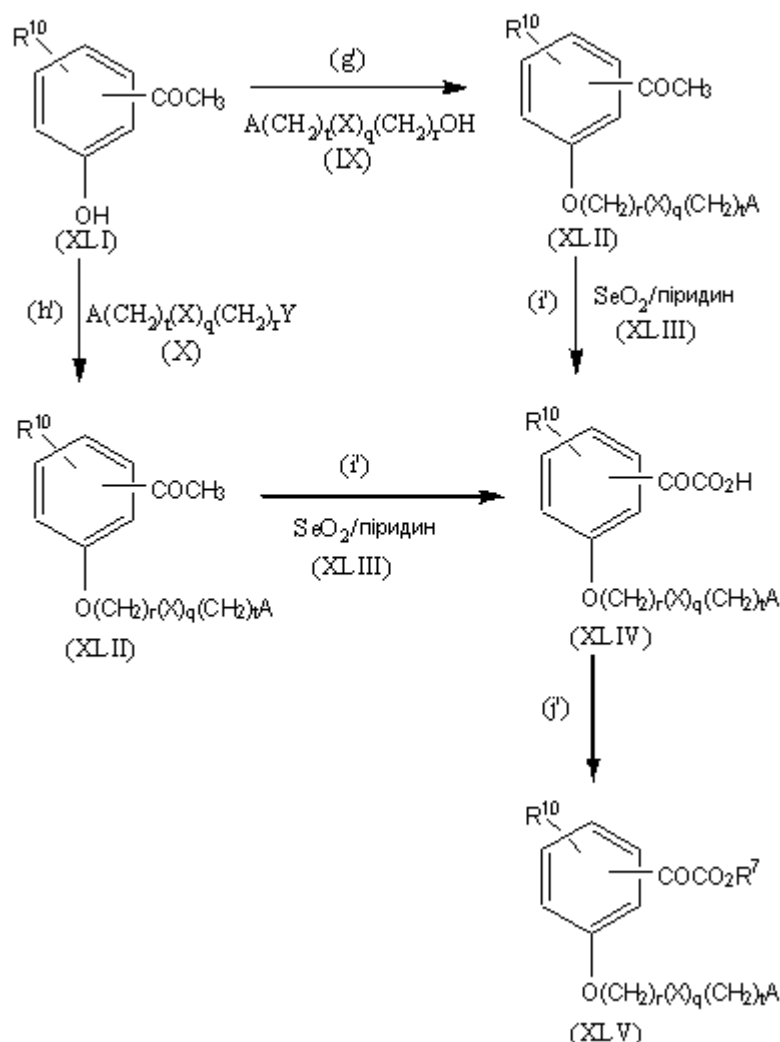
реакцію проводять при температурі 25-100 °С. Продукт можна виділити та очистити такими способами як екстракція, випарювання, хроматографія та перекристалізація. Сполука Формули XLIV є сполукою Формули I, де $m = 0$, $n = 0$, $R^6 = O$, R^{12} – відсутній, та $R^7 = H$.

Сполуку Формули XLIV можна перетворити у сполуку Формули XLV шляхом естерифікування сполуки Формули XLIV метанолом, етанолом або пропанолом. Цю реакцію можна проводити або із застосуванням каталізатора, наприклад, H_2SO_4 , $TsOH$ тощо, або із застосуванням зневоднювального засобу, наприклад, дициклогексилкарбодііміду та подібних сполук. Для виконання реакції стадії (j'') можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення таких реакцій естерифікування.

Сполука Формули XLV є сполукою Формули I, де $m = 0$, $n = 0$, та R^7 – алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю. Продукт можна виділити та очистити такими способами як екстракція, випарювання, хроматографія та перекристалізація.

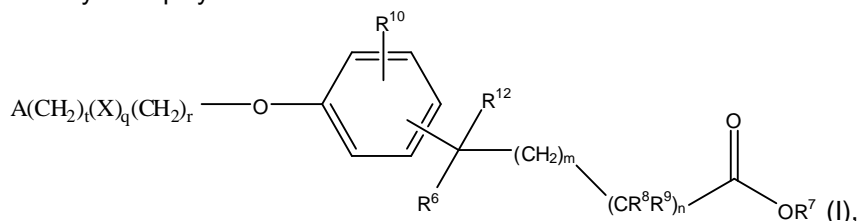
Якщо A – феніл, заміщений однією або двома гідроксильними групами, то, як правило, перевага віддається захисту гідроксильних груп. Придатні для цього групи захисту описані в монографії Гріні "Групи захисту в органічному синтезі" (Protective Groups in Organic Synthesis by T. Greene). Групу захисту можна відщеплювати, застосовуючи прийнятні відщеплювальні реагенти, наприклад, описані у вищезазначеній монографії Гріні.

Схема 4 реакції



Сполуку Формули I, де $m = 1$, $q = 0$ або 1 , $t = 0$ або 1 , та $r = 0$, 1 або 2 , $n = 0$, R^{10} – водень, галоген, алкоксигрупа, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, $R^6 = O$, та R^{12} – відсутній, R^7 – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, та один із R^8 та R^9 – алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, а інший – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, та $X = C(O)$, r

– 0, та $t = 0$; $X = \text{NH}(\text{R}^{11})$, де R^{11} – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки Формули:

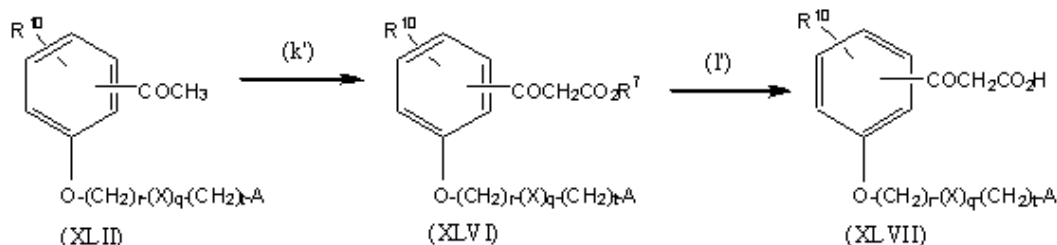


де А відповідає поданому вище опису, можна одержати за схемою реакції, наведеною на Схемі 5. У схемі реакції за Схемою 5 А, q, t, r, R^7 та R^{10} відповідають поданим вище визначенням. Y – відщеплювана група.

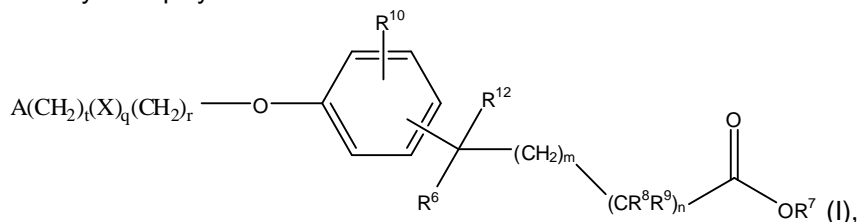
Сполуку Формули XLII (одержану у такий самий спосіб як описано для реакції схеми 4) можна ввести в реакцію з діалкілкарбонатом за реакцією стадії (k'') у присутності прийнятної основи, такої як гідрид натрію або аналогічна сполука. Реакцію можна проводити у звичайних розчинниках, таких як N, N'-диметилформамід, тетрагідрофуран, дихлорметан тощо, після чого додають діалкілкарбонат, такий як диметил-, або діетил-, або дипропілкарбонат, для одержання відповідної сполуки Формули XLVI. Для виконання реакції стадії (k'') можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення таких реакцій алкілювання. Сполука Формули XLVI є сполукою Формули I, де $m = 1$, $n = 0$, $\text{R}^6 = \text{O}$, R^{12} – відсутній, та R^7 – алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю. Сполуку Формули XLVI можна перетворити у сполуку Формули XLVII за реакцією стадії (l'') у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакції стадії (f). Сполука XLVII є сполукою Формули I, де $m = 1$, $n = 0$, та $\text{R}^7 = \text{H}$. Для очищення продуктів можна застосовувати звичайні способи, такі як екстракція, випарювання, хроматографія та перекристалізація.

Якщо А – феніл, заміщений однією або двома гідроксильними групами, то, як правило, перевага віддається захисту гідроксильних груп. Придатні для цього групи захисту описані в монографії Гріні "Групи захисту в органічному синтезі" (Protective Groups in Organic Synthesis by T. Greene). Групу захисту можна відщеплювати, застосовуючи прийнятні відщеплювальні реагенти, наприклад, описані у вищезазначеній монографії Гріні.

Схема 5 реакції



Сполуку Формули I, де m – число від 2 до 4, $q = 0$ або 1, $t = 0$ або 1, та $r = 0$, 1 або 2, $n = 0$, R^{10} – водень, галоген, алкоксигрупа, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, $\text{R}^6 = \text{O}$, та R^{12} – відсутній, R^7 – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, та один із R^8 та R^9 – алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, а інший – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, та $X = \text{C}(\text{O})$, $r = 0$, та $t = 0$; $X = \text{NH}(\text{R}^{11})$, де R^{11} – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки Формули:



де А відповідає поданому вище опису, можна одержати за схемою реакції, наведеною на Схемі 6.

У схемі реакції за Схемою 6 А, t, r, q, R^7 та R^{10} відповідають поданим вище визначенням. R^{16} – алкільна група, яка містить від 1 атома до 12 атомів вуглецю, або бензильна група, та $p =$

число від 1 до 3. Сполуку Формули XLII (одержану у такий самий спосіб як описано для реакції схеми 4) можна перетворити у сполуку Формули XLIX за реакцією стадії (m'') алкілюванням сполуки Формули XLII сполукою Формули XLVIII. Цю реакцію можна виконувати у присутності приблизно молярного еквівалента звичайної основи, яка перетворює ацетофенон на складний 3-кето-ефір (тобто складний гамма-кето-ефір). При проведенні цієї реакції перевага, як правило, віддається (проте без обмеження) застосуванню солей лужних металів з гексаметилдисиланом, таких як біс-(триметилсиліл)амід літію або аналогічних. Як правило, цю реакцію виконують в інертних розчинниках, таких як суміш тетрагідрофурану з 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідином. Як правило, реакцію проводять при температурі від -65 °C до 25 °C. Для виконання реакції стадії (m'') можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення таких реакцій алкілювання.

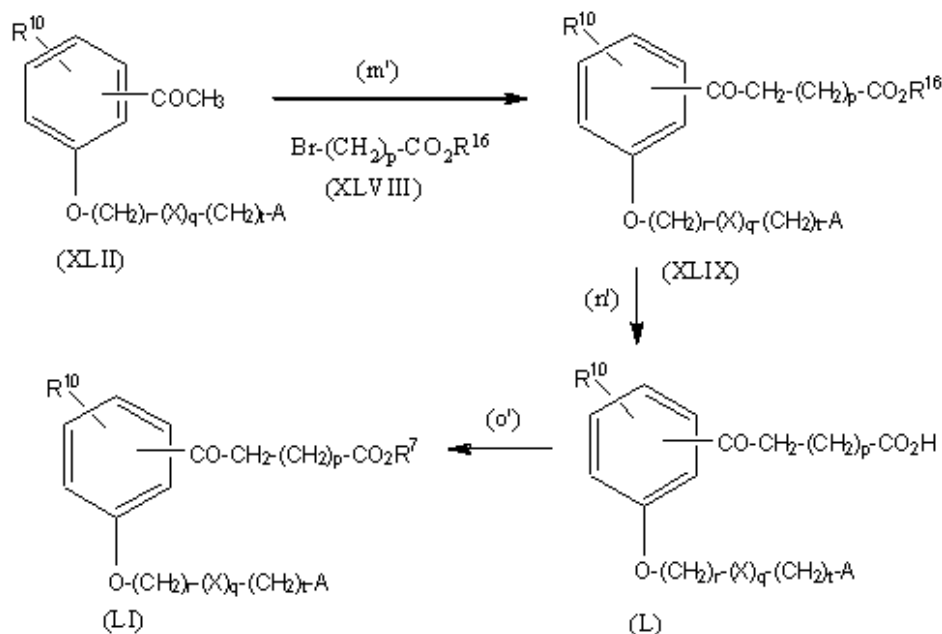
Сполуку Формули XLIX можна перетворити у сполуку Формули L за реакцією стадії (n''), де X – NH(R¹¹), де R¹¹ – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, та R⁷ – H, шляхом гідролізу складного ефіру сполуки Формули L, де X – C(O), r – 0, t – 0, та R⁷ – H, шляхом каталітичного гідрування. Для одержання сполуки Формули L можна застосовувати будь-які звичайні способи гідролізу складного ефіру та каталітичного гідрування для відщеплення бензильної групи. Сполука Формули L є сполукою Формули I, де m – число від 2 до 4, n – 0, R⁶ – O, R¹² – відсутній, та R⁷ – H.

Сполуку Формули L можна перетворити у сполуку Формули LI за реакцією стадії (o''), де R⁷ – алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, у такий самий спосіб як описано стосовно до реакції стадії (c). Сполука Формули LI є сполукою Формули I, де m – число від 2 до 4, n – 0, та R⁷ – алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю.

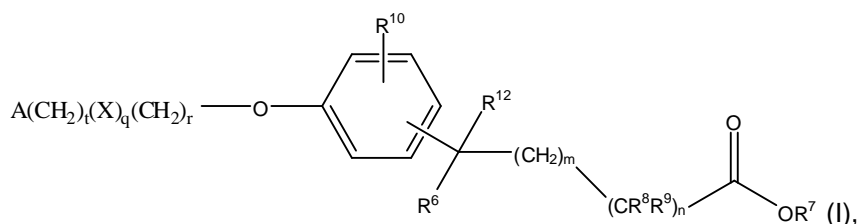
Для очищення продуктів можна застосовувати звичайні способи, такі як екстракція, випарювання, хроматографія та перекристалізація.

Якщо A – феніл, заміщений однією або двома гідроксильними групами, то, як правило, перевага віддається захисту гідроксильних груп. Придатні для цього групи захисту описані в монографії Гріні "Групи захисту в органічному синтезі" (Protective Groups in Organic Synthesis by T. Greene). Групу захисту можна відщеплювати, застосовуючи прийнятні відщеплювальні реагенти, наприклад, описані у вищезазначеній монографії Гріні.

Схема 6 реакції



Сполуку Формули I, де m – число від 0 до 3, q – 0 або 1, t – 0 або 1, та r – 0, 1 або 2, n – 1, R¹⁰ – водень, галоген, алкоксигрупа, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, R⁶ – O, та R¹² – відсутній, R⁷ – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, та один із R⁸ та R⁹ – алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, а інший – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, та X – C(O), r – 0, та t – 0; X – NH(R¹¹), де R¹¹ – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки Формули:



де А відповідає поданому вище опису, можна одержати за схемою реакції, наведеною на Схемі 7.

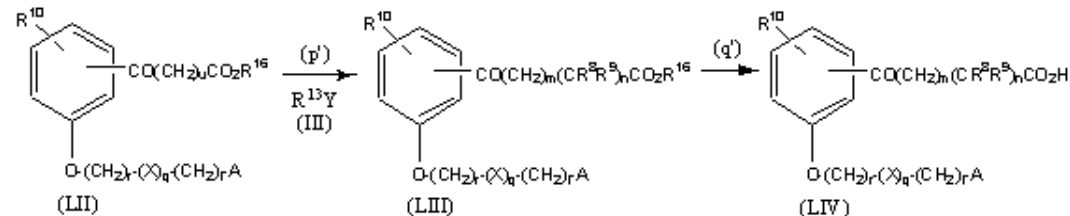
У схемі реакції за Схемою 7 А, t, r, m, n, q, R⁷, R⁸, R⁹ та R¹⁰ відповідають поданим вище визначенням, та u – число від 1 до 4. R¹⁶ – алкільна група, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або бензильна група. R¹³ – алкільна група, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, та Y – галоген.

Сполуку Формули LII можна перетворити у сполуку Формули LIII у такий самий спосіб як описано вище для реакції (с"). Сполука LIII є сполукою Формули I, де m – число від 0 до 3, n – 1, та R⁷ – алкільна група, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю. Сполуку Формули LIII можна перетворити у сполуку Формули LIV за реакцією стадії (q"), де X – NH(R¹¹), де R¹¹ – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, та R⁷ – H, шляхом гідролізу складного ефіру сполуки Формули LIV, де X – C(O), r – 0, t – 0, та R⁷ – H, шляхом каталітичного гідрогенізування. Для одержання сполуки Формули LIV можна застосовувати будь-які звичайні способи гідролізу складного ефіру та каталітичного гідрогенізування.

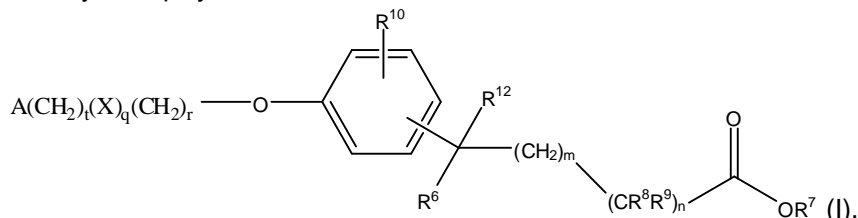
Сполука Формули LIV є сполукою Формули I, де m – число від 0 до 3, n – 1, R⁶ – O, R¹² – відсутній, та R⁷ – H. Для очищення продуктів можна застосовувати звичайні способи, такі як екстракція, випарювання, хроматографія та перекристалізація.

Якщо А – феніл, заміщений однією або двома гідроксильними групами, то, як правило, перевага віддається захисту гідроксильних груп. Придатні для цього групи захисту описані в монографії Гріні "Групи захисту в органічному синтезі" (Protective Groups in Organic Synthesis by T. Greene). Групу захисту можна відщеплювати, застосовуючи прийнятні відщеплювальні реагенти, наприклад, описані у вищезазначеній монографії Гріні.

Схема 7 реакції



Сполука Формули I, де m – 0, q – 0 або 1, t – 0 або 1, та r – 0, 1 або 2, n – 0, R¹⁰ – водень, галоген, алкоксигрупа, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, R⁶ – гідроксил, та R¹² – водень, R⁷ – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, та один із R⁸ та R⁹ – алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, а інший – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, та X – C(O), r – 0, та t – 0; X – NH(R¹¹), де R¹¹ – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки Формули:



де А відповідає поданому вище опису, можна одержати за схемою реакції, наведеною на Схемі 8.

У схемі реакції за Схемою 8 А, t, r, q, R⁶, R⁷ та R¹⁰ відповідають поданим вище визначенням.

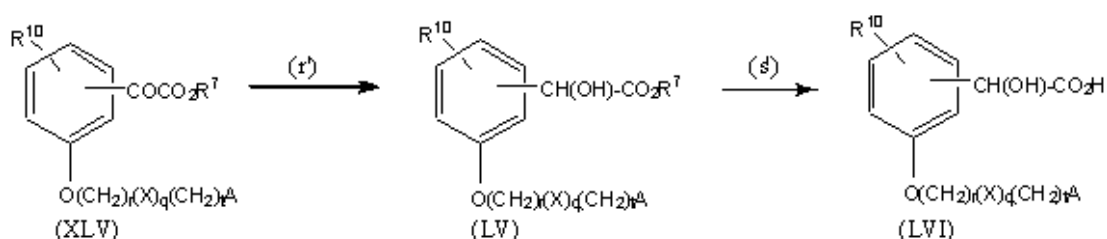
Сполуку Формули XLV (одержану у такий самий спосіб як описано для реакції схеми 4) можна перетворити у сполуку Формули LV за реакцією стадії (r") шляхом гідрогенізування альфа-кетокислоти із застосуванням каталізатора, наприклад, родій-{амідофосфін-фосфінит}у

(Tetrahedron: Asymmetry, Vol. 8, No. 7, 1083-1099, 1997), $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{BINAP})_2](\text{NEt}_3)$ (EP-A-0 295 890) тощо. Для виконання реакції стадії (r'') можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення такого гідрування. Рацемічні суміші Формули LV можна розділити, застосовуючи PXBE (Chirality 11:420-425 (1999)). Сполука Формули LV є сполукою Формули I, де $m = 0$, $n = 0$, R^6 – гідроксил, R^{12} – водень, та R^7 – алкільна група, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю. Сполуку Формули LV можна перетворити у сполуку Формули LVI, де $R^7 = \text{H}$, у такий самий спосіб як описано стосовно до реакції стадії (f).

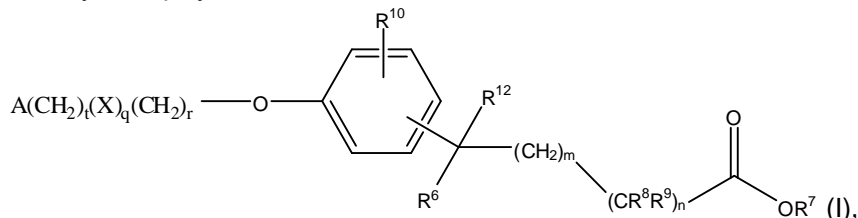
Сполука Формули LVI є сполукою Формули I, де $m = 0$, $n = 0$, та $R^7 = \text{H}$. Продукт можна виділити та очистити такими способами як екстракція, випарювання, хроматографія та перекристалізація.

Якщо A – феніл, заміщений однією або двома гідроксильними групами, то, як правило, перевага віддається захисту гідроксильних груп. Придатні для цього групи захисту описані в монографії Гріні "Групи захисту в органічному синтезі" (Protective Groups in Organic Synthesis by T. Greene). Групу захисту можна відщеплювати, застосовуючи прийнятні відщеплювальні реагенти, наприклад, описані у вищезазначеній монографії Гріні.

Схема 8 реакції



Сполуку Формули I, де $m = 1$, $q = 0$ або 1 , $t = 0$ або 1 , та $r = 0$, 1 або 2 , $n = 0$, R^{10} – водень, галоген, алкоксигрупа, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, R^6 – гідроксил, та R^{12} – водень, R^7 – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, та один із R^8 та R^9 – алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, а інший – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, та $X = \text{C(O)}$, $r = 0$, та $t = 0$; $X = \text{NH}(R^{11})$, де R^{11} – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки Формули:



де A відповідає поданому вище опису, можна одержати за схемою реакції, наведеною на Схемі 9.

У схемі реакції за Схемою 9 A, t, r, q, R^7 та R^{10} відповідають поданим вище визначенням.

Сполуку Формули XLVI (одержану у такий самий спосіб як описано для реакції схеми 5) можна перетворити у сполуку Формули LVII за реакцією стадії (t'') шляхом відновлення бета-кетогрупи до спиртової групи. Реакцію можна проводити із застосуванням звичайного відновлювального реагента, який перетворює кетон на спирт, наприклад, реакцію можна проводити шляхом гідрування із застосуванням каталізатора (нікелю Ренея), обробленого винною кислотою (Harada T.; Izumi Y. Chem. Lett. 1978, 1195-1196) або гідруванням із застосуванням хірального гомогенного рутенієвого каталізатора (Akutagawa S.; Kitamura M.; Kumobayashi H.; Noyori R.; Ohkuma T.; Sayo N.; Takaya M. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5856-5858). Відновлення можна також виконувати із застосуванням боргідриду натрію у розчинниках, таких як метанол, етанол тощо. Як правило, реакцію проводять при температурах від 0°C до 25°C . Рацемічні суміші Формули LVII можна розділити із застосуванням рідинної хроматографії високої ефективності (PXBE) (Chirality 11:420-425 (1999)).

