



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92026 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/437 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

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

(54) ПОХІДНІ ПІРОЛОПІРИДИНУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК МОДУЛЯТОРІВ PPAR-РЕЦЕПТОРІВ

1

2

(21) а200802662

(22) 31.08.2006

(24) 27.09.2010

(86) PCT/FR2006/050827, 31.08.2006

(31) 60/713,459

(32) 01.09.2005

(33) US

(31) 0510482

(32) 14.10.2005

(33) FR

(46) 27.09.2010, Бюл.№ 18, 2010 р.

(72) БУБІА БЕНАІССА, FR, БАРТ МАРТИН, FR, БЕ-
НЕ ЖАН, FR, ДОДЕ П'ЄР, FR, ЛЕЖОНДР
КРИСТІАН, FR, ПУПАРДЕН-ОЛІВ'Є ОЛІВІЯ, FR

(73) ЛАБОРАТУАР ФУРНЬЄ С.А., FR

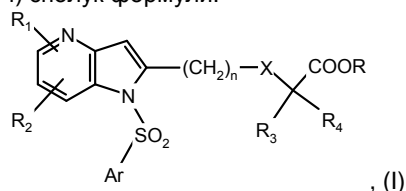
(56) WO 2005/009958 A

WO 2004/005253 A

WO 03/044018 A

(57) 1. Похідне піролопіридину, яке відрізняється
тим, що воно вибране із:

і) сполук формули:



в якій:

 R_1 і R_2 кожен незалежно є атомом водню, атомом галогену, C_1 - C_4 алкільною групою або C_1 - C_4 алкоксигрупою, або групою CF_3 ; R_3 і R_4 кожен незалежно є атомом водню або C_1 - C_4 алкільною групою; R є атомом водню або C_1 - C_3 алкільною групою;
 $n=1, 2$ або 3 ; X є одинарним зв'язком або атомом кисню; Ar є ароматичним або гетероароматичним ядром, вибраним з групи, яку складають феніл, піразоліл, імідазоліл, тiazоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, фурил, тієніл, піроліл, піридил, дифеніл, нафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, ізохіноліл, хіноліл, 1,2,3,4-тетрагідрохіноліл, бензімідазоліл, бензопіразиніл, індоліл, 2,3-дигідроіндоліл, бензофурил, 2,3-дигідробензофурил, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензізоксазоліл, 3,4-дигідро-1,4-бензоксазиніл,1,3-бензодіоксоліл, 2,3-дигідробензодіоксиніл, імідазотіазоліл і бензоксазоліл, необов'язково заміщені одним або кількома (наприклад, 2 або 3) замісниками, вибраними з атомів галогену і C_1 - C_6 алкільної групи, C_1 - C_4 алкоксильної групи, трифторметильної групи, трифторметоксильної групи, нітрогрупи, ацетильної групи, ацетиламіногрупи і діалкіламіногрупи або аміногрупи, або гетероциклів оксазолілу, тiazолілу, піразолілу, піролідінілу, піридилу, піримідинілу, метилпіримідинілу або морфолінілу.

ii) їх фармацевтично прийнятних солей.

2. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що Ar є ароматичним або гетероароматичним ядром, вибраним з групи, яку складають феніл, піридил, дифеніл, нафтил, хіноліл, бензопіразиніл, індоліл, 2,3-дигідроіндоліл, бензофурил, 2,3-дигідробензофурил, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензізоксазоліл, 3,4-дигідро-1,4-бензоксазиніл, 1,3-бензодіоксоліл, 2,3-дигідробензодіоксиніл, імідазотіазоліл і бензоксазоліл, необов'язково заміщені одним або кількома (наприклад, 2 або 3) замісниками, вибраними з атомів галогену і C_1 - C_6 алкільної групи, C_1 - C_4 алкоксильної групи, трифторметильної групи, трифторметоксильної групи, нітрогрупи, ацетильної групи, ацетиламіногрупи і діалкіламіногрупи або аміногрупи, або гетероциклів оксазолілу, тiazолілу, піразолілу, піролідінілу, піридилу, піримідинілу, метилпіримідинілу або морфолінілу.3. Сполука за п.1 або 2, яка відрізняється тим, що R_1 є атомом хлору або трифторметильною групою.

4. Сполука за будь-яким з пп.1-3 для застосування як фармакологічно активної речовини.

5. Застосування сполуки за будь-яким з пп.1-3 для виготовлення лікарського засобу для лікування гіпертригліцеридемії, гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, дисліпідемії, інсулінорезистентності, діабету і ожиріння.

6. Застосування сполуки за будь-яким з пп.1-3 для виготовлення лікарського засобу для лікування дисфункції ендотелію.

7. Застосування сполуки за будь-яким з пп.1-3 для виготовлення лікарського засобу для лікування серцево-судинних захворювань, запальних захво-

(13) C2

(11) 92026

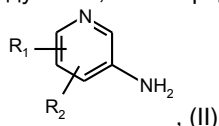
(19) UA

рювань і нейродегенеративних захворювань, зокрема, таких як хвороба Альцгеймера або хвороба Паркінсона.

8. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що містить щонайменше одну сполуку за будь-яким з пп.1-3 як активну речовину.

9. Спосіб отримання сполуки за п.1, який **відрізняється** тим, що проводять:

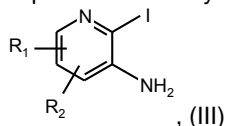
а) реакцію галогенування, переважно реакцію йодування, амінопіридину формули



в якій:

R₁ і R₂ кожен незалежно є атомом водню, атомом фтору, броду або хлору або C₁-C₄алкільною групою, C₁-C₄алкоксигрупою або трифторметильною групою,

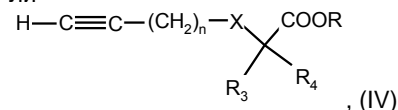
використовуючи галогенувальний агент, наприклад йод, у присутності сульфату срібла або дихлоридату бензилтриметиламону, в розчиннику при кімнатній температурі протягом 5-24 годин з отриманням сполуки формули



в якій:

R₁ і R₂ зберігають такі ж значення, як у вихідних сполуках;

б) взаємодію, відповідно до реакції Соногашири, сполуки формули III з похідним ацетилену формули



в якій:

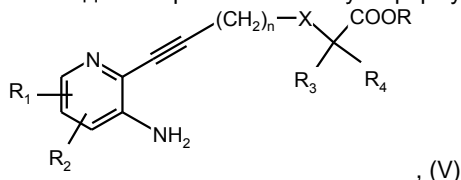
n=1, 2 або 3;

R₃ і R₄ кожен незалежно є атомом водню або C₁-C₄алкільною групою;

R є C₁-C₃алкільною групою;

X є одинарним зв'язком або атомом кисню;

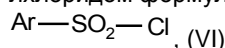
у присутності йодиду міді, каталізатора на основі паладію, наприклад тетра-кис(трифенілфосфін)паладію або дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію, і органічної основи в розчиннику при температурі між 0 і 60 °C протягом 2-24 годин з отриманням сполуки формули



в якій:

R₁, R₂, n, X, R₃, R₄ і R зберігають такі ж значення, як у вихідних сполуках;

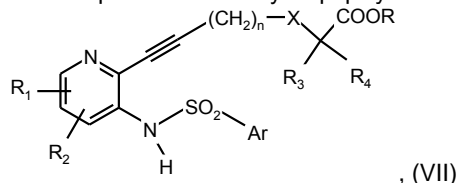
в) взаємодію сполуки формули V з арилсульфонілхлоридом формули



в якій:

Ar є ароматичним або гетероароматичним ядром, вибраним з групи, яку складають феніл, піразоліл, імідазоліл, тiazоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, фурил, тієніл, піроліл, піридил, дифеніл, нафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, хіноліл, ізохіноліл, 1,2,3,4-тетрагідрохіноліл, бензімідазоліл, бензопіразиніл, індоліл, 2,3-дигідроіндоліл, бензофурил, 2,3-дигідробензофурил, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензізоксазоліл, 3,4-дигідро-1,4-бензоксазиніл, 1,3-бензодіоксоліл, 2,3-дигідробензодіоксиніл, імідазотіазоліл і бензоксазоліл, необов'язково заміщені одним або кількома (наприклад, 2 або 3) замісниками, вибраним з атомів галогену і C₁-C₆алкільної групи, C₁-C₄алкоксильної групи, трифторметильної групи, трифторметоксильної групи, нітрогрупи, ацетильної групи, ацетиламіногрупи і діалкіламіногрупи або аміногрупи, або гетероциклів оксазолілу, тiazолілу, піразолілу, піролідінілу, піридилу, піримідинілу, метилпіримідинілу або морфолінілу,

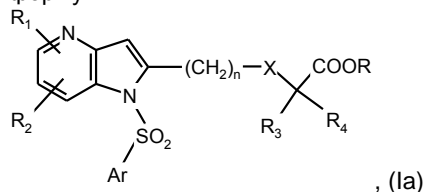
у присутності піридину, необов'язково в розчиннику при кімнатній температурі протягом 10-120 хвилин з отриманням сполуки формули



в якій:

R₁, R₂, n, X, R₃, R₄, R і Ar зберігають такі ж значення, як у вихідних сполуках;

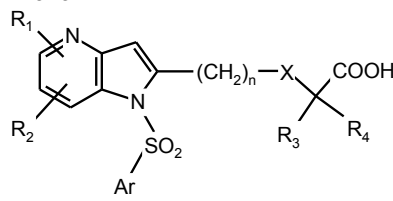
г) циклізацію сполуки формули VII, наприклад, шляхом дії ацетату міді II, в розчиннику при температурі, близькій до температури кипіння розчинника, протягом 4-24 годин з отриманням сполуки формули



в якій:

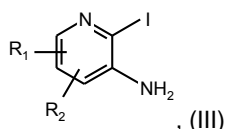
R₁, R₂, n, X, R₃, R₄, R і Ar зберігають такі ж значення, як у вихідних сполуках;

д) якщо необхідно, гідроліз естерної функціональної групи сполуки формули Ia, наприклад, шляхом дії неорганічної основи, з отриманням після обробки кислотою сполуки формули I у формі вільної кислоти:



10. Спосіб отримання сполуки за п.1, який **відрізняється** тим, що проводять:

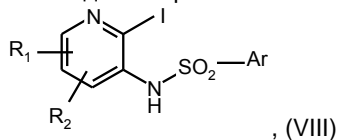
а) взаємодію сполуки формули (III)



в якій R_1 і R_2 кожен незалежно є атомом водню, хлору або фтору або C_1 - C_4 алкільною групою, C_1 - C_4 алкоксильною групою або трифторметильною групою, з арилсульфонілхлоридом формули $Ar-SO_2-Cl$, (VI)

в якій:

Ar є ароматичним або гетероароматичним ядром, вибраним з групи, яку складають феніл, піразоліл, імідазоліл, тiazоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, фурил, тієніл, піроліл, піридил, дифеніл, нафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, хіноліл, ізохіноліл, 1,2,3,4-тетрагідрохіноліл, бензімідазоліл, бензопіразиніл, індоліл, 2,3-дигідроіндоліл, бензофурил, 2,3-дигідробензофурил, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензізоксазоліл, 3,4-дигідро-1,4-бензоксазиніл, 1,3-бензодіоксоліл, 2,3-дигідробензодіоксиніл, імідазотіазоліл і бензоксазоліл, необов'язково заміщені одним або кількома (наприклад, 2 або 3) замісниками, вибраним з атомів галогену і C_1 - C_6 алкільної групи, C_1 - C_4 алкоксильної групи, трифторметильної групи, трифторметоксильної групи, нітрогрупи, ацетильної групи, ацетиламіногрупи і діалкіламіногрупи або аміногрупи, або гетероциклів оксазолілу, тiazолілу, піразолілу, піролідинілу, піридилу, піримідинілу, метилпіримідинілу або морфолінілу, у розчиннику при кімнатній температурі протягом 1-12 годин з отриманням сполуки формули (VIII)



в якій:

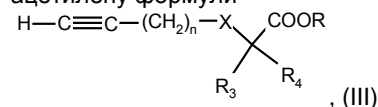
Представлений винахід відноситься до нових сполук піролопіридину, до способу їх отримання і до їх терапевтичного застосування для попередження або лікування патологій, в які залучені ядерні рецептори типу PPAR (рецептори активаторів проліферації пероксисом).

У терапії відомо, що захворювання серцево-судинної системи представляють важливий чинник ризику для здоров'я. Ці захворювання часто є наслідком високого рівня холестерину та/або тригліцеридів, і, отже, важливо підтримувати ці рівні нижче за значення, широко визнані професійною медициною.

У випадку холестерину особливо необхідно оцінювати кількості холестерину, пов'язаного з різними ліпопротеїнами, в цілях адаптації лікування таким чином, щоб знижувати рівні холестерину ЛПНГ (ліпопротеїнів низької густини), в той же час, зберігаючи рівні холестерину ЛПВГ (ліпопротеїнів високої густини). Серед відомих сімейств сполук,

R_1 , R_2 і Ar зберігають такі ж значення, як у вихідних сполуках;

б) взаємодію сполуки формули VIII з похідним ацетилену формули



в якій:

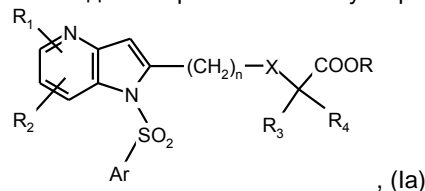
$n=1, 2$ або 3 ;

R_3 і R_4 кожен незалежно є атомом водню або C_1 - C_4 алкільною групою;

R є C_1 - C_3 алкільною групою;

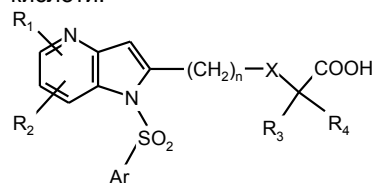
X є одинарним зв'язком або атомом кисню;

у присутності йодиду міді, каталізатора на основі паладію, наприклад тетра-кис(трифенілфосфін)паладію або дихлор-біс(трифенілфосфін)паладію, і органічної основи в розчиннику при температурі між 0 і 60 °C протягом 2-24 годин з отриманням сполуки формули



в якій R_1 , R_2 , n , X , R_3 , R_4 , R і Ar зберігають такі ж значення, як у вихідних сполуках;

в) якщо необхідно, гідроліз естерної функціональної групи сполуки формули Ia, наприклад, шляхом дії неорганічної основи, з отриманням після обробки кислотою сполуки формули I у формі вільної кислоти:



що використовуються для регуляції цих параметрів, можна назвати статини, які є інгібіторами HMG CoA-редуктази і дають можливість по суті лікувати надмірно високі рівні холестерину ЛПНГ, і сполуки сімейства фібратів, які діють за допомогою активації ядерних рецепторів PPAR α (що активуються проліфератором пероксисом рецепторів альфа) і дають можливість понизити рівні тригліцеридів і холестерину.

Дослідження ядерних рецепторів PPAR привело до ідентифікації трьох підтипів, відомих як PPAR α , PPAR γ і PPAR δ . Ці різні рецептори шляхом зв'язування з певними специфічними фрагментами ДНК регулюють експресію генів-мішеней, які кодують білки, залучені в механізми регуляції метаболізму ліпідів (див., наприклад, Current Topics in Medicinal Chemistry, 2003, 3, (14), 1649-1661).

Таким чином:

- PPAR α експресуються по суті в печінці і залучені в катаболізм жирних кислот шляхом регу-

ляції β - і ω -окислення (J. Lipid. Res. (1996) 37, 907-925);

- PPAR γ експресуються головним чином в жировій тканині і залучені в механізми регуляції глікемії;

- PPAR δ експресуються повсюдно, але, в основному, присутні в нирках, скелетних м'язах, серці і кишечнику. Подібно до інших рецепторів типу PPAR, PPAR δ утворюють гетеродимер з RXR (рецептором ретиноїду X), і тоді вони здатні до зв'язування з певними елементами генів-мішеней ядра і регулюючими факторами транскрипції. Серед різних досліджень, присвячених даному ядерному рецептору, продемонстровано, наприклад, що активація PPAR δ дає можливість підвищити рівень холестерину ЛПВГ у мишей db/db (FEBS Letters (2000), 473, 333-336) і інсулінозалежних макак-резусів з ожирінням, а також стимулює виділення холестерину через Apo A1 в людських клітинах THP-1 (Proc. Nat. Ac. Sci. USA (2001), 98, 5306-5311).

Лікування інсулінонезалежного діабету типу 2 залишається незадовільним, не зважаючи на надходження в продаж різних пероральних гіпоглікемізуючих похідних для полегшення секреції інсуліну і для стимуляції його дії на периферичній тканині-мішені. Агоністи PPAR γ в цілому описані для поліпшення чутливості до інсуліну, як вже спостерігали з тіазоліндіонами (ТЗД).

Нові агоністи PPAR розроблені для лікування діабету типу 2 та/або дисліпідемії. Серед нових агоністів PPAR деякі є активаторами щонайменше двох з трьох підтипів PPAR α , δ і γ .

Зростання частоти виявлення даних патологій вимагає розробки нових терапевтичних агентів, які є активними у випадку цих захворювань: отже, сполуки, що мають відмінну гіпоглікемічну активність і гіполіпідемічну активність, при цьому уникаючи побічних ефектів, що спостерігаються у випадку з тіазоліндіонами, є вельми корисними при лікуванні та/або профілактиці інсулінонезалежного діабету типу 2 для зниження периферичної стійкості до інсуліну і нормалізації глікемії.

В результаті дослідження різних ядерних рецепторів виявилось, що сполуки, які є агоністами одночасно двох і переважно трьох підтипів рецепторів PPAR, можуть мати вкрай сприятливий фармакологічний профіль для одночасного лікування патологій, таких як гіперліпідемія, гіперхолестеринемія і діабет, а також різних захворювань серцево-судинної системи, які є наслідком метаболічного синдрому.

Даний винахід відноситься до активаторів або модуляторів рецепторів PPAR. Ці сполуки задовольняють фармакологічним критеріям, згаданим вище.

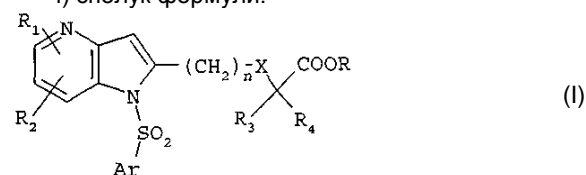
Серед документів попереднього рівня техніка, в якій згадані подібні сполуки, відомі приклади включають документи WO 97/28149, WO 04/060871, WO 05/016335 і WO 05/016881, в яких описані агоністи рецептора PPAR δ , документ WO 01/60807, в якому описані агоністи PPAR α , або документи WO 05/009958 і WO 05/056522, в яких запропоновані сполуки індолу, які є активними на рецепторах PPAR.

Слід також згадати документи WO 02/071827 і Bioorganic and Med. Chem. Letter, Vol. 14 (11) стор.259-2763 (06/2004), де описані похідні, які є модуляторами рецепторів RXR, та їх терапевтичне застосування для лікування патологій, залучених в метаболічний синдром.

Крім того, в попередньому рівні техніки описані різні сполуки піролопіридину, наприклад, в документі WO 98/25611 розкриті деякі проміжні сполуки, заявлені сполуки є активними проти тромбозу.

Представлений винахід відноситься до нових похідних піролопіридину, які є активаторами PPAR і вибрані із

i) сполук формули:



в якій:

R₁ і R₂ кожен незалежно є атомом водню, атомом галогену, C₁-C₄ алкільною групою або C₁-C₄ алкоксигрупою, або групою CF₃;

R₃ і R₄ кожен незалежно є атомом водню або C₁-C₄ алкільною групою;

R є атомом водню або C₁-C₃ алкільною групою;

n=1, 2 або 3;

X є одинарним зв'язком або атомом кисню.

Ar є ароматичним або гетероароматичним ядром, вибраним з групи, яку складають феніл, піразоліл, імідазоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, фурил, тієніл, піроліл, піридил, дифеніл, нафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, ізохіноліл, хіноліл, 1,2,3,4-тетрагідрохіноліл, бензімідазоліл, бензопіразиніл, індоліл, 2,3-дигідроіндоліл, бензофурил, 2,3-дигідробензофурил, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензізоксазоліл, 3,4-дигідро-1,4-бензоксазиніл, 1,3-бензодіоксоліл, 2,3-дигідробензодіоксиніл, імідазотіазоліл і бензоксазоліл, необов'язково заміщені одним або кількома (наприклад, 2 або 3) замісниками, вибраними з атомів галогену і C₁-C₆ алкільної групи, C₁-C₄ алкоксильної групи, трифторметильної групи, трифторметоксильної групи, нітрогрупи, ацетильної групи, ацетиламіногрупи і діалкіламіногрупи, де кожна алкільна група містить від 1 до 3 атомів вуглецю, або аміногрупи, або гетероциклів оксазолілу, тіазолілу, піразолілу, піролідінілу, піридилу, піримідинілу, метилпіримідинілу або морфолінілу.

ii) їх фармацевтично прийнятних солей

Згідно з другим аспектом винахід стосується вищезазначених сполук для їх застосування як фармакологічно активних речовин, а також фармацевтичних композицій, що містять їх.

Крім того, винахід відноситься до застосування щонайменше однієї сполуки формули (I) або м фармацевтично прийнятних солей як активної речовини для виготовлення лікарського засобу, призначеного для терапевтичного застосування, зокрема, для боротьби з гіперхолестеринемією, гіперліпідемією, гіпертригліцеридемією, дисліпідемією, інсулінорезистентністю, діабетом або ожирінням, а також з серцево-судинними захворюван-

нями, які є наслідком дисбалансу сироваткових ліпопротеїнів. Сполуки згідно з винаходом є також придатними як активні речовини для лікарських засобів для попередження або лікування захворювань, обумовлених дисфункцією ендотелію, атеросклерозу, інфаркту міокарда, гіпертензії, проблем судин головного мозку, деяких запальних захворювань, наприклад, ревматоїдного артриту, і нейродегенеративних захворювань, зокрема, таких як хвороба Альцгеймера або хвороба Паркінсона.

