



УКРАЇНА

(19) UA (11) 85405 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 333/34 (2006.01)

C07C 65/00

C07C 211/44 (2006.01)

C07C 233/65 (2006.01)

C07C 311/15 (2006.01)

A61K 31/165

A61P 3/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПОХІДНІ 1,1'-(1,2-ЕТИНДІІЛ)БІС-БЕНЗОЛУ ЯК ІНГІБІТОРИ РТР-1В

1

2

(21) а200610431

(22) 29.03.2005

(24) 26.01.2009

(86) РСТ/ЕР2005/051426, 29.03.2005

(31) 04101445.7

(32) 07.04.2004

(33) EP

(31) 60/566,280

(32) 29.04.2004

(33) US

(46) 26.01.2009, Бюл.№ 2, 2009 р.

(72) СВІННЕН ДОМІНІК, ЖОРАН-ЛЕБРЕН КАТРІН,
ЖЕРБЕР ПАТРІК, ГОНЗАЛЕС ЖЕРОМ, БОМБРЕН
АГНЕС

(73) ЕПЛАЙД РІСЬОРЧ СИСТЕМЗ ЕРС ХОЛДІНГ
Н.В.

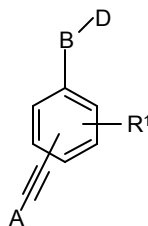
(56) WO 02/04459 A

WO 03/064376 A

Wo 00/35859 A

WO 03/032999 A

(57) 1. Похідні 1,1'-(1,2-етиндііл)біс-бензолу фор-
мули (I):



(I)

а також їхні геометричні ізомери, оптично активні форми, наприклад, енантіомери, діастереомери, та їхні рацематні форми, а також їхні фармацевтично прийнятні солі та фармацевтично активні похідні, де

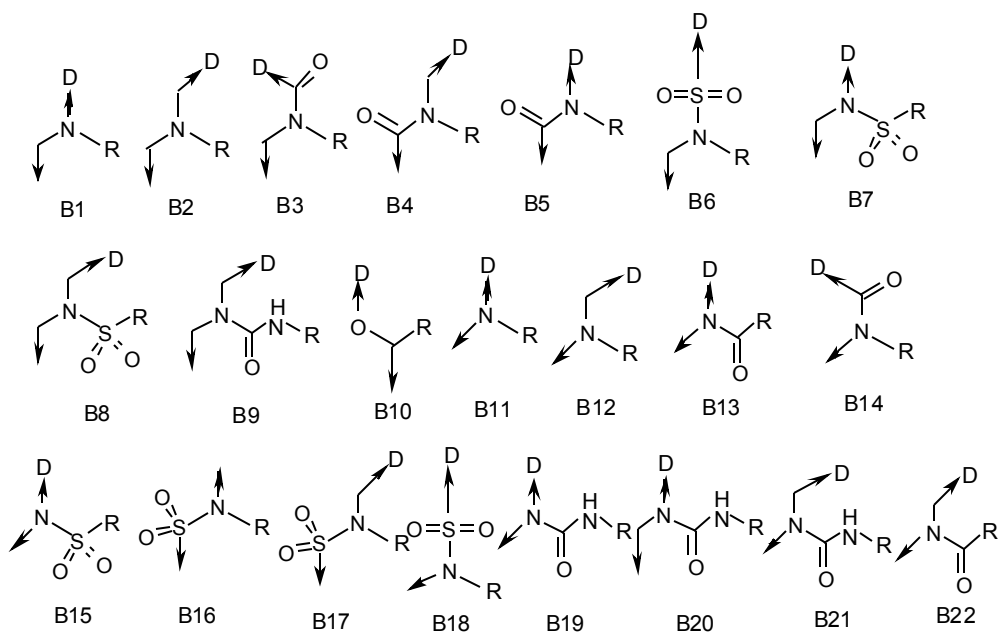
А вибраний з групи, яку складають С₁-С₆-алкіл, С₂-С₆-алкеніл, С₂-С₆-алкініл, С₁-С₆-алкіламін, С₁-С₆-алкілалкоксигрупа, арил, гетероарил, насичений або ненасичений 3-8-членний циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, С₁-С₆-алкіларил, С₁-С₆-алкілгетероарил, С₂-С₆-алкеніларил, С₂-С₆-алкенілгетероарил, С₂-С₆-алкініларил, С₂-С₆-алкінілгетероарил, С₁-С₆-алкілциклоалкіл, С₁-С₆-алкілгетероциклоалкіл, С₂-С₆-алкенілциклоалкіл, С₂-С₆-алкенілгетероциклоалкіл, С₂-С₆-алкінілциклоалкіл, С₂-С₆-алкінілгетероциклоалкіл; R¹ вибраний з групи, яку складають Н, С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкоксигрупа, галоген;

В вибраний з групи, яку складають:

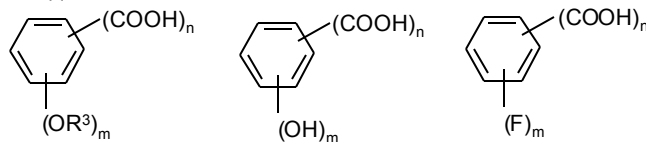
(13) C2

(11) 85405

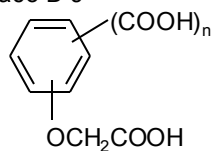
(19) UA



D вибраний із групи, яку складають



де m - ціле число, вибране з-посеред 0, 1 та 2, а
n - ціле число, вибране з-посеред 1 та 2;
або D є

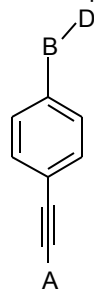


де n - ціле число, вибране з-посеред 0 та 1;
R вибраний з групи, яку складають C₁-C₈-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₁-C₆-алкоксигрупа, C₁-C₆-алкіламін, C₁-C₆-алкілалкоксигрупа, арил, гетероарил, насичений або ненасичений 3-8-членний циклоалкіл, 3-8-членний гетероциклоалкіл, C₁-C₆-алкіларил, C₁-C₆-алкілгетероарил, C₂-C₆-алкеніларил, C₂-C₆-алкенілгетероарил, C₂-C₆-алкініларил, C₂-C₆-алкінілгетероарил, C₁-C₆-алкілциклоалкіл, C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл, C₂-C₆-алкенілциклоалкіл, C₂-C₆-алкінілциклоалкіл, C₂-C₆-алкінілгетероциклоалкіл;
R³ - H або C₁-C₆-алкіл;

за умови, що, якщо група B є амід B3, то R не може бути фенолом (факультативно конденсованим із гетероциклоалкілом), заміщеним одним або двома замісниками, вибраними з групи, яку складають гідроксил, C₁-C₆-алкіл, карбоксил, C₁-C₆-алкоксигрупа, C₁-C₃-алкілкарбоксил, C₂-C₃-

алкенілкарбоксил, C₂-C₃-алкінілкарбоксил або аміногрупа.

2. Похідні 1,1'-(1,2-етинділ)біс-бензолу за п. 1, які мають формулу



(I)

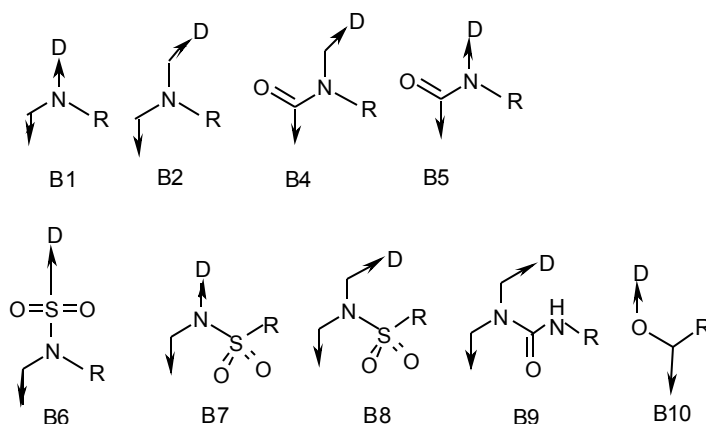
причому A, B та D відповідають визначенню за п. 1.

3. Похідні 1,1'-(1,2-етинділ)біс-бензолу за п. 1, де R¹ - H.

4. Похідні 1,1'-(1,2-етинділ)біс-бензолу за будь-яким із пп. 1-3, де A - арильна група, зокрема фенольна група, факультативно заміщена C₁-C₈-алкілом, галогеном або алкоксигрупою.

5. Похідні 1,1'-(1,2-етинділ)біс-бензолу за п. 4, де A - фенольна група, заміщена C₁-C₄-алкілом або галогеном.

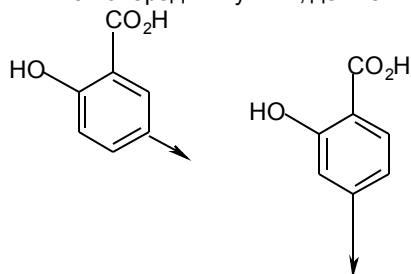
6. Похідні 1,1'-(1,2-етинділ)біс-бензолу за будь-яким із попередніх пунктів, де B є



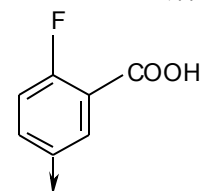
причому R відповідає визначенню за п. 1.

7. Похідні 1,1'-(1,2-етинділ)біс-бензолу за п. 6, де B є B1.

8. Похідні 1,1'-(1,2-етинділ)біс-бензолу за будь-яким із попередніх пунктів, де D є

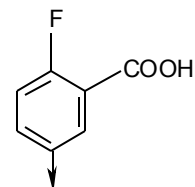


9. Похідні 1,1'-(1,2-етинділ)біс-бензолу за будь-яким із пп. 1-7, де D є



10. Похідні 1,1'-(1,2-етинділ)біс-бензолу за будь-яким із попередніх пунктів, де R є C₄-C₆-алкіл.

11. Похідні 1,1'-(1,2-етинділ)біс-бензолу за будь-яким із попередніх пунктів, де A - фенільна група, заміщена C₁-C₄-алкілом або галогеном, B - B1, R - C₄-C₆-алкіл та D є



12. Похідна 1,1'-(1,2-етинділ)біс-бензолу за будь-яким із пп. 1-11, вибрана із групи, яку складають:

5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);

5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота, гідрохлорид;

5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота, сіль із лізином;

5-((4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил){[(E)-2-фенілвініл]сульфоніл}аміно)-2-гідроксибензойна кислота;

4-((4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил)[2-(4-хлорфеніл)етил]аміно)метилбензойна кислота, гідрохлорид;

{4-[[[(4-трет-бутилфеніл)аміно]карбоніл]{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]-

бензил)аміно)метил]феноксі}оцтова кислота;

5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](3-фенілпропіл)аміно]-2-гідроксибензойна кислота, гідрохлорид;

{4-[[[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил){[(E)-2-фенілвініл]сульфоніл}-аміно)метил]феноксі}оцтова кислота;

5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](1-нафтилметил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота, гідрохлорид;

4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]{(циклогексиламіно)карбоніл}-аміно]метилфеноксі}оцтова кислота;

4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]{(циклогексиламіно)карбоніл}-аміно]метилфеноксі}оцтова кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);

4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]{(пропіламіно)карбоніл}-аміно]метилфеноксі}оцтова кислота;

{4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]{[(4-ціанофеніл)аміно]карбоніл}-аміно]метил]феноксі}оцтова кислота;

5-((4-трет-бутилбензил){4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойна кислота, гідрохлорид;

(4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](2-тієнілсульфоніл)аміно]метил]феноксі}оцтова кислота;

5-[(1-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл}пентил)окси]-2-гідроксибензойна кислота;

7-[(1-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл}пентил)окси]-2,2-диметил-4H-1,3-бензодіоксин-4-он, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);

(4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]{(пропіламіно)карбоніл}-аміно]метил]феноксі}оцтова кислота, сіль із лізином;

глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);
 5-[[4-[(4-трет-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл](гексил)аміно]метил]-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);
 4-[[3,3-диметилбуганоїл]-4-[(4-гексилфеніл)етиніл]аніліно]метил]-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](ізобутил)аміно]-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]карбоніл]-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл]сульфоніл](гексил)аміно]-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]метил]-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл]сульфоніл](гексил)аміно]метил]-2-фторбензойна кислота;
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]([пропіламіно]карбоніл)аміно]-2-фторбензойна кислота;
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]([циклогексиламіно]карбоніл)аміно]-2-фторбензойна кислота;
 4-[[4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензоїл](3-циклопентилпропіл)аміно]-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом).
 13. Похідні 1,1'-(1,2-етинділ)біс-бензолу за будь-яким із пп. 1-12 для застосування як лікарського засобу.
 14. Застосування похідних 1,1'-(1,2-етинділ)біс-бензолу за будь-яким із пп. 1-12 для виготовлення лікарського засобу для лікування та/або профілактики метаболічних розладів, опосередкованих резистентністю до інсуліну або гіперглікемією, в тому

числі діабету, неадекватної толерантності до глюкози, гіперліпідемії, гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії, ожиріння, синдрому полікістозного яєчника (PCOS).

15. Застосування похідних 1,1'-(1,2-етинділ)біс-бензолу за будь-яким із пп. 1-12 для виготовлення лікарського засобу для лікування та/або профілактики діабету типу II, ожиріння або для регулювання апетиту.

16. Застосування за п. 14 або п. 15 для виготовлення фармацевтичної композиції для модулювання активності РТР.

17. Застосування за п. 16, яке **відрізняється** тим, що згаданий РТР є РТР1В, GLEPP-1.

18. Застосування за п. 17, яке **відрізняється** тим, що згадане модулювання полягає у інгібуванні РТР1В.

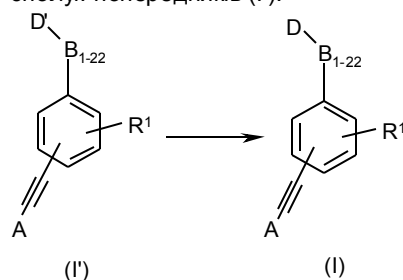
19. Застосування за п. 18 для лікування або профілактики розладів, опосередкованих РТР1В.

20. Фармацевтична композиція, що містить щонайменше одну похідну 1,1'-(1,2-етинділ)біс-бензолу за будь-яким із пп. 1-12 та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач.

21. Фармацевтична композиція за п. 20, яка додатково містить щонайменше один додатковий лікарський засіб, вибраний із групи, яку складають інсулін, інгібітори альдозоредуктази, інгібітори альфа-глюкозидази, сульфонілсечовини, бігуаніди (наприклад, метформін), тiazолідини, агоністи PPAR, інгібітори c-Jun-кінази або GSK-3.

22. Фармацевтична композиція за п. 21, яка **відрізняється** тим, що згаданий додатковий лікарський засіб вибраний з групи, яку складають інсуліни швидкої дії, інсуліни помірної тривалості дії, інсуліни пролонгованої дії, комбінації інсулінів помірної тривалості дії та швидкої дії, мінапрестат, толпрестат, сорбініл, зополпрестат, епалпрестат, зенарестат, імірестат, поналпрестат, ONO-2235, GP-1447, CT-112, BAL-ARI 8, AD-5467, ZD5522, M-16209, NZ-314, M-79175, SPR-210, ADN 138 або SNK-860, міглітол, акарбоза, гліпізид, глібурид, хлорпропамід, толбутамід, толазамід та глімепририд.

23. Спосіб одержання похідної 1,1'-(1,2-етинділ)біс-бензолу за будь-яким із пп. 1-12, який включає стадію відщеплення групи захисту від сполук-попередників (I'):



де групи A, B¹⁻²², R¹, D відповідають наведеному вище визначенню та D' є захищеною формою групи D.

24. Проміжна сполука (I'), вибрана із групи, яку складають:

6-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-гідроксибензоат;

(Е)-N-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}-N-(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-фенілетиленсульфонамід;
 метил-4-({4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}[2-(4-хлорфеніл)етил]аміно)метилбензоат;
 метил-4-({4-[(4-трет-бутилфеніл)аміно]карбоніл}{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]-бензил}аміно)метилфеноксіацетат;
 6-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(3-фенілпропіл)аміно-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 метил-4-({4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}{(Е)-2-фенілвініл}сульфоніл)-аміно)метилфеноксіацетат;
 6-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(1-нафтилметил)аміно-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 метил-4-({4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}{циклогексиламіно)карбоніл}аміно)-метилфеноксіацетат;
 метил-4-({4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}{(пропіламіно)карбоніл}аміно)-метилфеноксіацетат;
 метил-4-({4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}{(ціаноаніліно)карбоніл}аміно)-метилфеноксіацетат;
 6-((4-трет-бутилбензил){4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 метил-4-({4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(2-тієнілсульфоніл)аміно)метилфеноксіацетат;
 6-{(1-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл}пентил)окси}-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 метил-4-({4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(етилсульфоніл)аміно)метилфеноксіацетат;
 N-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}-N-гексил-2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-6-карбоксамід;
 4-[(4-бутилфеніл)етиніл]-N-[(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)метил]-N-гексилбензамід;
 7-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 метил-5-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно-2-фторбензоат;
 N-{2-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}-N-гексил-2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-6-карбоксамід;
 4-бром-N-(3-циклопентилпропіл)-N-(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-7-іл)бензамід;
 N-(3-циклопентилпропіл)-N-(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-7-іл)-4-[(4-фторфеніл)етиніл]бензамід;
 4-[(4-бутилфеніл)етиніл]-N-(3-циклопентилпропіл)-N-(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-7-іл)бензамід;
 N-[(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)метил]-4-[(4-фторфеніл)етиніл]-N-гексилбензамід;
 4-[(4-хлорфеніл)етиніл]-N-[(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)метил]-N-гексилбензамід;

метил-2-фтор-5-{гексил[4-(фенілетиніл)бензил]аміно}бензоат;
 6-({4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 6-(гексил{4-[(4-метоксифеніл)етиніл]бензил}аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 6-[гексил(4-{4-(трифторметил)феніл}етиніл)бензил]аміно]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 метиловий складний ефір 5-{[4-(4-бутилфенілетиніл)бензил]циклопентилметиламіно}-2-фторбензойної кислоти;
 метил-5-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(3,3-диметилбутил)аміно-2-фторбензоат;
 6-((циклопентилметил){4-[(4-метоксифеніл)етиніл]бензил}аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 метил-5-((циклопентилметил){4-[(4-метоксифеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензоат;
 метил-5-({4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(етил)аміно)-2-фторбензоат;
 6-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 метил-5-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензоат;
 метил-5-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(пентил)аміно-2-фторбензоат;
 метил-5-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(метил)аміно)-2-фторбензоат;
 метил-5-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(циклопропілметил)аміно)-2-фторбензоат;
 метил-5-{бутил[4-(фенілетиніл)бензил]аміно}-2-фторбензоат;
 метил-2-фтор-5-{4-(фенілетиніл)бензил}(пропіл)аміно}бензоат;
 метил-2-фтор-5-{4-[(4-фторфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно}бензоат;
 метил-2-фтор-5-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)бензоат;
 метил-5-({4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}{2-(етоксикарбоніл)циклопропіл}метил)аміно)-2-фторбензоат;
 метил-5-{4-[(4-етилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно)-2-фторбензоат;
 метил-5-{4-[(4-трет-бутилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно)-2-фторбензоат;
 метил-5-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл](гексил)аніліно]метил}-2-фторбензоат;
 N-[(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-7-іл)метил]-N-{4-[(4-гексилфеніл)етиніл]феніл}-3,3-диметилбутанамід;
 метил-5-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(ізобутил)аміно)-2-фторбензоат;

метил-5-[[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]карбоніл]-2-фторбензоат;
метил-5-[[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]-2-фторбензоат;
метил-5-[[[4-[(4-бутилфе-ніл)етиніл]феніл]сульфоніл](гексил)аміно]-2-фторбензоат;
метил-5-[[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]метил]-2-фторбензоат;
метил-5-[[[4-[(4-бутилфе-

ніл)етиніл]феніл]сульфоніл](гексил)аміно]метил]-2-фторбензоат;
метил-5-[[[4-[(4-бутилфе-ніл)етиніл]бензил]([пропіламіно]карбоніл)аміно]-2-фторбензоат;
метил-5-[[[4-[(4-бутилфе-ніл)етиніл]бензил]([циклогексиламіно]карбоніл)аміно]-2-фторбензоат;
4-[(4-хлорфеніл)етиніл]-N-(3-циклопентилпропіл)-N-(2,2-диметил-4-оксо-4H-1,3-бензодіоксин-7-іл)бензамід.

Цей винахід стосується карбонових кислот формули (I), зокрема, для лікування та/або профілактики ожиріння та/або метаболічних розладів, опосередкованих резистентністю до інсуліну або гіперглікемією, в тому числі діабету типу I та/або діабету типу II, неадекватної толерантності до глюкози, резистентності до інсуліну, гіперліпідемії, гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії, синдрому полікістозного яєчника (PCOS). Сполуки за цим винаходом є особливо корисними при лікуванні діабету типу II, ожиріння або при регулюванні апетиту. Конкретно, цей винахід стосується карбонових кислот для модулювання, особливо для пригнічення, активності PTP, зокрема, PTP1B.

Добре відомо, що серед суб'єктів, нетолерантних до глюкози, поширена резистентність до інсуліну. Рейвен та ін. [Reaven et al, American Journal of Medicine, 60, 80 (1976)] застосували безперервну інфузію глюкози та інсуліну (спосіб комбінації інсулін/глюкоза) та оральні тести на толерантність до глюкози для демонстрації факту, що резистентність до інсуліну має місце в широкій групі суб'єктів, у яких не виявлено ожиріння та кетозу. Різноманіття цих суб'єктів охоплювало діапазон від осіб з граничною толерантністю до глюкози до осіб із вираженою стійкою гіперглікемією. Групи діабетиків у цих дослідженнях включали суб'єктів як з інсулінзалежним (IDDM), так і з інсуліно-незалежним (NIDDM) цукровим діабетом.

Зі стійкою резистентністю до інсуліну збігається гіперінсулінемія, яка легше піддається визначенню; її можна кількісно охарактеризувати шляхом точного визначення концентрації циркулюючого інсуліну в плазмі крові пацієнтів. Гіперінсулінемія може бути результатом резистентності до інсуліну, наприклад, у пацієнтів з ожирінням та/або діабетом (NIDDM) та/або у пацієнтів із нетолерантністю до глюкози або у пацієнтів з IDDM, як наслідок введення надлишку інсуліну порівняно з нормальним фізіологічним виділенням гормону підшлунковою залозою.

Зв'язок гіперінсулінемії та резистентності до інсуліну з ожирінням та з ішемічними захворюваннями великих кровоносних судин (наприклад, атеросклерозом) надійно встановлено численними експериментальними, клінічними та епідеміологіч-

ними дослідженнями [Стаут - Stout, Metabolism, 34, 7 (1985)]. Статистично значуще підвищення рівня інсуліну в плазмі через 1 год та 2 год після перорального введення глюкози корелює з підвищеним ризиком ішемічної хвороби серця.

Оскільки з більшості цих досліджень хворі на діабет були фактично виключені, то дані, які стосуються ризику атеросклеротичних захворювань в умовах діабету, не є такими численними, проте вони вказують на таку саму тенденцію, як і в разі пацієнтів-недіабетиків. Частота атеросклеротичних захворювань у статистиці захворюваності та смертності хворих на діабет, однак, перевищує аналогічний показник для пацієнтів-недіабетиків [Піорала та ін. - Pyorala et al. Jarrett Diabetes/Metabolism Reviews, 5, 547 (1989)].

Зв'язок гіперінсулінемії та резистентності до інсуліну із синдромом полікістозного яєчника (PCOS) також надійно встановлено [Діаманти-Кандаракіс та ін. - Diamanti-Kandarakis et al. Терапевтичний ефект метформіну на резистентність до інсуліну та гіперандрогенізм у синдромі полікістозного яєчника; European Journal of Endocrinology 138, 269-274 (1998); Андреа Дунайф - Andrea Dunaif, Резистентність до інсуліну та синдром полікістозного яєчника: механізм та роль у патогенезі; Endocrine Reviews 18(6), 774-800 (1997)].

Незалежні фактори ризику ожиріння та гіпертензії для атеросклеротичних захворювань також пов'язані з резистентністю до інсуліну. Шляхом застосування комбінацій інсулін/глюкоза, інфузії маркера глюкози та непрямой калориметрії показано, що резистентність до інсуліну при істотній гіпертензії локалізована в периферичних тканинах (головним чином, у м'язових) і безпосередньо корелює з тяжкістю гіпертензії [Де-Фронзо та Ферранніні - DeFronzo та Ferrannini, Diabetes Care, 14, 173 (1991)]. При гіпертензії у людей з ожирінням резистентність до інсуліну спричиняє гіперінсулінемію, яка застосовується як механізм обмеження подальшого збільшення маси тіла шляхом термогенезу, але інсулін підвищує також реабсорбцію натрію в нирках та стимулює симпатичну нервову систему нирок, серця та судинної системи, спричиняючи гіпертензію.

Припускається, що резистентність до інсуліну звичайно є наслідком дефекту в сигнальній системі рецепторів інсуліну в місці, розташованому за місцем зв'язування інсуліну з рецептором. Нагромаджені наукові дані про резистентність до інсуліну у головних тканинах, які реагують на інсулін (м'язи, печінка, жирова тканина), вагомо свідчать, що дефект в передачі інсулінового сигналу знаходиться на ранній стадії цього каскаду, конкретно, на стадії активності кінази інсулінового рецептора, яка виявляється зниженою [Муніб Ельшельбі та ін. - Mounib Elchebly, Alan Cheng, Michel L. Tremblay; Модулювання інсулінової сигнальної системи протеїн-тирозиновими фосфатазами; *J. Mol. Med.* 78, 473-482 (2000)].

Протеїн-тирозинові фосфатази (PTPs) відіграють важливу роль у регулюванні фосфорилування протеїнів і є агентами, що доповнюють кінази. Існують два типи класичних PTPs: (i) нерцепторні, або внутрішньоклітинні PTPs та (ii) рецептороподібні PTPs. Більшість внутрішньоклітинних PTPs містять тільки одну каталітичну область (домен), тоді як більшість рецептороподібних ферментів - два каталітичних домени. Каталітичний домен складається приблизно з 250 амінокислот [Моллер та ін. - Niels Peter Hundahl Moller et al. Протеїн-тирозинові фосфатази (PTPs) як мішені для лікарських засобів: Інгібітори PTP-1B для лікування діабету; *Current Opinion in Drug Discovery & Development* 3(5), 527-540 (2000)].

Взаємодія інсуліну зі своїм рецептором спричиняє фосфорилування деяких молекул тирозину в рецепторному протеїні, активуючи таким чином кіназу рецептора. PTP дефосфорилують активований рецептор інсуліну, послаблюючи активність тирозинкінази. PTPs здатні також модулювати пострецепторну сигналізацію шляхом каталізу дефосфорилування клітинних субстратів кінази інсулінового рецептора. До цих ферментів, які, найімовірніше, тісно зв'язуються з рецептором інсуліну і, отже, найімовірніше, регулюють активність кінази інсулінового рецептора, належать PTP1B, LAR, PTP- α та SH-PTP2 [Кламан та ін. - Lori Klaman et al. Підвищена витрата енергії, знижене ожиріння та тканинно-специфічна чутливість до інсуліну у мишей з дефіцитом протеїн-тирозинової фосфатази 1B; *Molecular and Cellular Biology*, 5479-5489 (2000)].

PTP1B є членом групи PTP. Цей протеїн із молекулярною масою 50кДа містить законсервованний домен фосфатази при залишках 30-278 і локалізований до цитоплазматичної грані ендоплазматичної сітки своїми С-кінцевими залишками 35. Його взаємодія з іншими протеїнами опосередковується збагаченими проліном ділянками та послідовністю, сумісною з SH2. Вважається, що PTP1B діє як негативний регулятор в інсуліновій сигнальній системі.

Мак-Гайр та ін. [McGuire et al., *Diabetes*, 40, 939 (1991)] показали, що пацієнти-недіабетики, нетолерантні до глюкози, мають значно підвищений рівень активності PTP у м'язовій тканині у порівнянні з нормальними суб'єктами, і що інфузія інсуліну не викликала пригнічення активності PTP, як це мало місце в інсуліно-чутливих суб'єктах.

Меєрович та ін. [Meyerovitch et al., *J. Clinical Invest.*, 84, 976 (1989)] спостерігали значне підвищення активності PTP у печінці на двох видах гризунів - моделей IDDM: генетично діабетичних пацюках BB та на діабетичних пацюках, індукованих STZ. Середі та ін. [Sredy et al., *Metabolism*, 44, 1074, (1995)] спостерігали аналогічне підвищення активності PTP у печінці ожирілих, діабетичних мишей лінії ob/ob, які є типовою моделлю NIDDM.

Чжан та ін. [Zhang et al., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 5(4), 416-23 (2001)] виявили, що PTPs відіграють роль у різноманітних інших захворюваннях, в тому числі у раку. Бьорг та ін. [Bjorge J.D. et al., *J. Biol. Chem.*, 275(52), 41439-46 (2000)] вказують, що PTP1B є первинною протеїн-тирозиною фосфатазою, здатною дефосфорилувати c-Src в кількох лініях клітин раку молочної залози людини, і припускають регульовальну роль PTP 1B в контролюванні активності c-Src-кінази.

Патре та ін. [Pathre et al., *J. Neurosci. Res.*, 63(2), 143-150 (2001)] вказують, що PTP1B регулює поширення нейритів, опосередковане молекулами, що забезпечують клітинно-клітинну та клітинно-матричну адгезію. Крім того, Шок та ін. [Shock L.P. et al., *Mol. Brain. Res.*, 28(1), 110-16 (1995)] показують, що при розвитку нейроглії Мюллера у мозку та ретині експресується особлива сукупність PTPs, що перекриваються, в тому числі два нових види PTPs, котрі можуть брати участь у комунікації нервових клітин.

Рецептор інсуліну (IR) є прототипом рецептора тирозин-кінази, його зв'язування з лігандом та димеризація спричиняють ауто-фосфорилування множинних тирозинів. Наступним процесом є залучення та фосфорилування IRS1-4 (залежно від тканини) та PI3K. Хоча ще з 19-го століття відомо, що сполуки, які містять ванадій, полегшують діабет, лише недавно стало зрозумілим, що ці інгібітори стимулюють інсулінову сигнальну систему шляхом блокування дії PTP. Свідомим участі IR (рецептора інсуліну) та IRS-1 в цьому фенотипі було те, що обидва протеїни спричиняють підвищення фосфорилування тирозину у мишей з мутацією PTP1B. Наявні дані вагомо свідчать, що, зокрема, PTP1B є перспективною мішенню для розроблення терапевтичних засобів для лікування діабету та ожиріння [Кеннеді та Рамачандран - Brian P. Kennedy та Chidambaram Ramachandran; Протеїн-тирозинова фосфатаза 1B у діабеті; *Biochemical Pharmacology*, Vol. 60, 877-883, (2000)].

Ще одним протеїном, що бере участь в ожирінні, є лептин. Лептин є пептидним гормоном, який відіграє вирішальну роль у годуванні та ожирінні [Ахіма та ін. - Ahima R.S. et al., *Leptin. Annu. Rev. Physiol.* 62, 413-437 (2000)]. Нещодавно висловлено припущення, що PTP1B негативно регулює лептинову сигнальну систему та забезпечує механізм, яким вона може регулювати ожиріння. Крім того, відомо, що фармакологічні інгібітори PTP1B є перспективними альтернативами або доповненнями лептину для лікування ожиріння, викликаного резистентністю до лептину [Developmental Cell, vol. 2, 497-503 (2002)].

Як інгібітори PTPs у численних патентних заявках запропоновані низькомолекулярні сполуки.

Заміщені арильні та гетероарильні похідні бензамідинів та їх застосування як протитромботичні засоби описано у [WO 00/35859].

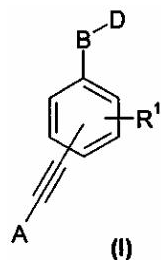
Іншу відому інформацію, що стосується сполук за цим винаходом, подано в таких заявках:

у [WO 00/15213] заявлені сульфонаміди для лікування застійної серцевої недостатності;

у [WO 98/16503] заявлені сульфонамідні інгібітори MMP (протизапальної дії);

[WO 03/032999] стосується амідних сполук, про які сповіщається, що вони є інгібіторами MMP-13, корисними при лікуванні ракових пухлин та артриту.

Цей винахід стосується карбонових кислот формули (I)



Такі сполуки придатні для лікування та/або профілактики метаболічних розладів, опосередкованих резистентністю до інсуліну або гіперглікемією, в тому числі діабету типу I та/або діабету типу II, неадекватної толерантності до глюкози, резистентності до інсуліну, гіперліпідемії, гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії, ожиріння, синдрому полікістозного яєчника (PCOS). Відповідно до одного варіанта здійснення, сполуки за цим винаходом є інгібіторами PTPs.

Нижче подано визначення різних хімічних груп та фрагментів, з яких складаються сполуки за цим винаходом; ці визначення призначені для узгодженого застосування в описі винаходу та в формулі винаходу, якщо інше, подане в явному вигляді, визначення не має більш широкого значення.

Позначення "PTPs" означає протеїн-тирозинові фосфатази або фосфатази з подвійною специфічністю і охоплює, наприклад, PTP1B, TC-PTP, PTP-β, PTP-H1, DEP-1, LAR, SHP-1, SHP-2, GLEPP-1, PTP-μ, VHR, hVH5, LMW-PTP, PTEN, PTP-κ, Pac-1.

Термін "C₁-C₆-алкіл" означає алкільні групи, що містять від 1 атому до 6 атомів вуглецю. Прикладами груп, що відповідають цим термінам, є метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил тощо.

Термін "арил" означає ненасичену ароматичну карбоциклічну групу, що містить від 6 атомів до 14 атомів вуглецю і включає один цикл (наприклад, феніл) або кілька конденсованих циклів (наприклад, нафтил). Перевага серед арилів віддається фенілу, нафтілу, фенантренілу тощо.

Термін "C₁-C₆-алкіларил" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені арильним замісником, в тому числі бензил, фенетил тощо.

Термін "гетероарил" означає моноциклічну гетероароматичну або біциклічну чи трициклічну гетероароматичну систему з конденсованими цик-

лами. Конкретними прикладами гетероароматичних груп є факультативно заміщені піридил, піроліл, фурил, тієніл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,3,4-триазиніл, 1,2,3-триазиніл, бензофурил, [2,3-дигідро]бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, бензотриазоліл, ізобензотієніл, індоліл, ізоіндоліл, 3H-індоліл, бензимидазоліл, імідазо[1,2-a]піридил, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хінолізиніл, хіназолініл, фталазиніл, хіноксалініл, цинолініл, нафтиридиніл, піридо[3,4-b]піридил, піридо[3,2-b]піридил, піридо[4,3-b]піридил, хіноліл, ізохіноліл, тетразоліл, 5,6,7,8-тетрагідрохіноліл, 5,6,7,8-тетрагідроізохіноліл, пуриніл, птеридиніл, карбазоліл, ксантеніл або бензохіноліл.

Термін "C₁-C₆-алкілгетероарил" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені гетероарильним замісником, в тому числі 2-фурилметил, 2-тієнілметил, 2-(1H-індол-3-іл)етил тощо.

Термін "C₂-C₆-алкеніл" означає алкенільні групи, які відповідно до варіанта, якому віддається перевага, містять 2-6 атомів вуглецю та включають щонайменше 1 або 2 алкенільні ненасичені зв'язки. До алкенільних груп, яким віддається перевага, належать етеніл (-CH=CH₂), н-2-пропеніл (аліл, -CH₂CH=CH₂) тощо.

Термін "C₂-C₆-алкеніларил" означає C₂-C₆-алкенільні групи, заміщені арильним замісником, в тому числі 2-фенілвініл тощо.

Термін "C₂-C₆-алкенілгетероарил" означає C₂-C₆-алкенільні групи, заміщені гетероарильним замісником, в тому числі 2-(3-піридиніл)вініл тощо.

Термін "C₂-C₆-алкініл" означає алкінільні групи, які відповідно до варіанта, якому віддається перевага, містять 2-6 атомів вуглецю та включають щонайменше 1 або 2 алкінільні ненасичені зв'язки, до алкінільних груп, яким віддається перевага, належать етиніл (-C≡CH), пропаргіл (-CH₂C≡CH) тощо.

Термін "C₂-C₆-алкініларил" означає C₂-C₆-алкінільні групи, заміщені арильним замісником, в тому числі фенілетиніл тощо.

Термін "C₂-C₆-алкінілгетероарил" означає C₂-C₆-алкінільні групи, заміщені гетероарильним замісником, в тому числі 2-тієнілетиніл тощо.

Термін "C₃-C₈-циклоалкіл" означає насичену карбоциклічну групу, що містить 3-8 атомів вуглецю та включає один цикл (наприклад, циклогексил) або декілька конденсованих циклів (наприклад, норборніл). До циклоалкілів, яким віддається перевага, належать циклопентил, циклогексил, норборніл тощо.

Термін "C₁-C₆-алкілциклоалкіл" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені циклоалкільним замісником, в тому числі циклогексилметил, циклопентилпропіл тощо.

Термін "гетероциклоалкіл" означає C₃-C₈-циклоалкіл циклоалкільну групу, що відповідає поданому вище визначенню, в якій від 1 атому до 3 атомів вуглецю замінені гетероатомами, вибраними з групи, яку складають O, S, NR, R визначений як водень або C₁-C₆-алкіл. До гетероциклоалкілів, яким віддається перевага, належать

Термін "C₁-C₆-алкілалкоксикарбоніл" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені алкоксикарбонільним замісником, в тому числі 2-(бензилоксикарбоніл)етил тощо.

Термін "амоній" означає позитивно заряджену групу $-N^+RR'R''$, де кожний з R, R', R'' незалежно

один від одного є "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл", та де R і R', спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть факультативно утворювати 3-8-членний гетероциклоалкільний цикл.

Термін "C₁-C₆-алкіламоній" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені амонієм, в тому числі 2-(1-піролідиніл)етил тощо.

Термін "галоген" означає атоми фтор, хлор, бром та йод.

Термін "сульфонілокси[група]" означає групу -OSO₂-R, де R вибраний з групи, яку складають H, "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіл", заміщений галогенами, наприклад, групу -OSO₂-CF₃, "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілсульфонілокси[група]" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені сульфонилоксигрупою, в тому числі 2-(метилсульфонілокси)етил тощо.

Термін "сульфоніл" означає групу "-SO₂-R", де R вибраний з групи, яку складають H, "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіл", заміщений галогенами, наприклад, групу -SO₂-CF₃, "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілсульфоніл" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені сульфонільним замісником, в тому числі 2-(метилсульфоніл)етил тощо.

Термін "сульфініл" означає групу "-S(O)-R", де R вибраний з групи, яку складають H, "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіл", заміщений галогенами, наприклад, групу -SO-CF₃, "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілсульфініл" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені сульфінільним замісником, в тому числі 2-(метилсульфініл)етил тощо.

Термін "сульфаніл" означає групи -S-R, де R є H, "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіл", факультативно заміщені галогенами, наприклад, групу -S-CF₃, "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл". До сульфанільних груп, яким віддається перевага, належать метилсульфаніл, етилсульфаніл тощо.

Термін "C₁-C₆-алкілсульфаніл" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені сульфанільним замісником, в тому числі 2-(етилсульфаніл)етил тощо.

Термін "сульфоніламіно[група]" означає групу -NRSO₂-R', де кожний з R, R' незалежно один від одного є водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкілсульфоніламіно[група]" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені сульфониламіногрупою, в тому числі 2-(етилсульфоніламіно)етил тощо.

Термін "аміноссульфоніл" означає групу -SO₂-NRR¹, де кожний з R, R' незалежно один від одного є водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "C₁-C₆-алкіламіноссульфоніл" означає C₁-C₆-алкільні групи, заміщені аміноссульфонільним замісником, в тому числі 2-(циклогексиламіноссульфоніл)етил тощо.

Термін "заміщений або незаміщений": якщо визначення індивідуального замісника не обмежене іншим чином, то вищезазначені групи, наприклад, "алкіл", "алкеніл", "алкініл", "арил" та "гетероарил" тощо можуть бути факультативно заміщені замісниками в кількості від 1 до 5, вибраними з групи, яку складають "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "C₁-C₆-алкіларил", "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл", "аміногрупа", "амоній", "ацил", "ацилоксигрупа", "ациламіногрупа", "амінокарбоніл", "алкоксикарбоніл", "уреїдогрупа", "карбамаат", "арил", "гетероарил", "сульфініл", "сульфоніл", "алкоксигрупа", "сульфаніл", "галоген", "карбонова кислота", тригалогенметил, ціаногрупа, гідроксил, меркаптогрупа, нітрогрупа тощо. В альтернативних варіантах таке заміщення може охоплювати також випадки, коли сусідні замісники можуть бути піддані замиканню циклу, особливо коли сусідні функціональні замісники введені в реакцію з утворенням, наприклад, лактамів, лактонів, циклічних ангідридів, але також і ацеталів, тіоацеталів, аміналів, що утворюються шляхом замикання циклу, наприклад, із метою утворення захисної групи.

Вислів "фармацевтично прийнятні солі або комплекси" означає солі або комплекси визначених нижче сполук формули (I). Необмежувальними прикладами таких солей є солі основ, одержані шляхом проведення реакції сполук формули (I) з органічними або неорганічними основами, наприклад, із гідроксидами, карбонатами або бікарбонатами катіонів металів, вибраних із групи, яку складають лужні метали (натрій, калій та літій), лужноземельні метали (наприклад, кальцій або магній), амонієм або органічними первинними,

вторинними або третинними алкіламінами. Мається на увазі, що в обсяг цього винаходу включені солі амінів, одержані із застосуванням метиламіну, диметиламіну, триметиламіну, етиламіну, діетиламіну, триетиламіну, морфоліну, N-Me-D-глюкаміну, N,N'-біс(фенілметил)-1,2-етандіаміну, трометаміну, етаноламіну, діетаноламіну, етилендіаміну, N-метилморфоліну, прокаїну, піперидину, піперазину, аргініну, холіну, лізину тощо.

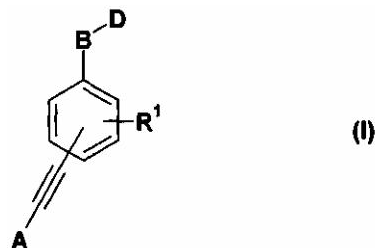
Винахід охоплює також солі з кислотами, утворені із застосуванням неорганічних кислот (наприклад, хлористоводневої кислоти, бромистоводневої кислоти, сірчаної кислоти, фосфорної кислоти, азотної кислоти тощо), а також солі, утворені із застосуванням органічних кислот, наприклад, оцтової кислоти, щавлевої кислоти, винної кислоти, лимонної кислоти, бурштинової кислоти, яблучної кислоти, фумарової кислоти, малеїнової кислоти, аскорбінової кислоти, бензойної кислоти, дубильної кислоти, пальмитинової кислоти, альгінової кислоти, поліглутамової кислоти, нафталінсульфонової кислоти, нафталіндисульфонової кислоти та полігалактуринової кислоти.

Термін "фармацевтично активна похідна сполука" означає будь-яку сполуку, яка при введенні в організм пацієнта здатна забезпечити прямим або непрямым шляхом дію, розкрити в цьому описі. Термін "непрямым шляхом" охоплює також проліки, які можуть бути перетворені в активну форму лікарського засобу під впливом ендогенних ферментів або метаболізму. Згадані проліки складаються з активної лікарської речовини та хімічної маскувальної групи. Такі маскувальні групи можуть бути складноєфірними групами (наприклад, одержаними шляхом маскування карбоксильної групи або гідроксилу сполук формули (I)).

Термін "енантіомерний надлишок" (ee) стосується продуктів, одержаних шляхом асиметричного синтезу, тобто синтезу із застосуванням нерасемічних вихідних матеріалів та/або реагентів, або синтезу, який включає щонайменше одну енантіоселективну стадію, при якій досягається надлишок одного енантіомеру (ee) порядку щонайменше 52%.

Згадана формула сполуки охоплює також її таутомери, геометричні ізомери, оптично активні форми, наприклад, енантіомери, діастереомери, та расемічні форми, а також їхні фармацевтично прийнятні солі. Серед фармацевтично прийнятних солей формули (I) перевага віддається солям основ, одержаним шляхом проведення реакції сполук формули (I) із фармацевтично прийнятними основами, наприклад, із N-метил-D-глюкаміном, трометаміном, карбонатами, бікарбонатами або гідроксидами натрію, калію або кальцію.

Карбоновими кислотами за цим винаходом є кислоти формули (I):



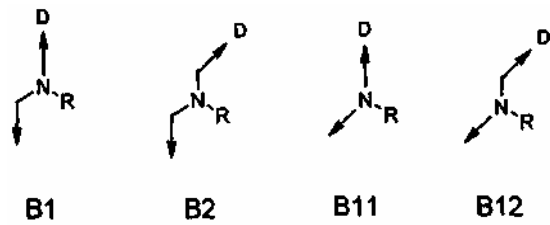
Формула (I) охоплює також геометричні ізомери сполуки, оптично активні форми, в тому числі енантіомери, діастереомери та расемічні форми, а також її фармацевтично прийнятні солі та фармацевтично активні похідні.

Замісники A, B, D та R¹ у формулі (I) відповідають поданим нижче визначенням:

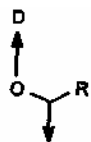
A вибраний з групи, яку складають заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкеніл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкініл, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкіламін, заміщена або незаміщена C₁-C₆-алкілалкоксигрупа, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, насичений або ненасичений 3-8-членний заміщений або незаміщений циклоалкіл, 3-8-членний заміщений або незаміщений гетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкіларил, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкілгетероарил, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкеніларил, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкенілгетероарил, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкініларил, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкінілгетероарил, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкілциклоалкіл, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкенілциклоалкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкінілциклоалкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкінілгетероциклоалкіл.