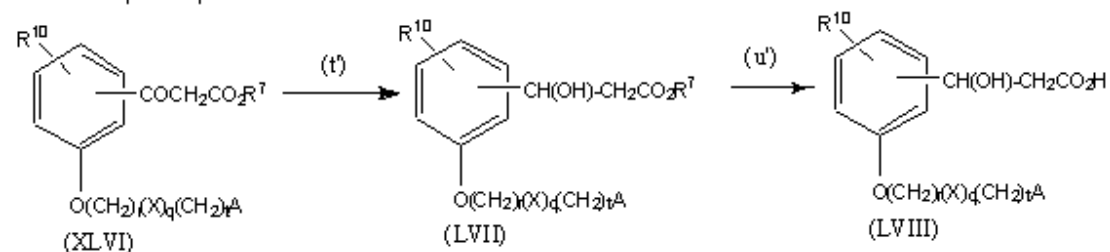
Сполука Формули LVII є сполукою Формули I, де $m = 1$, $n = 0$, R^6 – гідроксил, R^{12} – водень, та R^7 – алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю.

Сполуку Формули LVII можна перетворити у сполуку Формули LVIII за реакцією стадії (u''), де $R^7 = \text{H}$, у такий самий спосіб як описано стосовно до реакції стадії (f). Сполука Формули LVIII є

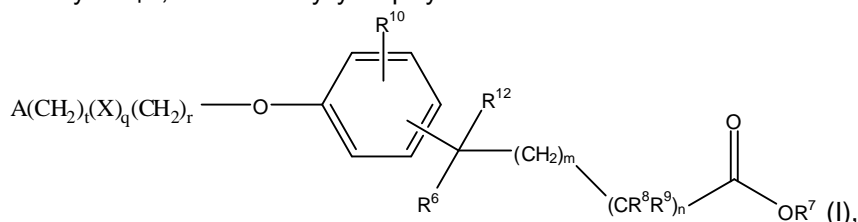
сполукою Формули I, де $m = 1$, $n = 0$, та $R^7 = H$. Продукт можна виділити та очистити такими способами як екстракція, випарювання, хроматографія та перекристалізація.

Якщо A – феніл, заміщений однією або двома гідроксильними групами, то, як правило, перевага віддається захисту гідроксильних груп. Придатні для цього групи захисту описані в монографії Гріні "Групи захисту в органічному синтезі" (Protective Groups in Organic Synthesis by T. Greene). Групу захисту можна відщеплювати, застосовуючи прийнятні відщеплювальні реагенти, наприклад, описані у вищезазначеній монографії Гріні.

Схема 9 реакції



Сполуку Формули I, де m – число від 2 до 4, $q = 0$ або 1, $t = 0$ або 1, та $r = 0, 1$ або 2, $n = 0$, R^{10} – водень, галоген, алкоксигрупа, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, R^6 – гідроксил, та R^{12} – водень, R^7 – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, та один із R^8 та R^9 – алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, а інший – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, та $X = C(O)$, $r = 0$, та $t = 0$; $X = NH(R^{11})$, де R^{11} – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, тобто сполуку Формули:



де A відповідає поданому вище опису, можна одержати за схемою реакції, наведеною на Схемі 10.

У схемі реакції за Схемою 10 A , t , r , q , R^7 та R^{10} відповідають поданим вище визначенням. R^{16} – алкільна група, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або бензильна група, та p – число від 1 до 3.

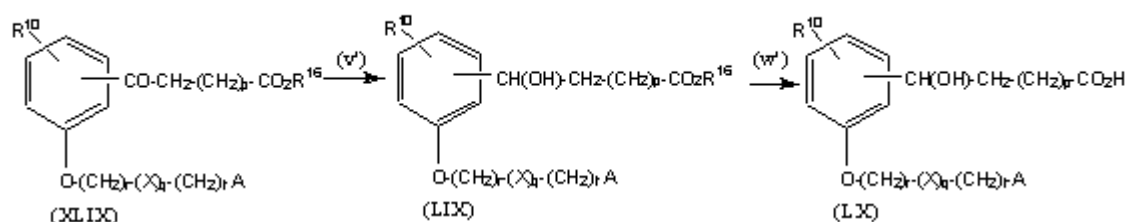
Сполуку Формули XLIX (одержану у такий самий спосіб як описано для реакції схеми 6) можна перетворити у сполуку Формули LIX за реакцією стадії (v'') шляхом відновлення кетогрупи до спиртової групи. Реакцію можна проводити із застосуванням звичайного відновлювального реагента, який перетворює кетон у спирт. При проведенні цієї реакції перевага, як правило, віддається (проте без обмеження) застосуванню боргідриду натрію як відновлювального реагента. Як правило, цю реакцію виконують у розчинниках, таких як метанол, етанол тощо. Як правило, реакцію проводять при температурі від $0^\circ C$ до $25^\circ C$. Продукт можна виділити та очистити такими способами як екстракція, випарювання, хроматографія та перекристалізація.

Рацемічні суміші Формули LIX можна розділити із застосуванням PXBE. (Chirality 11:420-425 (1999)). Сполука Формули LIX є сполукою Формули I, де m – число від 2 до 4, $n = 0$, R^6 – гідроксил, R^{12} – водень, та R^7 – алкільна група, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю.

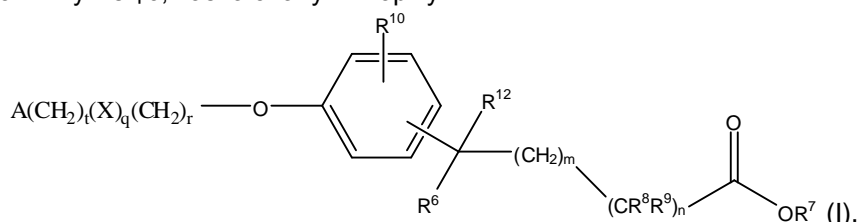
Сполуку Формули LIX можна перетворити у сполуку Формули LX, де $R^7 = H$, шляхом гідролізу складного ефіру або каталітичного гідрування за реакцією стадії (w'') у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакції стадії (f). Для одержання сполуки Формули I, де $R^1 = H$, можна застосувати будь-які звичайні способи гідролізу складного ефіру або каталітичного гідрування. Продукт можна виділити та очистити такими способами як екстракція, випарювання, хроматографія та перекристалізація.

Якщо A – феніл, заміщений однією або двома гідроксильними групами, то, як правило, перевага віддається захисту гідроксильних груп. Придатні для цього групи захисту описані в монографії Гріні "Групи захисту в органічному синтезі" (Protective Groups in Organic Synthesis by T. Greene). Групу захисту можна відщеплювати, застосовуючи прийнятні відщеплювальні реагенти, наприклад, описані у вищезазначеній монографії Гріні.

Схема 10 реакції



Сполуку Формули I, де m – число від 0 до 3, q – 0 або 1, t – 0 або 1, та r – 0, 1 або 2, n – 1, R^{10} – водень, галоген, алкоксигрупа, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, R^6 – гідроксил, та R^{12} – водень, R^7 – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, та один із R^8 та R^9 – алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, а інший – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, та X – C(O), r – 0, та t – 0; X – NH(R^{11}), де R^{11} – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки Формули:



де A відповідає поданому вище опису, можна одержати за схемою реакції, наведеною на Схемі 11.

У схемі реакції за Схемою 11 A , t , r , q , R^7 , R^8 , R^9 та R^{10} відповідають поданим вище визначенням.

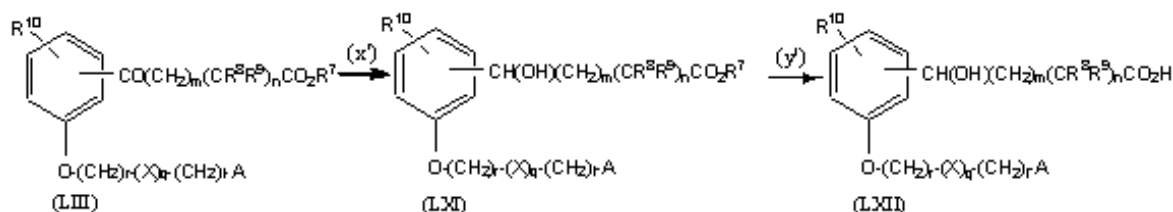
Сполуку Формули LIII (одержану у такий самий спосіб як описано для реакції схеми 7) можна перетворити у сполуку Формули LXI за реакцією стадії (x'') у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакції стадії (v'').

Рацемічні суміші Формули LXI можна розділити із застосуванням PXBE. (Chirality 11:420-425 (1999)). Сполука Формули LXI є сполукою Формули I, де m – число від 0 до 3, n – 1, R^6 – гідроксил, R^{12} – H, та R^7 – алкільна група, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю.

Сполуку Формули LXI можна перетворити у сполуку Формули LXII, де R^7 – H, за реакцією стадії (y'') у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакції стадії (f''). Сполука Формули LXII є сполукою Формули I, де m – число від 0 до 3, n – 1, R^6 – гідроксил, R^{12} – H, та R^7 – H.

Продукт можна виділити та очистити такими способами як екстракція, випарювання, хроматографія та перекристалізація. Якщо A – феніл, заміщений однією або двома гідроксильними групами, то, як правило, перевага віддається захисту гідроксильних груп. Придатні для цього групи захисту описані в монографії Гріні "Групи захисту в органічному синтезі" (Protective Groups in Organic Synthesis by T. Greene). Групу захисту можна відщеплювати, застосовуючи прийнятні відщеплювальні реагенти, наприклад, описані у вищезазначеній монографії Гріні.

Схема 11 реакції



Сполуку Формули IX, де t – 0 або 1, r – 0, 1 або 2, та q – 0, тобто сполуки Формули:

$A-(CH_2)_t(X)_q(CH_2)_r-OH$ (IX)

та сполуку Формули X, де t – 0 або 1, r – 0, 1 або 2, та q – 0, тобто сполуки Формули:

$A-(CH_2)_t(X)_q(CH_2)_r-Y$ (X)

можна одержати за схемою реакції, наведеною на Схемі 12.

У схемі реакції за Схемою 12 A відповідає поданому вище опису. Y – відщеплювана група.

Сполуку Формули LXIII можна відновити до сполуки Формули LXIV за реакцією стадії (z"). Цю реакцію проводять із використанням звичайного відновлювального реагента, наприклад, гідриду лужного металу, такого як алюмогідрид літію. Реакцію проводять у прийнятному розчиннику, такому як тетрагідрофуран. Для виконання реакції стадії (z") можна застосовувати

5 будь-які звичайні умови проведення таких реакцій відновлення. Сполука Формули LXIV є сполукою Формули IX, де $t = 0$, та $r = 1$.

Сполуку Формули LXIV можна перетворити у сполуку Формули LXV шляхом заміни гідроксильної групи на галоген, причому перевага серед галогенів віддається бромові або хлору. До прийнятних галогенувальних реагентів належать (але без обмеження переліченими нижче

10 сполуками) тіонілхлорид, бром, трибромід фосфору, тетрабромметан тощо. Для виконання реакції стадії (a") можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення таких реакцій галогенування.

Сполука Формули LXV є сполукою Формули X, де $t = 0$, та $r = 1$.

Сполуку Формули LXV можна перетворити у сполуку Формули LXVI шляхом проведення її

15 реакції із ціанідом лужного металу, наприклад, ціанідом натрію або калію. Реакцію проводять у прийнятному розчиннику, такому як етанол, диметилсульфоксид. Для виконання реакції стадії (b") можна застосовувати будь-які звичайні умови одержання нітрилу.

Сполуку Формули LXVI можна перетворити у сполуку Формули LXVII за реакцією стадії (c") шляхом кислотного або основного гідролізу. При проведенні цієї реакції перевага звичайно

20 віддається застосуванню основного гідролізу, наприклад, із використанням водного розчину гідроксиду натрію. Для виконання реакції стадії (c") можна застосовувати будь-які звичайні умови гідролізу нітрilів.

Сполуку Формули LXVII можна відновити з одержанням сполуки Формули LXVIII за реакцією стадії (d"). Цю реакцію можна виконувати у такий самий спосіб як описано вище стосовно

25 реакції стадії (z"). Сполука Формули LXVIII є сполукою Формули IX, де $t = 1$, та $r = 1$.

Сполуку Формули LXVIII можна перетворити у сполуку Формули LXIX за реакцією стадії (e") у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакції стадії (a"). Сполука Формули LXIX є

30 сполукою Формули X, де $t = 1$, та $r = 1$.

Сполуку Формули LXIX можна перетворити у сполуку Формули LXX за реакцією стадії (f") у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакції стадії (b"). Сполуку Формули LXX

35 можна гідролізувати кислотою або основою з одержанням сполуки Формули LXXI за реакцією стадії (g").

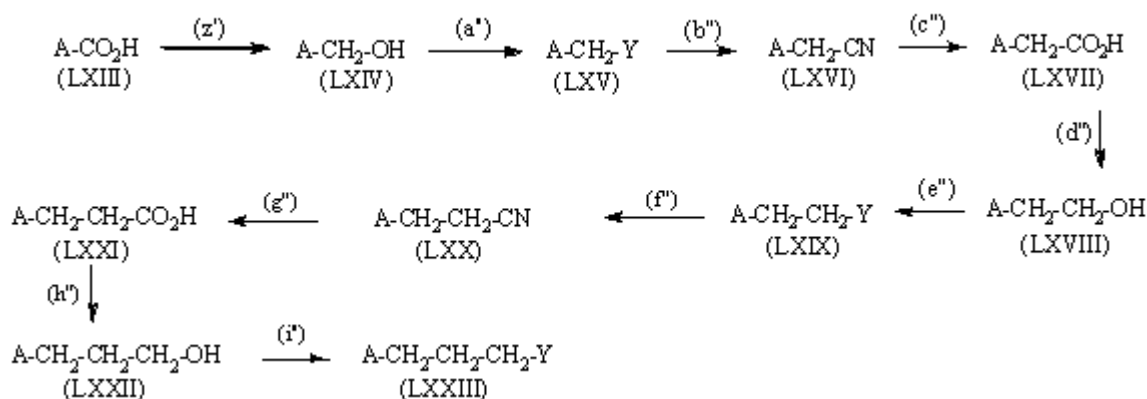
Сполуку Формули LXXI можна перетворити у сполуку Формули LXXII за реакцією стадії (h") у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакції стадії (z"). Сполука Формули LXXII є

40 сполукою Формули IX, де $t = 1$, та $r = 2$.

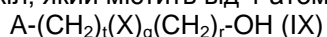
Сполуку Формули LXXII можна перетворити у сполуку Формули LXXIII за реакцією стадії (i") у такий самий спосіб як описано вище стосовно до реакції стадії (a"). Сполука Формули LXXIII є

45 сполукою Формули X, де $t = 1$, та $r = 2$.

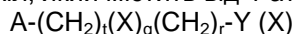
Схема 12 реакції



Сполуку Формули IX, де $t = 0$ або 1 , $r = 0$, 1 або 2 , $q = 1$, та $X = \text{NH}(\text{R}^{11})$, де R^{11} – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки Формули:



та сполуку Формули X, де $t = 0$ або 1 , $r = 0$, 1 або 2 , $q = 1$, та $X = \text{NH}(\text{R}^{11})$, де R^{11} – водень або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки Формули:



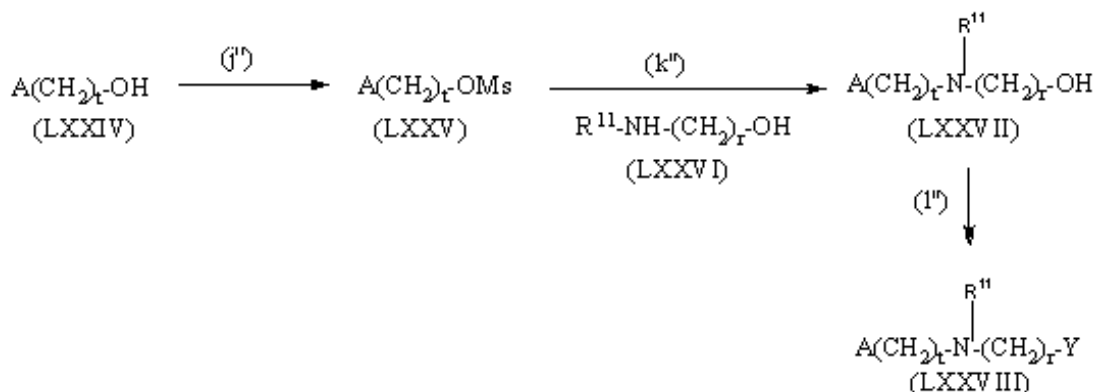
можна одержати за схемою реакції, наведеною на Схемі 13.

У схемі реакції за Схемою 13 A, t, r та R^{11} відповідають поданим вище визначенням. Y – хлор або бром. Сполуку Формули LXXIV можна мезилювати з одержанням сполуки Формули LXXV за реакцією стадії (j''). Для виконання реакції стадії (j'') можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення реакції мезилювання гідроксильної групи. Потім сполуку Формули LXXV нагрівають зі сполукою Формули LXXVI для одержання сполуки Формули LXXVII. Для виконання реакції стадії (k'') можна застосовувати будь-які звичайні умови одержання аміноспиртів. Сполука Формули LXXVII є сполукою Формули IX.

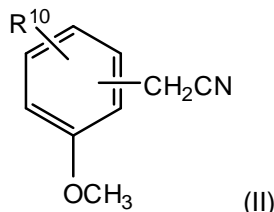
Для одержання сполуки Формули LXXVIII у сполучі Формули LXXVII спиртову групу можна замінити хлором або бромом шляхом оброблення сполуки Формули LXXVII тіонілхлоридом, бромом, трибромідом фосфору, оксалілхлоридом, тетрабромметаном тощо. Для виконання реакції стадії (l'') можна застосовувати будь-який звичайний спосіб заміни спиртової групи хлором або бромом. Сполука Формули LXXVIII є сполукою Формули X.

Якщо A – феніл, заміщений однією або двома гідроксильними групами, то, як правило, перевага віддається захисту гідроксильних груп. Придатні для цього групи захисту описані в монографії Гріні "Групи захисту в органічному синтезі" (Protective Groups in Organic Synthesis by T. Greene). Групу захисту можна відщеплювати, застосовуючи прийнятні відщеплювальні реагенти, наприклад, описані у вищезазначеній монографії Гріні.

Схема 13 реакції



Сполуку Формули II, де R^{10} – водень, галоген, алкоксигрупа, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки Формули:



можна одержати за схемою реакції, наведеною на Схемі 14.

У схемі реакції за Схемою 14 R^{10} відповідає наведеному вище визначенню. Y – галоген. Сполуку Формули LXXIX можна перетворити у сполуку Формули LXXX за реакцією стадії (m'') шляхом алкілювання карбонової кислоти та спирту у присутності основи, наприклад, карбонату калію, із застосуванням метилйодиду у апротонному розчиннику, наприклад, N, N-диметилформаміді. Для виконання реакції стадії (m'') можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення таких реакцій алкілювання.

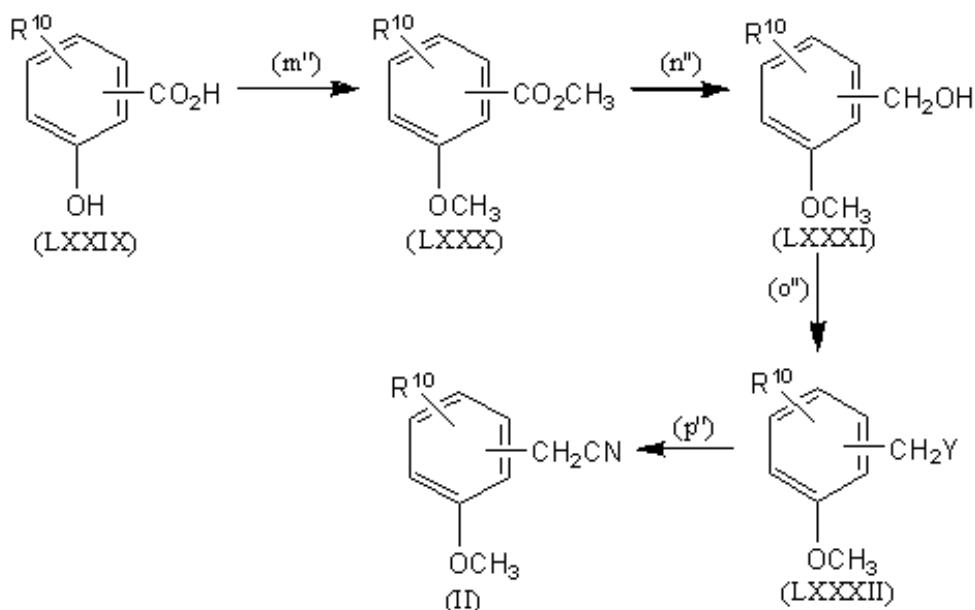
Сполуку Формули LXXX можна відновити з одержанням сполуки Формули LXXXI за реакцією стадії (n''). Цю реакцію проводять із використанням звичайного відновлювального реагента, наприклад, гідриду лужного металу, такого як алюмогідрид літію. Реакцію проводять у

прийнятному розчиннику, такому як тетрагідрофуран або подібний розчинник. Для виконання реакції стадії (n'') можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення таких реакцій відновлення.

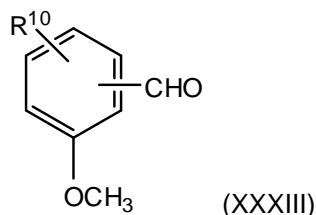
Сполуку Формули LXXXI можна перетворити у сполуку Формули LXXXII шляхом заміни гідроксильної групи на галоген, причому перевага серед галогенів віддається бромові або хлору. До прийнятних галогенувальних реагентів належать (але без обмеження переліченими нижче сполуками) тіонілхлорид, бром, трибромід фосфору, тетрабромметан тощо. Для виконання реакції стадії (o'') можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення таких реакцій галогенування.

Сполуку Формули LXXXII можна перетворити у сполуку Формули II шляхом проведення реакції сполуки LXXXII із ціанідом лужного металу, таким як натрій, калій, та із ціанідом міді. Реакцію проводять у прийнятному розчиннику, такому як етанол, диметилсульфоксид. Для виконання реакції стадії (p'') можна застосовувати будь-які звичайні умови одержання нітрilів.

Схема 14 реакції



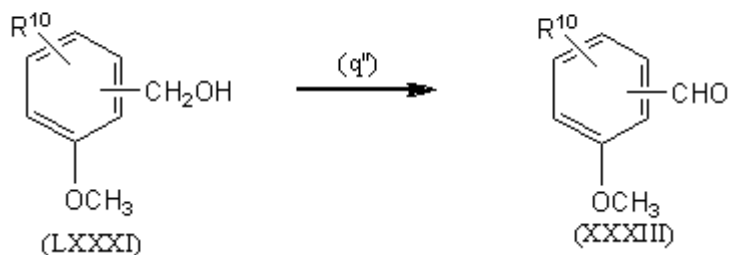
Сполуку Формули XXXIII, де R^{10} – водень, галоген, алкоксигрупа, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки Формули:



можна одержати за схемою реакції, наведеною на Схемі 15.