У даному описі термін "C₁-C_n алкільна група" (де n є цілим числом) означає лінійний, розгалужений, або частково або повністю циклічний ланцюг на основі вуглеводню, що містить від 1 до n атомів вуглецю, де циклічна частина містить щонайменше 3 атоми вуглецю. Наприклад, і без обмеження, C₁-C₆ алкільною групою може бути метил, етил, пропіл, бутил, пентил, гексил, 1-метилетил, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, 1,1-метилетил, 1-метилбутил, 1,1-диметилпропіл, 1-метилпентил, 1,1-диметилбутил, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або циклопентилметил. Термін "C₁-C_n алкоксильна група" (де n є цілим числом) означає групу RO-, в якій R є алкільною групою, що містить від 1 до n атомів вуглецю, як визначено вище. Термін "галоген" означає атом фтору, хлору, броду або йоду, де перевага надається атомам фтору і хлору.

Сполуками формули (I), в яких R є атомом водню, є карбонові кислоти, які можна використовувати у формі вільних кислот або у формі солей, де вказані солі отримують шляхом поєднання кислоти з фармацевтично прийнятною нетоксичною неорганічною або органічною основою. Серед неорганічних основ, які можна використовувати, можна назвати, наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид магнію і гідроксид кальцію. Серед органічних основ, які можна використовувати, можна назвати, наприклад, аміни, аміноспирти, основні амінокислоти, такі як лізин або аргінін, або сполуки, що несуть функціональну групу четвертинного амонію, наприклад, бетаїн або холін.

Сполуки формули (I), в яких замісники R₃ і R₄ є різними, мають асиметричний центр. Для цих сполук винахід охоплює як рацемічні сполуки, так і кожний з оптичних ізомерів, розглянутий окремо.

Одне конкретне сімейство сполук згідно винаходу включає сполуки вищезазначеної формули I, в якій:

R₁ і R₂ кожен незалежно є атомом водню, атомом галогену або групою CF₃;

R₃ і R₄ кожен незалежно є атомом водню або C₁-C₄ алкільною групою;

R є атомом водню або C₁-C₃ алкільною групою;

n=1 або 2;

X є одинарним зв'язком або атомом кисню;

Ag є ароматичним або гетероароматичним ядром, вибраним з групи, яку складають феніл, нафтил, бензотіазоліл, 3,4-дигідро-1,4-бензоксазініл, 1,3-бензодіоксоліл, 2,3-дигідробензодіоксиніл і бензоксазоліл, необов'язково заміщені одним або

кількома замісниками, вибраними з C₁-C₆ алкільної групи, C₁-C₄ алкоксильної групи і аміногрупи.

Серед сполук формули I згідно винаходу переважними сполуками є ті, в яких:

R₁ і R₂ кожен незалежно є атомом водню, атомом галогену, C₁-C₄ алкільною групою або C₁-C₄ алкоксильною групою або групою CF₃;

R₃ і R₄ кожен незалежно є атомом водню або C₁-C₄ алкільною групою;

R є атомом водню або C₁-C₃ алкільною групою;

n=1, 2 або 3;

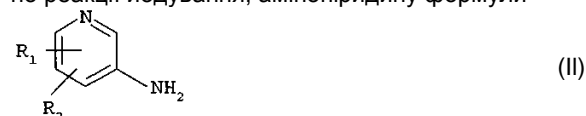
X є одинарним зв'язком або атомом кисню;

Ag є ароматичним або гетероароматичним ядром, вибране з групи, яку складають феніл, піридил, дифеніл, нафтил, хіноліл, бензопіразиніл, індоліл, 2,3-дигідроіндоліл, бензофурил, 2,3-дигідробензофурил, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензізоксазоліл, 3,4-дигідро-1,4-бензоксазініл, 1,3-бензодіоксоліл, 2,3-дигідробензодіоксиніл, імідазотіазоліл і бензоксазоліл, необов'язково заміщені одним або кількома (наприклад, 2 або 3) замісниками, вибраними з атомів галогену і C₁-C₆ алкільної групи, C₁-C₄ алкоксильної групи, трифторметильної групи, трифторметоксильної групи, нітрогрупи, ацетильної групи, ацетиламіногрупи і діалкіламіногрупи, в яких кожна алкільна група містить від 1 до 3 атомів вуглецю, або аміногрупи, або гетероциклів оксазолілу, тіазолілу, піразолілу, піролідінілу, піридилу, піримідинілу, метилпіримідинілу або морфолінілу.

Серед сполук згідно винаходу перевага також надається сполукам, в яких Ag є фенільною групою. Також перевага надається сполукам, в яких R₁ є атомом хлору або трифторметильною групою.

Сполуки згідно з винаходом можуть бути отримані відповідно до першого способу, який полягає в:

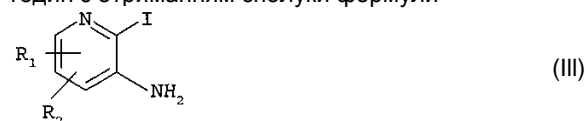
а) проведенні реакції галогенування, переважно реакції йодування, амінопіридину формули



в якій:

R₁ і R₂ кожен незалежно є атомом водню, атомом хлору, броду або фтору, C₁-C₄ алкільною групою або (C₁-C₄ алкоксильною групою або трифторметильною групою;

використовуючи галогенувальний агент, наприклад, йод, у присутності сульфату срібла або дихлорйодату бензилтриметиламонію, в розчиннику, такому як дихлорметан або аліфатичний спирт, при кімнатній температурі протягом 5-24 годин з отриманням сполуки формули

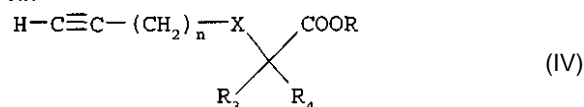


в якій:

R₁ і R₂ зберігають такі ж значення, як і у вихідних сполуках;

б) взаємодії у відповідності з реакцією Соногашири (див., наприклад: Tet. Lett., 1975, 4467)

сполуки формули III з похідним ацетилену формули



в якій:

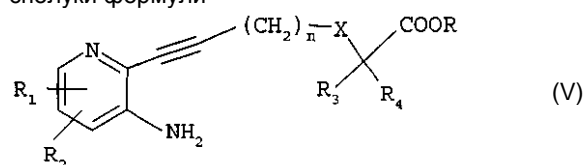
$n=1, 2$ або 3 ;

R_3 і R_4 кожен незалежно є атомом водню або C_1 - C_4 алкільною групою;

R є C_1 - C_3 алкільною групою;

X є одинарним зв'язком або атомом кисню;

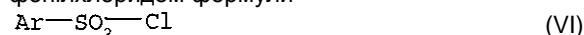
у присутності йодиду міді, каталізатора на основі паладію, наприклад, тетра-кис(трифенілфосфін)паладію або дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію, і органічної основи, наприклад, триетиламіну, в розчиннику, наприклад, в диметилформаміді (ДМФ), при температурі між 0 і 60°C протягом 2 - 24 годин з отриманням сполуки формули



в якій:

R_1 , R_2 , n , X , R_3 , R_4 і R зберігають такі ж значення, як у вихідних сполуках;

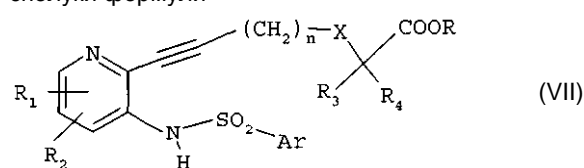
в) взаємодії сполуки формули V з арилсульфонілхлоридом формули



в якій:

Ar є ароматичним або гетероароматичним ядром, вибраним з групи, яку складають феніл, піразоліл, імідазоліл, тiazоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, фурил, тієніл, піроліл, піридил, дифеніл, нафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, хіноліл, ізохіноліл, 1,2,3,4-тетрагідрохіноліл, бензімідазоліл, бензопіразиніл, індолил, 2,3-дигідроіндолил, бензофурил, 2,3-дигідробензофурил, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензізоксазоліл, 3,4-дигідро-1,4-бензоксазиніл, 1,3-бензодіоксоліл, 2,3-дигідробензодіоксиніл, імідазотіазоліл і бензоксазоліл, необов'язково заміщені одним або кількома (наприклад, 2 або 3) замісниками, вибраними з атома галогену і C_1 - C_6 алкільної групи, C_1 - C_4 алкоксильної групи, трифторметильної групи, трифторметоксильної групи, нітрогрупи, ацетильної групи, ацетиламіногрупи і діалкіламіногрупи, або аміногрупи, або гетероциклів оксазолілу, тiazолілу, піразолілу, піролідінілу, піридили, піримідинілу, метилпіримідинілу або морфолінілу,

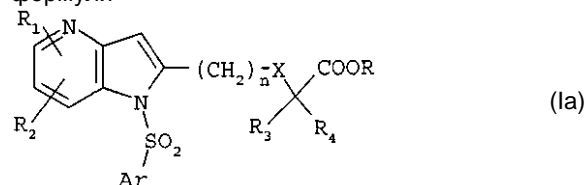
у присутності піридину, необов'язково у розчиннику, такому як дихлорметан, при кімнатній температурі протягом 10 - 120 хвилин з отриманням сполуки формули



в якій:

R_1 , R_2 , n , X , R_3 , R_4 , R і Ar зберігають такі ж значення, як у вихідних сполуках;

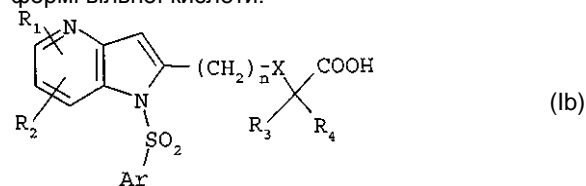
г) проведенні циклізації сполуки формули VII, наприклад, за допомогою дії ацетату міді II (див., наприклад, J. Org. Chem., 2004, 69 (4), 1126-1136), в розчиннику, такому як 1,2-дихлоретан, при температурі, близькій до температури кипіння розчинника, протягом 4 - 24 годин, з отриманням сполуки формули



в якій:

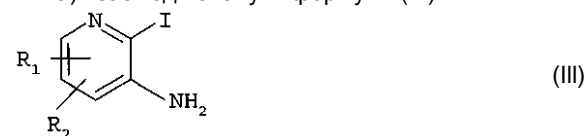
R_1 , R_2 , n , X , R_3 , R_4 , R і Ar зберігають такі ж значення, як у вихідних сполуках;

д) якщо необхідно, гідролізі ефірної функціональної групи сполуки формули Ia, наприклад, під дією неорганічної основи, такої як гідроксид натрію або гідроксид літію, згідно з методиками, які добре відомі фахівцям в даній галузі техніки, з отриманням після обробки кислотою сполуки формули I у формі вільної кислоти:



Відповідно до першого варіанту способу отримання, сполуки формули I можуть бути отримані шляхом послідовності реакцій, яка складається із:

а) взаємодії сполуки формули (III)



яку отримано вище, з арилсульфонілхлоридом формули

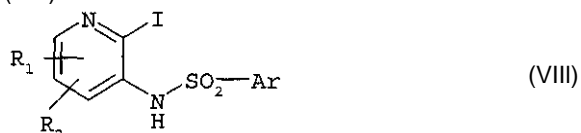


в якій:

Ar є ароматичним або гетероароматичним ядром, вибраним з групи, яку складають феніл, піразоліл, імідазоліл, тiazоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, фурил, тієніл, піроліл, піридил, дифеніл, нафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, хіноліл, ізохіноліл, 1,2,3,4-тетрагідрохіноліл, бензімідазоліл, бензопіразиніл, індолил, 2,3-дигідроіндолил, бензофурил, 2,3-дигідробензофурил, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензізоксазоліл, 3,4-дигідро-1,4-бензоксазиніл, 1,3-бензодіоксоліл, 2,3-дигідробензодіоксиніл, імідазотіазоліл і бензоксазоліл, необов'язково заміщені одним або кількома (наприклад, 2 або 3) замісниками, вибраними з атомів галогену і C_1 - C_6 алкільної групи, C_1 - C_4 алкоксильної групи, трифторметильної групи, трифторметоксильної групи, нітрогрупи, ацетильної групи, ацетиламіногрупи і діалкіламіногрупи, або аміногрупи, або гетероциклів оксазолілу, тiazолілу, піра-

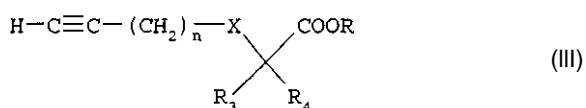
золілу, піролідинілу, піридилу, піримідинілу, метилпіримідинілу або морфолінілу,

у розчиннику, наприклад, в диметилформаміді, переважно у присутності апротонної основи, наприклад, піридину, при кімнатній температурі протягом 1-12 годин з отриманням сполуки формули (VIII)



в якій: R₁, R₂ і Ar зберігають такі ж значення, як у вихідних сполуках;

б) взаємодії сполуки формули VIII з похідним ацетилену формули



в якій:

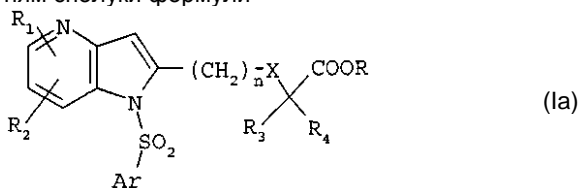
n=1, 2 або 3;

R₃ і R₄ кожен незалежно є атомом водню або C₁-C₄ алкільною групою;

R є C₁-C₃ алкільною групою;

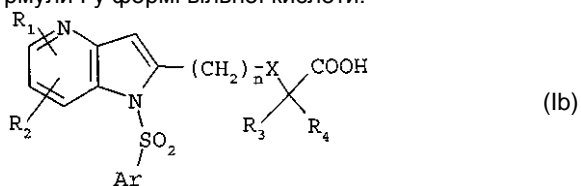
X є одинарним зв'язком або атомом кисню;

в умовах, аналогічних описаним для стадії б) наведеного вище загального способу з отриманням сполуки формули



в якій R₁, R₂, n, X, R₃, R₄, R і Ar зберігають такі ж значення, як у вихідних сполуках;

в) якщо необхідно, гідролізу ефірної функціональної групи сполуки формули Ia, наприклад, шляхом дії неорганічної основи, такої як гідроксид натрію або гідроксид літію, згідно з методиками, які добре відомі фахівцям в даній галузі техніки, з отриманням після обробки кислотою сполуки формули I у формі вільної кислоти:



Сполуки за винаходом у формі солей кислоти формули Ib з неорганічною або органічною основою можуть бути отримані загальноприйнятим шляхом, використовуючи способи, які добре відомі фахівцям в даній галузі техніки, наприклад, шляхом змішування стехіометричних кількостей кислоти і основи в розчиннику, наприклад, у воді або у водно-спиртовій суміші, а потім ліофілізації отриманого розчину.

На деяких із стадій вищеописаних реакцій переважно можливою є заміна традиційних методів нагрівання мікрохвильовим нагріванням з використанням реакторів, пристосованих до даного виду

реакції. В даному випадку фахівцям в даній галузі техніки повинно бути зрозумілим, що час "нагрівання" буде значно зменшуватися порівняно з часом, необхідним для стандартного нагрівання.

Приклади, в яких описано отримання сполук формули (I), дозволяють ясніше зрозуміти винахід.

У даних прикладах, які не обмежують об'єм винаходу, терміном "Підготовчий приклад" позначають Приклади, в яких описано синтез проміжних сполук, а терміном "Приклади" позначено Приклади, в яких описано синтез сполук формули (I) згідно з винаходом. Серед скорочень "мМ" означає мілімоляр, ТГФ означає тетрагідрофуран, ДМФ означає диметилформамід, ДМЕ означає 1,2-диметоксигетан, ДХМ означає дихлорметан і PdCl₂dppf означає дихлор-1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладій (II).

Температури плавлення вимірюють на установці Kofler, або з використанням апарату Mettler, а спектральні значення ядерного магнітного резонансу характеризуються хімічним зсувом, обчисленим відносно ТМС (тетраметилсилану), числом протонів, пов'язаних із сигналом, і формою сигналу (с для синглету, д для дублету, dd для подвійного дублету, т для триплету, к для квінкету, квін. для квінкету і м для мультиплету). Робоча частота і використовуваний розчинник вказані для кожної сполуки. Кімнатна температура складає 20°C±5°C.

Підготовчий приклад I

3-Аміно-6-хлор-2-йодопіридин

23,2г (180,5мМ) 5-Аміно-2-хлорпіридину перемішують в 70мл дихлорметану (ДХМ) і 180мл метанолу, і додають 21,6г (216мМ) карбонату кальцію і 75,3г (226мМ) дихлорйодату бензилтриметиламонію. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин і потім фільтрують для видалення мінеральних солей. Фільтрат розбавляють водою й екстрагують ДХМ. Отриману органічну фазу промивають розчином хлориду натрію і потім насиченим розчином тіосульфату натрію, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Отримують масло, яке очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю циклогексан/етилацетат (80/20 і потім 70/30; об./об.). Таким чином отримують 13,9г очікуваного продукту у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (вихід =30%). Т.пл.=148°C.

Підготовчий приклад II

3-[Ди(бензолсульфоніл)аміно]-6-хлор-2-йодопіридин

Суміш 13,75г (54мМ) сполуки згідно з Підготовчим прикладом I і 27,6мл (216мМ) бензолсульфонілхлориду в 30мл піридину перемішують протягом 60 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім розбавляють водою і екстрагують декілька разів етилацетатом. Органічну фазу промивають N розчином соляної кислоти і потім розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=96%).

Т.пл.=231°C.

Підготовчий приклад III

N-(6-Хлор-2-йодо-3-піридил)бензолсульфонамід

15,46г (29мМ) Сполуки згідно з Підготовчим прикладом II перемішують в 170мл діоксану і додають 77мл водного 3М розчину гідроксиду калію. Реакційну суміш перемішують при слабкому кипінні розчинника із зворотним холодильником протягом 1 години і потім концентрують при зниженому тиску. Отримують тверду речовину бежевого кольору, яку суспендують в 200мл води. Суміш підкислюють до приблизно рН4 шляхом додавання соляної кислоти і потім екстрагують дихлорметаном (ДХМ). Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і потім концентрують при зниженому тиску. Таким чином отримують 10,32г очікуваного продукту у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=91%).

Т.пл.=132°C.

Приклад 1

Метилловий естер 5-хлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-пропанової кислоти

10,32г (26,2мМ) Сполуки згідно з Підготовчим прикладом III, 30мл диметилформаміду, 460мг (0,65мМ) дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію, 250мг (1,3мМ) йодиду міді і 20мл діетиламіну змішують разом. Потім при кімнатній температурі при перемішуванні додають 3,5г (31,25мМ) метил 4-пентиноату, і реакційну суміш перемішують протягом 1 години при слабкому кипінні розчинника із зворотним холодильником. Реакційну суміш потім розбавляють водою й екстрагують декілька разів етилацетатом. Органічну фазу промивають розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Отримане масло коричневого кольору очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю циклогексан/етилацетат (8/2; об./об.). Таким чином отримують 8,02г очікуваного продукту у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід: 81%).

Т.пл.=108-115°C.

Приклад 2

5-Хлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-пропанова кислота

1,5г (4мМ) Естеру, отриманого з Прикладом 1, перемішують в 5мл тетрагідрофурану і додають розчин 332мг (7,9мМ) гідроксиду літію (LiOH·H₂O) в 4мл води. Реакційне середовище перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі і потім підкислюють до рН3 соляною кислотою й екстрагують за допомогою ДХМ. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Отримують масло злегка жовтого кольору, яке кристалізується у вигляді білого твердої речовини (вихід=77%).

Т.пл.=185-187°C.

Підготовчий приклад IV

3-Аміно-2-йодо-6-(трифторметил)піридин

3,85г (12,3мМ) Сульфату срібла додають при перемішуванні і при кімнатній температурі до розчину 2г (12,3мМ) 5-аміно-2-(трифторметил)піридину в 100мл етанолу. Потім додають 3,13г йоду і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Тверду речовину у вигляді суспензії в розчиннику видаляють фільтрацією і фільтрат концентрують при

зниженому тиску. Залишок після випарювання переносять в 200мл дихлорметану і промивають 5% розчином гідроксиду натрію, а потім водою і сушать над сульфатом магнію. Отриманий розчин концентрують при зниженому тиску і таким чином отримують 3,42г очікуваної сполуки у вигляді твердої речовини рожевого кольору (вихід=96%).

Т.пл.=127°C.

Підготовчий приклад V

Метилловий естер 6-(3-аміно-6-хлор-2-піридил)-5-гексинавої кислоти

5г (19,6мМ) Сполуки згідно з Підготовчим прикладом I, 20мл диметилформаміду, 345мг (0,49мМ) дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію, 187мг (0,98мМ) йодиду міді і 10мл діетиламіну змішують разом. Потім при кімнатній температурі при перемішуванні додають 2,97г (23,5мМ) метил 5-гексинаату, і реакційну суміш перемішують протягом 1 години при слабкому кипінні розчинника із зворотним холодильником. Потім реакційну суміш розбавляють водою й екстрагують декілька разів етилацетатом. Органічну фазу промивають розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Отриману масляну сполуку очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю циклогексан/етилацетат (9/1; об./об.). Таким чином 4,15г отримують очікуваного продукту у вигляді масла (вихід: 84%).

¹H ЯМР (300МГц, DMSO) δ: 1,83 (квінт., 2H); 2,47 (т, 2H); 2,54 (т, 2H); 3,60 (с, 3H); 5,63 (с, 2H); 7,10 (с, 2H).

Підготовчий приклад VI

Метилловий естер 6-[3-[(6-бензотіазолілсульфоніл)аміно]-6-хлор-2-піридил]-5-гексинавої кислоти

Отримують розчин 1г (4мМ) сполуки згідно з Підготовчим прикладом V в 10мл піридину і додають 1,1г (4,7мМ) 6-бензотіазолсульфонілхлориду. Суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі і потім розбавляють водою й екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають двічі N розчином соляної кислоти і потім водою, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Залишкове масло очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю циклогексан/етилацетат (7/3; об./об.). Таким чином отримують 1,07г очікуваної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=60%).

Т.пл.=134°C.

Приклад 3

Метилловий естер 1-(6-бензотіазолілсульфоніл)-5-хлор-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Отримують в мікрохвильовій реакторній трубці суміш 1г (2,22мМ) естеру згідно з Підготовчим прикладом VI в 3мл 1,2-дихлоретану і додають 403мг (2,22мМ) ацетату міді. Суміш нагрівають мікрохвилями при 150°C протягом 30 хвилин і потім охолоджують, розбавляють 6мл дихлорметану і фільтрують через ватманський папір. Фільтрат концентрують при зниженому тиску і сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю циклогексан/етилацетат (8/2; об./об.).

Таким чином отримують 500мг очікуваної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=50%).