R¹ вибраний з групи, яку складають H, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкіл, заміщена або незаміщена C₁-C₆-алкоксигрупа, галоген. У конкретному варіанті здійснення R¹ - H.

B - будь-який з амінів, вибраних із групи, яку складають:

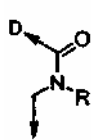


або простий ефір формули

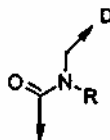


B 10 ,

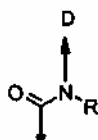
або карбоксамід, вибраний із групи, яку складають:



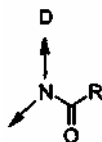
B3



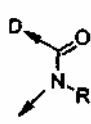
B4



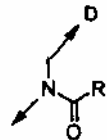
B5



B13

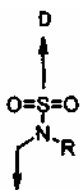


B14

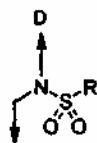


B22

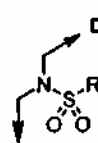
або сульфонамід, вибраний із групи, яку складають:



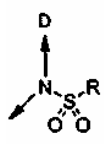
B6



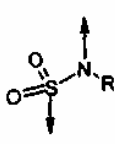
B7



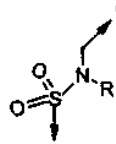
B8



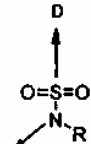
B15



B16

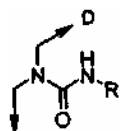


B17

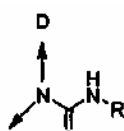


B18 ,

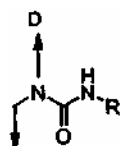
або сечовинна група, вибрана із групи, яку складають:



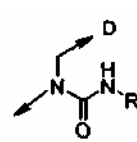
B9



B19

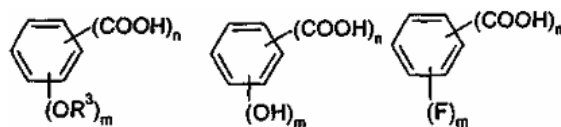


B20

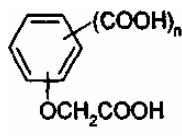


B21 ;

D вибраний із групи, яку складають



де m - ціле число, яке має значення 0, 1 або 2
та n - ціле число, яке має значення 1 або 2; або D є



де n - ціле число, яке має значення 0 або 1.

R вибраний з групи, яку складають заміщений або незаміщений C₁-C₈-алкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкеніл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкініл, заміщена або незаміщена C₂-C₆-алкоксигрупа (в тому числі прості ефіри або поліефіри), заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкіламін, заміщена або незаміщена C₁-C₆-алкілалкоксигрупа, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, насичений або ненасичений 3-8-членний заміщений або незаміщений циклоалкіл, 3-8-членний заміщений або незаміщений гетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкіларил (наприклад, бензил), заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкілгетероарил, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкеніларил, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкенілгетероарил, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкініларил, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкінілгетероарил, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкілциклоалкіл, заміщений або незаміщений C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкенілциклоалкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкенілгетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкінілциклоалкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₆-алкінілгетероциклоалкіл.

Якщо група B - амід B3, то R не може бути фенолом - факультативно конденсованим із гетероциклоалкілом - заміщеним одним або двома замісниками, вибраними з групи, яку складають гідроксил, C₁-C₆-алкіл, карбоксил, C₁-C₆-алкоксигрупа, C₁-C₃-алкілкарбоксил, C₂-C₃-алкенілкарбоксигрупа, C₂-C₃-алкінілкарбокси- або аміногрупа.

R³ - H або C₁-C₆-алкіл.

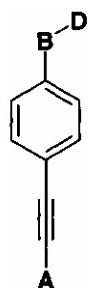
Згадані арильні або гетероарильні замісники охоплюють фенол, нафтил, фенантриніл, піроліл, фурил, тієніл, імідазоліл, піридил, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотiazоліл, піразоліл, 1,2,3-

триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, бензо(1,2,5)оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, тетразоліл, 1,3,4-триазиніл, 1,2,3-триазиніл, бензопіримідиніл, бензодіоксоліл, бензофурил, [2,3-дигідро]бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, індазоліл, бензотриазоліл, ізобензотієніл, індоліл, ізоіндоліл, 3Н-індоліл, бензимидазоліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, піридазиніл, піримідил, хінолізиніл, хіназолініл, фталазиніл, хіноксалініл, цинолініл, нафтирвдиніл, хіноліл, ізохіноліл, тетразоліл, 5,6,7,8-тетрагідрохіноліл, 5,6,7,8-тетрагідроізохіноліл, пуриніл, птервдиніл, ксантеніл, бензохіноліл, оксола-ніл, піролідиніл, піразолідиніл, 2Н-бензо[d]1,3-діоксоленіл, інданіл, імідазолідиніл, 1,2,4-оксадіазолідиніл, 1,2,5-оксадіазолідиніл, 1,3,4-оксадіазолідиніл або ізоксазолідиніл.

У конкретному варіанті здійснення згаданими арильними або гетероарильними замісниками є: феніл, піридил, піразоліл, бензодіоксоліл, бензофурил, бензотієніл, індазоліл.

Згадані циклоалкільні замісники охоплюють, зокрема, циклопентильні або циклогексильні групи.

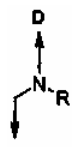
Подальший конкретний варіант здійснення стосується сполук формули (I), де замісник етиніл-А знаходиться у пара-положенні, як показано нижче:



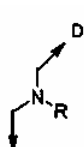
(I)

Конкретний варіант здійснення пропонує карбонову кислоту формули (I), де А - арильна група, зокрема, заміщена або незаміщена фенільна група. Конкретний феніл може бути фенілом, заміщеним C_1 - C_8 -алкілом, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, C_1 - C_4 -алкілом, галогеном або алкоксигрупою, наприклад, бутилом, трифторметилом або хлором.

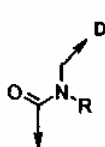
Подальший конкретний варіант здійснення пропонує карбонову кислоту формули (I), де В є будь-якою з груп



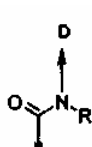
B1



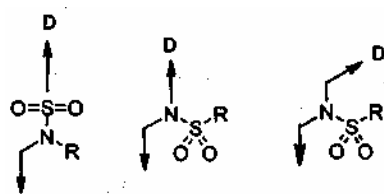
B2



B4



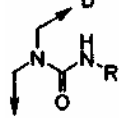
B5



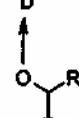
B6

B7

B8



B9

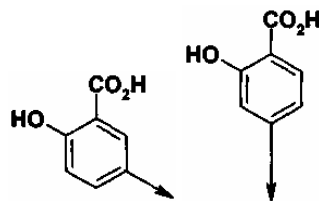


B10

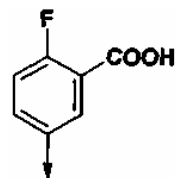
Відповідно до одного варіанта здійснення, група В є однією з груп В1 або В2, зокрема В1.

Відповідно до одного варіанта здійснення, група В є будь-якою з груп В12, В16, В17, В20 та В22.

Подальший конкретний варіант здійснення пропонує карбонову кислоту формули (I), де група D є будь-якою з груп:

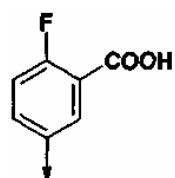


Відповідно до ще одного конкретного варіанта здійснення, група D є



Відповідно до ще одного конкретного варіанта здійснення, R - C_4 - C_6 -алкіл, наприклад, гексил.

Перевага віддається сполукам за цим винаходом, що мають формулу (I), де А - фенільна група, заміщена C_1 - C_4 -алкілом або галогеном, В є В1, R - C_4 - C_6 -алкіл та D є групою



До конкретних похідних карбонової кислоти за формулою (I) належать такі:

5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-

глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота, гідрохлорид;
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота, сіль із лізином;
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]((Е)-2-фенілвініл)сульфоніл]аміно]-2-гідроксибензойна кислота;
 4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]2-(4-хлорфеніл)етил]аміно]-метилбензойна кислота, гідрохлорид;
 4-[[4-[(4-трет-бутилфеніл)аміно]карбоніл]{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}аміно]-метилфенокси]оцтова кислота;
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](3-фенілпропіл)аміно]-2-гідрокси-бензойна кислота, гідрохлорид;
 4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]((Е)-2-фенілвініл)сульфоніл]-аміно]метилфенокси]оцтова кислота;
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](1-нафтилметил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота, гідрохлорид;
 4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](циклогексиламіно)карбоніл]аміно]метилфенокси]оцтова кислота;
 4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](циклогексиламіно)карбоніл]аміно]метилфенокси]оцтова кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);
 4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](пропіл)аміно]карбоніл]аміно]метилфенокси]оцтова кислота;
 4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]((4-ціанофеніл)аміно)карбоніл]аміно]метилфенокси]оцтова кислота;
 5-[[4-[(4-трет-бутилбензил){4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}аміно]-2-гідроксибензойна кислота, гідрохлорид;
 (4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](2-тієнілсульфоніл)аміно]метилфенокси]оцтова кислота;
 5-[[1-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл]пентил]окси]-2-гідроксибензойна кислота;
 7-[[1-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл]пентил]окси]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);
 (4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](етилсульфоніл)аміно]метилфенокси]оцтова кислота;
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]карбоніл]-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]метил]-2-

гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]сульфоніл]-2-гідрокси-бензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);
 4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-фторбензойна кислота;
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);
 5-[[2-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]карбоніл]-2-гідроксибензойна кислота;
 4-[(3-циклопентилпропіл){4-[(4-фторфеніл)етиніл]бензоїл]аміно]-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);
 4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл](3-циклопентилпропіл)аміно]-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);
 5-[[4-[(4-фторфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]метил]-2-гідрокси-бензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);
 5-[[4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]метил]-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);
 2-фтор-5-[[гексил4-(фенілетиніл)бензил]аміно]бензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);
 5-[[4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);
 5-(гексил4-[(4-метоксифеніл)етиніл]бензил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);
 5-[[гексил4-[(4-трифторметил)феніл]етиніл]бензил]аміно]-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);
 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](циклопентилметил)аміно]-2-

фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);

5-{{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(3,3-диметилбутил)аміно}-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);

5-((циклопентилметил){4-[(4-метоксифеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);

5-{{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(етил)аміно}-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);

5-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);

5-{{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно}-2-фторбензойна кислота, сіль із лізином;

5-{{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно}-2-фторбензойна кислота, сіль із трометаміном (тобто (2-аміно-2-гідроксиметил)-1,3-пропандіолом);

5-{{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(пентил)аміно}-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);

5-{{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(метил)аміно}-2-фторбензойна кислота;

5-{{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(циклопропілметил)аміно}-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);

5-{бутил[4-(фенілетиніл)бензил]аміно}-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);

2-фтор-5-{{4-[(фенілетиніл)бензил](пропіл)аміно}бензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);

2-фтор-5-{{4-[(4-фторфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно}бензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);

2-фтор-5-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)бензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);

5-{{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}[(2-карбоксихлопропіл)метил]аміно}-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);

5-{{4-[(4-етилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно}-2-

фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);

5-{{4-[(4-трет-

бутилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно}-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);

5-{{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл}(гексил)аміно}метил}-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);

4-((3,3-диметилбутаноїл)-4-[(4-гексилфеніл)етиніл]аніліно)метил}-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);

5-{{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(ізобутил)аміно}-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);

5-{{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно}карбоніл}-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);

5-{{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл}(гексил)аміно}-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);

5-[[{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл}(гексил)аміно]-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);

5-{{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл}(гексил)аміно}метил}-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом);

5-[[{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл}сульфоніл}(гексил)аміно}метил]-2-фторбензойна кислота;

5-{{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}[(пропіламіно)карбоніл]аміно}-2-фторбензойна кислота;

5-{{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}[(циклогексиламіно)карбоніл]аміно}-2-фторбензойна кислота;

4-{{4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензоїл}(3-циклопентилпропіл)аміно}-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом).

Сполуки формули (I) корисні при лікуванні та/або профілактиці ожиріння та/або метаболічних розладів, опосередкованих резистентністю до інсуліну або гіперглікемією, в тому числі діабету типу I та/або діабету типу II, неадекватної толерантності до глюкози, резистентності до інсуліну,

гіперліпідемії, гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії або синдрому полікістозного яєчника (PCOS).

Відповідно до одного варіанта здійснення сполуки за формулою (I) особливо корисні при лікуванні та/або профілактиці діабету типу II, ожиріння та для регулювання апетиту у ссавців.

Сполуки формули (I) корисні для модулювання активності PTPs, зокрема PTP1B. Тому вважається, що сполуки за даним винаходом корисні для лікування та/або профілактики розладів, опосередкованих PTPs, зокрема PTP1B. Згадане лікування включає модулювання, особливо негативне модулювання або пригнічення, PTPs, зокрема, PTP1B та/або GLEPP-1.

Сполуки за формулою (I) придатні також для лікування та/або профілактики серцево-судинних розладів, наприклад, обструкції коронарних судин та серцевої недостатності, зокрема, для лікування та/або профілактики дисфункції ендотелію при хронічній серцевій недостатності. Сполуки за цим винаходом особливо корисні для лікування посиленого звуження периферичних судин при хронічній серцевій недостатності. Серцева недостатність характеризується, головним чином, нездатністю серця нагнати кров та забезпечувати відповідний кровообіг у периферичних органах. Серцева недостатність впливає не тільки на міокард, але спричиняє численні ускладнення периферичного кровообігу. Серцева недостатність пов'язана, зокрема, з підвищеним опором периферичних судин, що є вторинним явищем посиленого звуження периферичних судин. Це звуження судин є неоднорідним і впливає найчастіше на «неістотні» ділянки організму, наприклад, на шкіру, кишечник та скелетні м'язи, при намаганні організму підтримувати кровообіг «життєво важливих» органів, наприклад, мозку та серця, в умовах зниженої продуктивності серця. Проте цей початковий адаптивний механізм може призвести з часом до підвищеного навантаження серцевого м'яза при скороченні (опору скорочуванню шлуночків) та утрудненні роботи серця, та тим самим посилюючи скорочувальну дисфункцію та впливаючи на перехід від компенсованої до некомпенсованої серцевої недостатності. Довготривале порушення або втрата активності серцевого м'яза призводить до розвитку хронічної серцевої недостатності (CHF).

Інший аспект цього винаходу стосується фармацевтичної композиції, яка містить карбонову кислоту формули (I) та щонайменше один інший лікарський засіб (зокрема, протидіабетичний засіб). Відповідно до одного варіанта здійснення згадані інші протидіабетичні засоби вибрані з групи, до якої входять або яку складають інсулін (або імітатори інсуліну), інгібітори альдозоредуктази, інгібітори альфа-глюкозидази, сульфонілсечовини, бігуаніди (наприклад, метформін), тiazолідини (наприклад, піоглітазидон, розиглітазон) або агоністи PPARs, або інгібітори c-Jun-кінази або GSK-3.

До інсулінів, корисних у способі за цим винаходом, належать швидкодіючі інсуліни, інсуліни помірної тривалості дії, інсуліни пролонгованої дії та комбінації інсулінів помірної та швидкої дії.

До інгібіторів альдозоредуктази, корисних у способі за цим винаходом, належать відомі в галузі засоби. Їх необмежувальними прикладами є:

a) спіро-ізохінолін-піролідин-тетронові сполуки, розкриті в [патенті США №4,927,831 (Malamas), зміст якого включено до цього опису шляхом посилання]; до них належить ARI-509, відомий також як міналпрестат або спіро[ізохінолін-4(1H),3'-піролідин]-1,2',3,5'(2H)-тетрон, та його аналоги;

b) 2-[(4-бром-2-фторфеніл)метил]-6-фтор-(9CI);

c) сполуки за [патентом США №4,439,617, зміст якого включено до цього опису шляхом посилання]; до них належить толпрестат, відомий також як гліцин, N-[[6-метокси-5-(трифторметил)-1-нафталініл]тіоксометил]-N-метил-(9CI) або AY-27773, та його аналоги;

d) сорбініл [№68367-52-2 за Реєстром], відомий також як спіро[4H-1-бензопіран-4,4'-імідазолін]-2',5'-діон, 6-фтор-2,3-дигідро-(4S)-(9CI) або CP 45634;

e) метосорбініл;

f) зополпрестат, який являє собою 1-фалазіноцтову кислоту, 3,44-дигідро-4-оксо-3-[[5-(трифторметил)-2-бензотіазоліл]метил]-(9CI) [№110703-94-1 за Реєстром];

g) еналпрестат, який являє собою 3-тіазолідиноцтову кислоту, 5-[(2E)-2-метил-3-феніл-2-пропеніліден]-4-оксо-2-тіоксо-, (5Z)-(9CI) [№82150-09-9 за Реєстром];

h) зенарестат [№112733-40-6 за Реєстром] або 3-[(4-бром-2-фторфеніл)-метил]-7-хлор-3,4-дигідро-2,4-діоксо-1(2H)-хіназоліноцтова кислота;

i) імірестат, відомий також як 2,7-дифторспіро(9H-флуорен-9,4'-імідазолідин)-2',5'-діон;

j) поналпрестат [№72702-95-5 за Реєстром], який являє собою 1-фалазіноцтову кислоту, 3-[(4-бром-2-фторфеніл)метил]3,4-дигідро-4-оксо-(9CI) і відомий також як сталіл або статил;

k) ONO-2235, який являє собою 3-тіазолідиноцтову кислоту, 5-[(2E)-2-метил-3-феніл-2-пропеніліден-4-оксо-2-тіоксо-, (5Z)-(9CI);

l) GP-1447, який являє собою {3-[(4,5,7-трифторбензотіазол-2-іл)метил]-5-метилфенілоцтову кислоту};

m) CT-112, який являє собою 5-(3-етокси-4-пентилоксифеніл)-2,4-тіазолідиндіон;

n) BAL-ARI 8, який являє собою гліцин, N[(7-фтор-9-оксо-9H-ксантен-2-іл)сульфоніл]-N-метил-(9CI), [№124066-40-6 за Реєстром];

o) AD-5467, який являє собою 2,3-дигідро-2,8-біс(1-метилетил)-3-тіоксо-4H-1,4-бензоксазин-4-оцтову кислоту у формі хлориду (4H-1,4-бензоксазин-4-оцтова кислота, 2,3-дигідро-2,8-біс(1-метилетил)-3-тіоксо-(9CI));

p) ZD5522, який являє собою (3',5'-диметил-4'-нітрометилсульфоніл-2-(2-толіл)ацетанлід);

q) 3,4-дигідро-2,8-дізопропіл-3-тіоксо-2H-1,4-бензоксазин-4-оцтова кислота;

r) 1-[(3-бром-2-бензофураніл)сульфоніл]-2,4-імідазолідиндіон (M-16209);

s) NZ-314, який являє собою 1-імідазолідиноцтову кислоту, 3-[(3-нітрофеніл)метил]-2,4,5-триоксо-9(CI) [№128043-99-2 за Реєстром];

t) 1-фалазіноцтова кислота, 3,4-дигідро-4-оксо-3-[(5-трифторметил)-2-бензотіазоліл]-метил];

у) M-79175, який являє собою спіро[4H-1-бензопіран-4,4'-імідазолідин]-2',5'-діон; 6-фтор-2,3-дигідро-2-метил-, (2R, 4S)-(9CI);

в) SPR-210, який являє собою 2H-1,4-бензотіазин-2-оцтову кислоту, 3,4-дигідро-3-оксо-4-[(4,5,7-трифтор-2-бензотіазоліл)метил]-(9CI);

w) спіро[піролідин-3,6'(5'H)-піроло[1,2,3-de][1,4]бензоксазин]-2,5,5'-трион, 8'хлор-2',3'-дигідро-(9CI) (відомий також як AND 138 або 8-хлор-2',3'-дигідроспіро[піролідин-3,6' (5H)-піроло[1,2,3-de][1,4]бензоксазин]2,5,5'-трион);

х) 6-фтор-2,3-дигідро-2',5'-діоксо-(2S-цис)-спіро[4H-1-бензопіран-4,4'-імідазолідин]-2-карбоксамід (відомий також як SNK-860)

або фармацевтично прийнятні солі однієї або кількох цих сполук.

До інгібіторів альдозоредуктази за цим винаходом, яким віддається більша перевага, належать міналрестат, толрестат, сорбініл, метосорбініл, зополрестат, епалрестат, зенарестат, імірестат та поналрестат або їхні фармацевтично прийнятні солі.

До інгібіторів α -глюкозидази, придатних для застосування в способі за цим винаходом, належать міглітол та акарбоза або їхні фармацевтично прийнятні солі.

До засобів на основі сульфонілсечовин, придатних для застосування в способі за цим винаходом, належать гліпізид, глібурид (глібенкламід), хлорпропамід, толбутамід, толазамід та глімеїрид або їхні фармацевтично прийнятні солі.

Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, згаданий додатковий активний агент вибраний із групи, до якої входять інсуліни швидкої дії, інсуліни помірної тривалості дії, інсуліни пролонгованої дії та комбінації інсулінів помірної тривалості дії та швидкої дії, міналрестат, толрестат, сорбініл, сорбініл, зополрестат, епалрестат, зенарестат, імірестат, поналрестат, ONO-2235, GP-1447, CT-112, BAL-ARI 8, AD-5467, ZD5522, M-16209, NZ-314, M-79175, SPR-210, AND 138 або SNK-860, міглітол, акарбоза, гліпізид, глібурид, хлорпропамід, толбутамід, толазамід та глімеїрид.

Ще одним аспектом винаходу є спосіб одержання карбонових кислот формули I.

Карбонові кислоти за цим винаходом можна одержати з легкодоступних вихідних матеріалів, застосовуючи описані нижче загальні способи та методики. Мається на увазі, що у випадках, де вказано типові експериментальні умови або умови, яким віддається перевага (тобто температура проведення реакцій, час, молярні кількості реагентів, розчинники тощо), можна, якщо не зазначено інше, застосовувати також інші умови експеримен-

тів. Оптимальні умови проведення реакцій можуть варіювати залежно від застосовуваних конкретних реагентів або розчинників, але фахівець у галузі може визначити такі умови шляхом звичайних процедур оптимізації.

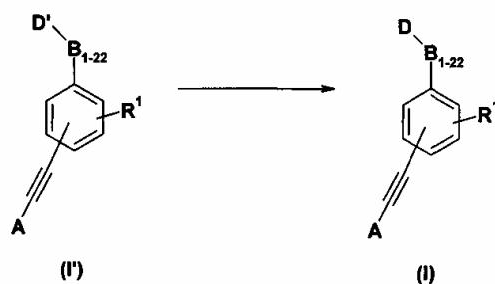
Сполуки формули (I) одержують із застосуванням нижчеазначених загальних способів та методик.

Карбонові кислоти (I), подані як приклади здійснення цього винаходу, можна одержати з легкодоступних вихідних матеріалів, застосовуючи описані нижче загальні способи та методики. Мається на увазі, що у випадках, де вказано типові експериментальні умови або умови, яким віддається перевага (тобто температура проведення реакцій, час, молярні кількості реагентів, розчинники тощо), можна, якщо не зазначено інше, застосовувати також інші умови експериментів. Оптимальні умови проведення реакцій можуть варіювати залежно від застосовуваних конкретних реагентів або розчинників але фахівець у галузі може визначити такі умови шляхом звичайних процедур оптимізації.

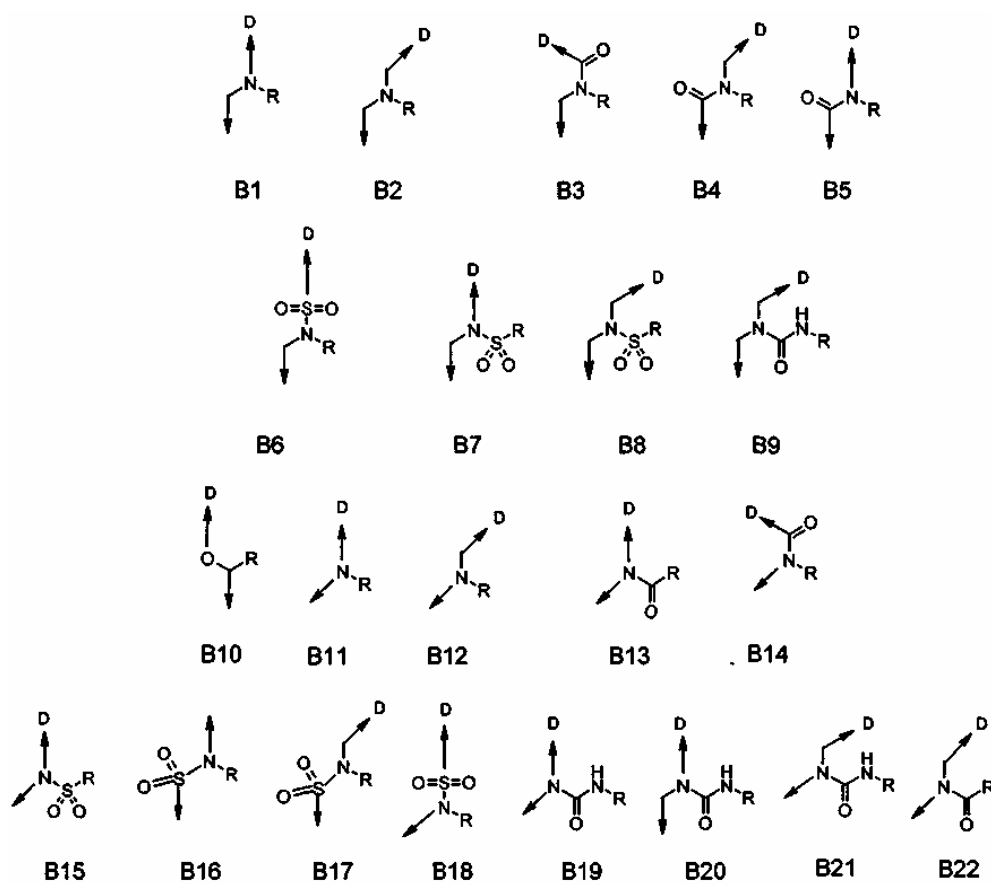
Як правило, карбонові кислоти формули (I) за цим винаходом можна одержати з легкодоступних вихідних матеріалів. В разі відсутності таких вихідних матеріалів на ринку їх можна одержати стандартними способами синтезу. Для одержання сполук формули (I) можна використовувати способи, описані нижче у Прикладах.

Згідно з загальним способом, карбонові кислоти за формулою (I) можна одержати шляхом початкового відщеплення групи захисту від сполук-попередників (I') (дивись Схему 1 нижче), де B (конкретніше, B₁₋₂₂), R¹ та A відповідають поданим вище визначенням та група D' є захищеною формою D, що відповідає поданому вище визначенню; наприклад, якщо D є залишком орто-гідроксибензойної кислоти, то як сполуку D' застосовують 2,2-диметил-4-оксо-4H-1,3-бензодіоксин-4-он.

Схема 1



Група B₁₋₂₂ є будь-якою з поданих нижче груп:



Фахівцям у галузі органічного синтезу зрозуміло, що успішне застосування цих способів та способів, описаних нижче, не залежить від сумісності замісників при інших частинах молекул. Можуть виявитися потрібними заміни груп захисту та/або зміни послідовності етапів, описаних у цьому документі.

Для фахівців у галузі зрозуміло, що деякі реакції, наприклад, одержання похідних формули (II) (Схема 2), найкраще виконувати, коли потенційно реакційноздатна функціональна група у молекулі є екранованою або захищеною; це забезпечує уникнення побічних реакцій та підвищення виходу у бажаній реакції. Приклади груп захисту та усі способи введення та відщеплення таких груп можна знайти у монографіях Коценського [Philip J. Kocienski, in "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994] та Гріні та Бутса [Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, John Wiley & Sons Inc., 1999 (NY)]. Необхідність та добір груп захисту для конкретних реакцій відомі фахівцям у галузі; ці моменти залежать від природи функціональної групи, яку слід захищати (гідроксил, аміногрупа, карбоксил тощо), будови та стабільності молекули, частинною якої є замісник, та від умов проведення реакції.

Похідні карбонових кислот за формулою (I') можна одержати трьома різними шляхами. Як показано на Схемі 2, перший шлях одержання похідних карбонових кислот за формулою (I') включає відновлювальне алкілювання захищеної похідної

карбонової кислоти формули (II) похідною алкіну формули (III), причому замісники FG похідної (II) мають такі значення:

- функціональна група FG1 має значення -NH₂ (амін) або
- функціональна група FG2 має значення -CH₂NH₂ (метиленамін), та
- FG похідної (III) є
- функціональна група FG3 має значення -CHO (альдегід).

Реакцію відновлювального алкілювання можна виконувати із застосуванням утворення іміну у розчиннику, такому як толуол, в умовах азеотропного видалення води протягом кількох годин, наприклад від 1 год до 24 год, з подальшою реакцією відновлення із застосуванням, наприклад, боргідриду натрію, триацетоксиборгідриду натрію або ціаноборгідриду натрію, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, боргідриду натрію, у розчиннику, наприклад, у суміші толуолу з метанолом, протягом кількох годин, наприклад від 1 год до 24 год, при підвищенні температури від 0°C до 50°C. Відповідно до альтернативного варіанта, відновлювальне алкілювання можна виконувати за одно- або двостадійною методикою, застосовуючи, наприклад, триацетоксиборгідрид натрію, ціаноборгідрид натрію, у розчиннику, такому як 1,2-дихлоретан, у присутності оцтової кислоти протягом кількох годин, наприклад, від 1 год до 24 год, при підвищенні температури від кімнатної до 50°C.

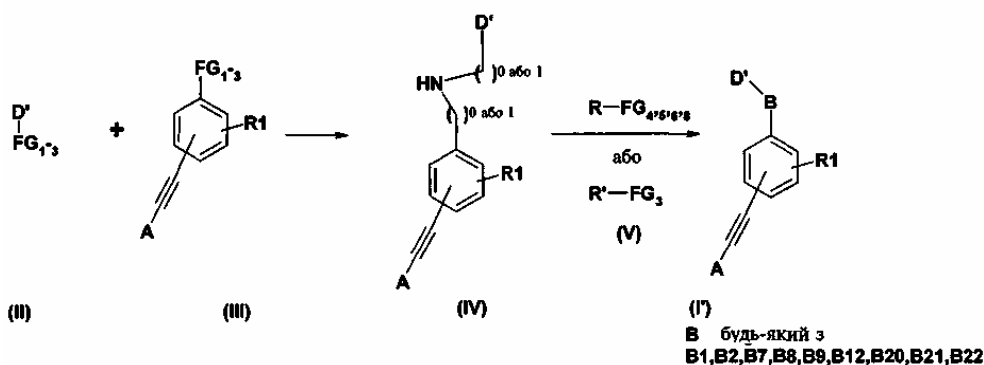
За іншим альтернативним варіантом, похідні формули (II) можна заміщувати групою FG3, після

чого похідні (III) можна замінювати групами FG1 або FG2.

Похідні амінів формули (IV) можна обробляти похідними формули (V) і одержувати сполуки формули (I'), як показано на Схемі 2. Групу R' похідних формули (V), придатну для одержання сполуки формули (I'), може добрати фахівець у даній галузі. Фахівці можуть також добрати відповідну групу R' для одержання вказаної вище групи R, після стадії відновлення, описаної нижче. Якщо у похідних формули (V) R' є -FG3, то відновлювальне алкілювання амінопохідними формули (IV) можна виконувати із застосуванням відновлювальних реагентів, наприклад, триацетоксиборгідриду натрію або ціаноборгідриду натрію, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, триацетоксиборгідриду натрію, у розчиннику, такому як 1,2-дихлоретан, протягом кількох годин, наприклад, від 1 год до 24 год, при підвищенні температури від кімнатної до 70°C. Якщо похідні формули (V) містять групу R-FG4, де FG4 визначено як відщеплювану групу (LG), наприклад, галоген, такий як бро-

мід, йодид, хлорид, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, бромід або хлорид, або сульфат, наприклад, мезилат або тозилат, то реакцію з похідними формули (IV) можна виконувати із застосуванням гідриду натрію у полярному апротонному розчиннику, такому як ДМСО, при кімнатній температурі протягом 2-24 год. Якщо похідними формули (V) є сполуки R-FG5, де FG5 має значення -SO₂Cl, або R-FG8, де FG8 має значення -COCl, то реакцію з похідними формули (IV) можна виконувати із застосуванням основи, наприклад, триетиламіну, діізопропілетиламіну, аміну, прищепленого до полімеру, наприклад, морфоліну на полімерному субстраті, у розчиннику, такому як ДХМ або піридин, без застосування додаткової основи при кімнатній температурі протягом 2-24 год. Якщо похідними формули (V) є сполуки R-FG6, де FG6 є група R-N=C=O, то реакцію з похідними формули (IV) можна виконувати із застосуванням або без застосування основи, наприклад, діізопропілетиламіну, у розчиннику, такому як DCM, при кімнатній температурі протягом 2-24 год.

Схема 2



Другий спосіб одержання похідних карбонових кислот за формулою (I') показано на Схемі 3. Проміжні сполуки формули (VI) можна одержати шляхом проведення реакції відновлювального алкілювання між захищеною похідною карбонової кислоти формули (II) та похідними формули (V), де FG у сполучі (II) є FG3 та FG у сполучі (V) є FG1. Відновлювальне алкілювання можна виконувати за одно- або двостадійною схемою, застосовуючи відновлювальні реагенти, наприклад, триацетоксиборгідрид натрію, ціаноборгідрид натрію або боргідрид натрію, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, триацетоксиборгідрид натрію, у розчиннику, такому як 1,2-дихлоретан, у присутності оцтової кислоти протягом кількох годин, наприклад, від 1 год до 24 год, при кімнатній температурі. За альтернативним способом, реакцію відновлювального алкілювання можна виконувати з утворенням іміну у розчиннику, такому як толуол, в умовах азеотропного видалення води протягом кількох годин, наприклад, від 1 год до 24 год, із подальшою реакцією відновлення із застосуванням, наприклад, боргідриду натрію, триацетоксиборгідриду натрію або ціаноборгідриду натрію, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, боргідриду натрію, у розчиннику, наприклад, у суміші толуолу з метанолом, протягом кі-

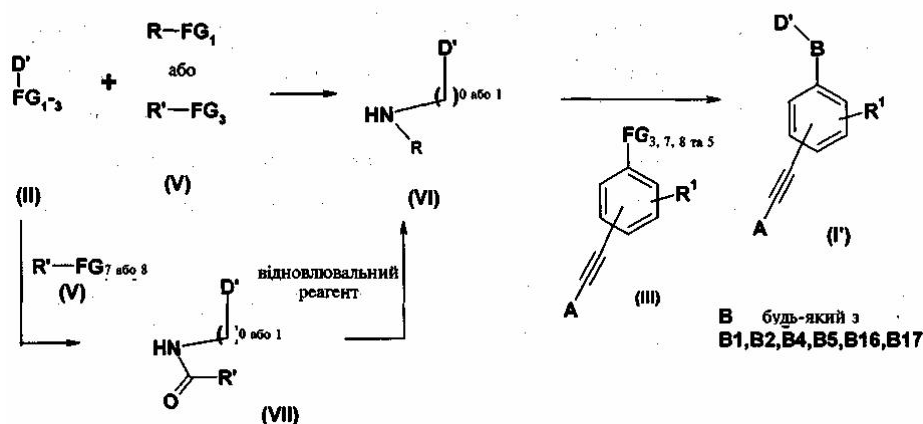
льох годин, наприклад від 1 год до 24 год, при підвищенні температури від 0°C до 50°C. За іншим альтернативним варіантом, похідні формули (II) можна замінювати групами FG1 або FG2, після чого похідні формули (V) можна замінювати групою FG3. За ще одним альтернативним варіантом, замість застосування реакції відновлювального алкілювання, проміжну сполуку формули (VI) можна одержати за двостадійною методикою шляхом проведення реакції захищеної похідної сполуки карбонової кислоти формули (II) зі сполукою формули (V) з одержанням похідної сполуки аміду формули (VII), причому група FG похідної сполуки (II) є FG1 або FG2, а група FG похідної сполуки (V) є FG7, визначена як -COOH, або FG8, визначена як -COCl, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, FG8, у розчиннику, такому як DCM, у присутності основи, такої як діізопропілетиламін, протягом кількох годин, наприклад, від 1 год до 24 год, при підвищенні температури від 0°C до кімнатної; після цього проводять реакцію з відновлювальними реагентами, такими як BH₃, у розчиннику, такому як THF, протягом кількох годин, наприклад, від 1 год до 24 год, при підвищенні температури від кімнатної до точки кипіння. За ще одним альтернативним варіантом, похідні сполуки формули (II) можна замінювати FG7 або FG8, а

потім замішувати похідні сполуки формули (V) групою FG1.

Потім похідні сполуки формули (VI) можна обробити похідними сполуками формули (III) і одержати сполуки формули (I'), як показано на Схемі 3. Якщо замісником FG у похідних сполуках формули (III) є група FG3, то відновлювальне алкілювання похідних сполук формули (VI) можна виконувати із застосуванням відновлювальних реагентів, наприклад, триацетоксиборгідриду натрію або ціаноборгідриду натрію, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, триацетоксиборгідриду натрію, у розчиннику, наприклад, у 1,2-дихлоретані, протягом кількох годин, наприклад, від 1 год до 24 год, при підвищенні температури від кімнатної до 70°C. Якщо замісником FG у похідних сполуках формули

(III) є група FG7, то реакцію з похідними сполуками формули (VI) можна виконувати із застосуванням агентів сполучення, таких як EDC/HOBT, у присутності DIEA у розчиннику, такому як DCM, протягом кількох годин, наприклад, від 1 год до 24 год, при кімнатній температурі. Якщо замісником FG у похідних сполуках формули (III) є група FG8 або FG5, то реакцію з похідними сполуками формули (VI) можна виконувати із застосуванням основи, наприклад, діізопропілетиламіну або триетиламіну, у розчиннику, такому як DCM, THF або піридин, без застосування додаткової основи, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, у піридині, протягом кількох годин, наприклад від 1 год до 24 год, при підвищенні температури від кімнатної до 60°C.

Схема 3



Третій спосіб одержання похідних сполук карбонових кислот за формулою (I') показано на Схемі 4. Проміжну сполуку формули (VIII) можна одержати шляхом проведення реакції відновлювального алкілювання між похідною сполукою алкіну формули (III) та сполукою формули (V), де FG у похідній сполуці (III) є FG3 та FG у похідній сполуці (V) є FG1. Відновлювальне алкілювання можна виконувати за одно- або двостадійною схемою, застосовуючи відновлювальні реагенти, наприклад, триацетоксиборгідрид натрію, ціаноборгідрид натрію або боргідрид натрію, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, триацетоксиборгідрид натрію, у розчиннику, такому як 1,2-дихлоретан, у присутності оцтової кислоти протягом кількох годин, наприклад, від 1 год до 24 год, при кімнатній температурі. За альтернативним способом, реакцію відновлювального алкілювання можна виконувати з утворенням іміну у розчиннику, такому як толуол, в умовах азеотропного видалення води протягом кількох годин, наприклад, від 1 год до 24 год, з подальшою реакцією відновлення із застосуванням, наприклад, боргідриду натрію, триацетоксиборгідриду натрію або ціаноборгідриду натрію, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, боргідриду натрію, у розчиннику, такому як суміш толуолу з метанолом, протягом кількох годин, наприклад від 1 год до 24 год, при підвищенні температури від 0°C до 50°C. За іншим альтернативним варіантом, похідні формули (III) можна замінювати групами FG1 або

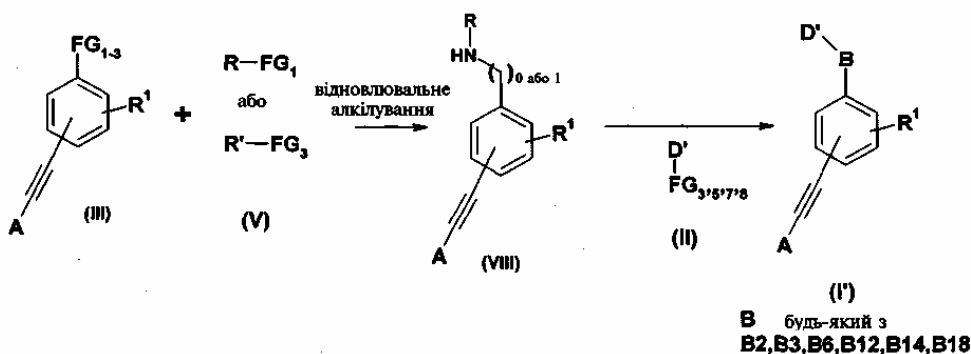
FG2, після чого похідні формули (V) можна замінювати групою FG3.

Потім похідні формули (VIII) можна обробити похідними сполуками формули (II) і одержати сполуки формули (I'), як показано на Схемі 4. Якщо замісником FG у похідних сполуках формули (II) є група FG3, то відновлювальне алкілювання похідних формули (VIII) можна виконувати із застосуванням відновлювальних реагентів, таких як триацетоксиборгідрид натрію або ціаноборгідрид натрію, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, триацетоксиборгідрид натрію, у розчиннику, такому як 1,2-дихлоретан, протягом кількох годин, наприклад, від 1 год до 24 год, при підвищенні температури від кімнатної до 70°C. Якщо замісником FG у похідних сполук формули (II) є група FG7, то реакцію з похідними сполуками формули (VIII) можна виконувати із застосуванням агентів сполучення, таких як EDC/HOBT, у присутності DIEA у розчиннику, такому як DCM, протягом кількох годин, наприклад, від 1 год до 24 год, при кімнатній температурі. Якщо замісником FG у похідних сполуках формули (II) є група FG8 або FG5, то реакцію з похідними сполуками формули (VIII) можна виконувати із застосуванням основи, наприклад, діізопропілетиламіну або триетиламіну, у розчиннику, такому як DCM, THF або піридин, без застосування додаткової основи, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, у піридині, протягом кількох годин, наприклад від 1 год до 24 год, при підвищенні температури від кімнатної

до 60°C; або за альтернативним варіантом, із застосуванням основи, такої як карбонат калію, у розчиннику, такому як суміш діоксану з водою у

співвідношенні, наприклад, 1:1, протягом кількох годин, наприклад, від 1 год до 24 год, при кімнатній температурі.

Схема 4



Сполуки формули (II), формули (III) та формули (V) або є наявними на ринку, або можуть бути одержані стандартними синтетичними способами, як описано нижче у Прикладах.

Похідні сполуки карбонових кислот (I'), де D' відповідає поданому вище визначенню, можна одержати після стадії відщеплення захисної групи, як показано на Схемі 1, згідно зі стандартними принципами синтезу. Похідні карбонових кислот (I'), які містять групу простого ефіру, наприклад, B10, можна одержати після стадії відщеплення захисної групи, як показано на Схемі 1, згідно зі стандартними принципами синтезу, як описано нижче у Прикладах.

Похідні сполуки формули (III) та проміжні сполуки формули (I'), формули (IV) та формули (VIII), відповідно до варіанта, якому віддається перевага, сполуки формули (III), можна одержати шляхом проведення реакції перехресного сполучення за Соногасіра (Sonogashira) із заміщеним алкіном та арильною групою, заміщеною відщеплюваною групою, такою як Br, Cl, I, OMs, OTf, у присутності домішок, таких як солі міді (I), у поєднанні з паладієвими каталізаторами (наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)-паладієм) та амінами (наприклад, триетиламіном). Умови реакції, яким віддається перевага, включають застосування броміду міді (I), тетракіс(трифенілфосфін)-паладію у триетиламіні, наприклад, при 90°C.