У схемі реакції за Схемою 15 R^{10} відповідає наведеному вище визначенню. Сполуку Формули LXXXI можна перетворити у сполуку Формули XXXIII за реакцією стадії (q'') шляхом окиснення спирту до альдегіду. Цю реакцію можна проводити із застосуванням прийнятного окиснювального реагенту, наприклад, хлорхромату піридинію або диметилсульфоксиду, активованого 2,4,6-трихлор[1,3,5]-триазином (ціанурхлоридом, ТСТ) в умовах окиснення за Сверном (Swern) (J.O.C. 2001, 66, 7907-7909) тощо. Для виконання реакції стадії (q'') можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення таких окиснювальних реакцій.

Схема 15 реакції



Сполуку Формули XXXIV, де p – число від 2 до 4, та R^{15} – алкільна група, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або бензильна група, тобто сполуки Формули:

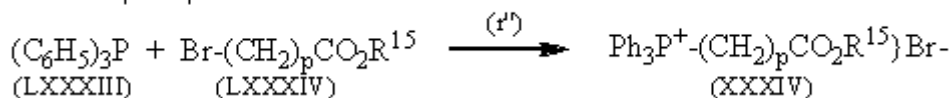
5 $\{Ph_3P^+-(CH_2)_pCO_2R^{15}\}Br^-$ (XXXIV)

можна одержати за реакцією Схеми 16.

У схемі реакції за Схемою 16 R^{15} та p відповідають поданим вище визначенням. Сполуку Формули LXXXIII можна ввести в реакцію зі сполукою Формули LXXXIV за реакцією стадії (r') для одержання сполуки Формули XXXIV. Для виконання реакції стадії (r') можна застосовувати

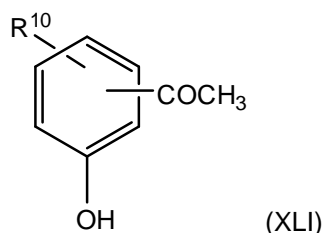
10 будь-які звичайні умови проведення реакцій трифенілфосфіну з гідрогалогенідом.

Схема 16 реакції



Сполуку Формули XLI, де R^{10} – водень, галоген, алкоксигрупа, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, або алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки Формули:

15

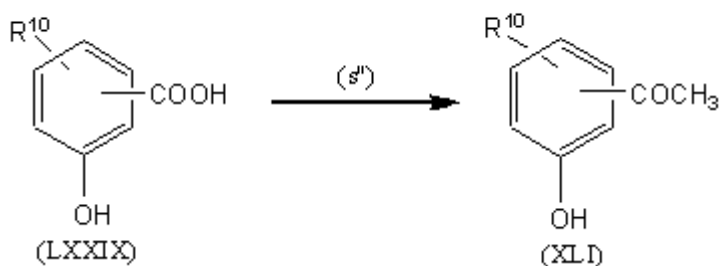


можна одержати за схемою реакції, наведеною на Схемі 17.

У схемі реакції за Схемою 17 R^{10} відповідає наведеному вище визначенню. Сполуку Формули XLI можна синтезувати за методом, описаним у George M. Rubottom et al., J. Org. Chem. 1983, 48, 1550-1552.

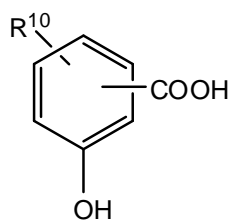
20

Схема 17 реакції



Сполука Формули LXXIX, де R^{10} – галоген, тобто сполуки формули:

25

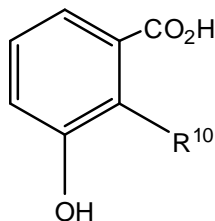


(LXXIX)

або є наявними на ринку, або можуть бути одержані за методиками, описаними у таких літературних джерелах:

1. 3-Br або F-2-OHC₆H₃CO₂H
Canadian Journal of Chemistry (2001), 79(11) 1541-1545.
2. 4-Br-2-OHC₆H₃CO₂H
WO 99/16747 або JP 04154773.
3. 2-Br-6-OHC₆H₃CO₂H
JP 47039101.
4. 2-Br-3-OHC₆H₃CO₂H
WO 96/28423.
5. 4-Br-3-OHC₆H₃CO₂H
WO 2001/002388.
6. 3-Br-5-OHC₆H₃CO₂H
Journal Compounds and Radiopharmaceuticals (1992), 31 (3), 175-182.
7. 2-Br-5-OHC₆H₃CO₂H та 3-Cl-4-OHC₆H₃CO₂H
WO 94/05153 та US 5519133.
8. 2-Br-4-OHC₆H₃CO₂H та 3-Br-4-OHC₆H₃CO₂H
WO 2002/2018323.
9. 2-Cl-6-OHC₆H₃CO₂H
JP 06293700.
10. 2-Cl-3-OHC₆H₃CO₂H
Proceedings of the Indiana Academy of Science (1983), Volume date 1982, 92, 145-151.
11. 3-Cl-5-OHC₆H₃CO₂H
WO 2002/000633 та WO 2002/044145.
12. 2-Cl-5-OHC₆H₃CO₂H
WO 97/45400.
13. 5-I-2-OHC₆H₃CO₂H та 3-I, 2-OHC₆H₃CO₂H
Z. Chem. (1976), 16(8), 319-320.
14. 4-I-2-OHC₆H₃CO₂H
Journal of Chemical Research, Synopses (1994), (11), 405.
15. 6-I-2-OHC₆H₃CO₂H
US 4932999.
16. 2-I-3-OHC₆H₃CO₂H та 4-I-3-OHC₆H₃CO₂H
WO 99/12928.
17. 5-I-3-OHC₆H₃CO₂H
J. Med. Chem. (1973), 16(6), 684-687.
18. 2-I-4-OHC₆H₃CO₂H
Collection of Czechoslovak Chemical Communications, (1991), 56(2), 459-477.
19. 3-I-4-OHC₆H₃CO₂H
J.O.C. (1990), 55(18), 5287-91.

Сполуку Формули LXXIX, де R¹⁰ – алкоксигрупа, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки Формули:



(LXXIX)

можна синтезувати за реакцією Схеми 18.

У схемі реакції за Схемою 18 R¹⁵ – алкільна група, яка містить від 1 атома до 2 атомів вуглецю. Р – група захисту гідроксилу. Сполуку Формули LXXXV можна перетворити у сполуку Формули LXXXVI за реакцією стадії (t'') шляхом введення прийнятної групи захисту фенольної

групи. Умови, придатні для введення цієї групи захисту, описані у вищезазначеній монографії Гріні (Protective Groups in Organic Synthesis by T. Greene).

5 Сполуку Формули LXXXVI можна перетворити у сполуку Формули LXXXVII шляхом окиснення альдегіду до карбонової кислоти. Реакцію можна проводити із застосуванням прийнятних окиснювальних реагентів, наприклад, хлорхромату піридинію, перманганату калію, перманганату натрію тощо. Для виконання реакції стадії (u'') можна застосовувати будь-які прийнятні умови проведення таких окиснювальних реакцій.

10 Сполуку Формули LXXXVII можна перетворити у сполуку Формули LXXIX за реакцією стадії (v''), де R^{10} – алкоксигрупа, яка містить 1 атом вуглецю, шляхом відщеплення групи захисту. Умови, придатні для відщеплення групи захисту, описані у вищезазначеній монографії Гріні (Protective Groups in Organic Synthesis by T. Greene).

15 Сполуку Формули LXXXVII можна перетворити у сполуку Формули LXXXVIII шляхом оброблення сполуки Формули LXXXVII трибромідом бору або трихлоридом бору із застосуванням розчинника, наприклад, дихлорметану, протягом 4-48 год. при температурі від -72 °C до 0 °C. Для виконання реакції стадії (w'') можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення таких реакцій.

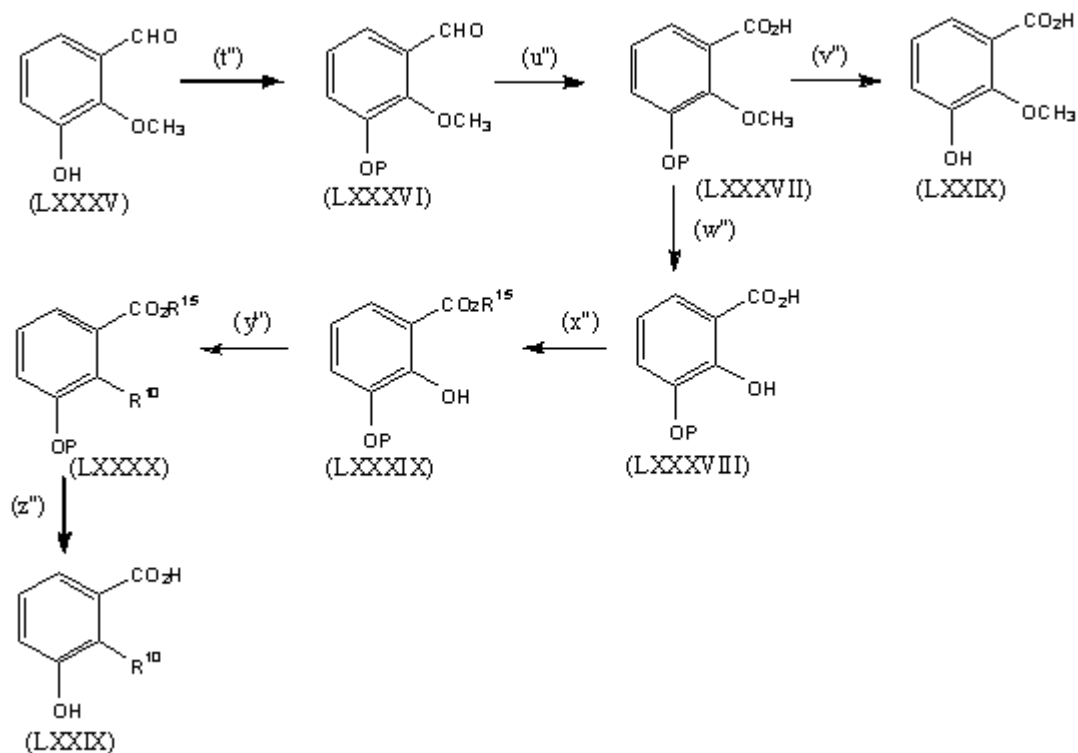
20 Сполуку Формули LXXXVIII можна перетворити у сполуку Формули LXXXIX шляхом естерифікування сполуки Формули LXXXVIII метанолом або етанолом. Цю реакцію можна проводити або із застосуванням каталізаторів, наприклад, H_2SO_4 , TsOH тощо, або із застосуванням зневоднювального засобу, наприклад, дициклогексилкарбодііміду або аналогічних засобів. Для виконання реакції стадії (x'') можна застосовувати будь-які звичайні умови проведення таких реакцій естерифікування.

25 Сполуку Формули LXXXIX можна перетворити у сполуку Формули LXXXX шляхом етерифікування або алкілування сполуки Формули LXXXIX алкілгалогенідом, який містить від 2 атомів до 3 атомів вуглецю, із застосуванням відповідної основи, наприклад, карбонату калію, гідриду натрію, піридину тощо. Реакцію можна проводити у звичайних розчинниках, таких як тетрагідрофуран, N, N-диметилформамід, дихлорметан тощо. Реакцію, як правило, виконують при температурі від 0 °C до 40 °C. Для виконання реакції стадії (y'') можна застосовувати будь-які умови, придатні для проведення таких реакцій алкілування.

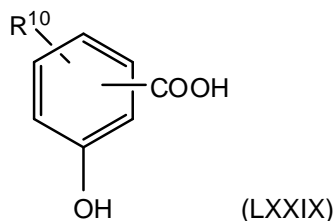
30 Сполуку Формули LXXXX можна перетворити у сполуку Формули LXXIX за реакцією стадії (z''), де R^{10} – алкоксигрупа, яка містить від 2 атомів до 3 атомів вуглецю, шляхом відщеплення групи захисту. Умови, придатні для відщеплення групи захисту, описані у вищезазначеній монографії Гріні (Protective Groups in Organic Synthesis by T. Greene).

35 Продукт можна виділити та очистити такими способами як екстракція, випарювання, хроматографія та перекристалізація.

Схема 18 реакції



Сполука Формули LXXIX, де R^{10} – алкоксигрупа, яка містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки Формули:



5

або наявні на ринку, або можуть бути одержані за методиками, описаними у таких літературних джерелах:

1. 2-OMe-4-OHC₆H₃CO₂H
US 2001034343 a6o WO 97/25992.
2. 5-OMe-3-OHC₆H₃CO₂H
J.O.C (2001), 66(23), 7883-7888.
3. 2-OMe-5-OHC₆H₃CO₂H
US 6194406 (стр. 96) та Journal of the American Chemical Society (1985), 107(8), 2571-2573.
4. 3-OEt-5-OHC₆H₃CO₂H
Taiwan Kexue (1996), 49(1), 51-56.
5. 4-OEt-3-OHC₆H₃CO₂H
WO 96/26176.
6. 2-OEt-4-OHC₆H₃CO₂H
Takeda Kenkyusho Nempo (1965), 24,221-228.
JP 07070025.
7. 3-OEt-4-OHC₆H₃CO₂H
WO 96/26176.
8. 3-OPr-2-OHC₆H₃CO₂H
JP 07206658, DE 2749518.
9. 4-OPr-2-OHC₆H₃CO₂H
Farmacia (Bucharest) (1970), 18(8), 461-466.
JP 08119959.
10. 2-OPr-5-OHC₆H₃CO₂H та 2-OEt-5-OHC₆H₃CO₂H

Адаптувати синтез, описаний у US 6194406 (стор. 96), використовуючи пропілйодид та етильйодид.

11. 4-OPr-3-ОНC₆H₃CO₂H

Адаптувати синтез, описаний у WO 9626176.

5 12. 2-OPr-4-ОНC₆H₃CO₂H

Адаптувати синтез, описаний у Takeda Kenkyusho Nempo (1965), 24, 221-228, використовуючи пропілгалогенід.

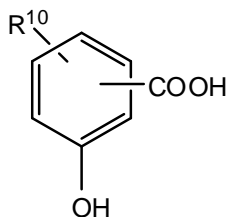
13. 4-OEt-3-ОНC₆H₃CO₂H

Biomedical Mass Spectrometry (1985), 12(4), 163-169.

10 14. 3-OPr-5-ОНC₆H₃CO₂H

Адаптувати синтез, описаний у Taiwan Kexue (1996), 49(1), 51-56, використовуючи пропілгалогенід.

Сполука Формули LXXIX, де R¹⁰ – алкіл, який містить від 1 атома до 3 атомів вуглецю, тобто сполуки Формули:



(LXXIX)

15 або є наявними на ринку, або можуть бути одержані за методиками, описаними в таких літературних джерелах:

1. 5-Me-3-ОНC₆H₃CO₂H та 2-Me-5-ОНC₆H₃CO₂H
WO 96/19437.

20 J.O.C. 2001, 66, 7883-88.

2. 2-Me-4-ОНC₆H₃CO₂H
WO 85/03701.

3. 3-Et-2-ОНC₆H₃CO₂H та 5-Et-2-ОНC₆H₃CO₂H
J. Med. Chem. (1971), 14(3), 265.

25 4. 4-Et-2-ОНC₆H₃CO₂H
Yaoxue Xuebao (1998), 33(1), 67-71.

5. 2-Et-6-ОНC₆H₃CO₂H та 2-n-Pr-6-ОНC₆H₃CO₂H
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1979), (8), 2069-2078.

6. 2-Et-3-ОНC₆H₃CO₂H
JP 10087489 та WO 96/28423.

30 7. 4-Et-3-ОНC₆H₃CO₂H
J.O.C. 2001, 66, 7883-7888.
WO 95/04046.

8. 2-Et-5-ОНC₆H₃CO₂H
J.A.C.S (1974), 96(7), 2121-2129.

35 9. 2-Et-4-ОНC₆H₃CO₂H та 3-Et-4-ОНC₆H₃CO₂H
JP 04282345.

10. 3-n-Pr-2-ОНC₆H₃CO₂H
J.O.C (1991), 56(14), 4525-4529.

40 11. 4-n-Pr-2-ОНC₆H₃CO₂H
EP 279630.

12. 5-n-Pr-2-ОНC₆H₃CO₂H
J. Med. Chem (1981), 24(10), 1245-1249.

13. 2-n-Pr-3-ОНC₆H₃CO₂H
WO 95/09843 та WO 96/28423.

45 14. 4-n-Pr-3-ОНC₆H₃CO₂H
WO 95/04046.

15. 2-n-Pr-5-ОНC₆H₃CO₂H

Можна адаптувати синтез, описаний у J.A.C.S (1974), 96(7), 2121-2129, використовуючи

50 етил-α-формілвалерат.

16. 3-n-Pr-4-ОНC₆H₃CO₂H

Polymer (1991), 32(11) 2096-2105.

17. 2-n-Pr-4-ОНC₆H₃CO₂H

3-пропілфенол можна метилювати з одержанням 3-пропіланізолу, який потім можна формілювати з одержанням 4-метокси-3-бензальдегіду. Альдегід можна окиснити реагентом Джоуна (Jones), і одержати відповідну кислоту, а після відщеплення групи захисту метилу з використанням BBr_3 одержати вказану цільову сполуку.

5 18. 1. 3-Et-5- $\text{OHC}_6\text{H}_3\text{CO}_2\text{H}$ та 3-Pr-n-5- $\text{OHC}_6\text{H}_3\text{CO}_2\text{H}$

Адаптувати синтез, описаний у J.O.C. 2001, 66, 7883-7888, застосовуючи 2-етилакролеїн та 2-пропілакролеїн.

Застосування у способах лікування

10 Цей винахід пропонує спосіб зниження рівня сечової кислоти в організмі пацієнта-ссавця або посилення виділення сечової кислоти з організму згаданого пацієнта-ссавця. Рівень сечової кислоти в організмі ссавця можна визначити, застосовуючи будь-які відомі способи. У типових випадках визначають рівень сечової кислоти у крові. Сечова кислота може також відкладатися або осаджуватися у тканинах, утворюючи нагромадження (наприклад, відкладення), на які може впливати підвищення або зниження концентрацій сечової кислоти у крові і які, навпаки, можуть впливати на рівні циркулюючої сечової кислоти. Спосіб зниження рівнів сечової кислоти за цим винаходом може застосовуватися для лікування або попередження різноманітних патологічних станів, до яких належать подагра, гіперурикемія, підвищені рівні сечової кислоти, які не відповідають рівням, при яких звичайно виправданим є діагноз гіперурикемії, дисфункція нирок, камені у нирках, серцево-судинні захворювання, ризик розвитку серцево-судинного захворювання та порушення пізнавальної функції. Зниження рівнів сечової кислоти внаслідок застосування сполук Формули I уповільнює розвиток захворювань нирок. З'ясовано, що підвищений рівень сечової кислоти є фактором ризику серцево-судинних захворювань. Показано, що існує значна кореляція між підвищеним рівнем сечової кислоти та порушенням пізнавальної функції у літніх людей (Шретлен та ін. "Сечова кислота та пізнавальна функція у літніх людей при проживанні у будинку для людей похилого віку" – Schretlen D.J. et al., "Serum Uric Acid and Cognitive Function in Community-Dwelling Older Adults", *Neuropsychology* (Jan. 2007) 21(1): 136-140). Відповідно, спосіб зниження рівнів сечової кислоти за цим винаходом може застосовуватися для лікування або попередження порушень пізнавальної функції, в тому числі порушення пізнавальної функції у людей похилого віку. Добре відомо, що у людей із синдромом Леша-Найхана спостерігаються підвищені рівні сечової кислоти, і вони страждають від численних наслідків такої гіперурикемії, в тому числі від подагри. Таким чином, зниження рівнів сечової кислоти та посилення виділення сечової кислоти за цим винаходом може застосовуватися для лікування хворих із синдромом Леша-Найхана.

35 Нормальний діапазон концентрацій сечової кислоти у крові становить від 3,4 мг/дл до 7,0 мг/дл у чоловіків, від 2,4 мг/дл до 6,0 мг/дл у жінок у передклімактеричному періоді та від 2,5 мг/дл до 5,5 мг/дл у дітей. Утворення та осадження кристалів уратів відбувається, як правило, у чоловіків при рівнях 6,6 мг/дл або вище, а у жінок при рівнях 6,0 мг/дл або вище. Це свідчить, що рівні сечової кислоти, які лежать у межах так званого нормального діапазону, можуть спричинити негативні наслідки для здоров'я і навіть викликати подагру. Крім того, рівень, який може бути нормальним для населення в цілому, може бути підвищеним для конкретної особи. Серцево-судинні та інші ускладнення, пов'язані з підвищеними рівнями сечової кислоти, можуть виникати при її рівнях у крові, що не виходять з межі цих "нормальних" діапазонів. Тому діагноз гіперурикемії не обов'язково є передумовою сприятливої дії сполук за цим винаходом.

45 Цей винахід охоплює лікування гіперурикемії, пов'язаної з подагрою, гіпертензією, запаленням судин, серцевою недостатністю, артеріально-венозними розладами, інфарктом міокарда, інсультом, прееклампсією, еклампсією, апное, порушенням функцій нирок (в тому числі нирковою недостатністю, пізньою стадією ниркової хвороби [ESRD]), трансплантацією органів, застосуванням діуретиків, тіазидів, циклоспорину, аспірину, вітаміну С, ніотинової кислоти, леводопа (L-DOPA), цитотоксичних лікарських засобів та деяких протимікробних засобів (таких як пірозинамід), цирозом, дисфункцією щитовидної залози, дисфункцією паращитовидної залози, раком легенів, анемією, лейкемією, лімфомою, множинною мієломою, синдромом лізису пухлини, дисфункцією щитовидної або паращитовидної залоз, синдромом Леша-Найхана, курінням, споживанням алкоголю та псоріазом. Цей винахід охоплює лікування гіперурикемії, яка може спричинити подагру, утворення кристалів уратів, порушення функцій нирок, порушення діяльності трансплантату або органа після трансплантації, розлади ендотелію (такі як запалення), хронічну серцеву недостатність, артеріально-венозні розлади, прееклампсію, еклампсію, гіпертензію та порушення пізнавальної функції. У варіантах застосування способу за цим винаходом для лікування подагри зменшуються відкладення сечової кислоти у тканинах, в тому числі (але не тільки) подагричні відкладення у суглобах, 60 знижуються також частота та тяжкість нападів подагри.

Сполуку Формули I або сіль такої сполуки можна вводити в організм будь-яким звичайним шляхом системного введення. Перевага віддається пероральному введенню. Відповідно, перевага віддається лікарським формам лікувальних засобів для перорального застосування. До інших шляхів введення, які можуть бути застосовані згідно із цим винаходом, належать

5 ректальний, парентеральний, ін'єкційний (наприклад, внутрішньовенний, підшкірний, внутрішньом'язовий або внутрішньоочеревинний) або назальний.

Подальші варіанти кожного зі способів застосування та лікування за цим винаходом включають введення в організм будь-якого з варіантів сполук Формули I або їхніх фармацевтично прийнятних солей. З міркувань уникнення надлишкової інформації опис

10 кожного з таких засобів та кожної групи засобів не повторюється, але вони включені до цього опису варіантів застосування та способів лікування так, якби вони були описані повторно.