Т.пл.=55°C.

Приклад 4

1-(6-Бензотіазолілсульфоніл)-5-хлор-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та вихідну сполуку, отриману згідно з Прикладом 3, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=95%). Т.пл.=178°C.

Підготовчий приклад VII

N-[2-Йод-6-(трифторметил)-3-піридил]бензолсульфонамід

7г (40мМ) Бензолсульфонілхлориду потрохи додають при перемішуванні і при кімнатній температурі до розчину 2,88г (10мМ) сполуки згідно з Підготовчим прикладом IV в 25мл піридину. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин і потім виливають в 300мл охолодженої льодом N соляної кислоти. Отриманий осад відокремлюють фільтрацією і промивають водою на фільтрі, і потім перемішують у колбі з 40мл діоксану та 10мл водного розчину 3М гідроксиду калію при слабкому кипінні розчинника із зворотним холодильником, протягом 2 годин. Цю реакційну суміш охолоджують, розбавляють 300мл води, підкислюють приблизно до pH1,5 концентрованою соляною кислотою і потім екстрагують дихлорметаном. Отриману органічну фазу промивають водою і потім сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Таким чином отримують 3,7г очікуваного продукту у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=89%).

Т.пл.=131°C.

Підготовчий приклад VIII

Метилловий естер 5-[3-аміно-6-хлор-2-піридил]-4-пентинової кислоти,

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу V, та як вихідну речовину - метилловий естер 4-пентинової кислоти, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=77%).

Т.пл.=96-100°C.

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VI, та як вихідні речовини - відповідні сульфонілхлориди, отримують наступні сполуки:

Підготовчий приклад IX

Метилловий естер 6-[3-[(1,3-бензодіоксол-5-ілсульфоніл)аміно]-6-хлор-2-піридил]-5-гексинової кислоти

Тверда речовина коричневого кольору, вихід=91%.

Т.пл.=123°C.

Підготовчий приклад X

Метилловий естер 6-[3-[(2-аміно-5-бензотіазолілсульфоніл)аміно]-6-хлор-2-піридил]-5-гексинової кислоти

Біла тверда речовина, вихід=37%.

Т.пл.=66-72°C.

Підготовчий приклад XI

Метилловий естер 6-[6-хлор-3-[(3,5-диметилфеніл)сульфоніламіно]-2-піридил]-5-гексинової кислоти

Масло оранжевого кольору, вихід=98%.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО) δ: 1,74 (квінт., 2H); 2,30 (с, 6H); 2,40 (т, 2H); 2,42 (т, 2H); 3,61 (с, 3H); 7,28 (с, 1H); 7,33 (с, 2H); 7,45 (д, 1H); 7,70 (д, 2H); 10,07 (с, 1H).

Підготовчий приклад XII

Метилловий естер 6-[6-хлор-3-[(2,5-диметоксифеніл)сульфоніламіно]-2-піридил]-5-гексинової кислоти

Тверда речовина оранжевого кольору, вихід=84%.

Т.пл.=78-82°C.

Підготовчий приклад XIII

Метилловий естер 6-[6-хлор-3-[(1-нафталеніл)сульфоніламіно]-2-піридил]-5-гексинової кислоти

Тверда речовина оранжевого кольору, вихід=98%.

Т.пл.=117°C.

Підготовчий приклад XIV

Метилловий естер 6-[6-хлор-3-[(3,4-дигідро-4-метил-2Н-1,4-бензоксазин-7-іл)сульфоніламіно]-2-піридил]-5-гексинової кислоти

Масло коричневого кольору, вихід=74%.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,75 (квінт., 2H); 2,41 (м, 4H); 2,78 (с, 3H); 3,28 (м, 2H); 3,61 (с, 3H); 4,27 (м, 2H); 6,78 (д, 1H); 6,88 (с, 1H); 6,89 (д, 1H); 7,44 (д, 1H); 7,71 (д, 1H); 9,80 (с, 1H).

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VI, та як вихідні речовини - естер згідно з Підготовчим прикладом VIII та відповідні сульфонілхлориди, отримують наступні сполуки:

Підготовчий приклад XV

Метилловий естер 5-[3-[(5-бензодіоксолілсульфоніл)аміно]-6-хлор-2-піридил]-4-пентинової кислоти

Тверда речовина коричневого кольору, вихід=92%.

Т.пл.=133°C.

Підготовчий приклад XVI

Метилловий естер 5-[3-[(6-бензотіазолілсульфоніл)аміно]-6-хлор-2-піридил]-4-пентинової кислоти

Тверда речовина жовтого кольору, вихід=49%.

Т.пл.=137°C.

Підготовчий приклад XVII

Етиловий естер 2-[[3-(3-аміно-6-хлор-2-піридил)-2-пропініл]окси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу V, та як вихідну речовину - етиловий естер 2-(2-пропінілокси)пропанової кислоти, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=73%).

Т.пл.=70°C.

Підготовчий приклад XVIII N-(6-Хлор-2-йодо-3-піридил)-3-метоксибензолсульфонамід

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VII, та як вихідні речовини - сполуку згідно з Підготовчим прикладом I і 3-метоксибензолсульфонілхлорид, очікуваний про-

дукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=96%).

Т.пл.=154°C.

Підготовчий приклад XIX

Метиловий естер 2-[[3-[3-аміно-6-(трифторметил)-2-піридил]-2-пропініл]окси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу V, та як вихідні речовини - сполуку згідно з Підготовчим прикладом IV і метиловий естер 2-метил-2-(2-пропінілокси)пропанової кислоти, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=56%).

¹H ЯМР (250МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,50 (д, 1H); 7,18 (д, 1H); 6,23 (с, 2H); 4,44 (с, 2H); 3,68 (с, 3H); 1,42 (с, 6H).

Підготовчий приклад XX

Етиловий естер 2-[[3-[3-аміно-6-(трифторметил)-2-піридил]-2-пропініл]окси]пропанової кислоти

Змішують разом 800мг (2,78мМ) сполуки згідно з Підготовчим прикладом IV, 78мг (0,28мМ) трициклогексилфосфіну, 20мл диметилформаміду, 97мг (0,14мМ) дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію, 26мг (0,14мМ) йодиду міді і 8мл трет-бутиламіну. Потім при кімнатній температурі при перемішуванні додають 1,09г (7мМ) етилового естеру 2-(2-пропінілокси)пропанової кислоти і реакційну суміш перемішують протягом 20 годин при 45-50°C. Реакційну суміш потім охолоджують, розбавляють водою й екстрагують декілька разів етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивають розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Отриманий сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю толуол/етилацетат (9/1 і потім 8/2; об./об.). Очікуваний продукт отримують у вигляді масла (вихід: 76%).

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,51 (д, 1H); 7,18 (д, 1H); 6,27 (с, 2H); 4,58 (д, 1H); 4,48 (д, 1H); 4,23 (к, 1H); 4,12 (к, 2H); 1,31 (д, 3H); 1,20 (т, 3H).

Підготовчий приклад XXI

Метиловий естер 5-[3-аміно-6-(трифторметил)-2-піридил]-4-пентинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу V, та як вихідні речовини - сполуку згідно з Підготовчим прикладом IV і метиловий естер 4-пентинової кислоти, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини кольору охри (вихід=81%).

Т.пл.=90°C.

Підготовчий приклад XXII

Метиловий естер 6-[3-аміно-6-(трифторметил)-2-піридил]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу XXI, та як вихідну сполуку - метиловий естер 5-гексинової кислоти, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=94%).

Т.пл.=49°C.

Підготовчий приклад XXIII

Метиловий естер 6-(3-аміно-6-хлор-2-піридил)-6-гептинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу V, та як вихідну сполуку - метиловий естер 6-гептинової кислоти, очікуваний продукт отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=85%).

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,09 (с, 2H); 5,60 (с, 2H); 3,60 (с, 3H); 2,50 (м, 2H); 2,37 (т, 2H); 1,63 (м, 4H).

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VII, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом I і придатні сульфонілхлориди, отримують наступні арил- або гетероарилсульфонаміди:

Підготовчий приклад XXIV

N-(6-Хлор-2-йод-3-піридил)-4-етилбензолсульфонамід

Тверда речовина жовтого кольору, вихід=88%.

Т.пл.=141°C.

Підготовчий приклад XXV

N-(6-Хлор-2-йод-3-піридил)-4-метоксибензолсульфонамід

Тверда речовина коричневого кольору, вихід=98%.

Т.пл.=93°C.

Підготовчий приклад XXVI

N-(6-Хлор-2-йод-3-піридил)-2,3-дихлорбензолсульфонамід

Тверда речовина бежевого кольору, вихід=99%.

Т.пл.>260°C.

Підготовчий приклад XXVII

N-(6-Хлор-2-йод-3-піридил)-4-(1-метилетил)бензолсульфонамід

Тверда речовина жовтого кольору, вихід=93%.

Т.пл.=132°C.

Підготовчий приклад XXVIII

N-(6-Хлор-2-йод-3-піридил)-1-нафталінсульфонамід

Тверда речовина білого кольору, вихід=54%.

Т.пл.=135°C.

Підготовчий приклад XXIX

N-(6-Хлор-2-йод-3-піридил)-8-хінолінсульфонамід

Тверда речовина рожевого кольору, вихід=14%.

Т.пл.=199°C.

Підготовчий приклад XXX

N-(6-Хлор-2-йод-3-піридил)-2,5-диметоксибензолсульфонамід

Тверда речовина бежевого кольору, вихід=99%.

Т.пл.=147°C.

Підготовчий приклад XXXI

N-(6-Хлор-2-йод-3-піридил)-1,3-бензодіоксол-5-сульфонамід

Тверда речовина білого кольору, вихід=95%.

Т.пл.=187°C.

Підготовчий приклад XXXII

N-(6-Хлор-2-йод-3-піридил)-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-сульфонамід

Тверда речовина жовтого кольору, вихід=94%.

Т.пл.=122°C.

Підготовчий приклад XXXIII

N-(6-Хлор-2-йод-3-піридил)-2,3-дигідро-5-бензофурансульфонамід

Тверда речовина білого кольору, вихід=94%.

Т.пл.=187°C.

Підготовчий приклад XXXIV

N-(6-Хлор-2-йод-3-піридил)-3,5-диметилбензолсульфонамід

Тверда речовина бежевого кольору, вихід=99%.

Т.пл.=138°C.

Підготовчий приклад XXXV

N-(6-Хлор-2-йод-3-піридил)-3,4-дигідро-4-метил-2Н-1,4-бензоксазин-7-сульфонамід

Тверда речовина білого кольору, вихід=99%.

Т.пл.=139°C.

Підготовчий приклад XXXVI

N-(2-Бром-6-метил-3-піридил)бензолсульфонамід

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VII, та як вихідну сполуку - 3-аміно-2-бром-6-метилпіридин, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=95%).

¹H ЯМР (250МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,05 (с, 1H); 7,70 (м, 3H); 7,61 (д, 2H); 7,47 (д, 1H); 7,25 (д, 1H); 2,39 (с, 3H).

Підготовчий приклад XXXVII

3-Аміно-2-бром-6-метоксипіридин

Отримують суміш 1,83г (14,7мМ) 5-аміно-2-метоксипіридину і 1,21г (14,7мМ) ацетату натрію в 12мл оцтової кислоти і обережно при перемішуванні додають 0,75мл (14,7мМ) бром, підтримуючи кімнатну температуру. Реакційну суміш залишають перемішуватися протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, і потім додають 200мл насиченого розчину тіосульфату натрію. Отриману водну фазу екстрагують двічі етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Отримують 3г очікуваної сполуки у вигляді твердої речовини фіолетового кольору (кількісний вихід).

¹H ЯМР (250МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,18 (д, 1H); 6,64 (д, 1H); 4,91 (с, 2H); 3,71 (с, 3H).

Підготовчий приклад XXXVIII

(2-Бromo-6-метокси-3-піридил)бензолсульфонамід

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VII, та як вихідну сполуку - 3-аміно-2-бromo-6-метоксипіридин, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=50%).

¹H ЯМР (250МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,92 (с, 1H); 7,67 (м, 3H); 7,57 (м, 2H); 7,45 (д, 1H); 6,84 (д, 1H); 3,80 (с, 3H).

Підготовчий приклад XXXIX

3-Аміно-2-йод-6-метоксипіридин

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу IV, та як вихідну сполуку - 5-аміно-2-метоксипіридин, очікуваний продукт отримують у вигляді масла коричневого кольору (вихід=6%).

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,08 (д, 1H); 6,62 (д, 1H); 4,81 (с, 2H); 3,71 (с, 3H).

Підготовчий приклад XL

(2-Йод-6-метокси-3-піридил)бензолсульфонамід

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VII, та як вихідну сполуку - 3-аміно-2-йод-6-метоксипіридин, отримують очікуваний продукт у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=91%).

¹H ЯМР (250МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,84 (с, 1H); 7,65 (м, 5H); 7,17 (д, 1H); 6,77 (д, 1H); 3,79 (с, 3H).

Підготовчий приклад XLI

N-(2-Бром-6-метил-3-піридил)-6-бензотіазолсульфонамід

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VII, та як вихідні сполуки - 3-аміно-2-бром-6-метилпіридин і 6-бензотіазолсульфонілхлорид, отримують очікуваний продукт у вигляді пасти бежевого кольору (вихід=35%).

¹H ЯМР (250МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,20 (с, 1H); 9,63 (с, 1H); 8,61 (д, 1H); 8,25 (д, 1H); 7,85 (дд, 1H); 7,49 (д, 1H); 7,26 (д, 1H); 2,39 (с, 3H).

Підготовчий приклад XLII

N-(6-Хлор-2-йод-3-піридил)-3-піридинсульфонамід

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу XVIII, та як вихідну сполуку - 3-піридинсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді пастоподібної сполуки, яку використовують без подальшого очищення для одержання сполуки згідно з Прикладом 252.

Підготовчий приклад XLIII

N-(6-Хлор-2-йод-3-піридил)-6-хінолінсульфонамід

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу XVIII, та як вихідну сполуку - 6-хінолінсульфонілхлорид, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=99%).

Т.пл.>250°C.

Підготовчий приклад XLIV

N-(2-Йод-6-хлор-3-піридил)-6-бензотіазолсульфонамід

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 50, та як вихідні сполуки - 3-аміно-2-йод-6-хлорпіридин і 6-бензотіазолсульфонілхлорид, отримують очікуваний продукт у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (вихід=33%). Т.пл.=191°C.

Підготовчий приклад XLV

Метилловий естер 5-(трифторметил)-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідну сполуку - метилловий естер згідно з Підготовчим прикладом XXII, отримують очікуваний продукт у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=66%).

Т.пл.=137°C.

Підготовчий приклад XLVI

Метилловий естер 6-[6-хлор-3-[[4-фтор-3-нітрофеніл]сульфоніл]аміно]-2-піридил]-5-гексенової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VI, та як вихідну сполуку - 4-фтор-3-нітробензолсульфонілхлорид, отримують очікуваний продукт у вигляді масла жовтого кольору (вихід=31%).

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ : 10,63 (с, 1H); 8,41 (дд, 1H); 8,06 (м, 1H); 7,75 (м, 2H); 7,46 (д, 1H); 3,61 (с, 3H); 2,39 (м, 4H); 1,72 (квінт., 2H).

Підготовчий приклад XLVII

Метилловий естер 6-[3-[(2,1,3-бензотіадиазол-4-іл)сульфоніл]аміно]-6-хлор-2-піридил]-5-гексинової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VI, та як вихідну сполуку - 2,1,3-бензотіадиазол-4-сульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=64%).

^1H ЯМР (250МГц, DMSO-d_6) δ : 10,36 (с, 1H); 8,40 (д, 1H); 8,18 (д, 1H); 7,84 (м, 2H); 7,48 (д, 1H); 3,62 (с, 3H); 2,26 (т, 2H); 2,01 (т, 2H); 1,47 (квінт., 2H).

Приклад 5

Етиловий естер 2-[[5-хлор-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[3,2-b]пірид-2-іл]-метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - етиловий естер 2-(2-пропінілокси)пропанової кислоти, очікувану сполуку отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=62%).

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ : 1,18 (т, 3H); 1,31 (д, 3H); 4,12 (к, 2H); 4,24 (к, 1H); 4,92 (д, 1H); 5,05 (д, 1H); 6,95 (с, 1H); 7,43 (д, 1H); 7,60 (т, 2H); 7,74 (т, 1H); 8,02 (д, 2H); 8,42 (д, 1H).

Приклад 6

2-[[5-Хлор-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[3,2-b]пірид-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 5, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=57%).

Т.пл.=153-155°C.

Приклад 7

Метилловий естер 2-[[5-хлор-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[3,2-b]пірид-2-іл]-метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - метилловий естер 2-метил-2-(2-пропінілокси)пропанової кислоти, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=20%). Т.пл.=84-87°C.

Приклад 8

2-[[5-Хлор-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[3,2-b]пірид-2-іл]-метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 7, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=57%).

Т.пл.=183-185°C.

Приклад 9

Метилловий естер 5-хлор-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - метилловий естер 5-гексинової кислоти, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=38%).

Т.пл.=85-90°C.

Приклад 10

5-Хлор-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 9, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=38%).

Т.пл.=160-164°C.

Приклад 11

Метилловий естер 3-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]пірид-2-іл)-2,2-диметилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - метилловий естер 2,2-диметил-4-пентинової кислоти, очікувану сполуку отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=82%).

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ : 1,22 (с, 6H); 3,41 (с, 2H); 3,62 (с, 3H); 6,58 (с, 1H); 7,40 (д, 1H); 7,59 (т, 2H); 7,72 (т, 1H); 7,82 (д, 2H); 8,42 (д, 1H).

Приклад 12

3-(1-Бензолсульфоніл-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]пірид-2-іл)-2,2-диметилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 11, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=18%).

Т.пл.=208-211°C.

Приклад 13

Етиловий естер 2-[[1-(фенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1H-піроло[3,2-b]пірид-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом VII та етиловий естер 2-(2-пропінілокси)пропанової кислоти, очікувану сполуку отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=63%).

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ : 1,17 (т, 3H); 1,31 (д, 3H); 4,11 (к, 2H); 4,23 (к, 1H); 4,97 (д, 1H); 5,10 (д, 1H); 7,12 (с, 1H); 7,61 (т, 2H); 7,75 (т, 1H); 7,80 (д, 1H); 8,06 (д, 2H); 8,63 (д, 1H).

Приклад 14

2-[[1-(Фенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1H-піроло[3,2-b]пірид-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 13, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=56%).

Т.пл.=53-57°C.

Приклад 15

Метилловий естер 2-[[1-(фенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1H-піроло[3,2-b]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 13, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом VII і метилловий естер 2-метил-2-(2-пропінілокси)пропанової кислоти, очікувану сполуку отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=30%).

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ: 1,44 (с, 6H); 3,65 (с, 3H); 4,93 (с, 2H); 7,10 (с, 1H); 7,63 (т, 2H); 7,76 (т, 1H); 7,83 (д, 1H); 8,05 (д, 2H); 8,64 (д, 1H).

Приклад 16

2-[[1-(Фенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1H-піроло[3,2-b]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 15, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=45%). Т.пл.=122-125°C.

Приклад 17

Метилловий естер 1-(фенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 13, та як вихідну сполуку - метилловий естер 4-пентинової кислоти, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=91%).

Т.пл.=119°C.

Приклад 18 1-(Фенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 17, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=53%).

Т.пл.=180°C.

Приклад 19

1-(Фенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота, метиловий естер

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 13, та як вихідну сполуку - метиловий естер 5-гексинової кислоти, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=88%).

Т.пл.=95°C.

Приклад 20 1-(Фенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 19, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=58%).

Т.пл.=168°C.

Приклад 21

Метилловий естер 1-[(2-аміно-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом X, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=63%).

Т.пл.=85-90°C.

Приклад 22

1-[(2-Аміно-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку,

отриману згідно з Прикладом 21, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=82%).

Т.пл.>250°C.

Приклад 23

Метилловий естер 1-(1,3-бензодіоксол-5-ілсульфоніл)-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом IX, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=74%).

Т.пл.=120°C.

Приклад 24

1-(1,3-Бензодіоксол-5-ілсульфоніл)-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 23, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=95%).

Т.пл.=160°C.

Приклад 25

Метилловий естер 5-хлор-1-[(3,5-диметилфеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XI, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=99%).

Т.пл.=138°C.

Приклад 26

5-Хлор-1-[(3,5-диметилфеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 25, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=88%).

Т.пл.=200°C.

Приклад 27

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2,5-диметоксифеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XII, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=94%).

Т.пл.=102°C.

Приклад 28

5-Хлор-1-[(2,5-диметоксифеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 27, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=95%).

Т.пл.=227-231°C.

Приклад 29

Метилловий естер 5-хлор-1-(1-нафталенілсульфоніл)-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XIII, отримують очікувану сполуку у вигляді масла жовтого кольору (вихід=86%).

¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ: 1,83 (квінт., 2H); 2,34 (т, 2H); 2,88 (т, 2H); 3,52 (с, 3H); 6,83 (с, 1H); 7,39 (д, 1H); 7,71 (м, 4H); 8,14 (м, 1H); 8,30 (м, 1H); 8,37 (м, 2H).

Приклад 30

5-Хлор-1-(1-нафталенілсульфоніл)-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 29, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=96%).

Т.пл.=202-206°C.

Приклад 31

Метилловий естер 5-хлор-1-[(3,4-дигідро-4-метил-2H-1,4-бензоксазин-7-іл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XIV, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=78%).

Т.пл.=106-110°C.

Приклад 32

5-Хлор-1-[(3,4-дигідро-4-метил-2H-1,4-бензоксазин-7-іл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 31, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=180-183°C.

Приклад 33

Метилловий естер 1-(1,3-бензодіоксол-5-ілсульфоніл)-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XV, очікувану сполуку отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=76%).

¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ: 2,84 (т, 2H); 3,31 (т, 2H); 3,47 (т, 2H); 3,62 (с, 3H); 6,16 (с, 2H); 6,72 (с, 1H); 7,09 (д, 1H); 7,37 (д, 1H); 7,38 (с, 1H); 7,51 (дд, 1H); 8,40 (с, 1H).

Приклад 34

1-(1,3-Бензодіоксол-5-ілсульфоніл)-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 33, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=186°C.

Приклад 35

Метилловий естер 1-(6-бензотіазолілсульфоніл)-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XVI, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=57%).

Т.пл.=146°C.