Нові проміжні сполуки формули (I') вибрані з групи, яку складають:

6-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-гідроксибензоат;
(Е)-N-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}-N-(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-фенілетилсульфонамід;
метил-4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]{2-(4-хлорфеніл)етил}аміно}-метил-бензоат;
метил-4-[[4-[(4-трет-бутилфеніл)аміно]карбоніл]{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}-аміно]метил]фенокси]ацетат;

6-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](3-фенілпропіл)аміно]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
метил-4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]{[(Е)-2-фенілвініл]сульфоніл}аміно}-метил]фенокси]ацетат;
6-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](1-нафтилметил)аміно]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
метил-4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]{(циклогексиламіно)-карбоніл}аміно}-метил]фенокси]ацетат;
метил-4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]{(пропіламіно)карбоніл}аміно}-метил]фенокси]ацетат;
метил-4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]{(4-ціаноаніліно)карбоніл}аміно}-метил]фенокси]ацетат;
6-[(4-трет-бутилбензил){4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}аміно]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
метил-4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]{2-тієнілсульфоніл}аміно}-метил]-фенокси]ацетат;
6-[[1-4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл]пентил]окси]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
метил-4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]{етилсульфоніл}аміно}-метил]-фенокси]ацетат;
N-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}-N-гексил-2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-6-карбоксамід;
4-[(4-бутилфеніл)етиніл]-N-[(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)метил]-N-гексилбензамід;
7-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-фторбензоат;
N-{2-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}-N-гексил-2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-6-карбоксамід;
4-бром-N-(3-циклопентилпропіл)-N-(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-7-іл)бензамід;

N-(3-циклопентилпропіл)-N-(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-7-іл)-4-[(4-фторфеніл)етиніл]бензамід;
 4-[(4-бутилфеніл)етиніл]-N-(3-циклопентилпропіл)-N-(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-7-іл)бензамід;
 N-[(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)метил]-4-[(4-фторфеніл)етиніл]-N-гексилбензамід;
 4-[(4-хлорфеніл)етиніл]-N-[(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)метил]-N-гексилбензамід;
 метил-2-фтор-5-{гексил[4-(фенілетиніл)бензил]аміно}бензоат;
 6-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 6-(гексил {4-[(4-метоксифеніл)етиніл]бензил}аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 6-[гексил(4-[(4-(триформетил)феніл)етиніл]бензил)аміно]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 метиловий окладний ефір 5-{[(4-бутилфенілетиніл)-бензил]-циклопентилметил-аміно}-2-фтор-бензойної кислоти;
 метил-5-{[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(3,3-диметилбутил)аміно)-2-фторбензоат;
 6-((циклопентилметил){4-[(4-метоксифеніл)етиніл]бензил}аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 метил-5-((циклопентилметил){4-[(4-метоксифеніл)етиніл]-бензил}аміно)-2-гідроксибензоат;
 метил-5-{[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(етил)аміно)-2-фторбензоат;
 6-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 метил-5-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензоат;
 метил-5-{[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(пентил)аміно)-2-фторбензоат;
 метил-5-{[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(метил)аміно)-2-фторбензоат;
 метил-5-{[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(циклопропілметил)аміно)-2-фторбензоат;
 метил-5-{бутил[4-(фенілетиніл)бензил]аміно}-2-фторбензоат;
 метил-2-фтор-5-{[(4-(фенілетиніл)бензил](пропіл)аміно}бензоат;
 метил-2-фтор-5-{[(4-фторфеніл)етиніл]бензил}-(гексил)аміно}бензоат;
 метил-2-фтор-5-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]-бензил}аміно)бензоат;
 метил-5-{[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}{[2-(етоксикарбоніл)-циклопропіл]метил}аміно)-2-фторбензоат;

метил-5-{[(4-етилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно)-2-фторбензоат;
 метил-5-{[(4-трет-бутилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно)-2-фторбензоат;
 метил-5-{[(4-бутилфеніл)етиніл](гексил)аніліно]метил}-2-фторбензоат;
 N-[(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-7-іл)метил]-N-{4-[(4-гексилфеніл)етиніл]феніл}-3,3-диметилбутанамід;
 метил-5-{[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(ізобутил)аміно)-2-фторбензоат;
 метил-5-{[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно}карбоніл)-2-фторбензоат;
 метил-5-{[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоіл}(гексил)аміно)-2-фторбензоат;
 метил-5-{[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно}карбоніл)-2-фторбензоат;
 метил-5-{[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоіл}(гексил)аміно)метил}-2-фторбензоат;
 метил-5-{[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(сульфоніл)(гексил)аміно)-2-фторбензоат;
 метил-5-{[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоіл}(гексил)аміно)метил}-2-фторбензоат;
 метил-5-{[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(сульфоніл)(гексил)аміно)-метил}-2-фторбензоат;
 метил-5-{[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}[(пропіламіно)карбоніл]аміно)-2-фторбензоат;
 метил-5-{[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}[(циклогексиламіно)-карбоніл]аміно)-2-фторбензоат;
 4-[(4-хлорфеніл)етаніл]-N-(3-циклопентилпропіл)-N-(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-7-іл)бензамід.
 Додаткові проміжні сполуки, придатні для одержання проміжних сполук формули (I'), вибрані з групи, яку складають:
 метил-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}аміно)метил]феноксиацетат;
 2,2-диметил-6-нітро-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 6-аміно-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 6-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 {4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}[2-(4-хлорфеніл)етил]амін;
 1-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл}-1-пентанол;
 2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-6-карбонова кислота;
 N-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}-1-гексанамін;
 2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-6-карбальдегід;
 6-[(гексиламіно)метил]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 7-[(4-бутилфенілетиніл)-бензиламіно]-2,2-диметил-бензо[1,3]діоксин-4-он;

метил-5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил)аміно]-2-фторбензоат;
 N-{2-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}-1-гексамінін;
 3-циклопентил-N-(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-7-іл)пропанамід;
 7-[(3-циклопентилпропіл)аміно]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензойна кислота;
 метил-2-фтор-5-[(4-фенілетиніл)бензил)аміно]бензоат;
 6-[(4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензил)аміно]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 6-[(4-[(4-метоксифеніл)етиніл]бензил)аміно]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 2,2-диметил-6-[(4-[(4-трифторметил)феніл]етиніл)бензил)аміно]-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 2,2-диметил-6-[(4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил)аміно]-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 метил-2-фтор-5-(гексиламіно)бензоат;
 4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїлхлорид;
 метил-5-[(4-бромфеніл)сульфоніл](гексил)аміно]-2-фторбензоат;
 метил-2-фтор-5-[(гексиламіно)метил]бензоат;
 метил-5-[(4-бромфеніл)сульфоніл](гексил)аміно]метил]-2-фторбензоат;
 4-[(4-бутилфеніл)етиніл]анілін;
 4-[(4-гексилфеніл)етиніл]анілін;
 7-(дибромметил)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он;
 2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-7-карбальдегід;
 7-[(4-[(4-гексилфеніл)етиніл]аніліно)метил]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он.

При застосуванні карбонових кислот за цим винаходом як лікарських засобів вони, як правило, застосовуються у формі фармацевтичних композицій. Таким чином, цей винахід охоплює також фармацевтичні композиції, які містять сполуку формули (I) та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач. Фахівцям відома широка різноманітність таких носіїв, розріджувачів або наповнювачів, придатних для виготовлення фармацевтичних композицій.

Сполукам за цим винаходом у сукупності зі звичайно використовуваними допоміжними речовинами, носіями, розріджувачами або наповнювачами може бути надана форма фармацевтичних композицій та дозованих одиниць таких композицій, і така форма може застосовуватися у вигляді призначених для перорального застосування твердих речовин, наприклад, таблеток або заповнених капсул, або рідин, наприклад, розчинів, суспензій, емульсій, еліксирів або капсул, заповнених цими рідинами, або у вигляді стерильних ін'єкційних розчинів для парентерального (в тому числі для підшкірного) застосування. Такі фармацевтичні композиції та дозовані одиниці можуть включати інгредієнти у звичайних співвідношеннях, із домішками або без домішок додаткових активних речовин або компонентів, і дозовані одиниці можуть містити будь-яку придатну ефек-

тивну кількість активного інгредієнта, порівнянню з діапазоном призначених для застосування добо-вих доз.

При застосуванні похідних сполук карбонових кислот за цим винаходом як лікарських засобів вони, як правило, застосовуються у формі фармацевтичних композицій. Такі композиції можна виготовляти способами, добре відомими у фармацевтичній практиці, і вони можуть містити щонайменше одну активну сполуку. Як правило, сполуки за цим винаходом застосовуються у фармацевтично ефективній кількості. Реальну застосовувану кількість сполуки, як правило, визначає лікар з урахуванням релевантних обставин, в тому числі стану, що підлягає лікуванню, обраного способу застосування, конкретної застосовуваної сполуки, тяжкості симптомів захворювання у пацієнта тощо.

Фармацевтичні композиції за цим винаходом можна вводити в організм пацієнта різними способами, в тому числі пероральним, ректальним, черешкірним, підшкірним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим та назальним способами. Композиції для перорального застосування можуть мати форму недозованих рідких розчинів або суспензій або недозованих порошків. Проте частіше згадані композиції мають форму дозованих одиниць для полегшення точного дозування. Термін "дозована одиниця" стосується фізично дискретних одиниць, придатних для однорідного дозування лікарського засобу для людей та інших ссавців, причому кожна одиниця містить певну кількість активної сполуки, розраховану на досягнення бажаного терапевтичного ефекту, в комбінації з придатним фармацевтичним наповнювачем. До типових форм дозованих одиниць належать заздалегідь наповнені відміряною кількістю рідкої композиції ампули або шприци або драже, таблетки, капсули тощо у випадку твердих композицій. В таких композиціях карбонова кислота за цим винаходом є звичайно неосновним компонентом (від приблизно 0,1% (мас.) до приблизно 50% (мас), за варіантом, якому віддається перевага, від приблизно 1% (мас.) до приблизно 40% (мас.)), а решту складають різноманітні носії або наповнювачі та технологічні допоміжні речовини, що сприяють виготовленню бажаної дозованої форми.

Рідкі форми, придатні для перорального застосування, можуть включати придатні водні або неводні носії з буферами, суспендувальними та розподільними речовинами, барвниками, ароматизаторами тощо. Тверді форми можуть включати, наприклад, будь-які з перелічених нижче інгредієнтів або сполук аналогічної природи: в'язучі, наприклад, мікрокристалічну целюлозу, трагантову камедь або желатин; наповнювачі, наприклад, крохмаль або лактозу, розпушувальні речовини, наприклад, альгінову кислоту, Примогель або кукурудзяний крохмаль; змашувальний агент, наприклад, стеарат магнію; ковзний агент, наприклад, колоїдний діоксид кремнію; підсолюдувачі, наприклад, сахарозу або сахарин; або смакоароматичні домішки, наприклад, м'яту, метилсаліцилат або апельсиновий ароматизатор.

Композиції для ін'єкцій звичайно виготовляють на основі стерильного фізіологічного розчину для ін'єкцій з фосфатним буфером або без нього, або інших носіїв для ін'єкцій, відомих у практиці. Як вказано вище, карбонові кислоти формули (I) в таких композиціях є звичайно неосновним компонентом, вміст якого часто лежить у межах від 0,05% (мас.) до 10% (мас), решту складають згаданий носій для ін'єкцій та інші компоненти.

Описані вище компоненти композицій для перорального застосування або для ін'єкцій подано лише як приклади. Інші матеріали, а також способи виготовлення та інші питання розглянуто в [Частині 5 монографії Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania, вміст якої включено до цього опису шляхом посилання].

Сполуки за цим винаходом можна вводити в організм також у формах пролонгованої дії або з терапевтичних систем пролонгованої дії. Опис типових матеріалів пролонгованої дії також можна знайти в монографії Remington's Pharmaceutical Sciences.

Нижче винахід ілюстровано деякими прикладами, котрі не слід розглядати як такі, що обмежують обсяг винаходу. У прикладах, що додаються, застосовуються такі аббревіатури: год (години), г (грами), мг (міліграми), ммоль (мілімолі), моль (молі), т.пл. (температура плавлення), екв. (еквіваленти), мл (мілілітри), мкл (мікролітри), ESI (іонізація електронним пучком), л (літри), EtOAc (етилацетат), Вос (трет-бутоксикарбоніл), CDCl₃ (дейтерований хлороформ), CD₃OD (дейтерований метанол), CH₃CN (ацетонітрил), DBU (діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен), DCC (дициклогексилкарбодіімід), DCM (дихлорметан), DIC (діізопропілкарбодіімід), DIEA (діізопропілетиламін), DMAP (4-диметиламінопіридин), DMF (диметилформамід), DMSO (диметилсульфоксид), DMSO-d₆ (дейтерований диметилсульфоксид), HOBT (1-гідрокси-6-трифторметилбензотриазол), EDC (1-(3-диметил-аміно-пропіл)-3-етилкарбодіімід), DCE (1,2-дихлоретан), c-Hex (циклогексан), Et₂O (діетиловий ефір), EtOH (етанол), Fmoc (9-флуоренілметоксикарбоніл), i-PrOH (2-пропанол), MeOH (метанол), хв (хвилини), MTBE (метил-трет-бутиловий простий ефір), NMM (N-метил-морфолін), MW (мікрохвильовий), Pd/C (паладій на вугіллі), PPh₃ (трифенілфосфін), PetEther (петролейний ефір), к.т. (кімнатна температура), PyBOP® (гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокси-трис-піролідінфосфонію), Rt (час утримання), SPE (твердофазна екстракція), TBTU (тетрафторборат 2-(1-N-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуранію), TEA (триетиламін), TFA (трифтороцтова кислота), TFAA (трифтороцтовий ангідрид), THF (тетрагідрофуран).

Характеристики вискоєфективної рідинної хроматографії (HPLC, PXBE), подані в наведених нижче прикладах, одержані в таких умовах:

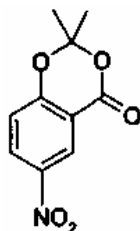
PXBE: колонка Waters Symmetry C₈, 50мм×4,6мм; УФ детектування (на довжині хвилі, що забезпечує максимальну чутливість); швидкість потоку: 2мл/хв; методика: 8хв градієнтного елювання зі зміною складу елюенту від 0,1% TFA в H₂O до 0,07% TFA в CH₃CN. Характеристики MS,

подані в наведених нижче прикладах, одержані в таких умовах: мас-спектр: LC/MS Waters ZMD (ESI). Характеристики ЯМР, подані в наведених нижче прикладах, одержані в таких умовах: ¹H-ЯМР: Bruker DPX-300МГц.

Приклади;

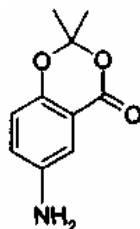
Приклад 1: 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

Стадія а) Одержання 2,2-диметил-6-нітро-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону



Суміш 2-гідрокси-5-нітробензойної кислоти (Aldrich, 50,0г, 0,27моль), ацетону (40мл, 0,54моль) та трифтороцтового ангідриду (TFAA) (Aldrich, 100мл, 0,71моль) у трифтороцтовій кислоті (TFA) (Aldrich, 300мл) нагрівали зі зворотним холодильником. Через 1год додавали додаткову кількість ацетону (60мл, 0,82моль), і одержану реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом додаткових 48год. Реакційну суміш випарювали під зниженим тиском. Одержаний коричневий твердий осад розчиняли у DCM (800мл) та промивали сумішшю водного насиченого розчину NaHCO₃ (400мл) та води (400мл). Водний шар екстрагували DCM (2×400мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, а розчинник видаляли під зниженим тиском. Коричневе масло, що залишилось, розчиняли у холодному пентані (300мл) при 0°C, при цьому в осад випадала жовта тверда речовина. Після фільтрування та промивання пентаном одержували 53,8г (88%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PXBE, Rt: 2,9хв (чистота: 99,8%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,88 (d, J=2,8Гц, 1H), 8,44 (dd, J=9,0Гц, 2,8Гц, 1H), 7,14 (d, J=9,0Гц, 1H), 1,80 (s, 6H).

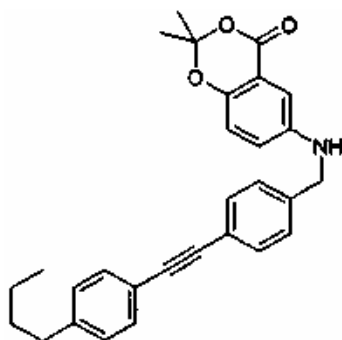
Стадія b) Одержання 6-аміно-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону



До розчину 6-нітро-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону (4,1г) у EtOH (30мл) додавали Pd/C (1,947г) у атмосфері азоту. Гідрування виконували протягом 12год при кімнатній температурі, використовуючи водень під тиском 10бар (1МПа). Реакційну суміш фільтрували через шар целіту,

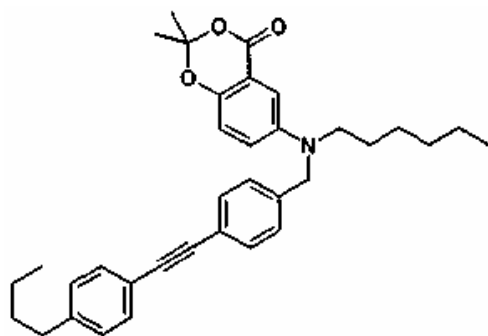
промивали EtOH та THF. Фільтрати випарювали у вакуумі, і одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини (3,5г, 98%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,71 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 1H), 7,15 (d, $J=2,6\text{Гц}$, 1H), 6,83 (dd, $J=8,7\text{Гц}$, 2,6Гц, 1H), 3,44 (brs, 2H), 2,63 (s, 6H).

Стадія с) Одержання 6-([4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону



Розчин 4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензальдегіду (5,43г, 20,7ммоль, проміжна сполука, яка може бути одержана за методиками, розкритими у [EP 03103780.7]) та 6-аміно-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону (4,00г, 20,7ммоль) у толуолі (60мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3,5год з азеотропним видаленням води. Потім одержану суміш охолоджували до 0°C , і додавали безводний THF (60мл) та MeOH (60мл). Додавали порціями NaBH_4 (1,65г, 43,6ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 30хв при 0°C та 45хв при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали у насичений розчин NaCl та екстрагували Et_2O . Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , розчинники видаляли під зниженим тиском, і одержували неочищений продукт. Осадженням із суміші EtOAc/MeOH одержували 7,1г (75%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого порошку. PXBE, Rt: 5,4хв (чистота: 97,5%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,45 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 7,39 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 7,28 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 7,15-7,06 (m, 3H), 6,80-6,70 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,04 (brs, 1H), 2,57 (t, $J=7,7\text{Гц}$, 2H), 1,65 (s, 6H), 1,61-1,49 (m, 2H), 1,37-1,23 (m, 2H), 0,88 (t, $J=7,3\text{Гц}$, 3H).

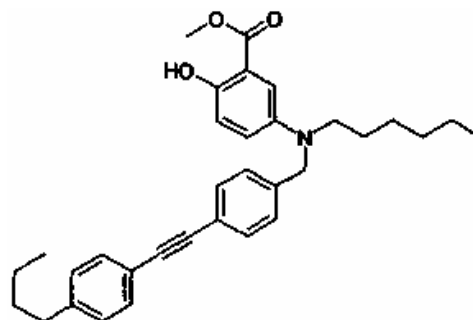
Стадія d) Одержання 6-([4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону



До розчину 6-([4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]аміно)-2,2-диметил-4Н-

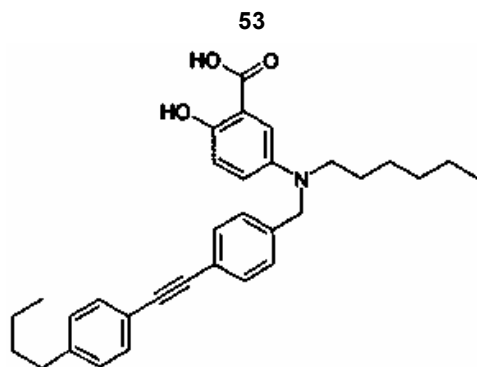
1,3-бензодіоксин-4-ону (4,00г, 9,1ммоль) у безводному DCE (60мл) додавали гексаналь (Aldrich, 1,80мл, 14,6ммоль) та триацетоксиборгідрид натрію (6,17г, 29,1ммоль). Одержану суміш перемішували при 70°C протягом ночі. Потім реакційну суміш виливали у воду (60мл) та екстрагували DCM ($2 \times 60\text{мл}$). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , розчинники видаляли під зниженим тиском, і одержували жовте масло. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (с-Hex/EtOAc (9/1)) одержували 4,41г (92%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла. PXBE, Rt: 6,2хв (чистота: 100%). LC/MS, M^+ (ESI): 524,1. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,48 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 7,44 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 7,25 (d, $J=3,0\text{Гц}$, 1H), 7,20 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 7,16 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 6,86 (dd, $J=9,0$, 3,0Гц, 1H), 6,79 (d, $J=9,0\text{Гц}$, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,37 (t, $J=7,7\text{Гц}$, 2H), 2,63 (t, $J=7,7\text{Гц}$, 2H), 1,71 (s, 6H), 1,61 (m, 4H), 1,40-1,25 (m, 8H), 0,94 (t, $J=7,3\text{Гц}$, 3H), 0,90 (t, $J=6,7\text{Гц}$, 3H).

Стадія e) Одержання метил-5-([4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно)-2-гідроксибензоату



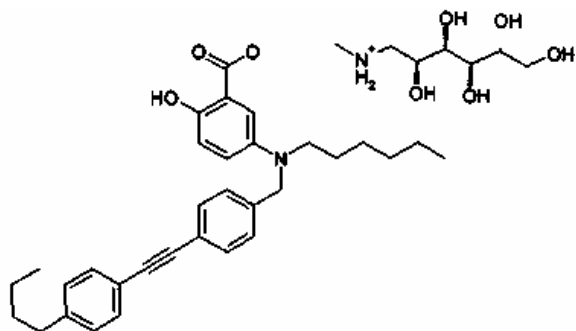
До розчину 6-([4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону (4,41г, 8,4ммоль) у MeOH (500мл) та воді (30мл) додавали водний розчин NaOH (7,0мл, 5-н.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год, при цьому в осад поступово випадав жовтий порошок. Після фільтрування та промивання водою ($2 \times$) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого порошку. PXBE, Rt: 5,3хв (чистота: 98,7%). LC/MS, M^+ (ESI): 498,3. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 10,16 (s, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,19 (m, 5H), 6,94 (dd, $J=9,0\text{Гц}$, 3,0Гц, 1H), 6,86 (d, $J=9,0\text{Гц}$, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,28 (t, $J=7,5\text{Гц}$, 2H), 2,63 (t, $J=7,5\text{Гц}$, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,30 (m, 8H), 0,92 (m, 6H).

Стадія f) Одержання 5-([4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно)-2-гідроксибензойної кислоти



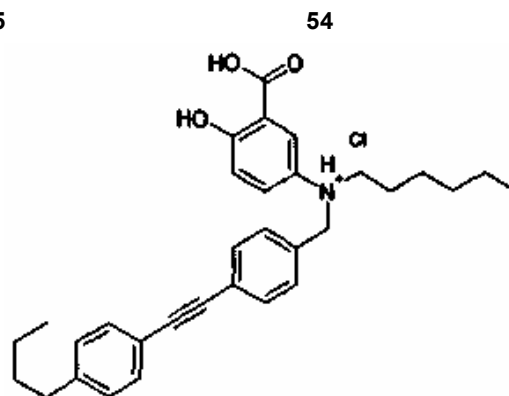
До розчину метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-гідрокси-бензоату у MeOH (400мл) та воді (40мл) додавали водний розчин NaOH (6,0мл, 5N). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом ночі. Потім додавали водний розчин HCl (10мл, 5н.), а розчинники видаляли під зниженим тиском. Одержаний залишок розчиняли у воді та екстрагували Et₂O (3×). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, розчинник видаляли під зниженим тиском, і одержували жовту тверду речовину. Осадженням із суміші DCM/MeOH одержували 2,17г (вихід по стадіях е та f 53%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді бежевого порошку. PXBE, Rt: 4,8хв (чистота: 99,7%). LC/MS, M⁺(ESI): 484,4, M⁺(ESI): 482,2. ¹H ЯМР (CDCl₃/CD₃OD (15/1)) δ: 7,39 (m, 4H), 7,18-7,09 (m, 5H), 6,87 (dd, J=9,0Гц, 3,0Гц, 1H), 6,78 (d, J=9,0Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,22 (t, J=7,5Гц, 2H), 2,57 (t, J=7,8Гц, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,34-1,21 (m, 8H), 0,90-0,75 (m, 6H).

Стадія g) Одержання солі 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)-аміно]-2-гідрокси-бензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



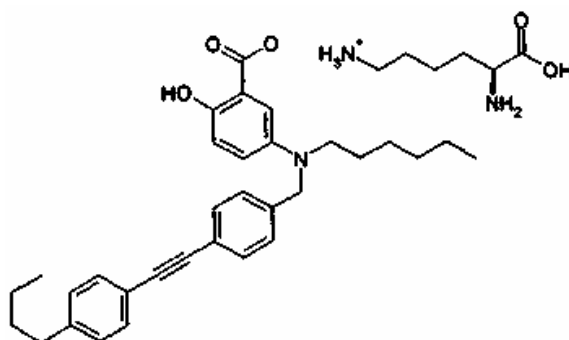
До розчину 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-гідрокси-бензойної кислоти (1650мг, 3,41ммоль) у свіжодистильованому THF (20мл) додавали розчин N-метил-D-глюкаміну (666мг) у воді (4мл). Додавали воду (200мл), одержаний розчин ліофілізували, і одержували 1,93г (81%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого порошку. PXBE, Rt: 4,8хв (чистота: 98,8%). LC/MS, M⁺(ESI): 484,0, M⁺(ESI): 482,0.

Приклад 2: 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота, гідрохлорид



До розчину 6-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону (240мг, 8,4ммоль) у EtOH (15мл) та воді (1мл) додавали водний розчин NaOH (0,5мл, 5н.). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2год. Потім додавали водний розчин HCl (2мл, 5н.), розчинники випарювали під зниженим тиском, і одержували коричневе масло. Це масло розчиняли у воді (10мл) та екстрагували Et₂O (2×10мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, а об'єм розчинника зменшували наполовину під зниженим тиском. Потім додавали розчин HCl у Et₂O (2мл, 1M), і осаджувалася бежева тверда речовина. Одержану тверду речовину відфільтровували, промивали Et₂O, сушили у вакуумі, і одержували 155мг (65%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді бежевого порошку. PXBE, Rt: 4,7хв (чистота: 99,7%). LC/MS, M⁺(ESI): 482,3. ¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 7,87 (d, J=3,0Гц, 1H), 7,61 (dd, J=9,0Гц, 3,0Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,44 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,30 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,24 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,13 (d, J=9,0Гц, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,77 (t, J=8,1Гц, 2H), 2,67 (t, J=7,5Гц, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,45-1,33 (m, 8H), 0,96 (m, 6H).

Приклад 3: 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота, сіль із лізином

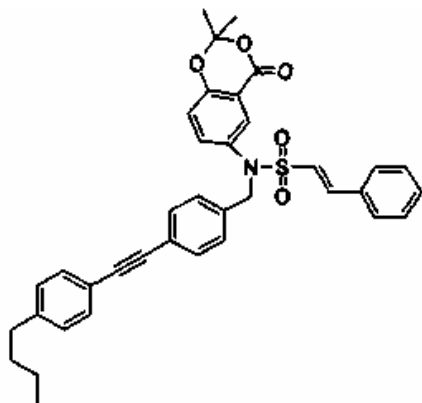


До розчину 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-гідрокси-бензойної кислоти (90мг, 0,19ммоль) у свіжодистильованому THF (1мл) додавали розчин L-лізину (Aldrich, 27мг) у воді (1мл). Додавали воду (20мл), одержаний розчин ліофілізували, і одержували 87мг (74%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого порошку. PXBE, Rt: 4,9хв

(чистота: 99,4%). LC/MS, M^+ (ESI): 483,7, M^+ (ESI): 482,1.

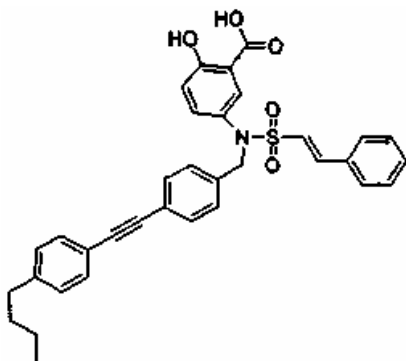
Приклад 4: 5-((4-((4-бутилфеніл)етиніл)бензил)аміно)-2-гідроксибензойна кислота

Стадія а) Одержання (E)-N-4-((4-бутилфеніл)етиніл)бензил-N-(2,2-диметил-4-оксо-4H-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-фенілетилсульфонамід



Розчин 6-((4-((4-бутилфеніл)етиніл)бензил)аміно)-2,2-диметил-4H-1,3-бензодіоксин-4-ону (33мг, 0,08ммоль), сульфонілхлориду β-стиролу (Aldrich, 18мг, 0,09ммоль) та TEA (26мл, 0,19ммоль) у DCM (2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали трис-амінову смола (0,5екв., Novabiochem, 3,5ммоль/г), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом додаткових 2год. Потім її фільтрували, а одержаний фільтрат промивали двічі водним насиченим розчином хлориду амонію та розсоллом. Його сушили над $MgSO_4$, фільтрували та випарювали, і одержували 24мг (53%) вказаної в заголовку сполуки. PXBE, Rt: 5,90хв (чистота: 88,9%). 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,84 (d, J=2,4Гц, 1H), 7,36-7,54 (m, 11H), 7,23 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,13 (d, J=8,3Гц, 2H), 6,85 (d, J=8,7Гц, 1H), 6,78 (d, J=8,7Гц, 1H), 4,76 (s, 2H), 2,59 (t, J=7,9Гц, 2H), 1,68 (s, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,90 (t, J=7,3Гц, 3H).

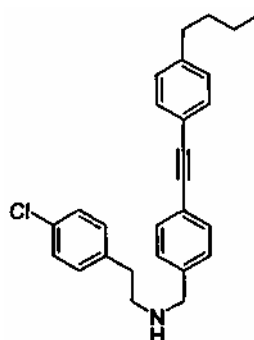
Стадія б) Одержання 5-((4-((4-бутилфеніл)етиніл)бензил)аміно)-2-фенілетилсульфонамід



До розчину (E)-N-4-((4-бутилфеніл)етиніл)бензил-N-(2,2-диметил-4-оксо-4H-1,3-бензодіоксин-6-іл)-2-фенілетилсульфонамід (24мг, 0,04ммоль) у EtOH (1мл) та THF (1мл) додавали водний розчин NaOH (0,5мл, 5-н.), і одержану суміш нагрівали при 70°C протягом 2год. Розчинники випарювали під зниженим тиском. Одержаний залишок розчиняли у DCM та промивали водним насиченим розчином NH_4Cl та розсоллом. Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а розчинники видаляли під зниженим тиском. Одержаний неочищений продукт (29мг) очищали на колонці із SPE (сорбент NH_2 -Isolute® 1г, 0,71ммоль/г), як описано нижче: колонку зрівнювали DCM (2×10мл), і виливали неочищений продукт (розведений у 1мл DCM) у колонку. Колонку промивали DCM (2×5мл), потім діоксаном (2×5мл), після чого елюювали вказану в заголовку сполуку розчином HCl у діоксані (2×2мл, 2-н.). Після випарювання HCl-вмісних фракцій у вакуумі одержували вказану в заголовку сполуку (8мг). PXBE, Rt: 5,54хв (чистота: 66,5%). M^+ (ESI): 564,2.

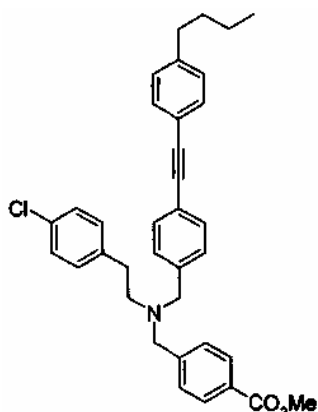
Приклад 5: 4-((4-((4-бутилфеніл)етиніл)бензил)[2-(4-хлорфеніл)етил]аміно)-метилбензойна кислота, гідрохлорид

Стадія а) Одержання 4-((4-((4-бутилфеніл)етиніл)бензил)[2-(4-хлорфеніл)етил]аміно)



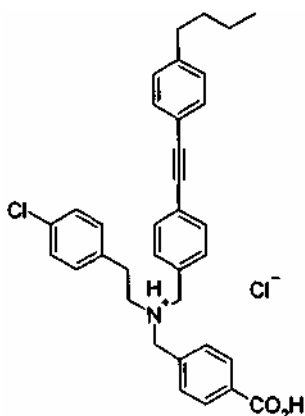
Розчин 4-((4-бутилфеніл)етиніл)бензальдегіду (2,62г, 10,0ммоль, проміжна сполука, яка може бути одержана за методиками, розкритими у [EP 03103780.7]) та 2-(4-хлорфеніл)етиламіну (Aldrich, 1,56г, 10ммоль) нагрівали зі зворотним холодильником у толуолі (50мл) протягом 12год з азеотропним видаленням води. Одержану суміш випарювали у вакуумі, а одержаний залишок розчиняли у MeOH (60мл) та охолоджували при 0°C. Додавали порціями $NaBH_4$ (567мг, 15,0ммоль), і перемішували реакційну суміш протягом 30хв при 0°C та 3год при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали у насичений розчин NaCl та екстрагували Et_2O . Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$, розчинники видаляли під зниженим тиском, і одержували неочищений продукт. Після очищення хроматографією на силікагелі ($EtOAc$ /c-Hex 30/70) одержували 2,96г (54%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PXBE, Rt: 5,0хв (чистота: 99,9%).

Стадія b) Одержання метил-4-({4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}[2-(4-хлорфеніл)-етил]аміно)метил)бензоату



До розчину {4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}[2-(4-хлорфеніл)етил]аміну (2,85г, 7,1ммоль) та метил-4-формілбензоату (1,16г, 7,1ммоль) у DCE (24мл) додавали однією порцією триацетоксиборгідрид натрію (2,25г, 10,6ммоль), і одержану реакційну суміш перемішували 12год при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували DCM. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , розчинники видаляли під зниженим тиском, і одержували неочищений продукт. Після очищення хроматографією на силікагелі ($\text{EtOAc}/\text{c-Hex}$ (5/95)) одержували 2,8г (73%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PXBE, Rt: 5,0хв (чистота: 99,9%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,98 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 7,51-7,43 (m, 4H), 7,36 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 7,29-7,15 (m, 6H), 7,00 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,83-2,59 (m, 6H), 1,69-1,55 (m, 2H), 1,44-1,30 (m, 2H), 0,95 (J=7,2Гц, 3H).

Стадія c) Одержання гідрохлориду 4-({4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}[2-(4-хлорфеніл)етил]аміно)метил)бензойної кислоти

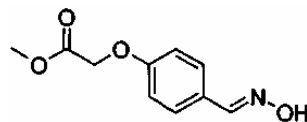


До розчину метил-4-({4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}[2-(4-хлорфеніл)етил]аміно)метил)бензоату (980мг, 1,78ммоль) у MeOH (15мл) додавали водний розчин NaOH (4,5мл, 1N), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12год. Додавали водний розчин HCl (1н.), і одержану суміш екстра-

гували Et_2O . Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 та випарювали, і одержували 929мг 4-({4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}[2-(4-хлорфеніл)етил]аміно)метил)бензойної кислоти у вигляді безбарвного масла. Цей продукт розчиняли у Et_2O (30мл), і додавали розчин HCl у діоксані (2мл, 4-н.). Одержаний осад відфільтровували, промивали Et_2O та сушили у вакуумі, і одержували 985мг (97%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. PXBE, Rt: 4,7хв (чистота: 98,9%). M(ESI): 534,3; M⁺(ESI): 536,2. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 13,4 (brs, 1H), 11,3 (brs, 1H), 8,35-7,28 (m, 16H), 4,82-4,45 (m, 2H), 3,96-4,58 (m, 6H), 2,81 (t, $J=7,9\text{Гц}$, 2H), 1,84-1,68 (m, 2H), 1,60-1,41 (m, 2H), 1,10 (t, $J=7,2\text{Гц}$, 3H).

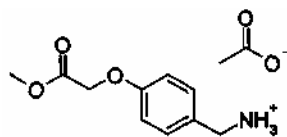
Приклад 6: {4-[(4-трет-бутилфеніл)аміно]карбоніл}[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]аміно)метил]фенокси)оцтова кислота

Стадія a) Одержання метил-[4-[(E)-гідроксіаміно]метил]фенокси]ацетату



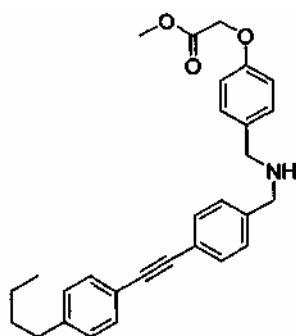
До розчину метил-(4-формілфенокси)ацетату (100г, 0,515ммоль, проміжна сполука, яка може бути одержана за методиками, описаними у [Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001,11(19), 2589-92]) у метанолі (500мл) при 0-5°C додавали краплями розчин гідрохлориду гідроксиаміну (54г) та ацетату натрію (64г) у воді (500мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6год, потім розводили водою та фільтрували. Одержану тверду речовину промивали водою та сушили у вакуумі, і одержували вказану в заголовку сполуку (80г, 74%).

Стадія b) Одержання оцтовокислої солі метил-[4-(амінометил)фенокси]ацетату



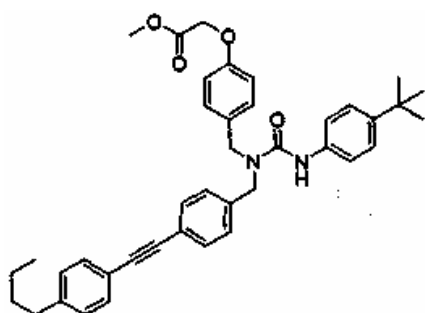
До розчину метил-[4-[(E)-гідроксіаміно]метил]фенокси]ацетату (30г, 0,14ммоль) у MeOH (650мл) додавали льодяну оцтову кислоту (6,8г). Одержаний розчин знегажували N_2 протягом 30хв, після чого додавали Pd/C (10%, 3г) та гідрували протягом 12год у атмосфері водню під тиском 2бар (0,2МПа). Реакційну суміш випарювали у вакуумі. Неочищений продукт розчиняли в EtOAc (500мл). Тверду речовину, що випадала в осад, відфільтрували та сушили у вакуумі, і одержували 29г (81%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 7,28 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 6,88 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 2H), 5,76 (brs, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,81 (s, 3H).

Стадія c) Одержання метил-[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]аміно)метил]фенокси]ацетату



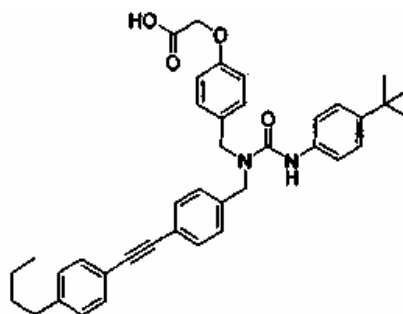
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 1, стадія с), використовуючи оцтовокислу сіль метил-[4-(амінометил)феноксид]ацетату (2,0г, 7,87ммоль) та 4-[(4-бутилфеніл)-етиніл]бензалдегід (2,06г, 7,87ммоль, проміжна сполука, яка може бути одержана за методиками, розкритими у [EP 03103780.7]). Одержаний неочищений продукт (2,76г) очищали флеш-хроматографією (EtOAc/c-Hex (1/4)), і одержували 1,26г (36%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PXBE, Rt: 4,16хв (чистота: 94,9%). LC/MS, M^+ (ESI): 442,3. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,91 (t, J=7,2Гц, 3H), 1,34 (qt, J=7,6Гц, 2H), 1,58 (qt, J=7,7Гц, 2H), 1,83 (brs, 1H), 2,59 (t, J=7,7Гц, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 6,86 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,13 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,25 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,29 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,42 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,46 (d, J=8,1Гц, 2H).

Стадія d) Одержання метил-[4-[[[(4-трет-бутилфеніл)аміно]карбоніл]{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}аміно]метил]феноксид]ацетату



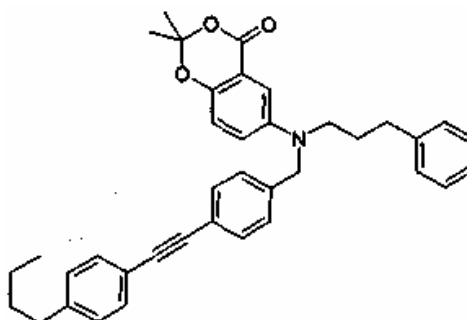
Розчин метил-[4-[[[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}аміно]метил]-феноксид]ацетату (45мг, 0,10ммоль) та 4-трет-бутилфенілізоціанату (Aldrich, 27мг, 0,15ммоль) у DCM (2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі у присутності морфолінової смоли (1,5екв., Novabiochem HL, 3,8ммоль/г). Потім додавали трис-амінову смолу (1,2екв., Novabiochem, 3,5ммоль/г), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом додаткових 2год. Потім реакційну суміш фільтрували, розчинник видаляли під зниженим тиском, і одержували з кількісним виходом вказану в заголовку сполуку. PXBE, Rt: 5,97хв (чистота: 96,3%). M^+ (ESI): 619,6, M (ESI): 616,9.

Стадія е) Одержання {4-[[[(4-трет-бутилфеніл)аміно]карбоніл]{4-[(4-бутилфеніл)-етиніл]бензил}аміно]метил]феноксид]оцтової кислоти



До розчину метил-[4-[[[(4-трет-бутилфеніл)аміно]карбоніл]{4-[(4-бутилфеніл)-етиніл]бензил}аміно]метил]феноксид]ацетату (70мг, 0,11ммоль) у MeOH (1мл) та THF (1мл) додавали водний розчин NaOH (0,5мл, 5-н.), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3год. Потім розчинники видаляли під зниженим тиском. Одержаний залишок розчиняли у EtOAc та промивали водним розчином HCl (1-н.) та розсоллом. Органічний шар сушили над MgSO_4 , видаляли розчинник, і одержували 46мг (67%) вказаної в заголовку сполуки. PXBE, Rt: 5,67хв (чистота: 97,4%). ^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 7,48 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,40 (d, J=7,5Гц, 2H), 7,18-7,33 (m, 10H), 6,93 (d, J=8,7Гц, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 2,63 (t, J=7,5Гц, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 0,95 (t, J=7,2Гц, 3H). M^+ (ESI): 603,4, M (ESI): 601,3.

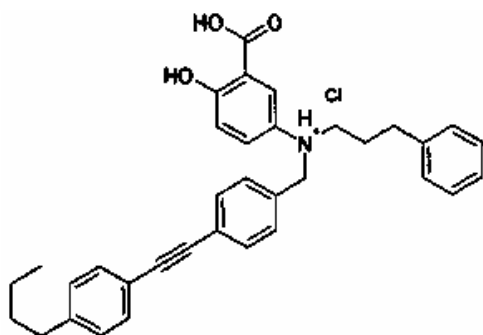
Приклад 7: 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](3-фенілпропіл)аміно]-2-гідрокси-бензойна кислота, гідрохлорид
Стадія а) Одержання 6-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](3-фенілпропіл)-аміно]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону



До розчину 6-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]аміно]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону (150мг, 0,34ммоль) у безводному DCE (3мл) додавали 3-фенілпропіоновий альдегід (Aldrich, 75мл, 0,51ммоль) та триацетоксидорбідрид натрію (110мг, 0,51ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24год. Розчинник видаляли під зниженим тиском. Одержаний залишок розчиняли водним розчином NaOH (2мл) та екстрагували Et_2O (6мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , а розчинник

видаляли під зниженим тиском. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (пентан/DCM (2/3)) одержували 147мг (77%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла. PXBE, Rt: 6,3хв (чистота: 99,1%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,45 (m, 4H), 7,32-7,15 (m, 10H), 6,91 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,42 (t, $J=7,4\text{Гц}$, 2H), 2,65 (m, 4H), 1,71 (s, 6H), 1,61 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,94 (t, $J=7,2\text{Гц}$, 3H).

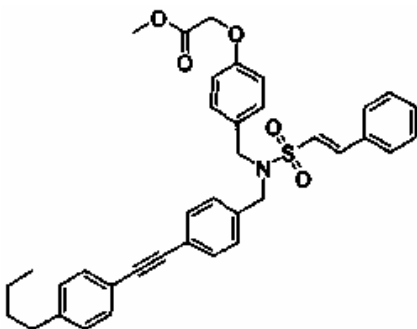
Стадія b) Одержання гідрохлориду 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]{3-фенілпропіл)аміно]-2-гідроксибензойної кислоти



До розчину 6-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]{3-фенілпропіл)аміно]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону (147мг, 0,26ммоль) у MeOH/THF (9мл, (2/1)) додавали водний розчин NaOH (0,3мл, 5-н.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48год. Потім додавали розчин HCl у MeOH (2,5мл, 1,25M), і розчинники видаляли під зниженим тиском. Одержаний залишок розчиняли водою (5мл), екстрагували Et₂O (2×5мл), і об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄. Розчинник видаляли під зниженим тиском. Одержаний залишок розчиняли у розчині HCl у Et₂O (2мл, 1-н.). Після випарювання розчинника одержували 60мг (32%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді коричневої піни. PXBE, Rt: 4,8хв (чистота: 78,1%). LC/MS, M^+ (ESI): 518,4, M^+ (ESI): 516,3.

Приклад 8: 4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]{[(E)-2-фенілвініл]сульфоніл}-аміно]метил]феноксі]оцтова кислота

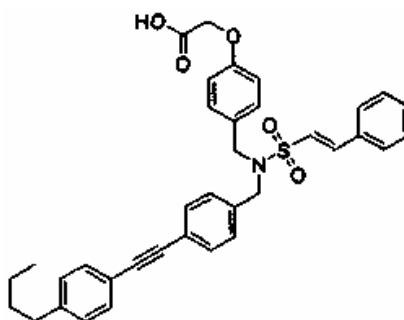
Стадія а) Одержання метил-4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]{[(E)-2-фенілвініл]сульфоніл}аміно]метил]феноксі]ацетату



Розчин метил-4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]аміно]метил]-феноксі]-ацетату (42мг, 0,10ммоль) та β -

стирилсульфонілхлориду (Aldrich, 23мг, 0,11ммоль) у DCM (2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі у присутності морфолінової смоли (1,5екв., Novabiochem HL, 3,8ммоль/г) (1,5екв.). Потім додавали трис-амінову смолу (1екв., Novabiochem, 3,5ммоль/г), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом додаткових 2год. Після цього реакційну суміш фільтрували, а розчинник видаляли під зниженим тиском, і одержували 55мг (95%) вказаної в заголовку сполуки. PXBE, Rt: 5,8хв (чистота: 83%). M^+ (ESI): 608,2.

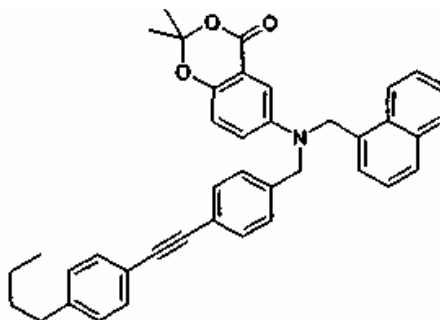
Стадія b) Одержання 4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]{[(E)-2-фенілвініл]сульфоніл}-аміно]метил]феноксі]оцтової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 6, стадія f), використовуючи метил-4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]{[(E)-2-фенілвініл]сульфоніл}-аміно]метил]-феноксі]ацетат (70мг, 0,12ммоль). Одержаний неочищений продукт очищали препаративною PXBE, використовуючи колонку із Supelcosil ABZ⁺. PXBE, Rt: 5,48хв (чистота: 89,9%). M^+ (ESI): 594,18, M^+ (ESI): 592,09.