Спосіб лікування за цим винаходом може застосовуватися для лікування як людей, так і інших ссавців. Оптимальну дозу конкретної активної речовини для конкретного пацієнта може визначити досвідчений клініцист в умовах клініки. У випадку перорального введення сполуку

15 Формули I або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки, як правило, призначають дорослим людям у добовій дозі від 1 мг до 2500 мг, перевага віддається дозам від 1 мг до 1200 мг, більша перевага – дозам від 400 мг до 1000 мг, ще більша перевага – дозам від 600 мг до 800 мг, ще більша перевага – дозам від 600 мг до 1000 мг, які вводяться один раз або двічі на добу. Середня маса тіла дорослої людини становить 60-70 кг, отже, відповідні діапазони

20 дозування, виражені в мг/кг, становлять приблизно від 0,015 мг/кг до 42 мг/кг, перевага віддається дозам від 0,015 мг/кг до 20 мг/кг, більша перевага – дозам від 6,6 мг/кг до 13 мг/кг, ще більша перевага – дозам від 10 мг/кг до 13 мг/кг, ще більша перевага – дозам від 10 мг/кг до 16 мг/кг, які вводять один раз або двічі на добу. При лікуванні дітей оптимальну дозу визначає лікар-куратор. У випадку перорального введення мишам сполуку Формули I або фармацевтично

25 прийнятну сіль такої сполуки, як правило, призначають у добовій дозі від 1 мг до 300 мг засобу на 1 кг маси тіла. З урахуванням ефективності сполуки ЕН (дивись Приклад 6, Таблиця 6), вказані вище діапазони дозування слід зменшити приблизно у 10 разів.

Сполуку Формули I або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки можна застосовувати у комбінації з іншими лікарськими засобами, які знижують рівні сечової кислоти. У таких випадках

30 дози сполуки Формули I або її солей відповідають вказаним вище значенням. У комбінації зі сполуками Формули I може застосовуватися будь-який звичайний або досліджуваний засіб для зниження рівнів сечової кислоти. Прикладами таких лікарських засобів є інгібітори ксантиноксидази, такі як алопуринол (від 100 мг/доба до 1000 мг/доба, більш типові дози від 100 мг/доба до 300 мг/доба), фебуксостат (від 40 мг/доба до 120 мг/доба, більш типові дози від 60

35 мг/доба до 80 мг/доба) та оксипуринол; Puricase/ПЕГ-уриказа (від 4 мг до 12 мг один раз на два тижні шляхом інфузії); засоби, які сприяють виведенню сечової кислоти, такі як сульфінпіразон (від 100 мг/доба до 800 мг/доба), пробенецид (500 мг/доба), лозартан (від 25 мг/доба до 200 мг/доба, більш типові дози від 50 мг/доба до 100 мг/доба), фенофібрат, JTT-552 (інгібітор URAT-1), бензбромарон (від 70 мг/доба до 150 мг/доба) та статини, такі як аторвастатин (LIPITOR®). Інші засоби для зниження рівнів сечової кислоти можна застосовувати у звичайних відповідних

40 кількостях або у кількостях, зменшених порівняно зі звичайними або шляхом вживання зменшених доз такого другого засобу, або шляхом зменшення частоти введення такого другого засобу.

Сполуки Формули I та їхні фармацевтично прийнятні солі можна застосовувати спільно з

45 іншими лікарськими засобами, які застосовуються для полегшення болю, пов'язаного з нападами подагри, наприклад, з нестероїдними протизапальними засобами (НСПЗЗ, NSAIDs), колхіцином, кортикостероїдами та іншими анальгетиками.

Очікується, що в період зниження рівня сечової кислоти у крові сполуки Формули I будуть спричиняти підвищення рівня сечової кислоти у сечі. З метою покращення показника рН сечі та

50 підвищення таким чином розчинності сечової кислоти у комбінації зі сполуками Формули I можна застосовувати, наприклад, цитрати або бікарбонати.

В організм пацієнта можна вводити суміш сполуки Формули I або її солі з одним або кількома іншими засобами, які знижують рівні сечової кислоти, анальгетиками та засобами для підвищення рН. В альтернативних варіантах сполуку Формули I або її сіль не змішують з одним

55 або кількома іншими засобами, які знижують рівні сечової кислоти, анальгетиками та засобами для підвищення рН з утворенням суміші, а вводять в організм пацієнта окремо. Якщо активні інгредієнти не змішують один з одним з утворенням єдиної суміші або композиції, то зручно постачати їх у формі набору, який включає одну або кілька одиничних пероральних доз сполуки Формули I або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки, одну або кілька одиничних

60 пероральних доз одного або кількох інших засобів, які знижують рівні сечової кислоти,

аналгетиків та засобів для підвищення рН, а також інструкції з уживання сполуки Формули I або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки у комбінації з іншими активними інгредієнтами. Перевага віддається спільному пакуванню компонентів набору, наприклад, у коробці або блістерній упаковці.

5 Фармацевтичні композиції

Цей винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку Формули I або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки та факультативно фармацевтично прийнятний носій. Подальші варіанти фармацевтичних композицій за цим винаходом містять будь-який з варіантів здійснення описаних вище біологічно активних агентів. З міркувань уникнення непотрібної надлишкової інформації, кожний такий агент та група агентів не описані повторно, але мається на увазі, що вони включені до цього опису фармацевтичних композицій так, якби вони були б включені в разі повторення їх опису.

Перевага віддається композиціям, пристосованим для перорального застосування, наприклад, у формі таблеток, таблеток, покритих оболонкою, драже, твердих або м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій або суспензій. Як правило, одиниця композиції для перорального застосування містить від 1 мг до 2500 мг, за варіантом, якому віддається перевага, від 1 мг до 1200 мг, за варіантом, якому віддається більша перевага, від 400 мг до 1000 мг, за варіантом, якому віддається більша перевага, від 600 мг до 800 мг, за варіантом, якому віддається більша перевага, від 600 мг до 1000 мг, сполуки Формули I або її солі. Для пацієнта зручно проковтнути одну або дві таблетки, таблетки, покриті оболонкою, драже або желатинові капсули на добу. Однак згадана композиція може бути пристосована для введення в організм будь-яким іншим звичайним способом системного введення, в тому числі ректальним, наприклад, у формі супозиторіїв, парентеральним, наприклад, у формі розчинів для ін'єкцій, або назальним.

Для виготовлення фармацевтичних композицій згадані біологічно активні сполуки можна переробляти спільно з фармацевтично інертними неорганічними або органічними носіями. Наприклад, як носії для таблеток, таблеток, покритих оболонкою, драже та твердих желатинових капсул можна застосовувати лактозу, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринову кислоту або її солі тощо. Прийнятними носіями для м'яких желатинових капсул є, наприклад, рослинні олії, воски, жири, напівтверді та рідкі полііоли тощо. Однак, у зв'язку з природою активного інгредієнта, у випадку м'яких желатинових капсул, як правило, не потрібні будь-які носії, окрім самого м'якого желатину. Прийнятними носіями для виготовлення розчинів та сиропів є, наприклад, вода, полііоли, гліцерин, рослинні олії тощо. Для супозиторіїв придатними носіями є, наприклад, природні або гідрогенізовані олії, воски, жири, напівтверді або рідкі полііоли тощо.

Крім того, фармацевтичні композиції можуть містити консерванти, солюбілізатори, стабілізатори, змочувачі, емульгатори, підсолоджувачі, барвники, ароматизатори, солі для регулювання осмотичного тиску, буферні сполуки, покривні речовини або антиоксиданти.

Винахід буде більш зрозумілим при розгляді поданих нижче прикладів, які ілюструють описаний винахід, але не обмежують його обсяг.

Приклади

Приклад 1

П'ять груп, кожна з яких включала чотирьох здорових нормальних чоловіків та жінок, одноразово одержували зростаючі дози сполуки BI ($n=3$ у кожній групі) або капсул з плацебо ($n=1$ у кожній групі) у процесі рандомізованого клінічного дослідження за подвійним сліпим методом. Рівні сечової кислоти у крові вимірювали перед введенням досліджуваної речовини та через 24 год. після введення. Сполуку BI застосовували у дозах 50 мг, 100 мг, 200 мг, 400 мг або 800 мг.

Одноразове введення дози сполуки BI спричиняло значуще дозозалежне зниження рівнів сечової кислоти. У осіб, які приймали участь у дослідженні та одержували плацебо, рівні сечової кислоти зростали (Таблиця 1).

Таблиця 1

Зміна рівнів сечової кислоти (у відсотках) після одноразового введення досліджуваної речовини

Речовина		(N – Кількість учасників досліджу)	Середня зміна (%)
Плацебо		(5)	+8,4
ВІ	50	(3)	-8,8
ВІ	100	(3)	-13,4
ВІ	200	(3)	-18,9
ВІ	400	(3)	-35,0
ВІ	800	(3)	-32,7

Приклад 2

- Дві групи, кожна з яких включала 8 здорових нормальних чоловіків та жінок, одержували перорально або 800 мг сполуки ВІ один раз на добу (n=6 у кожній групі), або 400 мг сполуки ВІ двічі на добу (n=6 у кожній групі), або капсули з плацебо (n=2 у кожній групі) у процесі рандомізованого клінічного дослідження за подвійним сліпим методом. Рівні сечової кислоти у крові вимірювали перед початком дослідження, через 24 год. після першого введення досліджуваної речовини та через 7 послідовних днів застосування досліджуваної речовини.
- Застосування одноразової дози сполуки ВІ спричиняло значуще зниження рівнів сечової кислоти у пацієнтів обох груп, які одержували сполуку ВІ (Таблиця 2); такий самий ефект спостерігався при щоденному застосуванні протягом 7 днів (Таблиця 3). У пацієнтів, які одержували капсули з плацебо, рівні сечової кислоти підвищувалися у порівнянні з базовим значенням через 24 год. після першого введення та залишалися незмінними після застосування плацебо протягом 7 днів.

Таблиця 2

Зміна рівнів сечової кислоти (у відсотках)
після одноразового введення досліджуваної речовини

Речовина		(N)	Середня зміна (%)
Плацебо		(4)	+4,9
ВІ	400 2 рази на добу	(6)	-54,0
ВІ	800 1 раз на добу	(6)	-45,3

Таблиця 3

Зміна рівнів сечової кислоти (у відсотках)
після щоденного застосування досліджуваної речовини протягом 7 днів

Речовина		(N)	Середня зміна (%)
Плацебо		(4)	+0,5
ВІ	400 2 рази на добу	(6)	-56,7
ВІ	800 1 раз на добу	(6)	-53,2

Приклад 3

- Посилення виділення сечової кислоти з сечею під впливом сполуки ВІ у мишей, яким був введений інгібітор урикази – оксонат калію
- Модель індукування гіперурикемії включає застосування інгібітора урикази (уратоксидази) – оксонату калію, який спричиняє затримання розкладу сечової кислоти з утворенням алантоїну. Активність урикази в людському організмі є дуже низькою або взагалі відсутня, отже, внаслідок зниження активності цього ферменту оксонатом калію перетворення сечової кислоти в організмі мишей набуває більшої подібності до аналогічного процесу в організмі людини. У дослідженні застосовувалися самці мишей лінії C57/Bl6 у віці 11 тижнів (одержані від фірми Harlan, Frederick, MD) (по 8 тварин в кожній експериментальній групі). Миші одержували стандартний корм для гризунів, який видаляли за 1 год. до введення оксонату калію. Миші одержували внутрішньоочеревинну (i.p.) ін'єкцію оксонату калію (300 мг/кг), суспендованого у 0,5 % розчині гідроксипропілметилцелюлози (HPMC). Через 90 хв мишам перорально (p.o.) вводили

алопуринол (20 мг/кг; Sigma, Saint Louis, MO), бензбромарон (30 мг/кг або 100 мг/кг; Sigma) або сполуку ВІ (100 мг/кг) або носій (1 % НРМС), та починали збирання сечі. Сечу збирали через 1 год., 3 год. та 5 год. після введення лікарських засобів, та визначали вміст сечової кислоти колориметричним методом (BioVision Research Products, Mountain View, California).

Сполука ВІ спричиняла значне збільшення кількості виведеної сечової кислоти у сечі, зібраній в період від 2 год. до 5 год. у порівнянні з контрольною групою, яка одержувала тільки оксонат. Бензбромарон в обох дозах також спричиняв підвищення концентрації сечової кислоти в сечі, однак меншою мірою, ніж сполука ВІ. Алопуринол, який інгібує синтез сечової кислоти у печінці та інших тканинах, знижував концентрацію сечової кислоти у сечі (Таблиця 4 та Фіг. 1).

Таблиця 4

Експериментальна група	Сечова кислота в сечі (мг/дл)
Оксонат 300 мг/кг і.р. (контроль)	118±7
Оксонат і.р + сполука ВІ 100 мг/кг р.о.	293±13 **
Оксонат і.р. + алопуринол 20 мг/кг р.о.	79±5
Оксонат і.р + бензбромарон 30 мг/кг р.о.	185±2 *
Оксонат і.р + бензбромарон 100 мг/кг р.о.	173±8 *

* – більше, ніж в оксонатній групі, $P < 0,05$

** – більше, ніж в оксонатній, бензбромароновій або алопуринольній групі, $P < 0,05$

і.р. – внутрішньоочеревинно

р.о. – перорально

Приклад 4

Проби плазми, відібрані безпосередньо перед одноразовим пероральним введенням досліджуваної речовини чотирьом здоровим нормальним чоловікам та жінкам у кожній з трьох груп, як описано вище у Прикладі 1, та через 1 год., 2 год., 4 год., 6 год., 12 год. та 24 год. після згаданого введення, аналізували для визначення рівнів сечової кислоти. Сполуку ВІ (n=3 у кожній групі) або капсули з плацебо (n=1 у кожній групі) застосовували у процесі рандомізованого клінічного дослідження за подвійним сліпим методом. Проби плазми, відібрані у вищезазначені моменти часу у пацієнтів, які одержували сполуку ВІ у дозах 200 мг, 400 мг або 800 мг, зберігали при -70 °C та аналізували пізніше.

Одноразове введення дози сполуки ВІ спричиняло значуще дозозалежне зниження рівнів сечової кислоти у пацієнтів усіх трьох груп (Фіг. 2). У пацієнтів, які одержували плацебо, рівні сечової кислоти протягом 24-годинного періоду зростали відносно базового значення. Рівні сечової кислоти у осіб, які приймали участь у дослідженні та одержували плацебо, постійно зростали відносно базового значення протягом 12 год., а потім, наприкінці 24-годинного періоду, знижувалися до значення, близького до базового, відображаючи добовий ритм зміни рівнів сечової кислоти. Навпаки, рівні сечової кислоти у всіх осіб, які приймали участь у дослідженні та одержували сполуку ВІ, протягом перших 6 год. після введення знижувалися до мінімального або майже мінімального значення. У групи пацієнтів, які одержували найбільшу дозу сполуки ВІ, рівні сечової кислоти залишалися майже однаковими через 6 год. та 12 год. після введення та знижувалися додатково в період між 12 год. та 24 год. після введення.

Ці результати свідчать, що застосування сполуки ВІ може знизити рівні сечової кислоти протягом 24-годинного періоду у порівнянні з випадком застосування плацебо, та застосування найвищої одноразової дози сполуки ВІ (800 мг) забезпечує найнижчі рівні сечової кислоти протягом 24-годинного періоду.

Приклад 5

16 чоловікам та жінкам, які брали участь у клінічному дослідженні, за випадковою схемою було призначено вживання або капсул із плацебо (n=4 особи), або 400 мг сполуки ВІ двічі на добу (n=6 осіб), або 800 мг сполуки ВІ один раз на добу (n=6 осіб) протягом семи послідовних днів. Проби плазми, відібрані перед першим введенням досліджуваної сполуки (час 0) та через 1 год., 2 год., 4 год., 9 год., 11 год., 13 год., 18 год. та 24 год. після першого введення досліджуваної сполуки на 7-й день дослідження, зберігали при -70 °C та згодом аналізували на сечову кислоту. (Цей Приклад 5 є продовженням експерименту, описаного у Прикладі 2).

Рівні сечової кислоти в обох групах осіб, які одержували сполуку ВІ, у момент часу 0 на 7-й день були значуще знижені у порівнянні з часом 0 першого дня дослідження та у порівнянні зі значеннями, виявленими протягом будь-якого дня у осіб, які одержували плацебо. Рівні сечової

кислоти у осіб груп, які одержували сполуку VI, протягом 7-го дня залишалися значуще нижчими від значень, виявлених у осіб, які одержували плацебо (Фіг. 3).

Рівні сечової кислоти протягом 7-го дня у осіб, які щоденно одержували капсули плацебо протягом 7-добового періоду дослідження, практично не змінювалися під впливом плацебо та були порівнянними зі значеннями, виявленими у осіб, які одержували плацебо, протягом першого 24-годинного періоду дослідження, описаного у Прикладі 4, що видно із зіставлення Фіг. 3 з Фіг. 2. (У Прикладі 4/Фіг. 2 було досліджено іншу групу пацієнтів, відмінну від групи Прикладу 5/Фіг. 3).

Ці результати свідчать, що щоденне застосування сполуки VI протягом 7 діб послабили вплив сечової кислоти на пацієнтів навіть більшою мірою, ніж спостерігалось при однодобовому застосуванні.

Приклад 6

Дослідження інгібування URAT1

URAT1 (переносник сечової кислоти-1, Uric Acid Transporter 1) експресується на верхівкових мембранах у ниркових каналцях. Він опосередковує поглинання сечової кислоти із сечі у кров. Інгібування URAT1 спричиняє підвищене виділення сечової кислоти із сечею і тому є потенціальним способом дії лікарських засобів, які знижують концентрації сечової кислоти у плазмі. Наприклад, пробенецид та бензбромарон застосовуються у клінічних умовах для лікування подагри та гіперурикемії, причому обидва ці засоби впливають на URAT1, знижуючи поглинання сечової кислоти. Однак бензбромарон був відкликаний з ринку у зв'язку з його токсичною дією на печінку за механізмами, незалежними від URAT1, а пробенецид впливає на численні протеїни-переносники, наслідком чого є взаємодія з різноманітними іншими лікарськими засобами.

Дослідження *in vitro* з URAT1 є корисним для ідентифікування сполук, які є потенційно активними щодо зниження рівня сечової кислоти у плазмі. Прийнятний спосіб дослідження включає трансфекцію клітин (наприклад, клітин нирок людського ембріона, "HEK") вектором, який кодує людський URAT1, з подальшим визначенням здатності трансфікованих клітин поглинати радіомічену сечову кислоту. Активність сполук як інгібіторів URAT1 оцінюється за їхньою здатністю блокувати поглинання сечової кислоти трансфікованими клітинами.

Досліджувані сполуки та реактиви

Бензбромарон (Sigma, номер за каталогом B5774), пробенецид (Sigma, номер за каталогом P8761), DMSO (Sigma, номер за каталогом D-2650), [8-¹⁴C]-урат (50-60 мКі/ммоль; American Radio Chemicals, номер за каталогом ARC0513).

Субклонування hURAT1 у вектор експресії

Плазмідний вектор pCMV6-XL5, який містить кДНК hURAT1 (номер за каталогом SC125624), та вектор експресії pCMV6-Neo (номер за каталогом pCMVNEO) одержували від фірми OriGene Technologies, Inc. Повномірну кДНК hURAT1 одержували з вектора pCMV6-XL5 та субклонували у вектор експресії pCMV6-Neo, одержуючи плазмідну експресії hURAT1 pCMV6-hURAT1. Послідовності перевіряли шляхом автоматичного аналізу послідовностей ДНК.

Культура клітин, трансфекція плазмід експресії URAT1 та встановлення клітин HEK, які стабільно експресують hURAT1

Клітини нирок людського ембріона (HEK) лінії 293 (ATCC, номер за каталогом CRL-1573) висіювали на середовище EMEM, доповнене 10 % FBS та 2 mM L-глутаміну, та інкубували при 37 °C в атмосфері 5 % CO₂. Для експериментів із трансфекції клітини висіювали на чашки Петрі діаметром 60 мм, по 1 мл середовища на чашку. Після інкубування протягом 18-24 год. клітини трансфікували плазмідною pCMV6-hURAT1 або вектором експресії pCMV6-Neo, застосовуючи трансфікувальний засіб ліпофектин (Lipofectin) згідно з інструкціями виробника (Invitrogen, номер за каталогом 18292). Після трансфекції клітини вирощували у середовищі EMEM протягом 72 год., а потім відбирали стабільні трансфектанти шляхом додавання 1 мг/мл генецитину (Geneticin) (GIBCO, номер за каталогом 10131). Стабільні трансфектанти, які експресували hURAT1 (нижче позначені як клітини hURAT1-HEK), або клітини, які містили лише вектор експресії pCMV6-Neo (нижче позначені як псевдоклітини HEK), перевіряли, застосовуючи ланцюгову реакцію полімерази зворотної транскрипції (RT-PCR).

Дослідження поглинання [8-¹⁴C]-урату

Клітини hURAT1-HEK та псевдоклітини HEK висівали у 24-лункові культивувальні планшети з полі-D-лізином (Becton Dickinson, номер за каталогом 354414) у концентрації 3×10^5 у середовищі EMEM, та інкубували протягом ночі. Реакційні розчини, які містили [8-¹⁴C]-урат (55 мКі/ммоль) кінцевої концентрації 50 мКі з домішкою або без домішки випробовуваної сполуки, виготовляли у сольовому розчині, збалансованому за Хенком (HBSS), який містив 125 mM глюконату натрію, 4,8 mM глюконату калію, 1,3 mM кальцію, 5,6 mM глюкози, 1,2 mM сульфату

- магнію, 1,2 мМ KH_2PO_4 та 25 мМ HEPES (pH 7,4). Перед початком дослідження поглинання культивуване середовище видаляли, і клітини інкубували протягом 5 хв у 0,6 мл HBSS. Після видалення HBSS у кожну лунку додавали виготовлені реакційні розчини, і суміш інкубували протягом 5 хв при кімнатній температурі. Потім реакційний розчин видаляли, клітини промивали
- 5 двічі 0,6 мл охолодженого HBSS, та піддавали лізису з 0,2 мл 0,1 М NaOH протягом 20 хв. Лізати клітин переносили у пробірки для вимірювання сцинтиляції, які містили 1 мл рідкого сцинтилятора (Opti Phase SuperMIX, PerkinElmer, номер за каталогом 1200-439), і вимірювали радіоактивність із застосуванням лічильника Microbeta (1450, Wallac Jet, PerkinElmer). Випробовувані сполуки розчиняли у DMSO, і DMSO у такій самій концентрації додавали у лунки
- 10 з псевдоклітинами HEK та з клітинами hURAT1-HEK, які не містили випробовуваних сполук. Для кожної випробовуваної сполуки дослідження поглинання виконували двічі, застосовуючи кожного разу три паралельні досліді. Характеристику поглинання урату клітинами для кожного досліді представлено у формі відсотка інгібування у порівнянні з контролем (DMSO). Показники радіоактивності, одержані для лунок, які містили DMSO, відповідали 100 % поглинання клітинами. Одержані дані з концентраційної залежності інгібування апроксимували модельною
- 15 S-подібною кривою концентрація-ефект, де
- $$\text{IC}_{50}^{\text{Slope}} = [(100 \times \text{Conc}^{\text{Slope}}) / \% \text{ Inhibition}] - \text{Conc}^{\text{Slope}},$$
- де Slope – нахил, Conc – концентрація, % Inhibition – % інгібування.
- Оцінки IC_{50} та нахилу з їхніми довірчими межами 95 % визначали шляхом нелінійного
- 20 регресійного аналізу методом найменших квадратів, застосовуючи програмне забезпечення Data Analysis Toolbox™ (MDL Information Systems, San Leandro, Каліфорнія, США).
- Для оцінювання активності сполук як інгібіторів URAT1 відсоток інгібування поглинання сечової кислоти, як правило, визначали при концентрації лікарського засобу 10 мкМ (Таблиця 5). Додаткові концентрації лікарських засобів випробовували для визначення значень IC_{50} для
- 25 деяких сполук (Таблиця 6).