Приклад 36

1-(6-Бензотіазолілсульфоніл)-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - сполуку, отриману згідно з Прикладом 35, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=90%).

Т.пл.=248°C.

Приклад 37

Натрієва сіль 5-хлор-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-пропанової кислоти

1,46г (4мМ) Кислоти, отриманої згідно з Прикладом 2, перемішують в 12мл тетрагідрофурану і додають 8мл (4мМ) 0,5N розчину гідроксиду натрію у воді. Реакційне середовище перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі і потім концентрують при зниженому тиску. Маслянистий залишок розтирають з метанолом і утворений білий осад відокремлюють фільтрацією та сушать у вакуумі. Очікувану сіль отримують у вигляді порошкоподібної твердої речовини білого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=200°C.

Приклад 38

Етиловий естер 2-[[1-(2,1,3-бензотіадіазол-5-ілсульфоніл)-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VI, та як вихідні сполуки - естер згідно з Підготовчим прикладом XVII і 1,2,3-бензотіадіазол-5-сульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (вихід=46%).

Т.пл.=77-79°C.

Приклад 39

2-[[1-(2,1,3-Бензотіадіазол-5-ілсульфоніл)-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 38, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=16%).

Т.пл.=192-194°C.

Приклад 40

Етиловий естер 2-[[5-хлор-1-(2-метил-7-бензотіазоліл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VI, та як вихідні сполуки - естер згідно з Підготовчим прикладом XVII і 2-метил-7-бензотіазолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=50%).

¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ: 8,32 (д, 1H); 8,27 (д, 1H); 7,94 (д, 1H); 7,67 (т, 1H); 7,43 (д, 1H); 7,00 (с, 1H); 5,02 (д, 1H); 4,88 (д, 1H); 4,13 (к, 1H); 4,07 (к, 2H); 2,85 (с, 3H); 1,15 (м, 6H).

Приклад 41

2-[[5-Хлор-1-[(2-метил-7-бензотіазоліл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]пірид-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 40, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=28%).

Т.пл.=203-205°C.

Приклад 42

Метилловий естер 2-[[5-хлор-1-[(3-метоксибензил)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XVIII і метилловий естер 2-метил-2-(2-пропінілокси)пропанової кислоти, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=33%).

Т.пл.=153°C.

Приклад 43

2-[[5-Хлор-1-[(3-метоксибензил)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Готують розчин 186мг (0,41мМ) естеру, отриманого згідно з Прикладом 42, в 7,5мл оцтової кислоти і при перемішуванні та при кімнатній температурі додають 0,75мл концентрованої соляної кислоти. Реакційну суміш підтримують при слабкому кипінні із зворотним холодильником протягом 18 годин і потім концентрують при зниженому тиску. Залишок після випарювання переносять у воді й екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (градієнт від 99/1 до 90/10, об./об.). Таким чином отримують цільову кислоту у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=70%).

Т.пл.=130°C.

Приклад 44

Етиловий естер 2-[[1-[(2-ацетиламіно-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-піроло[3,2-*b*]пірид-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VI, та як вихідні сполуки - естер згідно з Підготовчим прикладом XVII та 2-ацетиламіно-6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=25%).

Т.пл.=100-102°C.

Приклад 45

2-[[1-[(2-Ацетиламіно-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-піроло[3,2-*b*]пірид-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 43, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 44, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=25%).

Т.пл.=257-260°C.

Приклад 46

Етиловий естер 2-[[1-[(2-аміно-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-піроло[3,2-*b*]пірид-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VI, та як вихідні сполуки - естер згідно з Підготовчим прикладом XVII та 2-аміно-6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=25%).

Т.пл.=86-88°C.

Приклад 47

2-[[1-[(2-Аміно-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-піроло[3,2-*b*]пірид-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 43, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 46, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=65%).

Т.пл.=218-220°C.

Приклад 48

Метилловий естер 2-[[1-(6-бензотіазолілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1Н-піроло[3,2-*b*]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VI, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XIX і 6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=13%).

Т.пл.=124-127°C.

Приклад 49

2-[[1-(6-Бензотіазолілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1Н-піроло[3,2-*b*]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 48, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=16%).

Т.пл.=180-182°C.

Приклад 50

Етиловий естер 2-[[1-(6-бензотіазолілсульфоніл)-5-хлор-1Н-піроло[3,2-*b*]пірид-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Готують розчин 350мг (1,24мМ) естеру згідно з Підготовчим прикладом XVII в 8мл піридину і при 0°C при перемішуванні додають 550мг (2,35мМ) 6-бензотіазолсульфонілхлориду. Реакційне середовище перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин і потім розбавляють етилацетатом. Цю органічну фазу промивають 2N розчином соляної кислоти і потім водою, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Отримане масло переносять в 10мл ТГФ і поступово до цього розчину, охолодженого до 0°C, додають 2,6мл (2,6мМ) тетрабутиламонійфториду у вигляді 1М розчину в ТГФ. Реакційну суміш перемішують протягом 24 годин при 4°C, і потім розчиняють в ДХМ. Отриману органічну фазу промивають N розчином соляної кислоти і потім водою, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю толу-

ол/етилацетат (95/5 і потім 9/1; об./об.). Таким чином отримують цільовий продукт у вигляді масла жовтого кольору (вихід=31%).

¹H ЯМР (250МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,68 (с, 1H); 9,11 (д, 1H); 8,50 (д, 1H); 8,23 (д, 1H); 8,10 (дд, 1H); 7,43 (д, 1H); 6,96 (с, 1H); 5,08 (д, 1H); 4,96 (д, 1H); 4,25 (к, 1H); 4,12 (к, 2H); 1,28 (д, 3H); 1,19 (т, 3H).

Приклад 51

2-[[1-(6-Бензотіазолілсульфоніл)-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]пірид-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 50, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=40%).

Т.пл.=179°C.

Приклад 52

Етиловий естер 2-[[1-(6-бензотіазолілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1H-піроло[3,2-b]пірид-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Готують розчин 140мг (0,443мМ) сполуки згідно з Підготовчим прикладом XX в 2мл піридину і додають 228мг (0,98мМ) 6-бензотіазолсульфонілхлориду. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 48 годин і потім розбавляють етилацетатом. Отриману органічну фазу промивають послідовно водою, N соляною кислотою, знову водою, розчином бікарбонату натрію і нарешті розчином хлориду натрію. Після висушування над сульфатом магнію і концентрування отримують 242мг етилового естеру 2-[[3-[3-(6-бензотіазолілсульфоніламіно)-6-(трифторметил)-2-піридил]-2-пропініл]окси]пропанової кислоти, який переносять в 5мл ДХМ в реакторній трубці, адаптованій до нагрівання мікрохвилями. Додають 100мг (0,5мМ) моногідрату ацетаміду і цю суміш нагрівають при 150°C протягом 15 хвилин. Реакційне середовище охолоджують, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Після очищення хроматографією на колонці з діоксидом кремнію з елюванням сумішшю толуол/етилацетат (9/1; об./об.), очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=42%).

Т.пл.=96°C.

Приклад 53

2-[[1-(6-Бензотіазолілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1H-піроло[3,2-b]пірид-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 52, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=50%).

Т.пл.=124°C.

Приклад 54

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2,5-диметоксифеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 52, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом VIII і 2,5-диметоксибензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=77%).

Т.пл.=127°C.

Приклад 55

5-Хлор-1-[(2,5-диметоксифеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 54, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=71%).

Т.пл.=204-209°C.

Приклад 56

Метилловий естер 1-[(2-аміно-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 52, та як вихідні сполуки - естер згідно з Підготовчим прикладом VIII і 2-аміно-6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=38%).

Т.пл.=205-215°C.

Приклад 57

1-[(2-Аміно-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 56, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=57%).

Т.пл.>260°C.

Приклад 58

Метилловий естер 5-хлор-1-[(3,5-диметилфеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 52, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом VIII і 3,5-диметилбензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=86%).

Т.пл.=182-185°C.

Приклад 59

5-Хлор-1-[(3,5-диметилфеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 58, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=99%).

Т.пл.=181-186°C.

Приклад 60

Метилловий естер 5-хлор-1-[(3,4-дигідро-4-метил-2H-1,4-бензоксазин-7-іл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 52, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом VIII і 3,4-дигідро-4-метил-2H-1,4-бензоксазин-7-сульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=87%).

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,43 (д, 1H); 7,37 (д, 1H); 7,07 (дд, 1H); 6,94 (д, 1H); 6,81 (д, 1H); 6,69 (с, 1H); 4,25 (м, 2H); 3,62 (с, 3H); 3,26 (м, 4H); 2,86 (м, 2H); 2,82 (с, 3H).

Приклад 61

5-Хлор-1-[(3,4-дигідро-4-метил-2Н-1,4-бензоксазин-7-іл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 60, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=175-185°C.

Приклад 62

Метилловий естер 5-хлор-1-(8-хінолілсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 52, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом VIII і 8-хінолінсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=59%).

Т.пл.=120°C.

Приклад 63

5-Хлор-1-(8-хінолілсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 62, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=183°C.

Приклад 64

Метилловий естер 5-хлор-1-(1-нафталенілсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 52, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом VIII і 1-нафталінсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=66%).

¹H ЯМР (250МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8,34 (м, 3H); 8,15 (м, 1H); 7,69 (м, 4H); 7,39 (д, 1H); 6,81 (с, 1H); 3,56 (с, 3H); 3,12 (т, 2H); 2,74 (т, 2H).

Приклад 65

5-Хлор-1-(1-нафталенілсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 64, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=86%).

Т.пл.=93°C.

Приклад 66

Метилловий естер 1-[(1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 52, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом VIII і 1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-сульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=93%).

Т.пл.=66°C.

Приклад 67

1-[(1-Ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 66, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=37%).

Т.пл.=216°C

Приклад 68

Метилловий естер 5-хлор-1-[3-(трифторметокси)фенілсульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 52, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом VIII і 3-(трифторметокси)бензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (вихід=71%).

Т.пл.=102°C.

Приклад 69

5-Хлор-1-[3-(трифторметокси)фенілсульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 68, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=9%).

Т.пл.=146°C.

Приклад 70

Метилловий естер 1-[(3,5-диметилфеніл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 52, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XXI і 3,5-диметилбензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=51%).

¹H ЯМР (250МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8,60 (д, 1H); 7,79 (д, 1H); 7,57 (с, 2H); 7,39 (с, 1H); 6,90 (с, 1H); 3,63 (с, 3H); 3,33 (т, 2H); 2,87 (т, 2H); 2,31 (с, 6H).

Приклад 71

1-[(3,5-Диметилфеніл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 70, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=91%).

Т.пл.=185-189°C.

Приклад 72

Метилловий естер 1-(8-хінолілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 52, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XXI і 8-хінолінсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=51%).

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,72 (м, 2H); 8,45 (м, 3H); 7,88 (т, 1H); 7,72 (д, 1H); 7,62 (дд, 1H); 6,76 (с, 1H); 3,60 (с, 3H); 3,54 (т, 2H); 2,88 (т, 2H).

Приклад 73

1-(8-Хінолілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 72, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=56%).

Т.пл.=216-217°C.

Приклад 74

Метиловий естер 1-(1-нафталенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 52, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XXI і 1-нафталінсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=63%).

¹H ЯМР (250МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,56 (д, 1H); 8,36 (м, 2H); 8,17 (м, 1H); 7,72 (м, 5H); 6,98 (с, 1H); 3,56 (с, 3H); 3,15 (т, 2H); 2,77 (т, 2H).

Приклад 75

1-(1-Нафталенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 74, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=42%).

Т.пл.=116-117°C.

Приклад 76

Метиловий естер 5-хлор-1-(8-хінолілсульфоніл)-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 52, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом V і 8-хінолінсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=25%).

Т.пл.=64°C.

Приклад 77

5-Хлор-1-(8-хінолілсульфоніл)-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 76, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=99%).

Т.пл.=186-189°C.

Приклад 78

Метиловий естер 5-хлор-1-[(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-сульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=95%).

¹H ЯМР (250МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,43 (д, 1H); 8,09 (д, 1H); 7,83 (дд, 1H); 7,60 (д, 1H); 7,38 (д, 1H);

6,77 (с, 1H); 3,59 (с, 3H); 3,07 (т, 2H); 2,45 (т, 2H); 1,97 (м, 2H).

Приклад 79

5-Хлор-1-[(2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 78, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=78%).

Т.пл.=216°C.

Приклад 80

Метиловий естер 5-хлор-1-[(2-метил-5-бензотіазоліл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 2-метил-5-бензотіазолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=79%).

Т.пл.=114°C.

Приклад 81

5-Хлор-1-[(2-метил-5-бензотіазоліл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 80, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=173°C.

Приклад 82

Метиловий естер 5-хлор-1-[(2-метил-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 2-метил-6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=69%).

Т.пл.=117°C.

Приклад 83

5-Хлор-1-[(2-метил-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 82, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=99%).

Т.пл.=184°C.

Приклад 84

Метиловий естер 5-хлор-1-[(2-метил-7-бензотіазоліл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VI, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом V і 2-метил-7-бензотіазолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=48%).

Т.пл.=138°C.

Приклад 85

5-Хлор-1-[(2-метил-7-бензотіазоліл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 84, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=90%).

Т.пл.=225°C.

Приклад 86

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2,3-дигідро-5-бензофурил)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 2,3-дигідро-5-бензофурансульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=82%).

Т.пл.=201°C.

Приклад 87

5-Хлор-1-[(2,3-дигідро-5-бензофурил)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 86, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=225°C.

Приклад 88

Метилловий естер 5-хлор-1-[(3,5-дихлорфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 3,5-дихлорбензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=66%).

Т.пл.=112-114°C.

Приклад 89

5-Хлор-1-[(3,5-дихлорфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 88, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=28%).

Т.пл.=164-165°C

Приклад 90

Метилловий естер 1-[(2-ацетиламіно-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 2-ацетиламіно-6-бензотіазолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=35%).

Т.пл.=274°C.

Приклад 91

1-[(2-Ацетиламіно-6-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 90, очікувану сполуку

отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=87%).

Т.пл.=270°C.

Приклад 92

Метилловий естер 1-[(2-аміно-6-бензоксазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 2-аміно-6-бензоксазолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=35%).

Т.пл.=241°C.

Приклад 93

1-[(2-Аміно-6-бензоксазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 92, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=96%).

Т.пл.=273°C.

Приклад 94

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2-фторбензолсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 2-фторбензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=87%).

Т.пл.=83°C.

Приклад 95

5-Хлор-1-[(2-фторфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 94, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=92%).

Т.пл.=176°C.

Приклад 96

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2-(трифторметил)феніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VI, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом V і 2-(трифторметил)-бензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=39%).

Т.пл.=127°C.

Приклад 97

5-Хлор-1-[(2-(трифторметил)феніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 96, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=89%).

Т.пл.=171°C.

Приклад 98

Метилловий естер 1-[(1,1'-біфеніл)-3-ісульфоніл]-5-хлор-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VI, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом V і [1,1'-біфеніл]-3-сульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=68%).

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,49 (д, 1H); 8,03 (м, 2H); 7,78 (д, 1H); 7,66 (м, 3H); 7,47 (м, 3H); 7,39 (д, 1H); 6,79 (с, 1H); 3,55 (с, 3H); 3,11 (т, 2H); 2,44 (т, 2H); 2,01 (м, 2H).

Приклад 99

1-[(1,1'-Біфеніл)-3-ілсульфоніл]-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 98, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=23%).

Т.пл.=147-149°C.

Приклад 100

Метилловий естер 5-хлор-1-[(4-фторфеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VI, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом V і 4-фторбензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=29%).

Т.пл.=119°C.

Приклад 101

5-Хлор-1-[(4-фторфеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 100, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=66%).

Т.пл.=180°C.

Приклад 102

Метилловий естер 5-хлор-1-[(3-фторфеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 3-фторбензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=76%).

Т.пл.=104°C.

Приклад 103

5-Хлор-1-[(3-фторфеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 102, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=75%).

Т.пл.=163°C.

Приклад 104

Метилловий естер 1-[(1-ацетил-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)сульфоніл]-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 1-ацетил-2,3-дигідро-1H-індол-5-сульфонілхлорид, очікувану

сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=91%).

Т.пл.=123°C.

Приклад 105

1-[(1-Ацетил-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)сульфоніл]-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 104, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=54%).

Т.пл.=226°C.

Приклад 106

Метилловий естер 5-хлор-1-[(6-хлорімідазо[2,1-b]тіазол-5-іл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 6-хлорімідазо[2,1-b]тіазол-5-сульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=70%).

¹H ЯМР (250МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,55 (с, 1H); 8,43 (д, 1H); 7,95 (м, 5H); 7,39 (д, 1H); 6,78 (с, 1H); 3,58 (с, 3H); 3,07 (т, 2H); 2,44 (т, 2H); 1,97 (м, 2H).

Приклад 107

5-Хлор-1-[(6-хлорімідазо[2,1-b]тіазол-5-іл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 106, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=99%).

Т.пл.=186°C.

Приклад 108

Метилловий естер 5-хлор-1-[[4-(1H-піразол-1-іл)феніл]сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VI, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом V і 4-(1H-піразол-1-іл)-бензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=10%).

Т.пл.=122-124°C.

Приклад 109

5-Хлор-1-[[4-(1H-піразол-1-іл)феніл]сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 108, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=58%).

Т.пл.=196-207°C.

Приклад 110

Метилловий естер 5-хлор-1-[[3-(трифторметил)феніл]сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VI, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом V і 3-(трифторметил)-бензолсульфонілхлорид, очікувану

ну сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=11%).

Т.пл.=97°C.

Приклад 111

5-Хлор-1-[[3-(трифторметил)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 110, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=41%).

Т.пл.=188°C.

Приклад 112

Метилловий естер 5-хлор-1-[[4-(трифторметил)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VI, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом V і 4-(трифторметил)бензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=27%).

Т.пл.=99°C.

Приклад 113

5-Хлор-1-[[4-(трифторметил)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 112, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=27%).

Т.пл.=185°C.

Приклад 114

Метилловий естер 5-хлор-1-[[4-(5-оксазоліл)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 4-(5-оксазоліл)бензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=50%).

¹H ЯМР (250МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8,55 (с, 1H); 8,43 (д, 1H); 7,95 (м, 5H); 7,39 (д, 1H); 6,78 (с, 1H); 3,58 (с, 3H); 3,07 (т, 2H); 2,44 (т, 2H); 1,97 (м, 2H).

Приклад 115

5-Хлор-1-[[4-(5-оксазоліл)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 114, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=27%).

Т.пл.=169-176°C.

Приклад 116

Метилловий естер 1-[[3,5-біс(трифторметил)феніл]сульфоніл]-5-хлор-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 3,5-біс(трифторметил)бензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=62%).

Т.пл.=134-144°C.

Приклад 117

1-[[3,5-Біс(трифторметил)феніл]сульфоніл]-5-хлор-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 116, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=6%).

Т.пл.=155-164°C.

Приклад 118

Метилловий естер 5-хлор-1-[[4-хлор-3-метилфеніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 4-хлор-3-метилбензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=78%).

Т.пл.=111-114°C

Приклад 119

5-Хлор-1-[[4-хлор-3-метилфеніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 118, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=42%).

Т.пл.=175-183°C.

Приклад 120

Метилловий естер 1-[[1,1'-біфеніл]-4-ілсульфоніл]-5-хлор-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - [1,1'-біфеніл]-4-сульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=85%).

Т.пл.=122-124°C.

Приклад 121 1-[[1,1'-Біфеніл]-4-ілсульфоніл]-5-хлор-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 120, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=55%).

Т.пл.=186-190°C.

Приклад 122

Метилловий естер 5-хлор-1-[[3,4-дифторфеніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 3,4-дифторбензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=61%).

Т.пл.=96-98°C.

Приклад 123

5-Хлор-1-[[3,4-дифторфеніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 122, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=59%).

Т.пл.=180-190°C.

Приклад 124

Метилловий естер 5-хлор-1-[3-(трифторметокси)фенілсульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 3-(трифторметокси)бензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді масла коричневого кольору (вихід=84%).

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 8,44 (д, 1H); 7,89 (м, 2H); 7,77 (м, 2H); 7,39 (д, 1H); 6,80 (с, 1H); 3,58 (с, 3H); 3,06 (т, 2H); 2,44 (т, 2H); 1,96 (квінт., 2H).

Приклад 125

5-Хлор-1-[3-(трифторметокси)фенілсульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 124, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=37%).

Т.пл.=176°C.

Приклад 126

Метилловий естер 1-(1,2,3-бензотіадіазол-5-ілсульфоніл)-5-хлор-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VI, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом V і 1,2,3-бензотіадіазол-5-сульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=9%).

Т.пл.=219°C.

Приклад 127

1-(1,2,3-Бензотіадіазол-5-ілсульфоніл)-5-хлор-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 126, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=58%).

Т.пл.=227°C.

Приклад 128

Метилловий естер 5-хлор-1-[4-(трифторметокси)фенілсульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 4-(трифторметокси)бензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=52%).

Т.пл.=109°C.

Приклад 129

5-Хлор-1-[4-(трифторметокси)фенілсульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 128, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=88%).

Т.пл.=168°C.

Приклад 130

Метилловий естер 5-хлор-1-[(3-хлорфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 3-хлорбензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=14%).

Т.пл.=107°C.

Приклад 131

5-Хлор-1-[(3-хлорфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 130, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=83%).

Т.пл.=174°C.

Приклад 132

Метилловий естер 5-хлор-1-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 4-хлорбензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=35%).

Т.пл.=108°C.

Приклад 133

5-Хлор-1-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 132, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=81%).

Т.пл.=174°C.

Приклад 134

Метилловий естер 5-хлор-1-[(3-метоксифеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 3-метоксифенілсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=45%).

Т.пл.=90°C.

Приклад 135

5-Хлор-1-[(3-метоксифеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 134, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=94%).

Т.пл.=139°C.

Приклад 136

Метилловий естер 5-хлор-1-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 4-метоксифенілсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=66%).

Т.пл.=96°C.

Приклад 137

5-Хлор-1-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 136, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=78%).

Т.пл.=189°C.

Приклад 138

Метилловий естер 5-хлор-1-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 4-метилбензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини сірого кольору (вихід=37%).

Т.пл.=106°C.

Приклад 139

5-Хлор-1-[(4-метилфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 138, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=87%).

Т.пл.=172°C.

Приклад 140

Метилловий естер 5-хлор-1-[(4-(1-метилетил)феніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 4-(1-метилетил)бензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=51%).