Приклад 9: 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]{(1-нафтилметил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота, гідрохлорид

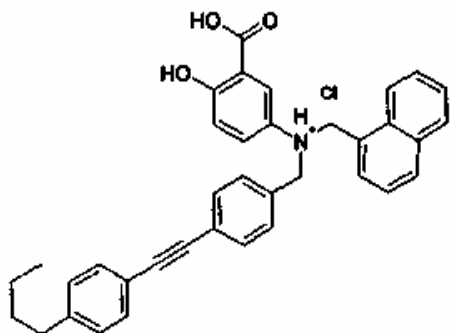
Стадія а) Одержання 6-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]{(1-нафтилметил)аміно]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону



До розчину 6-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]аміно]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону (150мг, 0,34ммоль) у безводному DCE (3мл) додавали 1-нафтойний альдегід (Fluka, 70мл, 0,51ммоль) та триацетоксиборгідрид натрію (110мг, 0,51ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72год. Розчинник видаляли під зниженим

тиском. Одержаний залишок розчиняли водним розчином NaOH (2мл, 1-н.) та екстрагували Et₂O (6мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, і розчинник видаляли під зниженим тиском. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (пентан/DCM (2/3)) одержували 72мг (36%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла. PXBE, Rt: 6,2хв (чистота: 100%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,91-7,80 (m, 3H), 7,54-7,27 (m, 11H), 7,17 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,78 (d, J=8,7Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 2,63 (t, J=7,7Гц, 2H), 1,69 (s, 6H), 1,61 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,94 (t, J=7,4Гц, 3H).

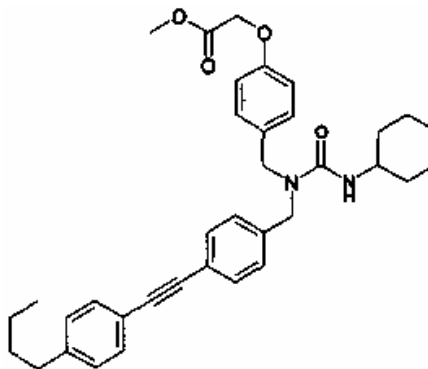
Стадія b) Одержання гідрохлориду 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](1-нафтилметил)аміно]-2-гідроксибензойної кислоти



До розчину 6-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](1-нафтилметил)аміно]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону (72мг, 0,12 ммоль) у діоксані (2мл) додавали розчин гідрату LiOH (25мг, 0,60ммоль) у воді (0,2мл). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 2год. Потім додавали розчин HCl у діоксані (1мл, 4-н.) та насичений водний розчин NaCl (5мл) і екстрагували Et₂O (2×10мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, а розчинники видаляли під зниженим тиском. Одержаний залишок розчиняли у розчині HCl у Et₂O (1мл, 1-н.) та DCM (1мл). Після випарювання розчинника під зниженим тиском одержували 41мг (51%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді бежевої піни. PXBE, Rt: 5,8хв (чистота: 82,7%). LC/MS, M⁺(ESI): 540,3, M(EI): 538,3. ¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 7,97 (m, 3H), 7,72 (m, 1H), 7,58-7,41 (m, 11H), 7,23 (d, J=8,3Гц, 2H), 6,92 (d, J=9,0Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 2,67 (t, J=7,5Гц, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,98 (t, J=7,4Гц, 3H).

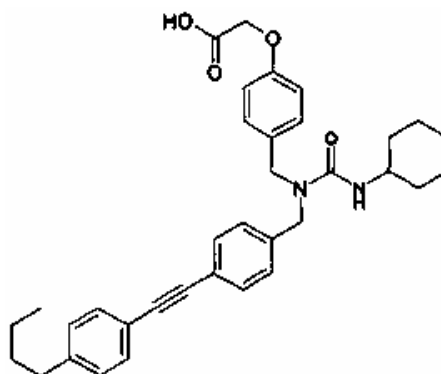
Приклад 10: 4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]-(циклогексиламіно)-карбоніл]аміно}метил}феноксі]оцтова кислота

Стадія a) Одержання метил-[4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]-(циклогексиламіно)-карбоніл]аміно}метил}феноксі]ацетату



До суспензії гідрохлориду метил-[4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]аміно}метил]-феноксі]ацетату (500мг, 1,05ммоль) у безводному DCM (10мл) додавали DIEA (0,2мл, 1,18ммоль) та циклогексилізоціанат (Aldrich, 0,28мл, 2,20ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15год. Потім додавали PS-трисамінову смолу (670мг, Novabiochem, 3,5ммоль/г), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом додаткових 5год. Смолу видаляли шляхом фільтрування, промивали DCM, а розчинник випарювали під зниженим тиском. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (с-Hex/EtOAc (2/1)) одержували 500мг (84%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого масла. PXBE, Rt: 5,9хв (чистота: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 567,4. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 7,48 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,44 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,24 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,20 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,11 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,88 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,18 (d, J=7,6Гц, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 2,60 (t, J=7,5Гц, 2H), 1,75-1,01 (m, 14H), 0,89 (t, J=7,4Гц, 3H).

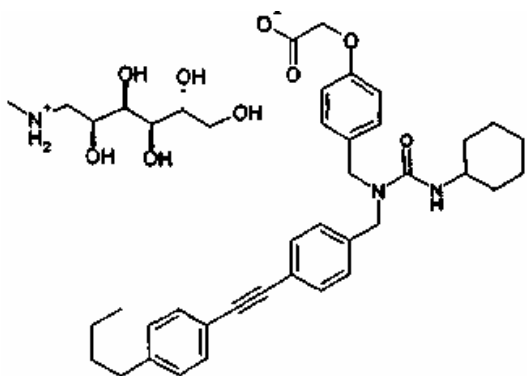
Стадія b) Одержання 4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]-(циклогексиламіно)карбоніл]аміно}метил}феноксі]оцтової кислоти



До розчину метил-[4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]-(циклогексиламіно)-карбоніл]аміно}метил}феноксі]ацетату (500мг, 0,88ммоль) у MeOH/THF (8мл, (1/1)) додавали водний розчин NaOH (5мл, 5-н.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год. Потім одержаний розчин підкислювали водним розчином HCl (1-н.) та екстрагували Et₂O (2×). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, роз-

чинники видаляли під зниженим тиском, і одержували 459мг (99%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого масла. PXBE, Rt: 5,6хв (чистота: 100%). LC/MS, M^+ (ESI): 553,3, M (ESI): 551,2. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 7,48 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 7,45 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 2H), 7,22 (m, 4H), 7,02 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 6,71 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 6,15 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,48 (m, 1H), 2,60 (t, $J=7,5\text{Гц}$, 2H), 1,80-1,00 (m, 14H), 0,89 (t, $J=7,4\text{Гц}$, 3H).

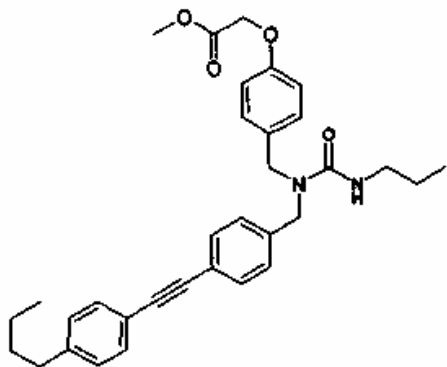
Приклад 11: 4-(((4-((4-бутилфеніл)етиніл)бензил))((циклогексиламіно)-карбоніл)-аміно)метил)фенокси]оцтова кислота. сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



До розчину метил-4-(((4-((4-бутилфеніл)етиніл)бензил))((циклогексиламіно)-карбоніл)-аміно)метил)фенокси]оцтової кислоти (219мг, 0,40ммоль) у MeOH (7мл) додавали розчин N-метил-D-глюкаміну (78мг, 0,40ммоль) у воді (2мл). Додавали воду (50мл), одержаний розчин ліофілізували, і одержували 224мг (76%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. PXBE, Rt: 5,5хв (чистота: 99,8%). LC/MS, M^+ (ESI): 553,8, M (ESI): 551,4.

Приклад 12: 4-(((4-((4-бутилфеніл)етиніл)бензил))-(пропіламіно)-карбоніл)-аміно)метил)фенокси]оцтова кислота

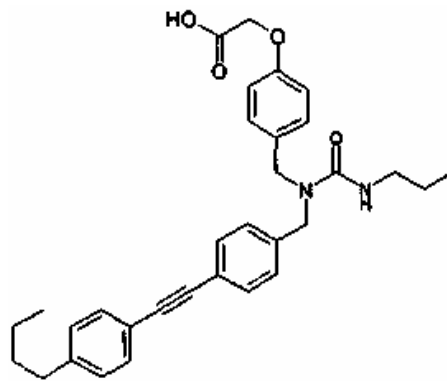
Стадія а) Одержання метил-4-(((4-((4-бутилфеніл)етиніл)бензил))-(пропіламіно)-карбоніл)аміно)метил)фенокси]ацетату



До розчину метил-4-(((4-((4-бутилфеніл)етиніл)бензил)аміно)метил)фенокси]ацетату (36мг, 0,082ммоль) у безводному DCM (2мл) додавали n-пропілізоціанат (Aldrich,

16мл, 0,17ммоль), і одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18год. Потім додавали PS-трис-амінову смолу (80мг, Novabiochem, 3,5ммоль/г), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом додаткових 5год. Видаляли смолу шляхом фільтрування, потім випарювали розчинник, і одержували 47мг (99%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла. PXBE, Rt: 5,5хв (чистота: 96,9%).

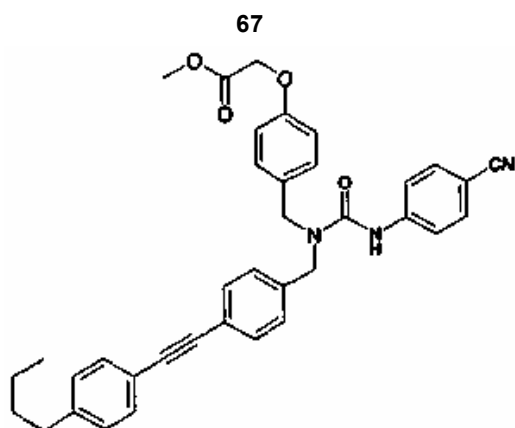
Стадія б) Одержання 4-(((4-((4-бутилфеніл)етиніл)бензил))-(пропіламіно)-карбоніл)-аміно)метил)фенокси]оцтової кислоти



До розчину метил-4-(((4-((4-бутилфеніл)етиніл)бензил))-(пропіламіно)-карбоніл)-аміно)метил)фенокси]ацетату (47мг, 0,089ммоль) у MeOH/THF (2мл, (1/1)) додавали водний розчин NaOH (2мл, 1-н.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год. Потім додавали водний розчин HCl (7мл, 1-н.), і екстрагували Et_2O (2×7мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , видаляли розчинники під зниженим тиском, і одержували 42мг (77%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла. PXBE, Rt: 5,1хв (чистота: 83,9%). LC/MS, M^+ (ESI): 513,4, M (ESI): 511,4. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 7,49 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 7,44 (d, $J=7,9\text{Гц}$, 2H), 7,22 (m, 4H), 7,11 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 6,86 (d, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 6,53 (t, $J=5,3\text{Гц}$, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,60 (t, $J=7,7\text{Гц}$, 2H), 1,58-1,22 (m, 6H), 0,89 (t, $J=7,3\text{Гц}$, 3H), 0,78 (t, $J=7,4\text{Гц}$, 3H).

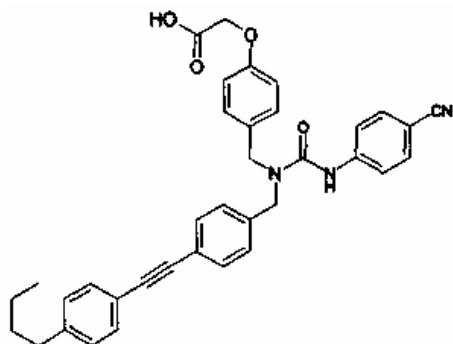
Приклад 13: 4-(((4-((4-бутилфеніл)етиніл)бензил))-(4-ціанофеніл)аміно)-карбоніл)аміно)метил)фенокси]оцтова кислота

Стадія а) Одержання метил-4-(((4-((4-бутилфеніл)етиніл)бензил))-(4-ціаноаніліно)-карбоніл)аміно)метил)фенокси]ацетату



До розчину метил-4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]аміно]метил-феноксі]ацетату (37мг, 0,084ммоль) у безводному DCM (2мл) додавали 4-ціанофенілізоціанат (Aldrich, 45мг, 0,31ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18год. Потім додавали PS-трис-амінову смолу (75мг, Novabiochem, 3,5ммоль/г) та DMF (1мл), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом додаткових 5год. Після видалення смоли шляхом фільтрування і подальшого випарювання розчинників одержували 65мг (97%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого масла. PXBE, Rt: 5,7 хв (чистота: 74,1%).

Стадія б) Одержання 4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]{{(4-ціанофеніл)-аміно}-карбоніл}аміно]метил]феноксі]оцтової кислоти



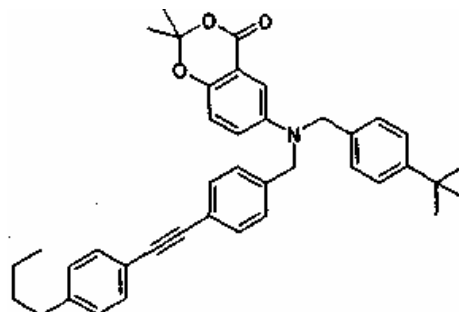
До розчину метил-4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]{{(4-ціаноаніліно)-карбоніл}аміно}метил]феноксі]ацетату (65мг) у MeOH/THF (2мл, (1/1)) додавали водний розчин NaOH (2мл, 1-н.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3год. Потім додавали водний розчин HCl (7мл, 1-н.) та екстрагували Et₂O (2×7мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, видаляли розчинники під зниженим тиском, і одержували 48мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого порошку. PXBE, Rt: 5,2хв (чистота: 75,0%). LC/MS, M⁺(ESI): 572,4, M(E⁺SI): 570,4. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 7,70 (m, 5H), 7,51 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,44 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,28-7,16 (m, 6H), 6,89 (d, J=8,7Гц, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 2,60 (t, J=7,7Гц, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,89 (t, J=7,2Гц, 3H).

85405

68

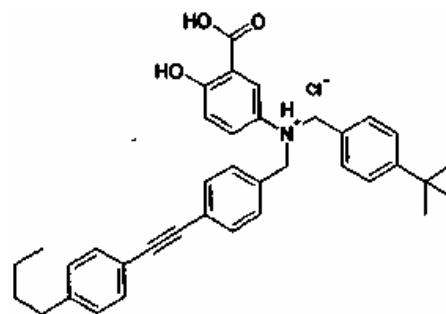
Приклад 14: 5-((4-трет-бутилбензил){4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}-аміно)-2-гідроксибензойна кислота, гідрохлорид

Стадія а) Одержання 6-((4-трет-бутилбензил){4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону



До розчину 6-{{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}аміно}-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону (150мг, 0,34ммоль) у безводному DCE (3мл) додавали 4-трет-бутилбензальдегід (Aldrich, 85мл, 0,51ммоль) та триацетоксидорид натрію (110мг, 0,51ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72год. Розчинник видаляли під зниженим тиском. Одержаний залишок розчиняли водним розчином NaOH (2 мл, 1-н.) та екстрагували Et₂O (6мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, а розчинник видаляли під зниженим тиском. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (пентан/DCM (2/3)) одержували 71мг (31%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла. PXBE, Rt: 6,4хв (чистота: 86,3%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,85-6,90 (m, 15H), 4,62 (brs, 4H), 2,62 (t, J=7,6Гц, 2H), 1,70 (s, 6H), 1,61 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 0,93 (t, J=7,2Гц, 3H).

Стадія б) Одержання гідрохлориду 5-((4-трет-бутилбензил){4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойної кислоти

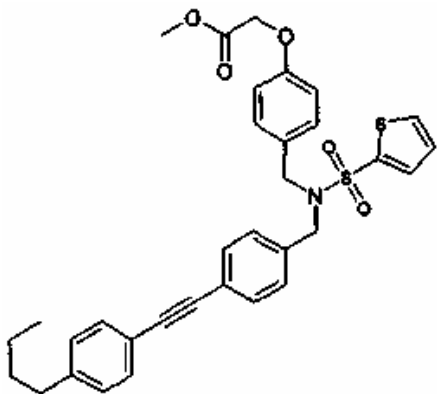


До розчину 6-((4-трет-бутилбензил){4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}-аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону (71мг, 0,12ммоль) у діоксані (2мл) додавали розчин гідрату LiOH (25мг, 0,60ммоль) у воді (0,2мл). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 3год. Потім додавали розчин HCl у діоксані (1мл, 4-н.) та насичений водний розчин NaCl (5мл) і екстрагували Et₂O (2×10мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, а

розчинники видаляли під зниженим тиском. Одержаний залишок розчиняли у розчині HCl в Et₂O (1мл, 1-н.) та DCM (1мл). Після випарювання розчинника під зниженим тиском одержували 57мг (64%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. PXBE, Rt: 5,7хв (чистота: 79,0%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,08-6,85 (m, 15H), 4,69 (brs, 4H), 2,61 (t, J=7,7Гц, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,24 (s, 9H), 0,93 (t, J=7,3Гц, 3H).

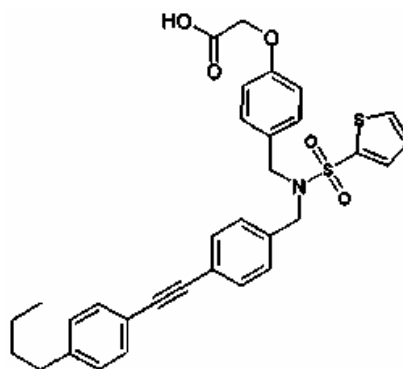
Приклад 15: (4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(2-тієтлсульфоніл)-аміно]метил]фенокси)оцтова кислота

Стадія а) Одержання метил-(4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(2-тієтлсульфоніл)-аміно]метил]фенокси)ацетату



До охолодженого (0°C) розчину метил-{4-[[4-[(4-бутилфеніл)-етиніл]бензил]аміно]метил]-фенокси}ацетату (40мг, 0,091ммоль) у безводному піридині (2мл) додавали 2-тієтлсульфонілхлорид (Aldrich, 82мг, 0,45ммоль), і реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 4год та при кімнатній температурі протягом додаткових 15год. Реакційну суміш розводили водним розчином HCl (1-н.) та екстрагували DCM (3×). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, видаляли розчинник під зниженим тиском, і одержували 30мг (56%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла. PXBE, Rt: 5,9хв (чистота: 92,5%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,61 (dd, J=5,3, 1,5Гц, 1H), 7,58 (dd, J=3,8, 1,5Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,39 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,17 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,12 (dd, J=5,3, 3,8Гц, 1H), 7,04 (m, 4H), 6,78 (d, J=8,7Гц, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,63 (t, J=7,7Гц, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,94 (t, J=7,2Гц, 3H).

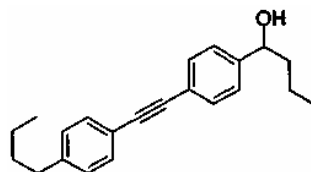
Стадія б) Одержання (4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(2-тієтлсульфоніл)аміно]-метил]фенокси)оцтової кислоти



До розчину метил-(4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(2-тієтлсульфоніл)аміно]-метил]фенокси)ацетату (30мг, 0,051ммоль) у MeOH/THF (4мл, (1/1)) додавали водний розчин NaOH (2мл, 1-н.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год. Потім додавали водний розчин HCl (9мл, 1-н.) та екстрагували Et₂O (2×10мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, видаляли розчинники під зниженим тиском, і одержували 30мг (97%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді зеленого масла. PXBE, Rt: 5,3хв (чистота: 95,3%). LC/MS, M⁺(ESI): 574,2, M⁻(ESI): 572,3. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,60 (m, 2H), 7,44 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,38 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,17 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,05 (m, 4H), 6,80 (d, J=8,7Гц, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 2,63 (t, J=7,5Гц, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,94 (t, J=7,4Гц, 3H).

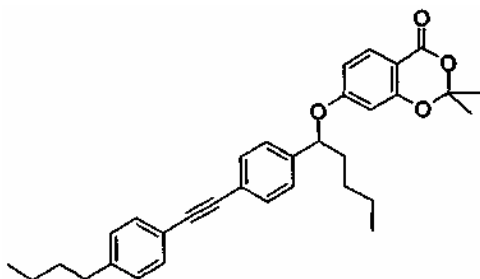
Приклад 16: 5-[(1-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл}пентил)окси]-2-гідроксibenзойна кислота

Стадія а) Одержання 1-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл}-1-пентанолу



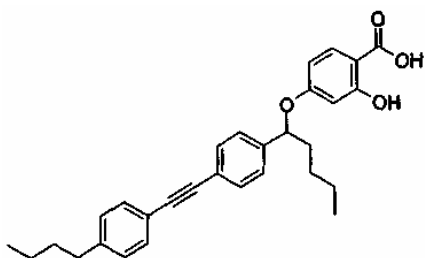
До охолодженого (-78°C) розчину 4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензальдегіду (2,6г, 10,0ммоль, проміжна сполука, яка може бути одержана за методиками, розкритими у [EP 03103780.7]) у безводному THF (40мл) додавали краплями розчин бутилмагнійхлориду у THF (7,5мл, 15,00ммоль, 2-н.). Одержаний розчин перемішували при -78°C протягом 1год, потім давали нагрітись до кімнатної температури та перемішували при кімнатній температурі протягом 5год. Додавали водний розчин HCl (10мл, 1-н.), і одержану суміш екстрагували Et₂O (3×). Об'єднані органічні шари промивали водою та розсоллом, сушили над MgSO₄, видаляли розчинники під зниженим тиском, і одержували 2,45г (76%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PXBE, Rt: 5,4хв (чистота: 100%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,51 (d, J=8,2Гц, 2H), 7,44 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,32 (d, J=8,2Гц, 2H), 7,16 (d, J=8,3Гц, 2H), 4,68 (t, J=7,2Гц, 1H), 2,62 (t, J=7,9Гц, 2H), 1,88-1,19 (m, 10H), 0,98-0,83 (m, 6H).

Стадія б) Одержання 7-[(1-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл}пентил)окси]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону



Розчин 7-гідрокси-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону (363мг, 1,87ммоль, описаний у [J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1, 2000, 4265-4278]) та три-н-бутилфосфіну (378мг, 1,87ммоль) у безводному толуолі (10мл) охолоджували при 0°C. До цього розчину додавали однією порцією N,N,N',N'-тетраметилазодикарбоксамід (322мг, 1,87ммоль), і одержану реакційну суміш перемішували 10хв при 0°C. Потім додавали 1-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл}-1-пентанол (461,5мг; 1,44ммоль; 1,0екв.), і одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Видаляли розчинник під зниженим тиском, неочищену суміш очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc/c-Hex (1/9)), і одержували 456мг (64%) вказаної в заголовку сполуки. PXBE, Rt: 6,2хв (чистота: 97,0%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,78 (d, J=8,7Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,42 (d, J=8,2Гц, 2H), 7,29 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,15 (d, J=8,3Гц, 2H), 6,61 (dd, J=2,4Гц, J=9,0Гц, 1H), 6,29 (d, J=2,3Гц, 1H), 5,16-5,07 (m, 1H), 2,61 (t, J=7,8Гц, 2H), 2,08-1,93 (m, 1H), 1,91-1,75 (m, 1H), 1,73-1,24 (m, 14H), 0,98-0,84 (m, 6H).

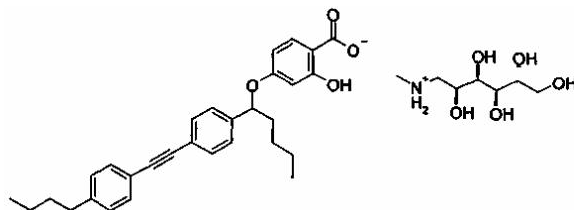
Стадія с) Одержання 4-[(1-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл}пентил)окси]-2-гідроксибензойної кислоти



До розчину 7-[(1-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл}пентил)окси]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону (370мг, 0,74ммоль) у EtOH (10мл) додавали водний розчин NaOH (0,75мл, 3,75ммоль, 5-н.), і одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали водний розчин HCl (10мл, 1-н.), і одержану реакційну суміш екстрагували Et₂O (3×). Об'єднані органічні шари промивали водою та розсоллом, сушили над MgSO₄, розчинники видаляли під зниженим тиском, і одержували 320мг (94%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла. PXBE, Rt: 6,8хв (чистота: 99,8%). LC/MS, M(ESI): 455,3. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ:

10,5 (s, 1H), 9,66 (brs, 1H), 7,72 (d, J=9,0Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,41 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,28 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,15 (d, J=8,3Гц, 2H), 6,45 (dd, J=2,3Гц, J=9,0Гц, 1H), 6,35 (d, J=2,3Гц, 1H), 5,14 (t, J=7,8Гц, 1H), 2,61 (t, J=7,9Гц, 2H), 2,09-1,93 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,66-1,19 (m, 8H), 0,96-0,84 (m, 6H).

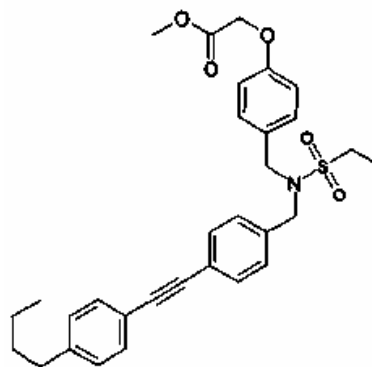
Приклад 17: 7-[(1-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл}пентил)окси]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



До розчину 7-[(1-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл}пентил)окси]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону (354мг, 0,78ммоль) у EtOH (5мл) додавали N-метил-D-глюкамін (151мг, 0,78ммоль), і одержану реакційну суміш перемішували до повного розчинення компонентів. Після випарювання більшої частини розчинника (приблизно 80%) до розчину додавали воду (10мл), одержану суміш ліофілізували, і одержували 461мг (91%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. PXBE, Rt: 6,0хв (чистота: 99,7%). M(ESI): 455,2.

Приклад 18: 4-[(1-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(етилсульфоніл)-аміно]метилфенокси)оцтова кислота

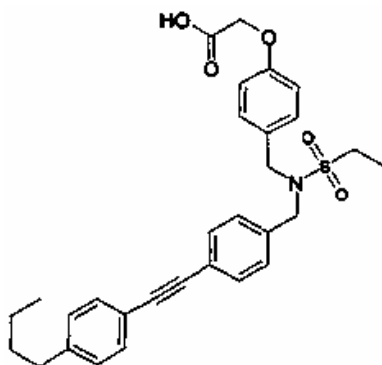
Стадія а) Одержання метил-(4-[(1-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}-(етилсульфоніл)-аміно]метилфенокси)ацетату



До охолодженого (0°C) розчину метил-(4-[(1-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}-(етилсульфоніл)-аміно]метилфенокси)ацетату (38мг, 0,086ммоль) у безводному піридині (2мл) додавали етансульфонілхлорид (Fluka, 40мл, 0,43ммоль), і одержану реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 4год та при кімнатній температурі протягом додаткових 15год. Реакційну суміш розводили водним розчином HCl (1-н.) та екстрагували DCM (3×). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, та видаляли розчинник під зниженим тиском. Після очищення

флеш-хроматографією на силікагелі (сHex/EtOAc) одержували 7мг (15%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла. LC/MS, M^+ (ESI): 534,3 (чистота: 94,5%).

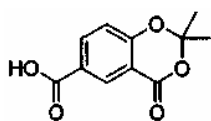
Стадія б) Одержання 4-[[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]-(етилсульфоніа)міно]-метил]фенокси)оцтової кислоти



До розчину метил-4-[[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]-(етилсульфоніа)міно]-метил]фенокси)ацетату (7мг, 0,013ммоль) у EtOH (1мл) додавали водний розчин NaOH (20мл, 5-н.). Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 2год. Потім додавали водний розчин HCl (1-н.), та екстрагували EtOAc (2×). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , видаляли розчинники під зниженим тиском, і одержували 6мг (90%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого масла. PXBE, Rt: 5,0хв (чистота: 75,0%). LC/MS, M^+ (ESI): 520,5, M^+ (ESI): 518,3.

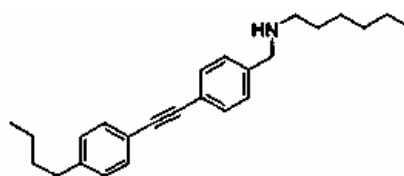
Приклад 19: 5-[[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-карбонілі-2-гідрокси-бензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

Стадія а) Одержання 2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-6-карбонової кислоти



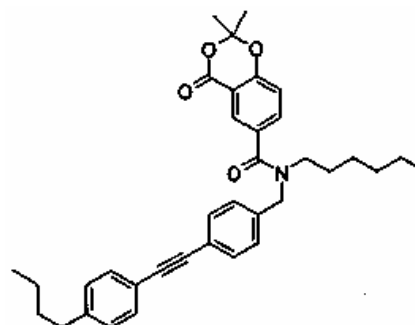
Суспензію 4-гідроксізофталевої кислоти (Aldrich, 5,0г, 27,5ммоль) у ацетоні (10мл), TFA (30мл) та TFAA (10мл) нагрівали при 100°C протягом 24год. Реакційну суміш випарювали під зниженим тиском. Одержаний залишок розчиняли водним розчином HCl (100мл, 1-н.) та екстрагували EtOAc (3×200мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , а розчинники видаляли під зниженим тиском. Одержану неочищену сполуку перекристалізовували у Et₂O (50мл), і одержували 4,67г (77%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безжовтого порошку. ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 8,37 (d, J=1,9Гц, 1H), 8,19 (dd, J=2,2 та 8,7Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,3Гц, 1H), 1,72 (s, 6H). PXBE, Rt: 2,40хв (чистота: 95,7%).

Стадія б) Одержання N-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}-1-гексанаміну



До розчину 4-[(4-бутилфеніл)етиніл] бензальдегіду (334мг, 1,27ммоль, проміжна сполука, яка може бути одержана за методиками, розкритими у [EP 03103780.7]) та гексиламіну (Aldrich, 98мл, 1,53ммоль) у DCE (15,00мл) додавали оцтову кислоту (110мл) та триацетоксиборгідрид натрію (405мг, 1,91ммоль), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3год. Потім реакційну суміш розводили DCM та промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 та розсолом. Органічний шар сушили над MgSO_4 , а розчинники видаляли під зниженим тиском. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі (DCM, DCM/MeOH/ NH_4OH 98:2:1, потім 95:5:1), і одержували 144мг (32%) вказаної в заголовку сполуки. PXBE, Rt: 4,59хв (чистота: 98,7%). ^1H ЯМР (CD_3Cl_3) δ : 0,87 (t, J=6,9Гц, 3H), 0,91 (t, J=7,3Гц, 3H), 1,28-1,64 (m, 13H), 2,6 (t, J=7,3Гц, 4H), 3,78 (s, 2H), 7,14 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,28 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,42 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,47 (d, J=8,1Гц, 2H).

Стадія с) Одержання N-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}-N-гексил-2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-6-карбоксаміду

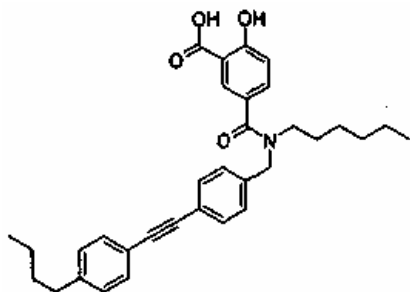


Розчин N-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}-1-гексанаміну (144мг, 0,41ммоль), 2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-6-карбонової кислоти (92мг, 0,41ммоль), EDC-HCl (87мг, 0,46ммоль), НОВТ (61мг, 0,46ммоль) та DIEA (105мл, 0,62ммоль) у DCM (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш розводили DCM та промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , насиченим водним розчином NH_4Cl та розсолом. Органічний шар сушили над MgSO_4 , та видаляли розчинник під зниженим тиском. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc/с-Hex (20/80)), і одержували 108мг (47%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла. PXBE, Rt: 6,14хв (чистота: 99,9%). ^1H ЯМР (CD_3Cl_3) δ : 0,82 (m, 3H), 0,91 (t, J=7,3Гц, 3H), 1,32-1,40 (m, 10H), 1,57 (m, 2H), 1,72 (s, 6H), 2,59 (t, J=7,6Гц, 2H), 3,16-3,41 (m, 2H), 4,40-4,72 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,14 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,42 (d,

75

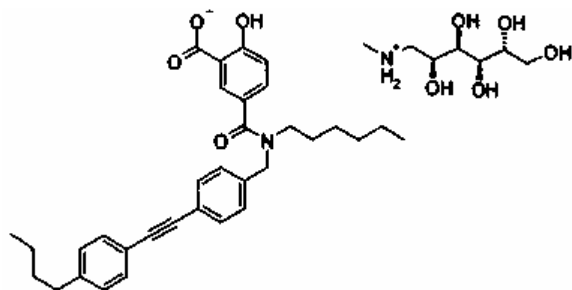
$J=8,1\text{Гц}$, 2H), 7,48 (d, $J=8,1\text{Гц}$, 2H), 7,61 (m, 1H), 8,03 (s, 1H).

Стадія d) Одержання 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)-аміно]карбоніл]-2-гідроксибензойної кислоти



Розчин N-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]-N-гексил-2,2-диметил-4-оксо-4H-1,3-бензодіоксин-6-карбоксаміду (108мг, 0,20ммоль) та гідроксиду літію (120мг, 2,9ммоль) у THF (1мл) та воді (1мл) нагрівали при 70°C протягом ночі. Розчинники видаляли під зниженим тиском. Одержаний залишок розчиняли у EtOAc і промивали водним розчином HCl (1-н.) та розсоллом, сушили над MgSO_4 , видаляли розчинник під зниженим тиском, і одержували 91мг (91%) вказаної в заголовку сполуки. PXBE, Rt: 5,72хв (чистота: 98,9%).

Стадія e) Одержання солі 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)-аміно]карбоніл]-2-гідроксибензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



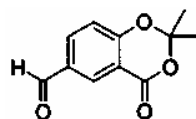
До розчину 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]карбоніл]-2-гідроксибензойної кислоти (91мг, 98ммоль) у MeOH (2мл) додавали розчин N-метил-D-глюкаміну (35мг, 0,18ммоль) у воді (2мл). Додавали воду (20мл), одержаний розчин ліофілізували, і одержували 103мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. PXBE, Rt: 5,73хв (чистота: 99,6%). LC/MS, M^+ (ESI): 512,2, M (ESI): 510,2. ^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 0,84 (m, 3H), 0,94 (t, $J=7,3\text{Гц}$, 3H), 2,28-1,40 (m, 8H), 1,60 (m, 4H), 2,62 (t, $J=7,7\text{Гц}$, 2H), 2,69 (s, 3H), 3,15 (d, $J=6,0\text{Гц}$, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,63-3,83 (m, 5H), 4,03 (m, 1H), 4,72 (m, 2H), 6,86 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 1H), 7,18 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,40 (d, $J=7,9\text{Гц}$, 4H), 7,48 (d, $J=7,9\text{Гц}$, 2H), 7,99 (d, $J=2,3\text{Гц}$, 1H). M^+ (ESI): 512,2, M (ESI): 510,2.

Приклад 20: 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]метил]-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-

85405

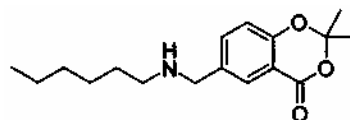
глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

Стадія a) Одержання 2,2-диметил-4-оксо-4H-1,3-бензодіоксин-6-карбальдегіду



Суспензію 5-формілсаліцилової кислоти (Aldrich, 4,12г, 24,8ммоль) у TFA (30мл), TFAA (10мл) та ацетоні (10мл) нагрівали при 90°C протягом ночі. Реакційну суміш випарювали під зниженим тиском. Одержане масло розчиняли у EtOAc і промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 та розсоллом. Органічний шар сушили над MgSO_4 , та видаляли розчинник під зниженим тиском. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc/c-Hex (80/20)), і одержували 1,8г (35%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,80 (s, 6H), 7,09 (d, $J=8,7\text{Гц}$, 1H), 8,09 (dd, $J=8,7, 2,3\text{Гц}$, 1H), 8,45 (d, $J=1,9\text{Гц}$, 1H).

Стадія b) Одержання 6-[(гексиламіно)метил]-2,2-диметил-4H-1,3-бензодіоксин-4-ону



До розчину 2,2-диметил-4-оксо-4H-1,3-бензодіоксин-6-карбальдегіду (510мг, 2,47ммоль) у безводному DCE (20мл) додавали н-гексиламін (392мл, 2,97ммоль), оцтову кислоту (212мл) та триацетоксиборгідрид натрію (786мг, 3,71ммоль), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3год. Реакційну суміш розводили DCM і промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 та розсоллом. Органічний шар сушили над MgSO_4 , та видаляли розчинники під зниженим тиском. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc/c-Hex (20/80)) одержували 627мг (87%) вказаної в заголовку сполуки. PXBE, Rt: 2,70хв (чистота: 86,4%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,85 (t, $J=6,8\text{Гц}$, 3H), 1,28 (m, 6H), 1,48 (m, 2H), 1,70 (s, 6H), 2,41 (m, 1H), 2,58 (t, $J=7,3\text{Гц}$, 2H), 3,74 (s, 2H), 6,90 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 1H), 7,53 (dd, $J=8,5, 2,3\text{Гц}$, 1H), 7,86 (d, $J=2,1\text{Гц}$, 1H).

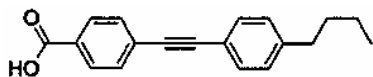
Стадія c) Одержання метил-4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоату



До розчину 1-бутил-4-етинілбензолу (Aldrich, 25,0г, 0,157ммоль) та метил-4-бромбензоату (Aldrich, 30,9г, 0,143ммоль) у безводному ацетонітрилі (300мл) додавали у атмосфері азоту йодид міді (I) (1,36г, 7,18ммоль), TEA (43,6г, 0,431ммоль), а потім $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5,0г, 7,18ммоль), і реакційну суміш перемішували при 85°C протягом 20год. Розчинник видаляли під зниженим тиском. Одержаний залишок розчиняли у Et_2O (300мл) і проми-

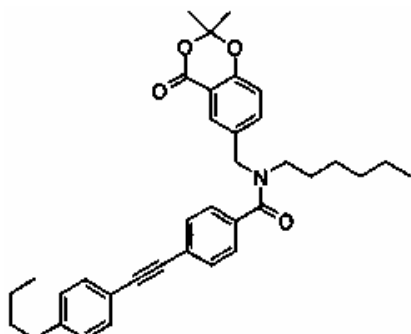
вали водою та розсоллом. Органічний шар сушили над $MgSO_4$, та видаляли розчинник під зниженим тиском. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (PetEther) одержували 23,0г (55%) вказаної в заголовку сполуки.

Стадія d) Одержання 4-(4-бутилфенілетиніл)бензойної кислоти



До розчину метил-4-[(4-бутилфенілетиніл)бензоату (23,0г, 0,078моль) у MeOH (200мл) додавали LiOH (3,6г, 0,157моль), потім воду (50мл), і реакційну суміш перемішували протягом 5год при кімнатній температурі. Видаляли розчинники під зниженим тиском. Одержаний залишок підкислювали водним розчином HCl (1,5М), причому в осад випадала тверда речовина. Одержаний осад відфільтровували, сушили, і одержували 19,5г (89%) вказаної в заголовку сполуки. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ : 13,1 (brs, 1H), 7,96 (dd, $J=1,6$ та 6,7Гц, 2H), 7,64 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,49 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,25 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 2,60 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 0,88 (t, $J=7,3$ Гц, 3H).

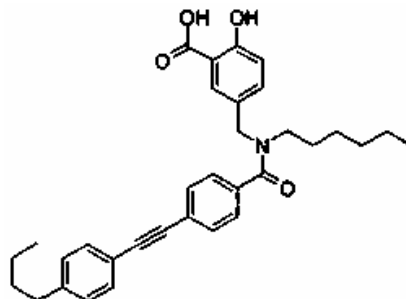
Стадія e) Одержання 4-[(4-бутилфенілетиніл)-N-[(2,2-диметил-4-оксо-4H-1,3-бензодіоксин-6-іл)метил]-N-гексилбензаміду



Розчин 4-(4-бутилфенілетиніл)бензойної кислоти (330мг, 1,19ммоль), EDC-HCl (231мг, 1,21ммоль), HOBT (163мг, 1,21ммоль) та DIEA (256мкл, 1,51ммоль) у DCM (15мл) перемішували 10хв при кімнатній температурі. Потім додавали розчин 6-[(гексиламіно)метил]-2,2-диметил-4H-1,3-бензодіоксин-4-ону (293мг, 1,01ммоль) у DCM (5мл), і одержану суміш перемішували 3год при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводили DCM і промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$, водним розчином HCl (1-н.) та розсоллом. Органічний шар сушили над $MgSO_4$, та видаляли розчинник під зниженим тиском. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc/c-Hex (20/80)) одержували 420мг (73%) вказаної в заголовку сполуки. PXBE, Rt: 6,18хв (чистота: 92,3%). Друге очищення препаративною PXBE з використанням колонки X-Terra дозволило виділити вказану в заголовку сполуку (300мг, вихід 54%) у вигляді білого порошку. PXBE, Rt: 6,15хв (чистота: 99,1%). LC/MS, $M^+(ESI)$: 552,7. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 0,82 (m, 3H), 0,91 (t, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,09-1,41 (m, 8H), 1,53 (m, 4H), 1,72 (s, 6H), 2,60 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,16-3,45 (m,

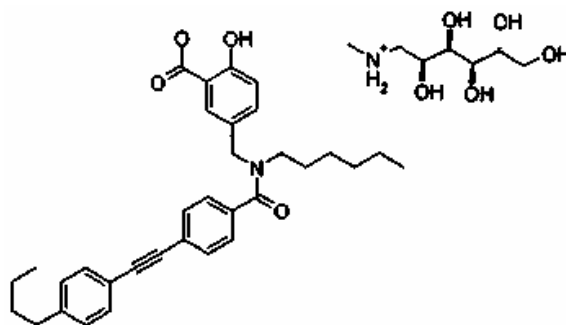
2H), 4,50-4,70 (m, 2H), 6,96 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,37 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,42 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,52-7,84 (m, 4H).

Стадія f) Одержання 5-[(4-[(4-бутилфенілетиніл)бензоіл](гексил)-аміно]метил]-2-гідроксибензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 19, стадія c), використовуючи 4-[(4-бутилфенілетиніл)-N-[(2,2-диметил-4-оксо-4H-1,3-бензодіоксин-6-іл)метил]-N-гексилбензамід (300мг, 0,54ммоль), і одержували 253мг (91%) білого порошку. PXBE, Rt: 5,74хв (чистота: 99,6%). LC/MS, $M^+(ESI)$: 509,9.

Стадія g), Одержання солі 5-[(4-[(4-бутилфенілетиніл)бензоіл](гексил)аміно]метил]-2-гідроксибензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

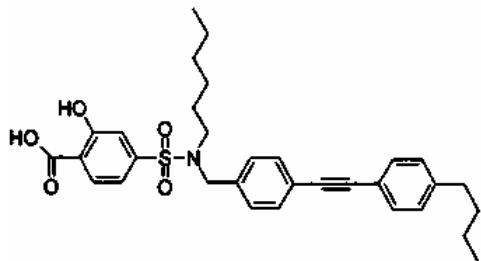


До розчину 5-[(4-[(4-бутилфенілетиніл)бензоіл](гексил)аміно]метил]-2-гідроксибензойної кислоти (253мг, 0,49ммоль) у MeOH (5мл) додавали розчин N-метил-D-глюкаміну (97мг, 0,49ммоль) у воді (2мл). Додавали воду (20мл), одержаний розчин ліофілізували, і одержували 306мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. PXBE, Rt: 5,75хв (чистота: 99,8%). LC/MS, $M^+(ESI)$: 512,0, $M^+(ESI)$: 509,9. 1H ЯМР (CD_3OD) δ : 0,81 (m, 3H), 0,94 (t, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,07 (m, 3H), 1,37 (m, 5H), 1,58-1,71 (m, 4H), 2,63 (t, $J=7,7$ Гц, 2H), 2,69 (s, 3H), 3,14 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,61-3,83 (m, 5H), 4,04 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,08 (m, 0,5H), 7,19 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,41-7,47 (m, 4,5H), 7,57 (m, 2H), 7,72 (m, 0,5H), 7,85 (m, 0,5H). Елементний аналіз: обчислено для $C_{33}H_{37}NO_4 \cdot C_7H_{17}NO_5 \cdot 1,5H_2O$: C 65,46; H 7,83; N 3,82%. Знайдено: C 65,50; H 7,69; N 3,80%.