Таблиця 5

Інгібувальний вплив випробовуваних сполук у концентрації 10 мкМ
на поглинання ^{14}C -урату у клітинах hURAT1-HEK

Сполука	% інгібування	СКВ
AB	3,7	3,29
AF	41,30	7,97
AG	5,99	4,39
AH	26,78	2,97
AI	2,3	0,25
AM	0,0	0,0
AN	54,44	3,47
AT	7,95	2,60
AW	61,93	1,61
AY	8,9	2,14
BH	62,40	5,47
BI	86,07	0,46
BJ	81,76	1,41
BM	22,21	2,20
BP	76,50	4,63
BS	28,60	6,38
BT	51,80	2,55
CF	96,50	1,13
EB	21,57	0,48
CD	63,5	0,44
CQ	84,84	0,36
DP	60,51	1,24
CK	88,00	0,84
CM	88,96	1,18
CR	60,60	3,70
DR	68,30	0,47
DS	75,00	1,00

Таблиця 5

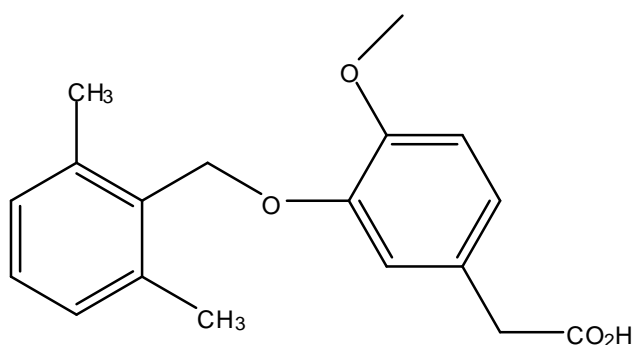
Інгібувальний вплив випробовуваних сполук у концентрації 10 мкМ
на поглинання ^{14}C -урату у клітинах hURAT1-HEK

Сполука	% інгібування	СКВ
DT	89,12	0,48
DU	30,52	2,10
DN	45,38	0,79
DV	79,55	0,79
DO	80,30	0,29
DQ	99,40	1,01
EA	49,00	1,36
DW	54,00	4,34
DX	64,00	1,79
DY	85,20	1,73
DZ	26,90	6,22
EC	89,12	0,48
ED	79,55	0,79
EE	90,1	0,22
EF	90,35	0,09
EG	89,68	0,35
EH	95,86	0,11
EI	93	0,17

Таблиця 6

Сполука	Значення IC_{50} (мкМ)
CQ	1,33
CM	1,01
CK	2,69
DT	0,33
DQ	0,18
DY	1,88
CF	0,53
BI	0,95
DV	0,89
BP	4,39
EC	0,33
ED	0,89
EF	0,59
EH	0,08
Бензбромарон	0,75
Пробенецид	174

Приклад 7



5 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)-4-метоксифеніл)оцтова кислота
Стадія А: Одержання етил-2-(3-гідроксил-4-метоксифеніл)ацетату

Розчин 2-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)оцтової кислоти (9,82 г, 53,90 ммоль) та моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (1,15 г, 6,0 ммоль) в абсолютному етанолі (100 мл) при перемішуванні кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 год. або до повного витрачання вихідного матеріалу. Реакційну суміш концентрували, розводили етилацетатом, та промивали 1М розчином HCl. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 2:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (270 МГц, CDCl₃): 1,2 (t, 3H); 3,6 (s, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,1 (q, 2H); 6,6-6,8 (m, 3H).

Стадія В: Одержання етил-2-(3-(2,6-диметилбензилокси)-4-метоксифеніл)ацетату

Розчин 2,6-диметилбензилового спирту (3,23 г, 23,7 ммоль) та діізопропілазодикарбоксилату (DIAD, 5,23 г, 25,9 ммоль) у THF (20 мл) додавали краплями до розчину етил-2-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)ацетату (Стадія А, 5,48 г, 26,12 ммоль) та трифенілфосфіну (6,79 г, 25,9 ммоль) у THF (100 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год., розводили діетиловим ефіром, та промивали водою та розсоллом. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 4:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

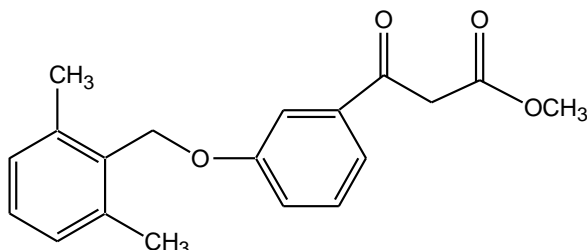
¹H ЯМР (270 МГц, CDCl₃): 1,2 (t, 3H); 2,3 (s, 6H); 3,5 (s, 2H); 3,8 (s, 3H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 4H).

Стадія С: Одержання 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)-4-метоксифеніл)оцтової кислоти

До розчину етил-2-(3-(2,6-диметилбензилокси)-4-метоксифеніл)ацетату (Стадія В, 7,86 г, 24 ммоль) у абсолютному етанолі (120 мл) при перемішуванні додавали 1-н. розчин NaOH (50 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 3 год. або до повного вичерпання вихідного матеріалу, концентрували, розводили хлороформом, та підкислювали 1М розчином HCl для доведення рН до 3,5-4. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент хлороформ:метанол, 95:5, з незначною домішкою оцтової кислоти), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини.

¹H ЯМР (270 МГц, CDCl₃): 2,3 (s, 6H); 3,5 (s, 2H); 3,8 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 4H).

Приклад 8



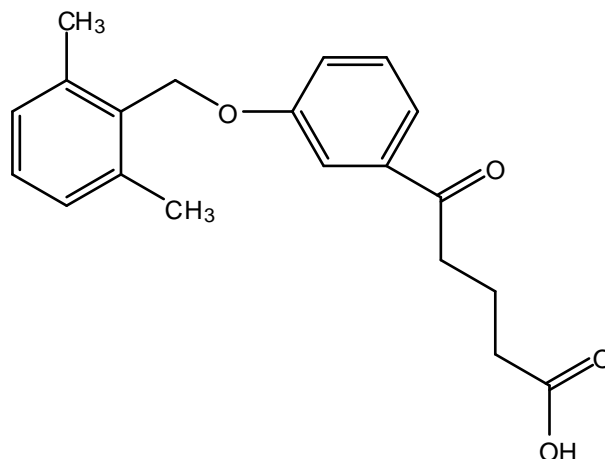
Метил-3-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-3-оксoproпаноат

Стадія А: Одержання метил-3-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-3-оксoproпаноату

До розчину 3-(2,6-диметилбензилокси)ацетофенону (10,40 г, 43,3 ммоль) та диметилкарбонату (64 мл) у DMF (100 мл) додавали NaH (60 % масляна дисперсія, 2,38 г, 99 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., гасили водним розчином HCl, та екстрагували діетиловим ефіром (двічі). Об'єднані органічні шари промивали водою, розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією (елюент гексан:етилацетат, 2:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (270 МГц, CDCl₃): 2,4 (s, 6H); 3,8 (s, 3H); 4,0 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (dd, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,5-7,6 (m, 2H).

Приклад 9



5-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-5-оксопентанова кислота

Стадія А: Одержання етил-3-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-3-оксопропаноату

5 До розчину 3-(2,6-диметилбензилокси)ацетофенону (5,20 г, 21,6 ммоль) та діетилкарбонату (43,49 г, 368 ммоль) у DMF (50 мл) додавали NaH (60 % дисперсія у маслі, 1,61 г, 40,2 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., гасили водним розчином HCl, та екстрагували діетиловим ефіром (двічі). Об'єднані органічні шари промивали водою, розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією (елюент гексан:етилацетат, 4:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

10 ¹H ЯМР (270 МГц, CDCl₃): 1,3 (t, 3H); 2,4 (s, 6H); 4,0 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (dd, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,5-7,6 (m, 2H).

Стадія В: Одержання діетил-2-(3-(2,6-диметилбензилокси)бензоїл)-пентандіоату

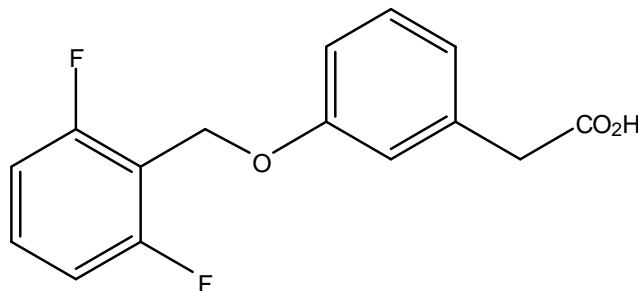
15 До розчину етил-3-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-3-оксопропаноату (Стадія А, 5 г, 16,02 ммоль) у трет-бутиловому спирті (50 мл) додавали розчин трет-бутоксиду калію (1М розчин у трет-бутиловому спирті, 1,988 г, 17,7 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали краплями етил-3-бромпропіонат, та продовжували перемішування протягом ще 2 год., після чого виливали у 1М розчин HCl, екстрагували етилацетатом (двічі), промивали розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією (елюент гексан:етилацетат, 2:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Стадія С: Одержання 5-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-5-оксопентанової кислоти

25 До розчину діетил-2-(3-(2,6-диметилбензилокси)бензоїл)пентандіоату (Стадія В, 1,66 г, 4,0 ммоль) у метанолі (50 мл) додавали 1-н. розчин NaOH (17 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 14 год. або до повного вичерпання вихідного матеріалу, концентрували, розводили у хлороформі, та промивали 1М розчином HCl для доведення pH до 3,5-4. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією (елюент хлороформ:метанол, 95:5, з незначною домішкою оцтової кислоти), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

30 ¹H ЯМР (270 МГц, CDCl₃): 2,1 (m, 2H); 2,4 (s, 6H); 2,5 (t, 2H); 3,1 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,1 (dd, 2H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,5-7,6 (m, 2H).

Приклад 10



2-(3-(2,6-дифторбензилокси)феніл)оцтова кислота

Стадія А: Одержання етил-2-(3-гідроксифеніл)ацетату

35 Розчин при 2-(3-гідроксифеніл)оцтової кислоти (25 г, 164,3 ммоль) та моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (3,49 г, 18,3 ммоль) в абсолютному етанолі (250 мл) при перемішуванні кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 год. або до повного

витрачання вихідного матеріалу. Реакційну суміш концентрували, розводили етилацетатом, та промивали 1М розчином HCl. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 4:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (270 МГц, CDCl₃): 1,2 (t, 3H); 3,6 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 6,6-6,8 (m, 3H).

Стадія В: Одержання етил-2-(3-(2,6-дифторбензилокси)феніл)ацетату:

До розчину етил-2-(3-гідроксифеніл)ацетату (4 г, 22,2 ммоль) у DMF (20 мл) при перемішуванні додавали карбонат калію (4 г, 28,9 ммоль) при кімнатній температурі, після чого краплями додавали 2,6-дифторбензилбромід (5,06 г, 24,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 12 год., та змішували з етилацетатом, промивали водою (двічі), розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 4:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

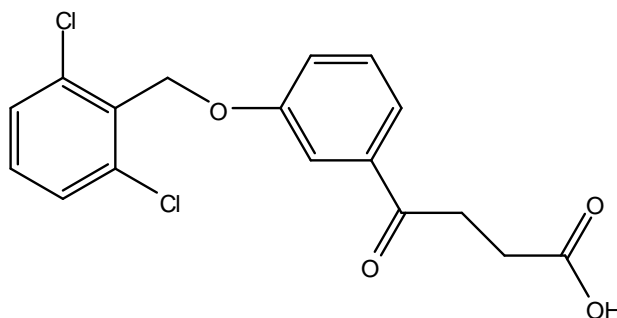
¹H ЯМР (270 МГц, CDCl₃): 1,2 (t, 3H); 3,6 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 5H); 7,2-7,35 (m, 2H).

Стадія С: Одержання 2-(3-(2,6-дифторбензилокси)феніл)оцтової кислоти

До розчину етил-2-(3-(2,6-дифторбензилокси)феніл)ацетату (Стадія В, 7,86 г, 24 ммоль) у абсолютному етанолі (120 мл) при перемішуванні додавали 1-н. розчин NaOH (50 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 3 год. або до повного вичерпання вихідного матеріалу, концентрували, розводили хлороформом, та промивали 1М розчином HCl для доведення рН до 3,5-4. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент хлороформ:метанол, 95:5, з незначною домішкою оцтової кислоти), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (270 МГц, CDCl₃): 3,6 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 5H); 7,2-7,35 (m, 2H).

Приклад 11



4-(3-(2,6-дихлорбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота

Стадія А: Одержання 4-(2,6-дихлорбензилокси)ацетофенону

Розчин 2,6-дихлорбензилового спирту (15 г, 84,7 ммоль) та діізопропілазодикарбоксилату (DIAD, 18,66 г, 92,2 ммоль) у THF (50 мл) додавали краплями до розчину 3-гідроксиацетофенону (11,53 г, 84,7 ммоль) та трифенілфосфіну (24,22 г, 92,3 ммоль) у THF (200 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год., розводили діетиловим ефіром, та промивали водою, 1-н. розчином NaOH та розсоллом. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 4:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (270 МГц, CDCl₃): 2,5 (s, 3H); 5,3 (s, 2H); 7,2-7,3 (m, 2H); 7,4 (m, 3H); 7,6 (m, 2H).

Стадія В: Одержання етил-4-(3-(2,6-дихлорбензилокси)феніл)-4-оксобутаноату

До розчину 4-(2,6-дихлорбензилокси)ацетофенону (Стадія А, 12 г, 40,6 ммоль) у безводному THF (100 мл) та DMPU (30 мл) при перемішуванні додавали розчин біс(триметилсиліл)аміду літію (1М розчин у THF, 47,21 мл) при -65 °C в атмосфері аргону. Після 10 хв перемішування при -65 °C швидко додавали етилбромацетат (10,18 г, 61 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ще 10 хв, після чого нагрівали до кімнатної температури протягом 4 год. Неочищену суміш змішували з етилацетатом, та промивали водою та розсоллом. Водний шар екстрагували ще один раз етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент етилацетат:гексан, 1:4), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (270 МГц, CDCl₃): 1,2 (t, 3H); 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 4,4 (q, 2H); 5,3 (s, 2H); 7,2-7,3 (m, 2H); 7,4 (m, 3H); 7,6 (m, 2H).

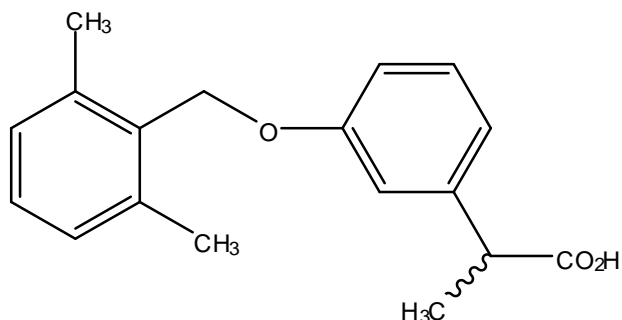
Стадія С: Одержання 4-(3-(2,6-дихлорбензилокси)феніл)-4-оксомасляної кислоти

Розчин етил-4-(3-(2,6-дихлорбензилокси)феніл)-4-оксобутаноату (Стадія В, 14,86 г, 39 ммоль) в абсолютному етанолі (100 мл) обробляли 1-н. розчином NaOH (60 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 3 год. або до повного вичерпання вихідного матеріалу, концентрували, розводили хлороформом, та промивали 1М розчином HCl

для доведення pH до 3,5-4. Органічний шар промивали розсолон, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент хлороформ:метанол, 95:5, з незначною домішкою оцтової кислоти), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (270 МГц, CDCl₃): 2,8 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 5,3 (s, 2H); 7,2-7,3 (m, 2H); 7,4 (m, 3H); 7,6 (m, 2H).

Приклад 12



2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Одержання етил-2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)ацетату

Розчин 2,6-диметилбензилового спирту (5,25 г, 38,6 ммоль) та діізопропілазодикарбоксилату (DIAD, 8,49 г, 42 ммоль) у THF (30 мл) додавали краплями до розчину етил-3-гідроксифенілацетату (6,66 г, 37 ммоль) та трифенілфосфіну (11 г, 42 ммоль) у THF (100 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год., розводили діетиловим ефіром, та промивали водою та розсолон. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 4:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (270 МГц, CDCl₃): 1,2 (t, 3H); 2,3 (s, 6H); 3,5 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 5H).

Стадія В: Одержання етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-пропаноату

До розчину етил-2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)ацетату (Стадія А, 6,35 г, 21,3 ммоль) у безводному THF (100 мл) при перемішуванні додавали розчин біс(триметилсиліл)аміду літію (1,0 М розчин у THF, 31,91 мл) при -65 °C в атмосфері аргону. Після 10 хв перемішування при -65 °C, швидко додавали йодметан (15,12 г, 106,5 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 6 год. Неочищену суміш змішували з етилацетатом, та промивали водою (двічі). Водний шар екстрагували ще один раз етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент діетиловий ефір:гексан, 1:5), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

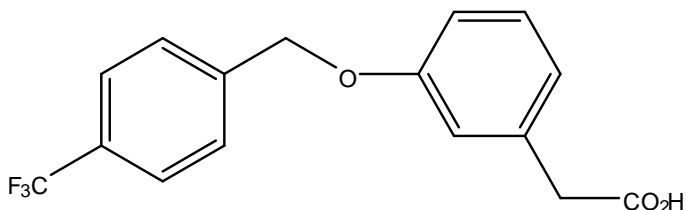
¹H ЯМР (270 МГц, CDCl₃): 1,2 (t, 3H); 1,5 (m, 3H); 2,4 (s, 6H); 3,7 (m, 1H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 5H).

Стадія С: Одержання 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)пропіонової кислоти

Розчин етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)пропаноату (Стадія В, 1,30 г, 4,2 ммоль) в абсолютному етанолі (30 мл) обробляли 1-н. розчином NaOH (10 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 3 год. або до повного вичерпання вихідного матеріалу, концентрували, розводили хлороформом, та підкислювали 1М розчином HCl для доведення pH до 3,5-4. Органічний шар промивали розсолон, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент хлороформ:метанол, 95:5, з незначною домішкою оцтової кислоти), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (270 МГц, CDCl₃): 1,5 (m, 3H); 2,4 (s, 6H); 3,7 (m, 1H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 5H).

Приклад 13



2-(3-(4-(трифторметил)бензилокси)феніл)оцтова кислота

Стадія А: Одержання етил-2-(3-(4-(трифторметил)бензилокси)феніл)-ацетату:

5 До розчину етил-2-(3-гідроксифеніл)ацетату (7,3 г, 30,5 ммоль) у DMF (20 мл) при перемішуванні додавали карбонат калію (5,47 г, 39,6 ммоль) при кімнатній температурі, після чого краплями додавали 4-трифторметил-бензилбромід (6,04 г, 33,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 12 год., змішували з етилацетатом, промивали водою (двічі), розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на

10 колонці із силікагелем (елюент гексан:діетиловий ефір, 5:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (270 МГц, CDCl_3): 1,2 (t, 3H); 3,7 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 3H); 7,2 (t, 1H); 7,5-7,7 (m, 4H).

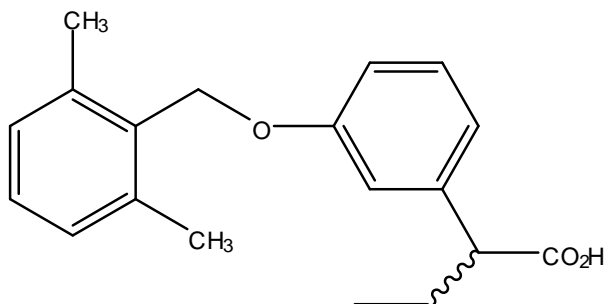
Стадія В: Одержання 2-(3-(4-(трифторметил)бензилокси)феніл)оцтової кислоти

15 До розчину етил-2-(3-(4-(трифторметил)бензилокси)феніл)ацетату (Стадія А, 6 г, 17,7 ммоль) у абсолютному етанолі (70 мл) при перемішуванні додавали 1-н. розчин NaOH (36 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 3 год. або до повного вичерпання вихідного матеріалу, концентрували, розводили хлороформом, та підкислювали 1М розчином HCl для доведення рН до 3,5-4. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над

20 Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент хлороформ:метанол, 95:5, з незначною домішкою оцтової кислоти), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (270 МГц, CDCl_3): 3,7 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 3H); 7,2 (t, 1H); 7,5-7,7 (m, 4H).

Приклад 14



2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)масляна кислота

Стадія А: Одержання етил-2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)ацетату

25 Розчин 2,6-диметилбензилового спирту (5,25 г, 38,6 ммоль) та діізопропілазодикарбоксилату (DIAD, 8,49 г, 42 ммоль) у THF (30 мл) додавали краплями до розчину етил-3-гідроксифенілацетату (6,66 г, 37 ммоль) та трифенілфосфіну (11 г, 42 ммоль) у THF (100 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год., розводили діетиловим ефіром, та промивали водою та розсоллом. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 4:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

30 ^1H ЯМР (270 МГц, CDCl_3): 1,2 (t, 3H); 2,3 (s, 6H); 3,5 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 5H).

Стадія В: Одержання етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)бутаноату

40 До розчину етил-2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)ацетату (Стадія А, 4,79 г, 16,0 ммоль) у безводному THF (60 мл) при перемішуванні додавали краплями розчин діізопропіламіді літію (1,0 М розчин у THF, 25 мл) при -78°C в атмосфері аргону, після чого додавали гексаметилфосфорамід (HMPA, 15 мл). Після 15 хв перемішування при -78°C швидко додавали йодетан (12,53 г, 80,3 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 16 год. Неочищену суміш гасили насиченим NH_4Cl , та екстрагували діетиловим ефіром (двічі). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували,

концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент етилацетат:гексан, 1:4), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

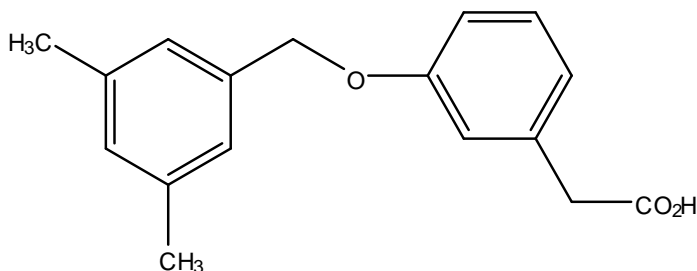
¹H ЯМР (270 МГц, CDCl₃): 1,0 (t, 3H); 1,2 (m, 3H); 1,8 (m, 1H); 2,1 (m, 1H); 2,4 (s, 6H); 3,4 (m, 1H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 5H).