Т.пл.=75°C.

Приклад 141

5-Хлор-1-[(4-(1-метилетил)феніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 140, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=88%).

Т.пл.=155°C.

Приклад 142

Метилловий естер 5-хлор-1-[[3-(2-метил-4-піримідиніл)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло-[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 3-(2-метил-4-піримідиніл)бензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=78%).

Т.пл.=140-144°C.

Приклад 143

5-Хлор-1-[[3-(2-метил-4-піримідиніл)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло-[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 142, очікувану спо-

луку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=38%).

Т.пл.=178-188°C.

Приклад 144

Метилловий естер 1-(1,2-бензізоксазол-5-ілсульфоніл)-5-хлор-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VI, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом V і 1,2-бензізоксазол-5-сульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=7%).

¹H ЯМР (250МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,42 (д, 1H); 8,32 (д, 1H); 7,98 (дд, 1H); 7,36 (д, 1H); 7,10 (д, 1H); 6,75 (с, 1H); 3,58 (с, 3H); 3,05 (т, 2H); 2,45 (т, 2H); 1,95 (квінт., 2H).

Приклад 145

1-(1,2-Бензізоксазол-5-ілсульфоніл)-5-хлор-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 144, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=33%).

Т.пл.=226°C.

Приклад 146

Метилловий естер 5-хлор-1-[2-(трифторметокси)фенілсульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VI, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом V і 2-(трифторметокси)бензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді пастоподібної твердої речовини білого кольору.

Приклад 147

5-Хлор-1-[2-(трифторметокси)фенілсульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 146, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=50%).

Т.пл.=138°C.

Приклад 148

Метилловий естер 5-хлор-1-[(3,5-дифторфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 3,5-дифторбензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=83%).

Т.пл.=90°C.

Приклад 149

5-Хлор-1-[(3,4-дифторфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 148, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини сірого кольору (вихід=24%).

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,11 (с, 1H); 8,44 (д, 1H); 7,75 (м, 3H); 7,38 (д, 1H); 6,80 (с, 1H); 3,08 (т, 2H); 2,37 (м, 2H); 1,94 (м, 2H).

Приклад 150

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2,5-дихлорфеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 2,5-дихлорбензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=65%).

Т.пл.=95-105°C.

Приклад 151 5-Хлор-1-[(2,5-дихлорфеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 150, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини сірого кольору (вихід=43%).

Т.пл.=86-89°C.

Приклад 152

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2-хлорфеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 2-хлорбензолсульфонілхлорид, отримують очікувану сполуку, яку зразу ж піддають реакції для одержання кислоти.

Приклад 153

5-Хлор-1-[(2-хлорфеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 152, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=48%).

Т.пл.=139°C.

Приклад 154

Метилловий Естер 5-хлор-1-[(2-метилфеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 2-метилбензолсульфонілхлорид, отримують очікувану сполуку, яку зразу ж піддають реакції для одержання відповідної кислоти.

Приклад 155

5-Хлор-1-[(2-метилфеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 154, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=66%).

Т.пл.=161°C.

Приклад 156

Метилловий естер 5-хлор-1-[(3-метилфеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 3-метилбензолсульфонілхлорид, отримують очіку-

вану сполуку, яку зразу ж піддають реакції для одержання відповідної кислоти.

Приклад 157

5-Хлор-1-[(3-метилфеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 156, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=38%).

Т.пл.=165°C.

Приклад 158

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2,6-дифторфеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 2,6-дифторбензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=76%).

Т.пл.=107-109°C.

Приклад 159

5-Хлор-1-[(2,6-дифторфеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 158, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=38%).

Т.пл.=192-195°C.

Приклад 160

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2,4,6-трифторфеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 2,4,6-трифторбензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=71%).

¹H ЯМР (250МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,20 (д, 1H); 7,56 (м, 2H); 7,41 (д, 1H); 6,84 (с, 1H); 3,57 (с, 3H); 2,94 (т, 2H); 2,41 (т, 2H); 1,94 (квінт., 2H).

Приклад 161

5-Хлор-1-[(2,4,6-трифторфеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 160, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=27%).

Т.пл.=135-150°C.

Приклад 162

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2,5-диметилфеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 2,5-диметилбензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=87%).

Т.пл.=92-103°C.

Приклад 163

5-Хлор-1-[(2,5-диметилфеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 162, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=72%). Т.пл.=106-117°C.

Приклад 164

Метилловий естер 5-хлор-1-[(3,5-диметоксифеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 3,5-диметоксибензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=75%).

Т.пл.=109-111°C.

Приклад 165

5-Хлор-1-[(3,5-диметоксифеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 164, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=27%).

Т.пл.=136-138°C.

Приклад 166

Метилловий естер 5-хлор-1-[4-(1-метилетокси)фенілсульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 4-(1-метилетокси)бензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=88%).

¹H ЯМР (250МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8,41 (д, 1H); 7,77 (д, 2H); 7,38 (д, 1H); 7,05 (д, 2H); 6,73 (с, 1H); 4,70 (септ., 1H); 3,59 (с, 3H); 3,04 (т, 2H); 2,43 (т, 2H); 1,95 (квінт., 2H); 1,24 (д, 6H).

Приклад 167

5-Хлор-1-[4-(1-метилетокси)фенілсульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 166, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=97%).

Т.пл.=171°C.

Приклад 168

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2-метоксифеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VI, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом V і 2-метоксибензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=41%).

Т.пл.=115°C.

Приклад 169

5-Хлор-1-[(2-метоксифеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 168, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=89%).

Т.пл.=197°C.

Приклад 170

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2-хлор-3-метилфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 2-хлор-3-метилбензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді масла зеленого кольору (вихід=57%).

¹H ЯМР (250МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8,18 (д, 1H); 7,87 (д, 1H); 7,79 (д, 1H); 7,55 (т, 1H); 7,34 (д, 1H); 6,81 (с, 1H); 3,55 (с, 3H); 2,86 (т, 2H); 2,35 (м, 5H); 1,85 (квінт., 2H).

Приклад 171

5-Хлор-1-[(2-хлор-3-метилфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 170, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=16%).

Т.пл.=171-174°C.

Приклад 172

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2,4-дифторфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 2,4-дифторбензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=82%).

¹H ЯМР (250МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8,26 (д, 1H); 8,17 (м, 1H); 7,59 (м, 1H); 7,40 (м, 2H); 6,81 (с, 1H); 3,57 (с, 3H); 2,94 (т, 2H); 2,40 (т, 2H); 1,89 (квінт., 2H).

Приклад 173

5-Хлор-1-[(2,4-дифторфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 172, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=8%).

Т.пл.=172-177°C.

Приклад 174

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2-хлор-4-метоксифеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 2-хлор-4-метоксибензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=75%).

Т.пл.=116-118°C.

Приклад 175

5-Хлор-1-[(2-хлор-4-метоксифеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 174, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=78%).

Т.пл.=154-156°C.

Приклад 176

Метилловий естер 5-хлор-1-[[4-(4-тіазоліл)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 4-(4-тіазоліл)бензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді пасти білого кольору (вихід=78%).

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,23 (д, 1H); 8,43 (м, 2H); 8,18 (д, 2H); 7,95 (д, 2H); 7,40 (д, 1H); 6,77 (с, 1H); 3,58 (с, 3H); 3,09 (т, 2H); 2,45 (т, 2H); 1,98 (квінт., 2H).

Приклад 177

5-Хлор-1-[[4-(4-тіазоліл)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 176, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=62%).

Т.пл.=211-217°C.

Приклад 178

Метилловий естер 5-хлор-1-[[4-(1,1-диметилетил)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 4-(1,1-диметилетил)бензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=98%).

Т.пл.=107°C.

Приклад 179

5-Хлор-1-[[4-(1,1-диметилетил)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 178, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=89%).

Т.пл.=168°C.

Приклад 180

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VI, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом V і 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-сульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді масла коричневого кольору (вихід=23%).

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,41 (д, 1H); 7,35 (м, 3H); 7,03 (д, 1H); 6,74 (с, 1H); 4,28 (м, 4H); 3,59 (с, 3H); 3,05 (т, 2H); 2,44 (т, 2H); 1,94 (квінт., 2H).

Приклад 181

5-Хлор-1-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 180, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=95%).

Т.пл.=166°C.

Приклад 182
Метилловий естер 5-хлор-1-[(2-піридил)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 2-піридинсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=50%).

¹H ЯМР (250МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,61 (д, 1H); 8,24 (м, 3H); 7,74 (м, 1H); 7,34 (д, 1H); 6,77 (с, 1H); 3,58 (с, 3H); 3,08 (т, 2H); 2,41 (т, 2H); 1,94 (квінт., 2H).

Приклад 183

5-Хлор-1-[(2-піридил)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 182, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=30%).

Т.пл.=187°C.

Приклад 184

Метилловий естер 5-хлор-1-[[3-(1-метилетил)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 3-(1-метилетил)бензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=73%).

Т.пл.=92°C.

Приклад 185

5-Хлор-1-[[3-(1-метилетил)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 184, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=37%).

Т.пл.=119°C.

Приклад 186

Метилловий естер 5-хлор-1-[(4-метил-1-нафталеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 4-метил-1-нафталінсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=85%).

Т.пл.=118-120°C.

Приклад 187

5-Хлор-1-[(4-метил-1-нафталеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 186, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=13%).

Т.пл.=199-204°C.

Приклад 188

Метилловий естер 1-[(3,5-диметилфеніл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 52, та як вихідні сполуки - сполуку

згідно з Підготовчим прикладом XXII і 3,5-диметилбензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=51%). Т.пл.=156-160°C.

Приклад 189

1-[(3,5-Диметилфеніл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 188, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=33%).

Т.пл.=227-231°C.

Приклад 190

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2,4-дихлорфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-о]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 2,4-дихлорбензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=22%).

Т.пл.=100-101°C.

Приклад 191

5-Хлор-1-[(2,4-дихлорфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 190, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=96%).

Т.пл.=154-155°C.

Приклад 192

Метилловий естер 5-хлор-1-[(2,3-дихлорфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 2,3-дихлорбензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді масла рожевого кольору (вихід=40%).

¹Н ЯМР (250МГц, CDCl₃) δ: 8,18 (д, 1Н); 7,83 (д, 1Н); 7,74 (д, 1Н); 7,41 (т, 1Н); 7,18 (д, 1Н); 6,61 (с, 1Н); 3,66 (с, 3Н); 2,90 (т, 2Н); 2,39 (т, 2Н); 2,03 (квінт., 2Н).

Приклад 193

5-Хлор-1-[(2,3-дихлорфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 192, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=79%).

Т.пл.=173-174°C.

Приклад 194

Метилловий естер 5-хлор-1-[(3-хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 3-хлор-2-метилбензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді безбарвної пасти (вихід=84%).

¹Н ЯМР (250МГц, CDCl₃) δ: 8,21 (д, 1Н); 7,61 (д, 1Н); 6,98 (м, 2Н); 6,95 (д, 1Н); 6,65 (с, 1Н); 3,66 (с, 3Н); 2,87 (т, 2Н); 2,55 (с, 3Н); 2,38 (т, 2Н); 2,02 (квінт., 2Н).

Приклад 195

5-Хлор-1-[(3-хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 194, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=93%).

Т.пл.=127-128°C.

Приклад 196

Метилловий естер 5-хлор-1-[(4-метокси-2-метилфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 76, та як вихідну сполуку - 4-метокси-2-метилбензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді пасти білого кольору (вихід=38%).

¹Н ЯМР (250МГц, DMSO-d₆) δ: 8,23 (д, 1Н); 7,71 (д, 1Н); 7,35 (д, 1Н); 6,98 (м, 2Н); 6,78 (с, 1Н); 3,82 (с, 3Н); 3,55 (с, 3Н); 2,81 (т, 2Н); 2,33 (т, 2Н); 2,22 (с, 3Н); 1,83 (квінт., 2Н).

Приклад 197

5-Хлор-1-[(4-метокси-2-метилфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 196, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=40%).

Т.пл.=134-140°C.

Приклад 198

Метилловий естер 1-[(1-нафталеніл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 188, та як вихідну сполуку - 1-нафталінсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=49%).

¹Н ЯМР (250МГц, DMSO-d₆) δ: 8,57 (д, 1Н); 8,36 (м, 2Н); 8,15 (м, 1Н); 7,82 (м, 2Н); 7,69 (м, 3Н); 7,00 (с, 1Н); 3,52 (с, 3Н); 2,92 (т, 2Н); 2,35 (т, 2Н); 1,88 (квінт., 2Н).

Приклад 199

1-[(1-Нафталеніл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 198, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=97%).

Т.пл.=195°C.

Приклад 200

Метилловий естер 1-(1,3-бензодіоксол-5-ілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 188, та як вихідну сполуку - 1,3-

бензодіоксол-5-сульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=45%).

¹H ЯМР (250МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,82 (д, 1H); 7,78 (д, 1H); 7,54 (дд, 1H); 7,42 (д, 1H); 7,08 (д, 1H); 6,91 (с, 1H); 6,15 (с, 2H); 3,59 (с, 3H); 3,11 (т, 2H); 2,47 (т, 2H); 1,96 (квінт., 2H).

Приклад 201

1-(1,3-Бензодіоксол-5-ілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 200, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=44%).

Т.пл.=161°C.

Приклад 202

Метиловий естер 1-[(3,4-дигідро-4-метил-2H-1,4-бензоксазин-7-іл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 188, та як вихідну сполуку - 3,4-дигідро-4-метил-2H-1,4-бензоксазин-7-сульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=27%).

Т.пл.=118°C.

Приклад 203

1-[(3,4-Дигідро-4-метил-2H-1,4-бензоксазин-7-іл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 202, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини рожевого кольору (вихід=39%).

Т.пл.=134°C.

Приклад 204

Метиловий естер 1-[(2-метил-7-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 188, та як вихідну сполуку - 2-метил-7-бензотіазолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=9%).

¹H ЯМР (250МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,60 (д, 1H); 8,30 (д, 1H); 7,91 (д, 1H); 7,83 (д, 1H); 7,70 (т, 1H); 6,98 (с, 1H); 3,54 (с, 3H); 2,99 (т, 2H); 2,83 (с, 3H); 2,38 (т, 2H); 1,90 (квінт., 2H).

Приклад 205

1-[(2-Метил-7-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 204, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=48%).

Т.пл.=187°C.

Приклад 206

Метиловий естер 5-(трифторметил)-1-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VI, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XXII і 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-сульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді безбарвного масла (вихід=13%).

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,63 (д, 1H); 7,79 (д, 1H); 7,39 (м, 2H); 7,04 (д, 1H); 6,92 (с, 1H); 4,28 (м, 4H); 3,60 (с, 3H); 3,10 (т, 2H); 2,47 (т, 2H); 1,99 (квінт., 2H).

Приклад 207

5-(Трифторметил)-1-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 206, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=88%).

Т.пл.=158°C.

Приклад 208

Метиловий естер 1-(6-бензотіазолілсульфоніл)-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-пентанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Підготовчого прикладу VI, та як вихідні сполуки - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XXIII і бензотіазол-6-сульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді безбарвної пасти (вихід=36%).

¹H ЯМР (250МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,68 (с, 1H); 9,02 (д, 1H); 8,46 (д, 1H); 8,23 (д, 1H); 7,92 (дд, 1H); 7,39 (д, 1H); 6,75 (с, 1H); 3,58 (с, 3H); 3,06 (т, 2H); 2,34 (т, 2H); 1,66 (м, 4H).

Приклад 209

1-(6-Бензотіазолілсульфоніл)-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-пентанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 208, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини сірого кольору (вихід=43%).

Т.пл.=169°C.

Приклад 210

Метиловий естер 2-[[5-хлор-1-[(4-етилфеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-іл]-метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 42, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XXIV, очікувану сполуку отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=74%).

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,42 (д, 1H); 7,92 (д, 2H); 7,45 (д, 1H); 7,42 (д, 2H); 6,90 (с, 1H); 4,87 (с, 2H); 3,66 (с, 3H); 2,65 (к, 2H); 1,45 (с, 6H); 1,13 (т, 3H).

Приклад 211

2-[[5-Хлор-1-[(4-етилфеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 43, та як вихідну сполуку - естер,

отриманий згідно з Прикладом 210, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=14%).

Т.пл.=172°C.

Приклад 212

Метилловий естер 2-[[5-хлор-1-[(4-метоксибеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 42, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XXV, очікувану сполуку отримують у вигляді пасти жовтого кольору (вихід=27%).

¹H ЯМР (250МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,41 (д, 1H); 7,96 (д, 2H); 7,40 (д, 1H); 7,10 (д, 2H); 6,88 (с, 1H); 4,87 (с, 2H); 3,81 (с, 3H); 3,67 (с, 3H); 1,47 (с, 6H).

Приклад 213

2-[[5-Хлор-1-[(4-метоксибеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 43, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 212, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=57%).

Т.пл.=199°C.

Приклад 214

Метилловий естер 2-[[5-хлор-1-[(2,3-дихлорбеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 42, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XXVI, очікувану сполуку отримують у вигляді безбарвної пасти (вихід=41%).

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,20 (д, 1H); 8,06 (дд, 1H); 7,72 (дд, 1H); 7,62 (т, 1H); 7,41 (д, 1H); 7,01 (с, 1H); 4,75 (с, 2H); 3,61 (с, 3H); 1,24 (с, 6H).

Приклад 215

2-[[5-Хлор-1-[(2,3-дихлорбеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 43, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 214, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=16%).

Т.пл.=174°C.

Приклад 216

Метилловий естер 2-[[5-хлор-1-[(4-(1-метилетил)беніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 42, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XXVII, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=87%).

Т.пл.=120°C.

Приклад 217

2-[[5-Хлор-1-[(4-(1-метилетил)беніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 43, та як вихідну сполуку - естер,

отриманий згідно з Прикладом 216, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=39%).

Т.пл.=190°C.

Приклад 218

Метилловий естер 2-[[5-Хлор-1-(1-нафталенілсульфоніл)-1H-піроло[3,2-b]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 42, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XXVIII, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=54%).

Т.пл.=108°C.

Приклад 219

2-[[5-Хлор-1-(1-нафталенілсульфоніл)-1H-піроло[3,2-b]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 43, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 218, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини голубуватого кольору (вихід=36%).

Т.пл.=209°C.

Приклад 220

Метилловий естер 2-[[5-хлор-1-(8-хінолілсульфоніл)-1H-піроло[3,2-b]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 42, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XXIX, очікувану сполуку отримують у вигляді піни коричневого кольору (вихід=66%).

¹H ЯМР (250МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,77 (дд, 1H); 8,67 (дд, 1H); 8,51 (дд, 1H); 8,42 (дд, 1H); 8,24 (д, 1H); 7,65 (т, 1H); 7,28 (м, 1H); 7,20 (д, 1H); 6,76 (с, 1H); 5,11 (с, 2H); 3,63 (с, 3H); 1,39 (с, 6H).

Приклад 221

2-[[5-Хлор-1-(8-хінолілсульфоніл)-1H-піроло[3,2-b]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 43, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 220, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=14%).

Т.пл.=223°C.

Приклад 222

Метилловий естер 2-[[5-хлор-1-[(2,5-диметоксифеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 42, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XXX, очікувану сполуку отримують у вигляді масла коричневого кольору (вихід=37%).

¹H ЯМР (250МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,20 (д, 1H); 7,52 (д, 1H); 7,36 (д, 1H); 7,32 (дд, 1H); 7,14 (д, 1H); 6,81 (с, 1H); 4,77 (с, 2H); 3,82 (с, 3H); 3,64 (с, 3H); 3,48 (с, 3H); 1,37 (с, 6H).

Приклад 223

2-[[5-Хлор-1-[(2,5-диметоксифеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 43, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 222, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=23%).

Т.пл.=200°C.

Приклад 224

Метилловий естер 2-[[1-(1,3-бензодіоксол-5-ілсульфоніл)-5-хлор-1Н-піроло[3,2-б]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 42, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XXXI, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=99%).

Т.пл.=131°C.

Приклад 225

2-[[1-(1,3-Бензодіоксол-5-ілсульфоніл)-5-хлор-1Н-піроло[3,2-б]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 43, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 224, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=39%).

Т.пл.=172°C.

Приклад 226

Метилловий естер 2-[[5-хлор-1-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 42, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XXXII, очікувану сполуку отримують у вигляді масла коричневого кольору (вихід=91%).

¹Н ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,41 (д, 1Н); 7,58 (м, 2Н); 7,41 (д, 1Н); 7,13 (д, 1Н); 6,87 (с, 1Н); 4,87 (с, 2Н); 4,30 (м, 4Н); 3,67 (с, 3Н); 1,47 (с, 6Н).

Приклад 227

2-[[5-Хлор-1-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 43, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 226, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=59%).

Т.пл.=213°C.

Приклад 228

Метилловий естер 2-[[5-хлор-1-(2,3-дигідро-5-бензофурансульфоніл)-1Н-піроло[3,2-б]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 42, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XXXIII, очікувану сполуку отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=99%).

¹Н ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,40 (д, 1Н); 7,91 (д, 1Н); 7,83 (дд, 1Н); 7,40 (д, 1Н); 6,93 (д, 1Н); 6,87 (с, 1Н); 4,89 (с, 2Н); 4,62 (т, 2Н); 3,67 (с, 3Н); 3,20 (т, 2Н); 1,47 (с, 6Н).

Приклад 229

2-[[5-Хлор-1-(2,3-дигідро-5-бензофурансульфоніл)-1Н-піроло[3,2-б]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 43, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 228, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=26%).

Т.пл.=169°C.

Приклад 230

Метилловий естер 2-[[5-хлор-1-[(3,5-диметилфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 42, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XXXIV, очікувану сполуку отримують у вигляді масла коричневого кольору (вихід=99%).

¹Н ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,40 (д, 1Н); 7,64 (с, 2Н); 7,40 (д, 1Н); 7,38 (с, 1Н); 6,89 (с, 1Н); 4,90 (с, 2Н); 3,66 (с, 3Н); 2,31 (с, 6Н); 1,45 (с, 6Н).

Приклад 231

2-[[5-Хлор-1-[(3,5-диметилфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 43, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 230, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=40%).

Т.пл.=154°C.

Приклад 232

Метилловий естер 2-[[5-хлор-1-[(3,4-дигідро-4-метил-2Н-1,4-бензоксазин-7-іл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 42, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XXXV, очікувану сполуку отримують у вигляді масла коричневого кольору (вихід=99%).