Приклад 21: 5-[(4-[(4-бутилфенілетиніл)бензил](гексил)-аміно]-

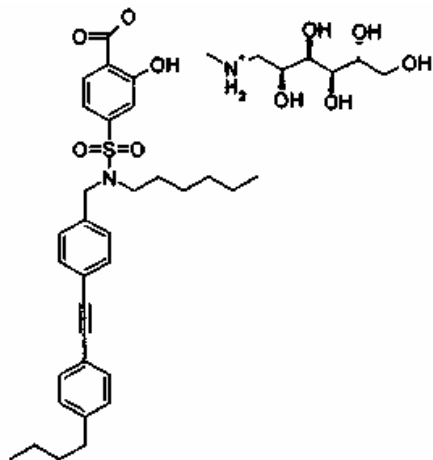
сульфоніл}-2-гідрокси-бензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

Стадія а) Одержання 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-сульфоніл}-2-гідроксибензойної кислоти



Розчин N-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}-1-гексаміну (323мг, 0,93ммоль), 3-гідрокси-4-карбоксибензолсульфонілхлориду (231мг, 0,98ммоль) та K_2CO_3 (385мг, 2,79ммоль) у діоксані (5мл) та воді (5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли під зниженим тиском. Одержаний залишок розводили водним розчином HCl (1-н.) та екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали розсоллом, сушили над $MgSO_4$, та видаляли розчинники під зниженим тиском. Після очищення препаративною PXBE з використанням колонки X-Terra одержували 287мг (56%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. PXBE Rt: 6,01хв (чистота: 97,8%). LC/MS, $M(EI)$: 546,7. 1H ЯМР (CD_3OD) δ : 0,82 (t, J=7,00Гц, 3H), 0,94 (t, J=7,3Гц, 3H), 1,12 (m, 6H), 1,38 (m, 4H), 1,61 (qt, J=7,6Гц, 2H), 2,63 (t, J=7,7Гц, 2H), 3,14 (t, J=7,5Гц, 2H), 4,39 (s, 2H), 7,19 (d, J=7,2Гц, 2H), 7,33-7,48 (m, 8H), 8,06 (d, J=7,9Гц, 1H).

Стадія б) Одержання солі 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]сульфоніл}-2-гідроксибензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

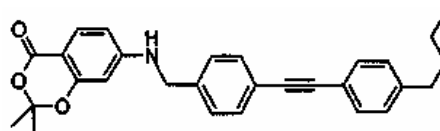


До розчину 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-сульфоніл}-2-гідроксибензойної кислоти (287мг, 0,52ммоль) у MeOH (5мл) додавали розчин N-метил-D-глюкаміну (102мг, 0,52ммоль) у воді

(4мл). Додавали воду (20мл), одержаний розчин ліофілізували, і одержували 300мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. PXBE, Rt: 5,98хв (чистота: 99,9%). LC/MS, $M(EI)$: 545,9. 1H ЯМР (CD_3OD) δ : 0,79 (t, J=7,0Гц, 3H), 0,92 (t, J=7,2Гц, 3H), 1,28 (m, 6H), 1,33 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 2,60 (t, J=7,3Гц, 2H), 2,70 (s, 3H), 3,08 (t, J=7,2Гц, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,68-3,83 (m, 4H), 4,33 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 7,15-7,45 (m, 10H), 8,02 (d, J=7,9Гц, 1H). Елементний аналіз: обчислено для $C_{32}H_{37}NO_5S \cdot C_7H_{17}NO_5 \cdot H_2O$: C 61,56; H 7,42; N 3,68%. Знайдено: C 61,70; H 7,30; N 3,71%.

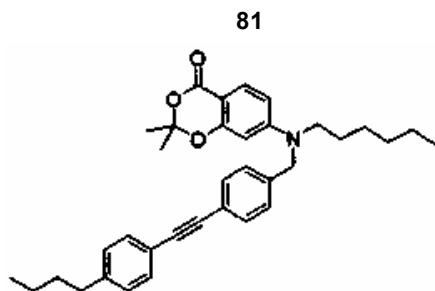
Приклад 22: 4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

Стадія а) Одержання 7-[4-(4-бутилфенілетиніл)-бензиламіно]-2,2-диметил-бензо[1,3]діоксин-4-ону



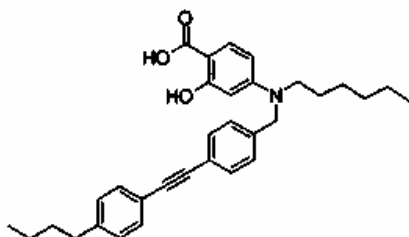
Розчин 4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензальдегіду (2,0г, 7,63ммоль, проміжна сполука, яка може бути одержана за методиками, розкритими у [EP 03103780.7]) та 7-аміно-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону (1,47г, 7,63ммоль) у толуолі (30мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 96год з азеотропним видаленням води. Реакційну суміш випарювали під зниженим тиском. Потім додавали MeOH (15мл) та THF (15мл), і одержану суміш охолоджували до 0°C. Додавали частинами боргідрид натрію (375мг, 9,9ммоль), і одержану суміш перемішували протягом 1год при 0°C, а потім 3год при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводили EtOAc (60мл) та промивали водним розчином NaOH (3×15мл, 1-н.). Органічний шар сушили над $MgSO_4$, та видаляли розчинники під зниженим тиском. Додавали Et_2O (100мл), одержаний білий осад відфільтровували, і одержували 2,2г (66%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PXBE, Rt: 5,62хв (чистота: 93,6%). LC/MS, $M(EI)$: 438,3, $M^+(ESI)$: 440,2. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,71 (d, J=8,6Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,42 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,29 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,14 (d, J=7,9Гц, 2H), 6,32 (m, 1H), 6,01 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 2,61 (t, J=7,5Гц, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,65-1,50 (m, 2H), 1,42-1,28 (m, 2H), 0,91 (t, J=7,5Гц, 3H).

Стадія б) Одержання 7-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону



До розчину 7-[4-(4-бутил-фенілетиніл)-бензиламіно]-2,2-диметил-бензо[1,3]-діоксин-4-ону (1,16г, 2,64ммоль) у DMSO (32мл) додавали гідрід натрію (159мг, 3,96ммоль, 55-65% у маслі), і одержану суміш перемішували 2хв при кімнатній температурі, після чого додавали 1-бромгексан (559мкл, 3,96ммоль). Одержаний червоний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2год. Реакційну суміш виливали у EtOAc (70мл) і промивали водним розчином HCl (2×30мл, 0,1-н.) та водою (6×30мл). Органічний шар сушили над MgSO₄, та видаляли розчинники під зниженим тиском. Неочищену суміш очищали флеш-хроматографією на силікагелі (с-Hex/EtOAc (6/1)), і одержували 795мг (56%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого Масла. PXBE, Rt: 6,4хв (чистота: 98,3%). M⁺(ESI): 524,5. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,71 (d, J=8,7Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,41 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,13 (m, 4H), 6,36 (m, 1H), 6,04 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,40 (t, J=7,7Гц, 2H), 2,61 (t, J=7,7Гц, 2H), 1,76-1,48 (m, 8H), 1,42-1,20 (m, 10H), 0,95-0,82 (m, 6H).

Стадія с) Одержання 4-[[4-(4-бутил-фенілетиніл)-бензил]-гексил-аміно]-2-гідроксибензойної кислоти



До розчину 7-[[4-(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону (613мг, 1,2ммоль) у THF (18мл) додавали суспензію моногідрату гідроксиду літію (1,47г, 35,1ммоль) у воді (5,0мл). Одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 48год. Реакційну суміш розводили Et₂O (60мл) та промивали водним розчином HCl (3×15мл, 1-н.) та розсоллом. Органічний шар сушили над MgSO₄, видаляли розчинники під зниженим тиском, і одержували 443мг (78%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого порошку. PXBE, Rt: 6,2хв (чистота: 97,7%). LC/MS, M⁺(ESI): 482,2. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 10,59 (s, 1H), 7,66 (d, J=9Гц, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,13 (m, 4H), 6,21 (m, 1H), 6,14 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,60 (t, J=7,5Гц, 2H), 1,72-1,51 (m, 2H), 1,42-1,20 (m, 10H), 0,95-0,82 (m, 6H).

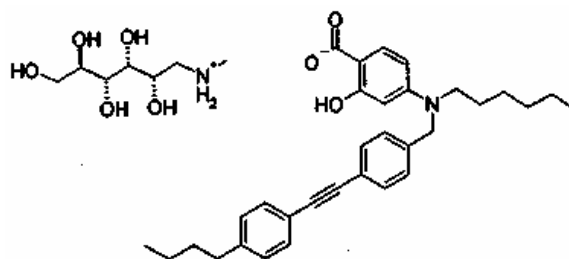
Стадія d) Одержання солі 4-[[4-(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]-[гексил-аміно]-2-

85405

гідроксибензойної
глюкаміном
(метиламіно)глюцитом)

82

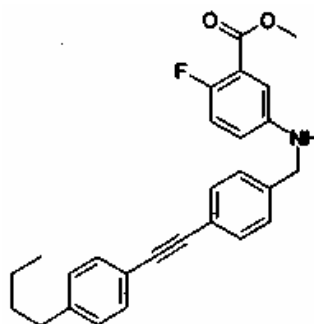
кислоти 3 N-метил-D-
(тобто 1-деокси-1-



До розчину 4-[[4-(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-гідроксибензойної кислоти (475мг, 0,98ммоль) у THF/EtOH (10мл) додавали розчин N-метил-D-глюкаміну (192мг, 0,98ммоль) у воді (50мл). Одержаний розчин ліофілізували, і одержували 615мг (92%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого порошку. PXBE, Rt: 6,1хв (чистота: 98,2%). LC/MS, M⁺(ESI): 482,0.

Приклад 23: 5-[[4-(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-фторбензойна кислота

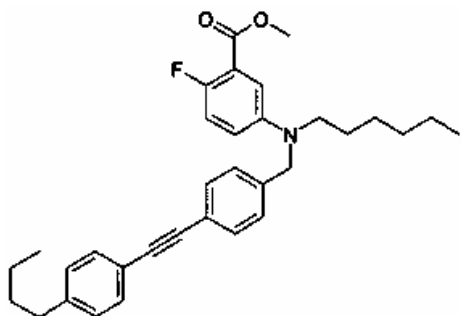
Стадія а) Одержання метил-5-((4-[[4-бутилфеніл)етиніл]бензил]аміно)-2-фторбензоату



Розчин метил-5-аміно-2-фторбензоату (1,20г, 7,1ммоль, описаний у [J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1975, 1283-1284 та J. Org. Chem., 1990, 2034-2044]) та 4-[[4-(4-бутилфеніл)етиніл]бензальдегіду (1,95г, 7,4ммоль, проміжна сполука, яка може бути одержана за методиками, розкритими у [EP 03103780.7]) у толуолі (30мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2,5год з азеотропним видаленням води. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, потім додавали MeOH (30мл) та боргідрід натрію (540мг, 14,2ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30хв, потім при кімнатній температурі протягом 1год. Реакційну суміш розводили насиченим водним розчином NaCl (100мл) та водою (30мл), а потім екстрагували Et₂O (300мл+50мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, та видаляли розчинники під зниженим тиском. Одержане коричневе в'язке масло розчиняли у MeOH (10мл), при цьому в осад випадала біла тверда речовина. Після фільтрування та промивання MeOH (2×) одержували 2,23г (76%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. PXBE, Rt: 5,8хв (чистота: 98,2%). LC/MS, M⁺(ESI): 414,0. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,51 (d,

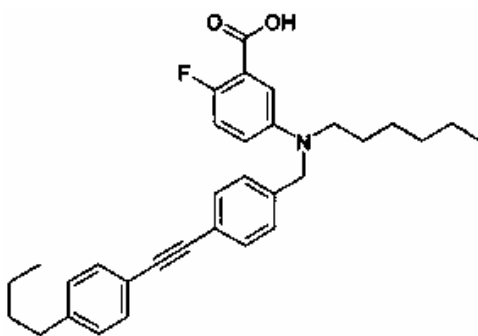
J=7,9Гц, 2H), 7,45 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,17 (m, 3H), 6,97 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,63 (t, J=7,8Гц, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,94 (t, J=7,4Гц, 3H).

Стадія b) Одержання метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)-аміно]-2-фторбензоату



До суспензії метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)-аміно]-2-фторбензоату (500мг, 1,20ммоль) у безводному DCE (8мл) додавали гексаналь (0,25мл, 2,07ммоль) та триацетоксидриді натрію (825мг, 3,89ммоль). Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 3,5год. Потім реакційну суміш розводили водою (10мл) та екстрагували DCM (2×10мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, та видаляли розчинники під зниженим тиском. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (сHex/EtOAc) одержували 460мг (77%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого масла. PXBE, Rt: 6,3хв (чистота: 99,9%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,47 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,44 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,18 (m, 5H), 6,95 (dd, J=10,1, 9,0Гц, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,38 (t, J=7,7Гц, 2H), 2,63 (t, J=7,7Гц, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,42-1,25 (m, 8H), 0,92 (m, 6H).

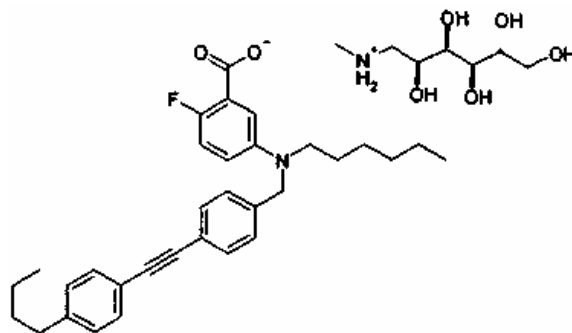
Стадія c) Одержання 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-фторбензойної кислоти



До розчину метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-фторбензоату (454мг, 0,91ммоль) у MeOH (40мл) додавали водний розчин NaOH (2,7мл, 1-н.). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 36год. Потім додавали водний розчин HCl (5мл, 1-н.), виливали реакційну суміш у воду (100мл) та екстрагували Et₂O (200мл+2×100мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, видаляли розчинники під зниженим тиском, і одержували 396мг (90%)

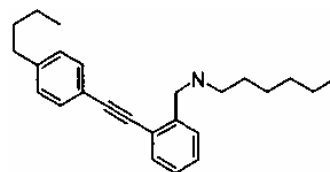
вказаної в заголовку сполуки у вигляді бежевого порошку. PXBE, Rt: 5,8хв (чистота: 99,1%). LC/MS, M⁺(ESI): 486,1, M(ESI): 484,0. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,48 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,44 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,29 (dd, J=5,6, 3,3Гц, 1H), 7,17 (m, 4H), 6,97 (dd, J=10,2, 9,0Гц, 1H), 6,78 (ddd, J=9,0, 3,4, 3,3Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,39 (t, J=7,6Гц, 2H), 2,62 (t, J=7,6Гц, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,42-1,25 (m, 8H), 0,94 (t, J=7,3Гц, 3H), 0,90 (t, J=6,8Гц, 3H).

Приклад 24: 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)-аміно]-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



До розчину 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-фторбензойної кислоти (378мг, 0,78ммоль) у MeOH (3мл) додавали розчин N-Ме-D-глюкаміну (152мг, 0,78ммоль) у воді (1мл). Потім додавали воду (30мл), одержаний розчин ліофілізували, і одержували 493мг (93%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого масла. PXBE, Rt: 5,8хв (чистота: 98,0%). LC/MS, M⁺(ESI): 486,1, M(ESI): 483,9.

Приклад 25: 5-[[2-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-карбоніл]-2-гідроксибензойна кислота
Стадія a) Одержання N-{2-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}-1-гексанаміну

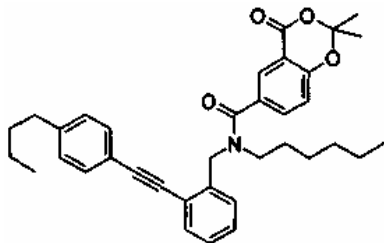


Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 19, стадія b), використовуючи

2-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензальдегід (1,12г, 4,28ммоль, проміжна сполука, яка може бути одержана за методиками, розкритими у [EP 03103780.7]) та н-гексиламін (Aldrich, 294мкл, 5,13ммоль). Після очищення неочищеного продукту флеш-хроматографією на силікагелі (DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/1) одержували 174мг (12%) вказаної в заголовку сполуки. PXBE, Rt: 4,39хв (чистота: 91,6%). LC/MS, M⁺(ESI): 348,4. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,82 (t, J=6,8Гц, 3H), 0,91 (t, J=7,3Гц, 3H), 1,23-1,40 (m, 8H), 1,46-1,64 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 2,62 (t, J=7,5Гц, 4H), 4,00 (s, 2H), 7,15 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,17-7,26 (m,

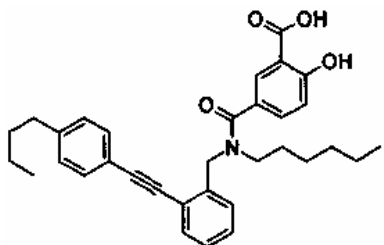
2H), 7,39 (m, 1H), 7,42 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,50 (dd, J=7,3Гц, 1,7Гц, 1H).

Стадія б) Одержання N-{2-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}-N-гексил-2,2-диметил-4-оксо-4H-1,3-бензодіоксин-6-карбоксаміду



Розчин N-{2-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}-1-гексанаміну (174мг, 0,50ммоль), 2,2-диметил-4-оксо-4H-1,3-бензодіоксин-6-карбонової кислоти (122мг, 0,55ммоль), EDC-HCl (115мг, 0,60ммоль), DIEA (102мкл, 0,60ммоль) та НОВТ (81мг, 0,60ммоль) у DCM (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш розводили DCM та промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, водним розчином HCl (1-н.) та розсоллом. Органічний шар сушили над MgSO₄, та видаляли розчинник під зниженим тиском. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc/c-Hex (20/80)) одержували 238мг (87%) вказаної в заголовку сполуки. PXBE, Rt: 6,14хв (чистота: 86,7%).

Стадія с) Одержання 5-[[2-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-карбоніл]-2-гідроксibenзойної кислоти

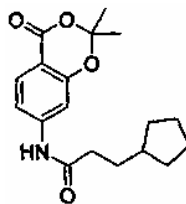


Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 19, стадія с), використовуючи

N-{2-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}-N-гексил-2,2-диметил-4-оксо-4H-1,3-бензодіоксин-6-карбоксамід (238мг, 0,43ммоль). Після очищення препаративною РХВЕ з використанням колонки Х-Тегга одержували 110мг (50%) вказаної в заголовку сполуки. PXBE, Rt: 5,73хв (чистота: 96,4%).

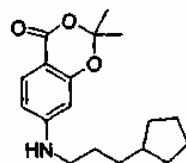
Приклад 26: 4-((3-циклопентилпропіл){4-[(4-фторфеніл)етиніл]бензоїл}-аміно)-2-гідроксibenзойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

Стадія а) Одержання 3-циклопентил-N-(2,2-диметил-4-оксо-4H-1,3-бензодіоксин-7-іл)пропанаміду



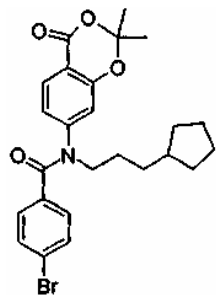
До охолодженого (0°C) розчину 7-аміно-2,2-диметил-4H-1,3-бензодіоксин-4-ону (1,93г, 10,0ммоль) та DIEA (1,55г, 12,00ммоль) у DCM (50мл) додавали краплями розчин 3-циклопентилпропілхлориду (Aldrich, 1,93г, 12,0ммоль) у DCM. Одержану реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1год, потім при кімнатній температурі протягом 3год. Реакційну суміш промивали водним розчином HCl (1-н.). Органічний шар сушили над MgSO₄, та видаляли розчинник під зниженим тиском. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc/c-Hex (30/70)) одержували 3,05г (96%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого масла. PXBE, Rt: 4,26хв (чистота: 99,6%). LC/MS, M⁺(ESI): 318,2, M(EI): 316,2. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,13 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,58 (d, J=1,9Гц, 1H), 7,05 (dd, J=1,9Гц, J=8,4Гц, 1H), 2,41 (t, J=7,6Гц, 2H), 1,80-1,45 (m, 15H), 1,17-1,00 (m, 2H).

Стадія б) Одержання 7-[(3-циклопентилпропіл)аміно]-2,2-диметил-4H-1,3-бензодіоксин-4-ону



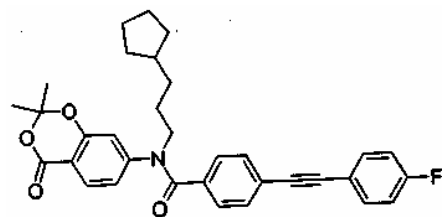
До розчину 3-циклопентил-N-(2,2-диметил-4-оксо-4H-1,3-бензодіоксин-7-іл)пропанаміду (2,57г, 8,08ммоль) у THF (30мл) додавали розчин борану у THF (24,3мл, 24,3ммоль, 1M), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год. Потім реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2год. Знову додавали розчин борану у THF (10,0мл, 10,0ммоль, 1M), і одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом додаткових 5год. Гасили реакцію HCl (5-н). Потім одержаний розчин підлюговували шляхом додавання водного розчину NaOH (5-н.) та екстрагували Et₂O (3×). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, та видаляли розчинники під зниженим тиском. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc/c-Hex (20/80)) одержували 2,1г (86%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Стадія с) Одержання 4-бром-N-(3-циклопентилпропіл)-N-(2,2-диметил-4-оксо-4H-1,3-бензодіоксин-7-іл)бензаміду



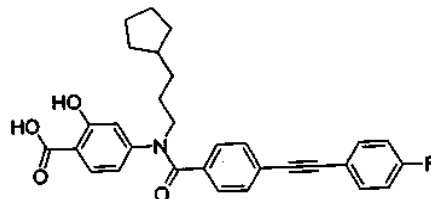
До охолодженого (0°C) розчину 7-[(3-циклопентилпропіл)аміно]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону (1,70г, 5,60ммоль) у піридині (10мл) додавали 4-бромбензоїлхлорид (Aldrich, 1,47г, 6,72ммоль), і одержану реакційну суміш перемішували 10хв при 0°C, 30хв при кімнатній температурі та 7год при 60°C. Видаляли розчинник під зниженим тиском. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc/c-Hex (15/85)) одержували 1,6г (59%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PXBE, Rt: 5,2хв (чистота: 99,5%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,81 (d, J=7,3Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,18 (d, J=8,7Гц, 2H), 6,76 (dd, J=1,9Гц, J=8,3Гц, 1H), 6,56 (d, J=1,9Гц, 1H), 3,91 (t, J=7,9Гц, 2H), 1,80-1,25 (m, 17H), 1,12-0,95 (m, 2H).

Стадія d) Одержання N-(3-циклопентилпропіл)-N-(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-7-іл)-4-[(4-фторфеніл)етиніл]бензаміду



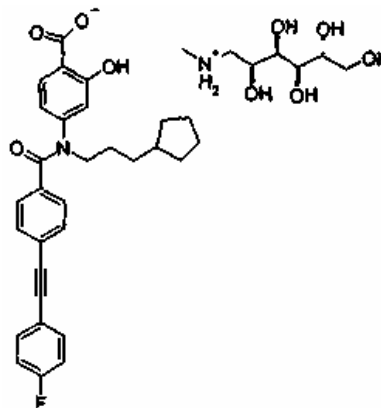
Розчин 4-бром-N-(3-циклопентилпропіл)-N-(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-7-іл)бензаміду (355мг, 0,73ммоль), 4-фторфенілацетилену (Apollo, 96мг, 0,80ммоль), хлориду біс(трифенілфосфін)паладію (II) (26мг, 0,04ммоль), трифенілфосфіну (38мг, 0,15ммоль) та йодиду міді (I) (7мг, 0,04ммоль) у DMF (3мл) та TEA (1мл) нагрівали у мікрохвильовій печі при 120° С протягом 25хв. Потім реакційну суміш розводили Et₂O, та відфільтровували одержаний осад. Потім фільтрат промивали водним розчином HCl (1-н.) та розсоллом. Органічний шар сушили над MgSO₄, та видаляли розчинники під зниженим тиском. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc/c-Hex (від 10/90 до 20/80)) одержували 321мг (84%) вказаної в заголовку сполуки. PXBE, Rt: 5,67хв (чистота: 97,9%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,78 (d, J=8,3Гц, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,31 (AB, J=8,4, D=12Гц, 4H), 7,01 (t, J=8,5Гц, 2H), 6,75 (dd, J=8,3, 2,1Гц, 1H), 6,58 (d, J=2,1Гц, 1H), 3,91 (t, J=7,7Гц, 2H), 1,40-1,71 (m, 15H), 1,34 (m, 2H), 1,03 (m, 2H).

Стадія e) Одержання 4-((3-циклопентилпропіл){4-[(4-фторфеніл)етиніл]-бензом}аміно)-2-гідроксибензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 19, стадія с), використовуючи N-(3-циклопентилпропіл)-N-(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-7-іл)-4-[(4-фторфеніл)етиніл]бензамід (850мг, 1,65ммоль). Після очищення неочищеного продукту (320мг) препаративною PXBE з використанням колонки X-Terra одержували 207мг (70%) вказаної в заголовку сполуки. PXBE, Rt: 5,28хв (чистота: 99,3%). LC/MS, M⁺(ESI): 484,2. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 10,53 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,5Гц, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,01 (t, J=8,9Гц, 2H), 6,71 (d, J=1,9Гц, 1H), 6,48 (dd, J=8,5, 2,1Гц, 1H), 3,91 (t, J=7,6Гц, 2H), 1,56-1,71 (m, 9H), 1,31 (m, 2H), 1,03 (m, 2H).

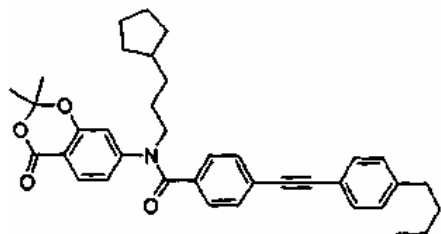
Стадія f) Одержання солі 4-((3-циклопентилпропіл){4-[(4-фторфеніл)етиніл]бензоїл}аміно)-2-гідроксибензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



До розчину 4-((3-циклопентилпропіл){4-[(4-фторфеніл)етиніл]бензоїл}-аміно)-2-гідроксибензойної кислоти (207мг, 0,43ммоль) у MeOH (20мл) додавали розчин N-метил-D-глюкаміну (83мг, 0,43ммоль) у воді (4мл). Додавали воду (20мл), одержаний розчин ліофілізували, і одержували 268мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. PXBE, Rt: 5,31хв (чистота: 99,9%). LC/MS, M⁺(ESI): 545,9. ¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 0,79 (t, J=7,0Гц, 3H), 0,92 (t, J=7,2Гц, 3H), 1,28 (m, 6H), 1,33 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 2,60 (t, J=7,3Гц, 2H), 2,70 (s, 3H), 3,08 (t, J=7,2Гц, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,68-3,83 (m, 4H), 4,33 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 7,15-7,45 (m, 10H), 8,02 (d, J=7,9Гц, 1H). Елементний аналіз: обчислено для C₃₀H₂₈NO₄F·C₇H₁₇NO₅·1,3H₂O: C 63,11; H 6,81; N 3,98%. Знайдено: C 62,99; H 6,81; N 4,03%.

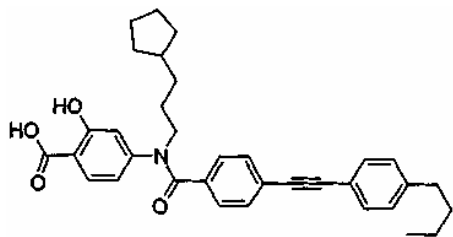
Приклад 27: 4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл](3-циклопентилпропіл)-аміно]-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

Стадія а) Одержання 4-[(4-бутилфеніл)етиніл]-N-(3-циклопентилпропіл)-N-(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-7-іл)бензаміду



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 26, стадія d), використовуючи 4-бром-N-(3-циклопентилпропіл)-N-(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-7-іл)бензамід (437мг, 0,90ммоль) та 4-бутилфенілацетилен (156мг, 0,99ммоль). Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc/с-Гекс (від 10/90 до 15/85)) одержували 540мг (кількісний вихід) вказаної в заголовку сполуки. PXBE, Rt: 6,30хв (чистота: 94,3%). LC/MS, M⁺(ESI): 563,8. ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 7,78 (d, J=8,3Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,30 (AB, J=8,5, D=14,5Гц, 4H), 7,13 (d, J=8,3Гц, 2H), 6,76 (dd, J=8,3,2,0Гц, 1H), 6,56 (d, J=2,0Гц, 1H), 3,91 (t, J=7,6Гц, 2H), 2,59 (t, J=7,7Гц, 2H), 1,19-1,67 (m, 21H), 0,99 (m, 2H), 0,85 (t, J=7,3Гц, 3H).

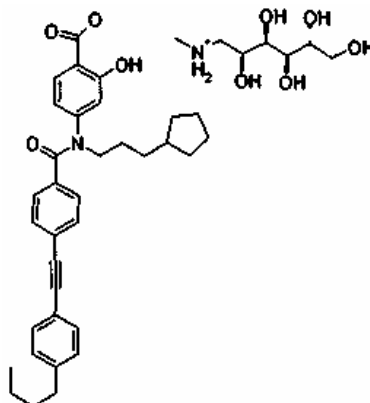
Стадія b) Одержання 4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл](3-циклопентилпропіл)аміно]-2-гідроксибензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 19, стадія с), використовуючи 4-[(4-бутилфеніл)етиніл]-N-(3-циклопентилпропіл)-N-(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-7-іл)бензамід (460мг, 0,82ммоль). Після очищення одержаного неочищеного продукту препаративною PXBE з використанням колонки X-Terra одержували 278мг (65%) вказаної в заголовку сполуки. PXBE, Rt: 5,88хв (чистота: 99,9%). LC/MS, M⁺(ESI): 521,9. ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 10,58 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,7Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,11 (d, J=8,1Гц, 2H), 6,71 (d, J=2,1Гц, 1H), 6,48 (dd, J=8,5,1,9Гц, 1H), 3,91 (t, J=7,6Гц, 2H), 2,58 (t, J=7,6Гц, 2H), 1,54-1,71 (m, 11H), 1,33 (m, 4H), 1,03 (m, 2H), 0,90 (t, J=7,3Гц, 3H).

Стадія с) Одержання солі 4-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл](3-циклопентилпропіл)аміно]-2-гідроксибензойної

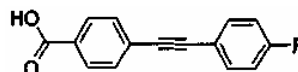
кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



До розчину 4-((3-циклопентилпропіл){4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл}-аміно)-2-гідроксибензойної кислоти (278мг, 0,53ммоль) у MeOH (20мл) додавали розчин N-метил-D-глюкаміну (104мг, 0,53ммоль) у воді (4мл). Додавали воду (20мл), одержаний розчин ліофілізували, і одержували 421мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. PXBE, Rt: 5,84хв (чистота: 99,9%). LC/MS, M⁺(ESI): 545,9. Елементний аналіз: обчислено для C₃₄H₃₇NO₄·C₇H₁₇NO₅·4,0H₂O: обчислено С 62,26; Н 7,90; N 3,54%. Знайдено: С 62,36; Н 7,77; N 3,54%.

Приклад 28: 5-[[4-[(4-фторфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]метил]-2-гідрокси-бензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

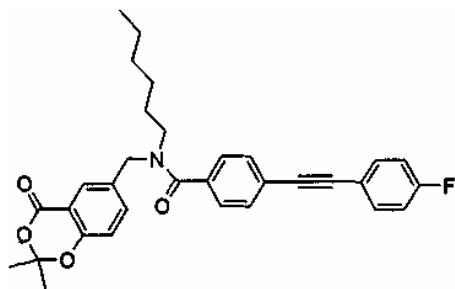
Стадія а) Одержання 4-[(4-фторфеніл)етиніл]бензойної кислоти



До розчину 4-[(4-фторфеніл)етиніл]бензальдегіду (10,39г; 46,37ммоль, проміжна сполука, яка може бути одержана за методиками, розкритими у [EP 03103780.7]) у DMF (400мл) додавали однією порцією при кімнатній температурі пероксомоносульфат калію (28,5г, 46,4ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду (2л), одержаний осад відфільтровували, промивали водою та сушили під зниженим тиском, і одержували 10,45г (94%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. PXBE, Rt: 3,98хв (чистота: 98,6%). ¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ: 13,15 (bis, 1H), 7,96 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,64 (m, 4H), 7,29 (t, J=8,9Гц, 2H).

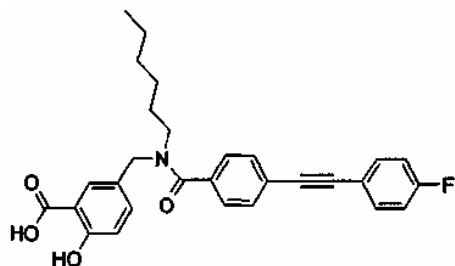
Стадія b) Одержання N-[(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)метил]-4-[(4-фторфеніл)етиніл]-N-гексилбензаміду

91



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 20, стадія е), використовуючи 6-[(гексиламіно)метил]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он (490мг, 1,68ммоль) та 4-[(4-фторфеніл)етиніл]-бензойну кислоту (484мг, 2,02ммоль). Після очищення неочищеного продукту флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc/с-Нex (20/80)) одержували 850мг (98%) вказаної в заголовку сполуки. PXBE, Rt: 5,54хв (чистота: 99,9%). LC/MS, M⁺(ESI): 514,1. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,45-7,90 (m, 6H), 7,37 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,00 (t, J=8,8Гц, 2H), 6,94 (d, J=8,5Гц, 1H), 4,69 (s, 1,5H), 4,45 (s, 0,5H), 3,39 (s, 0,5H), 3,14 (s, 1,5H), 1,07-1,77 (m, 14H), 0,80 (m, 3H).

Стадія с) Одержання 5-[[4-[(4-фторфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]-метил]-2-гідроксибензойної кислоти

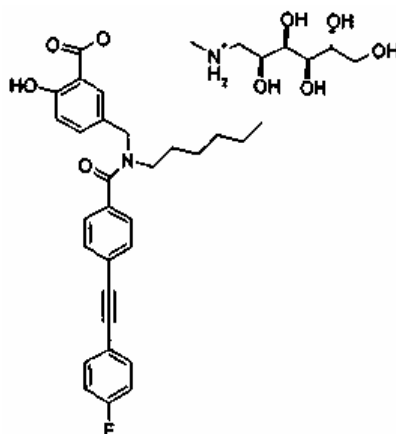


Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 19, стадія с), використовуючи N-[(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)метил]-4-[(4-фторфеніл)-етиніл]-N-гексилбензамід (850мг, 1,65ммоль). Виділяли 680мг (87%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої піни. PXBE, Rt: 5,04хв (чистота: 99,0%). LC/MS, M⁺(ESI): 474,1, M⁺(ESI): 471,9. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 10,83 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 7,22-7,86 (m, 8H), 6,99 (m, 3H), 4,7 (s, 1,4H), 4,42 (s, 0,6H), 3,47 (s, 0,6H), 3,14 (s, 1,4H), 1,07-1,62 (m, 8H), 0,80 (m, 3H).

Стадія d) Одержання солі 5-[[4-[(4-фторфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)-аміно]-метил]-2-гідроксибензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

85405

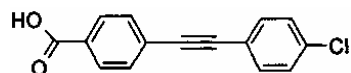
92



До розчину 5-[[4-[(4-фторфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]-метил]-2-гідроксибензойної кислоти (680мг, 1,44ммоль) у MeOH (20мл) додавали розчин N-метил-D-глюкаміну (280мг, 1,44ммоль) у воді (4мл). Додавали воду (20мл), одержаний розчин ліофілізували, і одержували 820мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. PXBE, Rt: 5,13хв (чистота: 99,4%). LC/MS, M⁺(ESI): 475,5, M⁺(ESI): 471,9. Елементний аналіз: обчислено для C₂₉H₂₈NO₄F·C₇H₁₇NO₅·1,1H₂O: обчислено C 62,80; H 6,91; N 4,07%. Знайдено: C 62,74; H 6,95; N 4,06%.

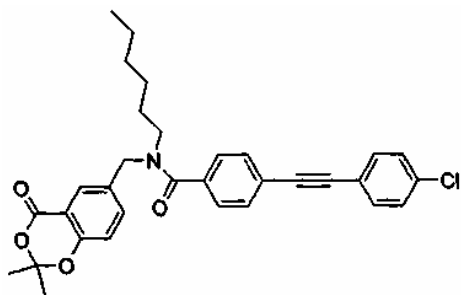
Приклад 29: 5-[[4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]-метил]-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

Стадія а) Одержання 4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензойної кислоти



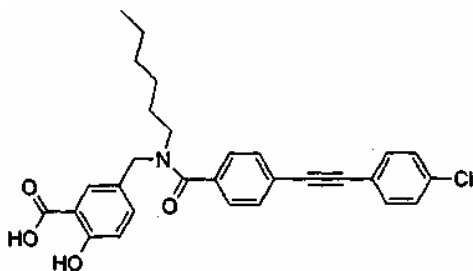
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 28, стадія а), використовуючи 4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензальдегід (10,2г, 42,4ммоль, проміжна сполука, яка може бути одержана за методиками, розкритими у [EP 03103780.7]). Після очищення шляхом розтирання неочищеного продукту у ізопропілацетаті одержували 8,50г (78%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді кремового порошку. PXBE, Rt: 4,23хв (чистота: 88,4%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 13,18 (brs, 1H), 7,96 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,67 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,61 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,51 (d, J=8,5Гц, 2H).

Стадія b) Одержання 4-[(4-хлорфеніл)етиніл]-N-[(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)метил]-N-гексилбензаміду



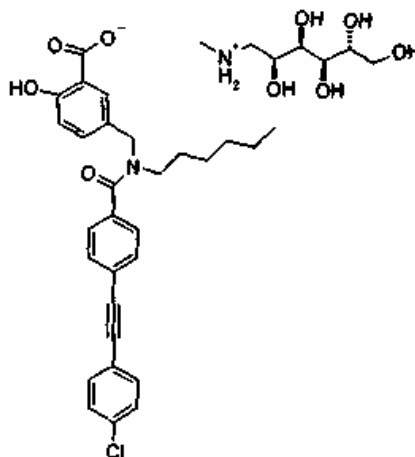
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 20, стадія е), використовуючи 6-[(гексиламіно)метил]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он (648мг, 2,22ммоль) та 4-[(4-бутилфеніл)етиніл]-бензойну кислоту (330мг, 1,19ммоль). Після очищення неочищеного продукту флеш-хроматографією на силікагелі (ЕтОAc/с-Нех (20/80)) одержували 1,12г (95%) вказаної в заголовку сполуки. РХВЕ, Rt: 5,72хв (чистота: 99,2%). LC/MS, M^+ (ESI): 530,1. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,52-7,85 (m, 4H), 7,44 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 7,38 (d, $J=8,1\text{Гц}$, 2H), 7,31 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 6,96 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 1H), 4,70 (s, 1,5H), 4,47 (s, 0,5H), 3,39 (s, 1,5H), 3,15 (s, 0,5H), 1,21-1,72 (m, 14H), 0,81 (m, 3H).

Стадія с) Одержання 5-[[[4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]-метил]-2-гідроксибензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 19, стадія с), використовуючи N-[(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-6-іл)метил]-4-[(4-хлорфеніл)-етиніл]-N-гексилбензамід (1,12г, 2,1ммоль). Виділяли 930мг (90%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої піни. РХВЕ, Rt: 5,23хв (чистота: 98,8%). LC/MS, M^+ (ESI): 474,1, M^+ (ESI): 487,9. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 10,72 (s, 1H), 7,38-7,89 (m, 8H), 7,30 (d, $J=8,1\text{Гц}$, 2H), 6,96 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 1H), 4,69 (s, 1,3H), 4,42 (s, 0,7H), 3,45 (s, 0,7H), 3,15 (s, 1,3H), 1,20-1,63 (m, 8H), 0,81 (m, 3H).

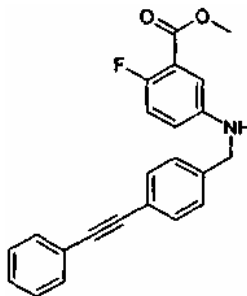
Стадія d) Одержання солі 5-[[[4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)-аміно]метил]-2-гідроксибензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



До розчину 5-[[[4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]метил]-2-гідроксибензойної кислоти (930мг, 1,9ммоль) у MeOH (20мл) додавали розчин N-метил-D-глюкаміну (370мг, 1,9ммоль) у воді (4мл). Додавали воду (20мл), одержаний розчин ліофілізували, і одержували 1,195г вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. РХВЕ, Rt: 5,28хв (чистота: 98,9%). LC/MS, M^+ (ESI): 489,7 M^+ (ESI): 488,0. Елементний аналіз: обчислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{Cl} \cdot \text{C}_7\text{H}_{17}\text{NO}_5 \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$: обчислено C 62,12; H 6,69; N 4,02%. Знайдено: C 62,07; H 6,78; N 3,97%.

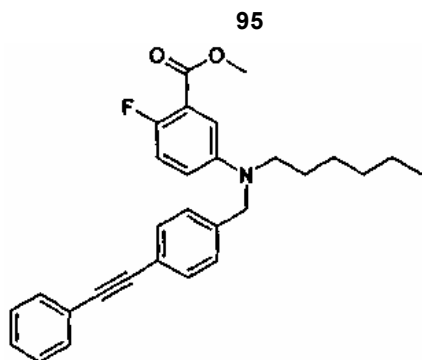
Приклад 30: 2-фтор-5-{гексил[4-(фенілетиніл)бензил]аміно}бензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)-глюцитом)

Стадія а) Одержання метил-2-фтор-5-{[4-(фенілетиніл)бензил]аміно}-бензоату



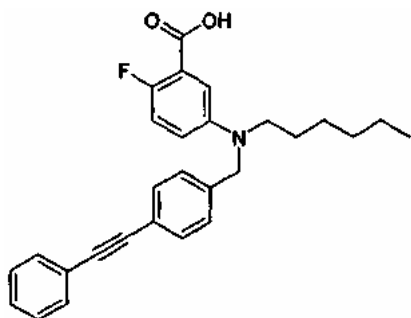
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 23, стадія а), використовуючи метил-5-аміно-2-фторбензоат (500мг, 2,96ммоль) та 4-(фенілетиніл)бензальдегід (Fluorochem, 640мг, 3,10ммоль). Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді білого порошку (717мг, 68%). РХВЕ, Rt: 4,78хв (чистота: 97,4%). LC/MS, M^+ (ESI): 358,1. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,52-7,48 (m, 4H), 7,32 (m, 5H), 7,15 (dd, $J=5,3\text{Гц}$, 3,1Гц, 1H), 6,94 (dd, $J=10,5\text{Гц}$, 9,2Гц, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

Стадія b) Одержання метил-2-фтор-5-{гексил[4-(фенілетиніл)бензил]аміно}бензоату



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 23, стадія b), використовуючи метил-2-фтор-5-{[4-(фенілетиніл)-бензил]аміно}бензоат (213мг, 0,59ммоль) та гексаналь (Aldrich, 0,11мл, 0,95ммоль). Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді світло-жовтого масла (215мг, 82%). PXBE, Rt: 6,1хв (чистота: 94,5%). LC/MS, M^+ (ESI): 444,2. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,51-7,44 (m, 4H), 7,32 (m, 3H), 7,17 (m, 3H), 6,92 (dd, $J=9,8\text{Гц}$, 9,7Гц, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,35 (t, $J=7,5\text{Гц}$, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,29 (m, 6H), 0,88 (m, 3H).

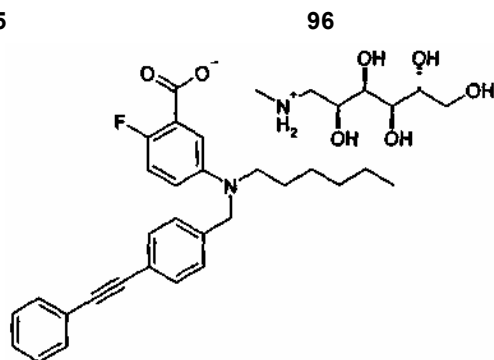
Стадія c) Одержання 2-фтор-5-{гексил[4-(фенілетиніл)бензил]аміно}-бензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 23, стадія c), використовуючи метил-2-фтор-5-{гексил[4-(фенілетиніл)бензил]аміно}бензоат (215мг, 0,48ммоль). Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді світло-жовтого порошку (181мг, 87%). PXBE, Rt: 5,4хв (чистота: 94,7%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,51-7,44 (m, 4H), 7,32 (m, 4H), 7,20 (d, $J=7,9\text{Гц}$, 2H), 6,98 (dd, $J=9,6$, 9,5Гц, 1H), 6,90 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,38 (t, $J=7,3\text{Гц}$, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,29 (m, 6H), 0,87 (t, $J=7,0\text{Гц}$, 3H).

Стадія d) Одержання солі 2-фтор-5-{гексил[4-(фенілетиніл)бензил]аміно}-бензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)-глюцитом)

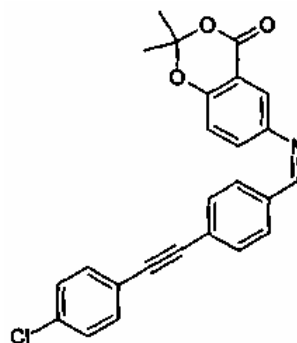
85405



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 24, використовуючи 2-фтор-5-{гексил[4-(фенілетиніл)бензил]аміно}-бензойну кислоту (181мг, 0,42ммоль). Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді бежевого порошку (223мг, 85%). PXBE, Rt: 5,4хв (чистота: 94,3%). LC/MS, M^+ (ESI): 430,3, M^+ (ESI): 428,2.