5 Стадія С: Одержання 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)масляної кислоти

Розчин етил-4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)бутаноату (Стадія В, 3,26 г, 10 ммоль) в абсолютному етанолі (60 мл) обробляли 1-н. розчином NaOH (20 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 3 год. або до повного вичерпання вихідного матеріалу, концентрували, розводили хлороформом, та підкислювали 1М розчином HCl для доведення pH до 3,5-4. Органічний шар промивали розсолем, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент хлороформ:метанол, 95:5, з незначною домішкою оцтової кислоти), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (270 МГц, CDCl₃): 1,0 (t, 3H); 1,8 (m, 1H); 2,1 (m, 1H); 2,4 (s, 6H); 3,4 (m, 1H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 5H).

Приклад 15



2-(3-(3,5-диметилбензилокси)феніл)оцтова кислота

Стадія А: Одержання етил-2-(3-(3,5-диметилбензилокси)феніл)ацетату

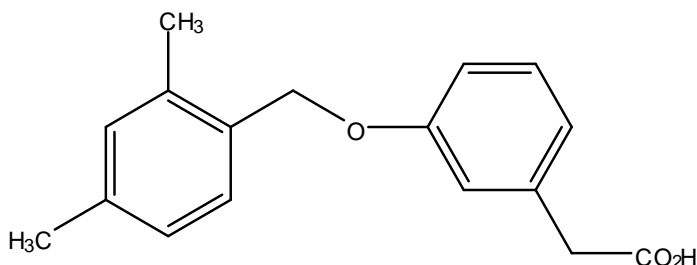
До розчину етил-2-(3-гідроксифеніл)ацетату (3 г, 16,6 ммоль) у DMF (20 мл) при перемішуванні додавали карбонат калію (2,99 г, 21,6 ммоль) при кімнатній температурі, після чого краплями додавали 3,5-диметил-бензилбромід (3,30 г, 16,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. та змішували з етилацетатом, промивали водою (двічі), розсолем, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 4:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Стадія В: Одержання 2-(3-(3,5-диметилбензилокси)феніл)оцтової кислоти

До розчину етил-2-(3-(3,5-диметилбензилокси)феніл)ацетату (Стадія А, 2,38 г, 8,0 ммоль) у абсолютному етанолі (40 мл) при перемішуванні додавали 1-н. розчин NaOH (16 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 3 год. або до повного зникнення вихідного матеріалу, концентрували, розводили хлороформом, та підкислювали 1М розчином HCl для доведення pH до 3,5-4. Органічний шар промивали розсолем, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент хлороформ:метанол, 95:5, з незначною домішкою оцтової кислоти), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 2,4 (s, 6H); 3,7 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 3H); 7,2 (s, 1H); 7,25-7,35 (m, 3H).

Приклад 16



2-(3-(2,4-диметилбензилокси)феніл)оцтова кислота

Стадія А: Одержання етил-2-(3-(2,4-диметилбензилокси)феніл)ацетату

До розчину етил-2-(3-гідроксифеніл)ацетату (3 г, 16,6 ммоль) у DMF (20 мл) при перемішуванні додавали карбонат калію (2,99 г, 21,6 ммоль) при кімнатній температурі, після чого краплями додавали 2,4-диметил-бензилхлорид (3,11 г, 18,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год., змішували з етилацетатом, промивали водою (двічі), розсолем,

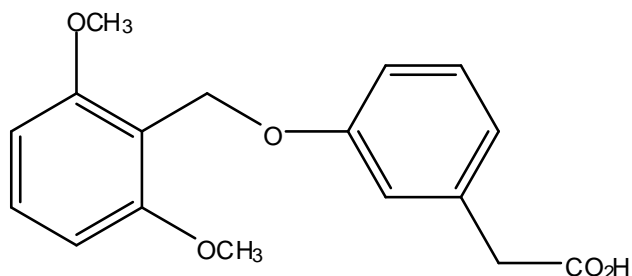
сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 4:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Стадія В: Одержання 2-(3-(2,4-диметилбензилокси)феніл)оцтової кислоти

До розчину етил-2-(3-(2,4-диметилбензилокси)феніл)ацетату (Стадія А, 0,900 г, 3,0 ммоль) у абсолютному етанолі (25 мл) при перемішуванні додавали 1-н. розчин NaOH (10 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 3 год. або до повного вичерпання вихідного матеріалу, концентрували, розводили хлороформом, та підкислювали 1М розчином HCl для доведення рН до 3,5-4. Органічний шар промивали розсолем, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент хлороформ:метанол, 95:5, з незначною домішкою оцтової кислоти), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 2,4 (s, 6H); 3,6 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 3H); 7,25-7,35 (m, 4H).

Приклад 17



2-(3-(2,6-диметоксибензилокси)феніл)оцтова кислота

Стадія А: Одержання етил-2-(3-(2,6-диметоксибензилокси)феніл)ацетату

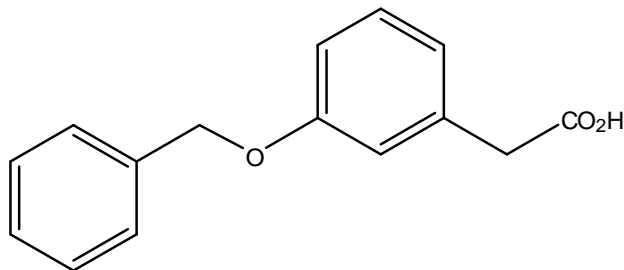
Розчин 2,6-диметоксibenзілового спирту (3,33 г, 19,8 ммоль) та діізопропілазодикарбоксилату (DIAD, 4,36 г, 21,6 ммоль) у THF (30 мл) додавали краплями до розчину етил-2-(3-гідроксифеніл)ацетату (4 г, 22,2 ммоль) та трифенілфосфіну (5,66 г, 21,6 ммоль) у THF (80 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 год., розводили діетиловим ефіром, та промивали водою та розсолем. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 4:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Стадія В: Одержання 2-(3-(2,6-диметоксибензилокси)феніл)оцтової кислоти

До розчину етил-2-(3-(2,6-диметоксибензилокси)феніл)ацетату (Стадія А, 6 г, 18,2 ммоль) у абсолютному етанолі (100 мл) при перемішуванні додавали 1-н. розчин NaOH (40 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 3 год. або до повного вичерпання вихідного матеріалу, концентрували, розводили хлороформом, та підкислювали 1М розчином HCl для доведення рН до 3,5-4. Органічний шар промивали розсолем, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент хлороформ:метанол, 95:5, з незначною домішкою оцтової кислоти), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 3,7 (s, 2H); 3,8 (s, 6H); 5,1 (s, 2H); 6,5 (d, 2H); 6,8-7,1 (m, 3H); 7,2 (d, 1H); 7,3 (t, 1H).

Приклад 18



2-(3-(бензилокси)феніл)оцтова кислота

Стадія А: Одержання етил-2-(3-(бензилокси)феніл)ацетату

До розчину етил-2-(3-гідроксифеніл)ацетату (3 г, 16,6 ммоль) у DMF (25 мл) при перемішуванні додавали карбонат калію (2,99 г, 21,6 ммоль) при кімнатній температурі, після чого краплями додавали бензилбромід (3,13 г, 18,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год., та змішували з етилацетатом, промивали водою (двічі) та розсолем. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-

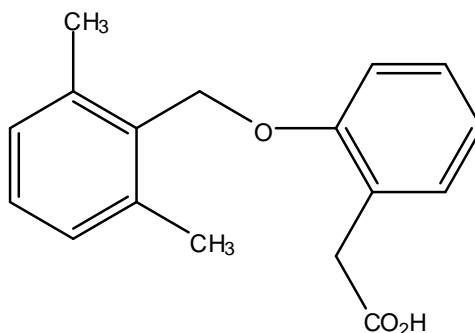
хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 4:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Стадія В: Одержання 2-(3-(бензилокси)феніл)оцтової кислоти

До розчину етил-2-(3-(бензилокси)феніл)ацетату (Стадія А, 5,00 г, 18,5 ммоль) у абсолютному етанолі (100 мл) при перемішуванні додавали 1-н. розчин NaOH (40 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 3 год. або до повного вичерпання вихідного матеріалу, концентрували, розводили хлороформом, та підкислювали 1М розчином HCl для доведення рН до 3,5-4. Органічний шар промивали розсолем, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент хлороформ:метанол, 95:5, з незначною домішкою оцтової кислоти), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 3,6 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,8 (m, 2H); 7,1 (s, 1H), 7,2 (t, 1H), 7,35-7,45 (m, 5H).

Приклад 19



2-(2-(2,6-диметилбензилокси)феніл)оцтова кислота

Стадія А: Одержання етил-2-(2-гідроксифеніл)ацетату

Розчин 2-(2-гідроксифеніл)оцтової кислоти (10 г, 65,7 ммоль) та моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (1,40 г, 7,3 ммоль) в абсолютному етанолі (100 мл) при перемішуванні кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 год. або до повного витрачання вихідного матеріалу. Реакційну суміш концентрували, розводили етилацетатом, та промивали 1М розчином HCl та розсолем. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 2:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Стадія В: Одержання етил-2-(2-(2,6-диметилбензилокси)феніл)ацетату

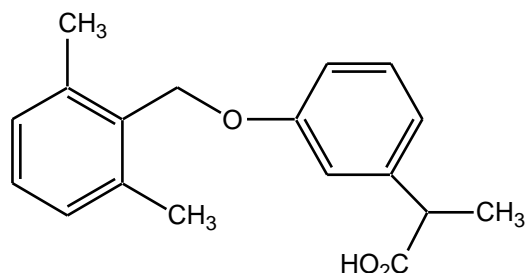
Розчин 2,6-диметилбензилового спирту (2,72 г, 19,9 ммоль) та діізопропілазодикарбоксилату (DIAD, 3,67 г, 18,2 ммоль) у THF (30 мл) додавали краплями до розчину етил-2-(2-гідроксифеніл)ацетату (3 г, 16,6 ммоль) та трифенілфосфіну (4,76 г, 18,2 ммоль) у THF (80 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год., розводили діетиловим ефіром, та промивали водою та розсолем. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 4:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Стадія С: Одержання 2-(2-(2,6-диметилбензилокси)феніл)оцтової кислоти

До розчину етил-2-(2-(2,6-диметилбензилокси)феніл)ацетату (Стадія В, 4,70 г, 15,7 ммоль) у абсолютному етанолі (75 мл) при перемішуванні додавали 1-н. розчин NaOH (35 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 3 год. або до повного вичерпання вихідного матеріалу, концентрували, розводили хлороформом, та підкислювали 1М розчином HCl для доведення рН до 3,5-4. Органічний шар промивали розсолем, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент хлороформ:метанол, 95:5, з незначною домішкою оцтової кислоти), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 2,35 (s, 6H); 3,6 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,0 (t, 1H); 7,1 (s, 1H), 7,2-7,25 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 2H); 7,4 (t, 1H).

Приклад 20



2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)пропіонова кислота

Стадія А: Одержання етил-2-(3-гідроксифеніл)ацетату

Розчин 2-(3-гідроксифеніл)оцтової кислоти (25 г, 164,31 ммоль) та моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (3,49 г, 18,3 ммоль) в абсолютному етанолі (250 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 год. або до повного витрачання вихідного матеріалу. Реакційну суміш концентрували, розводили етилацетатом, та промивали водою. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 2:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (270 МГц, CDCl_3): 1,2 (t, 3H); 3,5 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 6,6-7,2 (m, 4H).

Стадія В: Одержання етил-2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)ацетату

Розчин 2,6-диметилбензилового спирту (5,25 г, 38,6 ммоль) та діізопропілазодикарбоксилату (DIAD, 8,49 г, 42 ммоль) у THF (30 мл) та DMF (13 мл) додавали краплями до розчину етил-2-(3-гідроксифеніл)ацетату (Стадія А, 6,66 г, 37 ммоль) та трифенілфосфіну (TRP, 11 г, 42 ммоль) у THF (100 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год., розводили діетиловим ефіром, та промивали водою. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 4:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (270 МГц, CDCl_3): 1,2 (t, 3H); 2,4 (s, 6H); 3,5 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 5H).

Стадія С: Одержання етил-2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-пропаноату

До розчину етил-2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)ацетату (Стадія В, 4 г, 13,6 ммоль) у безводному THF (30 мл) при перемішуванні при -68°C в атмосфері сухого аргону додавали краплями LiHMDS (1M розчин у THF, 17,45 мл, 17,4 ммоль), та одержаний оранжевий розчин перемішували при низькій температурі протягом 30 хв, після чого додавали CH_3I (5,71 г, 40,26 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури, та перемішували ще 15 год. Реакцію гасили льодом, та продукт екстрагували EtOAc (двічі), органічний шар промивали розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:діетиловий ефір, 5:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

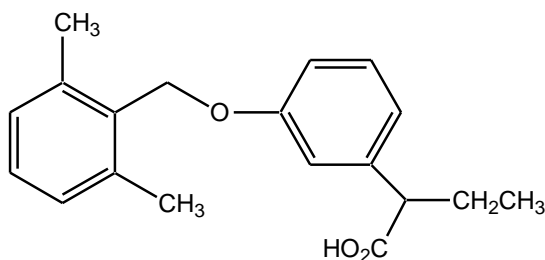
^1H ЯМР (270 МГц, CDCl_3): 1,2 (t, 3H); 1,5 (t, 3H); 2,4 (s, 6H); 3,7 (m, 1H); 4,1 (q, 2H); 5,0 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 5H).

Стадія D: Одержання 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)пропіонової кислоти

До розчину етил-2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)пропаноату (Стадія С, 3 г, 9,6 ммоль) у абсолютному етанолі (60 мл) при перемішуванні додавали 1-н. розчин NaOH (20 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 3 год., підкислювали до pH 3,5-4,0, додаючи 1-н. розчин HCl , та концентрували. Одержаний залишок змішували з хлороформом, та промивали 0,1-н. розчином HCl , розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент хлороформ:метанол, 95:5, з незначною домішкою оцтової кислоти), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (270 МГц, CDCl_3): 1,5 (t, 3H); 2,4 (s, 6H); 3,7 (m, 1H); 5,0 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 5H).

Приклад 21



2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)масляна кислота

Стадія А: Одержання етил-2-(3-гідроксифеніл)ацетату

5 Вказану в заголовку сполуку одержали, застосовуючи методику Прикладу 20, Стадія А.

^1H ЯМР (270 МГц, CDCl_3): 1,2 (t, 3H); 3,5 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 6,6-7,2 (m, 4H).

Стадія В: Одержання етил-2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)ацетату

Вказану в заголовку сполуку одержали, застосовуючи методику Прикладу 20, Стадія В.

10 ^1H ЯМР (270 МГц, CDCl_3): 1,2 (t, 3H); 2,4 (s, 6H); 3,5 (s, 2H); 4,1 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,35 (m, 5H).

Стадія С: Одержання етил-2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)бутаноату

15 До розчину етил-2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)ацетату (Стадія В, 4,84 г, 16,2 ммоль) у безводному THF (60 мл) та HMPA (15 мл) при перемішуванні при -78°C в атмосфері сухого аргону додавали краплями LDA (2 М розчин у THF, 25 мл, 48,72 ммоль), та одержаний оранжевий розчин перемішували при низькій температурі протягом 30 хв, після чого додавали $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ (10,13 г, 64,96 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури, та перемішували ще 15 год. Реакцію гасили водним розчином лимонної кислоти, та продукт екстрагували EtOAc (двічі), органічну фазу промивали розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем

20 (елюент гексан:етилацетат, 4:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

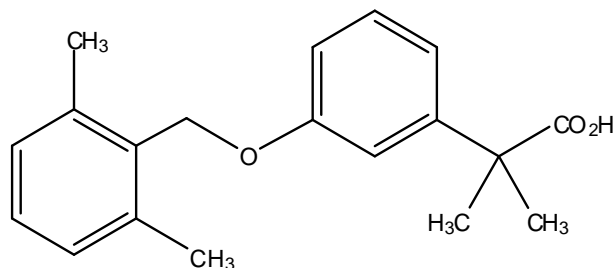
^1H ЯМР (270 МГц, CDCl_3): 0,9 (t, 3H); 1,2 (t, 3H); 1,8 (m, 1H); 2,1 (m, 1H); 2,4 (s, 6H); 3,4 (t, 1H); 4,1 (q, 2H); 5,0 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,30 (m, 5H).

Стадія D: Одержання 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)масляної кислоти

25 До розчину етил-2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)бутаноату (Стадія С, 3,26 г, 10,0 ммоль) у абсолютному етанолі (60 мл) при перемішуванні додавали 1-н. розчин NaOH (20 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 3 год., підкислювали до pH 3,5-4,0, додаючи 1-н. розчин HCl, та концентрували. Одержаний залишок змішували з хлороформом, та промивали 0,1-н. розчином HCl, розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент хлороформ:метанол, 95:5, з незначною домішкою оцтової кислоти), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

30 ^1H ЯМР (270 МГц, CDCl_3): 0,9 (t, 3H); 1,8 (m, 1H); 2,1 (m, 1H); 2,4 (s, 6H); 3,4 (t, 1H); 5,0 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,15-7,30 (m, 5H).

Приклад 22



35 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-2-метилпропіонова кислота

Стадія А: Одержання 2-(3-метоксифеніл)-2-метилпропаннітрилу

40 До розчину 2-(3-метоксифеніл)ацетонітрилу (6,2 г, 42,1 ммоль), 40 % водного розчину гідроксиду тетрабутиламонію (5,1 г, 7,8 ммоль) та 50 % водного розчину NaOH (30 г, 375 ммоль) у толуолі (30 мл) при перемішуванні додавали CH_3I (8 мл, 129 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 16 год., додатково додавали CH_3I (4 мл), та реакційну суміш перемішували протягом ще 5 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш змішували з EtOAc, та промивали водою та розсоллом. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на короткій колонці із силікагелем (елюент гексан:дихлорметан, 2:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (400 МГц, d-DMSO): 1,74 (s, 6H); 3,8 (s, 3H); 6,9-7,04 (m, 2H); 7,11 (t, 1H); 7,29-7,31 (m, 1H).

Стадія В: Одержання 2-(3-гідроксифеніл)-2-метилпропаннітрилу

До розчину при 2-(3-метоксифеніл)-2-метилпропаннітрилу (Стадія А, 4,5 г, 25,7 ммоль) у дихлорметані (30 мл) при перемішуванні додавали VBr_3 (1М розчин у CH_2Cl_2 , 50 мл) при -78°C в атмосфері аргону, через 30 хв баню із холодною водою заміняли льодяною банею, та реакційну суміш перемішували при тій самій температурі протягом 2 год., а потім 30 хв при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили доданням льоду, та промивали водою та розсоллом. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент дихлорметан:етилацетат, 5:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Стадія С: Одержання 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-2-метилпропаннітрилу

Розчин 2,6-диметилбензилового спирту (2,76 г, 20,3 ммоль) та діізопропілазодикарбоксилату (DIAD, 4,7 г, 23,2 ммоль) у THF (20 мл) додавали краплями до розчину 2-(3-гідроксифеніл)-2-метилпропаннітрилу (Стадія В, 3,2 г, 19,8 ммоль) та трифенілфосфіну (5,28 г, 20,1 ммоль) у THF (50 мл) при 0°C в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували при тій самій температурі протягом 16 год., розводили діетиловим ефіром, та промивали водою. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 9:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Стадія D: Одержання 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-2-метилпропаналу

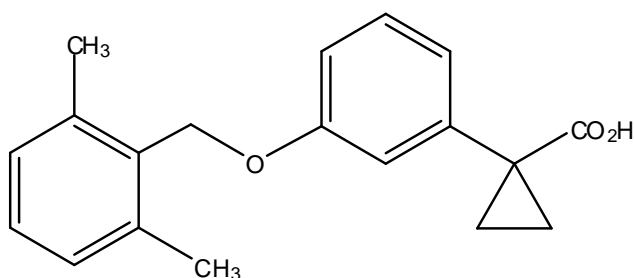
До розчину 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-2-метилпропаннітрилу (Стадія С, 3,5 г, 12,5 ммоль) у безводному дихлоретані (40 мл) при -78°C в атмосфері безводного аргону при перемішуванні додавали краплями DIBAL-H (1 М розчин у CH_2Cl_2 , 40 мл), та одержану реакційну суміш перемішували при тій самій температурі протягом 2 год. або до завершення реакції за даними хроматографії у тонкому шарі (ХТШ). Реакційну суміш повільно гасили охолодженою льодом водою, та продукт екстрагували CH_2Cl_2 (двічі), органічну фазу промивали 1М розчином HCl , розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:діетиловий ефір, 9:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Стадія Е: Одержання 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-2-метилпропіонової кислоти:

До розчину 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-2-метилпропаналу (Стадія D, 1,9 г, 6,7 ммоль) в ацетоні (40 мл) при перемішуванні додавали краплями реагент Джоуна (10 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 3 год., змішували з EtOAc , та промивали водою, розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент хлороформ:метанол, 95:5, з незначною домішкою оцтової кислоти), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (400 МГц, d-DMSO): 1,46 (s, 6H); 2,33 (s, 6H); 5,0 (s, 2H); 6,92-6,98 (m, 3H); 7,07 (d, 2H); 7,15-7,18 (t, 1H); 7,27-7,30 (t, 1H).

Приклад 23



1-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)циклопропанкарбонова кислота

Стадія А: Одержання 1-(3-метоксифеніл)циклопропанкарбонітрилу

До розчину 2-(3-метоксифеніл)ацетонітрилу (6,5 г, 44,1 ммоль), 40 % водного розчину гідроксиду тетрабутиламонію (4,5 мл) та 50 % водного розчину NaOH (30 мл) у толуолі (30 мл) при перемішуванні додавали 1,2-діброметан (10 мл, 116 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 16 год., розводили EtOAc , та промивали водою та розсоллом. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на короткій колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 9:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 1,41-1,43 (m, 2H); 1,70-1,71 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 6,84-6,88 (m, 3H); 7,25 (t, 1H).