¹Н ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,44 (д, 1Н); 7,39 (д, 1Н); 7,15 (дд, 1Н); 6,98 (д, 1Н); 6,82 (м, 2Н); 4,87 (с, 2Н); 4,25 (т, 2Н); 3,66 (с, 3Н); 3,26 (т, 2Н); 2,83 (с, 3Н); 1,45 (с, 6Н).

Приклад 233

2-[[5-Хлор-1-[(3,4-дигідро-4-метил-2Н-1,4-бензоксазин-7-іл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]пірид-2-іл]метокси]-2-метилпропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 43, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 232, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини рожевого кольору (вихід=37%).

Т.пл.=229°C.

Приклад 234

Етиловий естер (2S)-2-[[5-хлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-б]пірид-2-іл]метокси]пропанової кислоти

а) - Етиловий естер (2S)-2-(2-пропінілокси)пропанової кислоти: цю сполуку отримують з виходом 24%, шляхом взаємодії пропаргілброміду з етиловим естером (S)-(-)-молочної кислоти, заздалегідь обробленим гідрідом натрію в ТГФ (безбарвна рідина; т.кип.=70-73°C при 13гПа).

б) - Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - естер,

отриманий на етапі а) описаному вище, очікувану сполуку отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=19%).

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,42 (д, 1H); 8,02 (д, 2H); 7,74 (м, 1H); 7,60 (м, 2H); 7,43 (д, 1H); 6,95 (с, 1H); 5,04 (д, 1H); 4,92 (д, 1H); 4,23 (к, 1H); 4,12 (к, 2H); 1,31 (д, 3H); 1,16 (т, 3H).

Приклад 235

(2S)-2-[[5-Хлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-б]пірид-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 234, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини рожевого кольору (вихід=33%).

Т.пл.=154°C.

[α]_D=-50° (с=0,39; MeOH).

Приклад 236

Метиловий естер (2R)-2-[[5-хлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-б]пірид-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 234, та як вихідну сполуку - метиловий естер (R)-(+)-молочної кислоти, отримують наступні сполуки:

а) - Метиловий естер (2R)-2-(2-пропінілокси)пропанової кислоти: (безбарвна рідина; т.кип.=81-88°C при атмосферному тиску).

б) - Цільова сполука у вигляді масла жовтого кольору (вихід=73%).

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,42 (д, 1H); 8,01 (дд, 2H); 7,73 (м, 1H); 7,63 (м, 2H); 7,43 (д, 1H); 6,96 (с, 1H); 5,05 (д, 1H); 4,92 (д, 1H); 4,26 (к, 1H); 3,66 (с, 3H); 1,31 (д, 3H).

Приклад 237

(2R)-2-[[5-Хлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-б]пірид-2-іл]-метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 236, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=58%).

Т.пл.=150°C.

[α]_D=+50° (с=0,375; MeOH).

Приклад 238

Етиловий естер (2S)-2-[[1-(фенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1Н-піроло[3,2-б]пірид-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 234, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом VII, очікувану сполуку отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=91%).

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,63 (д, 1H); 8,06 (дд, 2H); 7,84 (д, 1H); 7,74 (м, 1H); 7,62 (м, 2H); 7,12 (с, 1H); 5,10 (д, 1H); 4,97 (д, 1H); 4,26 (к, 1H); 4,15 (к, 2H); 1,31 (д, 3H); 1,18 (т, 3H).

Приклад 239

(2S)-2-[[1-(Фенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1Н-піроло[3,2-д]пірид-2-іл]-метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 238, очікувану спо-

луку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=60%).

Т.пл.=142°C.

[α]_D=-46° (с=0,52; MeOH).

Приклад 240

Метиловий естер (2R)-2-[[1-(фенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1Н-піроло[3,2-б]пірид-2-іл]метокси]пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 236, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом VII, очікувану сполуку отримують у вигляді масла жовтого кольору (вихід=88%).

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,63 (д, 1H); 8,06 (д, 2H); 7,83 (д, 1H); 7,75 (м, 1H); 7,62 (т, 2H); 7,13 (с, 1H); 5,10 (д, 1H); 4,96 (д, 1H); 4,28 (к, 1H); 3,66 (с, 3H); 1,31 (д, 3H).

Приклад 241

(2R)-2-[[1-(Фенілсульфоніл)-5-(трифторметил)-1Н-піроло[3,2-б]пірид-2-іл]метокси]пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 240, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=78%).

Т.пл.=140°C.

[α]_D=+39° (с=0,39; MeOH).

Приклад 242

Метиловий естер 5-метил-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XXXVI, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=56%).

Т.пл.=98-115°C.

Приклад 243

5-Метил-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 242, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=21%).

Т.пл.=88-92°C.

Приклад 244

Метиловий естер 5-метокси-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-пропанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XXXVIII, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=63%).

Т.пл.=145-150°C.

Приклад 245

5-Метокси-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 244, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=75%).

Т.пл.=136-139°C.

Приклад 246
Метилловий естер 5-метокси-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XL, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=86%).

Т.пл.=113-114°C.

Приклад 247

5-Метокси-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 246, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=34%).

Т.пл.=190-198°C.

Приклад 248

Метилловий естер 5-метил-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 242, та як вихідну сполуку - метилловий естер 5-гексинової кислоти, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=92%).

Т.пл.=91-94X.

Приклад 249

5-Метил-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 248, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=38%).

Т.пл.=172-180°C.

Приклад 250

Метилловий естер 1-(6-бензотіазолілсульфоніл)-5-метил-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 248, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XLI, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=76%).

¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ: 9,65 (с, 1H); 8,97 (д, 1H); 8,29 (д, 1H); 8,20 (д, 1H); 7,85 (дд, 1H); 7,17 (д, 1H); 6,66 (с, 1H); 3,58 (с, 3H); 3,10 (т, 2H); 2,49 (с, 3H); 2,41 (т, 2H); 1,99 (квінт., 2H).

Приклад 251

1-(6-Бензотіазолілсульфоніл)-5-метил-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 250, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини фіолетового кольору (вихід=14%).

Т.пл.=67-70°C.

Приклад 252

Метилловий естер 5-хлор-1-(3-піридилсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 248, та як вихідну сполуку - сполуку

згідно з Підготовчим прикладом XLII, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=57%).

Т.пл.=119°C.

Приклад 253

5-Хлор-1-(3-піридилсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 252, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=73%).

Т.пл.=181°C.

Приклад 254

Метилловий естер 5-хлор-1-(6-хінолілсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 248, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XLIII, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=72%).

Т.пл.=133-141°C.

Приклад 255

5-Хлор-1-(6-хінолілсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 254, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=40%).

Т.пл.=153-162°C.

Приклад 256

Метилловий естер 5-хлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-пентанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - метилловий естер гептинової кислоти, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=37%).

Т.пл.=73°C.

Приклад 257 5-Хлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-пентанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 256, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=69%).

Т.пл.=113°C.

Приклад 258

Метилловий естер 5-хлор-1-[(3,5-диметилфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-пентанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 256, та як вихідну сполуку - сполуку згідно з Підготовчим прикладом XXXIV, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=84%).

Т.пл.=126°C.

Приклад 259

5-Хлор-1-[(3,5-диметилфеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-пентанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 258, очікувану спо-

луку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=84%).

Т.пл.=160°C.

Приклад 260

5-Хлор- α,α -диметил-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідну сполуку - 2,2-диметилгексинову кислоту, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=14%).

Т.пл.=197°C.

Приклад 261

1-(6-Бензотіазолілсульфоніл)-5-хлор- α,α -диметил-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 1, та як вихідні сполуки - 2,2-диметилгексинову кислоту і сполуку згідно з Підготовчим прикладом XLIV, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=8%).

Т.пл.=210°C.

Приклад 262

Метиловий естер 1-[[4-(1-метилетил)феніл]сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-піроло-[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Готують розчин 0,263г (0,92мМ) сполуки згідно з Підготовчим прикладом XLV в 10мл ДМФ і додають при 0°C 73мг (1,8мМ) гідриду натрію у вигляді 60% суспензії в маслі. Суміш перемішують протягом 15 хвилин при 0°C, і потім додають 0,302г (1,4мМ) 4-(1-метилетил)бензолсульфонамідхлориду. Реакційне середовище перемішують протягом 60 годин при кімнатній температурі і потім виливають в суміш подрібненого льоду і хлориду амонію, й екстрагують етилацетатом. Отриману органічну фазу сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску.

Таким чином отримують цільову сполуку у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=93%).

Т.пл.=78°C.

Приклад 263

1-[[4-(1-Метилетил)феніл]сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-піроло-[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 262, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини блідо-зеленого кольору (вихід=50%).

Т.пл.=144°C.

Приклад 264

Метиловий естер 1-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 262, та як вихідну сполуку - 4-хлорбензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=47%).

Т.пл.=97°C.

Приклад 265

1-[(4-Хлорфеніл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 264, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини блідо-зеленого кольору (вихід=37%).

Т.пл.=176°C.

Приклад 266

Метиловий естер 1-[(2-хлорфеніл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 262, та як вихідну сполуку - 2-хлорбензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=71%).

Т.пл.=88°C.

Приклад 267

1-[(2-Хлорфеніл)сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 266, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини блідо-зеленого кольору (вихід=50%).

Т.пл.=171°C.

Приклад 268

Метиловий естер 1-[[[3-(трифторметокси)феніл]сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 262, та як вихідну сполуку - 3-(трифторметокси)бензолсульфонілхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини кольору охри (вихід=88%).

Т.пл.=72°C.

Приклад 269

1-[[[3-(Трифторметокси)феніл]сульфоніл]-5-(трифторметил)-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 268, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=27%).

Т.пл.=164°C.

Приклад 270

Метиловий естер 1-[(4-бромфеніл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти,

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 52, та як вихідні сполуки - естер згідно з Підготовчим прикладом V і 4-бромбензолсульфонамідхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=97%).

Т.пл.=102°C.

Приклад 271

Метиловий естер 5-хлор-1-[[4-(4-морфолініл)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-2-бутанової кислоти

1,5мг Тріс(бензиліденацетон)дипаладію, 2мг ди(трет-бутил)([1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфін, 48мг

(0,22мМ) фосфату калію, 75мг (0,159мМ) сполуки, отриманої згідно з Прикладом 270, і 0,16мл ДМЕ поміщають в реакторну трубку, адаптовану для нагрівання мікрохвилями, підтримуючи її в атмосфері аргону. Ці сполуки змішують разом і додають 17мг (0,19мМ) морфоліну та 0,32мл ДМЕ. Цю реакційну суміш нагрівають мікрохвилями при 110°C протягом 2 годин і потім концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю толуол/етилацетат (з градієнтом від 9/1 до 8/2; об./об.). Таким чином отримують цільову сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=80%).

Т.пл.=110°C.

Приклад 272

5-Хлор-1-[[4-(4-морфолініл)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 271, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=55%).

Т.пл.=176°C.

Приклад 273

Метилловий естер 5-хлор-1-[[4-(1-піролідиніл)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 271, та як вихідну сполуку - піролідин, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=63%).

Т.пл.=121°C.

Приклад 274

5-Хлор-1-[[4-(1-піролідиніл)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 273, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=99%).

Т.пл.=88°C.

Приклад 275

Метилловий естер 5-хлор-1-[[4-(диметиламіно)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 271, та як вихідну сполуку - диметиламін у вигляді 2 N розчину в ТГФ, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=35%).

Т.пл.=188°C.

Приклад 276

5-Хлор-1-[[4-(диметиламіно)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 275, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=99%).

Т.пл.=76°C.

Приклад 277

Метилловий естер 5-хлор-1-[[3-бромфеніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 52, та як вихідні сполуки - естер згідно з Підготовчим прикладом V і 3-бромбензолсульфонамідхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=97%).

Т.пл.=109°C.

Приклад 278

Метилловий естер 5-хлор-1-[[3-(диметиламіно)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 275, та як вихідні сполуки - диметиламін у вигляді 2N розчину в ТГФ і бромпохідне, отримане згідно з Прикладом 277, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=6%).

Т.пл.=96-97°C.

Приклад 279

Метилловий естер 5-хлор-1-[[4-йодофеніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 52, та як вихідні сполуки - естер згідно з Підготовчим прикладом V і 4-йодобензолсульфонамідхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=70%).

Т.пл.=117-118°C.

Приклад 280

Метилловий естер 5-хлор-1-[[4-(2-тіазоліл)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Готують розчин 249мг (0,48мМ) сполуки, отриманої згідно з Прикладом 279, в 2,5мл толуолу в реакторній трубці, адаптованій для нагрівання мікрохвилями, і додають 110мг (0,096мМ) тетракіс(трифеніл)фосфіну і потім 0,15мл 2-(трибутилстаніл)тіазолу і 0,4мл N-метилпіролідінону. Потім суміш нагрівають при 100°C мікрохвилями протягом 1 години 30 хвилин. Після охолодження додають воду і одержану суміш екстрагують діетиловим етером. Отриману органічну фазу промивають водою і потім сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Отриманий сирій продукт очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю петролейний етер/діетиловий етер (6/4; об./об.). Очищену сполуку перекристалізують із суміші діетилового етеру і петролейного етеру. Очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=57%).

Т.пл.=10.1°C.

Приклад 281

5-Хлор-1-[[4-(2-тіазоліл)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 280, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=44%).

Т.пл.=214-215°C.

Приклад 282

Метилловий естер 5-хлор-1-[[3-(2-тіазоліл)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 280, та як вихідну сполуку - бромпохідне, отримане згідно з Прикладом 277, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=32%).

Т.пл.=82-86°C.

Приклад 283

5-Хлор-1-[[3-(2-тіазоліл)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 282, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=68%).

Т.пл.=187-188°C.

Приклад 284

Метилловий естер 5-хлор-1-[[3-(5-тіазоліл)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 282, та як вихідні сполуки - бромпохідне, отримане згідно з Прикладом 277, і 5-(трибутилстаніл)тіазол, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=71%).

Т.пл.=147-148°C.

Приклад 285

5-Хлор-1-[[3-(5-тіазоліл)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 284, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=45%).

Т.пл.=157-160°C.

Приклад 286

Метилловий естер 5-хлор-1-[[3-(4-тіазоліл)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислот

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 282, та як вихідні сполуки - бромпохідне, отримане згідно з Прикладом 277, і 4-(трибутилстаніл)тіазол, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=38%).

Т.пл.=147-148°C.

Приклад 287

5-Хлор-1-[[3-(4-тіазоліл)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 286, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=4%).

Т.пл.=185-186°C.

Приклад 288

Метилловий естер 5-хлор-1-[[4-(2-піридил)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 280, та як вихідні сполуки - бромпохідне, отримане згідно з Прикладом 270, і 2-

(трибутилстаніл)піридин, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (вихід=61%).

Т.пл.=123-124°C.

Приклад 289

5-Хлор-1-[[4-(2-піридил)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 288, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=40%).

Т.пл.=214-215°C.

Приклад 290

Метилловий естер 5-хлор-1-[[4-(3-піридил)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Одержують суміш 300мг (0,63мМ) сполуки, отриманої згідно з Прикладом 270, 98мг (0,80мМ) 3-піридинборної кислоти і 0,9мл 2М розчину карбонату калію в 5мл DME в реакторній трубці, адаптованій для нагрівання мікрохвилями, і додають 6мг PdCl₂dppf. Суміш потім нагрівають при 120°C мікрохвилями протягом 1 години. Після охолодження додають воду і одержану суміш екстрагують етилацетатом. Отриману органічну фазу промивають водою і потім сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Отриманий сирий продукт очищують хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю циклогексан/етилацетат (80/20 і потім 70/30, об /об). Таким чином Отримують цільову сполуку у вигляді безбарвного масла (вихід=37%).

¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (д, 1H), 8,63 (дд, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,97 (м, 4H), 7,51 (м, 1H), 7,41 (д, 1H), 6,79 (с, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,10 (т, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,46 (т, 2H), 1,99 (квінт, 2H)

Приклад 291

5-Хлор-1-[[4-(3-піридил)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 290, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=92%).

Т.пл.=141°C.

Приклад 292

Метилловий естер 5-хлор-1-[[4-(4-піридил)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 290, та як вихідну сполуку - 4-піридинборну кислоту, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=70%).

Т.пл.=215°C.

Приклад 293

5-Хлор-1-[[4-(4-піридил)феніл]сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 292, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=77%).

Т.пл.=174°C.

Приклад 294

Метиловий естер 5-хлор-1-[(4-фтор-3-нітрофеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідну сполуку - естер згідно з Підготовчим прикладом XLVI, очікуваний продукт отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=88%).

Т.пл.=129-131°C.

Приклад 295

Метиловий естер 1-[(5-бензотіазоліл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Готують розчин 0,21г (0,46мМ) сполуки, отриманої згідно з Прикладом 294, в 2мл піридину і додають 0,323г (4,37мМ) моногідрату гідросульфиду натрію, суспендованого в 2мл етиленгліколю, при кімнатній температурі, з наступним додаванням 1мл піридину. Суміш перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, і потім виливають в суміш води та льоду. Суміш доводять до рН2 шляхом додавання розбавленої соляної кислоти й екстрагують етилацетатом. Отриману органічну фазу промивають N розчином соляної кислоти і потім водою, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Отриманий сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю толуол/етилацетат (90/10 і потім 75/25; об./об.). Таким чином отримують 160мг метилового естеру 5-хлор-1-[(4-меркапто-3-нітрофеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти (масло жовтого кольору). Цю сполуку повторно розчиняють в 4мл оцтової кислоти і додають 99мг (1,7мМ) порошку заліза, при перемішуванні та при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при 70°C протягом 2 годин і потім концентрують при зниженому тиску. Залишок після випарювання переносять у воду та етилацетат. Водну фазу відокремлюють і повторно екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивають водою, розчином карбонату натрію і потім насиченим розчином солі, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Таким чином отримують 150мг метилового естеру 1-[(3-аміно-4-меркаптофеніл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти (піна оранжевого кольору, не очищена). Цей продукт переносять в 3мл сурашиної кислоти і при перемішуванні додають 80мг цинкової пудри. Реакційну суміш перемішують протягом 3 годин при 100°C, і потім охолоджують і виливають у воду. Цю водну фазу доводять до рН4 шляхом додавання N розчину гідроксиду натрію й екстрагують етилацетатом. Отриману органічну фазу промивають розчином бікарбонату натрію, N розчином гідроксиду натрію і потім водою, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Отриманий сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю толуол/етилацетат (95/5 і потім 80/20; об./об.). Таким чином отримують очікувану сполуку у вигляді безбарвного масла (вихід=47%).

¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,62 (с, 1H); 8,61 (с, 1H); 8,53 (д, 1H); 8,44 (д, 1H); 7,90 (дд, 1H); 7,40 (д, 1H); 6,78 (с, 1H); 3,59 (с, 3H); 3,13 (т, 2H); 2,46 (т, 2H); 1,99 (квінт., 2H).

Приклад 296

5-Хлор-1-[(5-бензотіазоліл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну сполуку - естер, отриманий згідно з Прикладом 295, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=24%).

Т.пл.=202-206°C.

Приклад 297

Метиловий естер 1-[(4-аміно-3-нітрофеніл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Готують суміш 400мг (0,874мМ) сполуки, отриманої згідно з Прикладом 294, в 4мл діоксану і обережно додають 0,31мл 32% при перемішуванні. Реакційну суміш залишають перемішуватися протягом однієї години при кімнатній температурі, і потім додають 20мл етилацетату. Цю органічну фазу промивають водою і потім насиченим розчином солі, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Таким чином отримують 375мг очікуваної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=95%).

Т.пл.=154-156°C.

Приклад 298

Метиловий естер 5-хлор-1-[(3,4-діамінофеніл)сульфоніл]-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Готують розчин 365мг (0,806мМ) сполуки, отриманої згідно з Прикладом 297, в 5мл оцтової кислоти і додають 225мг (4,03мМ) порошку заліза, при перемішуванні та при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при 70°C протягом 3 годин і потім концентрують при зниженому тиску. Залишок після випарювання переносять у воду та етилацетат. Водну фазу відокремлюють і повторно екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивають водою, розчином карбонату натрію і потім насиченим розчином солі, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Таким чином отримують 313мг очікуваної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=92%).

Т.пл.=162-164°C.

Приклад 299

Метиловий естер 1-[(6-бензопіразиніл)сульфоніл]-5-хлор-1Н-піроло[3,2-б]піридин-2-бутанової кислоти

Готують суміш 150мг (0,355мМ) сполуки, отриманої згідно з Прикладом 298, в 1,25мл ацетонітрилу і при перемішуванні додають 0,11мл (0,95мМ) гліоксалу. Реакційну суміш залишають перемішуватися протягом 14 годин при 50°C, і потім концентрують при зниженому тиску та переносять в 10мл етилацетату. Цю органічну фазу промивають водою і потім насиченим розчином солі, сушать над сульфатом магнію і концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю толуол/етилацетат (95/5 і потім 80/20; об./об.). Таким

чином отримують очікувану сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=58%).

¹H ЯМР (250МГц, ДМСО) δ: 9,12 (м, 2H); 8,65 (д, 1H); 8,53 (д, 1H); 8,28 (д, 1H); 8,09 (дд, 1H); 7,41 (д, 1H); 6,81 (с, 1H); 3,56 (с, 3H); 3,12 (т, 2H); 2,45 (т, 2H); 1,98 (квінт., 2H).

Приклад 300

1-[(6-Бензопіразиніл)сульфоніл]-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну речовину -естер, отриманий згідно з Прикладом 299, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=31%).

Т.пл.=103-106°C.

Приклад 301

5-Хлор-1-[(2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну речовину - естер, отриманий згідно з Прикладом 104, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини бежевого кольору (вихід=37%).

Т.пл.=190°C.

Приклад 302

5-Хлор-1-[(2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-пропанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну речовину - естер, отриманий згідно з Прикладом 66, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини зеленого кольору (вихід=19%).

Т.пл.=79°C.

Приклад 303

1-[(2,1,3-Бензотіадіазол-4-іл)сульфоніл]-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота, метиловий естер

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 3, та як вихідну речовину - естер згідно з Підготовчим прикладом XLVII, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід=70%).

Т.пл.=112°C.