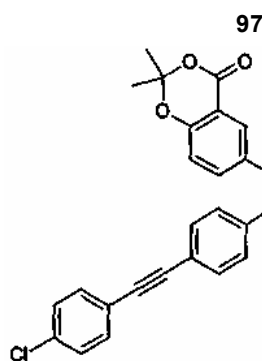
Приклад 31: 5-{[4-((4-хлорфеніл)етиніл)бензил]аміно}-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

Стадія a) Одержання 6-(((E)-{4-((4-хлорфеніл)етиніл)феніл)метипіден}-аміно)-2,2-диметил-4H-1,3-бензодіоксин-4-ону



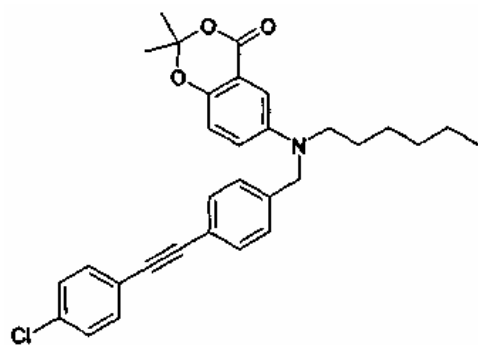
Розчин 4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензальдегіду (2,60г, 10,9ммоль, проміжна сполука, яка може бути одержана за методиками, розкритими у [EP 03103780.7]) та 6-аміно-2,2-диметил-4H-1,3-бензодіоксин-4-ону (2,00г, 10,36ммоль) у толуолі (40мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2год з азеотропним видаленням води. Потім температуру повільно знижували. В осад випадала жовта тверда речовина, після чого додавали MeOH (40мл). Одержаний осад відфільтровували, промивали MeOH (2x) та сушили під зниженим тиском, і одержували 3,98г (92%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого порошку. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,53 (s, 1H), 7,90 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 2H), 7,85 (d, $J=2,5\text{Гц}$, 1H), 7,64 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 2H), 7,53 (dd, $J=8,6$, 2,5Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 7,36 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 2H), 7,03 (d, $J=8,6\text{Гц}$, 1H).

Стадія b) Одержання 6-({4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензил]аміно)-2,2-диметил-4H-1,3-бензодіоксин-4-ону



Розчин 6-({4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензил}метиліден)аміно-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону (3,73г, 8,97ммоль), триацетокси-боргідриду натрію (5,70г, 26,9ммоль) та оцтової кислоти (0,77мл, 13,5ммоль) у безводному DCE (120мл) перемішували протягом 48год при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш розводили водою (150мл) та водним насиченим розчином NaHCO_3 (100мл) та екстрагували DCM (250мл та 100мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 та випарювали під зниженим тиском. Одержаний залишок кристалізували з розчину у суміші DCM/пентан. Одержану тверду речовину відфільтровували, промивали пентаном (2х) та сушили під зниженим тиском, і одержували 3,50г (93%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого порошку. PXBE, Rt: 5,0хв (чистота: 98,1%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,51 (d, J=8,2Гц, 2H), 7,46 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,18 (d, J=2,6Гц, 1H), 6,86 (dd, J=8,8, 2,6Гц, 1H), 6,81 (d, J=8,8Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,21 (brs, 1H), 1,71 (s, 6H).

Стадія с) Одержання 6-({4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону

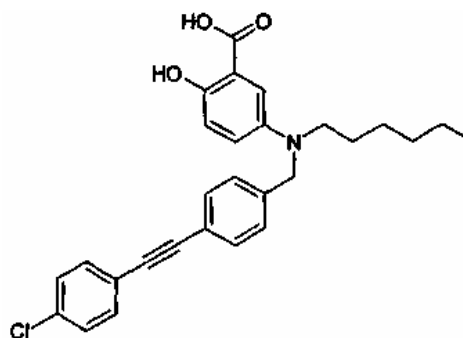


Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 1, стадія d), використовуючи 6-({4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он (3,0г, 7,18ммоль) та гексаналь (1,39мл, 11,49ммоль). Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді жовтого масла (3,5г, 97%). PXBE, Rt: 6,3хв (чистота: 98,0%). LC/MS, M^+ (ESI): 502,0. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,46 (m, 4H), 7,33 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 6,86 (dd, J=9,0Гц, 3,0Гц, 1H), 6,80 (d, J=9,0Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,37 (t, J=7,5Гц, 2H), 1,71 (s, 6H), 1,64 (m, 2H), 1,31 (m, 6H), 0,89 (t, J=6,6Гц, 3H).

85405

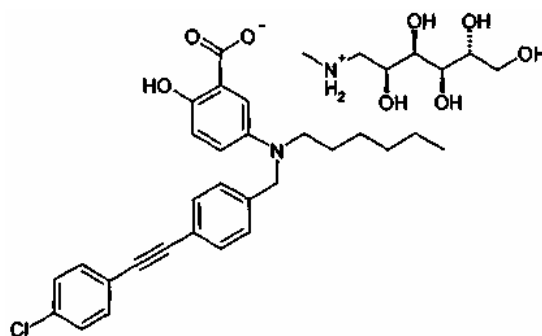
98

Стадія d) Одержання 5-({4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно)-2-гідроксибензойної кислоти



До розчину 6-({4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону (3,40г, 6,77ммоль) у MeOH (150мл) додавали водний розчин NaOH (5,5мл, 5-н.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5год, при цьому в осад випадала тверда речовина. Додавали воду (250мл), а потім відфільтровували одержаний осад та промивали водою (3х). Одержану тверду речовину розчиняли MeOH (150мл), додавали водний розчин NaOH (5,5мл, 5-н.), і одержану суміш нагрівали при 60°C протягом 15год. Потім додавали водний розчин HCl (10мл, 5-н.) та воду (400мл), і одержану суміш екстрагували Et_2O (500+2х250мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 та випарювали під зниженим тиском. Після очищення шляхом перекристалізації (ацетон/вода) одержували 909мг (29%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. PXBE, Rt: 4,5хв (чистота: 99,5%). LC/MS, M^+ (ESI): 462,0, M^+ (ESI): 459,9. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,55 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,48 (m, 4H), 7,26 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,00 (d, J=2,8Гц, 1H), 6,96 (dd, J=9,0, 2,8Гц, 1H), 6,78 (d, J=9,0Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,30 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,24 (m, 6H), 0,83 (m, 3H).

Стадія е) Одержання солі 5-({4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно)-2-гідроксибензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

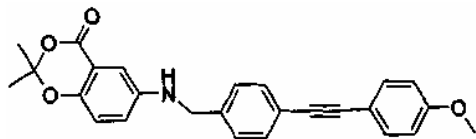


Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 1, стадія g), використовуючи 5-({4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно)-2-гідроксибензойну кислоту (882мг, 1,91ммоль) у THF. Вказану в заголовку сполуку

одержували у вигляді світло-жовтого порошку (1054мг, 84%). PXBE, Rt: 4,5хв (чистота: 99,6%). LC/MS, M^+ (ESI): 462,0, M (ESI): 460.

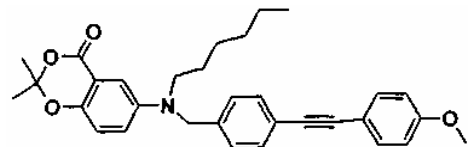
Приклад 32: 5-(гексил{4-[(4-метоксифеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

Стадія а) Одержання 6-({4-[(4-метоксифеніл)етиніл]бензил}аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону



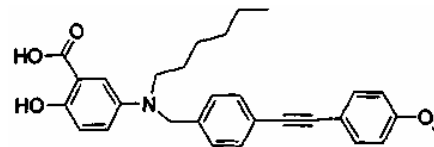
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 1, стадія с), використовуючи 4-[(4-метоксифеніл)етиніл] бензальдегід (1,31г; 5,53ммоль, проміжна сполука, яка може бути одержана за методиками, розкритими у [ЕР 03103780.7]) та 6-аміно-2,2-диметилбензо[1,3]діоксин-4-он (1,07г; 5,53ммоль). Одержаний неочищений продукт (1,7г) очищали перекристалізацією із суміші MeOH/EtOAc, і одержували 1,23г (54%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого порошку. PXBE, Rt: 4,77хв (чистота: 77%). 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,46 (m, 4H), 7,31 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,15 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,78 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,68 (s, 6H).

Стадія b) Одержання 6-(гексил{4-[(4-метоксифеніл)етиніл]бензил}аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіокс-4-ону



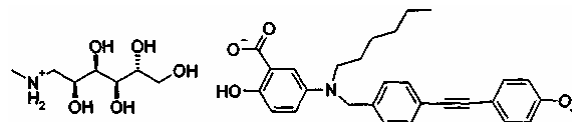
До розчину 6-({4-[(4-метоксифеніл)етиніл]бензил}аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону (416мг; 1,01ммоль) у безводному DCE (15мл) додавали гексаналь (Aldrich, 181мкл; 1,51ммоль), триацетоксиборгідрид натрію (426мг, 2,01ммоль) та оцтову кислоту (115мкл). Одержану суміш нагрівали при 70°C у атмосфері азоту протягом 24год та виливали у насичений водний розчин $NaHCO_3$. Водний шар екстрагували DCM (двічі), об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та випарювали. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc/c-Hex, 5:95, а потім 10:90) одержували 520мг вказаної в заголовку сполуки (кількісний вихід). PXBE, Rt: 5,82хв (чистота: 99,9%). LC/MS, M^+ (ESI): 498,7. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,43 (d, $J=8,9$ Гц, 4H), 7,21 (s, 1H), 7,16 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 6,74-6,86 (m, 4H), 4,48 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,34 (t, $J=7,8$ Гц, 2H), 1,68 (s, 6H), 1,61 (m, 2H), 1,27 (s, 6H), 0,86 (m, 3H).

Стадія с) Одержання 5-(гексил{4-[(4-метоксифеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойної кислоти



До розчину 6-(гексил{4-[(4-метоксифеніл)етиніл]бензил}аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону (520мг; 1,05ммоль) у MeOH (20мл) додавали водний розчин NaOH (1,05мл, 5-н.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. Одержаний жовтий осад відфільтровували та промивали холодною водою. Його знову суспендували у MeOH (20мл) та водному розчині NaOH (2мл, 5-н.) та нагрівали при 70°C протягом ночі. Реакційну суміш виливали у водний розчин HCl (1-н.) та екстрагували Et_2O . Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та випарювали. Після очищення препаративною PXBE з використанням колонки X-Terra і подальшої перекристалізації з MeOH одержували 55мг (12%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді коричневого порошку. PXBE, Rt: 4,24хв (чистота: 95,0%). LC/MS, M^+ (ESI): 458,3, M (ESI): 456,1. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 12,70 (brs, 1H), 10,20 (brs, 1H), 7,46 (d, $J=5,3$ Гц, 2H), 7,44 (d, $J=4,5$ Гц, 2H), 7,23 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 6,98 (m, 4H), 6,78 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,31 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,25 (m, 6H), 0,84 (m, 3H).

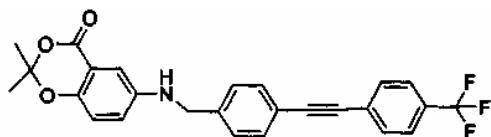
Стадія d) Одержання солі 5-(гексил{4-[(4-метоксифеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 1, стадія g), використовуючи 5-(гексил{4-[(4-метоксифеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойну кислоту (55мг; 0,12ммоль) та N-метил-D-глюкамін (23,5мг; 0,12ммоль). Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді бежевого порошку (61мг, кількісний вихід). PXBE, Rt: 4,21хв (чистота: 99,8%). LC/MS, M^+ (ESI): 458,3, M (ESI): 456,0.

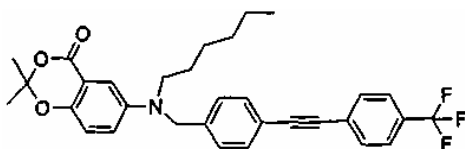
Приклад 33: 5-[гексил(4-[(4-(трифторметил)феніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

Стадія а) Одержання 2,2-диметил-6-[(4-[(4-(трифторметил)феніл)етиніл]бензил}аміно)-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону



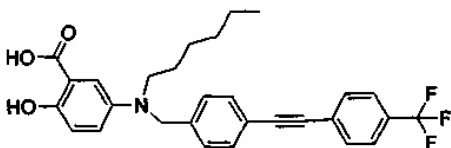
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 1, стадія с), використовуючи 4-[[4-(трифторметил)феніл]етиніл]-бензальдегід (1,22г; 4,43ммоль, проміжна сполука, яка може бути одержана за методиками, розкритими у [EP 03103780.7]) та 6-аміно-2,2-диметилбензо[1,3]діоксин-4-он (855мг; 4,43ммоль). Після очищення одержаного неочищеного продукту (2,6г) осадженням із DCM при доданні пентану одержували 590мг (30%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. PXBE, Rt: 4,76хв (чистота: 76,2%). LC/MS, M^+ (ESI): 452, M^- (ESI): 450,1, 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,59 (s, 4H), 7,51 (d, J=7,5Гц, 2H), 7,34 (d, J=7,7Гц, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,80 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 1,68 (s, 6H). Після очищення одержаного фільтрату флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc/с-Нex, 10:90, а потім 20:80) одержували ще 420мг вказаної в заголовку сполуки (21%) у вигляді жовтого порошку.

Стадія b) Одержання 6-[гексил(4-[[4-(трифторметил)феніл]етиніл]-бензил)аміно]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 32, стадія с), використовуючи 2,2-диметил-6-[[4-(4-(трифторметил)феніл]етиніл)бензил]аміно]-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он (427мг; 0,95ммоль) та гексана́ль (Aldrich, 170мкл; 1,42ммоль), і одержували 560мг неочищеної речовини. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc/с-Нex 5:90, а потім 10:90) одержували 395мг (78%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді коричневого порошку. PXBE, Rt: 6,21хв (чистота: 68,5%). 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,59 (brs, 4H), 7,47 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 6,76-6,83 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,38 (m, 2H), 1,68 (s, 6H), 1,61 (m, 2H), 1,28 (m, 6H), 0,86 (m, 3H).

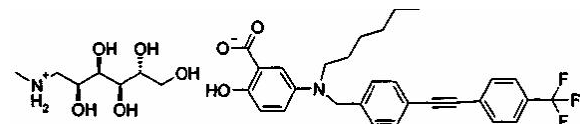
Стадія с) Одержання 5-[гексил(4-[[4-(трифторметил)феніл]етиніл]-бензил)аміно]-2-гідроксибензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 32, стадія с), використовуючи 6-[гексил(4-[[4-(трифторметил)феніл]етиніл]бензил)аміно]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он (395мг, 0,74ммоль). Після очи-

щення препаративною PXBE з використанням колонки X-Terra одержували 103мг (28%) вказаної в заголовку сполуки. PXBE, Rt: 4,62хв (чистота: 96,6%). LC/MS, M^+ (ESI): 496,1, M^- (ESI): 494,0. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,86 (s, 1H), 7,56 (m, 5H), 7,37 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,13 (d, J=7,9Гц, 2H), 6,99 (d, J=9,0Гц, 1H), 4,59 (brs, 2H), 3,56 (brs, 2H), 1,49 (brs, 2H), 1,19 (m, 6H), 0,80 (m, 3H).

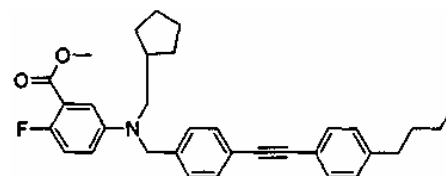
Стадія d) Одержання солі 5-[гексил(4-[[4-(трифторметил)феніл]етиніл]-бензил)аміно]-2-гідроксибензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 1, стадія g), використовуючи 5-[гексил(4-[[4-(трифторметил)феніл]етиніл]бензил)аміно]-2-гідроксибензойну кислоту (92мг; 0,19ммоль), і одержували 121мг бежевого порошку. Rt: 4,63хв (чистота: 98,8%). LC/MS, M^+ (ESI): 496,1, M^- (ESI): 494,0.

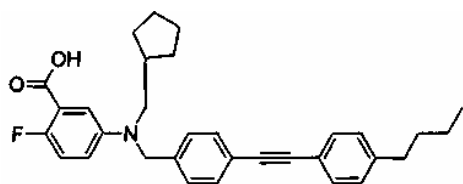
Приклад 34: 5-[[4-(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]-(ііклопентилметил)-аміно-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

Стадія a) Одержання метилового складного ефіру 5-[[4-(4-бутил-феніл)етиніл]-бензил]-циклопентилметил-аміно}-2-фтор-бензойної кислоти



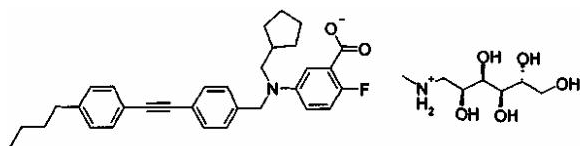
До розчину метил-5-[[4-(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]аміно}-2-фторбензоату (800мг, 1,93ммоль) у DCE (16мл) додавали циклопентанкарбоксальдегід (Aldrich, 283мг, 2,89ммоль), а потім триацетоксигорідрид натрію (1,22г, 5,78ммоль). Одержану суміш перемішували при 70°C протягом 2год. Реакційній суміші давали охолдитися, додавали дихлорметан (40мл), промивали органічний шар двічі водою та розсолем, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та випарювали. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (590мг, 60%). PXBE, Rt: 6,47хв (чистота: 97,1%), LC/MS, M^+ (ESI): 498,1. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,42 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 7,14 (m, 4H), 6,92 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,33 (d, 2H), 2,60 (t, J=7,7Гц, 2H), 2,29 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,70-1,46 (m, 6H), 1,42-1,15 (m, 6H), 0,91 (t, J=7,3Гц, 3H).

Стадія b) Одержання 5-[[4-(4-бутилфеніл)етиніл]-бензил]-циклопентилметил-аміно}-2-фтор-бензойної кислоти



Метилловий складний ефір 5-[(4-(4-бутил-фенілетиніл)-бензил]-циклопентилметил-аміно-2-фторбензойної кислоти (590мг, 1,15ммоль) розчиняли у 10мл EtOH, додавали гідроксид натрію (692мкл; 5,0М; 3,56ммоль), і перемішували реакційну суміш при 65°C протягом 3год. Реакційній суміші давали охолотитися, і додавали EtOAc (50мл). Органічний шар промивали тричі HCl (1-н.), сушили над сульфатом магнію, фільтрували та випарювали, і одержували 491мг (88%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PXBE, Rt: 6,03хв (чистота: 96,7%), $M^+(ESI)$: 484,3, $M(EI)$: 482,0. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,43 (m, 4H), 7,31 (m, 1H), 7,14 (m, 4H), 6,95 (t, J=9,5Гц, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,36 (d, 2H), 2,60 (t, J=7,5Гц, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,70-1,48 (m, 6H), 1,42-1,15 (m, 4H), 0,91 (t, J=7,4Гц, 3H).

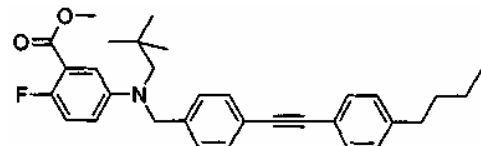
Стадія с) Одержання солі 5-[(4-(4-бутилфеніл)етиніл)бензил]-циклопентилметил-аміно-2-фторбензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 1, стадія g), використовуючи 5-[(4-(4-бутил-фенілетиніл)-бензил]-циклопентилметил-аміно-2-фторбензойну кислоту (457мг, 0,94ммоль). Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді білого порошку (576мг, 90%). PXBE, Rt: 6,20хв (чистота: 98,4%). LC/MS, $M^+(ESI)$: 484,2, $M(EI)$: 482,2.

Приклад 35: 5-[(4-(4-бутилфеніл)етиніл)бензил]-(3,3-диметилбутил)-аміно-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

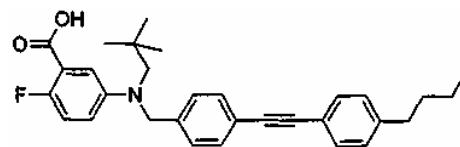
Стадія а) Одержання метил-5-[(4-(4-бутилфеніл)етиніл)бензил]-(3,3-диметилбутил)аміно-2-фторбензоату



Метил-5-[(4-(4-бутилфеніл)етиніл)бензил]аміно-2-фторбензоат (800мг, 1,93ммоль) розчиняли у DCE (15мл), потім додавали 3,3-диметил-бутиральдегід (289мг, 2,89ммоль) та триацетоксигорідрід натрію

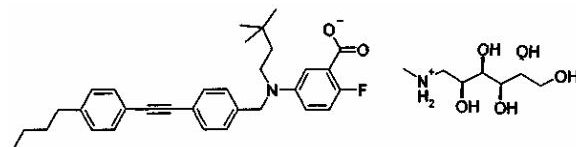
(Aldrich, 1224мг, 5,78ммоль), і одержану суміш перемішували при 70°C протягом 2год. Реакційній суміші давали охолотитися, додавали дихлорметан (40мл), і промивали органічний шар двічі H_2O та один раз розсолем, сушили над $MgSO_4$, фільтрували та випарювали під зниженим тиском. Після очищення на силікагелі одержували 541мг (56%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла. PXBE, Rt: 6,42хв, чистота: 98,3%; LC/MS, $M^+(ESI)$: 500,4; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,44 (m, 4H), 7,17 (m, 5H), 6,93 (t, J=9,6Гц, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 2,60 (t, J=7,7Гц, 2H), 1,70-1,46 (m, 4H), 1,34 (m, 2H), 0,99-0,87 (m, 12H).

Стадія b) Одержання 5-[(4-(4-бутилфеніл)етиніл)бензил]-(3,3-диметилбутил)аміно-2-фторбензойної кислоти



Метил-5-[(4-(4-бутилфеніл)етиніл)бензил]-(3,3-диметилбутил)аміно-2-фторбензоат (541мг; 1,08ммоль) розчиняли у 10мл EtOH та додавали гідроксид натрію (649,63мкл; 5,00М; 3,25ммоль). Реакційну суміш перемішували при 65°C протягом 2год 30хв. Реакційній суміші давали охолотитися і додавали EtOAc (50мл). Органічний шар промивали тричі HCl (1М), сушили над $MgSO_4$, фільтрували та випарювали під зниженим тиском, і одержували 450мг (86%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PXBE, Rt: 5,97хв (чистота: 98,9%); LC/MS $M^+(ESI)$: 486,2, $M(EI)$: 484,0; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,44 (m, 4H), 7,32 (m, 1H), 7,20 (d, J=9,8Гц, 2H), 7,14 (d, J=8,3Гц, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,91-6,75 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,60 (t, J=7,7Гц, 2H), 1,65-1,46 (m, 4H), 1,40-1,28 (m, 2H), 0,99-0,87 (m, 12H).

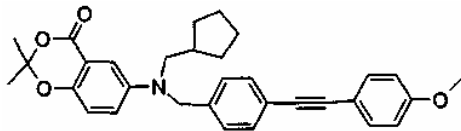
Стадія с) Одержання солі 5-[(4-(4-бутилфеніл)етиніл)бензил]-(3,3-диметилбутил)аміно-2-фторбензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 1, стадія g), використовуючи 5-[(4-(4-бутилфеніл)етиніл)бензил]-(3,3-диметилбутил)аміно-2-фторбензойну кислоту (443мг, 0,91ммоль). Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді білого порошку (94%). PXBE, Rt: 6,11хв (чистота: 98,5%). LC/MS, $M^+(ESI)$: 486,4, $M(EI)$: 484,2.

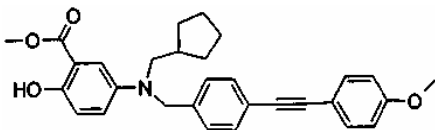
Приклад 36: 5-((циклопентилметил){4-(4-метоксифеніл)етиніл)бензил}-аміно-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-

глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)
Стадія а) Одержання 6-((циклопентилметил){4-[(4-метоксифеніл)етиніл]-бензил}аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону



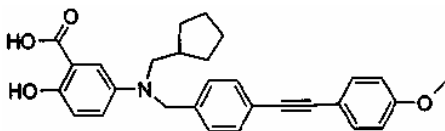
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 23, стадія b), використовуючи 6-((4-[(4-метоксифеніл)етиніл]-бензил)аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он (398мг; 0,96ммоль) та циклопентанкарбоксальдегід (Aldrich, 141,71мг; 1,44ммоль). Одержаний неочищений продукт (854мг) очищали флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc/cHex, градієнт від 10:90 до 20:80), і одержували 454мг (95%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни. Rt: 5,85хв (чистота: 96,8%). LC/MS, M⁺(ESI): 496,2. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,47 (m, 4H), 7,18 (d, J=8,1Гц, 1H), 6,89 (d, J=8,9Гц, 2H), 6,87 (m, 3H), 6,79 (d, J=9,0Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,36 (d, J=7,1Гц, 2H), 2,32 (m, 1H), 1,56-1,65 (m, 6H), 1,45 (s, 6H), 1,26 (m, 2H).

Стадія b) Одержання метил-5-((циклопентилметил){4-[(4-метоксифеніл)-етиніл]-бензил}аміно)-2-гідроксибензоату



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 1, стадія e), використовуючи 6-((циклопентилметил){4-[(4-метоксифеніл)етиніл]бензил}аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он (438мг; 0,88ммоль), і одержували 239мг (56%) оранжевої твердої речовини. Rt: 4,71хв (чистота: 82,6%).

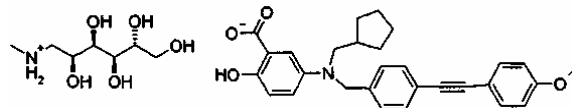
Стадія c) Одержання 5-((циклопентилметил){4-[(4-метоксифеніл)етиніл]-бензил}аміно)-2-гідроксибензойної кислоти



До розчину етил-5-((циклопентилметил){4-[(4-метоксифеніл)етиніл]-бензил}аміно)-2-гідроксибензоату (200мг; 0,43ммоль) у THF (4мл) та воді (1,00мл) додавали LiOH (178мг; 4,26ммоль). Одержану суміш потім нагрівали у мікрохвильовій печі протягом 2500с при 100°C. Її виливали у 1-н. розчин HCl та екстрагували двічі EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували та випарювали, і одержували 225мг жовтого масла. Це масло суспендували у метанолі, розтирали, і одержували

140мг (72%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого порошку. Rt: 4,08хв (чистота: 99,1%), LC/MS: M⁺(ESI): 456,0, M⁺(ESI): 454,2.

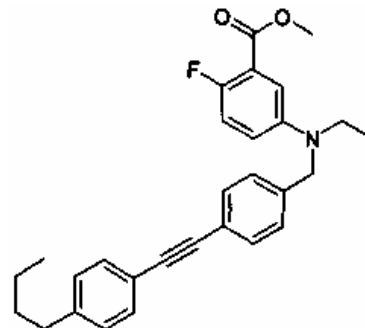
Стадія d) Одержання солі 5-((циклопентилметил){4-[(4-метоксифеніл)-етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 1, стадія g), використовуючи 5-((циклопентилметил){4-[(4-метоксифеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойну кислоту (140мг; 0,31ммоль) та N-метил-D-глюкамін (60мг; 0,31ммоль), і одержували 198мг білого порошку. Rt: 4,11хв (чистота: 100%), LC/MS: M⁺(ESI): 455,4, M⁺(ESI): 454,0. Елементний аналіз: обчислено для C₂₉H₂₉NO₄·C₇H₁₇NO₅·0,5H₂O: обчислено C 65,54; H 7,18; N 4,25%; знайдено: C 65,31; H 7,04; N 4,26%.

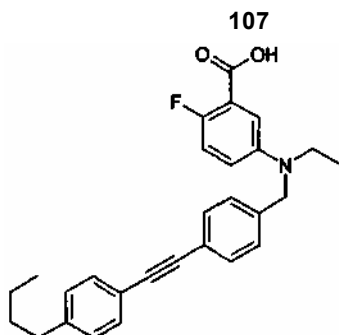
Приклад 37: 5-((4-бутилфеніл)етиніл]бензил)(етил)аміно)-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

Стадія a) Одержання метил-5-((4-бутилфеніл)етиніл]бензил)-(етил)аміно)-2-фторбензоату



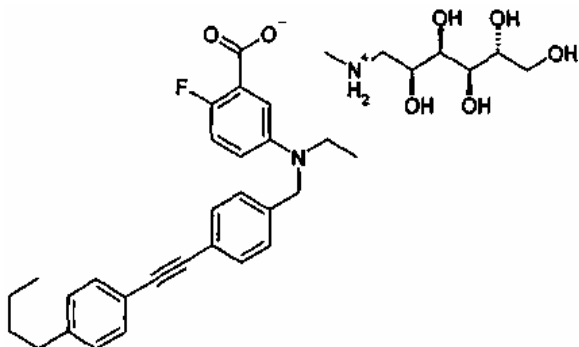
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 23 стадія b), використовуючи метил-5-((4-бутилфеніл)етиніл]бензил)аміно)-2-фторбензоат (одержаний у Прикладі 23, стадія a) та етаналь. Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді світло-жовтого масла (215мг). PXBE, Rt: 5,8хв (чистота: 98,9%).

Стадія b) Одержання 5-((4-бутилфеніл)етиніл]бензил)(етил)аміно)-2-фторбензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 23 стадія с), використовуючи метил-5-({4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(етил)аміно)-2-фторбензоат (293мг, 0,66ммоль) у EtOH. Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді білого порошку (258мг, 91%). PXBE, Rt: 5,0хв (чистота: 99,2%). LC/MS, M⁺ (ESI): 428,0. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,48 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,44 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,22 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,16 (d, J=7,9Гц, 2H), 6,99 (dd, J=10,2, 9,4Гц, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,50 (q, J=6,8Гц, 2H), 2,62 (t, J=7,6Гц, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,22 (t, J=6,8Гц, 3H), 0,93 (t, J=7,4Гц, 3H).

Стадія с) Одержання солі 5-({4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(етил)аміно)-2-фторбензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



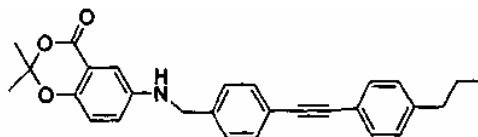
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 24, використовуючи 5-({4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}(етил)аміно)-2-фторбензойну кислоту (239мг, 0,56ммоль). Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді світло-жовтого порошку (267мг, 77%). PXBE, Rt: 5,0хв (чистота: 99,1%). LC/MS, M⁺ (ESI): 428,1.

Приклад 38: 5-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

Стадія а) Одержання 2,2-диметил-6-({4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону

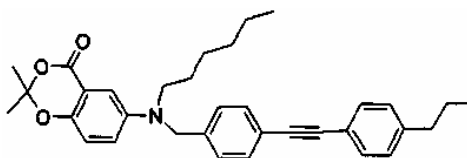
85405

108



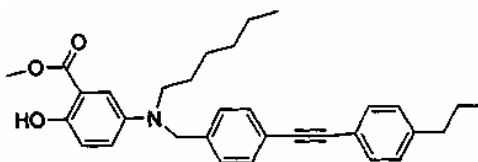
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 1, стадія с), використовуючи 4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензальдегід (1,53г; 6,16ммоль) та 6-аміно-2,2-диметилбензо[1,3]діоксин-4-он (1,19г; 6,16ммоль). Після очищення одержаної жовтої твердої речовини (2,4г) флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc:c-Hex, від 10:90 до 20:80) одержували 660мг (25%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PXBE, Rt: 5,48хв (чистота: 72,4%), ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,47 (d, J=7,5Гц, 2H), 7,41 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,31 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,70-6,79 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 2,57 (t, J=7,6Гц, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,55 (m, 2H), 0,86 (t, J=7,3Гц, 3H).

Стадія b) Одержання 6-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 23, стадія b), використовуючи 2,2-диметил-6-({4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он (660мг; 1,55ммоль) та гексанал (Aldrich, 279,41мкл, 2,33ммоль). Після очищення одержаного неочищеного продукту (880мг) флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc:c-Hex, 5:95, а потім 10:90) одержували 590мг (75%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді бежевого порошку. PXBE, Rt: 6,37хв (чистота: 61,9%), ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,42 (m, 4H), 7,12-7,19 (m, 5H), 6,78 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,34 (t, J=7,6Гц, 2H), 2,57 (t, J=7,8Гц, 2H), 1,68 (s, 6H), 1,61 (m, 4H), 1,24 (m, 6H), 0,91 (t, J=7,3Гц, 3H), 0,86 (t, J=6,7Гц, 3H).

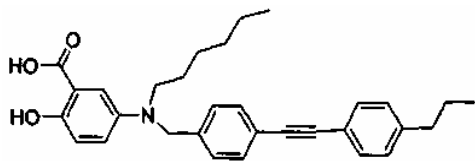
Стадія с) Одержання метил-5-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензоату



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 1, стадія е), використовуючи 6-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-он (590мг, 1,16ммоль), та виділяли у вигляді жовтого порошку (469мг, 84%). PXBE, Rt: 5,32хв (чистота: 97,1%), LC/MS: M⁺ (ESI): 484,9.

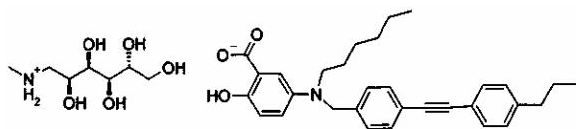
109

Стадія d) Одержання 5-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойної кислоти



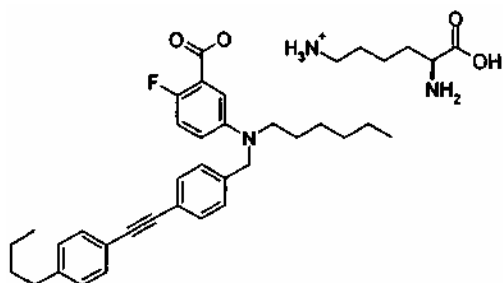
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 36, стадія с), використовуючи метил-5-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензоат (450мг; 0,93ммоль), та виділяли у вигляді бежевої твердої речовини (313мг, 72%). PXBE, Rt: 4,75хв (чистота: 97,9%), LC/MS, M^+ (ESI): 470,5, M (ESI): 468,1, 1H ЯМР (DMSO) δ : 13,7 (brs, 1H), 11,55 (bis, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,24 (m, 4H), 6,99 (m, 2H), 6,78 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,56 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,24 (m, 6H), 0,87 (t, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,85 (m, 3H).

Стадія е) Одержання солі 5-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 1, стадія g), використовуючи 5-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)-2-гідроксибензойну кислоту (307мг; 0,65ммоль), та виділяли у вигляді бежевої твердої речовини (370мг). PXBE, Rt: 4,74хв (чистота: 99,1%), LC/MS, M (ESI): 468,2. Елементний аналіз: обчислено для $C_{31}H_{35}NO_3 \cdot C_7H_{17}NO_5 \cdot 0,5H_2O$: обчислено C 67,73; H 7,93; N 4,16%; знайдено: C 68,01; H 7,82; N 4,03%.

Приклад 39: 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-фторбензойна кислота, сіль із лізином



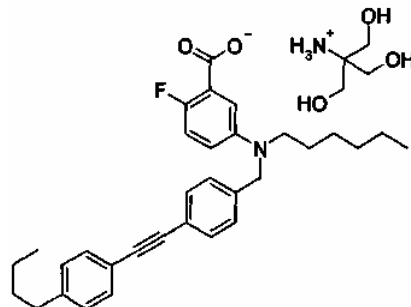
До розчину 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-фторбензойної кислоти (300мг, 0,62ммоль) у THF (3мл) додавали розчин L-лізину (91мг, 0,62ммоль) у воді (2мл). Потім додавали воду (30мл), одержаний розчин ліофілізували, і одержували 246мг

85405

110

(63%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. PXBE, Rt: 6,0хв (чистота: 98,7%). LC/MS, M^+ (ESI): 486,3, M (ESI): 484,3.

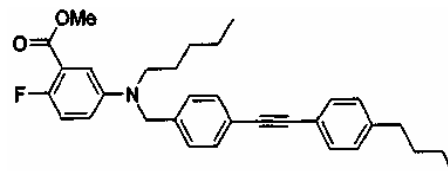
Приклад 40: 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-фторбензойна кислота, сіль із трометаміном (тобто (2-аміно-2-гідроксиметил)-1,3-пропандіолом)



До розчину 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-2-фторбензойної кислоти (300мг, 0,62ммоль) у THF (3мл) додавали розчин трис(гідроксиметил)амінометану (75мг, 0,62ммоль) у воді (2мл). Потім додавали воду (30мл), одержаний розчин ліофілізували, і одержували 362мг (96%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. PXBE, Rt: 6,0хв (чистота: 98,0%). LC/MS, M^+ (ESI): 486,3, M (ESI): 484,2.

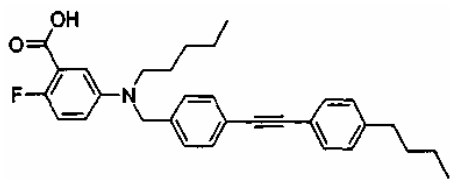
Приклад 41: 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](пентил)аміно]-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

Стадія а) Одержання метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](пентил)аміно]-2-фторбензоату



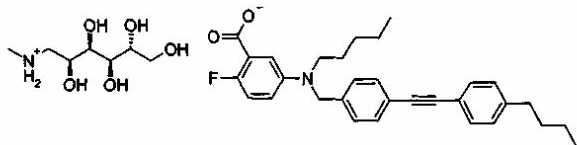
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 23, стадія b), використовуючи 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]аміно]-2-фторбензоат (305мг; 0,73ммоль) та валеральдегід (Aldrich, 195мкл; 1,84ммоль). Після очищення одержаного неочищеного продукту флеш-хроматографією на силікагелі (с-Hex-EtOAc, 90:10) одержували 230мг (65%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла. PXBE, Rt: 6,44хв (чистота=98,4%). 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,44 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,41 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,15 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,13 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 6,90 (d, $J=9,8$ Гц, 2H), 6,65 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,29 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,54 (t, $J=7,7$ Гц, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 0,85 (m, 6H).

Стадія b) Одержання 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](пентил)аміно]-2-фторбензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 23, стадія с), використовуючи метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](пентил)аміно]-2-фторбензоат (330мг; 0,68ммоль), з кількісним виходом (140мг) у вигляді жовтого порошку. PXBE, Rt: 5,82хв (чистота=97%). LC/MS, M(ESI): 470,2. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,46 (d, J=8,2Гц, 2H), 7,42 (d, J=8,2Гц, 2H), 7,15 (m, 5H), 6,95 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,38 (t, J=7,7Гц, 2H), 2,61 (t, J=7,5Гц, 2H), 1,62 (q, J=7,6Гц, 6H), 1,35 (m, 4H), 0,92 (m, 6H).

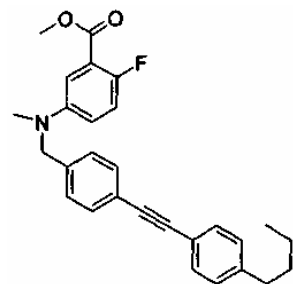
Стадія с) Одержання солі метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]-(пентил)аміно]-2-фторбензоату з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 24, використовуючи 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](пентил)аміно]-2-фторбензойну кислоту (130мг; 0,28ммоль) та N-метил-D-глюкамін (54мг; 0,28ммоль) із кількісним виходом у вигляді білого порошку. PXBE, Rt: 5,79хв (чистота=99,5%). LC/MS, M(ESI): 470,2. Елементний аналіз обчислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{NO}_2\text{F} \cdot \text{C}_7\text{H}_{17}\text{NO}_5 \cdot 2,0\text{H}_2\text{O}$: обчислено С 64,94%, Н 7,89%, N 3,99%; знайдено: С 64,95%, Н 7,46%, N 3,91%.

Приклад 42: 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](метил)аміно]-2-фторбензойна кислота

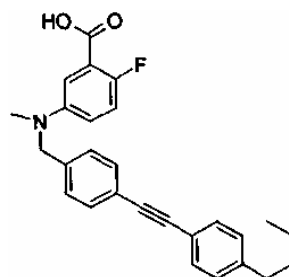
Стадія а) Одержання метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](метил)аміно]-2-фторбензоату



Розчин метил-5-((4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил)аміно)-2-фторбензоату (305мг; 0,73ммоль), формальдегіду (Aldrich, 50мл; 1,84ммоль) та мурашиної кислоти (2,5мл) перемішували у мікrohвильовій печі при 100°C протягом 5хв. Потім реакційну суміш виливали у водний розчин NaOH (1М) та екстрагували двічі EtOAc.

Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та випарювали. Після очищення одержаного неочищеного продукту (257мг, жовте масло) флеш-хроматографією на силікагелі одержували 70мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого порошку. PXBE, Rt: 5,84хв (чистота=100%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,4 (m, 4H), 7,3 (s, 1H), 7,2 (m, 4H), 6,9 (t, J=7,8Гц, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,4 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,5 (t, J=7,7Гц, 2H), 1,5 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 0,8 (t, J=7,53Гц, 3H).

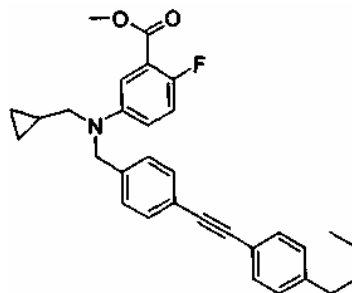
Стадія b) Одержання 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](метил)аміно]-2-фторбензойної кислоти



До розчину метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](метил)аміно]-2-фторбензоату (66мг; 0,15ммоль) у 3мл безводного THF додавали моногідрат гідроксиду літію (65мг; 1,54ммоль) та воду (1мл). Реакційну суміш перемішували у мікrohвильовій печі при 100°C протягом 3500с. Потім додавали водний розчин HCl; одержаний залишок екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та випарювали, і одержували 37мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PXBE, Rt: 5,66хв (чистота=93,20%). LC/MS, M(ESI): 414,5. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,40 (m, 4H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,92 (t, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,54 (t, J=7,7Гц, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 0,82 (t, J=7,5Гц, 3H).

Приклад 43: 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](циклопропілметил)аміно]-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

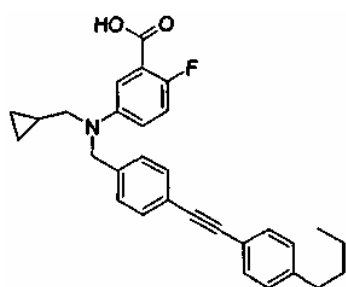
Стадія а) Одержання метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]-(циклопропілметил)аміно]-2-фторбензоату



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 23, стадія b),

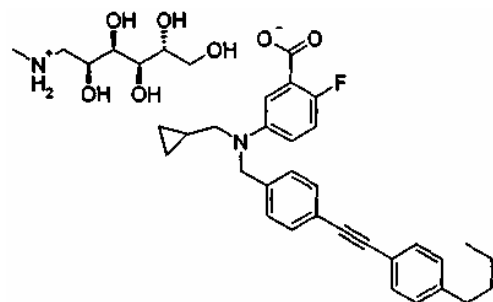
використовуючи метил-5-((4-((4-бутилфеніл)етиніл)-бензил)аміно)-2-фторбензоат (326мг; 0,78ммоль) та циклопропан-карбоксальдегід (Aldrich, 87,94мкл; 1,18ммоль). Після очищення одержаного неочищеного продукту препаративною PXBE з використанням колонки X-Terra одержували 200мг (54%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді бежевого масла. PXBE, Rt: 5,91хв (чистота: 99,7%), LC/MS, M^+ (ESI): 470,4, ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,66 (m, 1H), 7,39 (d, $J=7,9\text{Гц}$, 4H), 7,00-7,17 (m, 6H), 4,62 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,44 (m, 3H), 2,59 (t, $J=7,7\text{Гц}$, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 0,90 (t, $J=7,2\text{Гц}$, 3H), 0,53 (d, $J=7,2\text{Гц}$, 2H), 0,24 (m, 2H).

Стадія b) Одержання 5-[[4-((4-бутилфеніл)етиніл)бензил]-(циклопропілметил)аміно]-2-фторбензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 36, стадія с), використовуючи метил-5-[[4-((4-бутилфеніл)етиніл)-бензил]-(циклопропілметил)аміно]-2-фторбензоат (200мг; 0,43ммоль), із кількісним виходом (200мг) у вигляді білого порошку. PXBE, Rt: 5,45хв (чистота: 97,7%), LC/MS, M^+ (ESI): 454,1. ^1H ЯМР (MeOD) CDCl_3 : 7,24-7,42 (m, 5H), 7,22 (d, $J=7,9\text{Гц}$, 2H), 7,15 (d, $J=7,7\text{Гц}$, 2H), 7,01 (d, $J=7,9\text{Гц}$, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,36 (d, $J=6,4\text{Гц}$, 2H), 2,59 (t, $J=7,9\text{Гц}$, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,21 (m, 1H), 0,91 (t, $J=7,3\text{Гц}$, 3H), 0,50 (m, 2H), 0,21 (m, 2H).

Стадія с) Одержання солі 5-[[4-((4-бутилфеніл)етиніл)бензил]-(циклопропілметил)аміно]-2-фторбензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



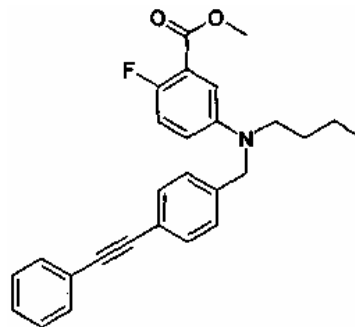
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 24, використовуючи 5-[[4-((4-бутилфеніл)етиніл)бензил]-(циклопропілметил)аміно]-2-фторбензойну кислоту (200мг; 0,44ммоль) та N-метил-D-глюкамін

(86мг; 0,44ммоль), із кількісним виходом у вигляді коричневого порошку. PXBE, Rt: 5,35хв (чистота: 98,7%), LC/MS, M^+ (ESI): 454,1. Елементний аналіз: обчислено для

$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{F}\cdot\text{C}_7\text{H}_{17}\text{NO}_5\cdot 0,5\text{CH}_2\text{Cl}_2\cdot 3,0\text{H}_2\text{O}$: обчислено С 60,27%, Н 7,28%, N 3,75%; знайдено: С 60,50%, Н 6,96%, N 3,92%.