Стадія В: Одержання 1-(3-гідроксифеніл)циклопропанкарбонітрилу

До розчину 1-(3-метоксифеніл)циклопропанкарбонітрилу (Стадія А, 6,4 г, 37 ммоль) у дихлорметані (30 мл) при перемішуванні додавали BBr_3 (1М розчин у CH_2Cl_2 , 80 мл) при -78°C в атмосфері аргону, через 30 хв баню із холодною водою заміняли льодяною банею, та реакційну суміш перемішували при тій самій температурі протягом 2 год., а потім 30 хв при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили доданням льоду, та промивали водою та розсолем. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент дихлорметан:етилацетат, 5:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Стадія С: Одержання 1-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-циклопропан-карбонітрилу

Розчин 2,6-диметилбензилового спирту (2,81 г, 20,6 ммоль) та діізопропілазодикарбоксилату (DIAD, 4,69 г, 23,2 ммоль) у THF (20 мл) додавали краплями до розчину 1-(3-гідроксифеніл)циклопропанкарбонітрилу (Стадія В, 3,2 г, 20,1 ммоль) та трифенілфосфіну (5,37 г, 20,5 ммоль) у THF (50 мл) при 0°C в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували при тій самій температурі протягом 16 год., розводили діетиловим ефіром, та промивали водою. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 9:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Стадія D: Одержання 1-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)циклопропан-карбальдегіду

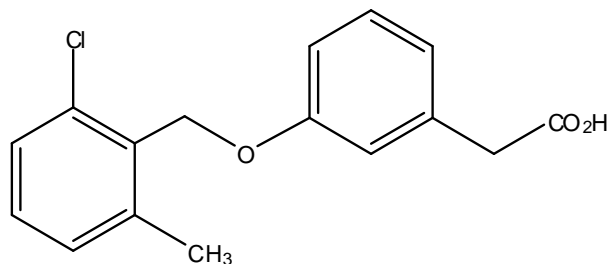
До розчину 1-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)циклопропан-карбонітрилу (Стадія С, 4,6 г, 16,6 ммоль) у безводному дихлоретані (40 мл) при -78°C в атмосфері аргону при перемішуванні краплями додавали DIBAL-H (1 М розчин у CH_2Cl_2 , 40 мл), та реакційну суміш перемішували при тій самій температурі протягом 6 год. або до завершення реакції за даними ХТШ. Реакційну суміш повільно гасили охолодженою льодом водою, та продукт екстрагували CH_2Cl_2 (двічі), органічну фазу промивали 1М розчином HCl , розсолем, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:діетиловий ефір, 9:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Стадія E: Одержання 1-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)циклопропан-карбонової кислоти

До розчину 1-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)циклопропан-карбальдегіду (Стадія D, 3,5 г, 12,5 ммоль) в ацетоні (50 мл) при перемішуванні додавали краплями реагент Джоуна (15 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 6 год., розводили в EtOAc, та промивали водою, розсолем, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент хлороформ:метанол, 95:5, з незначною домішкою оцтової кислоти), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (400 МГц, $d\text{-DMSO}$): 1,12-1,15 (m, 2H); 1,40-1,43 (m, 2H); 2,32 (s, 6H); 5,0 (s, 2H); 6,90-6,96 (m, 3H); 7,05 (d, 2H); 7,13-7,17 (m, 1H); 7,20-7,24 (t, 1H).

Приклад 24



2-(3-(2-хлор-6-метилбензилокси)феніл)оцтова кислота

Стадія А: Одержання (2-хлор-6-метилфеніл)метанолу

До розчину 2-хлор-6-метилбензальдегіду (6,11 г, 39,5 ммоль) у суміші THF:метанол (2:3, 30 мл) при перемішуванні додавали частинами NaBH_4 (2,24 г, 59,28 ммоль) при 0°C в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували при тій самій температурі протягом 1,3 год., після чого гасили холодним насиченим розчином NH_4Cl , екстрагували EtOAc, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 2:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Стадія В: Одержання етил-2-(3-(2-хлор-6-метилбензилокси)феніл)-ацетату

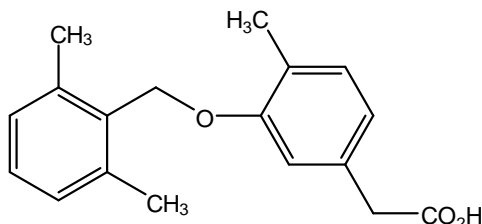
Розчин (2-хлор-6-метилфеніл)метанолу (Стадія А, 3 г, 19,1 ммоль) та діізопропілазодикарбоксилату (DIAD, 4,13 мл, 21 ммоль) у THF (20 мл) додавали краплями до розчину етил-2-(3-гідроксифеніл)ацетату (3,79 г, 21 ммоль) та трифенілфосфіну (5,48 г, 21 ммоль) у THF (30 мл) при 0°C в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували при тій самій температурі протягом 4 год., розводили діетиловим ефіром, та промивали водою. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 2:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Стадія С: Одержання 2-(3-(2-хлор-6-метилбензилокси)феніл)оцтової кислоти

До розчину етил-2-(3-(2-хлор-6-метилбензилокси)феніл)ацетату (Стадія В, 4,94 г, 15,5 ммоль) у абсолютному етанолі (80 мл) при перемішуванні додавали 1-н. розчин NaOH (40 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 3 год., підкислювали до pH 3,5-4,0, додаючи 1-н. розчин HCl, та концентрували. Одержаний залишок змішували з хлороформом, та промивали 0,1-н. розчином HCl, розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент хлороформ:метанол, 95:5, з незначною домішкою оцтової кислоти), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 2,4 (s, 3H); 3,7 (s, 2H); 5,2 (s, 2H); 6,9 (m, 3H); 7,2-7,3 (m, 3H); 7,4 (m, 1H).

Приклад 25



2-(3-(2,6-диметилбензилокси)-4-метилфеніл)оцтова кислота

Стадія А: Одержання 2-(3-метокси-4-метилфеніл)оцтової кислоти

До розчину 2-(3-метокси-4-метилфеніл)ацетонітрилу (5 г, 31 ммоль) в абсолютному етанолі (25 мл) при перемішуванні додавали 2М розчин NaOH (20 мл) при кімнатній температурі, та реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 год. або до вичерпання вихідного матеріалу. Реакційну суміш концентрували, розводили у хлороформі, та доводили pH до 4, додаючи 1-н. розчин HCl, органічний шар промивали розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та одержували злегка забарвлену тверду речовину. Цю тверду речовину промивали гексаном, фільтрували, сушили у вакуумі, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент хлороформ:метанол, 95:5), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 2,19 (s, 3H); 3,62 (s, 2H); 3,82 (s, 3H); 6,74 (m, 3H); 7,14 (d, 1H).

Стадія В: Одержання етил-2-(3-метокси-4-метилфеніл)ацетату

До розчину 2-(3-метокси-4-метилфеніл)оцтової кислоти (Стадія А, 4,64 г, 25,7 ммоль) в етанолі (100 мл) при перемішуванні додавали p-TsOH (0,7 г, 3,7 ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері аргону, та реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 12 год. або до повного вичерпання вихідного матеріалу, концентрували, розводили в EtOAc, та промивали 0,1-н. розчином HCl, розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 2:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,25 (t, 3H); 2,10 (s, 3H); 3,57 (s, 2H); 3,82 (s, 3H); 4,14 (q, 2H); 6,76 (m, 3H); 7,14 (d, 1H).

Стадія С: Одержання етил-2-(3-гідроксил-4-метилфеніл)ацетату

До розчину етил-2-(3-метокси-4-метилфеніл)ацетату (Стадія В, 4,12 г, 19,8 ммоль) у дихлорметані (30 мл) при перемішуванні додавали BBr₃ (1М розчин у CH₂Cl₂, 25 мл) при -78 °C в атмосфері аргону, через 30 хв баню із холодною водою заміняли льодяною банею, та реакційну суміш перемішували при тій самій температурі протягом 2 год., а потім 30 хв при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили доданням льоду, та промивали водою та розсоллом. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 2:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Стадія D: Одержання етил-2-(3-(2,6-диметилбензилокси)-4-метилфеніл)-ацетату

До розчину етил-2-(3-гідроксил-4-метилфеніл)ацетату (Стадія С, 1,84 г, 9,5 ммоль) та K₂CO₃ (1,96 г, 14,2 ммоль) у DMF (10 мл) при перемішуванні додавали 2,6-диметилбензилхлорид (1,61 г, 10,4 ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. при кімнатній температурі, розводили етилацетатом, та промивали водою (двічі) та розсоллом. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 4:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

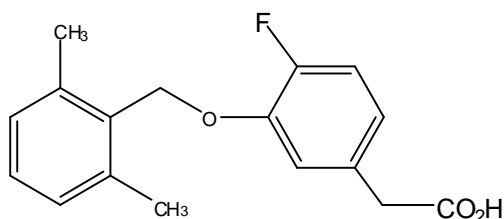
Стадія Е: Одержання 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)-4-метилфеніл)-оцтової кислоти

До розчину етил-2-(3-(2,6-диметилбензилокси)-4-метилфеніл)ацетату (Стадія D, 1,1 г, 3,5 ммоль) у абсолютному етанолі (20 мл) при перемішуванні додавали 1-н. розчин NaOH (7 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 3 год., підкислювали до pH 3,5-4,0, додаючи 1-н. розчин HCl, та концентрували. Одержаний залишок змішували з

хлороформом, та промивали 0,1-н. розчином HCl, розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент хлороформ:метанол, 95:5, з незначною домішкою оцтової кислоти), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 2,15 (s, 3H); 2,38 (s, 6H); 3,67 (s, 2H); 5,02 (s, 2H); 6,8 (d, 1H); 6,9 (s, 1H); 7,0-7,2 (m, 4H).

Приклад 26



2-(3-(2,6-диметилбензилокси)-4-фторфеніл)оцтова кислота

Стадія А: Одержання етил-3-(2,6-диметилбензилокси)-4-фторбензоату

До розчину етил-4-фтор-3-гідроксибензоату (2,814 г, 15,3 ммоль), K₂CO₃ (1,95 г, 14,1 ммоль) у DMF (15 мл) при перемішуванні додавали 2,6-диметилбензилхлорид (2,21 г, 14,3 ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. при кімнатній температурі, розводили етилацетатом, та промивали водою (двічі) та розсоллом. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 4:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Стадія В: Одержання (3-(2,6-диметилбензилокси)-4-фторфеніл)метанолу

Розчин етил-3-(2,6-диметилбензилокси)-4-фторбензоату (Стадія А, 4,2 г, 13,9 ммоль) у безводному THF (20 мл) додавали повільно до суспензії LiAlH₄ (0,72 г) у безводному THF (20 мл) при -78 °C в атмосфері аргону. Баню із холодною водою заміняли льодяною банею, та реакційну суміш залишали при перемішуванні протягом 3 год. або до завершення реакції, гасили дуже повільно льодом, та розводили етилацетатом. Органічний шар промивали 0,1-н. розчином HCl, розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 5:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Стадія С: Одержання 2-((5-(хлорметил)-2-фторфенокси)метил)-1,3-диметилбензолу

До розчину (3-(2,6-диметилбензилокси)-4-фторфеніл)метанолу (Стадія В, 3,7 г, 14,21 ммоль), триетиламіну (5 г, 50 ммоль) у CH₂Cl₂ (50 мл) при перемішуванні додавали мезилхлорид (10,34 г, 90,2 ммоль) при 0 °C в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували протягом 6 год., промивали 10 % розчином Na₂CO₃, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:етилацетат, 5:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Стадія D: Одержання 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)-4-фторфеніл)ацетонітрилу:

До розчину 2-((5-(хлорметил)-2-фторфенокси)метил)-1,3-диметилбензолу (Стадія С, 4 г, 14,3 ммоль), KI (0,33 г) у DMF (30 мл) при перемішуванні додавали NaCN (1,02 г, 20,8 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом 4 год., концентрували, розводили EtOAc, та промивали водою (двічі), сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент гексан:дихлорметан, 1:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

Стадія Е: Одержання 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)-4-фторфеніл)оцтової кислоти

До розчину 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)-4-фторфеніл)ацетонітрилу (Стадія D, 1,44 г, 5,34 ммоль) в етанолі (30 мл) при перемішуванні додавали 2-н. розчин NaOH (15 мл), та реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 год., охолоджували, додаючи льод, підкислювали 1-н. розчином HCl до pH 4, та розводили хлороформом. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували, та очищали флеш-хроматографією на колонці із силікагелем (елюент хлороформ:метанол, 95:5), одержуючи вказану в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 2,43 (s, 6H); 3,65 (s, 2H); 5,12 (s, 2H); 6,8 (m, 1H); 7,0-7,15 (m, 4H); 7,17 (m, 1H).

Приклад 27

Дослідження фармакокінетики сполуки ЕН на пацюках при одноразовому пероральному введенні

Методика

5 А. Плазма.

1. Самцям пацюків лінії Sprague-Dowley вводили шляхом згодовування одноразову дозу сполуки ЕН 100 мг/кг, та відбирали проби плазми у певні моменти часу.

2. Плазму пацюків зберігали при -80 °С до дня аналізу.

10 3. Проби розморожували у бані з температурою 37 °С протягом 5 хв, та збовтували з максимальною швидкістю протягом 10 с.

4. 0,1 мл плазми пацюків змішували з 0,2 мл ацетонітрилу, збовтували протягом 1 хв, центрифугували при швидкості 14000 об/хв (17000g) при 4 °С протягом 25 хв.

15 5. Надосадові рідини фільтрували через шприцовий фільтр із тефлоновою мембраною (розмір отворів 0,45 мкм, діаметр 4 мм) (Phenomenex # AF0-3102-52), і 15 мкл вводили для розділення у колонку (150×3 мм) для хроматографії з оберненою фазою (сорбент Luna 3 мкм, розмір пор 100А, C8(2), (Phenomenex # 00F-4248-YO, SN#259151-7) з елюванням лінійним градієнтом від 40 % до 69 % елюенту (0,1 % мурашиної кислоти, 89,9 % ацетонітрилу, 10 % метанолу) за 50 хв при швидкості потоку 0,25 мл/хв, тиску 107 бар (10,7 МПа), температурі колонки 37 °С, метод 406975M1, Послідовність 0226-09A, прилад Agilent 1100 LC-MS.

20 Для усіх зразків виконували два паралельні аналізи з вимірюванням поглинання на довжині хвиль 210 нм та 230 нм та реєстрацією мас-спектрограм в режимах негативної та позитивної іонізації.

В. Градувальна крива

25 Етап 1. Плазму пацюків від тварин V2 та V3 ("носії", об'єднана), 0,19 мл, змішували з 0,01 мл вихідного метанольного розчину сполуки ЕН 20-кратної концентрації для одержання кінцевих концентрацій сполуки ЕН у плазмі 500 мкМ, 250 мкМ, 125 мкМ і т.д.

Наприклад: 190 мкл плазми + 10 мкл 10 мМ розчину сполуки ЕН у метанолі = 0,2 мл плазми з концентрацією сполуки ЕН 500 мкМ.

Етап 2. Проби, одержані на етапі 1, збовтували протягом 10 с із максимальною швидкістю.

30 Етап 3. До всіх проб, одержаних на етапі 2, додавали 0,4 мл ацетонітрилу, і всі пробірки збовтували з максимальною швидкістю протягом 1 хв.

Етап 4. Усі проби з етапу 3 центрифугували при 14000 об/хв (17000g) при 4 °С протягом 25 хв.

35 Етап 5. Надосадові рідини фільтрували через шприцовий фільтр із тефлоновою мембраною (розмір отворів 0,45 мкм, діаметр 4 мм) (Phenomenex # AF0-3102-52), і 15 мкл вводили для розділення у колонку (150×3 мм) для хроматографії з оберненою фазою (сорбент Luna 3 мкм, розмір пор 100е, C8(2), (Phenomenex # 00F-4248-YO, SN#259151-7) з елюванням лінійним градієнтом від 40 % до 69 % елюенту (0,1 % мурашиної кислоти, 89,9 % ацетонітрилу, 10 % метанолу) за 50 хв при швидкості потоку 0,25 мл/хв, тиску 107 бар (10,7 МПа), температурі колонки 37 °С, метод 406975M1, прилад Agilent 1100 LC-MS.

40 Для усіх зразків виконували два паралельні аналізи з вимірюванням поглинання на довжині хвиль 210 нм та 230 нм та реєстрацією мас-спектрограм в режимах негативної та позитивної іонізації.

Умови РХВЕ

45

Таблиця 7

Градієнт			
час, хв	елюент С, %	елюент D, %	
0	60	40	
2	60	40	Елюент С: 0,1 % мурашиної кислоти у воді
52	31	69	Елюент D: 0,1 % мурашиної кислоти, 89,9 % ацетонітрилу, 10 % метанолу
58	31	69	
60	60	40	
75	60	40	

РЕЗУЛЬТАТИ

1. Градувальна крива (Фіг. 4) була побудована з коефіцієнтом R² лінійної апроксимації = 0,9986.

Таблиця 8

Прилад AGILENT LC-MS			
Сполука ЕН Площа піка на 210 нм			Концентрація сполуки ЕН у плазмі
Дослід 1	Дослід 2	Середнє	мкМ
7030	7193	7111,5	500
2022	2039	2030,5	125
583,9	686,4	635,15	31,25
249,6	205,9	227,75	7,8125
67,12	51,43	59,275	1,9531
0	0	0	0

2. Сполука ЕН легко детектується у плазмі пацюків. Час затримання та маса були підтверджені у режимах як позитивної, так і негативної іонізації (Фіг. 5).

5 "М-"=283,2, 100 %; 567,2, 73 %.

"М+"=302,4 (+H₂O) 95 %; 214,4 100 %; 307,2 75 %; 179,2 70 %. Формульна маса 284.

Таблиця 9

Сполука ЕН у плазмі пацюків Дані з середньої концентрації та часу	
Час (год.)	Сполука ЕН (мкМ)
0	0
0,25	349
0,5	723
2	79
4	126
6	112
8	48
24	0
Площа під кривою (0-24):	1765 мкМ·год.
C _{max}	723 мкМ

Приклад 28

10 Дослідження фармакокінетики сполуки ЕН на мишах при одноразовому пероральному введенні

Методика

А. Плазма.

1. Мишам вводили шляхом згодовування одноразову дозу сполуки ЕН 100 мг/кг, та відбирали проби плазми у певні моменти часу.

15 2. Плазму зберігали при -80 °С до дня аналізу.

3. Проби розморожували у бані з температурою 37 °С протягом 5 хв, та збовтували з максимальною швидкістю протягом 10 с.

4. 0,1 мл плазми пацюків змішували з 0,2 мл ацетонітрилу, збовтували протягом 1 хв, центрифугували при швидкості 14000 об/хв (17000g) при 4 °С протягом 25 хв.

20 5. Надосадові рідини фільтрували через шприцовий фільтр із тефлоновою мембраною (розмір отворів 0,45 мкм, діаметр 4 мм) (Phenomenex # AF0-3102-52), і 15 мкл вводили для розділення у колонку (150×3 мм) для хроматографії з оберненою фазою (сорбент Luna 3 мкм, розмір пор 100е, С8(2), (Phenomenex # 00F-4248-YO, SN#259151-7) з елюванням лінійним градієнтом від 40 % до 69 % елюенту (0,1 % мурашиної кислоти, 89,9 % ацетонітрилу, 10 % метанолу) за 50 хв при швидкості потоку 0,25 мл/хв, тиску 107 бар (10,7 МПа), температурі колонки 37 °С, метод 406975M1, Послідовність 0205-09A, прилад Agilent 1100 LC-MS.

25 Для усіх зразків виконували два паралельні аналізи з вимірюванням поглинання на довжині хвиль 210 нм та 230 нм та реєстрацією мас-спектрограм в режимах негативної та позитивної іонізації.

30 В. Градувальна крива

Етап 1. Плазму тварин із групи "носіїв" (об'єднану), 0,19 мл, змішували з 0,01 мл вихідного метанольного розчину сполуки ЕН 20-кратної концентрації для одержання кінцевих концентрацій сполуки ЕН у плазмі 500 мкМ, 250 мкМ, 125 мкМ і т.д.

Наприклад: 190 мкл плазми + 10 мкл 10 мМ розчину сполуки ЕН у метанолі = 0,2 мл плазми з концентрацією сполуки ЕН 500 мкМ.

Етап 2. Проби, одержані на етапі 1, збовтували протягом 10 с із максимальною швидкістю.

Етап 3. До всіх проб, одержаних на етапі 2, додавали 0,4 мл ацетонітрилу, і всі пробірки збовтували з максимальною швидкістю протягом 1 хв.

Етап 4. Усі проби з етапу 3 центрифугували при 14000 об/хв (17000g) при 4 °С протягом 25 хв.

Етап 5. Надосадові рідини фільтрували через шприцовий фільтр із тефлоновою мембраною (розмір отворів 0,45 мкм, діаметр 4 мм) (Phenomenex # AF0-3102-52), і 15 мкл вводили для розділення у колонку (150×3 мм) для хроматографії з оберненою фазою (сорбент Luna 3 мкм, розмір пор 100е, С8(2), (Phenomenex # 00F-4248-YO, SN#259151-7) з елююванням лінійним градієнтом від 40 % до 69 % елюенту (0,1 % мурашиної кислоти, 89,9 % ацетонітрилу, 10 % метанолу) за 50 хв при швидкості потоку 0,25 мл/хв, тиску 107 бар (10,7 МПа), температурі колонки 37 °С, метод 406975M1, прилад Agilent 1100 LC-MS.

Для усіх зразків виконували два паралельні аналізи з вимірюванням поглинання на довжині хвиль 210 нм та 230 нм та реєстрацією мас-спектрограм в режимах негативної та позитивної іонізації.

Умови РХВЕ

Таблиця 10

Градієнт			
час, хв	елюент С, %	елюент D, %	
0	60	40	
2	60	40	Елюент С: 0,1 % мурашиної кислоти у воді
52	31	69	Елюент D: 0,1 % мурашиної кислоти, 89,9 % ацетонітрилу, 10 % метанолу
58	31	69	
60	60	40	
75	60	40	

Результати

1. Сполука ЕН легко детектується у плазмі мишей. Час затримання та маса були підтверджені у режимах як позитивної, так і негативної іонізації. Послідовність AGILENT LC-MS sequence 0205-09A. (Фіг. 6).

"М-"=283,2 100 %, 567,2 47 %.

"М+"=214,0 100 %, 179,2 97 %, 214,4 95 %, 302,4 85 % (Сполука ЕН+Н₂О=302)

Формульна маса 284, середній час затримання 35 хв.

Таблиця 11

№ проби	Момент відбирання	Концентрація сполуки ЕН у плазмі мишей, мкМ
6	0,5 год.	430
7	0,5 год.	342
8	0,5 год.	523
9	1 год.	447
10	1 год.	406
11	1 год.	467
12	2 год.	178
13	2 год.	238
14	2 год.	241
15	4 год.	148
16	4 год.	154
17	4 год.	134
24	6 год.	93
25	6 год.	268

Таблиця 11

№ проби	Момент відбирання	Концентрація сполуки ЕН у плазмі мишей, мкМ
26	6 год.	231
27	8 год.	95
28	8 год.	147
29	8 год.	187
18	12 год.	79
19	12 год.	36
20	12 год.	74
22	16 год.	25
23	16 год.	61
30	24 год.	40
31	24 год.	26
32	24 год.	0,74
33	48 год.	0
34	48 год.	0
35	48 год.	0

Таблиця 12

Дані аналізу за програмою Sigma Stat

Час відбирання, год.	Концентрація сполуки ЕН, мкМ, середнє	СКВ
0	0	0
0,5	431,7	52
1	440	18
2	219	20,5
4	145,3	5,9
6	197,3	53
8	143	27
12	63	13,58
16	43	18
24	22,247	11,5
48	0	0

Таблиця 13

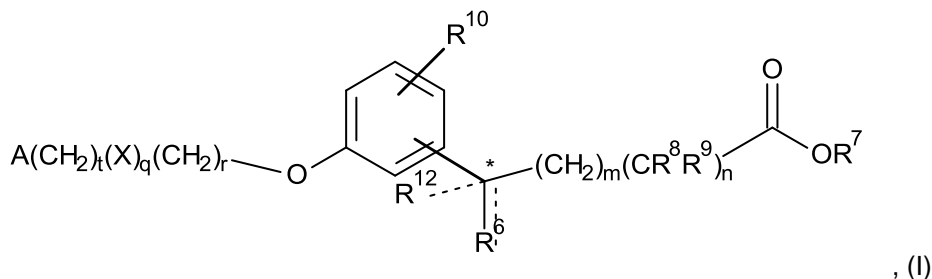
Час (год.)	Сполука ЕН (мкМ)
0	0
0,5	432
1	440
2	219
4	145
6	197
8	143
12	63
16	43
24	22
48	0
t _{1/2} :	8,05
Площа під кривою, 0-24	2588

C_{max}=440 мкМ;T_{1/2}=8,05 год.;

AUC=2588 мкМ·год.