Приклад 304

Метиловий естер 1-[(5-бензопіразиніл)сульфоніл]-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Готують розчин 253мг (0,56мМ) сполуки, отриманої згідно з Прикладом 303, в 17мл оцтової кислоти і додають 364мг (5,6мМ) цинкової пудри, при перемішуванні та при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при слабкому кипінні із зворотним холодильником протягом 7 годин, потім охолоджують і фільтрують через ватманський фільтр. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Отриману тверду речовину жовтого кольору (метиловий естер 5-хлор-1-[(2,3-діамінофеніл)сульфоніл]-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти) переносять в 25мл метанолу, і додають 242мг (1,7мМ) гліюксалу, 0,025мл оцтової кислоти та 46мг (0,56мМ) ацетату натрію. Реакційну суміш кип'ятять протягом 3 годин 30 хвилин і потім охолоджують і розбавляють етилацетатом.

Органічну фазу промивають водою і потім сушать над сульфатом магнію та концентрують при зниженому тиску. Отриманий сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі, елююючи сумішшю циклогексан/етилацетат (50/50; об./об.). Таким чином отримують очікувану сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=73%).

Т.пл.=71°C.

Приклад 305

1-[(5-Бензопіразиніл)сульфоніл]-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну речовину -естер, отриманий згідно з Прикладом 304, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід=88%).

Т.пл.=74°C.

Приклад 306

Метиловий естер 1-[(4-бромо-2-хлорфеніл)сульфоніл]-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 277, та як вихідну речовину - 4-бром-2-хлорбензолсульфонамідхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини блідожовтого кольору (вихід=87%).

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ: 8,17 (д, 1H); 7,85 (д, 1H); 7,66 (д, 1H); 7,60 (дд, 1H); 7,18 (д, 1H); 6,59 (с, 1H); 3,67 (с, 3H); 2,89 (т, 2H); 2,39 (т, 2H); 2,02 (квінт., 2H).

Приклад 307

Метиловий естер 1-[[2-хлор-4-(диметиламіно)феніл]сульфоніл]-5-хлор-1H-піроло-[3,2-b]піридин-2-бутанової кислоти

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 275, та як вихідну речовину - сполуку, отриману згідно з Прикладом 306, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=36%).

Т.пл.=123-124°C.

Приклад 308

1-[[2-Хлор-4-(диметиламіно)феніл]сульфоніл]-5-хлор-1H-піроло-[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну речовину - естер, отриманий згідно з Прикладом 307, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=67%).

Т.пл.=208°C.

Приклад 309

Метиловий естер 1-[(2-хлор-4-метилфеніл)сульфоніл]-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота,

Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 277, та як вихідну речовину - 2-хлор-4-метилбензолсульфонамідхлорид, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=74%).

Т.пл.=88-89°C.

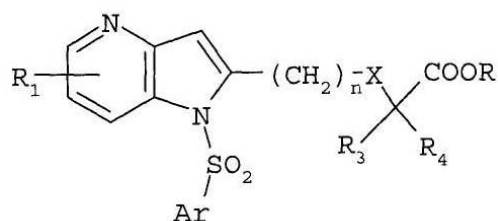
Приклад 310

1-[(2-Хлор-4-метилфеніл)сульфоніл]-5-хлор-1H-піроло[3,2-b]піридин-2-бутанова кислота

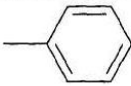
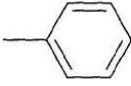
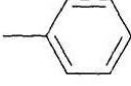
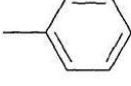
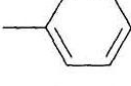
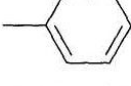
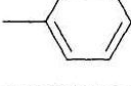
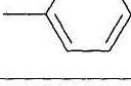

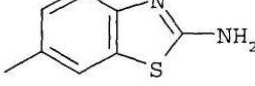
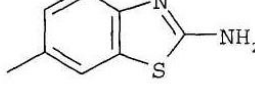
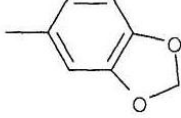
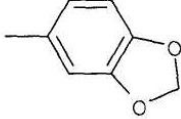
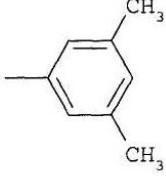
Використовуючи методику, подібну до методики Прикладу 2, та як вихідну речовину -естер, отриманий згідно з Прикладом 309, очікувану сполуку отримують у вигляді твердої речовини білого кольору (вихід=82%).

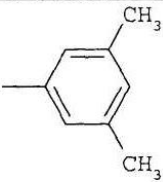
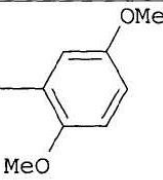
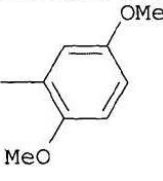
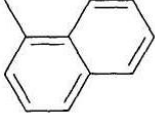
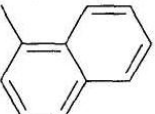
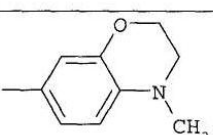
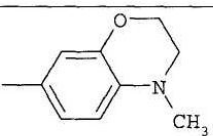
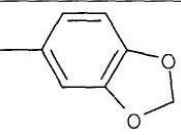
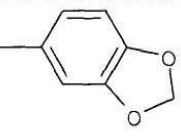
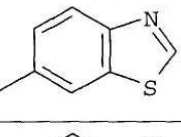
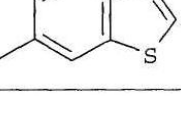
Т.пл.=168-169°C.
Сполуки згідно з винаходом, описані вище, подані в нижченаведеній таблиці.

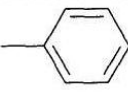
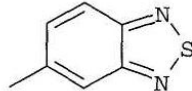
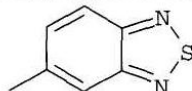
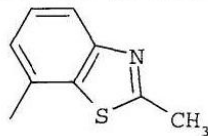
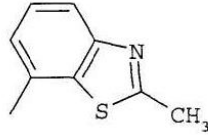
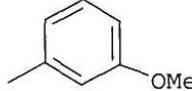
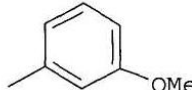
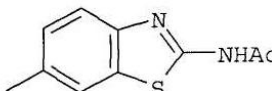
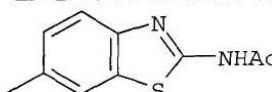
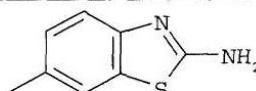
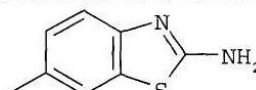
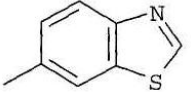
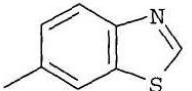
ТАБЛИЦЯ I

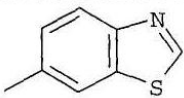
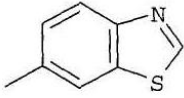
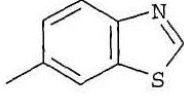
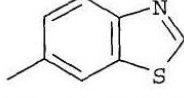
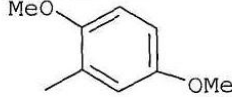
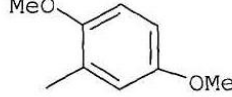
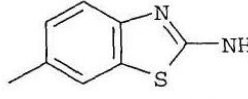
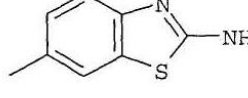
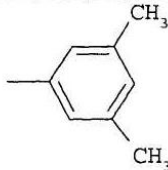
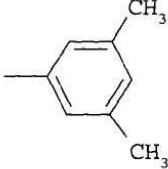
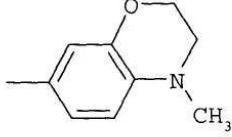
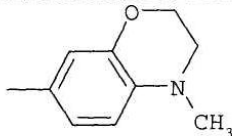


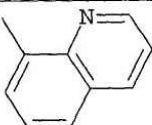
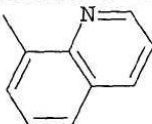
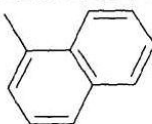
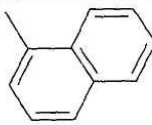

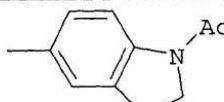
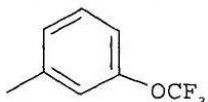
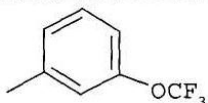
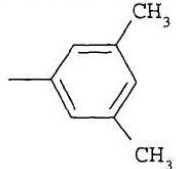
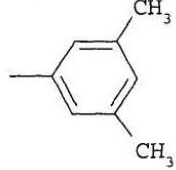
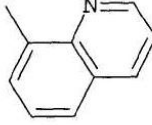
Приклад	R ₁	X ^(*)	R ₃	R ₄	n	Ar	R
1	5-Cl	1s	H	H	1		CH ₃
2	5-Cl	1s	H	H	1		H
3	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
4	5-Cl	1s	H	H	2		H
5	5-Cl	O	CH ₃	H	1		C ₂ H ₅
6	5-Cl	O	CH ₃	H	1		H
7	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		CH ₃
8	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		H
9	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
10	5-Cl	1s	H	H	2		H
11	5-Cl	1s	CH ₃	CH ₃	1		CH ₃

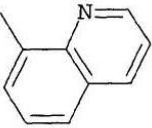
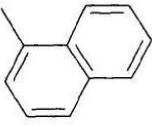
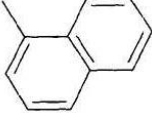
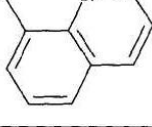
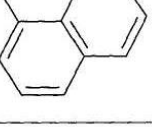
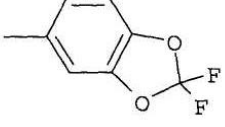
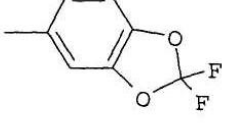
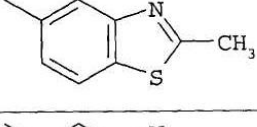
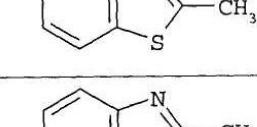
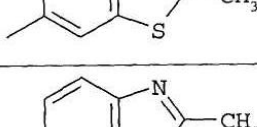
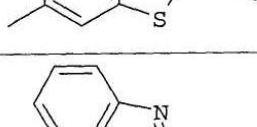
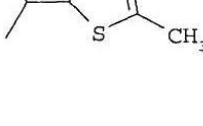
12	5-Cl	1s	CH ₃	CH ₃	1		H
13	5-CF ₃	O	CH ₃	H	1		C ₂ H ₅
14	5-CF ₃	O	CH ₃	H	1		H
15	5-CF ₃	O	CH ₃	CH ₃	1		CH ₃
16	5-CF ₃	O	CH ₃	CH ₃	1		H
17	5-CF ₃	1s	H	H	1		CH ₃
18	5-CF ₃	1s	H	H	1		H
19	5-CF ₃	1s	H	H	2		CH ₃
20	5-CF ₃	1s	H	H	2		H
21	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
22	5-Cl	1s	H	H	2		H
23	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
24	5-Cl	1s	H	H	2		H
25	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃

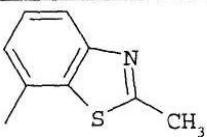
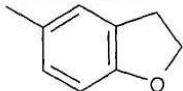
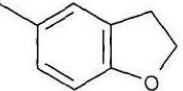
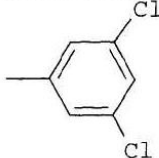
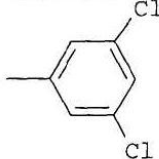
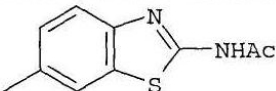
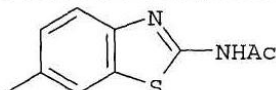
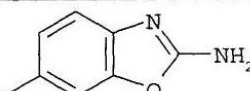
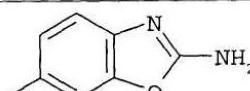
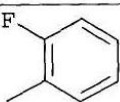
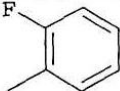
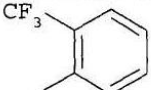
26	5-Cl	1s	H	H	2		H
27	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
28	5-Cl	1s	H	H	2		H
29	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
30	5-Cl	1s	H	H	2		H
31	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
32	5-Cl	1s	H	H	2		H
33	5-Cl	1s	H	H	1		CH ₃
34	5-Cl	1s	H	H	1		H
35	5-Cl	1s	H	H	1		CH ₃
36	5-Cl	1s	H	H	1		H

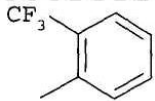
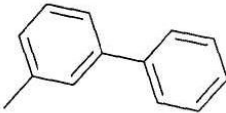
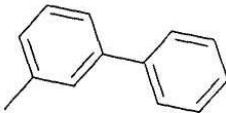



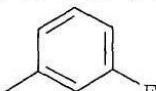
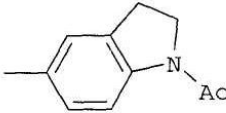
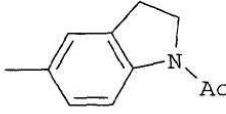
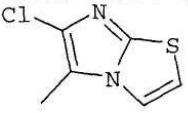
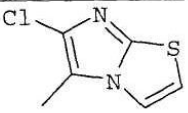
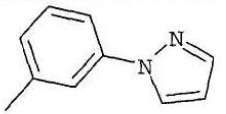
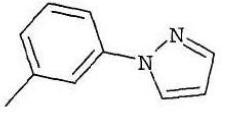
37	5-Cl	1s	H	H	1		Na
38	5-Cl	O	CH ₃	H	1		C ₂ H ₅
39	5-Cl	O	CH ₃	H	1		H
40	5-Cl	O	CH ₃	H	1		C ₂ H ₅
41	5-Cl	O	CH ₃	H	1		H
42	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		CH ₃
43	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		H
44	5-Cl	O	CH ₃	H	1		C ₂ H ₅
45	5-Cl	O	CH ₃	H	1		H
46	5-Cl	O	CH ₃	H	1		C ₂ H ₅
47	5-Cl	O	CH ₃	H	1		H
48	5-CF ₃	O	CH ₃	CH ₃	1		CH ₃
49	5-CF ₃	O	CH ₃	CH ₃	1		H

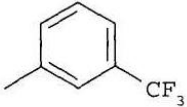
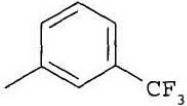


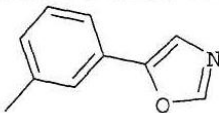
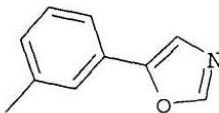
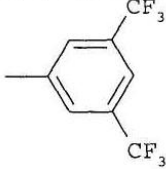
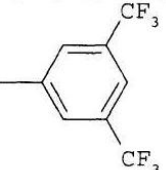
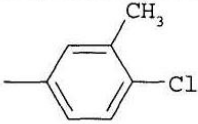
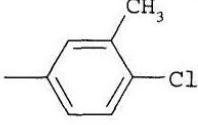
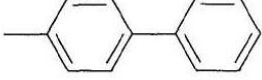
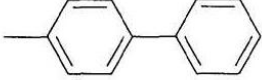
50	5-Cl	O	CH ₃	H	1		C ₂ H ₅
51	5-Cl	O	CH ₃	H	1		H
52	5-CF ₃	O	CH ₃	H	1		C ₂ H ₅
53	5-CF ₃	O	CH ₃	H	1		H
54	5-Cl	1s	H	H	1		CH ₃
55	5-Cl	1s	H	H	1		H
56	5-Cl	1s	H	H	1		CH ₃
57	5-Cl	1s	H	H	1		H
58	5-Cl	1s	H	H	1		CH ₃
59	5-Cl	1s	H	H	1		H
60	5-Cl	1s	H	H	1		CH ₃
61	5-Cl	1s	H	H	1		H

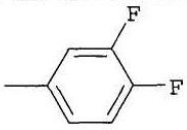
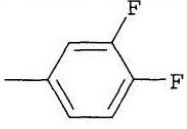
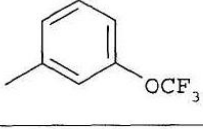
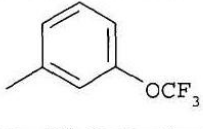
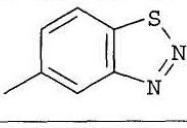
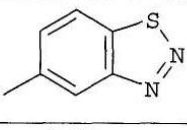
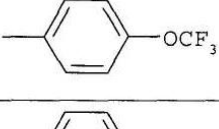
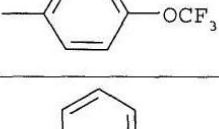
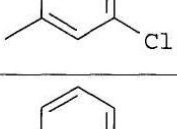
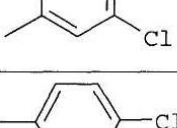
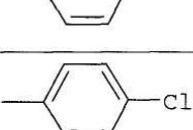
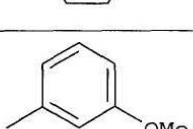
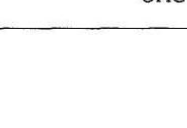
62	5-Cl	1s	H	H	1		CH ₃
63	5-Cl	1s	H	H	1		H
64	5-Cl	1s	H	H	1		CH ₃
65	5-Cl	1s	H	H	1		H
66	5-Cl	1s	H	H	1		CH ₃
67	5-Cl	1s	H	H	1		H
68	5-Cl	1s	H	H	1		CH ₃
69	5-Cl	1s	H	H	1		H
70	5-CF ₃	1s	H	H	1		CH ₃
71	5-CF ₃	1s	H	H	1		H
72	5-CF ₃	1s	H	H	1		CH ₃

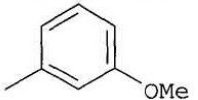
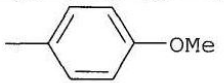
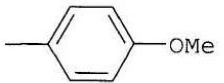

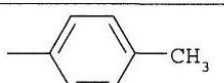
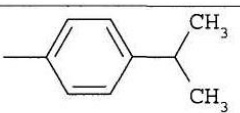
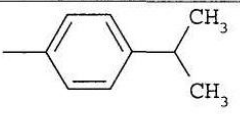
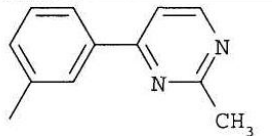
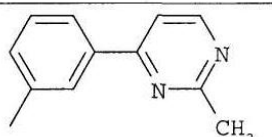
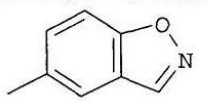
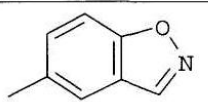
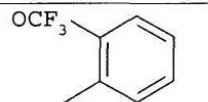
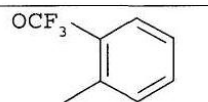
73	5-CF ₃	1s	H	H	1		H
74	5-CF ₃	1s	H	H	1		CH ₃
75	5-CF ₃	1s	H	H	1		H
76	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
77	5-Cl	1s	H	H	2		H
78	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
79	5-Cl	1s	H	H	2		H
80	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
81	5-Cl	1s	H	H	2		H
82	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
83	5-Cl	1s	H	H	2		H
84	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃

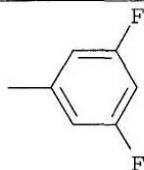
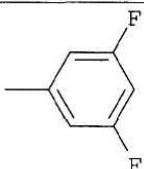
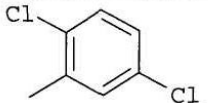
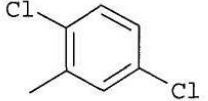
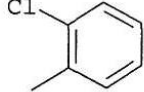
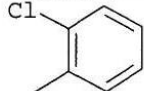
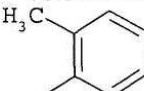
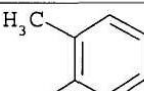
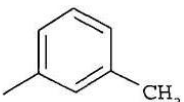
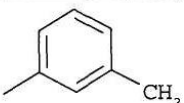
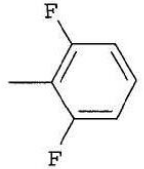
85	5-Cl	1s	H	H	2		H
86	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
87	5-Cl	1s	H	H	2		H
88	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
89	5-Cl	1s	H	H	2		H
90	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
91	5-Cl	1s	H	H	2		H
92	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
93	5-Cl	1s	H	H	2		H
94	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
95	5-Cl	1s	H	H	2		H
96	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃

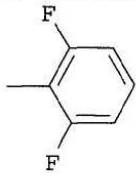
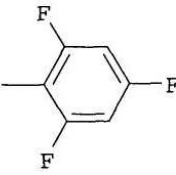
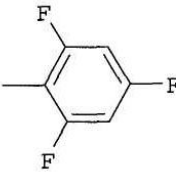
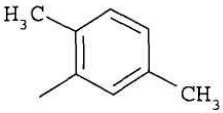
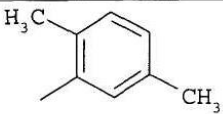
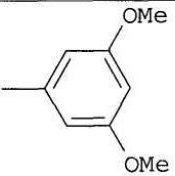
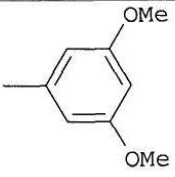
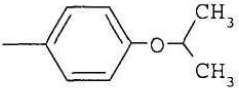
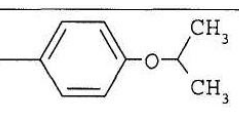
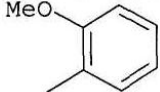
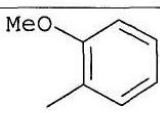
97	5-Cl	1s	H	H	2		H
98	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
99	5-Cl	1s	H	H	2		H
100	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
101	5-Cl	1s	H	H	2		H
102	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
103	5-Cl	1s	H	H	2		H
104	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
105	5-Cl	1s	H	H	2		H
106	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
107	5-Cl	1s	H	H	2		H
108	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
109	5-Cl	1s	H	H	2		H

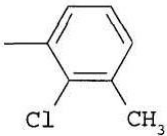
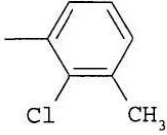
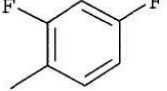
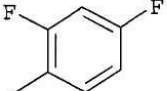
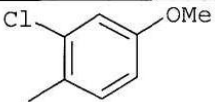
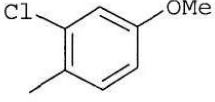
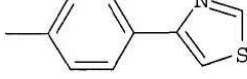
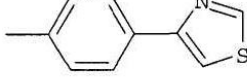
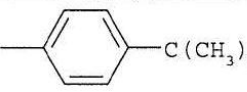
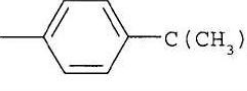
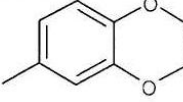
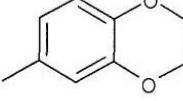
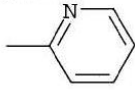
110	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
111	5-Cl	1s	H	H	2		H
112	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
113	5-Cl	1s	H	H	2		H
114	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
115	5-Cl	1s	H	H	2		H
116	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
117	5-Cl	1s	H	H	2		H
118	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
119	5-Cl	1s	H	H	2		H
120	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
121	5-Cl	1s	H	H	2		H