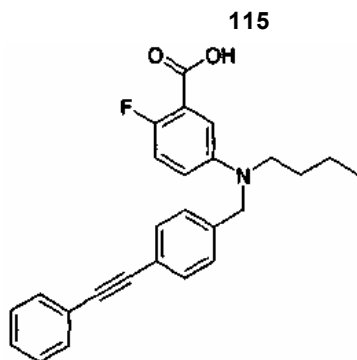
Приклад 44: 5-[[бутил[4-(фенілетиніл)бензил]аміно]-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

Стадія а) Одержання метил-5-[[бутил[4-(фенілетиніл)бензил]аміно]-2-фторбензоату



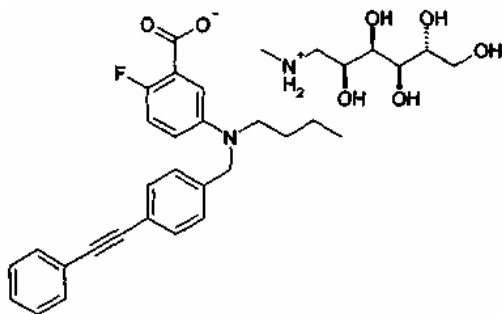
Розчин метил-5-аміно-2-фторбензоату (500мг, 2,96ммоль), 4-(фенілетиніл)бензальдегіду (610мг, 2,96ммоль) та оцтової кислоти (0,25мл, 4,40ммоль) у толуолі (20мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3год з азеотропним видаленням води. Потім розчинник видаляли дистиляцією при атмосферному тиску та заміняли безводним DCE (20мл). Додавали бутанал (Fluka, 0,66мл, 7,39ммоль), триацетоксиборгідрид натрію (1880мг, 8,87ммоль) та оцтову кислоту (0,25мл, 4,40ммоль), і одержану суміш нагрівали при 70°C. Через 45хв додавали додаткову кількість триацетоксиборгідриду натрію (630мг, 2,96ммоль). Через 45хв реакційну суміш розводили водою (40мл) та екстрагували DCM (3x20мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , та видаляли розчинники під зниженим тиском. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (сHex/EtOAc) одержували 924мг (75%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла. PXBE, Rt: 5,6хв (чистота: 99,8%). LC/MS, M^+ (ESI): 416,1. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,51-7,44 (m, 4H), 7,32 (m, 3H), 7,17 (m, 3H), 6,92 (dd, $J=9,8, 9,7\text{Гц}$, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,36 (t, $J=7,2\text{Гц}$, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 0,93 (t, $J=7,2\text{Гц}$, 3H).

Стадія b) Одержання 5-[[бутил[4-(фенілетиніл)бензил]аміно]-2-фторбензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 23 стадія с), використовуючи метил-5-[бутил{4-(фенілетиніл)бензил}-аміно}-2-фторбензоат (924мг, 2,22ммоль). Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді в'язкого безбарвного масла (776мг, 87%). PXBE, Rt: 4,9хв (чистота: 99,8%). LC/MS, M⁺(ESI): 400,2. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,54-7,48 (m, 4H), 7,35 (m, 3H), 7,29 (dd, J=5,6, 3,7Гц, 1H), 7,20 (d, J=8,0Гц, 2H), 6,98 (dd, J=10,6, 9,3Гц, 1H), 6,79 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,41 (t, J=7,4Гц, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,96 (t, J=7,2Гц, 3H).

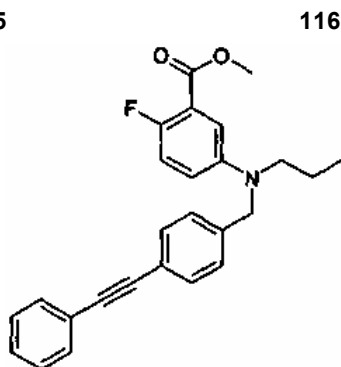
Стадія с) Одержання солі 5-{бутил[4-(фенілетаніл)бензил]аміно}-2-фторбензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 24, використовуючи 5-(бутил[4-(фенілетиніл)бензил]аміно)-2-фторбензойну кислоту (762мг, 1,90ммоль). Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді білого порошку (1045мг, 92%). PXBE, Rt: 4,8хв (чистота: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 402,1, M(E⁺): 400,1.

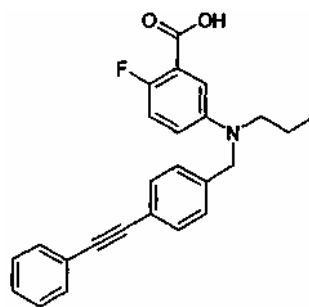
Приклад 45: 2-фтор-5-[[4-(фенілетиніл)бензил](пропіл)аміно}бензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)-глюцитом)

Стадія а) Одержання метил-2-фтор-5-[[4-(фенілетиніл)бензил](пропіл)-аміно]бензоату



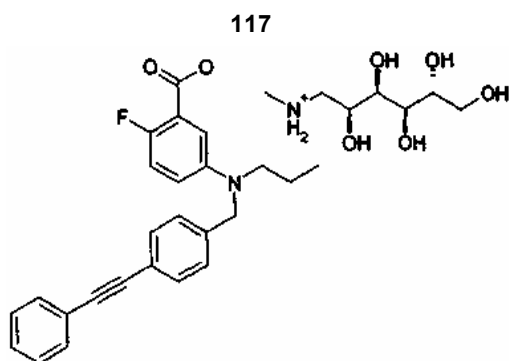
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 44 стадія а), використовуючи метил-5-аміно-2-фторбензоат (500мг, 2,96ммоль), 4-(фенілетиніл)бензальдегід (610мг, 2,96ммоль) та пропаналь (Aldrich, 540мл, 7,39ммоль). Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді в'язкого безбарвного масла (628мг, 53%). PXBE, Rt: 5,4хв (чистота: 99,1%). LC/MS, M⁺(ESI): 402,2. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,51-7,44 (m, 4H), 7,32 (m, 3H), 7,17 (m, 3H), 6,92 (dd, J=9,8, 9,6Гц, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,33 (t, J=7,3Гц, 2H), 1,65 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,5Гц, 3H).

Стадія б) Одержання 2-фтор-5-[[4-(фенілетиніл)бензил](пропіл)аміно]-бензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 23, стадія с), використовуючи метил-2-фтор-5-[4-(фенілетиніл)-бензил](пропіл)аміно}бензоат (628мг, 1,56ммоль). Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді світло-жовтого порошку (548мг, 90%). PXBE, Rt: 4,7хв (чистота: 98,6%). LC/MS, M(ESI): 386,2. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,51-7,45 (m, 4H), 7,33 (m, 3H), 7,26 (dd, J=5,0, 3,3Гц, 1H), 7,18 (d, J=8,1Гц, 2H), 6,95 (dd, J=9,8, 9,7Гц, 1H), 6,79 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,35 (t, J=7,5Гц, 2H), 1,66 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,5Гц, 3H).

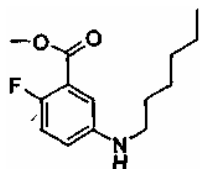
Стадія с) Одержання) солі 2-фтор-5-[[4-(фенілетиніл)бензил](пропіл)-аміно]-бензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 24, використовуючи 2-фтор-5-[[4-(фенілетиніл)бензил](пропіл)-аміно]бензойну кислоту (548мг, 1,41ммоль). Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді білого порошку (785мг, 95%). PXBE, Rt: 4,7хв (чистота: 99,2%). LC/MS, M⁺(ESI): 386,2.

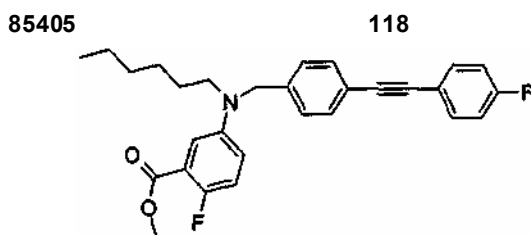
Приклад 46: 2-фтор-5-[[4-((4-фторфеніл)етиніл)бензил](гексил)аміно]-бензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

Стадія а) Одержання метил-2-фтор-5-(гексиламіно)бензоату



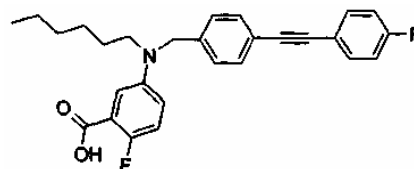
До розчину метил-5-аміно-2-фторбензоату (1,06г; 6,27ммоль), гексаналю (Aldrich, 753мкл; 6,27ммоль) та оцтової кислоти (358,73мкл; 6,27ммоль) у DCE (35мл) додавали триацетоксиборгідрид натрію (1,86г; 8,78ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту протягом 3год. Виливали її у насичений розчин NaHCO₃ та екстрагували двічі DCM. Потім об'єднані органічні фази промивали розсолем, сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали, і одержували 1,654г коричневої твердої речовини. Цю тверду речовину розчиняли у діетиловому ефірі, та осаджували хлорідрат доданням суміші Et₂O/HCl. Одержану тверду речовину (1,06г) обробляли NaOH (1-н.), екстрагували EtOAc та знову очищали флеш-хроматографією на силікагелі (с-Hex/EtOAc, градієнт від 95:5 до 90:10), і одержували 630мг (40%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PXBE, Rt: 3,00хв (чистота: 98,3%), LC/MS, M⁺(ESI): 255,1, M⁺(ESI): 254,1. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,06 (dd, J=5,7, 3,1Гц, 1H), 6,92 (dd, J=10,3, 8,9Гц, 1H), 6,69 (dt, J=8,9, 3,5Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,60 (brs, 1H), 3,06 (t, J=7,1Гц, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,30 (m, 6H), 0,88 (t, J=6,7Гц, 3H).

Стадія б) Одержання метил-2-фтор-5-[[4-((4-фторфеніл)етиніл)бензил]-(гексил)аміно]бензоату



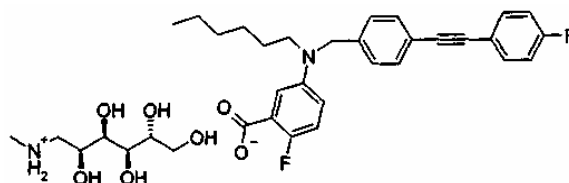
До розчину метил-2-фтор-5-(гексиламіно)бензоату (270мг; 1,07ммоль) та 4-((4-фторфеніл)етиніл)бензальдегіду (358мг; 1,60ммоль, проміжна сполука, яка може бути одержана за методиками, розкритими у [EP 03103780.7]) у безводному DCE (15мл) додавали триацетоксиборгідрид натрію (678мг; 3,20ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом 14год. Потім її виливали у розчин насиченого NaHCO₃ та екстрагували двічі DCM. Потім об'єднані органічні фази промивали розсолем, сушили над MgSO₄, фільтрували та випарювали. Одержане неочищене коричневе масло (652мг) очищали препаративною PXBE із використанням колонки X-Terra, і одержували 158мг (32%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді бежевого порошку. PXBE, Rt: 6,01хв (чистота: 96,5%), LC/MS, M⁺(ESI): 462,2. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,46 (m, 2H), 7,41 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,13 (d, J=7,9Гц, 2H), 6,94-7,05 (m, 4H), 4,52 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,42 (t, J=7,7Гц, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,26 (m, 6H), 0,85 (t, J=6,6Гц, 3H).

Стадія с) Одержання 2-фтор-5-[[4-((4-фторфеніл)етиніл)бензил](гексил)аміно]-бензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 36, стадія с), використовуючи метил-2-фтор-5-[[4-((4-фторфеніл)етиніл)бензил](гексил)аміно]бензоат (300мг; 0,65ммоль), та виділяли у вигляді бежевого порошку (152мг, 52%). PXBE, Rt: 5,46хв (чистота: 99,0%), LC/MS, M⁺(ESI): 448,1, M⁺(ESI): 446,1. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,6 (br s, 1H), 7,41-7,49 (m, 4H), 7,34 (m, 1H), 7,16 (d, J=8,3Гц, 2H), 6,89 (m, 3H), 6,86 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,40 (t, J=7,6Гц, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,27 (m, 6H), 0,86 (t, J=6,7Гц, 3H).

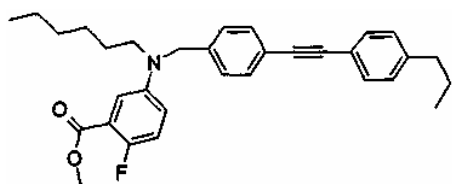
Стадія d) Одержання солі 2-фтор-5-[[4-((4-фторфеніл)етиніл)бензил]-(гексил)аміно]-бензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 24, використовуючи 2-фтор-5-[(4-[(4-фторфеніл)етиніл]бензил)-(гексил)аміно]бензойну кислоту (126мг; 0,28ммоль) та N-метил-D-глюкамін (55мг; 0,28ммоль), і виділяли у вигляді бежевого порошку (126мг, кількісний вихід). Rt: 5,83хв (чистота: 97,7%), LC/MS: M^+ (ESI): 448,3, M (ESI): 446,0, Rt: 5,45хв (чистота: 99,4%). Елементний аналіз: обчислено для $C_{28}H_{27}NO_2F_2 \cdot C_7H_{17}NO_5 \cdot 3H_2O$: обчислено С 60,33; Н 7,23; N 4,02%; знайдено: С 60,21; Н 6,96; N 3,84%.

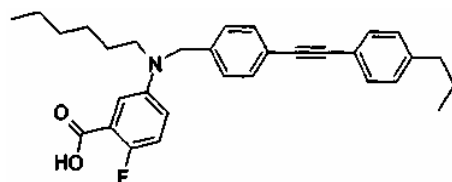
Приклад 47: 2-фтор-5-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)-бензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

Стадія а) Одержання метил-2-фтор-5-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)бензоату



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 46, стадія b), використовуючи метил-2-фтор-5-(гексиламіно)бензоат (250мг; 0,99ммоль) та 4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензальдегід (368мг; 1,48ммоль, проміжна сполука, яка може бути одержана за методиками, розкритими у [EP 03103780.7]). Після очищення одержаного неочищеного продукту (407мг) препаративною РХВЕ з використанням колонки Х-Тегга одержували 152мг (32%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді бежевого порошку. РХВЕ, Rt: 6,53хв (чистота: 98,6%), LC/MS, M^+ (ESI): 486,5. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,50 (m, 1H), 7,42 (d, J=1,9Гц, 2H), 7,40 (d, J=2,1Гц, 2H), 7,13 (d, J=5,5Гц, 2H), 7,11 (d, J=5,7Гц, 2H), 6,99 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 2,57 (t, J=7,6Гц, 2H), 1,55-1,68 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 0,91 (t, J=7,4Гц, 3H), 0,85 (t, J=6,7Гц, 3H).

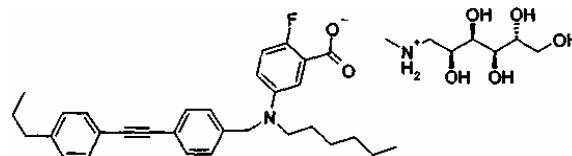
Стадія b) Одержання 2-фтор-5-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)-бензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 36, стадія c), використовуючи метил-2-фтор-5-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)бензоат (152мг; 0,31ммоль), та виділяли у вигляді світло-жовтого порошку (120мг, 97%). РХВЕ, Rt: 5,93хв (чистота: 97,2%), LC/MS, M^+ (ESI): 472,3, M (ESI): 470,2. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,44 (d, J=8,5Гц, 2H), 7,41 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,14 (t, J=8,1Гц, 4H), 6,96 (t, J=9,9Гц, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,39

(t, J=7,6Гц, 2H), 2,57 (t, J=7,6Гц, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,29 (m, 6H), 0,91 (t, J=7,3Гц, 3H), 0,87 (t, J=6,4Гц, 3H).

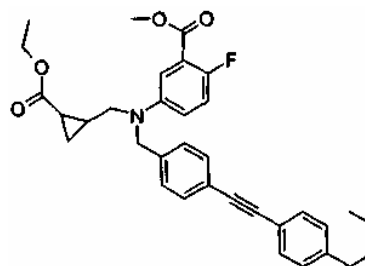
Стадія c) Одержання солі 2-фтор-5-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)бензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 24, використовуючи 2-фтор-5-(гексил{4-[(4-пропілфеніл)етиніл]бензил}аміно)бензойну кислоту (120мг; 0,25ммоль) та N-метил-D-глюкамін (49,7мг; 0,25ммоль), та виділяли у вигляді білого порошку (148мг, 87%). Rt: 5,83хв (чистота: 97,7%), LC/MS: M (ESI): 470,3. Елементний аналіз: обчислено для $C_{31}H_{34}NO_2F \cdot C_7H_{17}NO_5 \cdot 1,5H_2O$: обчислено С 65,78; Н 7,84; N 4,04%; знайдено: С 65,78; Н 7,62; N 3,99%.

Приклад 48: 5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил][(2-карбоксипропіл)метил]аміно)-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

Стадія а) Одержання метил-5-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил{[2-(етоксикарбоніл)циклопропіл]метил}аміно)-2-фторбензоату

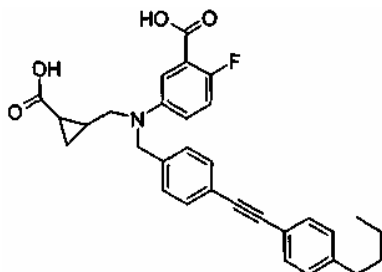


До розчину метил-5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил)аміно)-2-фторбензоату (500мг; 1,20ммоль) у безводному DCE (30мл) додавали етил-2-форміл-1-циклопропанкарбоксилат (Aldrich, 0,40мл; 3,01ммоль) та триацетоксиборгідрид (382мг; 1,81ммоль). Одержану суміш перемішували при 50°C у атмосфері азоту протягом 4год. Реакційну суміш виливали у насичений розчин $NaHCO_3$ (50мл) та екстрагували DCM (2x50мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (100мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували, видаляли розчинники під зниженим тиском, і одержували 872мг продукту. Після очищення цього неочищеного продукту флеш-хроматографією на силікагелі (с-Hex/EtOAc, градієнт від 95:5 до 90:10) одержували 340мг (65%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла. РХВЕ, Rt: 6,06хв (чистота=96,2%). LC/MS, M^+ (ESI): 542,3. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,43 (t, J=8,5Гц, 4H), 7,32 (m, 1H), 7,22 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,15 (d, J=7,9Гц, 2H), 6,93 (m,

121

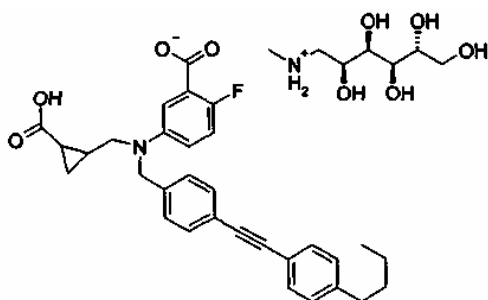
2H), 4,54 (s, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,61 (t, J=7,5Гц, 2H), 1,32-1,58 (m, 7H), 1,24 (t, J=7,0Гц, 3H), 0,92 (t, J=7,3Гц, 3H), 0,88 (m, 1H).

Стадія б) Одержання 5-{{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}[(2-карбоксициклопропіл)метил]аміно}-2-фторбензойної кислоти



До розчину метил-5-{{4-[(4-етилфеніл)етиніл]бензил}[(2-етоксикарбоніл)циклопропіл]метил]аміно}-2-фторбензоату (340мг; 0,63ммоль) у безводному THF (5мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (64мг; 1,54ммоль) та воду (7мл). Реакційну суміш перемішували у мікрохвильовій печі при 100°C протягом 2500с. Потім додавали водний розчин HCl (1н.), і одержаний залишок екстрагували EtOAc (2×100мл). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом (60мл), сушили над сульфатом магнію, видаляли розчинник під зниженим тиском, і одержували 230мг (73%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PXBE, Rt: 4,99хв (чистота=99,5%). LC/MS: M⁺(ESI): 498,2. ¹H ЯМР (MeOD) δ: 7,46 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,41 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,21 (d, J=7,9Гц, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,44 (m, ш), 2,65 (t, J=7,5Гц, 2H), 1,65 (m, 3H), 1,35 (m, 3H), 1,15 (m, 1H), 0,95 (m, 4H), 3,59 (m, 1H), 7,05 (m, 2H).

Стадія с) Одержання солі 5-{{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}[(2-карбоксициклопропіл)метил]аміно}-2-фторбензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



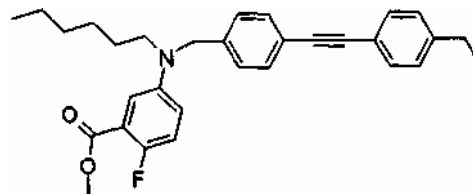
До розчину 5-{{4-[(4-етилфеніл)етиніл]бензил}[(2-карбоксициклопропіл)метил]аміно}-2-фторбензойної кислоти (215мг; 0,43ммоль) у MeOH (10мл), додавали розчин N-метил-D-глюкаміну (84мг; 0,43ммоль) у воді (5мл). Додавали воду (20мл), одержаний розчин ліофілізували, і одержували 240мг (кількісний вихід) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. PXBE, Rt: 4,99хв

85405

(чистота=99,13%). LC/MS: M⁺(ESI): 498,3. Елементний аналіз: обчислено для C₃₁H₃₀NO₄F·C₇H₁₇NO₅·H₂O: обчислено C 64,03; H 6,93; N 3,93%; знайдено: C 64,35; H 7,17; N 3,84%.

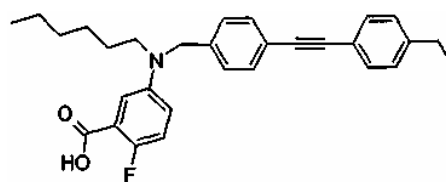
Приклад 49: 5-{{4-[(4-етилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно}-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

Стадія а) Одержання метил-5-{{4-[(4-етилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно}-2-фторбензоату



До розчину 4-[(4-етилфеніл)етиніл]бензальдегіду (530мг; 2,26ммоль, проміжна сполука, яка може бути одержана за методиками, розкритими у [EP 03103780.7]) у толуолі (35мл) додавали метил-5-аміно-2-фторбензоат (382мг; 2,26ммоль) та AcOH (194мл), і реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником з азеотропним видаленням води до повного витрачання альдегіду (визначено методом ¹H ЯМР аліквотних частин). Толуол випарювали під зниженим тиском, і одержаний залишок розчиняли у DCE (25мл). Гексаналь (Aldrich, 818мкл; 6,79ммоль), оцтову кислоту (194мл) та триацетоксиборгідрид натрію (1,4г, 6,79ммоль) додавали до одержаного розчину, який потім нагрівали при 60°C протягом 3год. Реакційну суміш виливали у насичений розчин NaHCO₃ та екстрагували двічі DCM. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та випарювали, і одержували 1,4г коричневої твердої речовини. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc/c-Hex, градієнт від 97:3 до 95:5) одержували 330мг (30%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PXBE, Rt: 6,27хв (чистота: 61%), LC/MS, M⁺(ESI): 472,2. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,43 (t, J=7,7Гц, 4H), 7,17 (m, 5H), 6,90 (t, J=10,7Гц, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,35 (t, J=7,8Гц, 2H), 2,63 (qd, J=7,5Гц, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,28 (m, 6H), 1,22 (t, J=7,6Гц, 3H), 0,85 (t, J=5,1Гц, 3H).

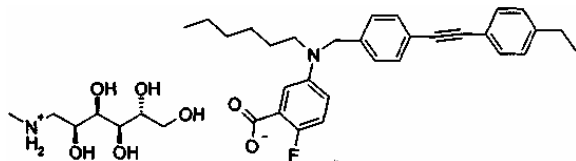
Стадія б) Одержання 5-{{4-[(4-етилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно}-2-фторбензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 36, стадія с), використовуючи метил-5-{{4-[(4-етилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно}-2-фторбензоат

бензил}(гексил)аміно]-2-фторбензоат (320мг; 0,68ммоль), та виділяли у вигляді безбарвного масла (280мг, 90%). PXBE, Rt: 5,67хв (чистота: 98,1%), LC/MS, M⁺(ESI): 456,0. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,47 (t, J=8,7Гц, 4H), 7,31 (m, 1H), 7,18 (m, 4H), 6,97 (t, J=9,8Гц, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,39 (t, J=7,5Гц, 2H), 2,66 (qd, J=7,5Гц, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,33 (m, 6H), 1,24 (t, J=7,5Гц, 3H), 0,92 (t, J=6,4Гц, 3H).

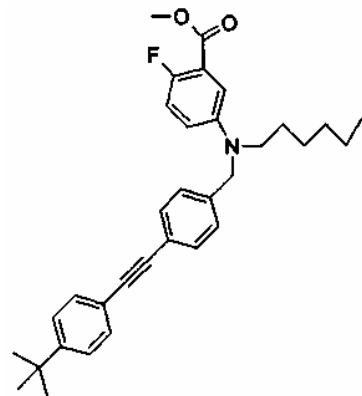
Стадія с) Одержання солі 5-[[4-[(4-етилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно]-2-фторбензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 24, використовуючи 5-[[4-[(4-етилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно]-2-фторбензойну кислоту (280мг; 0,61ммоль), та виділяли у вигляді білого порошку (173мг, 43%). PXBE, Rt: 5,55хв (чистота: 98,8%), LC/MS, M⁺(ESI): 456,2. Елементний аналіз: обчислено для C₃₀H₃₂NO₂F·C₇H₁₇NO₅·H₂O: обчислено C 66,25; H 7,66; N 4,18%; знайдено: C 66,31; H 7,70; N 4,18%.

Приклад 50: 5-[[4-[(4-трет-бутилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно]-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

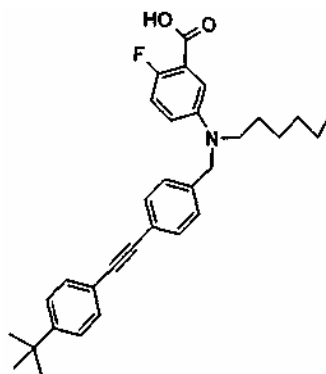
Стадія а) Одержання метил-5-[[4-[(4-трет-бутилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно]-2-фторбензоату



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 49, стадія а), використовуючи 4-[(4-трет-бутилфеніл)етиніл]бензальдегід (500мг; 1,91ммоль, проміжна сполука, яка може бути одержана за методиками, розкритими у [EP 03103780.7]), метил-5-аміно-2-фторбензоат (322мг; 1,91ммоль) та гексаналь (Aldrich, 690мкл; 5,72ммоль). Після очищення одержаного неочищеного продукту (700мг) препаративною PXBE з використанням колонки X-Terra одержували 440мг (46%) вказаної в заголовку спо-

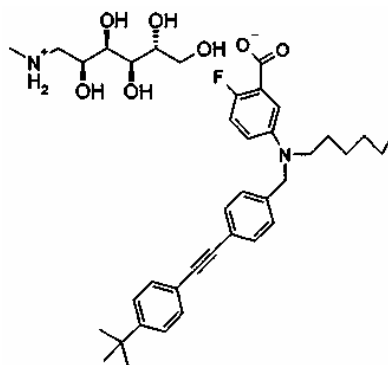
луки у вигляді червоного масла. PXBE, Rt: 6,46хв (чистота=89,9%). LC/MS: M⁺(ESI): 500,3. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,57 (d, J=1,9Гц, 2H), 7,54 (d, J=2,3Гц, 2H), 7,45 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,35-7,20 (m, 3H), 7,04 (t, J=9,6Гц, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,47 (t, J=7,72Гц, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,39 (s, 15H), 0,99 (t, J=6,6Гц, 3H).

Стадія b) Одержання 5-[[4-[(4-трет-бутилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно]-2-фторбензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 36, стадія с), використовуючи метил-5-[[4-[(4-трет-бутилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно]-2-фторбензоат (440мг; 0,88ммоль), та виділяли у вигляді білої твердої речовини (430мг, кількісний вихід). PXBE, Rt: 5,77хв (чистота=98,7%). LC/MS: M⁺(ESI): 484,2. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,38 (m, 5H), 7,29 (m, 3H), 7,12 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,92 (t, J=9,6Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,33 (t, J=7,5Гц, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,25 (m, 15H), 0,80 (t, J=6,9Гц, 3H).

Стадія с) Одержання солі 5-[[4-[(4-трет-бутилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно]-2-фторбензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



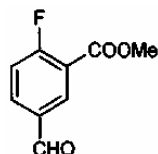
До розчину 5-[[4-[(4-трет-бутилфеніл)етиніл]бензил}(гексил)аміно]-2-фторбензойної кислоти (328мг; 0,68ммоль) у свіжодистильованому THF (10мл), додавали розчин N-метил-D-глюкаміну (133мг; 0,68ммоль) у воді. Додавали воду, одержаний розчин ліофілізували, і одержували 450мг (97,9%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. PXBE, Rt: 5,89хв (чистота=98,3%). LC/MS: M⁺(ESI): 484,2. Елементний аналіз: обчислено для

125

$C_{32}H_{36}NO_2F \cdot C_7H_{17}NO_5 \cdot H_2O$: обчислено С 67,03; Н 7,93; N 4,01%. Знайдено: С 66,95; Н 7,82; N 4,04.

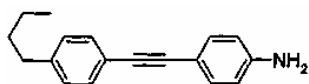
Приклад 51: 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл](гексил)аміно]метил-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

Стадія а) Одержання метил-2-фтор-5-формілбензоату



До розчину 3-бром-4-фторбензальдегіду (Aldrich, 10г, 0,049моль) у безводному DMF (25мл) додавали безводний метанол (40мл), потім TEA (9,9г, 0,0988моль), dppf (Aldrich, 1,36г, 0,00246моль) та ацетат паладію (Aldrich, 0,31г, 0,00138моль). Реакційну суміш нагрівали при 60°C у атмосфері монооксиду вуглецю протягом 20год. Реакційну суміш охолоджували та продували азотом для видалення можливого залишкового розчиненого монооксиду вуглецю. Розчинник видаляли у вакуумі, одержаний залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний ефір/етилацетат, 9:1), і одержували 2г (23%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини разом із 6г вихідного матеріалу, що не прореагував. TLC: петролейний ефір/EtOAc (7:3); R_f =0,7; PXBE: чистота >98%. 1H ЯМР (DMSO) δ : 10,04 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 3,90 (s, 3H).

Стадія б) Одержання 4-[(4-бутилфеніл)етиніл]аніліну

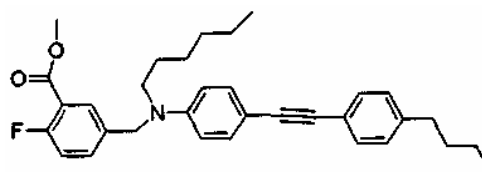


До розчину 4-йоданіліну (20г, 91ммоль, Aldrich) та 1-ет-1-ініл-4-бутилбензолу (16,7г, 105ммоль, Aldrich) у безводному ацетонітрилі (300мл) у атмосфері азоту додавали при перемішуванні CuI (0,83г, 4,3ммоль), TEA (27,7г, 273ммоль), а потім Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3г, 4,3ммоль). Реакційну суміш перемішували при 85°C протягом 24год, а розчинник видаляли під зниженим тиском. Одержаний залишок розводили Et₂O (200мл) та промивали водою, розсолон та сушили (MgSO₄). Розчинник видаляли під зниженим тиском, неочищений продукт очищали хроматографією (петролейний ефір/EtOAc, 4/1), і одержували 11г (47%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. TLC (петролейний ефір/EtOAc, 4/1): R_f =0,35. Чистота за даними PXBE >98%.

Стадія с) Одержання метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл](гексил)аніліно]-метил]-2-фторбензоату

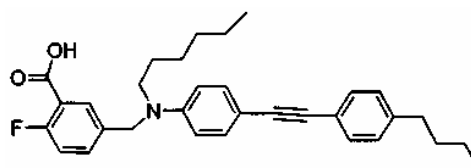
85405

126



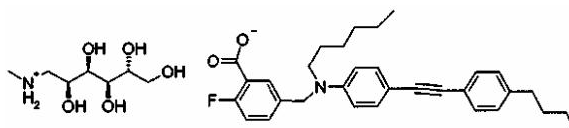
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 49, стадія а), використовуючи метиловий складний ефір 2-фтор-5-формілбензойної кислоти (302мг; 1,66ммоль), 4-(4-бутилфеніл)етиніл-феніламін (413мг; 1,66ммоль) та гексаналь (Aldrich, 600мкл; 4,97ммоль). Після очищення одержаного неочищеного продукту (890мг) флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc/с-Hex, 5:95, а потім 10:90) одержували 700мг (85%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. PXBE, R_t : 6,62хв (чистота: 100%), LC/MS, M^+ (ESI): 500,3. 1H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,75 (dd, J=6,8Гц, 2,3Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,32 (d, J=8,9Гц, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,10 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,05 (dd, J=10,5Гц, 8,6Гц, 1H), 6,58 (d, J=7,9Гц, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,38 (t, J=7,8Гц, 2H), 2,57 (t, J=7,6Гц, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,30 (m, 8H), 0,87 (m, 6H).

Стадія d) Одержання 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл](гексил)аніліно]метил]-2-фторбензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 36, стадія с), використовуючи метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл](гексил)аніліно]метил]-2-фторбензоат (700мг; 1,40ммоль), та виділяли у вигляді оранжевого порошку (566мг, 83%). PXBE, R_t : 6,04хв, (чистота: 99,9%). LC/MS, M^+ (ESI): 486,2, M (ESI): 484,1. 1H ЯМР (CDCl₃) δ : 7,84 (d, J=6,8Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,32 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,58 (d, J=7,9Гц, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,39 (t, J=7,7Гц, 2H), 2,57 (t, J=7,7Гц, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,30 (m, 8H), 0,90 (m, 6H).

Стадія е) Одержання солі 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл](гексил)аніліно]-метил]-2-фторбензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

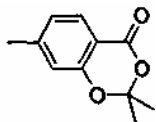


Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 1, стадія g), використовуючи 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл](гексил)аніліно]метил]-2-фторбензойну кислоту (566мг; 1,17ммоль) та N-метил-D-глюкамін (227мг; 1,17ммоль), і виділяли у вигляді білого порошку

(676мг, 88%). PXBE, Rt: 6,08хв (чистота: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 486,2, M'(ESI): 484,2. Елементний аналіз: обчислено для C₃₂H₃₆NO₂F·C₇H₁₁·NO₅·H₂O: обчислено С 67,03; Н 7,93; N 4,01; знайдено: С 66,74; Н 7,91; N 3,98%.

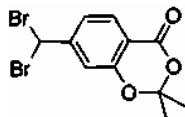
Приклад 52: 4-((3,3-диметилбутаноїл)-4-[(4-гексилфеніл)етиніл]-аніліно)метил)-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

Стадія а) Одержання 2,2,7-триметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону



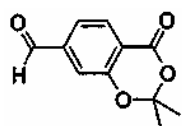
До суспензії 4-метилсаліцилової кислоти (50г, Aldrich) у TFA (320мл) у атмосфері азоту при перемішуванні додавали TFAA (105мл), потім безводний ацетон (60мл). Реакційну суміш нагрівали до 65°C протягом 5год. Після цього додавали ще порцію ацетону (50мл), та продовжували нагрівання протягом 15год. Розчинник видаляли під зниженим тиском, а одержаний залишок розчиняли Et₂O (250мл). Органічний шар промивали 10% водним розчином NaHCO₃ (2×100мл), розсолом та сушили над MgSO₄. Розчинник видаляли під зниженим тиском. Одержаний залишок очищали хроматографією (петролейний ефір/EtOAc 98/2), і одержували 17г (27%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді рідини. TLC (петролейний ефір/EtOAc, 9/1): R_f=0,8.

Стадія б) Одержання 7-(дибромметил)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону



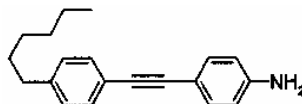
До розчину 2,2,7-триметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону (17,0г, 88ммоль) у CCl₄ (200мл) у атмосфері азоту додавали NBS (34г, 195ммоль), а потім бензоїлпероксид (1,7г). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 12год та охолоджували до кімнатної температури. Одержаний сукцинімід відфільтровували, а розчинник видаляли під зниженим тиском. Одержаний залишок очищали флеш-хроматографією (петролейний ефір/EtOAc, 9/1), і одержували 10г (32%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. TLC (петролейний ефір/ EtOAc, 9/1): R_f=0,7.

Стадія с) Одержання 2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-7-карбальдегіду



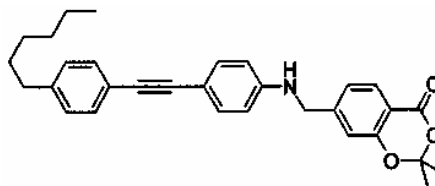
До розчину 7-(дибромметил)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону (6,0г, 17ммоль) у ацетоні (20мл) та воді (40мл) у атмосфері азоту додавали AgNO₃ (6,0г, 35ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14год, а потім фільтрували через шар целіту. Розчинники видаляли під зниженим тиском. Одержаний залишок очищали хроматографією (петролейний ефір/EtOAc 9/1), і одержували 2,0г (57%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. TLC (петролейний ефір/EtOAc, 7/3): R_f=0,7.

Стадія d) Одержання 4-[(4-гексилфеніл)етиніл]аніліну



До розчину 4-йоданіліну (10,0г, 45,6ммоль, Aldrich) та 1-ет-1-ініл-4-гексилбензолу (10,0г, 53,0ммоль, Maybridge) у безводному ацетонітрилі (200мл) у атмосфері азоту при перемішуванні додавали CuI (0,43г, 2,2ммоль), TEA (14,0г, 138ммоль), а потім Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,6г, 2,2ммоль). Реакційну суміш перемішували при 85°C протягом 22год. Розчинник видаляли під зниженим тиском. Одержаний залишок розводили Et₂O (200мл) та промивали водою та розсолом. Органічний шар сушили (MgSO₄), а розчинник видаляли під зниженим тиском. Неочищений продукт очищали хроматографією (петролейний ефір/EtOAc, 4/1), і одержували 11,0г (87%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. TLC (петролейний ефір/EtOAc, 4/1): R_f=0,4. Чистота за даними PXBE >98%.

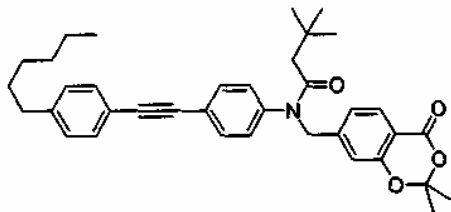
Стадія е) Одержання 7-[(4-[(4-гексилфеніл)етиніл]аніліно)метил)-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону



Розчин 2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-7-карбальдегіду (700мг; 3,38ммоль) та 4-[(4-гексилфеніл)етиніл]аніліну (940мг; 3,38ммоль) у толуолі (40мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 48год з азеотропним видаленням води. Розчинник видаляли під зниженим тиском, і одержаний залишок розчиняли у суміші MeOH (20мл) та THF (20мл). Додавали NaBH₄ (130мг, 3,38ммоль), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8год. Розчинники видаляли під зниженим тиском. Одержаний залишок розчиняли у EtOAc і промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ та розсолом. Органічний шар сушили (Na₂SO₄), розчинник видаляли під зниженим тиском, і одержували коричневе масло. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc:с-Hex, 1:9, а потім 1:4) одержували 466мг (30%) вказаної в за-

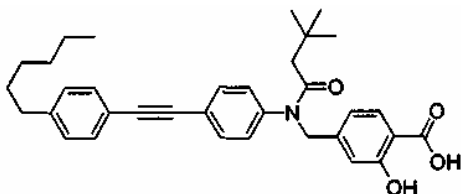
головку сполуки у вигляді світло-жовтого масла. PXBE, Rt: 6,1хв (чистота: 95,6%). LC/MS, M^+ (ESI): 468,0, M (ESI): 466,1.

Стадія f) Одержання N-[(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-7-іл)метил]-N-{4-[(4-гексилфеніл)етиніл]феніл}-3,3-диметилбутанаміду



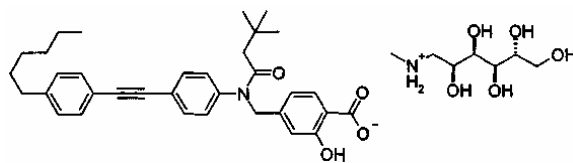
Розчин 7-[(4-[(4-гексилфеніл)етиніл]аніліно)метил]-2,2-диметил-4Н-1,3-бензодіоксин-4-ону (227мг; 0,49ммоль) у безводному THF (15,00мл) охолоджували до 0°C. Додавали DIEA (0,20мл; 0,58ммоль) та трет-бутил-ацетилхлорид (0,15мл; 0,53ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли під зниженим тиском, і одержаний залишок розчиняли у Et₂O. Органічний шар промивали водним розчином HCl (1-н.), насиченим водним розчином NaHCO₃ та розсоллом. Органічний шар сушили (MgSO₄), а розчинник видаляли під зниженим тиском. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc:с-Гекс, 1:4) одержували 215мг (78%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого масла. PXBE, Rt: 6,5хв (чистота: 100%). LC/MS, M^+ (ESI): 566,1.

Стадія g) Одержання 4-[(3,3-диметилбутаноїл)-4-[(4-гексилфеніл)етиніл]-аніліно]метил]-2-гідроксибензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 19, стадія с), використовуючи N-[(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-7-іл)метил]-N-{4-[(4-гексилфеніл)етиніл]феніл}-3,3-диметил-бутанамід (215мг; 0,38ммоль). Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді бежевої твердої речовини (170мг, 85%). PXBE, Rt: 6,3хв (чистота: 98,9%). LC/MS, M^+ (ESI): 526,4, M (ESI): 524,3.

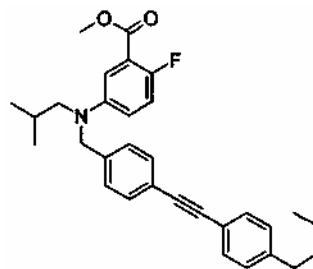
Стадія h) Одержання солі 4-[(3,3-диметилбутаном)-4-[(4-гексилфеніл)-етиніл]аніліно]метил]-2-гідроксибензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 1, стадія g), використовуючи 4-[(3,3-диметилбутаноїл)-4-[(4-гексилфеніл)етиніл]аніліно]метил]-2-гідроксибензойну кислоту (170мг; 0,32ммоль) та N-метил-D-глюкамін (63мг; 0,32ммоль). Вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді бежевого порошку (199мг, 85%). PXBE, Rt: 6,3хв (чистота: 98,8%). LC/MS, M^+ (ESI): 526,3, M (ESI): 524,1.

Приклад 53: 5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил)(ізобутил)аміно]-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

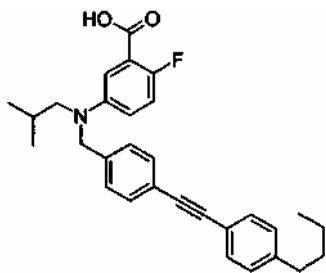
Стадія а) Одержання метил-5-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил)-(ізобутил)аміно]-2-фторбензоату



До розчину метил-5-[(4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил)аміно]-2-фторбензоату (300мг; 0,72ммоль) у DCE (15мл) додавали ізобутиральдегід (Aldrich, 0,16мл; 1,81ммоль) та триацетоксиборгідрид натрію (229мг; 1,08ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60°C у атмосфері азоту протягом 4год. Одержану суміш виливали у NaHCO₃ (100мл), потім продукт екстрагували DCM (2×100мл), промивали розсоллом (100мл), сушили над сульфатом магнію та фільтрували. Розчинники видаляли під зниженим тиском. Після очищення цього неочищеного продукту флеш-хроматографією на силікагелі (с-Гекс/EtOAc, градієнт 8:2-5:5-3:7), а потім препаративною PXBE з використанням колонки X-Terra, одержували 62мг (19%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді коричневого масла. PXBE: 6,19хв (чистота=96,4%), LC/MS: M^+ (ESI): 472,4. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,44 (d, J=5,6Гц, 2H), 7,41 (d, J=5,3Гц, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,14 (t, J=7,5Гц, 4H), 6,94 (t, J=9,6Гц, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,25 (d, J=7,2Гц, 2H), 2,61 (t, J=7,7Гц, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), (s, J=7,4Гц, 2H), 0,95 (m, 9H).

Стадія b) Одержання метил-5-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил)-(ізобутил)аміно]-2-фторбензойної кислоти

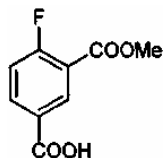
131



До розчину метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](ізобутил)аміно]-2-фторбензоату (62мг; 0,13ммоль) у THF (3мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (49мг; 1,17ммоль) та воду (2мл). Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 2500с у мікрохвильовій печі. Одержану суміш виливали у HCl (1-н., 10мл) та екстрагували EtOAc (2×25мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон (50мл), сушили над сульфатом магнію та фільтрували. Розчинник видаляли під зниженим тиском, і одержували 40мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді оранжевої твердої речовини. PXBE: Rt=5,8хв (чистота=93,49%), LC/MS: M(ESI): 456,2. ¹H ЯМР (MeOD) δ: 7,43 (t, J=8,5Гц, 4H), 7,35 (m, 1H), 7,14 (d, J=7,9Гц, 4H), 6,96 (t, J=9,9Гц, 1H), 7,85 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,24 (d, J=7,2Гц, 2H), 2,61 (t, J=7,7Гц, 2H), 2,1 (m, 1H), 1,59 (q, J=7,6Гц, 2H), 1,31 (m, 2H), 0,95 (m, 10H).