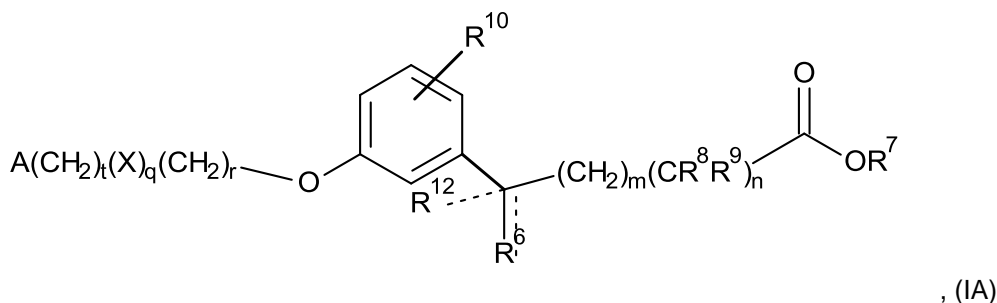
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб зниження концентрації сечової кислоти у крові пацієнта-ссавця або посилення виділення сечової кислоти з організму згаданого пацієнта-ссавця, який включає введення в організм пацієнта сполуки Формули I або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки



де:

- m - 0, 1, 2, 3 або 4;
 n - 0 або 1;
 m+n - не більше ніж 4;
 t - 0 або 1;
 q - 0 або 1;
 r - 0, 1 або 2;
 R⁶ - водень, метил або етил та R¹² - водень або метил, або R⁶ - гідроксил та R¹² - водень, або R⁶ - O та R¹² - відсутній, або R⁶ та R¹² разом утворюють групу -CH₂CH₂-;
 R⁷ - водень або алкіл, який містить від 1 до 3 атомів вуглецю;
 один із R⁸ та R⁹ - алкіл, який містить від 1 до 3 атомів вуглецю, а інший - водень або алкіл, який містить від 1 до 3 атомів вуглецю;
 R¹⁰ - водень, галоген, алкіл, який містить від 1 до 3 атомів вуглецю, або алкоксигрупа, яка містить від 1 до 3 атомів вуглецю;
 X - C(O), r - 0, та t - 0; або NH(R¹¹), де R¹¹ - водень або алкіл, який містить від 1 до 3 атомів вуглецю;
 A - феніл, незаміщений або заміщений 1 або 2 замісниками, вибраними з групи, яку складають галоген, гідроксил, метил, етил, перфторметил, метокси-, етокси- та перфторметоксигрупа; або 6-членний гетероароматичний цикл, який містить в циклі 1 гетероатом N та який ковалентно приєднаний до решти сполуки Формули I через вуглецевий атом циклу; або циклоалкіл, який містить у циклі від 3 атомів до 6 атомів вуглецю та який є незаміщеним;
 в кількості, ефективній для зниження концентрації сечової кислоти у крові пацієнта або посилення виділення сечової кислоти з організму пацієнта.
 2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що A - заміщений або незаміщений феніл.
 3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що A - 2,6-диметилфеніл.
 4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що r - 1, t - 0, та q - 0.
 5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що R¹⁰ - метоксигрупа.
 6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що згадана сполука представлена Формулою IA



де:

- m - 0, 1, 2, 3 або 4;
 n - 0 або 1;
 m+n - не більше ніж 4;
 t - 0 або 1;
 q - 0 або 1;

r - 0, 1 або 2;

R^6 - водень, метил або етил та R^{12} - водень або метил, або R^6 - гідроксил та R^{12} - водень, або R^6 - O та R^{12} - відсутній, або R^6 та R^{12} разом утворюють групу $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R^7 - водень або алкіл, який містить від 1 до 3 атомів вуглецю;

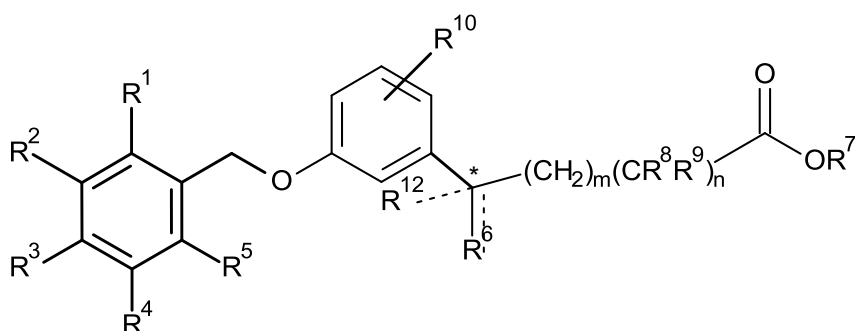
5 один із R^8 та R^9 - алкіл, який містить від 1 до 3 атомів вуглецю, а інший - водень або алкіл, який містить від 1 до 3 атомів вуглецю;

R^{10} - водень, галоген, алкіл, який містить від 1 до 3 атомів вуглецю, або алкоксигрупа, яка містить від 1 до 3 атомів вуглецю;

10 X - C(O), r - 0, та t - 0; або $\text{NH}(R^{11})$, де R^{11} - водень або алкіл, який містить від 1 до 3 атомів вуглецю;

A - феніл, незаміщений або заміщений 1 або 2 замісниками, вибраними з групи, яку складають галоген, гідроксил, метил, етил, перфторметил, метокси-, етокси- та перфторметоксигрупа; або 6-членний гетероароматичний цикл, який містить в циклі 1 гетероатом N та який ковалентно приєднаний до решти сполуки Формули I через вуглецевий атом циклу; або циклоалкіл, який містить у циклі від 3 атомів до 6 атомів вуглецю та який є незаміщеним.

15 7. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що згадана сполука представлена Формулою IA1



, (IA1)

де

два з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 та R^5 вибрані з групи, яку складають водень, галоген, гідроксил, метил, етил, перфторметил, метокси-, етокси- та перфторметоксигрупа, а решта є атомами водню;

m - 0, 1, 2, 3 або 4;

n - 0 або 1;

$m+n$ - не більше ніж 4;

25 R^6 - водень, метил або етил та R^{12} - водень або метил, або R^6 - гідроксил та R^{12} - водень, або R^6 - O та R^{12} - відсутній, або R^6 та R^{12} разом утворюють групу $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R^7 - водень або алкіл, який містить від 1 до 3 атомів вуглецю;

один із R^8 та R^9 - алкіл, який містить від 1 до 3 атомів вуглецю, а інший - водень або алкіл, який містить від 1 до 3 атомів вуглецю;

30 R^{10} - водень, галоген, алкіл, який містить від 1 до 3 атомів вуглецю, або алкоксигрупа, яка містить від 1 до 3 атомів вуглецю.

8. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що R^1 - метил, та R^5 - метил.

9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що згадана сполука вибрана з групи, яку складають:

4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

3-(2,6-диметилбензилокси)фенілоцтова кислота та

35 4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-гідроксимасляна кислота.

10. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що згадана сполука вибрана з групи, яку складають:

2-(3-(2,6-диметилбензилокси)-4-метоксифеніл)оцтова кислота;

4-(3-(2-метилбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

4-(3-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

40 4-(3-(2-фтор-6-метилбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-2,2-диметил-4-оксомасляна кислота;

4-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)масляна кислота;

метил-3-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-3-оксопропаноат;

5-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-5-оксопентанова кислота;

45 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-2-оксооцтова кислота;

5-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)пентанова кислота;

3-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)пропіонова кислота;

2-(3-(2,6-дифторбензилокси)феніл)оцтова кислота;

4-(3-(2,6-дихлорбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

- 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)пропіонова кислота;
 2-(3-(4-трифторметил)бензилокси)феніл)оцтова кислота;
 2-(3-(2,4-біс(трифторметил)бензилокси)феніл)оцтова кислота;
 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)масляна кислота;
 5 2-(3-(3,5-диметилбензилокси)феніл)оцтова кислота;
 2-(3-(2,4-диметилбензилокси)феніл)оцтова кислота;
 2-(3-(2,6-диметоксилбензилокси)феніл)оцтова кислота;
 2-(3-(бензилокси)феніл)оцтова кислота;
 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)пропіонова кислота;
 10 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)масляна кислота;
 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-2-метилпропіонова кислота;
 1-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)циклопропанкарбонова кислота та
 2-(3-(2,6-диметилбензилокси)-4-фторфеніл)оцтова кислота.
 11. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що згадана сполука вибрана з групи, яку складають:
 15 4-(3-(циклопропілметокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
 4-(3-(2,6-диметилбензоїлокси)феніл)-4-оксомасляна кислота та
 2-(3-(2-хлор-6-метилбензилокси)феніл)оцтова кислота.
 12. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що згадана сполука вибрана з групи, яку складають:
 4-оксо-4-(4-(піридин-2-ілметокси)феніл)масляна кислота;
 20 4-(4-(бензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
 4-(4-(2,6-дифторбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
 4-(4-(2,5-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
 4-(4-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;
 4-(4-(2,6-диметилбензилокси)-3-метоксифеніл)-4-оксомасляна кислота;
 25 2-(4-(2,6-диметилбензилокси)феніл)оцтова кислота та
 2-(2-(2,6-диметилбензилокси)феніл)оцтова кислота.
 13. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що пацієнтом є людина.
 14. Спосіб за п. 1, який додатково включає введення в організм пацієнта одного або кількох
 інших лікарських засобів, які знижують рівень сечової кислоти, у загальній кількості, ефективній
 30 для зниження концентрації сечової кислоти у крові пацієнта або посилення виділення сечової
 кислоти з організму пацієнта.
 15. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що згаданий інший засіб для зниження рівнів
 сечової кислоти вибраний з групи, яку складають інгібітори ксантиноксидази, урикозуричні
 засоби, інгібітори переносника-1 уратів, урикази та статини.
 35 16. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що згаданий інший засіб для зниження рівнів
 сечової кислоти застосовують у кількості, меншій від звичайної терапевтичної дози при його
 окремому застосуванні.
 17. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що згадану сполуку Формули I або сіль цієї сполуки
 та один або декілька інших засобів для зниження рівнів сечової кислоти змішують між собою
 40 для утворення суміші і цю суміш вводять в організм пацієнта-ссавця.
 18. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що згадану сполуку Формули I або сіль цієї сполуки
 та один або декілька інших засобів для зниження рівнів сечової кислоти не змішують між собою
 для утворення суміші, а вводять в організм пацієнта-ссавця незалежно один від одного.
 19. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що згаданий сполуці Формули I або солі цієї сполуки
 45 надана форма, придатна для перорального застосування.
 20. Спосіб лікування або профілактики стану, вибраного з групи, яку складають подагра,
 гіперурикемія, підвищені рівні сечової кислоти, які не відповідають рівням, при яких звичайно
 виправданим є діагноз гіперурикемії, дисфункція нирок, камені у нирках, серцево-судинні
 захворювання, ризик розвитку серцево-судинного захворювання, синдром лізису пухлини,
 50 порушення пізнавальної функції та рання стадія дійсної гіпертензії, який включає спосіб за п. 1.
 21. Застосування біологічно активного агента при виготовленні лікарського засобу для зниження
 концентрації сечової кислоти у крові пацієнта-ссавця або посилення виділення сечової кислоти
 з організму пацієнта-ссавця, де згаданий агент є сполукою Формули I або фармацевтично
 прийнятною сіллю цієї сполуки відповідно до визначення у будь-якому з пп. 1-12.
 55 22. Застосування за п. 21, причому згаданий лікарський засіб має форму, придатну для
 перорального застосування.
 23. Застосування за п. 21, причому кількість лікарського засобу вибрана такою, що введення
 лікарського засобу в організм пацієнта-ссавця має наслідком лікування або профілактику
 патологічного стану, вибраного з групи, яку складають подагра, гіперурикемія, підвищені рівні
 60 сечової кислоти, які не відповідають рівням, при яких звичайно виправданим є діагноз

гіперурикемії, дисфункція нирок, камені у нирках, серцево-судинні захворювання, ризик розвитку серцево-судинного захворювання, синдром лізису пухлини, порушення пізнавальної функції та рання стадія дійсної гіпертензії.

24. Застосування за п. 21, причому лікарському засобу надана форма, придатна для введення у комбінації з одним або кількома іншими засобами для зниження рівнів сечової кислоти у загальній кількості, ефективній для зниження концентрації сечової кислоти у крові пацієнта або посилення виділення сечової кислоти з організму пацієнта.

25. Застосування за п. 24, причому згаданий інший засіб для зниження рівнів сечової кислоти вибраний з групи, яку складають інгібітори ксантиноксидази, урикозуричні засоби, інгібітори переносника-1 уратів, урикази та статини.

26. Застосування за п. 24, причому згаданий інший засіб для зниження рівнів сечової кислоти застосовують у кількості, меншій від звичайної терапевтичної дози при його окремому застосуванні.

27. Застосування за п. 24, причому згаданий лікарський засіб містить сполуку Формули I або сіль цієї сполуки та один або декілька інших засобів для зниження рівнів сечової кислоти, змішаних між собою у формі суміші.

28. Застосування за п. 24, причому згадана сполука Формули I або сіль цієї сполуки та один або декілька інших засобів для зниження рівнів сечової кислоти не змішані між собою і не утворюють суміші.

29. Сполука, вибрана з групи, яку складають:

2-(3-(2,6-диметилбензилокси)-4-метоксифеніл)оцтова кислота;

2-(3-(2,6-дифторбензилокси)феніл)оцтова кислота;

4-(3-(2,6-дихлорбензилокси)феніл)-4-оксомасляна кислота;

2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)пропіонова кислота;

25 2-(3-(4-трифторметил)бензилокси)феніл)оцтова кислота;

2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)масляна кислота;

2-(3-(3,5-диметилбензилокси)феніл)оцтова кислота;

2-(3-(2,4-диметилбензилокси)феніл)оцтова кислота;

30 2-(3-(2,6-диметоксилбензилокси)феніл)оцтова кислота;

2-(3-(бензилокси)феніл)оцтова кислота;

2-(2-(2,6-диметилбензилокси)феніл)оцтова кислота;

2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)пропіонова кислота;

2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)масляна кислота;

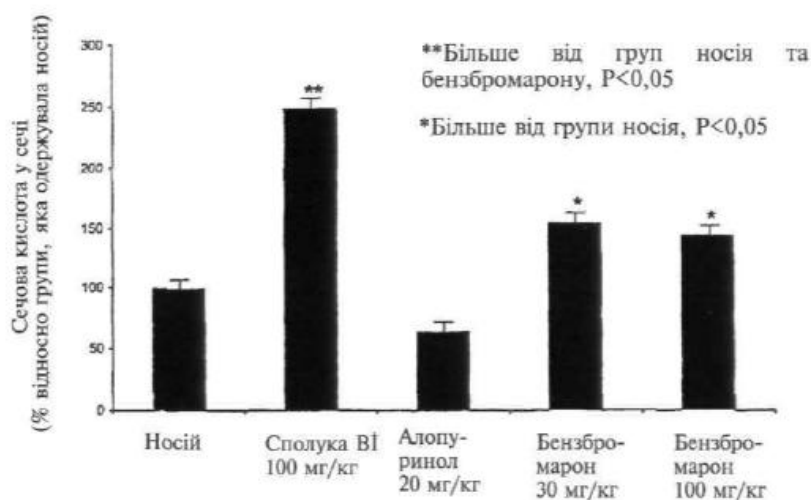
2-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)-2-метилпропіонова кислота;

35 1-(3-(2,6-диметилбензилокси)феніл)циклопропанкарбонова кислота;

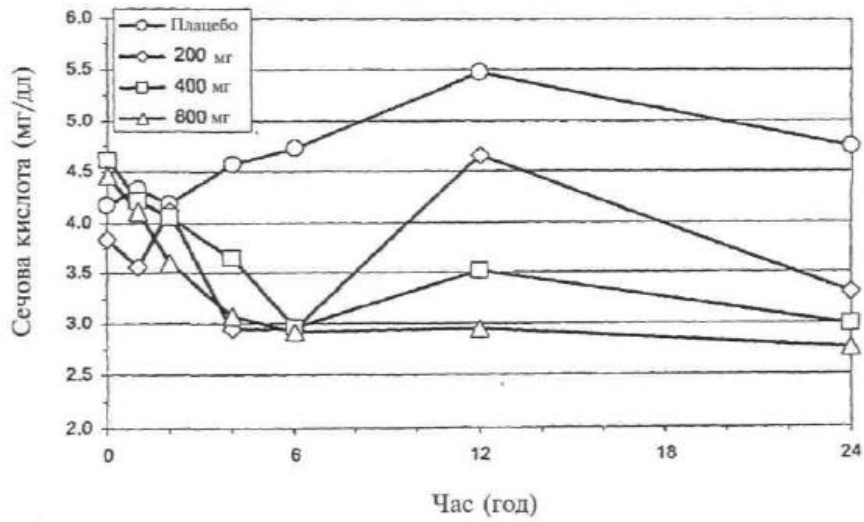
2-(3-(2-хлор-6-метилбензилокси)феніл)оцтова кислота та

2-(3-(2,6-диметилбензилокси)-4-фторфеніл)оцтова кислота,

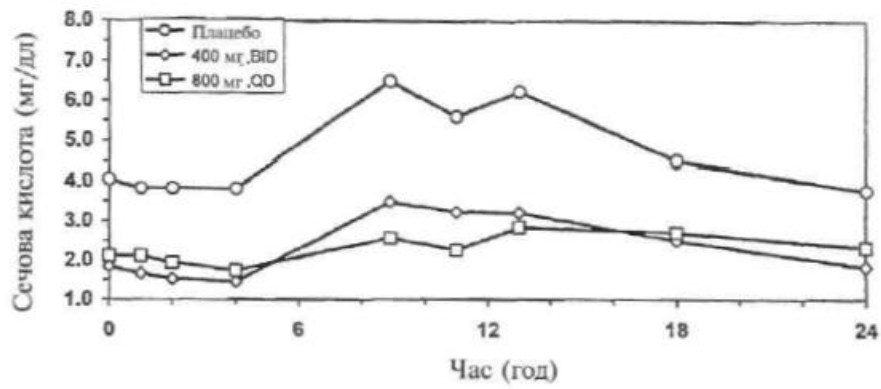
або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки.



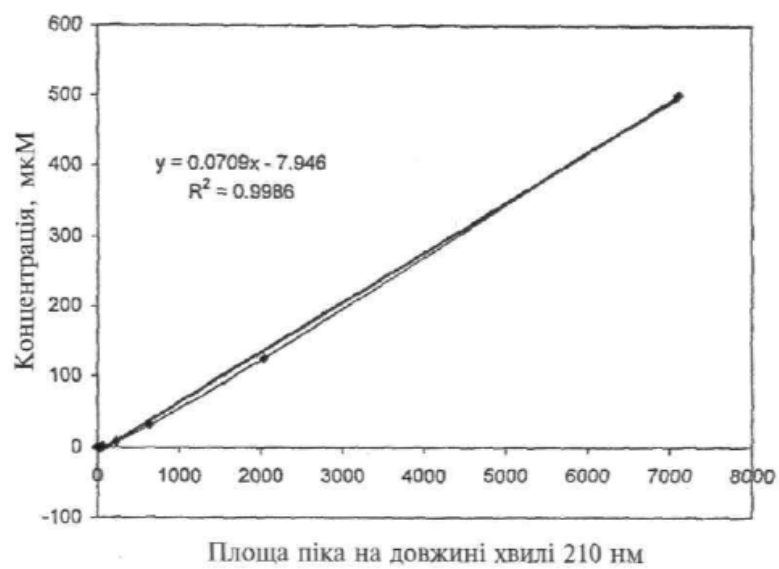
Фіг.1



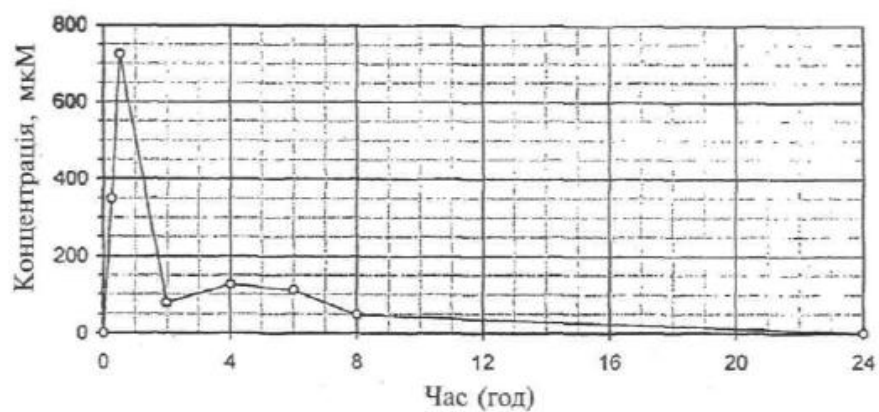
Фіг.2



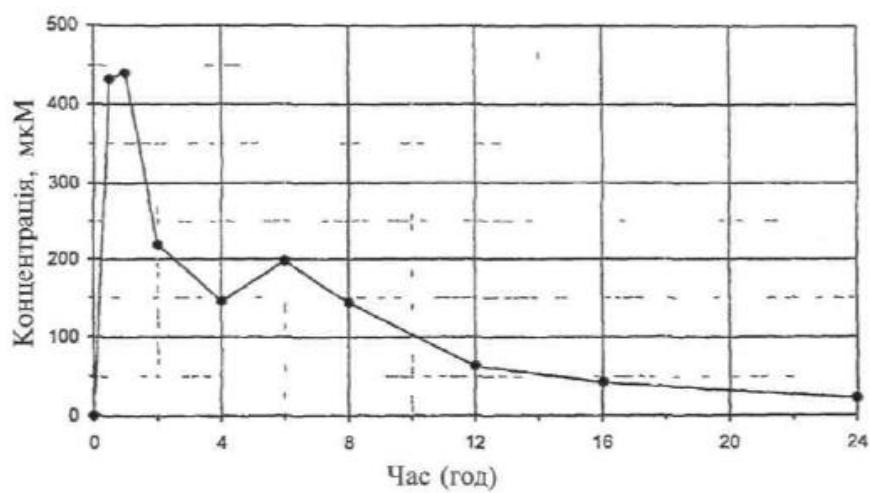
Фіг.3



Фіг.4



Фіг.5



Фіг.6

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601