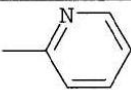
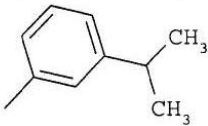
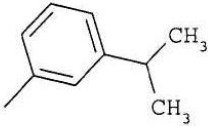
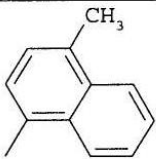
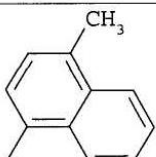
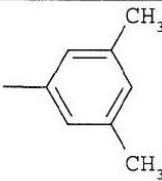
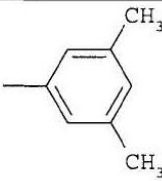
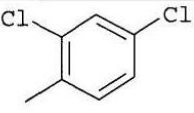
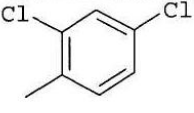
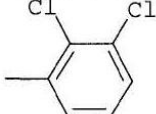
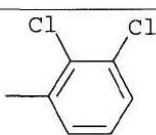
122	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
123	5-Cl	1s	H	H	2		H
124	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
125	5-Cl	1s	H	H	2		H
126	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
127	5-Cl	1s	H	H	2		H
128	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
129	5-Cl	1s	H	H	2		H
130	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
131	5-Cl	1s	H	H	2		H
132	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
133	5-Cl	1s	H	H	2		H
134	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃

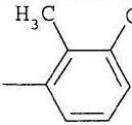
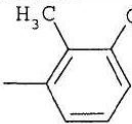
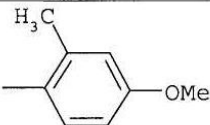
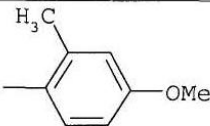
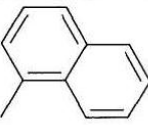
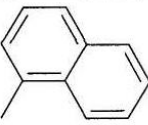
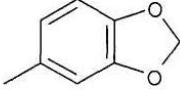
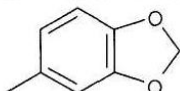
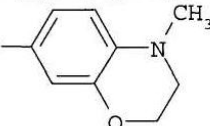
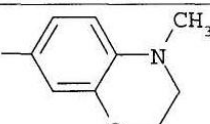
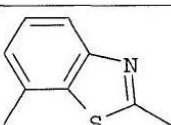
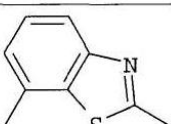
135	5-Cl	1s	H	H	2		H
136	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
137	5-Cl	1s	H	H	2		H
138	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
139	5-Cl	1s	H	H	2		H
140	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
141	5-Cl	1s	H	H	2		H
142	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
143	5-Cl	1s	H	H	2		H
144	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
145	5-Cl	1s	H	H	2		H
146	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
147	5-Cl	1s	H	H	2		H

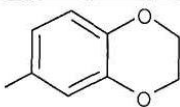
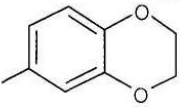
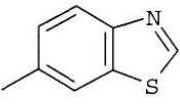
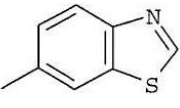
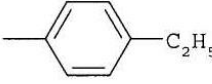
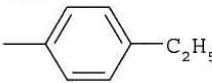


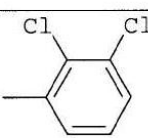
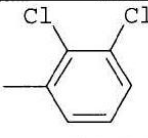
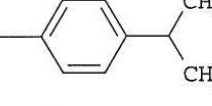
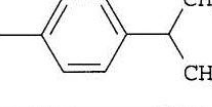
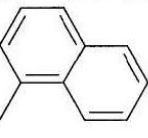
148	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
149	5-Cl	1s	H	H	2		H
150	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
151	5-Cl	1s	H	H	2		H
152	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
153	5-Cl	1s	H	H	2		H
154	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
155	5-Cl	1s	H	H	2		H
156	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
157	5-Cl	1s	H	H	2		H
158	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃

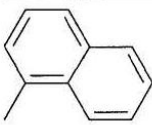
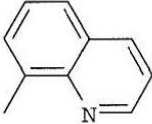
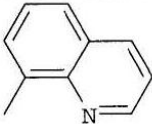
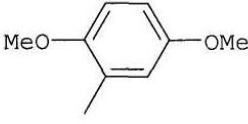
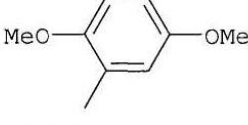
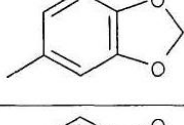
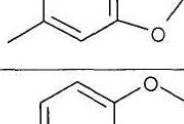
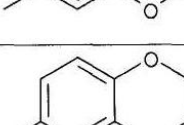
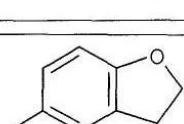
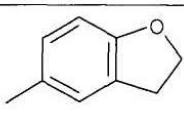
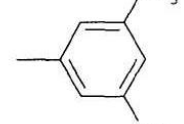

159	5-Cl	1s	H	H	2		H
160	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
161	5-Cl	1s	H	H	2		H
162	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
163	5-Cl	1s	H	H	2		H
164	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
165	5-Cl	1s	H	H	2		H
166	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
167	5-Cl	1s	H	H	2		H
168	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
169	5-Cl	1s	H	H	2		H

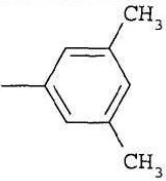
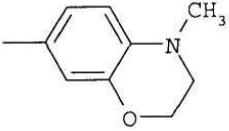
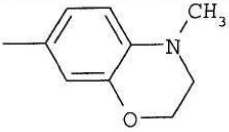
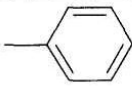
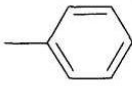
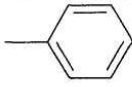
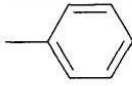
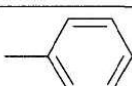
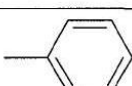
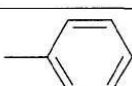




170	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
171	5-Cl	1s	H	H	2		H
172	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
173	5-Cl	1s	H	H	2		H
174	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
175	5-Cl	1s	H	H	2		H
176	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
177	5-Cl	1s	H	H	2		H
178	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
179	5-Cl	1s	H	H	2		H
180	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
181	5-Cl	1s	H	H	2		H
182	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃

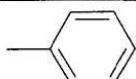
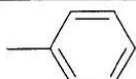
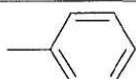
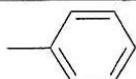
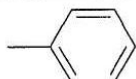
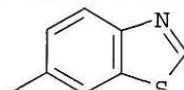
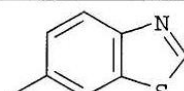
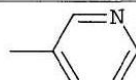

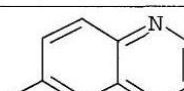
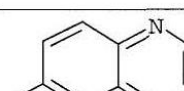
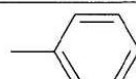
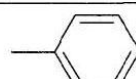
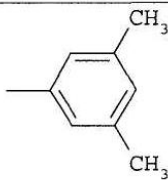
183	5-Cl	1s	H	H	2		H
184	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
185	5-Cl	1s	H	H	2		H
186	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
187	5-Cl	1s	H	H	2		H
188	5-CF ₃	1s	H	H	2		CH ₃
189	5-CF ₃	1s	H	H	2		H
190	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
191	5-Cl	1s	H	H	2		H
192	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
193	5-Cl	1s	H	H	2		H

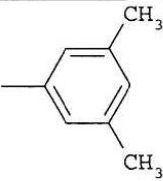
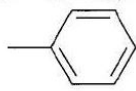
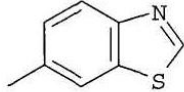
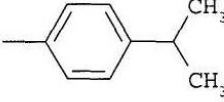
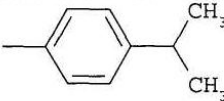


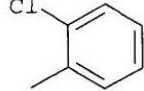
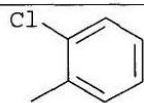
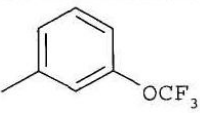
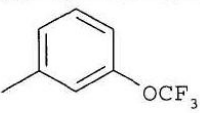

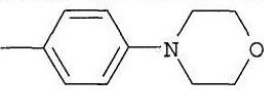
194	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
195	5-Cl	1s	H	H	2		H
196	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
197	5-Cl	1s	H	H	2		H
198	5-CF ₃	1s	H	H	2		CH ₃
199	5-CF ₃	1s	H	H	2		H
200	5-CF ₃	1s	H	H	2		CH ₃
201	5-CF ₃	1s	H	H	2		H
202	5-CF ₃	1s	H	H	2		CH ₃
203	5-CF ₃	1s	H	H	2		H
204	5-CF ₃	1s	H	H	2		CH ₃
205	5-CF ₃	1s	H	H	2		H

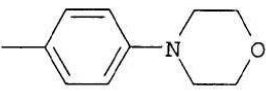
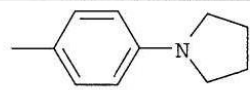
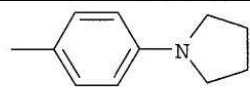
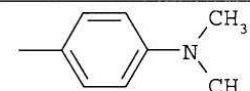
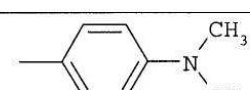
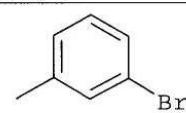
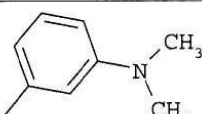

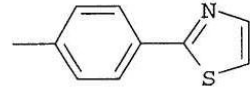
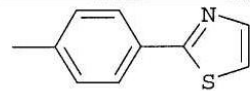
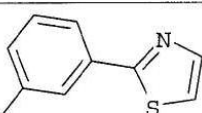
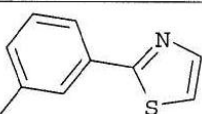
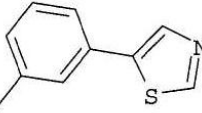
206	5-CF ₃	1s	H	H	2		CH ₃
207	5-CF ₃	1s	H	H	2		H
208	5-Cl	1s	H	H	3		CH ₃
209	5-Cl	1s	H	H	3		H
210	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		CH ₃
211	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		H
212	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		CH ₃
213	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		H
214	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		CH ₃
215	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		H
216	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		CH ₃
217	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		H
218	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		CH ₃

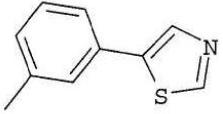
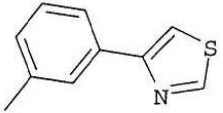
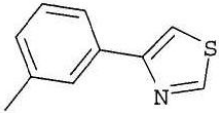
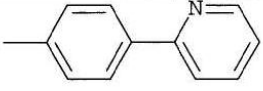
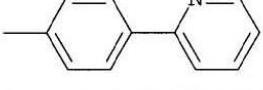
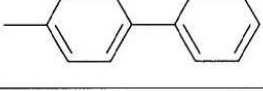
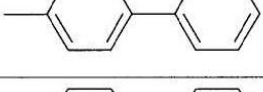
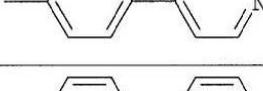
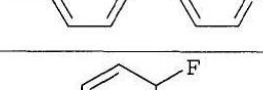
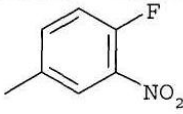
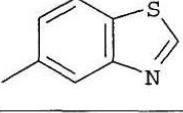
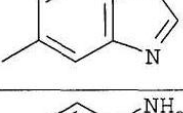
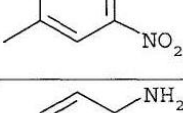
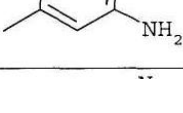
219	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		H
220	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		CH ₃
221	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		H
222	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		CH ₃
223	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		H
224	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		CH ₃
225	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		H
226	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		CH ₃
227	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		H
228	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		CH ₃
229	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		H
230	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		CH ₃

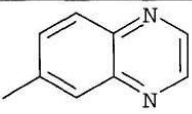
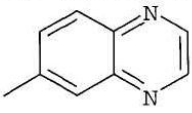
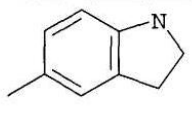
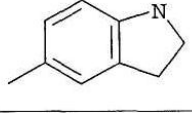
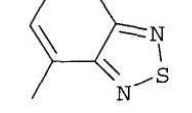
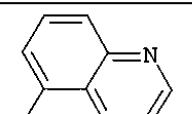
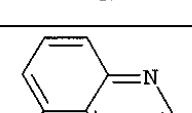
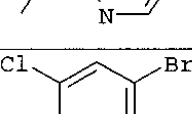
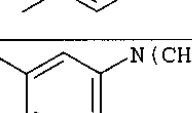
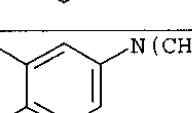
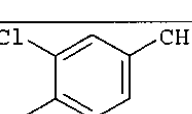
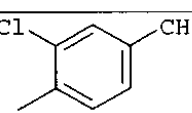
231	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		H
232	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		CH ₃
233	5-Cl	O	CH ₃	CH ₃	1		H
234	5-Cl	O	CH ₃ (S)	H	1		C ₂ H ₅
235	5-Cl	O	CH ₃ (S)	H	1		H
236	5-Cl	O	CH ₃ (R)	H	1		CH ₃
237	5-Cl	O	CH ₃ (R)	H	1		H
238	5-CF ₃	O	CH ₃ (S)	H	1		C ₂ H ₅
239	5-CF ₃	O	CH ₃ (S)	H	1		H
240	5-CF ₃	O	CH ₃ (R)	H	1		CH ₃
241	5-CF ₃	O	CH ₃ (R)	H	1		H
242	5-CH ₃	1s	H	H	1		CH ₃
243	5-CH ₃	1s	H	H	1		H
244	5-OMe	1s	H	H	1		CH ₃

245	5-OMe	1s	H	H	1		H
246	5-OMe	1s	H	H	2		CH ₃
247	5-OMe	1s	H	H	2		H
248	5-CH ₃	1s	H	H	2		CH ₃
249	5-CH ₃	1s	H	H	2		H
250	5-CH ₃	1s	H	H	2		CH ₃
251	5-CH ₃	1s	H	H	2		H
252	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
253	5-Cl	1s	H	H	2		H
254	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
255	5-Cl	1s	H	H	2		H
256	5-Cl	1s	H	H	3		CH ₃
257	5-Cl	1s	H	H	3		H
258	5-Cl	1s	H	H	3		CH ₃

259	5-Cl	1s	H	H	3		H
260	5-Cl	1s	CH ₃	CH ₃	2		H
261	5-Cl	1s	CH ₃	CH ₃	2		H
262	5-CF ₃	1s	H	H	2		CH ₃
263	5-CF ₃	1s	H	H	2		H
264	5-CF ₃	1s	H	H	2		CH ₃
265	5-CF ₃	1s	H	H	2		H
266	5-CF ₃	1s	H	H	2		CH ₃
267	5-CF ₃	1s	H	H	2		H
268	5-CF ₃	1s	H	H	2		CH ₃
269	5-CF ₃	1s	H	H	2		H
270	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
271	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃

272	5-Cl	1s	H	H	2		H
273	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
274	5-Cl	1s	H	H	2		H
275	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
276	5-Cl	1s	H	H	2		H
277	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
278	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
279	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
280	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
281	5-Cl	1s	H	H	2		H
282	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
283	5-Cl	1s	H	H	2		H
284	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃

285	5-Cl	1s	H	H	2		H
286	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
287	5-Cl	1s	H	H	2		H
288	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
289	5-Cl	1s	H	H	2		H
290	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
291	5-Cl	1s	H	H	2		H
292	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
293	5-Cl	1s	H	H	2		H
294	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
295	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
296	5-Cl	1s	H	H	2		H
297	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
298	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃

299	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
300	5-Cl	1s	H	H	2		H
301	5-Cl	1s	H	H	2		H
302	5-Cl	1s	H	H	1		H
303	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
304	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
305	5-Cl	1s	H	H	2		H
306	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
307	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
308	5-Cl	1s	H	H	2		H
309	5-Cl	1s	H	H	2		CH ₃
310	5-Cl	1s	H	H	2		H

* "1s" означає: простий зв'язок, і Ac представляє ацетильну групу.

Фармакологічна активність

Сполуки згідно з винаходом піддавали біологічним тестам, щоб оцінити їх потенціал для лікування або попередження певних патологій. На першій стадії оцінювали здатність сполук діяти як активатори ядерних рецепторів PPAR.

Тест на трансактивацію використовують як тест первинного скринінгу. Клітини Cos-7 трансфекують плазмідом, яка експресує конструкт мишачого або людського рецептора PPAR-Gal4 (рецептора PPAR α -Gal4, або PPAR δ -Gal4, або PPAR γ -Gal4), і плазмиду-репортер 5Gal4pGL3 TK Luc. Трансфекції здійснюють, використовуючи хімічний агент (Jet PEI).

Трансфected клітини розподіляють в 384-лункові планшети і залишають стояти протягом 24 годин.

Через 24 години культуральне середовище заміняють. До культурального середовища додають досліджувані продукти (кінцева концентрація між 10^{-4} і 3×10^{-10} M). Після інкубації протягом ночі вимірюють експресію люциферази після додавання "SteadyGlo" відповідно до інструкцій виробника (Promega). Як стандарти використовують фенофібринову кислоту при концентрації 10^{-5} M (агоніст PPAR α), GW501516 при концентрації 10^{-8} M (агоніст PPAR δ) і розиглітазон при концентрації 10^{-6} M (агоніст PPAR γ).

Результати виражають у вигляді рівня індукції (число разів) в порівнянні з базовим рівнем у вигляді відсотка активності адекватного стандарту (стандарт = 100%). Криві концентрація-ефект і значення EC₅₀ обчислюють, використовуючи програмне забезпечення Assay Explorer (MDL).

Сполуки згідно з винаходом мають рівень індукції в межах аж до 319% (PPAR α), 151% (PPAR δ) і 114% (PPAR γ). Сполуки згідно винаходу мають EC₅₀ між 4нМ і 1500нМ.

Другу серію тестів здійснювали із сполуками згідно з винаходом з метою підтвердження активності, виведеної на підставі їх спорідненості до рецепторів, згаданих вище. Цей тест полягає у вимірюванні β -окислення на клітинах людини печінкового походження HuH7 і клітинах мишей м'язового походження C2C12 після диференціації у вигляді м'язових трубочок.

Клітини інокулюють в чашках Петрі, що містять центральну стінку. Продукти додають в культуральне середовище і інкубують протягом 48 годин при різних концентраціях. Після інкубації протягом 22 годин в культуральне середовище додають радіоактивно мічений ¹⁴C-олеат (олеат 1-C14). Реакцію β -окислення зупиняють через дві години шляхом додавання 40% перхлорної кислоти.

Виділений в процесі окислення олеату CO₂ уловлюють розчином KOH, а потім підраховують.

Кожен тест проводять тричі.

Результати виражають у вигляді відсотка зміни відносно контрольних чашок (чашок без сполук).

Відповідно до цього тесту сполуки згідно з винаходом підвищують β -окислення аж до +145% при концентрації 10мкМ на клітинах HuH7. β -Окислення також збільшується на 70% у присутності, наприклад, сполуки згідно з Прикладом 10, використовуваної при концентрації 10мкМ під час тесту на клітинах C2C12.

Деякі сполуки згідно з винаходом були протестовані на мишачій моделі db/db з метою підтвердження їх потенціалу як активних речовин. Протокол тесту є наступним:

Гомозіготних самців мишей C57BL/Ks-db (мишей db/db) у віці 11-13 тижнів на початку досліджень ділять на групи по 9-10 тварин. Продукти вводять перорально один раз на добу протягом 5 діб. Група мишей отримує тільки носій (розчин метилцелюлози при концентрації 0,5% або 1%). Зразок крові беруть з пазухи, розташованої позаду очного яблука, перед обробкою і через 4 години після останнього зондування.

Після центрифугування сироватку збирають і вимірюють рівні холестерину, тригліцеридів і глюкози, використовуючи багатопараметричний аналізатор з наявними в продажу продуктами.

Результати виражають у вигляді відсотка зміни на останню добу відносно контрольної групи. Наприклад, ряд результатів, отриманих із сполуками згідно з винаходом, подано в наведеній нижче таблиці в порівнянні з фенофібратом або розиглітазоном:

Фармакологічна активність

Таблиця

Сполука	Аналіз (мг/кг)	Глюкоза	Тригліцериди	Холестерин
Фенофібрат	100	-9	-7	+32
Розиглітазон	3	-41	-52	-30
Приклад 2	10	-36	-32	+41
Приклад 20	10	-72	-65	+13
Приклад 4	10	-57	-45	+4
Приклад 293	10	-24	-15	+16
Приклад 259	10	-51	-16	+32

Ці результати, які знаходяться у відповідності з модифікаціями, очікуваними від активаторів ядерних рецепторів PPAR, підтверджують цінність сполук згідно з винаходом для їх застосування як активних речовин лікарських засобів для викорис-

тання людиною для попередження або лікування гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії і ожиріння, і, в більш загальному вигляді, для відновлення нормальних параметрів під час порушення ліпідного і вуглеводного метаболізму. Сполуки згідно з

винаходом також знаходять застосування у випадках лікування дисфункції ендотелію, запальних захворювань або нейродегенеративних захворювань.

Винахід також відноситься до фармацевтичних композицій для попередження або лікування вищезазначених захворювань, які містять як активну речовину щонайменше одну із сполук формули I згідно з винаходом.

Ці фармацевтичні композиції можна готувати загальноприйнятим способом, використовуючи фармацевтично прийнятні ексципієнти, щоб отримати форми, які можна переважно вводити пероральним шляхом, наприклад, пігулки або желатинові капсули.

На практиці у разі перорального введення сполуки добове дозування для людини переважно складає між 5 і 500мг.