Приклад 54: 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-карбоніл]-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

Стадія а) Одержання 4-фтор-3-(метоксикарбоніл)бензойної кислоти

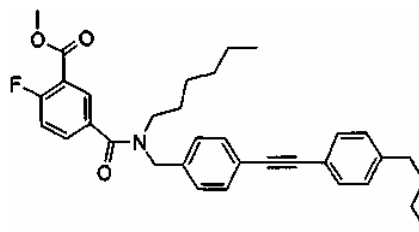


До розчину метил-2-фтор-5-формілбензоату (2г, 0,0109ммоль) у безводному DMF (75мл) додавали оксон (Aldrich, 6,75г, 0,0109ммоль), і перемішували реакційну суміш протягом 3год при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш гасили додаванням 1,5М HCl (50мл), а продукт екстрагували етилацетатом (2×50мл). Об'єднані органічні шари промивали водою, розсолон, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та випарювали, і одержували 1,7г (78%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. TLC: хлороформ/метанол (9/1), R_f=0,2, чистота за даними PXBE >99%. ¹H ЯМР (DMSO) δ: 8,44 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 3,88 (s, 1H).

Стадія б) Одержання метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]карбоніл]-2-фторбензоату

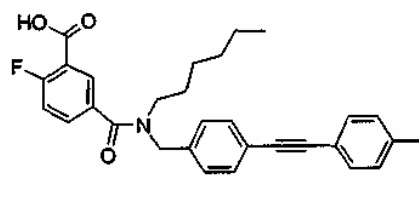
85405

132



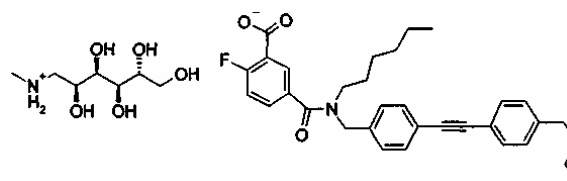
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 19, стадія с), використовуючи 3-метиловий складний ефір 4-фтор-ізофталевої кислоти (199мг; 1,01ммоль), EDC·HCl (212мг; 1,11ммоль) та N-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]-1-гексамін (350мг, 1,01ммоль). Після очищення одержаного неочищеного продукту (503мг) флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc/с-Hex, 20:80) одержували 394мг (74%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла. PXBE, Rt: 6,19хв (чистота: 99,8%), LC/MS, M⁺(ESI): 528,4. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,99 (d, J=5,1Гц, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,49 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,42 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,15 (d, J=8,1Гц, 4H), 4,73 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,44 (s, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,60 (t, J=7,6Гц, 2H), 1,35 (m, 4H), 1,08-1,37 (m, 8H), 0,90 (t, J=7,3Гц, 3H), 0,83 (m, 3H).

Стадія с) Одержання 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]-карбоніл]-2-фторбензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 36, стадія с), використовуючи метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]карбоніл]-2-фторбензоат (394мг; 0,75ммоль), та виділяли у вигляді безбарвного масла (364мг, 95%). PXBE, Rt: 5,66хв (чистота: 97,7%), LC/MS, M(ESI): 512,2, M⁺(ESI): 514,4, ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,06 (dd, J=6,8Гц, 2,3Гц, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,50 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,42 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,14 (d, J=8,1Гц, 4H), 4,75 (s, 5H), 4,52 (s, 5H), 3,48 (s, 5H), 3,13 (s, 5H), 2,59 (t, J=7,8Гц, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,19-1,41 (m, 10H), 0,91 (t, J=7,3Гц, 3H), 0,82 (m, 3H).

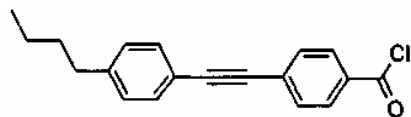
Стадія d) Одержання солі 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил](гексил)аміно]карбоніл]-2-фторбензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 24, використовуючи 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил]-(гексил)аміно]карбоніл]-2-фторбензойну кислоту (360мг; 0,70ммоль) та N-метил-D-глюкамін (136мг; 0,70ммоль). Її виділяли у вигляді білого порошку (470мг, 94,6%). PXBE, Rt: 5,63хв (чистота: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 514,3, M⁺(ESI): 512,3. Елементний аналіз: обчислено для C₃₃H₃₆NO₃F·C₇H₁₇NO₅·1,6H₂O обчислено С 65,13; Н 7,68; N 3,80%. Знайдено: С 65,08; Н 7,72; N 3,76.

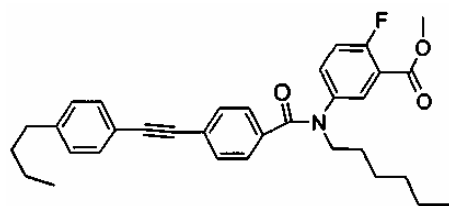
Приклад 55: 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

Стадія а) Одержання 4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїлхлориду



До розчину 4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензойної кислоти (300мг; 1,08ммоль) у безводному толуолі (10мл) додавали тіонілхлорид (0,39мл; 5,39ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 60°C у атмосфері азоту. Розчинник та тіонілхлорид видаляли під зниженим тиском, і одержували 296мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді зеленої твердої речовини. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,09 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,62 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,47 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,19 (d, J=8,3Гц, 2H), 2,64 (t, J=8,7Гц, 2H), 1,61 (q, J=7,6Гц, 2H), 1,37 (q, J=7,8Гц, 2H), 0,93 (t, J=7,3Гц, 3H).

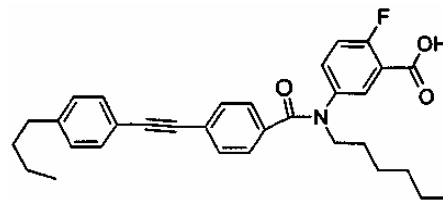
Стадія b) Одержання метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)-аміно]-2-фторбензоату



До розчину метил-2-фтор-5-(гексиламіно)бензоату (185мг; 0,73ммоль) у THF (15мл) додавали 4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїлхлорид (260мг; 0,88ммоль), DIEA (0,15мл; 0,88ммоль) та DMAP (20мг). Одержану суміш перемішували при 60°C у атмосфері азоту протягом 1год. Потім її розводили DCM (100мл), промивали HCl (0,1-н., 50мл) та насиченим розчином NaHCO₃ (100мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та видаляли розчинник під зниженим тиском, і одержували 480мг коричневої твердої речовини. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (с-Hex/EtOAc, 90:10) одержували 170мг (45,3%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді

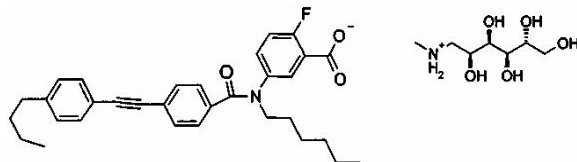
білої твердої речовини. PXBE, Rt: 6,14хв (чистота=99,5%). LC/MS: M⁺(ESI): 514,3.

Стадія с) Одержання 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]-2-фторбензойної кислоти



До розчину метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]-2-фторбензоату (170мг; 0,33ммоль) у THF (7мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (139мг; 3,31ммоль) та воду (3мл). Реакційну суміш перемішували у мікрохвильовій печі при 100°C протягом 2500с. Потім додавали водний розчин HCl (1-н.), і одержану суміш екстрагували EtOAc (2×50мл). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, видаляли розчинник під зниженим тиском, і одержували 147мг (88,9%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини. PXBE, Rt: 5,54хв (чистота=98,4%), LC/MS: M⁺(ESI): 498,3. ¹H ЯМР (MeOD) δ: 7,61 (m, 1H), 7,29 (d, J=7,9Гц, 5H), 7,22 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,08 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,03 (s, 1H), 3,8 (m, 2H), 2,52 (t, J=7,5Гц, 2H), 1,49 (q, J=7,4Гц, 4H), 1,25 (m, 8H), 0,82 (m, 6H).

Стадія d) Одержання солі 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл]-(гексил)аміно]-2-фторбензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

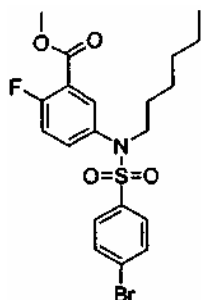


До розчину 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]-2-фторбензойної кислоти (147мг; 0,29ммоль) у MeOH (5мл) додавали розчин N-метил-D-глюкаміну (57мг; 0,29ммоль) у воді. Одержаний розчин ліофілізували, і одержували 137мг (93,2%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. PXBE, Rt: 5,53хв (чистота=99,1%), LC/MS: M⁺(ESI): 498,2. Елементний аналіз: обчислено для C₃₂H₃₄NO₃F·C₇H₁₇NO₅·1,5H₂O: обчислено С 64,89; Н 7,54; N 3,88%; знайдено: С 64,89; Н 7,70; N 4,17%.

Приклад 56: 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл]сульфоніл](гексил)-аміно]-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

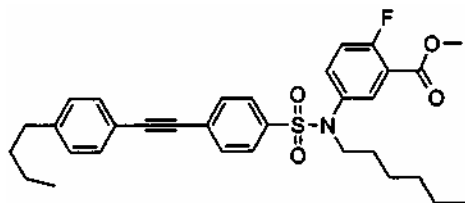
Стадія а) Одержання метил-5-[[4-бромфеніл]сульфоніл](гексил)аміно]-2-фторбензоату

135



До розчину метил-2-фтор-5-(гексиламіно)бензоату (800мг; 3,16ммоль) у безводному DCM (50мл) додавали 4-бромбензолсульфонілхлорид (807мг; 3,16ммоль) та TEA (0,53мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 25°C у атмосфері азоту. Потім одержану суміш виливали у насичений розчин NaHCO_3 та екстрагували DCM (2×200мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином NH_4Cl , потім розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували, видаляли розчинник під зниженим тиском, і одержували коричневу піну. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (с-Hex/EtOAc, 95:5, а потім 90:10) одержували 1,0г (67,4%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної піни. PXBE, Rt: 5,23хв (чистота=97,13%). LC/MS, M^+ (ESI): 272,1. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,63 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,43 (d, J=9,2Гц, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,13 (t, J=9,2Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,49 (t, J=6,97Гц, 2H), 1,25 (m, 8H), 0,85 (t, J=6,8Гц, 3H).

Стадія b) Одержання метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл]сульфоніл](гексил)аміно]-2-фторбензоату

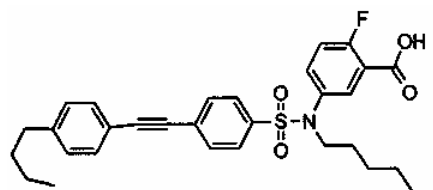


До розчину метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл]сульфоніл](гексил)аміно]-2-фторбензоату (400мг; 0,85ммоль) у DMF (15мл) у атмосфері азоту додавали (п-бутилфеніл)ацетилен (0,16мл; 0,93ммоль), хлорид біс(трифенілфосфін)-паладію (29,7мг; 0,04ммоль), трифенілфосфін (44,4мг; 0,17ммоль), йодид міді (8,1мг; 0,04ммоль) та TEA (0,35мл; 2,54ммоль). Реакційну суміш перемішували у мікрохвильовій печі при 120°C протягом 1500с. Потім суміш розводили Et_2O (75мл), і одержаний осад відфільтрували. Фільтрат промивали 1-н. розчином HCl та розсоллом. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, і розчинник видаляли під зниженим тиском. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (с-Hex/EtOAc, 95:5, а потім 90:10) одержували 207мг (44,5%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни. PXBE, Rt: 6,17хв (чистота=98,5%). LC/MS: M^+ (ESI): 500,3. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,55 (m, 6H), 7,32 (m, 1H), 7,10 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,52 (t, J=6,9Гц, 2H), 2,63 (t, J=7,9Гц, 2H), 1,30 (m, 12H), 0,95 (m, 3H), 0,85 (t, 3H).

85405

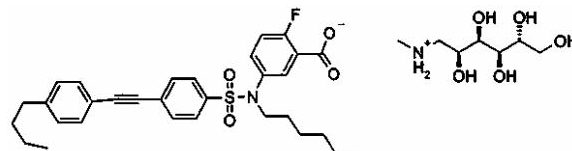
136

Стадія c) Одержання 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл]сульфоніл](гексил)аміно]-2-фторбензойної кислоти



До розчину метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл]сульфоніл](гексил)аміно]-2-фторбензоату (207мг; 0,38ммоль) у безводному THF (7мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (158мг; 3,77ммоль) та воду (3мл). Реакційну суміш перемішували у мікрохвильовій печі при 100°C протягом 2500с. Потім додавали водний розчин HCl (1-н.), і одержану суміш екстрагували EtOAc (2×50мл). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, видаляли розчинник під зниженим тиском, і одержували 185мг (91,7%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді коричневої піни. PXBE, Rt: 5,71хв (чистота=98,5%). LC/MS, M^+ (ESI): 534,3. ^1H ЯМР (MeOD) δ : 7,66 (d, J=8,66Гц, 2H), 7,58 (d, J=8,66Гц, 3H), 7,46 (d, J=7,91Гц, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,23 (m, 3H), 3,61 (m, 3H), 2,66 (t, J=7,53Гц, 2H), 1,63 (qt, J=7,34Гц, 2H), 1,35 (m, 12H), 0,96 (t, J=7,91Гц, 3H), 0,87 (t, J=6,97Гц, 3H).

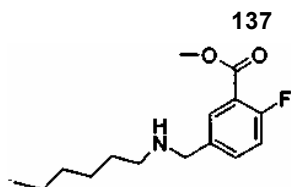
Стадія d) Одержання солі 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл]сульфоніл](гексил)аміно]-2-фторбензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



До розчину метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]феніл]сульфоніл](гексил)аміно]-2-фторбензойної кислоти (180мг; 0,34ммоль) у MeOH (7мл) додавали розчин N-метил-D-глюкаміну (66мг; 0,34ммоль) у воді (20мл). Одержаний розчин ліофілізували, і одержували 195мг (79,4%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. PXBE, Rt: 5,72хв (чистота=98,50%). LC/MS, M^+ (ESI): 536,2. Елементний аналіз: обчислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{NO}_4\text{SF} \cdot \text{C}_7\text{H}_{17}\text{NO}_5 \cdot 1,6\text{H}_2\text{O}$: обчислено С 60,08; Н 7,19; N 3,69%; знайдено: С 59,93; Н 7,11; N 3,82%.

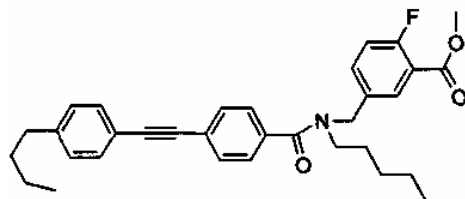
Приклад 57: 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]метил]-2-фторбензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

Стадія a) Одержання метил-2-фтор-5-[(гексиламіно)метил]бензоату



До розчину метилового складного ефіру 2-фтор-5-формілбензойної кислоти (1,0г; 5,49ммоль) у безводному DCE (50мл) додавали гексиламін (Aldrich, 0,87мл; 6,59ммоль), триацетоксиборгідрид (1,74г; 8,24ммоль) та оцтову кислоту (0,47мл; 8,24ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту протягом 5год. Потім суміш виливали у насичений розчин NaHCO_3 та екстрагували DCM ($2 \times 200\text{мл}$). Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та видаляли розчинник під зниженим тиском. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (DCM/MeOH/ NH_4OH , 98:2:0,1) одержували 920мг (63%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни. PXBE, Rt: 2,34хв (чистота=94,9%), LC/MS: M^+ (ESI): 268,1. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,8 (dd, $J=2,2$, 8,2Гц, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,00 (dd, $J=8,2$, 2,2Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 2,58 (t, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,46 (qt, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,22 (m, 6H), 0,86 (t, $J=6,7$ Гц, 3H).

Стадія b) Одержання метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)-аміно]метил]-2-фторбензоату

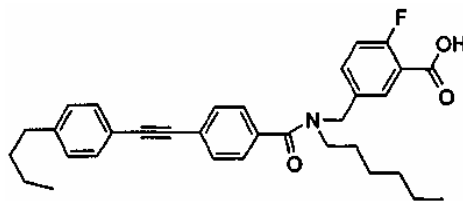


До розчину 4-(4-бутилфеніл)етиніл)бензойної кислоти (312мг; 1,12ммоль) у DCM (15мл) додавали HOBT (181мг; 1,35ммоль), EDC-HCl (258мг; 1,35ммоль) та DIEA (362мг; 2,81ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 10хв при кімнатній температурі у атмосфері азоту, після чого додавали метил-2-фтор-5-[(гексиламіно)метил]бензоат (300мг; 1,12ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при 25°C у атмосфері азоту протягом ночі. Розводили її DCM (100мл) та виливали у NaOH (1-н., 75мл). Органічний шар промивали розсолон (100мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували, та видаляли розчинник під зниженим тиском. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (с-Hex/EtOAc, градієнт від 9:1 до 1:1) одержували 350мг (59%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. PXBE, Rt: 6,19хв (чистота=99,7%). LC/MS, M^+ (ESI): 528,3. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,91 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,41 (m, 4H), 7,15 (m, 3H), 4,72 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,61 (t, $J=5,5$ Гц, 2H), 1,59 (qt, $J=7,7$ Гц, 2H), 1,2 (m, 10H), 0,92 (t, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,8 (m, 3H).

Стадія c) Одержання 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)-аміно]метил]-2-фторбензойної кислоти

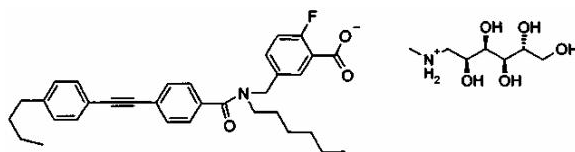
85405

138



До розчину метил-5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]-метил]-2-фторбензоату (350мг; 0,66ммоль) у THF (7мл) додавали моногідрид гідроксиду літію (278мг; 6,63ммоль) та воду (3мл). Реакційну суміш перемішували у мікрохвильовій печі при 100°C протягом 2500с. Потім додавали водний розчин HCl (1-н., 10мл), а одержану суміш екстрагували EtOAc ($2 \times 50\text{мл}$). Об'єднані органічні шари промивали розсолон (100мл), сушили над сульфатом магнію, видаляли розчинник під зниженим тиском, і одержували 316мг (93%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла. PXBE, Rt: 5,64хв (чистота=98,7%). LC/MS: M^+ (ESI): 514, ^1H ЯМР (MeOD) δ : 7,88 (m, 1H), 7,50 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,33 (d, $J=9,0$ Гц, 5H), 7,1 (d, $J=7,9$ Гц, 3H), 4,78 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 2,54 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,51 (q, $J=7,6$ Гц, 5H), 1,38 (s, 3H), 1,14 (t, $J=7,16$ Гц, 4H), 1,02 (m, 3H).

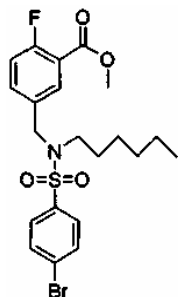
Стадія d) Одержання солі 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)-аміно]метил]-2-фторбензойної кислоти з N-метил-S-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



До розчину 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл](гексил)аміно]метил]-2-фторбензойної кислоти (316мг; 0,62ммоль) у MeOH (5мл) додавали розчин N-метил-D-глюкаміну (120мг; 0,62ммоль) у воді. Одержаний розчин ліофілізували, і одержували 312мг (71%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. PXBE, Rt: 6,19хв (чистота=99,7%), LC/MS: M^+ (ESI): 514,5. Елементний аналіз обчислено для $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{NO}_3\text{F} \cdot \text{C}_7\text{H}_{17}\text{NO}_5 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$: C 62,24; H 7,83; N 3,63; знайдено: C 62,51; H 7,54; N 3,79.

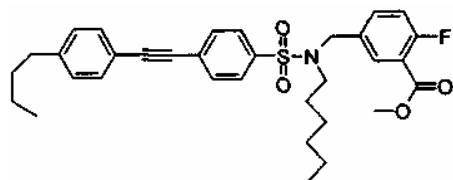
Приклад 58: 5-[[4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл]феніл]сульфоніл](гексил)-аміно]метил]-2-фторбензойна кислота

Стадія a) Одержання метил-5-[[4-[(4-бромфеніл)сульфоніл](гексил)аміно]метил]-2-фторбензоату



До розчину метил-2-фтор-5-((гексиламіно)метил)бензоату у DCM (13мл) додавали 4-бромбензолсульфонілхлорид (200мг; 0,79ммоль) та TEA (0,13мл; 0,94ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год у атмосфері азоту. Одержану суміш виливали у насичений розчин NaHCO_3 та екстрагували DCM ($2 \times 100\text{мл}$). Потім об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином NH_4Cl (150мл) та розсолом (150мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували, а розчинник видаляли під зниженим тиском. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (с-Hex/EtOAc, 95:5) одержували 96мг (25%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла. PXBE, Rt: 5,13хв (чистота=99,1%). LC/MS: M^+ (ESI): 486,23. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,78 (m, 1H), 7,72 (m, 4H), 7,55 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,09 (t, J=7,5Гц, 2H), 1,85-1,05 (m, 8H), 0,81 (t, J=6,9Гц, 3H).

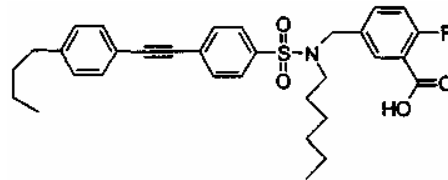
Стадія b) Одержання метил-5-(((4-(4-бутилфеніл)етиніл)феніл)-сульфоніл)(гексил)аміно]метил]-2-фторбензоату



До розчину метил-5-(((4-бромфеніл)сульфоніл)(гексил)аміно]метил]-2-фторбензоату (96мг; 0,20ммоль) у DMF (5мл) додавали (Aldrich, n-бутилфенілацетилен (31мг; 0,20ммоль), хлорид бис(трифенілфосфін)-паладію(II) (6,9мг; 0,01ммоль), йодид міді (I) (1,9мг; 0,01ммоль), трифенілфосфін (10,4мг; 0,04ммоль) та TEA (0,08мл; 0,59ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 1500с при 150°C у мікрохвильовій печі. Потім суміш розводили Et_2O (50мл), і одержаний осад відфільтрували. Фільтрат промивали 1-н. розчином HCl та розсолом (75мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію, та видаляли розчинник під зниженим тиском. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (с-Hex:EtOAc, 9:1, а потім 1:1) одержували 66мг (63,3%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PXBE: Rt=6,12хв (чистота=99,6%). LC/MS: M^+ (ESI): 564,4. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,79 (d, J=8,3Гц, 3H), 7,64 (d, J=8,7Гц, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,46 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,19 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,15 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,11 (t,

J=7,5Гц, 2H), 2,63 (t, J=7,7Гц, 2H), 1,61 (t, J=7,7Гц, 2H), 1,35 (m, 5H), 1,15 (m, 5H), 0,93 (t, J=7,3Гц, 3H), 0,81 (t, J=6,9Гц, 3H).

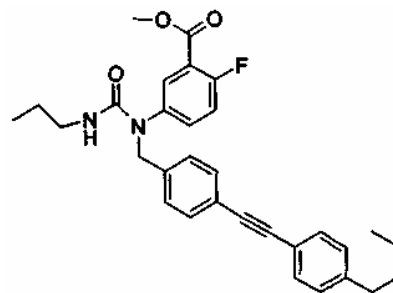
Стадія c) Одержання 5-(((4-(4-бутилфеніл)етиніл)феніл)сульфоніл)-(гексил)аміно]метил]-2-фторбензойної кислоти



До розчину метил-5-(((4-(4-бутилфеніл)етиніл)феніл)сульфоніл)-(гексил)аміно]метил]-2-фторбензоату (66мг; 0,12ммоль) у THF (4мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (49мг; 1,17ммоль) та воду (1мл). Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 2500с у мікрохвильовій печі. Одержану суміш виливали у 1-н. розчин HCl (10мл) та екстрагували EtOAc ($2 \times 75\text{мл}$). Об'єднані органічні шари промивали розсолом (125мл), сушили над сульфатом магнію та фільтрували. Розчинник видаляли під зниженим тиском, і одержували 57мг (88,6%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. PXBE: Rt=5,71хв (чистота=98,9%), LC/MS: M^+ (ESI): 548,3. ^1H ЯМР (MeOD) δ : 7,87 (d, J=8,6Гц, 3H), 7,72 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,48 (d, J=7,9Гц, 2H), 7,22 (d, J=8,2Гц, 2H), 7,18 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,55 (t, J=4,3Гц, 1H), 3,16 (t, J=7,3Гц, 2H), 2,68 (t, J=7,7Гц, 2H), 1,63 (q, J=7,5Гц, 3H), 1,35 (m, 4H), 1,15 (m, 4H), 0,95 (t, J=7,3Гц, 3H), 0,82 (t, J=7,0Гц, 3H).

Приклад 59: 5-((4-(4-бутилфеніл)етиніл)бензил)пропіламінокарбоніл)аміно]-2-фторбензойна кислота

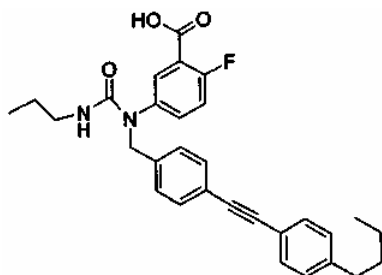
Стадія a) Одержання метил-5-((4-(4-бутилфеніл)етиніл)бензил)пропіламінокарбоніл)аміно]-2-фторбензоату



До розчину метил-5-((4-(4-бутилфеніл)етиніл)бензил)аміно]-2-фторбензоату (150мг; 0,36ммоль) у безводному DCM (12мл) додавали N-пропіл-ізоціанат (Aldrich, 0,39мл; 4,16ммоль). Одержану суміш перемішували при 100°C протягом 1год 30хв у мікрохвильовій печі. Потім реакційну суміш обробляли трис-аміновою смолою (Novabiochem HL, 941мг, вміст активних груп=3,2ммоль/г) та перемішували при кімнатній температурі протягом 3год. Смолу відфільтровували, і одержаний фільтрат випарювали під зниженим тиском. Після очищення флеш-

хроматографією на силікагелі (с-Hex-EtOAc, 90:10) одержували 125мг (69%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. PXBE: Rt=5,88хв (чистота=99,3%), LC/MS: M⁺(ESI): 501,4. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,71 (q, J=3,5Гц, 1H), 7,43 (d, J=1,9Гц, 4H), 7,15 (m, 5H), 7,06 (d, J=9,0Гц, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (t, J=7,7Гц, 2H), 2,61 (t, J=7,7Гц, 2H), 1,7-1,2 (m, 6H), 0,92 (t, J=7,3Гц, 3H), 0,83 (t, J=7,3Гц, 3H).

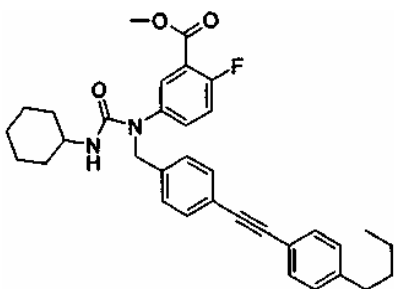
Стадія b) Одержання 5-{{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}}[(пропіламіно)-карбоніл]аміно}-2-фторбензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 58, стадія с), використовуючи метил-5-{{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}}[(пропіламіно)карбоніл]аміно}-2-фторбензоат (115мг; 0,23ммоль). Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді білої твердої речовини (110мг, 98,4%). PXBE, Rt: 5,39хв (чистота: 98,9%). LC/MS, M⁺(ESI): 585,3. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,61 (m, 1H), 7,43 (t, J=7,2Гц, 4H), 7,22 (m, 6H), 3,71 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,09 (t, J=7,3Гц, 2H), 2,63 (t, J=7,5Гц, 2H), 1,59 (q, J=7,7Гц, 2H), 1,38 (m, 4H), 0,95 (t, J=7,3Гц, 2H), 0,86 (t, J=7,5Гц, 2H).

Приклад 60: 5-{{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}}[(циклогексиламіно)-карбоніл]аміно}-2-фторбензойна кислота

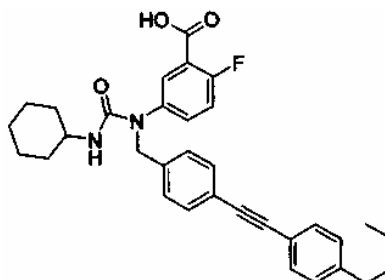
Стадія а) Одержання метил-5-{{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}}[(циклогексиламіно)карбоніл]аміно}-2-фторбензоату



До розчину метил-5-{{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}}аміно}-2-фторбензоату (142мг; 0,34ммоль) у безводному DCM (15мл) додавали циклогексилізоціанат (Aldrich, 0,51мл, 3,93ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 2500с у мікрохвильовій печі. Розчинник видаляли під зниженим тиском, одержаний неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі (с-Hex/EtOAc, градієнт від 9:1 до 1:1), і одержували 65мг (35%) вказа-

ної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла. PXBE: Rt=6,28хв (чистота=99,6%), LC/MS: M⁺(ESI): 541,5. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,65 (dd, J=3,78, 2,65Гц, 1H), 7,35 (d, J=7,5Гц, 4H), 7,08 (m, 6H), 4,77 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 2,54 (t, J=8,1Гц, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,55 (m, 6H), 1,25 (m, 4H), 0,91 (m, 2H), 0,85 (t, 3H).

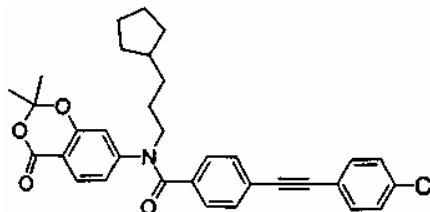
Стадія b) Одержання 5-{{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}}[(циклогексиламіно)карбоніл]аміно}-2-фторбензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 58, стадія с), використовуючи метил-5-{{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}}[(циклогексиламіно)карбоніл]аміно}-2-фторбензоат (65мг; 0,12ммоль), та виділяли у вигляді білої твердої речовини (51мг, 81%). PXBE: Rt=5,74хв (чистота=98,5%), LC/MS: M⁺(ESI): 525,5. ¹H ЯМР (MeOD) δ: 7,62 (m, 1H), 7,41 (t, J=7,7Гц, 4H), 7,21 (m, 6H), 3,58 (m, 2H), 2,63 (t, J=7,5Гц, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,65 (m, 5H), 1,35 (m, 5H), 1,15 (m, 2H), 0,95 (t, J=7,3Гц, 3H).

Приклад 61: 4-{{4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензоїл}}(3-циклопентилпропіл)аміно}-2-гідроксибензойна кислота, сіль із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)

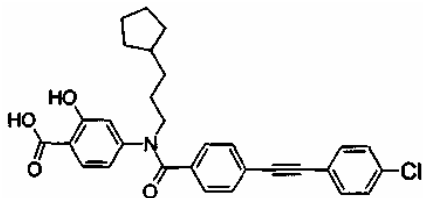
Стадія а) Одержання 4-{{4-[(4-хлорфеніл)етиніл]N-(3-циклопентилпропіл)-N-(2,2-диметил-4-оксо-4H-1,3-бензодіоксин-7-іл)бензамід



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 26, стадія d), використовуючи 4-бром-N-(3-циклопентилпропіл)-N-(2,2-диметил-4-оксо-4H-1,3-бензодіоксин-7-іл)бензамід (437мг, 0,90ммоль) та 4-хлорфенілацетилен (Apollo, 118мг, 0,86ммоль). Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc/с-Hex 20:80) одержували 373мг (80%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої піни. PXBE, Rt: 6,03хв (чистота: 93,6%). LC/MS, M⁺(ESI): 541,9. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,78 (d, J=8,3Гц, 1H), 7,24-7,45 (m, 8H), 6,74 (dd, J=8,4, 2,0Гц, 1H), 6,58

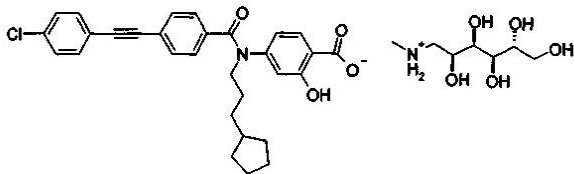
(d, J=1,9Гц, 1H), 3,90 (t, J=7,6Гц, 2H), 1,46-1,86 (m, 9H), 1,40 (s, 6H), 1,36 (m, 2H), 1,03 (m, 2H).

Стадія б) Одержання 4-[[4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензоїл](3-циклопентилпропіл)аміно]-2-гідроксибензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою, описаною у Прикладі 19, стадія с), використовуючи 4-[[4-хлорфеніл)етиніл]-N-(3-циклопентилпропіл)-N-(2,2-диметил-4-оксо-4Н-1,3-бензодіоксин-7-іл)бензамід (374мг, 0,69ммоль). Після очищення одержаного неочищеного продукту препаративною РХВЕ з використанням колонки X-Terra одержували 237мг (68,4%) вказаної в заголовку сполуки. РХВЕ, Rt: 5,71хв (чистота: 94,4%). LC/MS, M⁺(ESI): 521,9. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 10,51 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,7Гц, 1H), 7,27-7,70 (m, 8H), 6,71 (d, J=1,9Гц, 1H), 6,48 (dd, J=1,9, 8,7Гц, 1H), 3,91 (t, J=7,7Гц, 2H), 1,63-1,71 (m, 9H), 1,34 (m, 2H), 1,03 (m, 2H).

Стадія с) Одержання солі 4-[[4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензоїл](3-циклопентилпропіл)аміно]-2-гідроксибензойної кислоти з N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом)



До розчину 4-((3-циклопентилпропіл){4-[(4-хлорфеніл)етиніл]бензоїл}-аміно)-2-гідроксибензойної кислоти (230мг, 0,46ммоль) у MeOH (20мл) додавали розчин N-метил-D-глюкаміну (89мг, 0,46ммоль) у воді (4мл). Додавали воду (20мл), одержаний розчин ліофілізували, і одержували 230мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. РХВЕ, Rt: 5,48хв (чистота: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 502,1, M⁺(ESI): 500,0. Елементний аналіз: обчислено для C₃₀H₂₈NO₄Cl·C₇H₁₇NO₅·1,5H₂O. Обчислено С 61,36; Н 6,68; N 3,87%. Знайдено: С 61,21; Н 6,68; N 3,85%.

Приклад 62: Одержання фармацевтичних композицій

Композиція 1 - Таблетки

Карбонову кислоту формули (I) у вигляді сухо-го порошку змішують із сухим желатиновим в'язким у масовому співвідношенні приблизно 1:2. Додають незначну кількість стеарату магнію як змащувального агента. Суміш формують на таблетувальному пресі у таблетки масою 240-270мг (80-90мг активної сполуки піперазин-2-карбоксаміду в таблетці).

Композиція 2 - Капсули

Карбонову кислоту формули (I) у вигляді сухо-го порошку змішують із крохмалем як розріджувачем у масовому співвідношенні приблизно 1:1. Суміш фасують по 250мг у капсулі (125мг активної сполуки піперазин-2-карбоксаміду у капсулі).

Композиція 3 - Рідина

Карбонову кислоту формули (I), сахарозу та ксантанову камедь змішують, пропускають через сито 10меш за стандартом США (розмір отворів 2мм), після чого змішують із попередньо приготованим розчином мікрокристалічної целюлози та натрієвої карбоксиметилцелюлози (11:89) у воді. Бензоат натрію, ароматизатор та барвник розбавляють водою і додають до суміші при перемішуванні, після чого додають достатню кількість води.

Композиція 4 - Таблетки

Карбонову кислоту формули (I) у вигляді сухо-го порошку змішують із сухим желатиновим в'язким у масовому співвідношенні приблизно 1:2. Додають незначну кількість стеарату магнію як змащувальний агент. Суміш формують на таблетувальному пресі у таблетки масою 300-600мг (150-300мг активної похідної карбонової кислоти).

Лікарська форма 5 - Розчин для ін'єкцій

Карбонову кислоту формули (I) розчиняють у буферованому стерильному сольовому водному розчині для ін'єкцій у концентрації приблизно 5мг/мл.

Приклад 63: Біологічні випробування

Сполуки формули (I) можна піддавати таким випробуванням:

(1) випробування з ферментом РТР;

(2) випробування in vivo на мишах лінії db/db.

(1) Випробування з ферментом РТР (випробування in vitro)

Випробування для визначення інгібувальної активності випробовуваних сполук відносно РТР добре відомі фахівцям. Приклад такого випробування описано нижче.

Метою випробування з ферментом РТР є визначення ступеня інгібування РТР, наприклад, РТР1В, SHP-1, SHP-2 або GLEPP-1, у присутності випробовуваних сполук формули (I). Інгібування характеризується значеннями IC₅₀, які позначають концентрацію випробовуваної сполуки, необхідну для досягнення інгібування 50% згаданих РТР, при застосуванні таких концентрацій субстрату РТР DiFMUP:

- 5мкМ DiFMUP для РТР1В та РТР-H1;

- 20мкМ DiFMUP для SHP-1 та SHP-2;

- 30мкМ DiFMUP для GLEPP-1.

а) Клонування FTP

Клонування та експресію каталітичного домену, наприклад, РТР1В, можна здійснити, як описано в [J. Biol. Chem. 2000, 275(13), pp. 9792-9796].

б) Матеріали та методики

Випробування з DiFMUP дозволяє дослідити опосередковане РТР дефосфорилування DiFMUP (6,8-дифтор-4-метил-умбеліферилфосфату), який є субстратом РТР, з утворенням стійкого продукту його гідролізу - DiFMU (6,8-дифтор-7-гідроксикумарину). Внаслідок досить низького значення рK_a та високого квантового виходу, DiFMU дозволяє з високою чутливістю кількісно визначати активність як кислотних, так і лужних фосфатаз.

Випробування виконували в форматі 96-лункового планшета із застосуванням каталітичного ядра рекомбінантного РТР людини як ферменту та 6,8-дифтор-4-метил-умбеліферилфосфату (DiFMUP, продукт фірми Molecular Probes, D-6567) як субстрату. Сполуки, що підлягали випробуванню, розчиняли в 100% DMSO в концентрації 2мМ. Послідовне розведення випробовуваних сполук (для одержання концентрацій 100мкМ, 30мкМ, 10мкМ, 3мкМ, 1мкМ, 0,3мкМ, 0,1мкМ, 0,03мкМ, 0,01мкМ, 0,001мкМ) виконували 60% DMSO вручну. 8мкл розведеної сполуки або носія (60% DMSO - контроль) вносили в лунки 96-лункового чорного планшета Costar. До розведень сполуки або до носія (внесених у лунки 96-лункового планшета Costar) можна додавати 42мкл людського рекомбінантного ферменту РТР, розведеного у випробувальному буфері (20мМ Трис-НСІ рН 7,5, 0,01% IGEPAL CA-630, 0,1мМ етилендіамінтетраоцтова кислота, 1мМ DL-дитіотреїтол), а потім 50мкл DiFMUP, розведеного у випробувальному буфері. Реакцію проводили протягом 30хв при кімнатній температурі, після чого вимірювали флуоресценцію (інтегральне значення або інтенсивність) на спектрофлуориметрі Perkin-Elmer Victor 2 (збудження 6,8-дифтор-7-гідрокси-кумарину на довжині хвилі 355нм, випромінювання на 460нм, протягом 0,1с). Ступінь інгібування в процентах визначають шляхом вимірювання відносної флуоресценції у відсутності випробовуваної сполуки (інгібітора РТР), тобто для чистого розчинника (5% DMSO). Значення IC₅₀ для інгібування визначали для трьох паралельних проб.

Випробувані сполуки формули (I) мають показник інгібування (що характеризується значеннями IC₅₀) відносно РТР відповідно до варіанта, якому віддається перевага, менше ніж 20мкМ, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, менше ніж 5мкМ.

Наприклад, сполука за Прикладом 8, тобто {4-[[{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}-{[(E)-2-фенілвініл]сульфоніл}аміно)метил]-фенокси}оцтова кислота, має значення IC₅₀ 0,51мкМ відносно РТР1В та IC₅₀ 0,62мкМ відносно GLEPP-1, IC₅₀ 0,82мкМ, 0,80мкМ та 9,64мкМ відносно SHP-1, SHP-2 та РТР-Н1. Сполуки за Прикладами 30 та 35 мають значення IC₅₀ 0,80мкМ та 0,08мкМ відносно РТР1В та IC₅₀ 0,86мкМ та 0,21мкМ відносно GLEPP-1.

(2) Випробування in vivo на мишах типу db/db

Метою описаного нижче випробування є визначення протидіабетичної дії випробовуваних

сполук формули (I) на моделі гікемії, що виникає після приймання їжі у мишей типу db/db in vivo.

Випробування виконували, як описано нижче.

Мишей типу db/db загальною кількістю 18 (вік приблизно 8-9 тижнів; одержані від фірми IFFACREDO, l'Arbreste, France) витримували без їжі протягом 20год.

Формували 2 групи по 6 тварин у кожній:

Група 1: Тваринам вводили (перорально) носій у дозі 10мг/кг (контроль).

Група 2: Тваринам вводили (перорально) випробовувану сполуку формули (I), розчинену у носії, у дозі 20мг/кг.

Після перорального введення сполук формули (I), розчинених або суспендованих у суміші карбоксиметилцелюлози (0,5%), Tween 20 (0,25%) та води як у носії тваринам давали вільний доступ до комерційно доступного корму (D04, UAR, Villemoisson/Orge, France). Діабетичний стан мишей перевіряли шляхом визначення рівня глюкози в крові перед введенням лікарського засобу. Через 4год після введення лікарського засобу визначали рівні глюкози в крові та інсуліну в сироватці крові.

Рівень глюкози в крові визначали за допомогою глюкометра (Precision Q.I.D., Medisense, Abbot, ref. 212,62,31).

Рівень інсуліну визначали із застосуванням комплексу для імуноферментного аналізу (ELISA kit, Crystal CHEM, Ref. INSK R020).

Зміни вмісту глюкози в крові та інсуліну в сироватці крові мишей, які одержували лікарський засіб, виражали в процентах відносно контролю (група 1, миші, які одержували носій).

Пероральне введення тваринам карбонових кислот формули (I) в дозі 30мг/кг спричинило зниження рівня глюкози в крові, викликаного прийманням їжі, приблизно на 20-40%.

Наприклад, при застосуванні сполук за Прикладом 16, тобто 5-[(1-{4-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил}-2-гідроксибензойної кислоти, за Прикладом 19, тобто солі 5-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензил(гексил)аміно]-карбоніл]-2-гідроксибензойної кислоти із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом), та за Прикладом 55, тобто солі 5-[(4-бутилфеніл)етиніл]бензоїл(гексил)аміно]-2-фторбензойної кислоти із N-метил-D-глюкаміном (тобто 1-деокси-1-(метиламіно)глюцитом), визначено наведені нижче значення зниження рівня глюкози в крові, а також рівня інсуліну (різниця у рівнях інсуліну та глюкози, у порівнянні з тваринами групи 1):

Приклад	Група тварин	Зниження рівня глюкози у крові	±СКВ	Зниження рівня інсуліну в сироватці	±СКВ
16	2	37	14	28	9
19	2	20	10	43	10
55	2	46	13	75	7

(СКВ - стандартне відхилення середнього значення).

Перелік посилань

1. American Journal of Medicine, 60, 80 (1976) by Reaven et al.
2. Metabolism, 34, 7 (1985) by Stout et al.

3. Diabetes/Metabolism Reviews, 5, 547 (1989) by Pyorala et al.
4. European Journal of Endocrinology 138, 269-274 (1998) by A. Dunaif.
5. Endocrine Reviews 18(6), 774-800 (1997).

6. Diabetes Care, 14, 173 (1991) by DeFronzo and Ferranninni.
7. J. Mol. Med. 78, 473-482 (2000) by A. Cheng et al.
8. Current Opinion in Drug Discovery & Development 3(5), 527-540 (2000).
9. Molecular and Cellular Biology, 5479-5489 (2000) by Lori Klamman et al.
10. Diabetes, 40, 939 (1991) by McGuire et al.
11. J. Clinical Invest, 84, 976 (1989) by Meyerovitch et al.
12. Metabolism, 44, 1074, (1995) by Sredy et al.
13. Curr. Opin. Chem. Biol, 5(4), 416-23 (2001) by Zhang et al.
14. J. Biol Chem., 275(52), 41439-46 (2000) by Bjorge J.D et al.
15. J. Neurosci. Res., 63(2), 143-150 (2001) by Pathre et al.

16. Mol. Brain. Res., 28(1), 110-16 (1995) by Shock L. P et al.
17. Biochemical Pharmacology, Vol. 60, 877-883, (2000) by Brian P. Kennedy et al.
18. Annu. Rev. Physiol 62, p. 413-437 (2000) by Ahima R. S. et al.
19. Developmental Cell, vol. 2, p. 497-503 (2002).
20. WO 00/35859.
21. WO 00/15213.
22. WO 98/16503.
23. WO 00/35859.
24. WO 03/032999.
25. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11(19), 2589-92).
26. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1975, 1283-1284.
27. J. Org. Chem., 1990, 2034-2044.
28. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2000, 4265-4278.